

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Московский педагогический государственный университет»

На правах рукописи



Поздеев Антон Олегович

**ХИМИЧЕСКАЯ МОДИФИКАЦИЯ ДИГИДРОКВЕРЦЕТИНА И
КАТЕХИНА ХЛОРАНГИДРИДАМИ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ И
ФУНКЦИОНАЛЬНОЗАМЕЩЕННЫХ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ**

Специальность 1.4.3.

Органическая химия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Научный руководитель:

доктор химических наук, профессор

Коротеев Михаил Петрович

Москва - 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	10
1.1 Природные источники катехина, дигидрокверцетина и их производных	10
1.2 Синтез катехина и дигидрокверцетина	11
1.3 Ацилирование и алкилирование катехина	16
1.4 Ацилирование и алкилирование дигидрокверцетина	34
1.5 Фосфорилирование дигидрокверцетина и его производных.....	42
1.6 Общее представление о биологической активности флавоноидов.....	48
1.7 Антиоксидантная активность дигидрокверцетина	49
1.8 Антиоксидантная активность катехина и катехингаллатных эфиров	52
1.9 Антибактериальная активность дигидрокверцетина.....	53
1.10 Цитотоксическая, противовоспалительная активность дигидрокверцетина и его производных	54
2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	59
2.1 Исчерпывающее ацилирование катехина хлорангидридами гетероциклических карбоновых кислот	60
2.2 Синтез 3-ацилпроизводных катехина	61
2.3 Исчерпывающее ацилирование дигидрокверцетина хлорангидридами гетероциклических карбоновых кислот	65
2.4 Синтез сложных эфиров дигидрокверцетина с отличающимися ацильными группами.....	69
2.5 Синтез 3-ацилпроизводных дигидрокверцетина	72

2.6 Избирательное ацилирование дигидрокверцетина <i>N</i> -ацилзащищенными аминокислотами	76
2.7 Синтез аммониевых солей на основе дигидрокверцетина и его сложноэфирных производных.....	79
2.8 Биологическая активность ацилированных производных дигидрокверцетина и катехина	87
3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	94
3.1 Исчерпывающее ацилирование катехина хлорангидридами гетероциклических карбоновых кислот	94
3.2 Ацилирование 5,7,3',4'-тетрабензилкатехина.....	97
3.3 Синтез 3-ацилпроизводных катехина	101
3.4 Исчерпывающее ацилирование дигидрокверцетина хлорангидридами гетероциклических карбоновых кислот	103
3.5 Ацилирование 3,7,3',4'-тетраацетилдигидрокверцетина.....	107
3.6 Ацилирование 5,7,3',4'-тетрабензилдигидрокверцетина.....	111
3.7 Синтез 3-ацилпроизводных дигидрокверцетина	115
3.8 Избирательное ацилирование дигидрокверцетина <i>N</i> -ацилзащищенными аминокислотами	119
3.9 Синтез гетероциклических аммониевых солей на основе хлорацетилированных производных дигидрокверцетина	121
3.10 Синтез солевых форм дигидрокверцетина и 3 - никотиноилдигидрокверцетина с циклическими аминами и аргинином	126
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	130
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	132
ПРИЛОЖЕНИЕ	148

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы. В настоящее время химия флавоноидов развивается достаточно динамично. Если в 1993 году число публикаций (по данным поисковой системы по биомедицинским исследованиям PubMed при введении термина flavonoids) составляло 672 в год, то к настоящему времени эта цифра увеличилась более чем в 10 раз. Активное изучение флавоноидов и их производных стимулируется тем фактором, что они проявляют широкий спектр биологической активности.

Одними из наиболее известных представителей данного класса являются дигидрокверцетин (таксифолин, ДГК) и катехин. Эти флавоноиды достаточно широко распространены в растительном мире и относительно доступны.

Так как данные флавоноиды малотоксичны, то возможно их применение в качестве носителей фармакофорных групп, что может расширить пределы биологической активности модифицированных производных. Сам таксифолин как исходное соединение для модификации выделен из комлевой части Даурской или Сибирской лиственницы, где его содержание составляет около 3% в пересчете на сухую древесину. Следует отметить, что комлевая часть Сибирской лиственницы в виде пеньков остается после заготовки древесины на лесных делянках и её использование в качестве исходного сырья для получения таксифолина может благотворно сказываться на экологии, а также экономике и ресурсосбережении.

Известно, что наиболее распространенными и простыми методами функционализации органических веществ являются реакции ацилирования и алкилирования. Они применяются как универсальные способы введения фармакофорных групп. В данной работе подобный метод применялся на флавоноидах дигидрокверцетине и катехине. Основными ацилирующими агентами преимущественно являлись хлорангидриды гетероциклических карбоновых кислот, ацильные фрагменты которых, как правило, обладают разнообразной биологической активностью. Синтез новых ацильных производных на основе данных флавоноидов, которые могут содержать как одну, так и несколько

фармакофорных групп, позволяет выявлять новые биологические свойства, в том числе в результате проявления синергетического эффекта фармакологической активности.

Степень разработанности темы. Катехин и дигидрокверцетин являются флавоноидами, которые начали широко изучаться в России со второй половины XX века известными учеными Запрометовым М. Н. и Тюкавкиной Н. А. В реакциях ацилирования по данным ряда зарубежных авторов, указанные флавоноиды изучались в основном с реагентами, содержащими ацетильный фрагмент. В литературных источниках представлены материалы по реакциям ацилирования дигидрокверцетина и катехина ангидридом уксусной кислоты и хлорангидридами ароматических карбоновых кислот. Введение в данные флавоноиды ацильных групп, содержащих гетероциклические фрагменты карбоновых кислот, описано лишь в одной работе, при этом получен продукт только исчерпывающего ацилирования.

Целью работы является разработка эффективных методов синтеза новых биологически активных ацилированных производных дигидрокверцетина и катехина, содержащих ацильные фрагменты гетероциклических, алифатических, ароматических карбоновых кислот и аминокислот. В соответствии с поставленной целью в работе решены следующие задачи:

- проведен синтез продуктов исчерпывающего ацилирования дигидрокверцетина и катехина;
- разработана и реализована стратегия полученияmonoацилированных производных дигидрокверцетина и катехина, содержащих остаток гетероциклической карбоновой кислоты;
- разработана стратегия синтеза сложных эфиров дигидрокверцетина, содержащих несколько различных ацильных остатков;
- подобраны условия проведения синтеза продуктов селективного ацилирования дигидрокверцетина защищенными аминокислотами;
- предложена методология получения и реализован синтез водорастворимых при комнатной температуре солеподобных производных дигидрокверцетина

и его сложных эфиров на основе хлоруксусной и никотиновой кислот;

- установлены структуры синтезированных ацилированных производных дигидрокверцетина и катехина;
- проанализированы и обобщены результаты биологических испытаний новых производных дигидрокверцетина и катехина в качестве веществ, обладающих антиоксидантной и цитотоксической активностью.

Научная новизна.

Методом исчерпывающего *O*-ацилирования проведена химическая модификация дигидрокверцетина и катехина хлорангидридами биологически активных гетероциклических карбоновых кислот. В частности, разработан усовершенствованный метод синтеза пентаникотиноилдигидрокверцетина.

Разработана стратегия и подобраны оптимальные условия синтеза неописанных ранее сложных эфиров кислот гетероциклического строения дигидрокверцетина и катехина, содержащих как одну, так и несколько различных фармакофорных групп. Оптимизирован метод получения промежуточного соединения - 3,7,3',4'-тетраацетилдигидрокверцетина. На основе простых и сложноэфирных производных данных флавоноидов разработан универсальный метод введения гетероциклического остатка карбоновой кислоты.

Впервые показана возможность избирательного ацилирования дигидрокверцетина аминокислотами с защищенной аминогруппой – 4-ацетаминобензойной, гиппуровой, *N*-ацетилвалиновой в присутствии активатора - дициклогексилкарбодимида и катализатора диметиламинопиридина по наиболее реакционноспособной гидроксильной группе в положении семь.

На базе дигидрокверцетина, 3-никотиноилдигидрокверцетина и хлорацетилированных производных дигидрокверцетина впервые получены солеподобные аддукты, обладающие значительной водорастворимостью при комнатной температуре.

Проведены биологические испытания продуктов полного ацилирования дигидрокверцетина и катехина хлорангидридами гетероциклических карбоновых кислот и установлено, что они обладают цитотоксическим действием по

отношению к раковым клеткам линии HeLa. Впервые показано, что синтезированные 3-моноацилированные производные дигидрокверцетина обладают высокой антиоксидантной активностью.

Теоретическая значимость работы заключается в раскрытии синтетического потенциала биологически активных флавоноидов дигидрокверцетина и катехина в процессах ацилирования и алкилирования. Полученные результаты потенциально могут быть использованы в синтезе биологически активных веществ. Проведена корреляция между строением полученных ацилпроизводных флавоноидов и проявляемыми ими свойствами - влияние строения на растворимость в воде при комнатной температуре. Выявлен ряд закономерностей реакций, позволяющий выработать общий алгоритм синтеза новых производных флавоноидов с комплексом ценных свойств.

Практическая значимость. В прикладном плане результаты работы создают возможности для получения новых биологически активных веществ на основе флавоноидов с использованием отечественной сырьевой базы. Разработаны эффективные методики получения изучаемых соединений. Выделены и идентифицированы 62 неописанных ранее ацильных производных дигидрокверцетина и катехина. Показано, что синтезированные производные обладают цитотоксической активностью в отношении раковых клеток линии HeLa и высоким антиоксидантным действием.

Методология и методы исследования. Выделение и очистка соединений проводились методами экстракции, осаждения, хроматографии и кристаллизации. В работе использовались комплементарные физико-химические методы установления структуры и чистоты химических соединений: ТСХ, УФ, ЯМР¹Н и ¹³C, элементный анализ, РСА.

