

УДК 547.728.23

DOI: 10.15372/ChUR2022420

EDN: EAWYBC

## Синтез новых производных усниновой кислоты и изучение их гипогликемических свойств

С. А. БОРИСОВ, О. А. ЛУЗИНА, М. В. ХВОСТОВ, Т. Г. ТОЛСТИКОВА, Н. Ф. САЛАХУТДИНОВ

Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН,  
Новосибирск (Россия)

E-mail: luzina@nioch.nsc.ru

### Аннотация

Ввиду развивающейся в мире “эпидемии” сахарного диабета 2 типа и отсутствия эффективной и безопасной лекарственной терапии актуальным является поиск новых гипогликемических средств. Усниновая кислота, продуцируемая лишайниками, наряду с различными биологическими свойствами проявляет и гипогликемическое действие, но в высоких дозах. Для снижения эффективной гипогликемической дозы и уменьшения риска возникновения побочных эффектов в настоящей работе усниновая кислота была модифицирована путем реакции с аминокислотой β-аланином и его производными. Гипогликемическое действие полученных енаминовых производных усниновой кислоты изучено на мышах с сахарным диабетом, индуцированным аллоксаном. Установлено, что производное, содержащее в заместителе амидный фрагмент, обладает выраженным гипогликемическим действием в дозе 50 мг/кг. В оральном глюкозотолерантном тесте на мышах без нарушения углеводного обмена ни одно из изученных веществ активности не проявило.

**Ключевые слова:** усниновая кислота, енамины, гипогликемическое действие, сахарный диабет

### ВВЕДЕНИЕ

Лишайники представляют собой симбиотические организмы, образованные грибами и водорослями. Усниновая кислота (УК) 1 является одним из наиболее изученных, широко распространенных и разнообразно используемых дибензофурановых метаболитов лишайников. Многочисленные данные показали, что (+)- и (–)-энантиомеры УК проявляют противоопухолевое и ингибирующее рост некоторых микроорганизмов действие [1, 2]. Исследования *in vivo* выявили анальгезирующие и противовоспалительные свойства УК в экспериментах на мышах [3], острую и хроническую противовоспалительную активность на крысах Вистар [4]. Введение УК также показало антиульцерогенный и антиоксидантный эффекты у крыс [5].

Противовоспалительные и антиоксидантные свойства зачастую оказываются полезными при

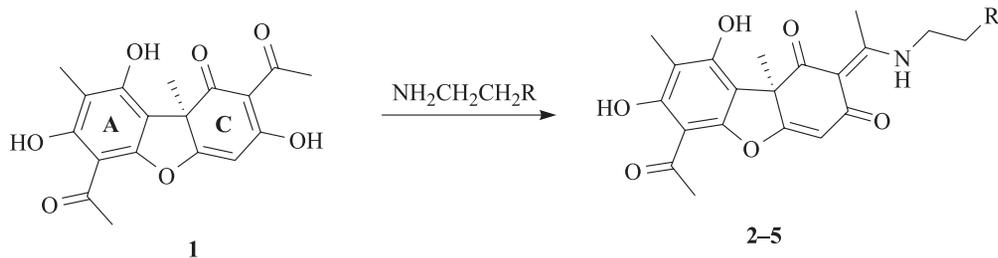
терапии многих заболеваний. В частности, именно этим руководствовались авторы [6] при оценке противодиабетических свойств УК. Поскольку сахарный диабет представляет собой комплексное заболевание с потенциальным риском смерти в случае возникновения сердечно-сосудистых осложнений, терапия которого до сих пор далека от оптимальной, требуются новые противодиабетические средства из природных или синтетических источников. В работе [6] было показано, что УК не проявляет гипогликемического действия в оральном глюкозотолерантном тесте (ОГТТ) на здоровых животных, однако в дозе 75 мг/кг оказывает благотворное влияние на гомеостаз глюкозы и функцию почек у крыс Sprague-Dawley с сахарным диабетом, индуцированным стрептозотоцином. В качестве предполагаемых мишеней называются ингибирование SGLT [6] или α-глюкозидазы [7].

С другой стороны, многие исследователи сообщают о том, что применение УК ограничено ее низкой растворимостью в органических растворителях или воде, цито- и гепатотоксичностью, а также что высокие дозы УК вызывают окислительное повреждение печени [8] и другие побочные реакции [9].

