

## СИНТЕЗ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ ЗЕАКСАНТИНА

С. В. Печинский\*, А. Г. Курегян, Э. Т. Оганесян

*Пятигорский медико-фармацевтический институт, филиал Волгоградского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения России, пр. Калинина 11, Пятигорск, 357532 Россия  
\*e-mail: hplc@yandex.ru*

Поступило в Редакцию 17 сентября 2019 г.

После доработки 14 октября 2019 г.

Принято к печати 19 октября 2019 г.

Синтезированы шесть новых сложных эфиров зеаксантина с 4-метилбензойной, фенилгликолевой, 2-гидроксibenзойной (салициловой), никотиновой кислотами, ибупрофеном и кетопрофеном. Получен полусинтетический сложный эфир зеаксантина и бензойной кислоты. Этерификацию зеаксантина проводили в безводной среде при 40°C с применением биокатализаторов Amano Lipase PS и Новозима 435 (Novozyme 435).

**Ключевые слова:** зеаксантин, ибупрофен, кетопрофен, Amano Lipase PS, Новозим 435 (Novozyme 435), возрастная макулярная дегенерация

**DOI:** 10.31857/S0044460X2005011X

Предыдущее наше сообщение было посвящено синтезу сложных эфиров лютеина и астаксантина и установлению степени их связывания со специфическим белком StARD3 методом молекулярного докинга [1]. В настоящей статье представлены экспериментальные данные по синтезу эфиров зеаксантина, которые являются продолжением этого исследования.

Для зеаксантина характерны антиоксидантные свойства, протективное действие в отношении ишемической болезни сердца, инсульта, катаракты и возрастной макулярной дегенерации. Зеаксантин не обладает активностью провитамина А [2]. Необходимо отметить, что организм человека не способен синтезировать зеаксантин, поэтому потребность в нем может восполняться только продуктами питания или лекарственными средствами [3–5].

Физико-химические и биохимические особенности определяют высокую специфичность накопления каротиноидов в органах и тканях организма человека. В частности, зеаксантин и лютеин избирательно накапливаются в сетчатке глаза, причем в центре макулы их концентрация примерно в 1000 раз выше, чем в других тканях

[6, 7]. В периферической зоне сетчатки соотношение лютеин–зеаксантин составляет 2:1, однако в макулярной зоне у 90% людей в возрасте от 3 до 95 лет зеаксантин является доминирующим макулярным каротиноидом [2, 5, 8]. Возрастная макулярная дегенерация является одной из первопричин слепоты пожилых людей в развитых странах мира [9]. Согласно данным Национального института глаза [10] к 2050 году только в США число страдающих этой нозологией возрастет до 5.4 млн человек. Доказана прямая взаимосвязь между высоким уровнем потребления лютеина и зеаксантина и снижением риска возникновения возрастной макулярной дегенерации [9, 11]. Следует подчеркнуть, что природный этерифицированный зеаксантин имеет более высокую биодоступность, чем его свободная форма [12].

Высокоселективное распределение лютеина и зеаксантина в макуле связано с участием в их транспорте специфических лютеинсвязывающего (StARD3) и зеаксантинсвязывающего (GSTP1) белков [13, 14]. Эту эксклюзивность связывания можно использовать для получения новых лекарственных средств путем целенаправленной модификации природных структур ксантофиллов.

Зеаксантин относится к подгруппе кислородсодержащих каротиноидов (ксантофиллов) и имеет в своей структуре 11 сопряженных двойных связей, распределенных между полиеновой цепью и иононовыми кольцами, последние содержат две спиртовые гидроксильные группы в положениях 3 и 3' [15]. Лютеин и зеаксантин являются изомерами, которые отличаются лишь расположением двойной связи в одном из концевых циклов. В результате этого спиртовая гидроксильная группа у лютеина находится в аллильном положении  $\epsilon$ -кольца, а у зеаксантина – в  $\beta$ -кольце, т. е. не имеет аллильного положения. Такое отличие обуславливает различия в масс-спектрах лютеина и зеаксантина [16]. Экспериментально подтверждено, что в сравнении с лютеином зеаксантин проявляет более выраженную антиоксидантную активность, обусловленную его строением [7]. Возможно, эти особенности структуры могут стать причиной различного поведения лютеина и зеаксантина в реакции этерификации. Для разрешения данного вопроса необходимо было экспериментально подтвердить возможность получения полусинтетических производных зеаксантина.

