

РЕГИОСЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ КВЕРЦЕТИНА И МИРИЦЕТИНА

© 2023 г. С. В. Печинский^{1,*}, А. Г. Курегян¹, Э. Т. Оганесян¹

¹ 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 25 сентября 2022 г.

После доработки 17 ноября 2022 г.

Принято к печати 24 ноября 2022 г.

Разработан региоселективный способ синтеза сложных эфиров кверцетина и мирицетина по гидроксигруппе в положении С³. В качестве кислот, участвующих в реакции этерификации, использованы 2-гидроксibenзойная (салициловая), 4-гидроксibenзойная, 2,6-дигидроксibenзойная, 3,4-дигидроксibenзойная (протокатеховая), 3,4,5-тригидроксibenзойная (галловая) кислоты. Получено 10 новых сложных эфиров кверцетина и мирицетина.

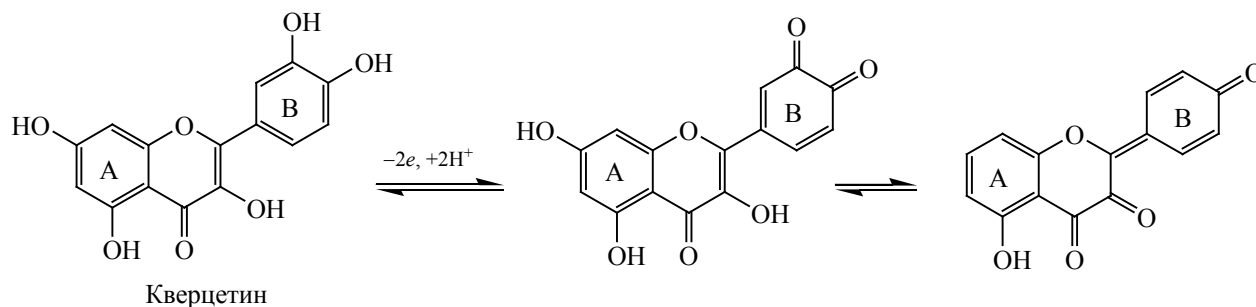
Ключевые слова: кверцетин, мирицетин, этерификация, сложные эфиры, фермент Новозим 435 (Novozyme 435), PASS

DOI: 10.31857/S0044460X23020038, **EDN:** QACAZS

Несмотря на более чем 70-летнюю современную историю изучения флавоноидов эти вторичные метаболиты растений, безусловно, являются самым изучаемым классом природных соединений. По данным базы PubMed, количество работ, посвященных флавоноидам, за последние 10 лет увеличилось примерно в два раза. В 2011 году общее число публикаций по запросу «flavonoids» составило 6394, а в 2021 – 12281 статей [1]. Такой возрастающий интерес связан с обширным диапазоном активности [2–5] и увеличением научной доказательности фармакологических свойств флавоноидов [6, 7], что закономерно ведет к росту числа исследований, посвященных этому классу биологически активных соединений. Особый интерес и перспективу представляют противовирусная и антиканцерогенная активность флавоноидов. Так, эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG) ингибирует развитие гепатоцеллюлярной карциномы [8] и карциномы яичников [9]; кверцетин замедляет рост и метастазирование аденокарциномы легких, рака мочевого пузыря и простаты [10, 11]; мирице-

тин вызывает апоптоз культуры клеток лейкемии и гепатомы человека, снижает риск развития рака кожи и метастазирования рака поджелудочной железы в экспериментах *in vitro* [12]. В работах [13, 14] приведены данные о том, что полифенолы зеленого чая, преимущественно EGCG, ингибируют 3CL-протеазу SARS-CoV-2. Ранее в эксперименте *in silico* нами изучена возможность связывания 30 флавоноидов-лигандов и основной протеазы SARS-CoV-2 – 3CLpro [15]. Результат эксперимента показал, что кверцетин и мирицетин имеют перспективу дальнейшего исследования в этом направлении. Интересно, что эпикатехин (EC) значительно менее активен, чем его природные эфиры с галловой кислотой, в частности, EGCG, т.е. именно сложный эфир с галловой кислотой способствуют усилению биологической активности EGCG [16]. Мы предположили, что, вероятней всего, получение сложных эфиров кверцетина и мирицетина повысит их противовирусную и антиканцерогенную активность.

Схема 1.



Вместе с тем многогранное изучение флавоноидов на современном уровне [17] крайне редко выходит за пределы научного интереса и, как правило, не завершается созданием нового лекарственного препарата. Такой парадокс, прежде всего, связан с тем, что природные флавоноиды не могут быть использованы в качестве препаратов немедленного действия, что зачастую связано с менее выраженной фармакологической активностью по сравнению с синтетическими соединениями. Более того, ряд таких фармакокинетических свойств, как низкие показатели растворимости, абсорбции и быстрый метаболизм не могут считаться удовлетворительными [18–20].

Значительная часть природных флавоноидов в растениях находятся в виде О-гликозидов, биологическая активность и биодоступность которых зависит как от природы углеводного компонента, так и места присоединения к агликону [21]. Гликозидирование в зависимости от положения вводимого сахарного компонента могло бы решить часть задач по повышению эффективности и биодоступности флавоноидов, но при этом необходимо учитывать, что 3-О-гликозиды в процессе экстракции очень легко подвергаться гидролизу, в отличие от 7-О-гликозидов [22].