Основные положения, выносимые на защиту:

- синтетические возможности дигидрокверцетина и катехина при синтезе их O - ацилированных производных, содержащих гетероциклический фрагмент карбоновой кислоты;
- особенности избирательного ацилирования дигидрокверцетина

- зашщщенными α -аминокислотами и *n*-ацетаминонбензойной кислотой;
- стратегия синтеза и оценка растворимости в воде солеподобных ацилированных производных дигидрокверцетина на основе гетероциклических оснований – морфолина, пиперицина и аргинина;
 - оценка биологической активности ацилированных производных дигидрокверцетина.

Степень достоверности и апробация результатов. Степень достоверности обеспечена применением современных физико-химических методов исследования. Строение и чистота синтезированных соединений подтверждены данными ТСХ, ЯМР ^1H и ^{13}C , УФ-спектроскопией, рентгеноструктурным и элементным анализами.

Результаты работы прошли апробацию на Всероссийской научной конференции с международным участием "Химия и технология растительных веществ" (г. Москва, 28-30 сентября 2015 г.), XX Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (г. Екатеринбург, 26-30 сентября 2016 г.), V Международной научной конференции «Успехи синтеза и комплексообразования» (г. Москва, 2019 г.), XXI Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (г. Санкт-Петербург, 2019 г.), XII Всероссийской научной конференции с международным участием и школой молодых ученых (г. Киров, 2022 г.), Всероссийской научной школе-конференции “Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней” (Московская область, Красновидово, 2024 г.).

Личный вклад автора. В данной научно-исследовательской работе личный вклад соискателя включает разработку синтетических методов модификации дигидрокверцетина и катехина, выделение веществ и идентификация с доказательством их строения физико-химическими методами анализа. Соискатель участвовал в подведении итогов биологических испытаний данных флавоноидов и их ацилированных производных. Автором проведен поиск и анализ литературных данных, получение и обсуждение результатов исследования, подготовлены к печати основные результаты научной работы и сделаны сообщения на научных конференциях.

Связь темы диссертации с плановыми исследованиями.

Работа выполнена на базе **ФГБОУ ВО «МПГУ»**. Настоящая работа выполнена в рамках проекта "Исследование проблем утилизации отходов природного происхождения в целях практического использования полученных продуктов" (122122600056-9).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 11 статей в реферируемых журналах и тезисы пяти докладов.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 147 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературных данных, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы, включающего 154 наименования и содержит 92 схемы, 18 таблиц, 14 рисунков и 3 графика.

1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1 Природные источники катехина, дигидрокверцетина и их производных

Дигидрокверцетин и его производные представляют вещества, широко распространенные в растительном мире, однако содержание данных флавоноидов в пересчете на сухую массу невелико и они выделяются преимущественно методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Ряд работ был посвящен выделению ДГК и его производных из лука. Ferreres F. и сотрудники обнаружили таксифолин-3-глюкозид в Испанском красном луке (сорт "Морада де ампоста") [1]. Fossen T. и сотрудники обнаружили дигидрофлаванол таксифолин-4'-глюкозид в пигментированной чешуе лука сорта "Красный барон" и доказали его строение путем применения 1D и 2D-ЯМР-спектроскопии [2]. Corea G. и сотр. выделили из луковиц сорта "Тропиа" (растущий в Северной Италии) 5,9 мг 7-глюкозида дигидрокверцетина и 98,1 мг дигидрокверцетина в отношении на килограмм от сухого веса [3]. Таксифолин был выделен из древесины ели [4], прополиса [5], сока черной смородины [6], семян вишни [7; 8], а так же цитрусовых [9] и коры эвкалипта [10;11]. В природе встречаются источники с большим содержанием данного флавоноида, такими являются лиственница Сибирская (3 % ДГК от сухой массы древесины) [12; 13], Даурская (3,5 % ДГК от сухой массы древесины) [14; 15; 16]. ДГК был выделен из семян расторопши (Молочный чертополох) [17]. Авторами [18] были обнаружены изомеры таксифолин-3-*O*-глюкозида [(2R, 3R) - , (2R, 3S) - , (2S, 3R) - и (2S, 3S)-] в кипарисовике туполистном. Из 750 г сухого растения Дримиса Винтера (канело), произрастающего на юге Южной Америки, были выделены и охарактеризованы [35] полигодиал **1** (240 мг), *n*-метоксицинамил полигодиал **2** (20 мг), таксифолин **3** (45 мг) и астилбин **4** (1487 мг) (Схема 1.1).

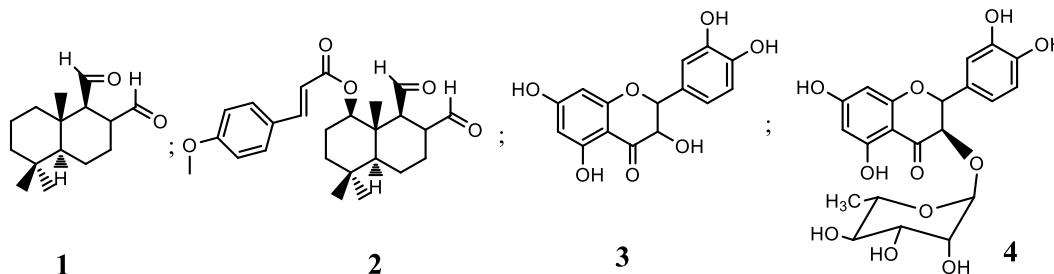


Схема 1.1 – Выделение ДГК из растения Дримиса Винтера

ДГК был выделен из Асаи [19], астилбин **4** из Эритроксилума [20] (Южная Америка, Южная Афика, Мадагаскар) и из корневищ Смилакса голого (сассапариль голая) [21]. Стоит отметить, что существует методика разделения (+)-катехина и (-)-эпикатехина от таксифолина (Weing) [22].

Катехинами богат чай (содержание катехина в зеленом в несколько раз больше, чем в черном) [23], какао бобы, шоколад [24], экстракт Индийской акации [25]. Наибольшее распространение имеют производные катехина – полицианиды, вещества образованные из нескольких молекул эпикатехина. Они содержатся в красном вине и клюквенном соке [26], наибольшее их содержание в яблоках и бобах. Состав и строение полицианидов варьируется в растениях, так как данные молекулярные системы участвуют в биотрансформациях [27; 28].

1.2 Синтез катехина и дигидрокверцетина

Одним из способов получения ДГК является восстановление кратной связи кверцетина водородом в присутствии 10 % палладиевого катализатора [29]. Реакцию проводили при комнатной температуре. В качестве способа очистки продукта применяли метод колоночной хроматографии (силикагель), при этом элюент представлял смесь растворителей (этилацетат - петролейный эфир). Выход продукта составил 64 % (Схема 1.2).

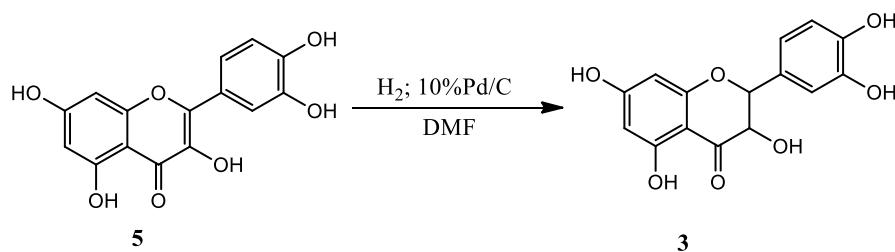


Схема 1.2 – Восстановление кратной связи кверцетина

Методом обработки халконэпоксида **6** раствором хлороводорода в метаноле проведен синтез дигидрокверцетина [30] (Схема 1.3).

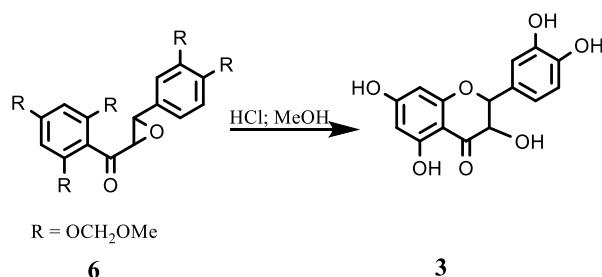


Схема 1.3 – Синтез ДГК

Ферментативным гидролизом астилбина геспиридиназой в воде [31] был получен дигидрокверцетин (Схема 1.4).

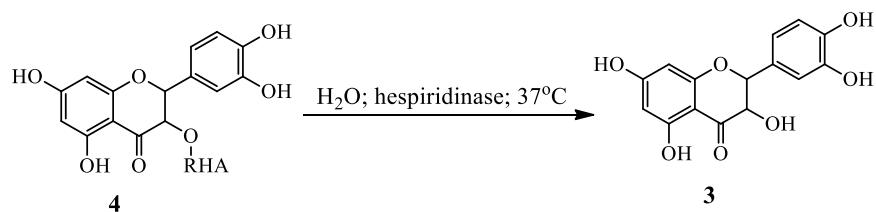


Схема 1.4 – Ферментативный гидролиз астилбина

Синтез ДГК проведен при кипячении астилбина в 7 % водном растворе серной кислоты[32] (Схема 1.5).

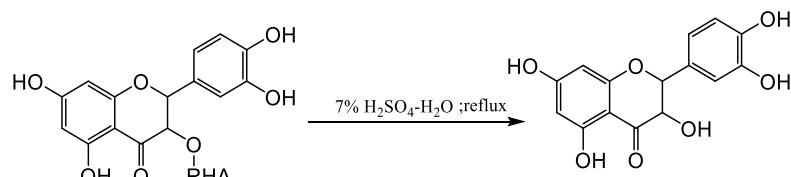


Схема 1.5 – Кислотный гидролиз астилбина

В работе [33] Wen-Jun Jiang и сотрудники провели в пять стадий синтез различных производных флавонолов. Авторы синтезировали 19 флавоноидов общий каркас которых - 3,5,7-тригидроксихроман. Первоначально получены защищенные альдегид **9** и кетон **8**, которые далее взаимодействовали между собой в присутствии гидроксида калия с образованием продукта **10**. При последующем окислении кратной связи и обработки хлористым водородом оксипроизводного **11**, образовывался флавоноид **12** (Схема 1.6).