Целью исследования является экспериментальное подтверждение возможности получения полусинтетических сложных эфиров зеаксантина и использование в их синтезе лекарственных средств. По аналогии с другим макулярным ксантофиллом – лютеином [1] – для этерификации зеаксантина в качестве модельных соединений-кислот были выбраны бензойная, 4-метилбензойная и фенилгликолевая кислоты. Учитывая необходимость постепенного усложнения структур и расширения перечня кислот для синтеза сложных эфиров ксантофиллов, мы использовали в эксперименте 2-гидроксibenзойную кислоту (салициловую кислоту), которая применяется в медицинской практике.

Последние исследования метаболизма каротиноидов, в частности зеаксантина, показали, что основными переносчиками этих соединений в кровотоке являются липопротеины высокой плотности [7]. Никотиновая кислота улучшает микроциркуляцию, оказывает антикоагулянтное действие, что может положительно влиять на патогенез возрастной макулярной дегенерации, кроме того никотиновая кислота повышает содержание липопротеинов высокой плотности, участвующих

в метаболизме каротиноидов [7, 17–19]. Набор именно этих фармакологических свойств, гетероциклическая природа никотиновой кислоты и положительный результат при синтезе сложного эфира лютеина обусловили ее выбор в качестве кандидата для этерификации зеаксантина.

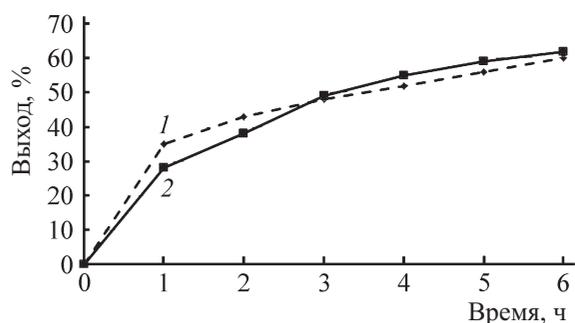
На основании того, что нестероидные противовоспалительные лекарственные средства ибупрофен и кетопрофен, являющиеся кислотами, входят в перечень основных лекарственных средств ВОЗ и стандарты лечения возрастной макулярной дегенерации [20, 21], мы выбрали их в качестве кандидатов для синтеза сложных эфиров зеаксантина.

Таким образом, в качестве кислот для этерификации зеаксантина было выбрано три модельных соединения: бензойная, 4-метилбензойная и фенилгликолевая кислоты, и четыре лекарственных средства: 2-гидроксibenзойная и никотиновая кислоты, ибупрофен и кетопрофен.

Получение сложных эфиров зеаксантина проводили по ранее опубликованной методике [1]. Ее характерная особенность – это синтез в присутствии биокатализатора Новозима 435 (Novozyme 435), который позволяет решить некоторые трудности, обусловленные физико-химическими свойствами ксантофиллов. Это прежде всего возможность осуществления этерификации в среде неполярных органических растворителей, температурный режим ниже 50°C, исключение из реакционной среды неорганических кислот и активных металлов.

Важным положительным фактором биокаталитического синтеза является сохранение пространственной структуры исходных веществ, что особенно значимо для фармакологической активности. Предполагается, что ксантофиллы с трансoidalной конфигурацией обладают более высокой биодоступностью, чем их *цис*-изомеры [22].

Вместе с тем, при использовании иммобилизованных биокатализаторов возникает ряд проблем, которые необходимо учитывать при проведении эксперимента. Во-первых, для всех иммобилизованных биокатализаторов общим является то, что фермент может необратимо высвободиться с поверхности носителя при нагревании, а это приводит к частичной потере его активности, особенно при повторном использовании. В то же время снижение температуры реакционной



Динамика увеличения выхода целевого продукта при использовании биокатализаторов Amano Lipase PS (1) и Novozyme 435 (2) на примере синтеза  $\beta,\beta$ -гартин-3,3'-диилди(бензоата) 1.

смеси уменьшает выход целевого продукта. Следовательно, при разработке условий синтеза необходимо уделять особое внимание подбору температурного режима. Нами предлагается проводить реакцию этерификации при температуре не более  $40^{\circ}\text{C}$ , которая одновременно является щадящей и для катализатора, и для структуры ксантофилла.