Одним из наиболее востребованных и эффективных подходов в медицинской химии является химическая модификация природных соединений, зачастую позволяющая снизить токсичность и усилить целевую активность. Исследования нашего коллектива ранее показали, что химическая модификация УК ведет к снижению ее цитотоксичности [10, 11]. Один из факторов, способствующий снижению токсичности, – разрушение трикетонной системы кольца С УК, ведущее к снижению/потере протонфорных свойств УК, что было продемонстрировано в работе [12].

Енамины УК – одни из наиболее доступных и хорошо изученных типов производных УК, которые образуются при реакции последней с первичными аминами. При этом в ходе реакции происходит перемещение двойных связей в образующемся имине, что приводит к перегруппировке трикетонной системы в дикетонную и образованию енамина (схема 1) [13]. Для такого типа производных характерно усиление отдельных видов активности в зависимости от строения введенного заместителя [6, 14].

Цель настоящей работы – изучение гипогликемической активности нескольких енаминовых производных УК, различающихся строением заместителя в енаминовом фрагменте, содержащем различные функциональные группы: карбоксильную, сложноэфирную или амидную (см. схема 1).



- 2: R = COOH (55 %)  
 3: R = COOMe (81 %)  
 4: R = CONH<sub>2</sub> (74 %)  
 5: R = CONHMe (77 %)

Схема 1.

Также в работе проводились исследования гипогликемического действия синтезированных соединений в ОГТТ и на модели сахарного диабета, индуцированного аллоксаном. Оральный глюкозотолерантный тест, проводимый после однократного введения тестируемого соединения мышам без метаболических нарушений (С57Bl/6), позволяет выявить вещества с ограниченным спектром механизмов действия, например усиливающие секрецию инсулина (ингибиторы DPP4, агонисты FFAR1). Для оценки гипогликемического эффекта, опосредованного иными механизмами действия, необходимо использовать другие модели, в частности сахарный диабет, индуцированный аллоксаном или стрептозоцином [6].

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

### Материалы

Синтетические исходные материалы и реагенты были приобретены у компании Acros organics (Бельгия), уксусная кислота – у компании Zhejiang Yixin Pharmaceutical Co., Ltd (Китай).

### Животные

Самцы мышей С57Bl/6 и CD-1 массой 22–25 г были получены из SPF-вивария Института цитологии и генетики СО РАН (Новосибирск). Животных содержали в стандартных условиях со свободным доступом к воде и корму в помещениях с регулируемой влажностью и температурой при 12/12-часовом цикле свет-темнота. Все манипуляции с животными проводились в строгом соответствии с законодательством Российской Федерации, приказом Министерства здра-

воохранения Российской Федерации от 01 апреля 2016 г. № 199н и положениями Директивы 2010/63/ЕС Европейского парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 г. о защите животных, используемых для научных целей.

#### Методы исследования

Температуры плавления (т. пл., °С) определяли на столике Кофлера без коррекции. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  регистрировали с помощью спектрометра Bruker AV-400 (Германия, рабочие частоты 400 и 100 МГц для  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  соответственно, растворитель –  $\text{CDCl}_3$ ) с использованием остаточного сигнала  $\text{CHCl}_3$  в качестве внутреннего стандарта. Масс-спектры высокого разрешения регистрировали с помощью спектрометра Thermo Electron DFS GC-MS (США, энергия ионизации электронов 70 эВ). Оптические вращения измерялись с помощью поляриметра PolAAR 3005 (Великобритания). Удельное вращение выражено в (град·мл)/(г·дм), концентрация раствора – г/100 мл. Нумерация атомов в соединениях дана для отнесения сигналов в спектрах ЯМР и не всегда совпадает с нумерацией атомов в номенклатурном названии.

#### Аллоксан-индуцированный сахарный диабет

Диабет индуцировали у мышей CD-1. После 14-часового голодания всем животным внутрибрюшинно вводили свежеприготовленный раствор аллоксана в физиологическом растворе в дозе 200 мг/кг. После введения животным давали доступ к воде, а через 5 ч – к стандартному гранулированному корму. Через 3 сут после введения аллоксана, после четырехчасового голодания животным повторно вводили аллоксан в той же дозе и по такой же схеме. Через 3 ч после этого животным давали корм. На третьи сутки после повторного введения аллоксана, после четырехчасового голодания, у животных измеряли концентрацию глюкозы в крови. Критерием наличия сахарного диабета считали уровень глюкозы выше 11.1 ммоль/л. Животные, удовлетворяющие этому критерию, были разделены на группы с одинаковым средним значением уровня глюкозы (по 7–9 мышей в группе). Затем животным внутрижелудочно вводили исследуемые вещества в дозе 50 мг/кг, растворенные в дистиллированной воде с каплей Tween-80. Мышам группы негативного контроля вводили только воду с каплей Tween-80. В качестве препарата сравнения использовали метформин в