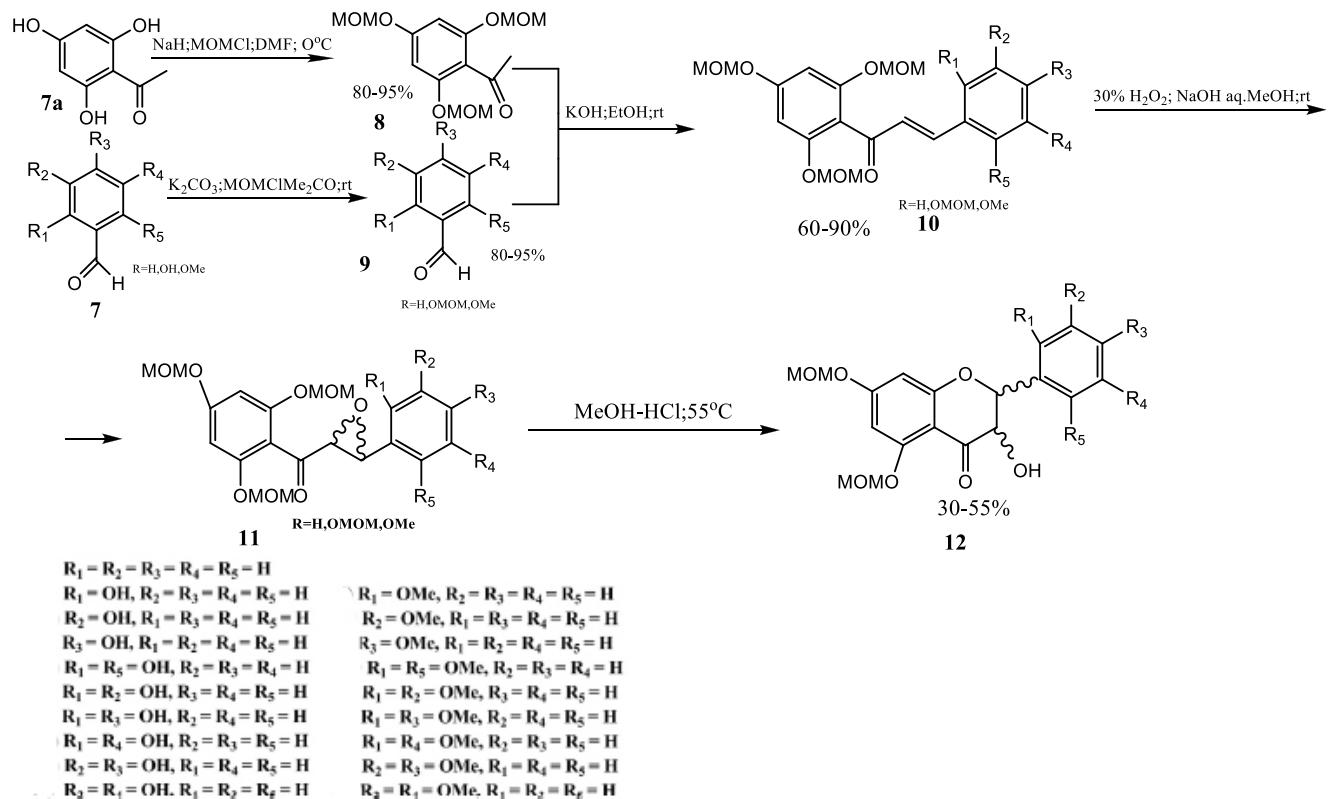


Схема 1.6 – Синтез производных 3,5,7-тригидроксихромана

С применением похожего метода Hiroshi Takahashi и сотр. [34] синтезировали таксифолин. Существенное сходство представляют первая и вторая стадии, однако третья стадия сопровождалась раскрытием оксиранового цикла путем добавления к оксипроизводному **14** 30 % трифторуксусной кислоты при комнатной температуре. Стоит отметить, что суммарный выход ДГК составил 64 % (Схема 1.7).

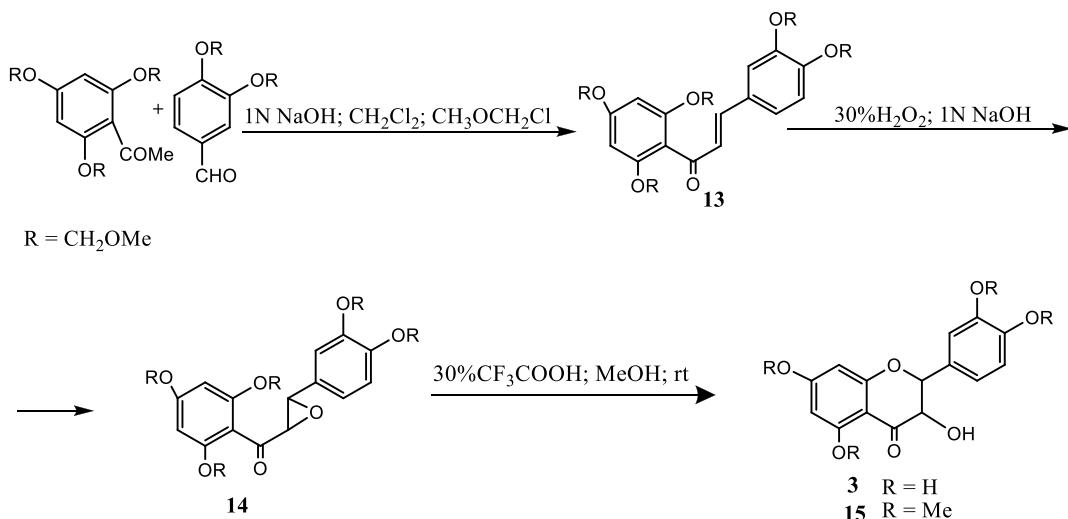


Схема 1.7 – Синтез дигидрокверцетина в несколько стадий

Одним из способов получения катехинов является метод конденсации (реакция Митсонобу) [35] исходного диола с трифенилfosфином диэтилазокарбоксилата в ТГФ. Авторы проводили реакцию в течение 90 минут при комнатной температуре (Схема 1.8).

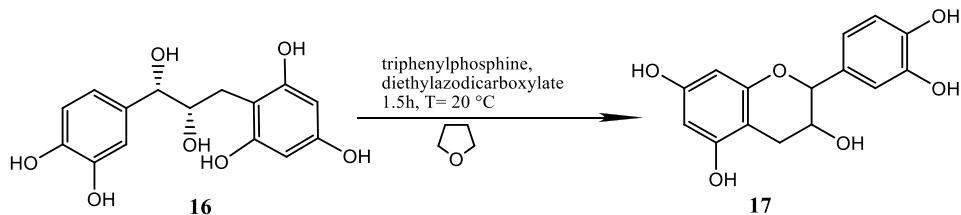


Схема 1.8 – Получение катехина методом конденсации

Другим методом получения катехина является восстановление 4-Н хромана и его бензил производных. Так был получен катехин при гидрировании тетрабензилпроизводного 4-Н-хромана в присутствии палладиевого катализатора [36]. Выход катехина составил 66 % (Схема 1.9).

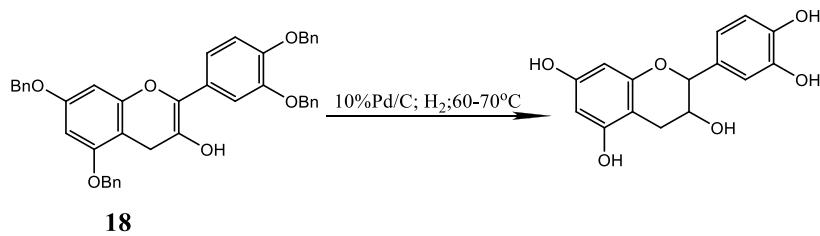


Схема 1.9 – Получение катехина методом восстановления

Подобная реакция осуществлена авторами работы [37], где в роли катализатора применялся гидроксид палладия $\text{Pd}(\text{OH})_2$. При этом гидрирование водородом проводили в более мягких условиях (при комнатной температуре) (Схема 1.10).

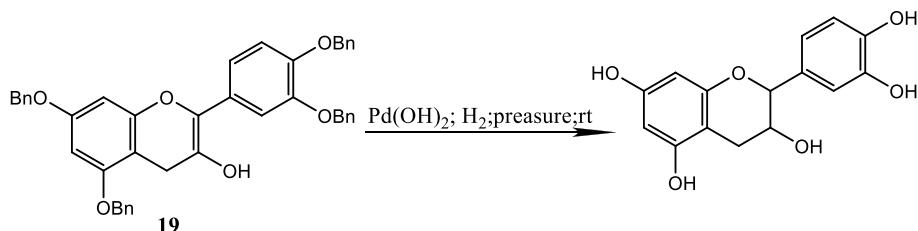


Схема 1.10 – Получение катехина восстановлением флавоноида **19**

Ацилированием ДГК уксусным ангидридом и дальнейшей обработкой полуупродукта боргидридом натрия с восстановлением карбонильной группы синтезирован пентаацетилированный катехин [30] (Схема 1.3).

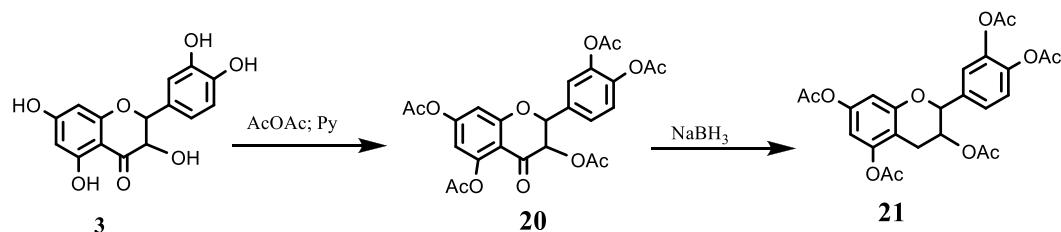


Схема 1.11 – Синтез пентаацетилированного катехина

Тетраметиловый эфир катехина **15** получен взаимодействием тиобензильного эфира катехина **22** с никелем Ренея и последующим алкилированием диазометаном [38]. Реакцию проводили в этаноле при $50\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 30 минут (Схема 1.12).