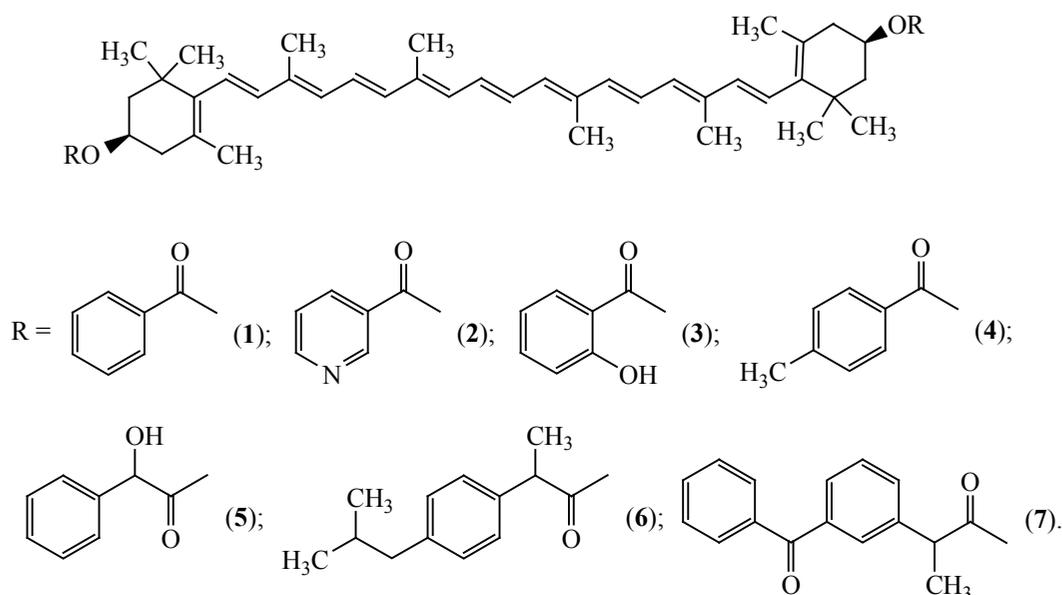
Вторая особенность иммобилизованных энзимов связана с хрупкостью частиц носителя, поэтому следует выбирать оптимальное число оборотов мешалки, так как интенсивное перемешивание приводит к потере активности фермента, а снижение оборотов увеличивает продолжительность синтеза. Однако самой важной проблемой, на наш взгляд, является то, что в реакционной среде про-

исходит не только высвобождение фермента, но и полимерных компонентов подложки-носителя. Это, безусловно, может быть одной из причин загрязнения целевого продукта, что чрезвычайно важно при создании фармацевтических препаратов, поэтому нами установлена оптимальная скорость перемешивания реакционной среды 30 об/мин.

Для расширения и накопления экспериментального материала по использованию биокатализаторов в синтезе полусинтетических производных каротиноидов мы посчитали целесообразным провести эксперимент с использованием двух катализаторов. Этерификацию зеаксантина проводили в присутствии Новозима 435 (Novozyme 435) – липазы *Candida antarctica*, иммобилизованной на акриловой смоле по аналогии с синтезом эфиров лютеина [1]. Параллельно были получены сложные эфиры зеаксантина с использованием биокатализатора Amano Lipase PS, который представляет собой фермент липазу *Pseudomonas cepacia*, иммобилизованную на диатомите.

Изучение зависимости выхода целевого продукта от времени показало, что биокатализатор Amano Lipase PS в первые 2 ч обеспечивает более высокий выход – свыше 40%, в то время как Новозим 435 – менее 40%. В интервале от 3 до 6 ч интенсивность выхода превалирует для системы с

Схема 1.



катализатором Новозимом 435. По истечении 6 ч достоверного различия в увеличении выхода целевого продукта при использовании обоих биокатализаторов не наблюдается (см. рисунок). Таким образом, и Новозим 435, и Amano Lipase PS могут использоваться в синтезе полусинтетических производных зеаксантина.

В результате эксперимента были получены сложные эфиры зеаксантина 1–7 (схема 1). Структура полученных соединений подтверждена методами ЯМР  $^1\text{H}$  и масс-спектрометрии. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  синтезированных сложных эфиров 1–7 четко прослеживаются сигналы зеаксантина, а также сложноэфирных фрагментов. Отсутствие полос около 4.00 (2H, H3, H3') свидетельствует об образовании сложноэфирной связи.