дозе 250 мг/кг. Все вещества вводили ежедневно в течение 7 сут. На третий, шестой и восьмой день эксперимента, после четырехчасового голодания у животных при помощи глюкометра ONE TOUCH Select (LIFESCAN Inc., США) измеряли концентрацию глюкозы в крови, взятой из надреза хвоста.

#### Оральный гликозотолерантный тест

С целью оценки толерантности животных к глюкозе проводили ОГТТ на мышах C57BL/6, каждая группа состояла из шести животных. Тестируемые вещества растворяли в воде с добавлением капли Tween-80. В качестве положительного контроля использовали вилдаглиптин в дозе 10 мг/кг. Всем животным после 12 ч голодания перорально вводили глюкозу в дозе 2.5 г/кг. Все соединения вводили через желудочный зонд в дозе 50 мг/кг за 30 мин до введения глюкозы. Уровень глюкозы крови, полученной из хвоста, измеряли до введения исследуемых веществ (точка 0) и каждые 30 мин в течение 2 ч после введения. Концентрацию глюкозы в крови оценивали с помощью глюкометра ONE TOUCH Select.

#### Синтез соединений 2–5

**Соединение (2).** Получали согласно методике [15].

**Метилловый эфир 3-({1-[(2R,4E)-10-ацетил-11,13-дигидрокси-2,12-диметил-3,5-диоксо-8-оксатрицикло[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]тридека-1(13),6,9,11-тетраен-4-илиден]этил}амино)пропановой кислоты (3).** К 0.011 моль β-аланина в 10 мл MeOH при перемешивании и охлаждении добавили 0.023 моль  $\text{SOCl}_2$  по каплям. Реакционную смесь кипятили 2 ч, затем удалили растворитель. Получили метилловый эфир β-аланина в виде белого порошка. В реакции с УК эфир использовался без очистки. 1 ммоль (344 мг) УК и 1.2 ммоль эфира β-аланина растворили в этиловом спирте, кипятили 5 ч. Затем охладили, добавили разбавленной HCl до pH ~5. Выпал осадок, его отфильтровали, промыли водой и сушили на воздухе. Полученный осадок хроматографировали на колонке с силикагелем (60–200 μ), элюент – хлороформ с градиентом этилацетата от 0 до 50 %.

Светло-желтый аморфный порошок. Выход 81 %. Т. пл. 101–103 °С.  $[\alpha]_D^{20} +314$  (с 0.3;  $\text{CHCl}_3$ ). Найдено:  $m/z$  429.1420  $[\text{M}]^+$ .  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{O}_8\text{N}$ . Вычислено:  $M = 429.1418$ .

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J$ , Гц): 1.67 (3H, с, Н-5), 2.06 (3H, с, Н-10), 2.64 (6H, с, Н-12, Н-14), 2.73 (2H, т,  $J = 6.6$ , Н-17), 3.74 (3H, с, Н-19), 3.76 (2H, д. т.,  $J = 6.2, 6.6$ , Н-16), 5.75 (1H, с, Н-4), 11.98 (1H, с, Н-9), 13.33 (1H, с, Н-7), 13.64 (1H, с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м. д.): 7.35 (C-15), 18.03 (C-12), 31.16, 31.79 (C-14, C-10), 33.32 (C-17), 39.12 (C-16), 52.21 (C-19), 57.27 (C-9b), 101.22 (C-6), 102.11 (C-4), 102.23 (C-2), 104.90 (C-4a), 107.86 (C-8), 155.72 (C-5a), 158.10 (C-9), 163.34 (C-7), 170.64 (C-18), 172.38 (C-11), 174.83 (C-4a), 189.88 (C-3), 198.28 (C-1), 200.55 (C-13).