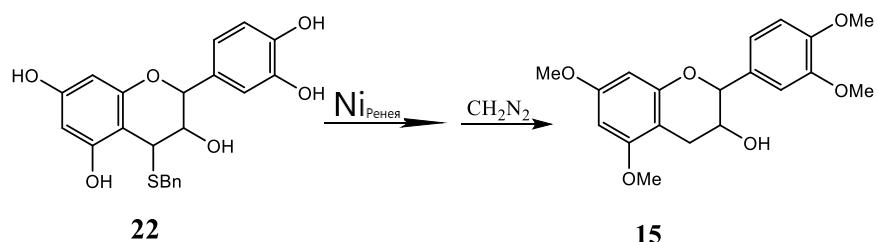


Схема 1.12 – Синтез тетраметилового эфира катехина

Также получен катехин расщеплением С-С-связи димера **23** в присутствии цианоборгидрида натрия и трифторуксусной кислоты [39] с выходом 35% (Схема 1.13).

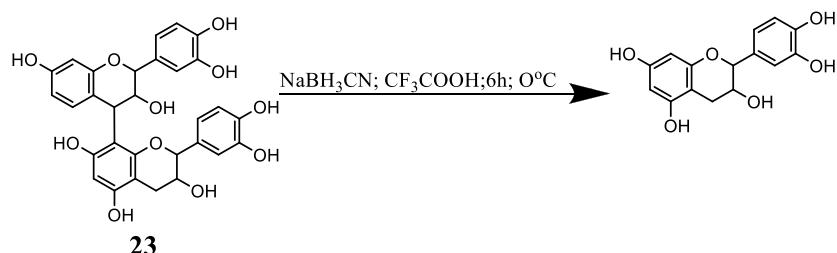


Схема 1.13 – Синтез катехина расщеплением С-С-связи димера **23**

Авторы работы [40] из танина и гексилсульфида в присутствии уксусной кислоты синтезировали катехин с выходом 40 % (Схема 1.14).

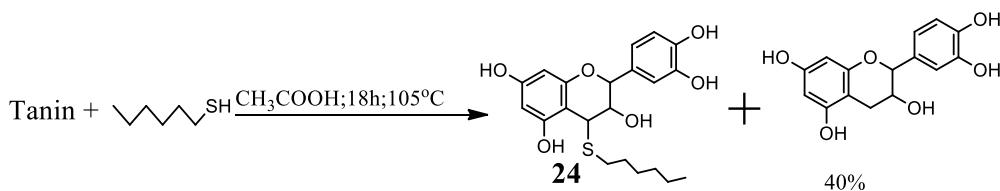


Схема 1.14 – Синтез тиолового эфира катехина **24**

Следует отметить, что представленные работы по химическому синтезу дигидрокверцетина и катехина имеют только теоретическую значимость. Они дают возможность принципиального синтеза этих флавоноидов и уточнения их изомерного состава. В тоже время, данные флавоноиды являются распространенными и содержатся в растительных ресурсах. Выделение из природного сырья данных флавоноидов является актуальным и целесообразным в настоящее время.

1.3 Ацилирование и алкилирование катехина

Одной из самых первых работ по ацилированию катехина выполнена Liebermann в 1880 году [41]. В статье “Эмпирическая формула катехина” представлен синтез диацетата катехина. Реакцию проводили в присутствии ацетата

натрия и уксусного ангидрида. Однако, по данным авторов формула катехина $C_{21}H_{20}O_9$, тогда как современным данным - $C_{15}H_{14}O_6$ (Схема 1.15).

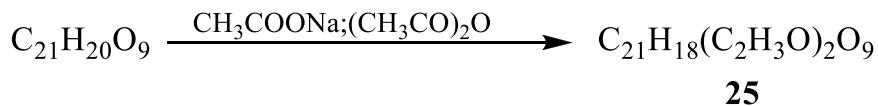


Схема 1.15 – Синтез диацетата катехина

В работе [42] показано, что при избытке ацилирующих агентов получается пентаацетилированное производное катехина **26** (Схема 1.16).

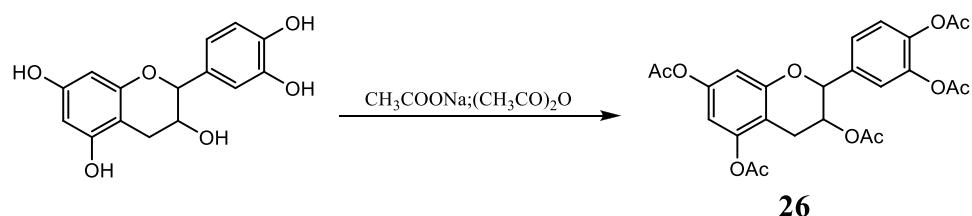


Схема 1.16 – Синтез пентаацетилированного производного катехина

Также взаимодействием ангидрида уксусной кислоты с катехином в присутствии пиридина получен пентаацетилкатехин [43; 44] (Схема 1.17).

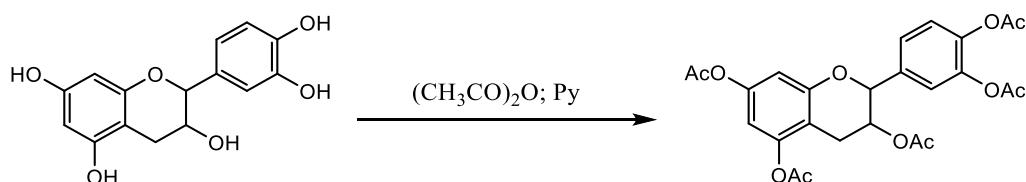
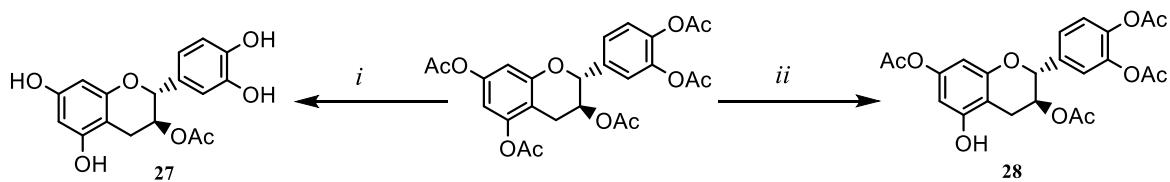


Схема 1.17 – Синтез пентаацетилкатехина

Позднее осуществлен синтез 3-моноацетил- и тетраацетилпроизводных катехина из пентаацетилкатехина [45] (Схема 1.18).



i: Phosphate buffer(pH=8); 24h
ii: Phosphate buffer(pH=8); 1h

Схема 1.18 – Синтез 3-моноацетил- и тетраацетилпроизводных катехина

В обеих реакциях гидролиза применялся фосфатный буфер с одинаковым pH 8. Разница заключалась лишь во времени проведения реакции. Оба вещества очищали методом колоночной хроматографии, используя этилацетат в качестве элюента. Выходmonoацетата составил 97 %, а тетраацетата 70 %.

В работе Shan Hong [46] синтезированы и охарактеризованы различные производные катехина, содержащие додеканоиловый остаток карбоновой кислоты. Вначале получено 3-додеканоил производное катехина. Реакцию проводили в две стадии. На первой стадии синтезировано пентадодеканоил производное катехина, которое далее обрабатывали гидразином с получением конечного продукта (Схема 1.19).

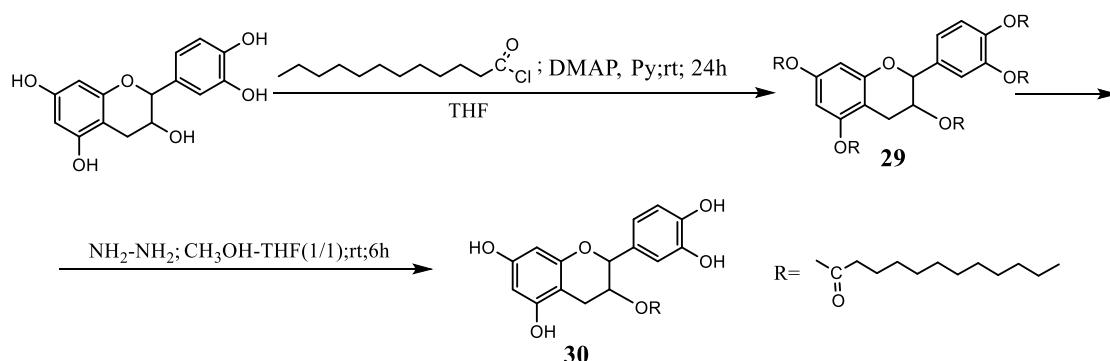


Схема 1.19 – Синтез 3-додеканоил производных катехина

В качестве активатора в реакции пентаацилирования применяли 1,4-диметиламинопиридин. Продукт **29** и 3-ацилпроизводное **30** очищались колоночной хроматографией с использованием систем гексан : этилацетат (10 : 1) и хлороформ : метанол (15 : 1). Полученный продукт **30** представлял собой легкий желтый порошок.

Для получения производных 3' и 4'-додеканоилкатехина в качестве растворителя применялся ТГФ. Синтез проводили в присутствии гидрокарбоната натрия и диметилдихлорида олова (Me_2SnCl_2). В результате реакции получалась смесь продуктов **31a** и **31b**, которую разделяли методом ВЭЖХ (Схема 1.20).