Таким образом, получены шесть новых полусинтетических эфиров зеаксантина с 4-метилбензойной, 2-гидроксибензойной, фенилгликолевой, никотиновой кислотами, ибупрофеном, кетопрофеном и полусинтетический сложный эфир зеаксантина и бензойной кислоты. На примере салициловой, никотиновой кислот, ибупрофена и кетопрофена, показана возможность получения сложных эфиров каротиноидов и лекарственных средств. Оптимизированы условия синтеза эфиров ксантофиллов, в частности температура и скорость перемешивания. Установлено, что при использовании обоих катализаторов (Новозима 435 или Amano Lipase PS) выход целевых продуктов сопоставим. Полусинтетические сложные эфиры зеаксантина, по нашему мнению, обладают такими перспективными функциями, как целенаправленный транспорт лекарственных средств в макулу и восполнение уровня зеаксантина как доминантного макулярного ксантофилла.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Зеаксантин был получен из зерен кукурузы по ранее опубликованной методике [23–25].

Регистрацию спектров ЯМР  $^1\text{H}$  проводили на спектрометре Bruker AMXIII-400 при 400 МГц в ДМСО- $d_6$ , внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры регистрировали на масс-спектрометре Agilent 6420, сопряженном с ВЭЖХ-системой Agilent HPLC 1100 методом химической ионизации при атмосферном давлении (APCI), темпера-

тура ионного источника – 120°C, газ-носитель – гелий, энергия CID – 40 эВ. Параметры ВЭЖХ: колонка Dionex Acclaim C30 (250x4.6 мм × 5 мкм), температура колонки – 20°C; подвижная фаза – метанол (фаза А), *трет*-бутилметилловый эфир (фаза Б), ацетонитрил (фаза В); линейный градиент: фазы А 80, Б 17, В 3% → А 25, Б 50 В 25% за 45 мин; объем пробы 20 мкл, скорость подвижной фазы 1.0 мл/мин; объем пробы, автоматически вводимой в масс-детектор, 20 мкл. Температуры плавления определены на приборе ПТП (М).

**Общая методика синтеза сложных эфиров зеаксантина 1–7.** К смеси 2 ммоль зеаксантина и 4 ммоль соответствующей кислоты прибавляли 50 мл толуола и 3 мл метанола. В полученную реакционную смесь вносили 0.2 г катализатора Новозим 435 или Amano Lipase PS. Смесь перемешивали 6 ч при 40°C, защищая от действия света, скорость перемешивания составляла 30 об/мин. Полученную смесь охлаждали до 20°C. Образовавшийся осадок промывали 95%-ным этиловым спиртом, затем сушили 2 ч в вакууме (20–25 мм рт. ст.) при 40°C.

**$\beta,\beta$ -Каротин-3,3'-диилди(бензоат) (1).** Выход 1.01 г (62%, Новозим 435), 0.97 г (60%, Amano Lipase PS), т. пл. 184–186°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.12 с (6H, Me $^{16,17}$ ), 1.17 с (6H, Me $^{16,17}$ ), 1.74 д. д (1H, H $^2$ ,  $J = 10.0, 2.0$ ), 1.77 с (6H, Me $^{5,5'}$ ), 1.94 д. д (1H, H $^2$ ,  $J = 17.5, 10.0$ ), 1.98 с (6H, Me $^{9,9'}$ ), 1.99 с (6H, Me $^{13,13'}$ ), 2.28 д. д (1H, H $^4$ ,  $J = 14.9, 10.0$ ), 2.59 д. д (2H, H $^4$ ,  $J = 15.4, 4.2$ ), 5.55 м (2H, H $^{3,3'}$ ), 6.12 м (2H, H $^{7,7'}$ ), 6.17 д (2H, H $^{8,8'}$ ,  $J = 15.0$ ), 6.18 д (2H, H $^{10,10'}$ ,  $J = 11.2$ ), 6.27 м (2H, H $^{14,14'}$ ), 6.37 д (2H, H $^{12,12'}$ ,  $J = 15.0$ ), 6.63–6.67 м (4H, H $^{11,11',15,15'}$ ), 7.46 д (4H, H $^{25,25',27,27'}$ ,  $J = 8.5$ ), 7.57 т (2H, H $^{26,26'}$ ,  $J = 7.3$ ), 8.05 д (4H, H $^{24,24',28,28'}$ ,  $J = 2.0$ ). Масс-спектр,  $m/z$ : 777.4853 [ $M + \text{H}$ ] $^+$  (вычислено для C $_{54}$ H $_{65}$ O $_4$ : 777.4877).