Большинство ученых связывает антиоксидантную активность флавоноидов с их полифенольной природой [23, 24], а антиоксидантный эффект – с их антиканцерогенным действием [19, 20]. Гидроксигруппы в кольце В обуславливают наиболее выраженные антиоксидантные свойства, тогда как енольная гидроксигруппа в положении С-3, характеризующаяся слабыми кислотными свойства-

ми, принимает наименьшее участие в проявлении этого вида активности. Более того, образование эфиров по данному гидроксилу практически не снижает антиоксидантную активность исходных флавоноидов [25, 26]. В этой связи представляется логичным, что для получения эфиров по положению С³ необходимо предварительно защитить остальные гидроксигруппы, например, положения 5,7,3'4' для кверцетина и 5,7,3'4'5' для мирицетина. Важным аргументом в пользу этерификации флавоноидов по положению С³ является и то, что изменение характера радикала в данном положении не окажет отрицательного влияния на фармакофоры (двойная связь в положениях С²–С³ и остальные гидроксигруппы), но при этом, вероятней всего, будет способствовать повышению стабильности и липофильности молекулы [27–30].

Еще одним значимым процессом, который следует учитывать при модификации структуры флавоноидов, является окисление кверцетина и родственных ему соединений в процессе метаболизма (схема 1). В результате такого пути окисления флавоноиды теряют фармакологическую активность, поскольку происходит изменение структуры фармакофора [31, 32].

Таким образом, направленная модификация структуры флавоноидов, а именно синтез эфиров флавоноидов по положению С³, вероятнее всего, приведет к стабилизации фармакофора, повышению антиоксидантной активности и будет иметь перспективы для создания новых оптимизированных молекул флавоноидов, проявляющих противовирусную и антиканцерогенную активность.

Таблица 1. Результаты прогноза *in silico* некоторых видов активности эфиров кверцетина и мирицетина

Эфир	Антиканцерогенное действие	SARS-CoV-2	Мембрано-протекторное действие	Связывание свободных радикалов	Антиоксидантное действие	LD50, мг/кг
Кверцетин-4-гидроксibenзойная кислота	0.802	0.899	0.969	0.903	0.769	1878
Кверцетин-2,6-дигидроксibenзойная кислота	0.773	0.908	0.965	0.868	0.747	2240
Кверцетинсалициловая кислота	0.810	0.873	0.965	0.916	0.759	2054
Кверцетинпротокатеховая кислота	0.813	0.912	0.970	0.917	0.772	2126
Кверцетингалловая кислота	0.835	0.935	0.965	0.933	0.831	2099
Мирицетин-4-гидроксibenзойная кислота	0.826	0.918	0.965	0.922	0.831	2152
Мирицетин-2,6-дигидроксibenзойная кислота	0.799	0.926	0.961	0.902	0.814	1952
Мирицетинсалициловая кислота	0.832	0.896	0.961	0.931	0.821	2245
Мирицетинпротокатеховая кислота	0.834	0.929	0.966	0.933	0.831	2415
Мирицетингалловая кислота	0.858	0.926	0.965	0.928	0.834	2195

С целью отбора исходных флавоноидных агликонов и кислот нами предварительно проведено компьютерное прогнозирование фармакологических свойств будущих соединений с помощью программы PASS (табл. 1) [33].

Из данных табл. 1 следует, что наиболее перспективными, с точки зрения биологической активности, следует считать эфиры кверцетина и мирицетина с 2-гидроксibenзойной (салициловой), 4-гидроксibenзойной, 2,6-дигидроксibenзойной, 3,4-дигидроксibenзойной (протокатеховой), 3,4,5-тригидроксibenзойной (галловой) кислотами. Данные, полученные с помощью прогностической программы PASS, позволяют сделать вывод о том, что эфиры на основе отобранных исходных веществ будут проявлять антиоксидантную, мембранопротекторную и антиканцерогенную активность. Особый интерес представляют полученные данные в отношении ингибирования белка *replicase polyprotein lab* [33], что позволяет с высокой долей вероятности предположить противовирусную активность кандидатов в отношении SARS-CoV-2. По результатам прогноза, предлагаемые целевые соединения должны обладать низкой

токсичностью при пероральном применении в модельных опытах на крысах.

Представляются интересными опубликованные данные по проведению «защищенного» синтеза производных рутина, в частности 3-О-метилкверцетина и 7-О-бензоилкверцетина [34]. Авторы патента для получения 5,7,3',4'-бензоилпроизводных рутина использовали бензоилхлорид, реакцию проводили при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученный продукт растворяли в кипящем этаноле и далее проводили кислотный гидролиз гликозида на водяной бане в течение 1 ч в присутствии концентрированной соляной кислоты. Далее полученный эфир концентрировали в ацетоне, метилировали диметилсульфатом в среде ацетона, после чего гидролизовали эфирные связи в положениях 7,5, 3',4' в 10%-ном растворе гидроксида калия при температуре около 53°C во избежание эффектов гидролиза. Продуктом синтеза являлся 3-О-метилкверцетин. Вторым разделом этого патента является получение 7-О-бензоилкверцетина, которое заключается в следующем: рутин растворяли в 5–10%-ном водном растворе буры, добавляли избыток бензоилхлорида, далее полу-

ченный 7-О-бензоилрутин подвергали кислотному гидролизу в присутствии соляной или серной кислот, нагревая на водяной бане, после охлаждения 7-О-бензоилкверцетин отделяли и перекристаллизовывали из смеси ацетон–метанол. Ключевым моментом синтеза в представленном патенте является бензоилирование в присутствии буры.