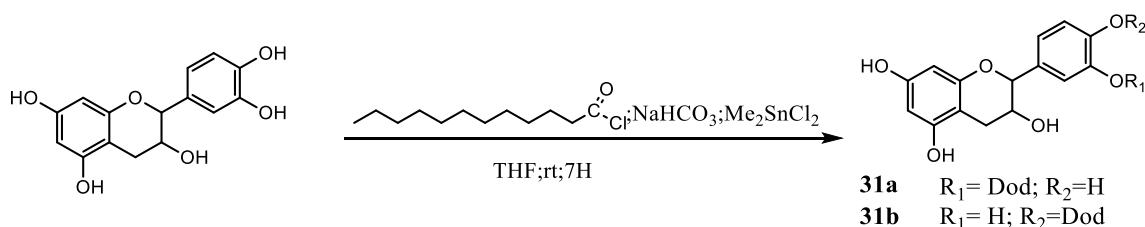


Схема 1.20 – Синтез 3' и 4'-додеканоилкатахина

Таким образом, удалось выделить продукты избирательного ацилирования, содержащие один *n*-додеканоиловый остаток.

Кроме того авторами получены 5-додеканоил и 7-додеканоил производные катахина с применением различных защит гидроксогрупп. Синтез проходил в несколько стадий. Вначале осуществили постановку пирановой защиты (THP) по 3-ей гидроксильной группе взаимодействием исходного флавоноида и дигидропирана в присутствии каталитического количества паратолуолсульфокислоты (Схема 1.21).

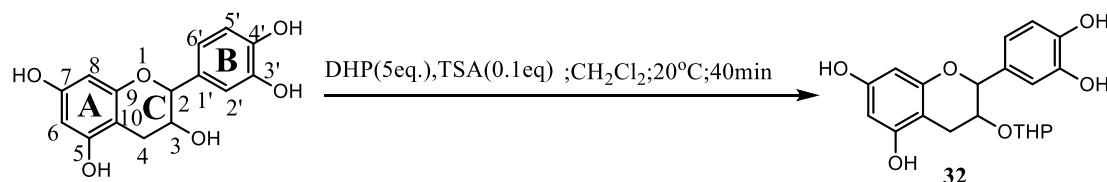
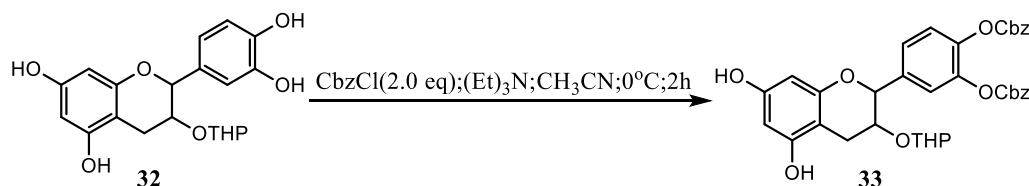


Схема 1.21 – Постановка пирановой защиты на катахин

Выход продукта **32** составил 51 %. Затем на две гидроксогруппы кольца **B** поставили Cbz защиту (Схема 1.22).

Схема 1.22 – Постановка Cbz защиты на продукт **32**

Затем проводили ацилирование додеканоилхлоридом по свободным 5-ой и 7-ой гидроксильным группам кольца **A** (Схема 1.23).

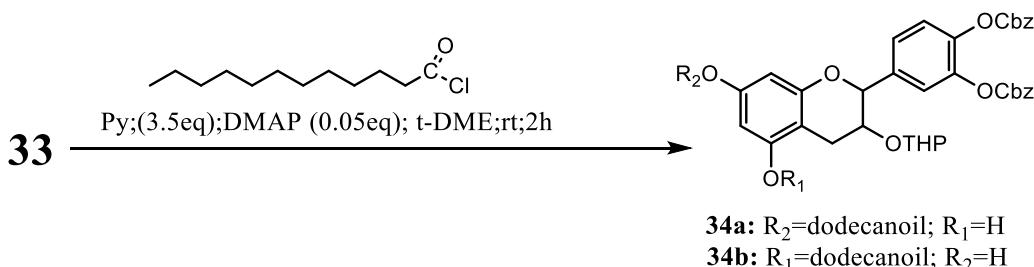


Схема 1.23 – Ацилирование додеканоилхлоридом защищенного катехина **33**

Тетрагидропирановую защиту удаляли *n*-толуолсульфокислотой с выходом 78 %. На последней стадии синтеза удаление Cbz защитных групп проходило в присутствии триэтилсилана и триэтиламина на катализаторе Pd/C. Выход продуктов **36a** и **36b** составил 65 – 70 %. После хроматографирования и анализа ПМР-спектров определено соотношение 5 и 7-моноацилированных катехинов как 1 : 3 (Схема 1.24).

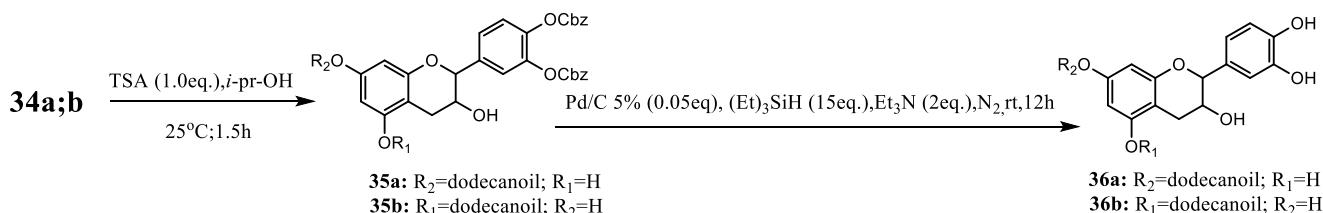


Схема 1.24 – Синтез додеканоилпроизводных катехина

Ацилированию катехина хлорангидридами производных галловой кислоты посвящено исследование Magalí Sáez-Ayala и сотр. [47]. Разработка новых препаратов данного класса направлена на получение веществ, обладающих противораковой активностью в отношении клеток меланомы SK-Mel-28.

Первоначально синтезирован хлорангидрид триметилового эфира галловой кислоты **39** (Схема 1.25).

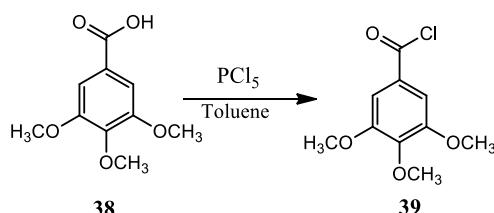


Схема 1.25 – Синтез хлорангидрида триметилового эфира галловой кислоты

Хлорангидридыベンзил- и ацилпроизводных диметилового эфира галловой кислоты получены по следующей схеме (Схема 1.26).

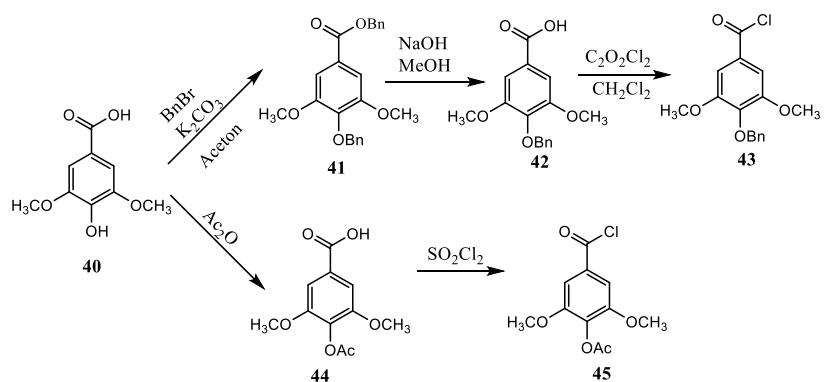


Схема 1.26 – Синтез хлорангидридных эфиров галловой килоты

Хлорангидриды **45** и **43** вводились в реакцию ацилирования. Синтез тетрабензилпроизводного катехина со свободной гидроксидной группой в третьем положении проводили при охлаждении (-10 °C) в ДМФА в присутствии поташа. В качестве алкилирующего агента применялся бензилбромид. Таким образом, получен частично бензилированный полуупродукт **46**, который затем подвергали ацилированию в присутствии ДМАП в хлористом метилене с последующим гидрированием на палладиевом катализаторе. В завершающей стадии проведено ацилирование по оставшимся свободным гидроксильным группам ароматических ядер (Схема 1.27).

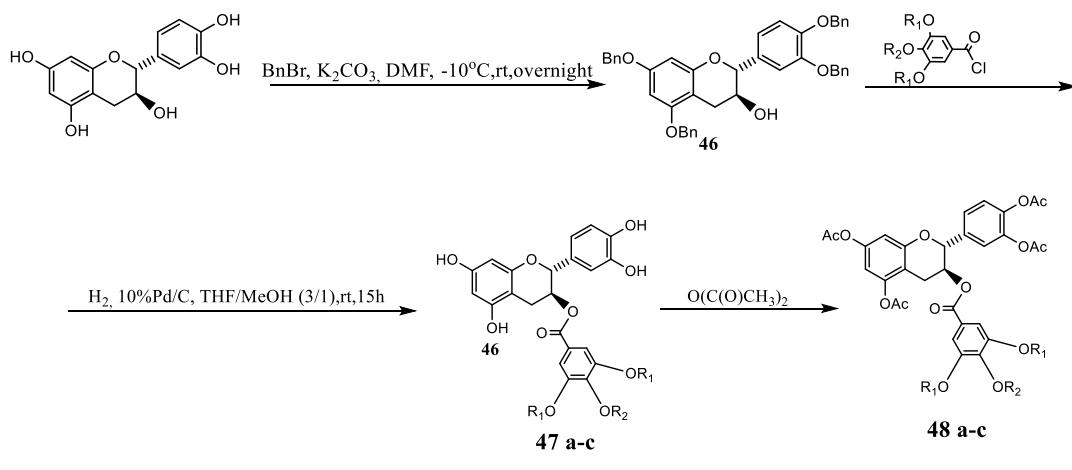


Схема 1.27 – Синтез 3-галоилпроизводных катехина

$\text{R}_1=\text{CH}_3, \text{R}_2=\text{CH}_3; \text{R}_1=\text{CH}_3, \text{R}_2=\text{Bn}; \text{R}_1=\text{CH}_3, \text{R}_2=\text{Ac}$

Также данными авторами проведен синтез 3-ацилированных производных **52a** и **52b** с изменением пространственного расположения заместителя у хирального атома углерода в третьем положении (3S на 3R). Для этого, у первоначально полученного тетрабензилового эфира катехина окисляли гидроксильную группу в положении 3 до кетоновой, а затем её восстанавливали до гидроксильной. При этом изменялась конфигурация у углерода при 3-ей гидроксильной группе. Свободная гидроксильная группа ацилировалась, а гидрированием (с применением палладиевого катализатора) удалялись бензильные защиты. В итоге получены моноацилированные продукты **52a** и **52b** (Схема 1.28).