**$\beta,\beta$ -Каротин-3,3'-диилди(пиридин-3-карбоксилат) (2).** Выход 0.99 г (61%, Новозим 435), 0.98 г (60%, Amano Lipase PS), т. пл. 190–192°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.12 с (6H, Me $^{16,17}$ ), 1.17 с (6H, Me $^{16,17}$ ), 1.74 д. д (1H, H $^2$ ,  $J = 10.0, 2.0$ ), 1.77 с (6H, Me $^{5,5'}$ ), 1.94 д. д (1H, H $^2$ ,  $J = 17.5, 10.0$ ), 1.98 с (6H, Me $^{9,9'}$ ), 1.99 с (6H, Me $^{13,13'}$ ), 2.28 д. д (1H, H $^4$ ,  $J = 14.9, 10.0$ ), 2.59 д. д (2H, H $^4$ ,  $J = 15.4, 4.2$ ), 5.56 м (2H, H $^{3,3'}$ ), 6.12 м (2H, H $^{7,7'}$ ), 6.17 д (2H, H $^{8,8'}$ ,

$J = 15.0$ ), 6.18 д (2H,  $H^{10,10'}$ ,  $J = 11.2$ ), 6.27 м (2H,  $H^{14,14'}$ ), 6.37 д (2H,  $H^{12,12'}$ ,  $J = 15.0$ ), 6.63–6.67 м (4H,  $H^{11,11',15,15'}$ ), 7.49 д. д (2H,  $H^{24,24'}$ ,  $J = 8.3, 4.6$ ), 8.57 д. д (2H,  $H^{23,23'}$ ,  $J = 4.4, 1.9$ ), 8.78 т (2H,  $H^{25,25'}$ ,  $J = 2.0$ ), 9.01 т (2H,  $H^{26,26'}$ ,  $J = 2.0$ ). Масс-спектр,  $m/z$ : 779.4766  $[M + H]^+$  (вычислено для  $C_{52}H_{63}N_2O_4$ : 779.4782).

**$\beta,\beta$ -Каротин-3,3'-диилди(2-гидроксибензоат) (3).** Выход 1.03 г (61%, Новозим 435), 1.01 г (60%, Amano Lipase PS), т. пл. 180–182°C. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.12 с (6H,  $Me^{16,17}$ ), 1.17 с (6H,  $Me^{16,17}$ ), 1.74 д. д (1H,  $H^2$ ,  $J = 10.0, 2.0$ ), 1.77 с (6H,  $Me^{5,5'}$ ), 1.94 д. д (1H,  $H^2$ ,  $J = 17.5, 10.0$ ), 1.98 с (6H,  $Me^{9,9'}$ ), 1.99 с (6H,  $Me^{13,13'}$ ), 2.28 д. д (1H,  $H^4$ ,  $J = 14.9, 10.0$ ), 2.42 с (6H,  $Me^{25,25'}$ ), 2.59 д. д (2H,  $H^4$ ,  $J = 15.4, 4.2$ ), 5.55 м (2H,  $H^{3,3'}$ ), 6.12 м (2H,  $H^{7,7'}$ ), 6.17 д (2H,  $H^{8,8'}$ ,  $J = 15.0$ ), 6.18 д (2H,  $H^{10,10'}$ ,  $J = 11.2$ ), 6.27 м (2H,  $H^{14,14'}$ ), 6.37 д (2H,  $H^{12,12'}$ ,  $J = 15.0$ ), 6.63–6.67 м (4H,  $H^{11,11',15,15'}$ ), 7.18 д (4H,  $H^{25,25',27,27'}$ ,  $J = 8.2$ ), 7.52 т (2H,  $H^{26,26'}$ ,  $J = 8.2$ ), 7.99 д. д (2H,  $H^{24,24'}$ ,  $J = 8.1, 1.4$ ). Масс-спектр,  $m/z$ : 805.4769  $[M + H]^+$  (вычислено для  $C_{56}H_{69}O_4$ : 809.4776).