Разработанная нами методика базируется на реакции образования эфира в положении С³ после защиты гидроксигрупп в положениях 3', 4', 5, 7. На первом этапе проводили этерификацию по всем гидроксигруппам, для чего использовали реакцию Шоттена–Баумана и избыток бензоилхлорида в щелочной среде, аналогично работе [34]. Температура реакции не должна превышать 55°C, так как при более высокой температуре наблюдается процесс гидролиза, уменьшающий выход целевого продукта. Пентабензойный для кверцетина или гексабензойный для мирецитина эфиры выпадают в виде осадка и легко отделяются фильтрованием или центрифугированием. Выход целевого продукта на данной стадии составил 97%.

На второй стадии полученный эфир подвергали гидролизу для расщепления сложноэфирной связи по положению С³, поскольку она является наименее прочной. Необходимо учитывать, что проведение гидролиза в более жестких условиях будет способствовать расщеплению других эфирных связей. Нами были установлены условия гидролиза, позволяющие селективно вступать в реакцию только эфирной группе в положении С³, а именно кислотный гидролиз в серной кислоте при нагревании не выше 80°C в среде ацетонитрила в течение не более 2 ч. Такие условия позволяют получить продукт с выходом 93%.

На третьей стадии следует нейтрализовать кислоту спиртовым раствором гидроксида калия до рН 6, и далее добавить фермент Novozyme 435 и соответствующую кислоту, необходимую для образования целевого эфира. Реакцию необходимо проводить при температуре не выше 50°C, чтобы предотвратить деградацию фермента. Эта стадия была ранее нами изучена в предыдущих работах и оптимизирована. Использование ферментного катализа на этой стадии синтеза, позволяет существенно повысить выход продукта и его чистоту. По завершении синтеза иммобилизованный фер-

мент удаляется фильтрованием и может быть использован повторно.

На четвертой стадии синтеза эфирные связи в положениях 3', 4', 5, 7 гидролизовали с помощью раствора калия гидроксида при температуре не выше 70°C. При этом эфирная связь в положении С³ не гидролизуется, если использовать спиртовой раствор гидроксида калия в эквимольном соотношении 1:4 и нагревать реакционную среду не выше 70°C в течение 7 минут. Полученный продукт синтеза после охлаждения подкисляли серной кислотой, промывали хлороформом для удаления бензойной кислоты и сушили. Целевой продукт растворяли в метаноле и дополнительно очищали на колонке, заполненной силикагелем. Предложенный подход позволил региоселективно ввести заместители в положение С³ пиранового фрагмента кверцетина и мирецитина с выходом конечного продукта для соединений **1–10** от 75 до 84%.

На схеме 2 приведен синтез сложного эфира кверцетина и галловой кислоты (соединение **5**). Синтез остальных эфиров при взаимодействии со всеми изученными кислотами с участием кверцетина и мирецитина происходит по аналогичной схеме.