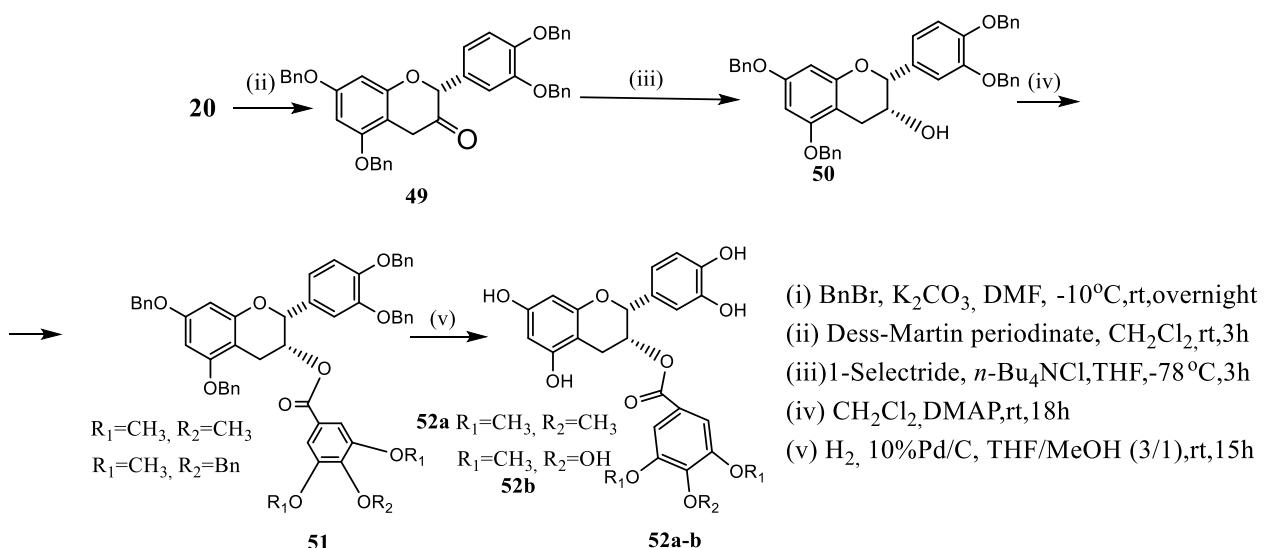
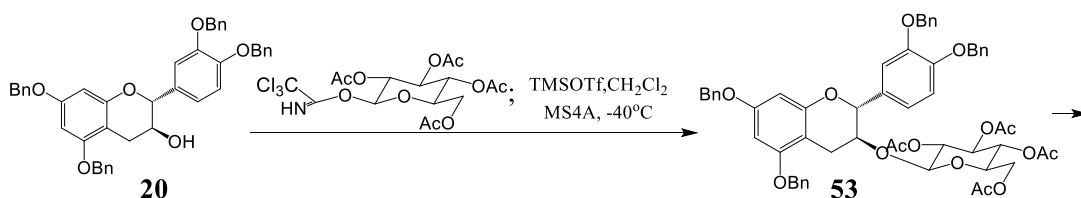


Схема 1.28 – Синтез моноацилированных производных **52a** и **52b**

В тоже время синтезированы глюкозидпроизводные катехина различного строения [48]. Для этого 5,7,3',4'-тетрабензилкатехин обрабатывали 2,3,4,6-тетра-O-ацетил- α -D-глюкопиранозил трихлорацетимидом в присутствии молекулярных сит 4A и TMSOTF (триметилсилитрифторметансульфат) при $-40^{\circ}C$. Полученный продукт **53** подвергали гидрированию на 20 % - ом дигидроксопалладиевом катализаторе, а затем ацилированию (Схема 1.29).



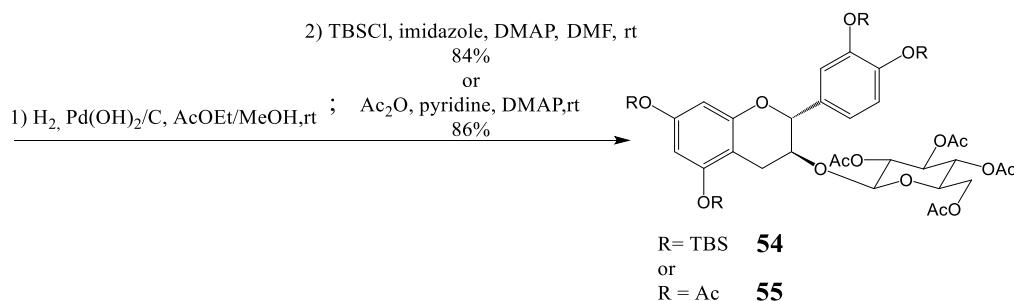


Схема 1.29 – Синтез глюкопиранозил производных катехина

В другой работе в патенте Yongin-Si и соавт. описано частичное и полное бензилирование катехина, которое составило 77 и 95 % [49] (Схема 1.30).

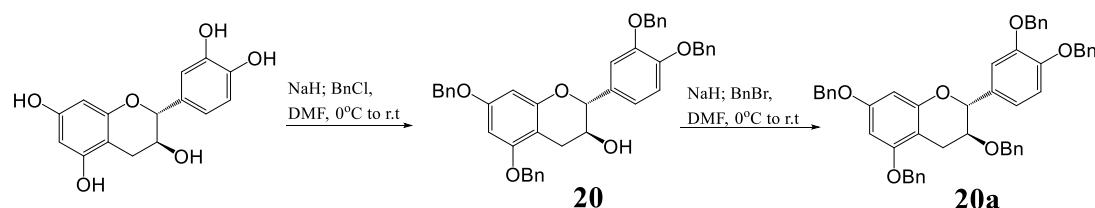


Схема 1.30 – Частичное и полное бензилирование катехина

Karl Freudenberg и сотр. [50] проведен синтез ацил- и метилпроизводных катехина различного строения. Первоначально синтезирован пента-[трибензилгаллоил]-d-катехин **56** (Схема 1.30).

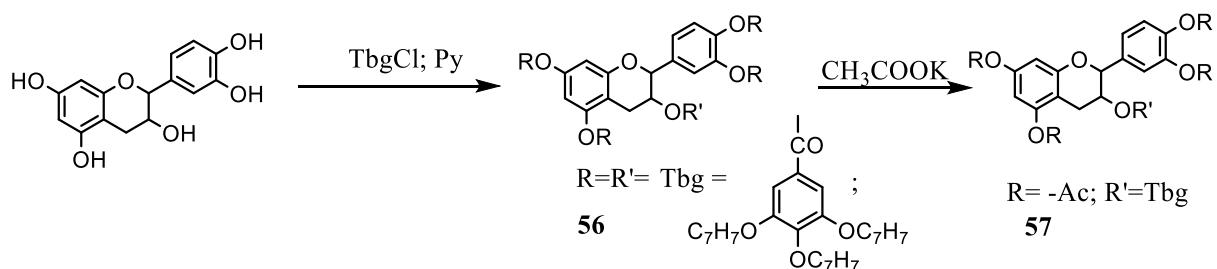


Схема 1.30 – Синтез ацил- и метилпроизводных катехина

Для получения продукта **56** ацилирование катехина трибензилгаллоилхлоридом проводили в присутствии пиридина при температуре 60 - 70 °С. Последующее замещение ацетатного остатка бензилгаллата в положениях 5,7,3',4' флавоноидного каркаса проходило при обработке

пента(галло(трибензил))катехина ацетатом калия в присутствии дитионита натрия. Полученный продукт **57**, содержал несколько видов сложноэфирных групп и выделен с выходом 40 %.

Далее полученный полулярный продукт **57** подвергали гидрированию на хлориде палладия (II). При этом удалялись все защитные бензильные группы с трибензилгаллоилового ацильного остатка. Вещество **58**, полученное с выходом 90 %, далее подвергалось обработке ангидридом уксусной кислоты в присутствии пиридина до тотального пептаацетилпроизводного катехина **59** (Схема 1.31).

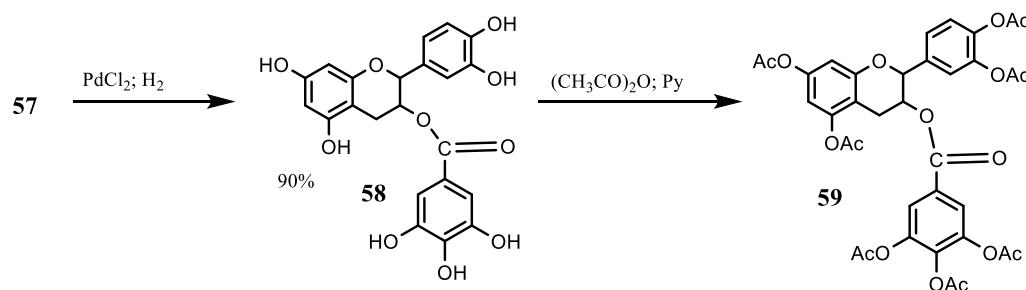


Схема 1.31 – Синтез продукта **59** с применением исчерпывающего ацилирования 3-галлоил катехина

Аналогично получали соединение **61** взаимодействием пентабензоилкатехина **60** с ацетатом калия в этаноле с выходом 56 % (Схема 1.32).