**$\beta,\beta$ -Каротин-3,3'-диилди(4-метилбензоат) (4).** Выход 0.99 г (59%, Новозим 435), 0.98 г (58%, Amano Lipase PS), т. пл. 182–184°C. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.12 с (6H,  $Me^{16,17}$ ), 1.17 с (6H,  $Me^{16,17}$ ), 1.74 д. д (1H,  $H^2$ ,  $J = 10.0, 2.0$ ), 1.77 с (6H,  $Me^{5,5'}$ ), 1.94 д. д (1H,  $H^2$ ,  $J = 17.5, 10.0$ ), 1.98 с (6H,  $Me^{9,9'}$ ), 1.99 с (6H,  $Me^{13,13'}$ ), 2.28 д. д (1H,  $H^4$ ,  $J = 14.9, 10.0$ ), 2.42 с (6H,  $Me^{25,25'}$ ), 2.59 д. д (2H,  $H^4$ ,  $J = 15.4, 4.2$ ), 5.55 м (2H,  $H^{3,3'}$ ), 6.12 м (2H,  $H^{7,7'}$ ), 6.17 д (2H,  $H^{8,8'}$ ,  $J = 15.0$ ), 6.18 д (2H,  $H^{10,10'}$ ,  $J = 11.2$ ), 6.27 м (2H,  $H^{14,14'}$ ), 6.37 д (2H,  $H^{12,12'}$ ,  $J = 15.0$ ), 6.63–6.67 м (4H,  $H^{11,11',15,15'}$ ), 7.34 д. д (4H,  $H^{24,24',26,26'}$ ,  $J = 8.2, 1.4$ ), 7.87 д. д (4H,  $H^{23,23',27,27'}$ ,  $J = 8.2, 1.4$ ). Масс-спектр,  $m/z$ : 805.5182  $[M + H]^+$  (вычислено для  $C_{56}H_{69}O_4$ : 805.5190).

**$\beta,\beta$ -Каротин-3,3'-диилди(2-гидрокси-2-фенилэтанат) (5).** Выход 1.01 г (58%, Новозим 435), 0.98 г (56%, Amano Lipase PS), т. пл. 177–179°C. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.12 с (6H,  $Me^{16,17}$ ), 1.17 с (6H,  $Me^{16,17}$ ), 1.74 д. д (1H,  $H^2$ ,  $J = 10.0, 2.0$ ), 1.77 с (6H,  $Me^{5,5'}$ ), 1.94 д. д (1H,  $H^2$ ,  $J = 17.5, 10.0$ ), 1.98 с (6H,  $Me^{9,9'}$ ), 1.99 с (6H,  $Me^{13,13'}$ ), 2.28 д. д (1H,  $H^4$ ,  $J = 14.9, 10.0$ ), 2.59 д. д (2H,  $H^4$ ,  $J = 15.4, 4.2$ ), 5.55 м (2H,  $H^{3,3'}$ ), 6.12 м (2H,  $H^{7,7'}$ ), 6.17 д (2H,  $H^{8,8'}$ ,  $J = 15.0$ ), 6.18 д (2H,  $H^{10,10'}$ ,  $J = 11.2$ ), 6.27 м (2H,  $H^{14,14'}$ ), 6.37 д (2H,  $H^{12,12'}$ ,  $J = 15.0$ ), 6.63–6.67

м (4H,  $H^{11,11',15,15'}$ ), 7.33 т (6H,  $H^{25,25',26,26',27,27'}$ ,  $J = 7.2$ ), 7.41 д. д (4H,  $H^{23,23',28,28'}$ ,  $J = 8.3, 1.2$ ). Масс-спектр,  $m/z$ : 837.5062  $[M + H]^+$  (вычислено для  $C_{56}H_{69}O_6$ : 837.5089).