**3-({1-[(2R,4E)-10-ацетил-11,13-дигидрокси-2,12-диметил-3,5-диоксо-8-оксатрицикло[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]тридека-1(13),6,9,11-тетраен-4-илиден}этил)амино)пропанамид (4).** Амид  $\beta$ -аланина получали по следующей методике. 280 мг метилового эфира  $\beta$ -аланина растворили в 10 мл метилового спирта. Добавили 5 мл водного аммиака и кипятили 4 ч. Реакционную смесь упарили. В реакцию с (+)-УК вводили реакционную смесь без дальнейшей очистки. По данным ЯМР  $^1\text{H}$ , содержание амида  $\beta$ -аланина в смеси составляет 60 %, остаток –  $\beta$ -аланин. 344 мг (1 ммоль) УК и 280 мг реакционной смеси, содержащей амид  $\beta$ -аланина, растворили в смеси 15 мл этилового спирта и 3 мл воды, кипятили 2 ч. Охладили, добавили воды. Выпал осадок, его отфильтровали, промыли водой и сушили на воздухе. Полученный осадок хроматографировали на колонке с силикагелем (60–200  $\mu$ ), элюент – хлороформ с градиентом метилового спирта от 0 до 5 %.

Светло-желтый аморфный порошок. Выход 74 %. Т. пл. 117–118 °С.  $[\alpha]_D^{20} +252$  (с 0.40;  $\text{CHCl}_3$ ). Найдено:  $m/z$  414.1415  $[\text{M}]^+$ .  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_7\text{N}_2$ . Вычислено:  $M = 414.1422$ .

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J$ , Гц): 1.64 (3H, с, Н-15), 2.05 (3H, с, Н-10), 2.61, 2.62 (6H, м, Н-12, Н-14), 2.66 (2H, т,  $J = 6.0$ , Н-17), 3.75–3.81 (2H, м, C-16), 5.7 (1H, с, Н-4), 6.14 и 6.30 (2H, с и с,  $\text{NH}_2$ ), 11.81 (1H, с, Н-9), 13.30 (1H, с, Н-7), 13.30 (1H, с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м. д.): 7.37 (C-15), 18.05 (C-12), 31.15 и 31.85 (C-14, C-10), 34.30 (C-17), 39.43 (C-16), 57.04 (C-9b), 101.21 (C-6), 102.19 (C-4), 104.83 (C-2), 104.88 (C-9a), 107.87 (C-8), 155.68 (C-5a), 158.07 (C-9), 163.34 (C-7), 171.52 (C-18), 174.08 (C-4a), 174.94 (C-11), 190.23 (C-3), 198.22 (C-1), 200.56 (C-13).

**3-({1-[(2R,4E)-10-ацетил-11,13-дигидрокси-2,12-диметил-3,5-диоксо-8-оксатрицикло[7.4.0.0<sup>2,7</sup>]тридека-1(13),6,9,11-тетраен-4-илиден}этил)амино)-N-метилпропанамид (5).** Метиламид  $\beta$ -аланина получали согласно методи-

ке [16]. 1.2 ммоль метиламида  $\beta$ -аланина и 1 ммоль (344 мг) УК растворили в 20 мл этилового спирта, добавили 1 мл  $\text{Et}_3\text{N}$ , кипятили 2 ч. Охладили, добавили воды, разбавленной  $\text{HCl}$  до pH ~5. Экстрагировали хлороформом трижды, экстракт сушили над безводным  $\text{MgSO}_4$ , растворитель отогнали на вакуумном ротационном испарителе. Полученный экстракт хроматографировали на колонке с силикагелем (60–200  $\mu$ ), элюент – хлороформ с градиентом метилового спирта от 0 до 2 %.

Светло-желтый аморфный порошок. Выход 77 %. Т. пл. 104–105 °С.  $[\alpha]_D^{28} +290$  (с 1.25;  $\text{CHCl}_3$ ). Найдено:  $m/z$  428.1575  $[\text{M}]^+$ .  $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_7\text{N}_2$ . Вычислено:  $M = 428.1578$ .

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J$ , Гц): 1.65 (3H, с, Н-15), 2.05 (3H, с, Н-10), 2.57 (2H, т,  $J = 6.6$ , Н-17), 2.62 и 2.63 (6H, 2с, Н-12 и Н-14), 2.83 (3H, д,  $J = 4.8$ , Н-17), 3.80 (2H, м, C-16), 5.72 (1H, с, Н-4), 5.77 (NH), 11.90 (1H, с, Н-9), 13.33 (1H, с, Н-7), 13.46 (1H, ш. с., NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м. д.): 7.34 (C-15), 18.13 (C-12), 26.42 (C-19), 31.15 и 31.83 (C-14, C-10), 34.97 (C-17), 39.81 (C-16), 56.94 (C-9b), 101.17 (C-6), 102.25 (C-4), 102.25 (C-2), 104.90 (C-9a), 107.80 (C-8), 155.70 (C-5a), 158.09 (C-9), 163.29 (C-7), 169.42 (C-18), 173.91 (C-4a), 174.90 (C-11), 190.23 (C-3), 198.15 (C-1), 200.57 (C-13).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Синтезированы четыре енаминовых производных УК, три из которых являются новыми, не описанными ранее.