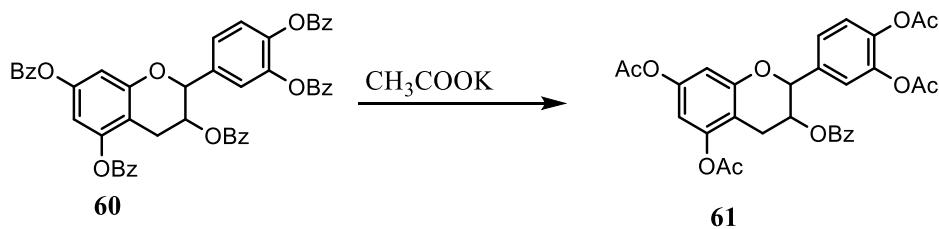


Схема 1.32 – Синтез тетраацетил-3-бензоил катехина

Кроме того, проведено исчерпывающее тозилирование катехина в присутствии 5 молей тозилхлорида и пиридина с выходом продукта 75 % (Схема 1.33).

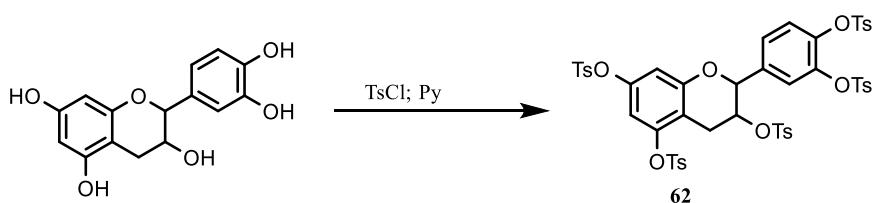
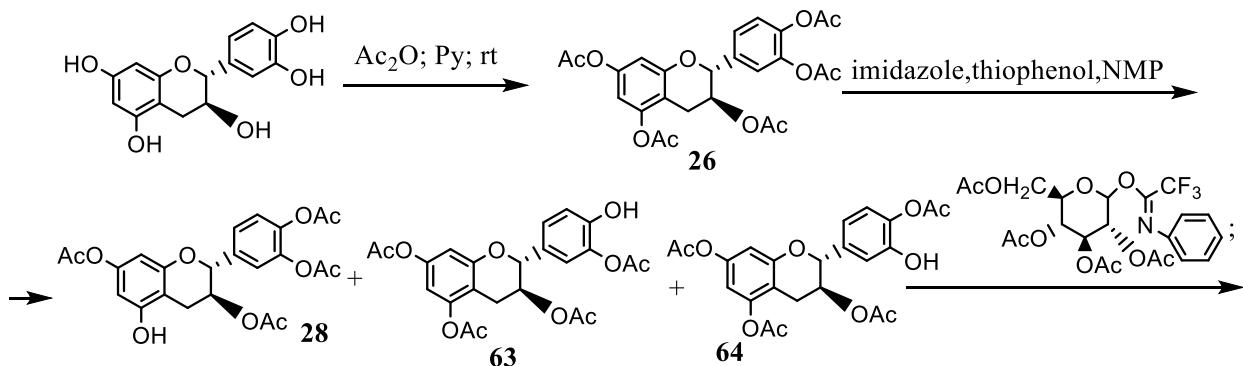


Схема 1.33 – Исчерпывающее тозилирование катехина

Многостадийный метод получения гликозидов катехина различного строения проведен Thomas Raab и сотр. [51]. Первоначально синтезирован пентаацилированный катехин **26**, который растворяли в 1-метил-2-пиролидоне (NMP) и затем подвергали взаимодействию с тиофенолом и имидазолом при (0°C). В результате частичного отщепления ацильных групп получена смесь производных катехина **28**, **63**, **64** с общим выходом 50 % и содержанием по одной свободной гидроксильной группе в положениях 5', 4', 3' флавоноидной структуры. Далее осуществлен синтез сложных эфиров **65**, **66**, **67** различного строения. Смесь, состоящую из веществ **28**, **63**, **64** подвергали обработке активированной ацилглюкозой (2,3,4,6-тетраацетил-*d*-глюкопиранозил-(N-фенил)-2,2,2-трифторацетимидатом) в присутствии эфирата трехфтористого бора. Ацильные группы полученных соединений подвергались далее щелочному гидролизу в метаноле при охлаждении в течение 5 минут. В результате авторам удалось выделить хроматографическими методами соединение **68**, содержащее один ацильный фрагмент в положении 3. Дальнейшее взаимодействие галлового эфира катехина **68** с ферментом танназой при 37 °C приводило к удалению ацетильной группы и образованию соединения **70** с выходом 67 % (Схема 1.34).



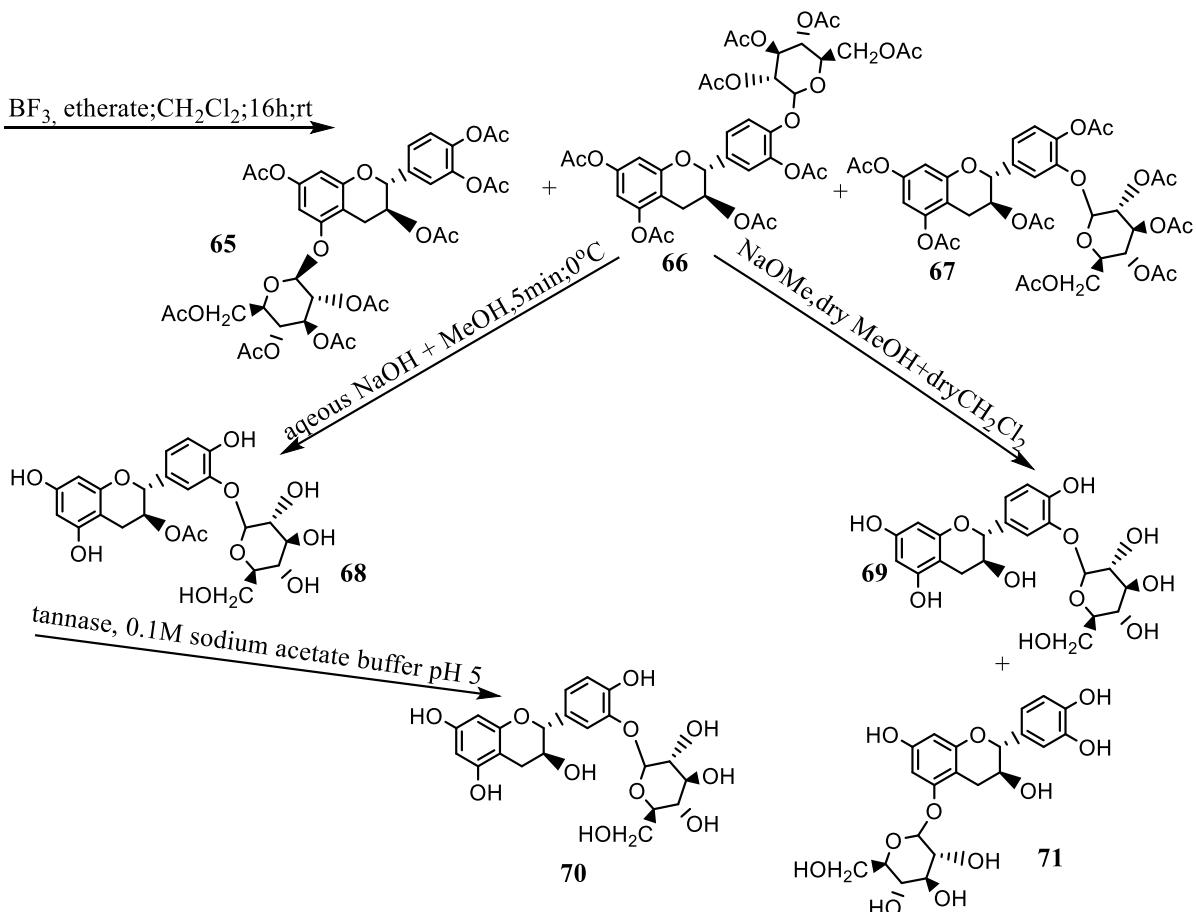
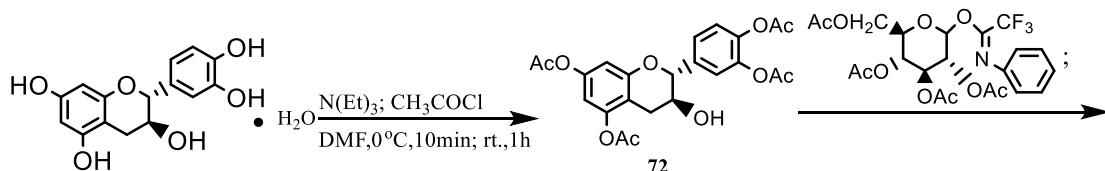


Схема 1.34 - Синтез гликозидов катехина различного строения

Смесь, состоящую из продуктов **69** и **71** удалось разделить хроматографическим методом. Выход соединения **71** составил 20,7 %, а **69** лишь 6,7%.

Авторами так же проведен синтез соединения **73**. Для этого первоначально был получен 5,7,3',4'-тетраацетилкатехин **72** обработкой катехингидрата хлорангидридом уксусной кислоты в присутствии триэтиламина. Избирательность данной реакции ацилирования катехина до соответствующего тетраацетата **72** связана с более высокой реакционной способностью фенольных гидроксильных групп относительно алифатической вторичной OH- группы и условиями реакции (Схема 1.35).