**$\beta,\beta$ -Каротин-3,3'-диилди[2-(4-изобутилфенил)пропионат] (6).** Выход 1.12 г (57%, Новозим 435), 1.08 г (55%, Amano Lipase PS), т. пл. 171–173°C. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 0.89 д (6H,  $Me^{30,31}$ ,  $J = 6.0$ ), 1.12 с (6H,  $Me^{16,17}$ ), 1.17 с (6H,  $Me^{16,17}$ ), 1.49 д (3H,  $Me^{23}$ ,  $J = 3.2$ ), 1.74 д. д (1H,  $H^2$ ,  $J = 10.0, 2.0$ ), 1.77 с (6H,  $Me^{5,5'}$ ), 1.85 м (1H,  $H^{29}$ ), 1.94 д. д (1H,  $H^2$ ,  $J = 17.5, 10.0$ ), 1.98 с (6H,  $Me^{9,9'}$ ), 1.99 с (6H,  $Me^{13,13'}$ ), 2.28 д. д (1H,  $H^4$ ,  $J = 14.9, 10.0$ ), 2.59 д. д (2H,  $H^4$ ,  $J = 15.4, 4.2$ ), 3.68 с (1H,  $H^{22}$ ), 5.08 с (1H,  $H^{22}$ ), 5.55 м (2H,  $H^{3,3'}$ ), 6.12 м (2H,  $H^{7,7'}$ ), 6.17 д (2H,  $H^{8,8'}$ ,  $J = 15.0$ ), 6.18 д (2H,  $H^{10,10'}$ ,  $J = 11.2$ ), 6.27 м (2H,  $H^{14,14'}$ ), 6.37 д (2H,  $H^{12,12'}$ ,  $J = 15.0$ ), 6.63–6.67 м (4H,  $H^{11,11',15,15'}$ ), 7.09 д (2H,  $H^{25,25'}$ ,  $J = 4.1$ ), 7.21 д (2H,  $H^{24,24'}$ ,  $J = 4.1$ ). Масс-спектр,  $m/z$ : 945.6776  $[M + H]^+$  (вычислено для  $C_{66}H_{89}O_4$ : 945.6755).

**$\beta,\beta$ -Каротин-3,3'-диилди[2-(3-бензоилфенил)пропионат] (7).** Выход 1.14 г (53%, Новозим 435), 1.07 г (50%, Amano Lipase PS), т. пл. 162–164°C. Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 0.89 д (6H,  $Me^{30,31}$ ,  $J = 6.0$ ), 1.12 с (6H,  $Me^{16,17}$ ), 1.17 с (6H,  $Me^{16,17}$ ), 1.49 д (3H,  $Me^{23}$ ,  $J = 3.2$ ), 1.55 д (6H,  $Me^{22,22'}$ ,  $J = 7.0$ ), 1.74 д. д (1H,  $H^2$ ,  $J = 10.0, 2.0$ ), 1.77 с (6H,  $Me^{5,5'}$ ), 1.85 м (1H,  $H^{29}$ ), 1.94 д. д (1H,  $H^2$ ,  $J = 17.5, 10.0$ ), 1.98 с (6H,  $Me^{9,9'}$ ), 1.99 с (6H,  $Me^{13,13'}$ ), 2.28 д. д (1H,  $H^4$ ,  $J = 14.9, 10.0$ ), 2.59 д. д (2H,  $H^4$ ,  $J = 15.4, 4.2$ ), 3.68 с (1H,  $H^{22}$ ), 5.08 с (1H,  $H^{22}$ ), 5.55 м (2H,  $H^{3,3'}$ ), 6.12 м (2H,  $H^{7,7'}$ ), 6.17 д (2H,  $H^{8,8'}$ ,  $J = 15.0$ ), 6.18 д (2H,  $H^{10,10'}$ ,  $J = 11.2$ ), 6.27 м (2H,  $H^{14,14'}$ ), 6.37 д (2H,  $H^{12,12'}$ ,  $J = 15.0$ ), 6.63–6.67 м (4H,  $H^{11,11',15,15'}$ ), 7.50 д (4H,  $H^{33,33',35,35'}$ ,  $J = 8.0$ ), 7.85 д (2H,  $H^{25,25',27,27'}$ ,  $J = 8.8$ ). Масс-спектр,  $m/z$ : 1041.6005  $[M + H]^+$  (вычислено для  $C_{66}H_{89}O_4$ : 1041.6028).

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Курегян А.Г., Печинский С.В., Оганесян Э.Т., Степанова Э.Ф. // ЖОХ. 2019. Т. 89. № 5. С. 721; Kuregyan A.G., Pechinsky S.V., Oganesyanyan E.T., Stepano-