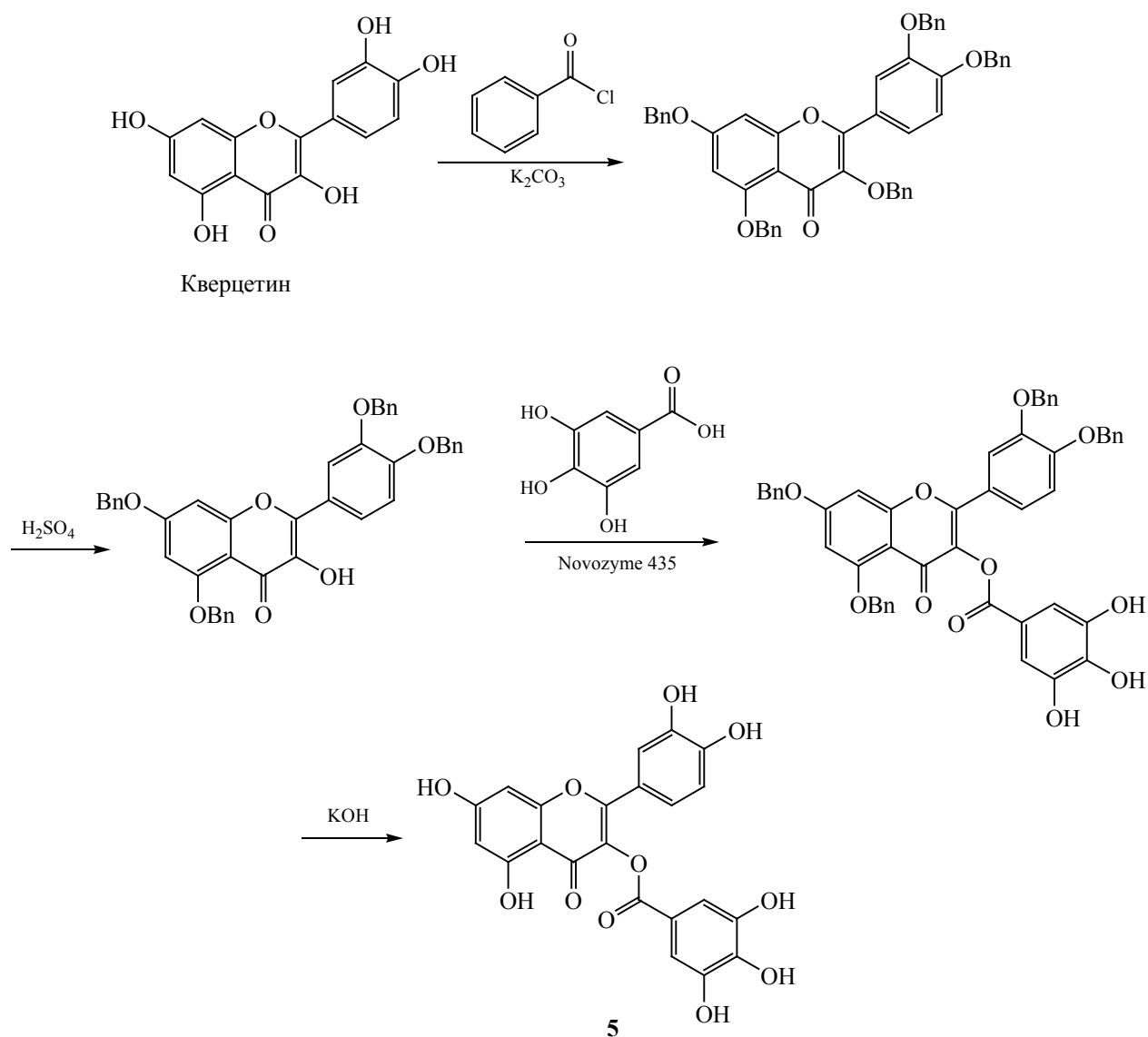
Доказательство структуры синтезированных соединений проведено методами ЯМР ¹H, ИК спектроскопии и масс-спектрометрии. Отсутствие в спектре ЯМР ¹H сигнала 9.55 м. д., характерного для гидроксильной группы в положении С³ для мирецитина и кверцетина, и появление полосы 1741 см⁻¹ в ИК спектре указывают на образование сложноэфирной связи для обоих флавоноидов.

Таким образом, предложен региоселективный способ получения сложных эфиров кверцетина и мирецитина по положению С³ с ароматическими кислотами. Мы считаем, что следует провести дополнительное изучение синтезированных соединений методом молекулярного докинга и фармакологически подтвердить прогностические результаты *in silico*.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В эксперименте использованы коммерческие реактивы (ХЧ, Sigma-Aldrich): флавоноиды

Схема 2.



кверцетин и мирицетин, 2-гидроксибензойная (салициловая), 4-гидроксибензойная, 2,6-дигидроксибензойная, 3,4-дигидроксибензойная (протокатеховая), 3,4,5-тригидроксибензойная (галловая) кислоты, катализатор Novozyme 435.

Температуры плавления определяли на приборе ПТП (М). Спектры ЯМР ^1H регистрировали на спектрометре Bruker AMXIII-400 при 400 МГц в $\text{DMSO-}d_6$, внутренний стандарт – ТМС. ИК спектры записывали на спектрометре ФСМ 1201 (ООО «Инфраспек») в дисках калия бромид.

Масс-спектры регистрировали на масс-спектрометре Agilent 6420, сопряженном с ВЭЖХ-системой Agilent HPLC 1260, методом химической ионизации при атмосферном давлении (APCI), температура ионного источника -120°C , газ-носитель – гелий, энергия CID – 40 эВ. Параметры ВЭЖХ: колонка Phenomenex Luna C18 ($250 \times 4.6 \text{ мм} \times 5 \text{ мкм}$), температура колонки – 30°C , УФ детектор – 270 нм; подвижные фазы: тетрагидрофуран–раствор дигидрофосфата натрия, 15.6 г/л, доведенный фосфорной кислотой до pH 3.3 (фаза А), 5:95, и те-

трагидрофуран–раствор дигидрофосфата натрия, 15.6 г/л, доведенный фосфорной кислотой до pH 3.3 (фаза Б), 40:60; линейный градиент: 0–15 мин, фазы А 40 + Б 60% → А 0 + Б 100%; 15–30 мин, фазы А 0 + Б 100% → А 40 + Б 60%; объем пробы 20 мкл, скорость подвижной фазы 1.0 мл/мин; объем пробы, автоматически вводимой в масс-детектор, 20 мкл.