Полученные соединения в первую очередь тестировались в эксперименте на модели сахарного диабета, индуцированного аллоксаном на мышцах CD-1. В результате проведенного эксперимента было обнаружено, что выраженную гипергликемию у животных наиболее значительно уменьшает соединение 4 в дозе 50 мг/кг (рис. 1). При этом стоит отметить, что его эффект на шестые сутки эксперимента превосходил действие метформина – положительного контроля. Также из полученных данных следует, что для развития гипогликемического эффекта требуется курсовое введение данного вещества, что согласуется с предполагаемыми механизмами действия УК, не включающими такие быстрые механизмы гипогликемии, как усиление секреции инсулина или повышение чувствительности к нему [6, 7]. Это же подтверждается данными из проведенного нами ОГТТ на мышцах без нарушений углеводного обмена (С57Bl/6). В этом эксперименте ни одно из исследованных

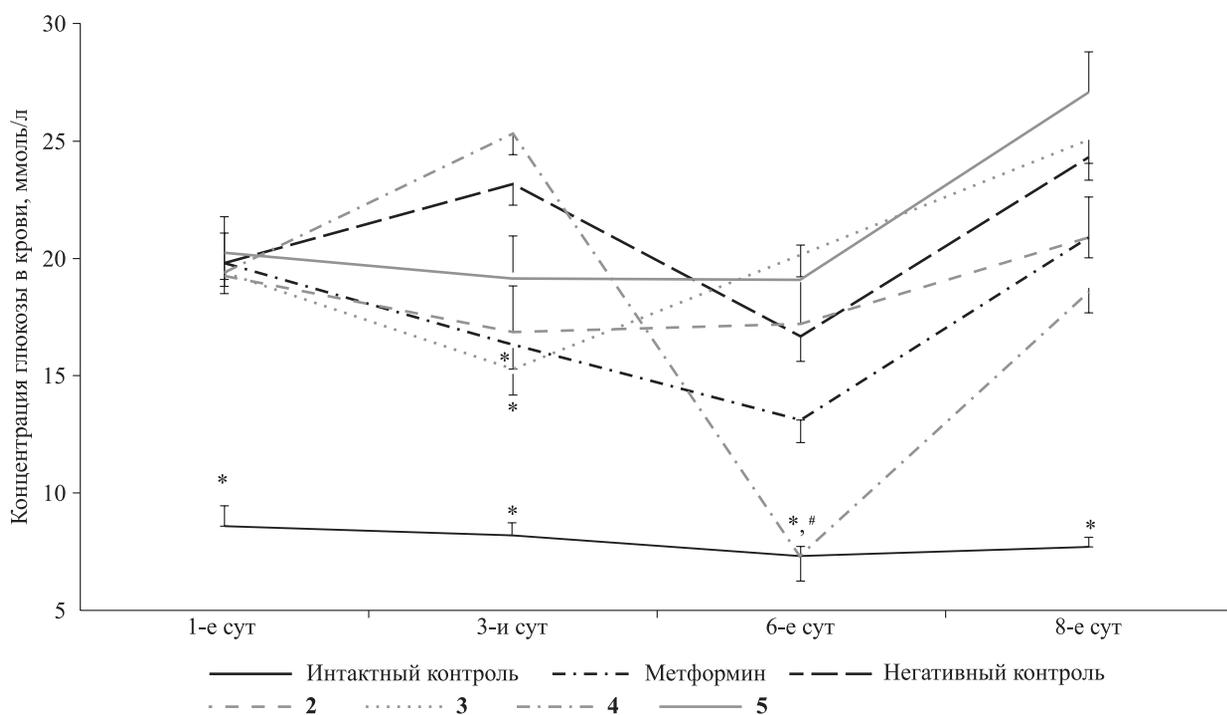


Рис. 1. Влияние изучаемых соединений на уровень глюкозы в крови мышей с гипергликемией, индуцированной введением аллоксана. Дозы метформина – 250 мг/кг, соединений 2–5 – 50 мг/кг.  $p < 0.05$  по сравнению с отрицательным контролем (\*), с метформином (#).