- va E.F. // Russ. J. Gen. Chem. 2019. Vol. 89. N 5. P. 913. doi 10.1134/S1070363219050098
2. Krinsky N. Carotenoids in health and disease. New York: Dekker, 2004. P. 503.
  3. Nwachukwu I.D., Udenigwe C.C., Aluko R.E. // Trends Food Sci. Technol. 2016. Vol. 49. P. 74. doi 10.1016/j.tifs.2015.12.005
  4. Delgado-Pelayo R., Hornero-Méndez D. // J. Agric. Food Chem. 2012. Vol. 60. N 33. P. 8225. doi 10.1021/jf302719g
  5. Mares J. // Annu. Rev. Nutr. 2016. N 36. P. 571. doi 10.1146/annurev-nutr-071715-051110
  6. Billsten H.H., Bhosale P., Yemelyanov A., Bernstein P.S., Polivka T. // Photochem. Photobiol. 2003. Vol. 78. N 2. P. 138. doi 10.1562/0031-8655(2003)078<0138:ppoxi c>2.0.co;2
  7. Murillo A.G., Hu S., Fernandez M.L. // Antioxidants. 2019. Vol. 8. N 9. P. 390. doi 10.3390/antiox8090390
  8. Britton G. Carotenoids. Nutrition and Health. Basel; Boston; Berlin: Birkhäuser Verlag, 2009. Vol. 5. P. 464.
  9. Ong B.B., Ah-Fat F.G. // Br. J. Hosp. Med. 2016. Vol. 77. N 2. P. 18. doi 10.12968/hmed.2016.77.2.C18
  10. National Eye Institute USA. <https://nei.nih.gov>.
  11. Koo E., Neuringer M., SanGiovanni J.P. // Am. J. Clin. Nutr. 2014. Vol. 100. P. 336S. doi 10.3945/ajcn.113.071563
  12. Breithaupt D.E., Weller P., Wolters M., Hahn A. // Br. J. Nutr. 2004. Vol. 91. N 5. P. 707. doi 10.1079/BJN20041105
  13. Horvath M.P., George E.W., Tran Q.T., Baumgardner K., Zharov G., Lee S., Sharifzadeh H., Shihab S., Mattinson T., Li B., Bernstein P.S. // Struct. Biol. Commun. 2016. Vol. 72. N 8. P. 609. doi 10.1107/S2053230X16010694
  14. Tanprasertsuk J., Li B., Bernstein P.S., Vishwanathan R., Johnson M.A., Poon L., Johnson E.J. // PLOS One. 2016. Vol. 11. N 7. P. e0159877. doi 10.1371/journal.pone.0159877
  15. Britton G., Liaaen-Jensen S., Pfander H. Carotenoids Handbook. Basel: Birkhäuser, 2003. P. 671.
  16. Rivera S.M., Christou P., Canela-Garayoa R. // Mass Spectr. Rev. 2014. Vol. 33. N 5. P. 353. doi 10.1002/mas.21390
  17. Государственный реестр лекарственных средств. <http://grls.rosminzdrav.ru>
  18. Трухачева П., Ежов М.В. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2011. Т. 7. № 3. С. 365.
  19. Коротких С.А., Борзунов О.И., Бирюкова Г.Л., Бобыкин Е.В. // Уральск. мед. ж. 2014. № 1 (115). С. 11.
  20. Перечень ВОЗ основных лекарственных средств и фармакологический справочник. [https://www.who.int/selection\\_medicines/list/ru](https://www.who.int/selection_medicines/list/ru)
  21. Приказ № 1276н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при возрастной макулярной дегенерации». <https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/standarty-meditsinskoypomoshchi>
  22. Khoo H.E., Prasad K.N., Kong K.W., Jiang Y., Ismail A. // Molecules. 2011. Vol. 16. N 2. P. 1710. doi 10.3390/molecules16021710
  23. Курегян А.Г., Печинский С.В., Степанова Э.Ф. Пат. РФ 2659165 (2018) // Б. И. 2018. № 19.

## Synthesis of Zeaxanthin Esters

S. V. Pechinsky\*, A. G. Kuregyan, and E. T. Oganesyanyan

Medical Pharmaceutical Institute of Pyatigorsk Branch of Volgograd Medical State University, Pyatigorsk, 357532 Russia  
\*e-mail: [hplc@yandex.ru](mailto:hplc@yandex.ru)

Received September 17, 2019; revised October 14, 2019; accepted October 19, 2019

Six new zeaxanthin esters with 4-methylbenzoic, phenyl glycolic, 2-hydroxybenzoic (salicylic), nicotinic acids, ibuprofen and ketoprofen were synthesized. A semisynthetic ester of zeaxanthin and benzoic acid was obtained. Zeaxanthin was esterified in an anhydrous medium at a temperature of 40°C, which was ensured by the use of Amano Lipase PS and Novozyme 435 biocatalysts.

**Keywords:** zeaxanthin, ibuprofen, ketoprofen, Amano Lipase PS, Novozim 435, age-related macular degeneration