Общая методика синтеза эфиров. К раствору 2 ммоль кверцетина (0.604 г) или мирицетина (0.636 г) в 500 мл 10%-ного раствора карбоната калия прибавляли 20 ммоль бензоилхлорида (2.3 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 35°C полученный осадок отделяли фильтрованием и сушили при 60°C в термостате. Полученный продукт растворяли в 200 мл ацетонитрила и прибавляли 12 мл концентрированной серной кислоты, реакционную смесь перемешивали со скоростью 200 об/мин при 80°C в течение 2 ч. Далее раствор охлаждали, доводили до pH 6 добавлением 10%-ного спиртового раствора гидроксида калия и прибавляли 0.5 г катализатора Novozyme 435 и 2 ммоль 2-гидроксibenзойной (0.276 г), 4-гидроксibenзойной (0.276 г), 2,6-дигидроксibenзойной (0.308 г), 3,4-дигидроксibenзойной (0.308 г) или 3,4,5-тригидроксibenзойной (0.340 г) кислоты. Реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч при 50°C со скоростью 120 об/мин. Полученный раствор фильтровали, добавляли 10 мл 10%-ного спиртового раствора гидроксида калия и нагревали при 70°C в течение 7 мин. После охлаждения реакционной смеси к ней прибавляли 10%-ную серную кислоту до нейтральной реакции среды (pH 6), промывали хлороформом и перекристаллизовывали целевой эфир при –10°C. Полученный продукт растворяли в метаноле и пропускали через колонку, заполненную силикагелем (5 г), используя в качестве подвижной фазы смесь этилацетат–метанол, 1:9 (по объему). Целевой продукт сушили в течение 2 ч при давлении 25 мм рт. ст. и температуре 60°C. Чистоту собираемой фракции контролировали методом ВЭЖХ.

Кверцетин-3-салицилат [2-(3,4-дигидроксибензил)-5,7-дигидрокси-4-оксо-4H-хромен-3-ил-2-гидроксibenзоат, 1]. Выход 0.701 г (83%), т. пл. 321–323°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3250 (ОН), 1741 (OC=O), 1663 (C=O), 1317 (C–ОН). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J, Гц): 6.19 д (1H, H⁶, J

2.0), 6.41 д (1H, H⁸, J 2.0), 6.88 д (1H, H^{5'}, J 8.4), 6.91 т (1H, H^{5''}, J 7.4), 6.97 д (1H, H^{3''}, J 7.5), 7.54 д. д (1H, H^{6'}, J 2.2, J 8.4), 7.58 т (1H, H^{4''}, J 7.3), 7.67 д (1H, H^{2'}, J 2.0), 8.01 д (1H, H^{6''}, J 7.7), 9.35 с (1H, C³ОН), 9.65 с (1H, C⁴ОН), 10.76 с (1H, C⁷ОН), 11.53 с (1H, C^{2''}ОН), 12.48 с (1H, C⁵ОН). Масс-спектр, m/z : 423.04 [M + H]⁺ (вычислено для C₂₂H₁₅O₉⁺: 423.06).

Кверцетин-3-(4-гидроксibenзоат) [2-(3,4-дигидроксибензил)-5,7-дигидрокси-4-оксо-4H-хромен-3-ил-4-гидроксibenзоат, 2]. Выход 0.694 г (82%), т. пл. 321–324°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3251 (ОН), 1741 (OC=O), 1663 (C=O), 1317 (C–ОН). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J, Гц): 6.19 д (1H, H⁶, J 2.0), 6.41 д (1H, H⁸, J 2.0), 6.88 д (1H, H^{5'}, J 8.4), 6.90 д (2H, H^{2'',6''}, J 8.6), 7.54 д. д (1H, H^{6'}, J 2.2, J 8.4), 7.67 д (1H, H^{2'}, J 2.0), 7.84 д (2H, H^{3'',5''}, J 8.6), 9.35 с (1H, C³ОН), 9.65 с (1H, C⁴ОН), 10.23 с (1H, C^{4''}ОН), 10.76 с (1H, C⁷ОН), 12.48 с (1H, C⁵ОН). Масс-спектр, m/z : 423.03 [M + H]⁺ (вычислено для C₂₂H₁₅O₉⁺: 423.06).

Кверцетин-3-(2,6-дигидроксibenзоат) [2-(3,4-дигидроксибензил)-5,7-дигидрокси-4-оксо-4H-хромен-3-ил-2,6-дигидроксibenзоат, 3]. Выход 0.685 г (78%), т. пл. 329–331°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3250 (ОН), 1741 (OC=O), 1663 (C=O), 1317 (C–ОН). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J, Гц): 6.19 д (1H, H⁶, J 2.0), 6.41 д (1H, H⁸, J 2.0), 6.71 д (2H, H^{3'',5''}, J 8.4), 6.88 д (1H, H^{5'}, J 8.4), 7.42 т (1H, H^{4''}, J 8.4), 7.54 д. д (1H, H^{6'}, J 2.2, J 8.4), 7.67 д (1H, H^{2'}, J 2.0), 9.35 с (1H, C³ОН), 9.65 с (1H, C⁴ОН), 9.94 с (2H, C^{2'',6''}ОН), 10.76 с (1H, C⁷ОН), 12.48 с (1H, C⁵ОН). Масс-спектр, m/z : 439.30 [M + H]⁺ (вычислено для C₂₂H₁₅O₁₀⁺: 439.34).