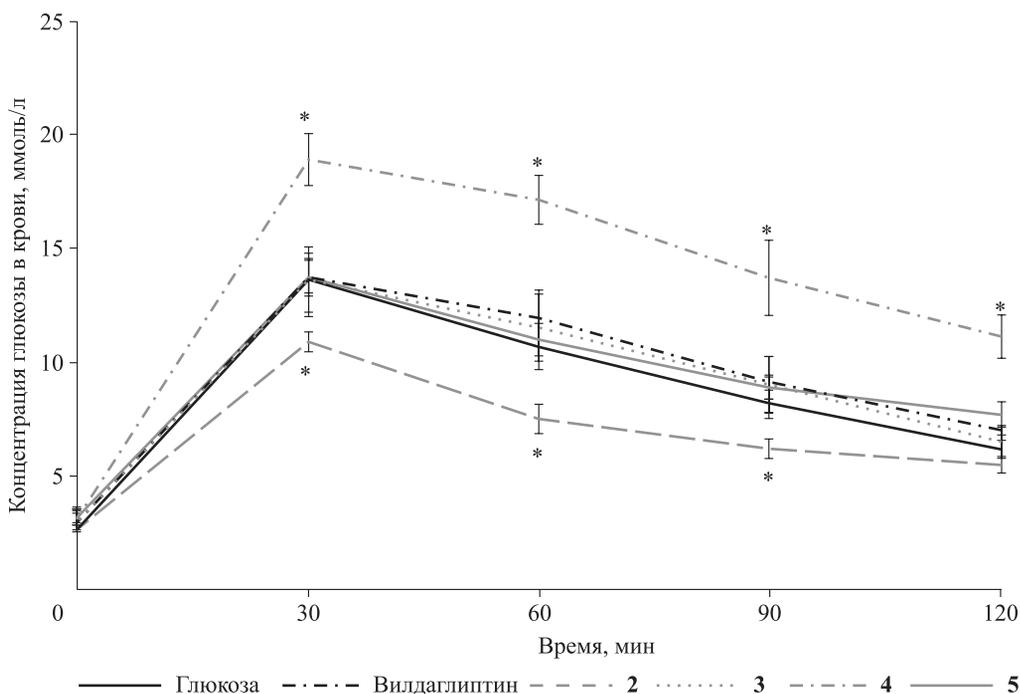


Рис. 2. Результаты орального глюкозотолерантного теста после однократного введения соединений 2–5 на мышах С57В1/6. Дозы вилдаглиптина – 10 мг/кг, соединений (2–5) – 50 мг/кг.  $p < 0.05$  по сравнению с глюкозой (\*).

соединений в дозе 50 мг/кг не проявило гипогликемической активности, включая и соединение 4 (рис. 2). Наоборот, одно из веществ –

соединение 2 – оказало гипергликемический эффект. Это соединение являлось лидером виртуального скрининга со средством к большому

количеству мишеней, что в совокупности, вероятно, и привело к такому эффекту.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных исследований было обнаружено производное УК, обладающее выраженным гипогликемическим действием на модели аллоксан-индуцированного сахарного диабета у мышей, при этом проявляющимся в несколько меньшей дозе, чем у УК в аналогичной экспериментальной модели [6]. Такое изменение структуры и снижение эффективной дозы может способствовать уменьшению риска развития побочных эффектов, известных для этого природного метаболита.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда в рамках проекта № 20-13-00029.