Кверцетин-3-(3,4-дигидроксibenзоат) [2-(3,4-дигидроксибензил)-5,7-дигидрокси-4-оксо-4H-хромен-3-ил-3,4-дигидроксibenзоат, 4]. Выход 0.691 г (79%), т. пл. 328–331°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3250 (ОН), 1741 (OC=O), 1663 (C=O), 1317 (C–ОН). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J, Гц): 6.19 д (1H, H⁶, J 2.0), 6.41 д (1H, H⁸, J 2.0), 6.78 д (2H, H^{2'',6''}, J 8.4), 6.88 д (1H, H^{5'}, J 8.4), 7.40 д (2H, H^{5''}, J 8.4), 7.54 д. д (1H, H^{6'}, J 2.2, J 8.4), 7.67 д (1H, H^{2'}, J 2.0), 9.35 с (1H, C³ОН), 9.65 с (1H, C⁴ОН), 9.95 с (2H, C^{3'',4''}ОН), 10.76 с (1H, C⁷ОН), 12.48 с (1H, C⁵ОН). Масс-спектр, m/z : 439.32 [M + H]⁺ (вычислено для C₂₂H₁₅O₁₀⁺: 439.34).

Кверцетин-3-(3,4,5-тригидроксибензоат) [2-(3,4-дигидроксифенил)-5,7-дигидрокси-4-оксо-4H-хромен-3-ил-3,4,5-тригидроксибензоат, 5]. Выход 0.765 г (84%), т. пл. 333–335°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3252 (ОН), 1741 (ОС=О), 1663 (С=О), 1319 (С–ОН). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 6.19 д (1H, H⁶, J 2.0), 6.41 д (1H, H⁸, J 2.0), 6.88 д (1H, H^{5'}, J 8.4), 7.05 д (2H, H^{2'',6''}, J 2.7), 7.54 д. д (1H, H^{6'}, J 2.2, J 8.4), 7.67 д (1H, H^{2'}, J 2.0), 8.91 с (1H, C^{4''}ОН), 9.35 с (1H, C^{3'}ОН), 9.45 с (2H, C^{3'',5''}ОН), 9.65 с (1H, C^{4'}ОН), 10.76 с (1H, C⁷ОН), 12.48 с (1H, C⁵ОН). Масс-спектр, m/z : 455.29 [$M + \text{H}$]⁺ (вычислено для C₂₂H₁₅O₁₁⁺: 455.34).

Мирицетин-3-салицилат [5,7-дигидрокси-4-оксо-2-(3,4,5-тригидроксифенил)-4H-хромен-3-ил-2-гидроксибензоат, 6]. Выход 0.693 г (79%), т. пл. 360–362°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3285 (ОН), 1740 (ОС=О), 1661 (С=О), 1332 (С–ОН). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 6.20 д (1H, H⁶, J 2.0), 6.39 д (1H, H⁸, J 2.0), 6.91 т (1H, H^{5''}, J 7.4), 6.97 д (1H, H^{3''}, J 7.5), 7.29 с (1H, H^{2',6'}), 7.58 т (1H, H^{4''}, J 7.3), 8.01 д (1H, H^{6''}, J 7.7), 8.82 с (1H, C^{4'}ОН), 9.48 с (2H, C^{3',5'}ОН), 10.76 с (1H, C⁷ОН), 11.53 с (1H, C^{2''}ОН), 12.48 с (1H, C⁵ОН). Масс-спектр, m/z : 439.29 [$M + \text{H}$]⁺ (вычислено для C₂₂H₁₅O₁₀⁺: 439.34).

Мирицетин-3-(4-гидроксибензоат) [5,7-дигидрокси-4-оксо-2-(3,4,5-тригидроксифенил)-4H-хромен-3-ил-4-гидроксибензоат, 7]. Выход 0.694 г (78%), т. пл. 361–364°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3284 (ОН), 1740 (ОС=О), 1661 (С=О), 1332 (С–ОН). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 6.20 д (1H, H⁶, J 2.0), 6.39 д (1H, H⁸, J 2.0), 6.90 д (2H, H^{2'',6''}, J 8.6), 7.29 с (1H, H^{2',6'}), 7.84 д (2H, H^{3'',5''}, J 8.6), 8.82 с (1H, C^{4'}ОН), 9.48 с (2H, C^{3',5'}ОН), 10.23 с (1H, C^{4''}ОН), 10.76 с (1H, C⁷ОН), 12.48 с (1H, C⁵–ОН). Масс-спектр, m/z : 439.28 [$M + \text{H}$]⁺ (вычислено для C₂₂H₁₅O₁₀⁺: 439.34).

Мирицетин-3-(2,6-дигидроксибензоат) [5,7-дигидрокси-4-оксо-2-(3,4,5-тригидроксифенил)-4H-хромен-3-ил-2,6-дигидроксибензоат, 8]. Выход 0.685 г (75%), т. пл. 369–371°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3287 (ОН), 1740 (ОС=О), 1661 (С=О), 1332 (С–ОН). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 6.20 д (1H, H⁶, J 2.0), 6.39 д (1H, H⁸, J 2.0), 6.71 д (2H, H^{3'',5''}, J 8.4), 7.29 с (1H, H^{2',6'}), 7.42 т (1H, H^{4''}, J 8.4), 8.82 с (1H, C^{4'}ОН), 9.48 с (2H, C^{3',5'}ОН), 9.94 с (2H, C^{2'',6''}ОН), 10.76 с (1H, C⁷ОН), 12.48 с (1H, C⁵ОН).

Масс-спектр, m/z : 454.29 [$M + \text{H}$]⁺ (вычислено для C₂₂H₁₅O₁₁⁺: 454.34).

Мирицетин-3-(3,4-дигидроксибензоат) [5,7-дигидрокси-4-оксо-2-(3,4,5-тригидроксифенил)-4H-хромен-3-ил-3,4-дигидроксибензоат, 9]. Выход 0.691 г (77%), т. пл. 369–371°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3287 (ОН), 1740 (ОС=О), 1661 (С=О), 1332 (С–ОН). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 6.20 д (1H, H⁶, J 2.0), 6.39 д (1H, H⁸, J 2.0), 6.78 д (2H, H^{2'',6''}, J 8.4), 7.29 с (1H, H^{2',6'}), 7.40 д (2H, H^{5''}, J 8.4), 8.82 с (1H, C^{4'}ОН), 9.48 с (2H, C^{3',5'}ОН), 9.95 с (2H, C^{3'',4''}ОН), 10.76 с (1H, C⁷ОН), 12.48 с (1H, C⁵ОН). Масс-спектр, m/z : 439.31 [$M + \text{H}$]⁺ (вычислено для C₂₂H₁₅O₁₁⁺: 454.34).

Мирицетин-3-(3,4,5-тригидроксибензоат) [5,7-дигидрокси-4-оксо-2-(3,4,5-тригидроксифенил)-4H-хромен-3-ил-3,4,5-тригидроксибензоат, 10]. Выход 0.771 г (82%), т. пл. 373–375°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3288 (ОН), 1740 (ОС=О), 1661 (С=О), 1332 (С–ОН). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 6.20 д (1H, H⁶, J 2.0), 6.39 д (1H, H⁸, J 2.0), 7.05 д (2H, H^{2'',6''}, J 2.7), 7.29 с (1H, H^{2',6'}), 8.82 с (1H, C^{4'}ОН), 8.91 с (1H, C^{4''}ОН), 9.45 с (2H, C^{3'',5''}ОН), 9.48 с (2H, C^{3',5'}ОН), 10.76 с (1H, C⁷ОН), 12.48 с (1H, C⁵ОН). Масс-спектр, m/z : 470.30 [$M + \text{H}$]⁺ (вычислено для C₂₂H₁₅O₁₂⁺: 470.34).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Печинский Станислав Витальевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9505-9990>

Курегян Анна Гургеновна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0698-8254>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=flavonoids&sort=pubdate&timeline=expanded>.
- Tungmunnithum D., Thongboonyou A., Pholboon A., Yangsabai A. // Medicine. 2018. Vol. 5. N 3. P. 93. doi 10.3390/medicines5030093*
- Kumar S., Pandey A.K. // Sci. World J. 2013. Article ID 162750. doi 10.1155/2013/162750*
- Panche A., Diwan A., Chandra S. // J. Nutr. Sci. 2016. Vol. 5. P. e47. doi 10.1017/jns.2016.41*