Авторы выражают благодарность Химическому исследовательскому центру коллективного пользования СО РАН (Новосибирск) за проведение спектральных и аналитических измерений.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Лузина О. А., Салахутдинов Н. Ф. Биологическая активность усниновой кислоты и ее производных. Часть 1. Активность в отношении одноклеточных организмов // Биоорганическая химия. 2016. Т. 42, № 2. С. 129–149.
- 2 Лузина О. А., Салахутдинов Н. Ф. Биологическая активность усниновой кислоты и ее производных. Часть 2. Действие усниновой кислоты и ее производных на высшие организмы, молекулярные и физико-химические аспекты биологической активности (обзорная статья) // Биоорганическая химия. 2016. Т. 42, № 3. С. 276–300.
- 3 Okuyama E., Umeyama K., Yamazaki M., Kinoshita Y., Yamamoto Y. Usnic acid and diffractaic acid as analgesic and antipyretic components of *Usnea diffracta* // Planta Med. 1995. Vol. 61, No. 2. P. 113–115.
- 4 Vijayakumar C. S., Viswanathan S., Reddy M. K., Parvathavarthini S., Kundu A. B., Sukumar E. Anti-inflammatory activity of (+)-usnic acid // Fitoterapia. 2000. Vol. 71, No. 5. P. 564–566.
- 5 Odabasoglu F., Cakir A., Suleyman H., Aslan A., Bayir Y., Halici M., Kazaz C. Gastroprotective and antioxidant effects of usnic acid on indomethacin-induced gastric ulcer in rats // J. Ethnopharmacol. 2006. Vol. 103, No. 1. P. 59–65.
- 6 Amin R. P., Patel S. N., Kumar S., Zito W. S., Barletta M. A. Effects of usnic acid on hyperglycemia and renal function in streptozotocin-induced diabetic rats // Arch. Nat. Med. Chem. 2018. Vol. 3, No. 2. P. 1–8.
- 7 Verma N., Behera B. C., Sharma B. O. Glucosidase inhibitory and radical scavenging properties of lichen metabolites salazinic acid, sekikaic acid and usnic acid // Hacettepe J. Biol. Chem. 2012. Vol. 40, No. 1. P. 7–21.
- 8 Pramyothin P., Jantasoos W., Pongnimitprasert N., Phrukudom S., Ruangrunsi N. Hepatotoxic effect of (+) usnic acid from *Usnea siamensis* Wainio in rats, isolated rat hepatocytes and isolated rat liver mitochondria // J. Ethnopharmacol. 2004. Vol. 90, No. 2–3. P. 381–387.
- 9 Luzina O. A., Salakhutdinov N. F. Usnic acid and its derivatives for pharmaceutical use: A patent review (2000–2017) // Expert Opin. Ther. Pat. 2018. Vol. 28, No. 6. P. 477–491.
- 10 Shtro A. A., Zarubaev V. V., Luzina O. A., Sokolov D. N., Kiselev O. I., Salakhutdinov N. F. Novel derivatives of usnic acid effectively inhibiting reproduction of influenza A virus // Bioorg. Med. Chem. 2014. Vol. 22, No. 24. P. 6826–6836.
- 11 Shtro A. A., Zarubaev V. V., Luzina O. A., Sokolov D. N., Salakhutdinov N. F. Derivatives of usnic acid inhibit broad range of influenza viruses and protect mice from lethal influenza infection // Antivir. Chem. Chemotherapy. 2015. Vol. 24, No. 3–4. P. 92–98.
- 12 Antonenko Yu. N., Khailova L. S., Rokitskaya T. I., Nosikova E. S., Nazarov P. A., Luzina O. A., Salakhutdinov N. F., Kotova E. A. Mechanism of action of an old antibiotic revisited: Role of calcium ions in protonophoric activity of usnic acid // Biochim. Biophys. Acta Bioenerg. 2019. Vol. 1860, No. 4. P. 310–316.
- 13 Tazetdinova A. A., Luzina O. A., Polovinka M. P., Salakhutdinov N. F., Tolstikov G. A. Amino-derivatives of usnic acid // Chem. Nat. Compd. 2009. Vol. 45, No. 6. P. 800–804.
- 14 Luzina O. A., Sokolov D. N., Pokrovskii M. A., Pokrovskii A. G., Bekker O. B., Danilenko V. N., Salakhutdinov N. F. Synthesis and biological activity of usnic acid enamine derivatives // Chem. Nat. Compd. 2015. Vol. 51, No. 4. P. 646–651.
- 15 Лузина О. А., Половинка М. П., Салахутдинов Н. Ф., Толстиков Г. А. Химическая модификация усниновой кислоты. Сообщение 2. Взаимодействие (+)-усниновой кислоты с аминокислотами // Изв. Академии наук. Серия химическая. 2007. № 6. С. 1203–1205.
- 16 Juaristi E., Quintana D., Lamatsch B., Seebach D. Asymmetric synthesis of  $\beta$ -amino acids. 1. Highly diastereoselective addition of a racemic  $\beta$ -alanine enolate derivative to electrophiles // J. Org. Chem. 1991. Vol. 56, No. 7. P. 2553–2557.