5. Ullah A., Munir S., Badshah S.L., Khan N., Ghani L., Poulson B.G., Emwas A.-H., Jaremko M. // *Molecules*. Vol. 25. N 22. P. 5243. doi 10.3390/molecules25225243
6. Hosseini A., Razavi B.M., Banach M., Hosseinzadeh H. // *Phytother. Res.* 2021. P. 5352. doi 10.1002/ptr.7144
7. Zhao J., Tian S., Lu D., Yang J., Zeng H., Zhang F., Tu D., Ge G., Zheng Y., Shi T., Xu X., Zhao S., Yang Y., Zhang W. // *Phytomedicine*. 2021. Vol. 85. P. 153315. doi 10.1016/j.phymed.2020.153315
8. Bimonte S., Albino V., Piccirillo M., Nasto A., Molino C., Palaia R., Cascella M. // *Drug Design, Development and Therapy*. 2019. Vol. 13 P. 611. doi 10.2147/DDDT.S180079
9. Bimonte S., Cascella M. // *Drug Design, Development and Therapy*. 2020. Vol. 14. P. 4245. doi 10.2147/dddt.s253092
10. Zhang Y.Q., Li K., Guo Q., Li D. // *Front Genet.* 2022. Vol. 13. 890079. doi 10.3389/fgene.2022.890079
11. Wigner P., Bijak M., Saluk-Bijak J. // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22. N 15. P. 7787. doi 10.3390/ijms22157787
12. Javed Z., Khan K., Herrera-Bravo J., Naeem S., Iqbal M.J., Raza Q., Sadia H., Raza S., Bhinder M., Calina D., Sharifi-Rad J., Cho W.C. // *Cancer Cell Int.* 2022. Vol. 22. N 1. P. 239. doi 10.1186/s12935-022-02663-2
13. Park, R., Jang, M., Park, Y.-I., Park, Y., Jung, W., Park, J., Park, J. // *Viruses*. 2021. Vol. 13. P. 2533. doi.org/10.3390/v13122533
14. Henss L., Auste A., Schürmann C., Schmidt C., von Rhein C., Mühlebach M.D., Schnierle B.S. // *J. Gen. Virol.* 2021. Vol. 102. 001574. doi 10.1099/jgv.0.001574
15. Печинский С.В., Оганесян Э.Т. Курегян А.Г. // *Фармацевтическое дело и технология лекарств*. 2021. № 1. С. 22. doi 10.33920/med-13-2101-02
16. Sharifi-Rad M., Pezzani R., Redaelli M., Zorzan M., Imran M., Ahmed Khalil A., Salehi B., Sharopov F., Cho W.C., Sharifi-Rad J. // *Molecules*. 2020. Vol. 25. N 3. P. 467. doi 10.3390/molecules25030467.
17. Roy A., Khan A., Ahmad I., Alghamdi S., Rajab B.S., Babalghith A.O., Alshahrani M.Y., Islam S., Islam M.R. // *Biomed. Res. Int.* 2022. doi 10.1155/2022/5445291
18. Li G., Zeng X., Xie J., Zhenzhen C., Moore J.C., Yuan X., Cheng Z., Ji G. // *Fitoterapia*. 2012. Vol. 83. N 1. P. 182. doi 10.1016/j.fitote.2011.10.012
19. Tang D., Chen K., Huang L., Li J. // *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2017. Vol. 13. P. 323. doi 10.1080/17425255.2017.1251903
20. Huang T., Liu Y., Zhang C. // *Eur. J. Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. 2019. Vol. 44. P.159. doi 10.1007/s13318-018-0509-3
21. Park K.-S., Kim H., Kim M.K., Kim K., Chong Y. // *J. Korean Soc. Appl. Biol. Chem.* 2015. Vol. 58. N 3. P. 317. doi 10.1007/s13765-015-0049-3
22. Zhang W.L., Chen J.-P., Lam K.Y.-C., Zhan J.Y.-X., Yao P., Dong T.T.-X., Tsim K.W.-K. // *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2014. Vol. 2014. Article ID 608721. doi 10.1155/2014/608721
23. Pietta P.-G. // *J. Nat. Prod.* 2000. Vol. 63. N 7. P. 1035. doi 10.1021/np9904509
24. Santos C.M.M., Silva A.M.S. // *Molecules*. 2020. Vol. 25. N 3. P. 696. doi 10.3390/molecules25030696
25. Li W., Wu H., Liu B., Hou X., Wan D., Lou W., Zhao J. // *J. Biotechnol.* 2015. Vol. 199. P. 31. doi 10.1016/j.jbiotec.2015.02.012
26. Liu B., Li W., Nguyen T.A., Zhao J. // *Food Chem.* 2012. Vol. 134. N 2. P. 926. doi 10.1016/j.foodchem.2012.02.207
27. Van Acker S.A.B.E., Van Den Berg D.-j., Tromp M.N.J.L., Griffioen D.H., Van Bennekom V.P., Van Der Vijgh W.J.F., Bast A. // *Free Radical Biology and Medicine*. 1996. Vol. 20. N 3. P. 331. doi 10.1016/0891-5849(95)02047-0
28. Sardone L., Pignataro B., Castelli F., Sarpietro M.G., Nicolosi G., Marletta G. // *J. Colloid Interface Sci.* 2004. Vol. 271. N 2. P. 329. doi 10.1016/j.jcis.2003.11.037
29. de Araújo M.E., Franco Y.E., Messias M.C., Longato G.B., Pamphile J.A., Carvalho P.O. // *Planta Med.* 2017. Vol. 83. P. 7. doi 10.1055/s-0042-118883
30. Park K.D., Cho S.J. // *Eur. J. Med. Chem.* 2010. Vol. 45. N 3. P.1028. doi 10.1016/j.ejmech.2009.11.045
31. Kim M.K., Park K.-S., Lee C., Park H.R., Choo H., Chong Y. // *J. Med. Chem.* 2010. Vol. 53. N 24. P. 8597. doi 10.1021/jm101252m
32. Cho S.Y., Kim M.K., Park K.S., Choo H., Chong Y. // *Bioorg. Med. Chem.* 2013. Vol. 21. N 7. P. 1671. doi 10.1016/j.bmc.2013.01.057.
33. PASS online. <http://way2drug.com/passonline/>
34. Pat. US 3661890 (1972).

Regioselective Synthesis of Quercetin and Myricetin Derivatives

S. V. Pechinskii^{a,*}, A. G. Kuregyan^a, and E. T. Oganessian^a

^a *Medical Pharmaceutical Institute, Pyatigorsk Branch of Volgograd Medical State University, Pyatigorsk, 357532 Russia*
**e-mail: hplc@yandex.ru*

Received September 25, 2022; revised November 17, 2022; accepted November 24, 2022

A regioselective method for the synthesis of esters of quercetin and myricetin at the hydroxy group in the 3 position was developed. As acids participating in the esterification reaction, 2-hydroxybenzoic (salicylic), 4-hydroxybenzoic, 2,6-dihydroxybenzoic, 3,4-dihydroxybenzoic (procatechuic), 3,4,5-trihydroxybenzoic (gallic) acids were used. A new series of quercetin and myricetin esters were obtained.

Keywords: quercetin, myricetin, esterification, Novozyme 435, PASS