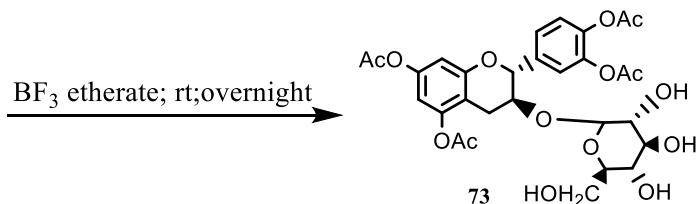


Схема 1.35 – Синтез тетраацетилированного 3-гликозидкатехина

Далее авторами проведено глюкозилирование соединения **72** по свободной 3-OH группе 2,3,4,6-тетраацетил-*d*-глюкопиранозил-(N-фенил)-2,2,2-трифтор-ацетимидатом. Выход соединения **73** составил 49 %.

Реакцией ацилирования получены тримеры и димеры тетраацилированного катехина [52]. Ацилирование проводили хлорангидридами фталиевых кислот в течение 2-х часов при 0 °C. В качестве акцептора хлористого водорода применяли основание – триэтиламин. Вещества **75**, **76**, **77** выделены с выходами 85 – 90 % (Схема 1.36).

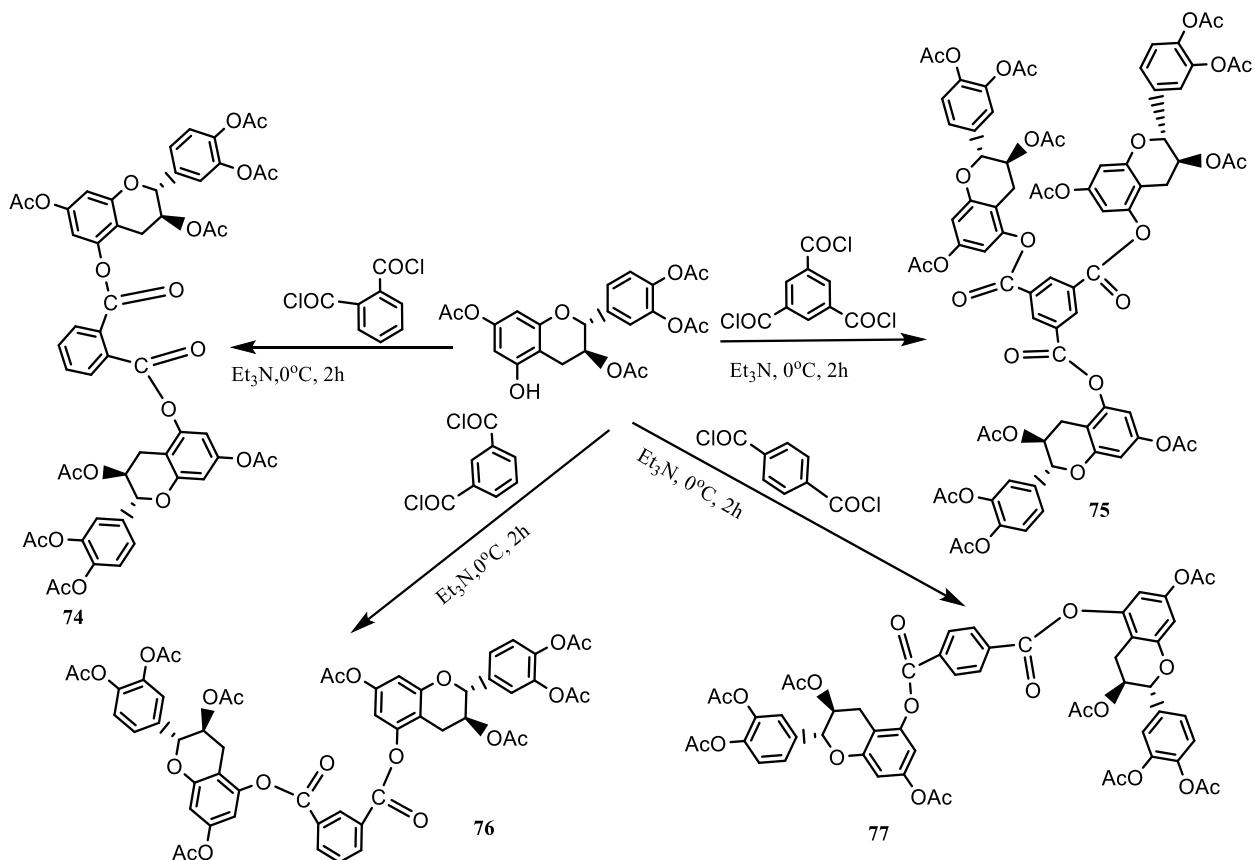


Схема 1.36 - Синтез тримеров и димеров тетраацетилированного катехина

Особенностям бензилирования флаван-3-олов (катехинов) посвящена работа Jamal Mustafa и сотр. [53]. Обработкой одного эквивалента (\pm) -эпикатехина **78**, $(-)$ -эпикатехина **79**, $(-)$ -эпигаллокатехина **80** и эпигаллокатехина-3-*O*-галлата **81** избытком бензилхлорида в присутствии гидрида натрия (4.25, 5.25 и 8.25 экв.) в сухом ДМФА получены 5,7,3',4'-тетра-*O*-бензилкатехин **82**, 5,7,3,3',4'-пента-*O*-бензилкатехин **83** и 5,7,3',4',5'-пента-*O*-бензил-3-*O*-(3,4,5-три-*O*-бензилгаллоил)эпигаллокатехин **85** с выходами 90-51 %. (Схема 1.37).

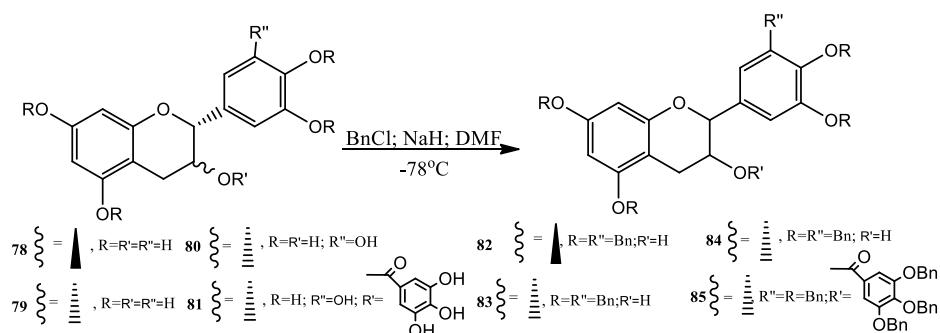


Схема 1.37 – Бензилирование производных катехина

В работе Nour-Eddie Es-Safi [54] введение трифторацильной группы как в положение 3, так и в положение 8 флавоноидного каркаса (С-ацилирование) 5,7,3',4'-тетрабензилпроизводного катехина проходит при взаимодействии промежуточного продукта **78** с ангидридом трифторуксусной кислоты при 0 °C (Схема 1.38).

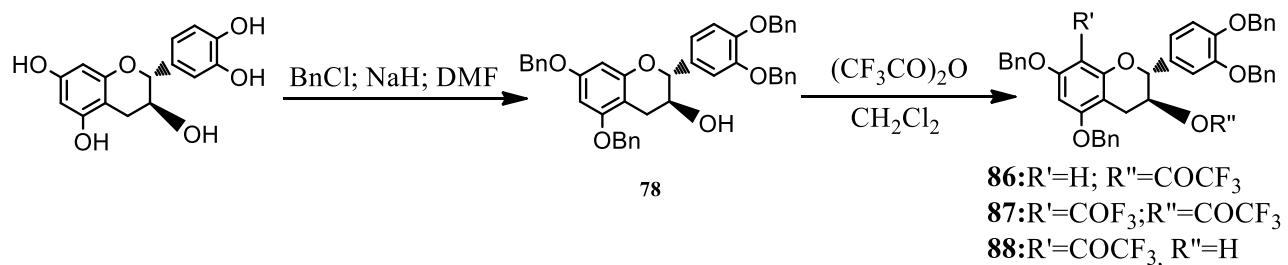


Схема 1.38 – Введение трифторацетильной группы в тетрабензилкатехин

Однако синтез направлен на получение только продукта **88**, выход которого составил после хроматографирования 64%. Веществам **86** и **87** отводилась роль побочных продуктов реакции. По-видимому, большую синтетическую значимость авторы придавали открытой 3-OH группе для последующего ацилирования. В

качестве ацилирующего агента для обработки вещества **88** применялся ангидрид глутаровой кислоты. Реакцию проводили в присутствии ДМАП в пиридине. В результате получены преимущественно 6-трифторацетил-3-глутаминоилтетрабензилкатехин **89** с выходом 45 % и ацилированный катехинсодержащий димер **90** с выходом 19 % (Схема 1.39).

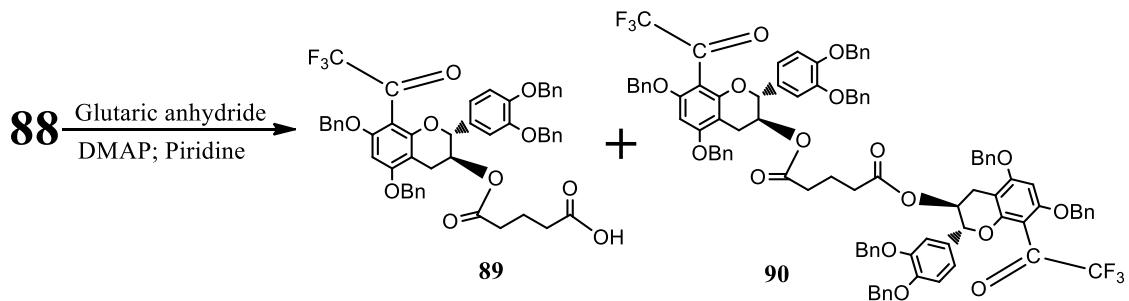


Схема 1.39 – Ацилирование ангидридом глутаровой кислоты
8-трифторацетилкатехина

Стоит отметить, что в работе Nour-Eddie Es-Safi и сотр. [54] с выходом 40 % на основе 6-трифторацетилкатехина в несколько стадий получен сложный эфир 6-трифторацетилкатехина **93** с флавоноидсодержащим производным глутаровой кислоты **92** (Схема 1.40).

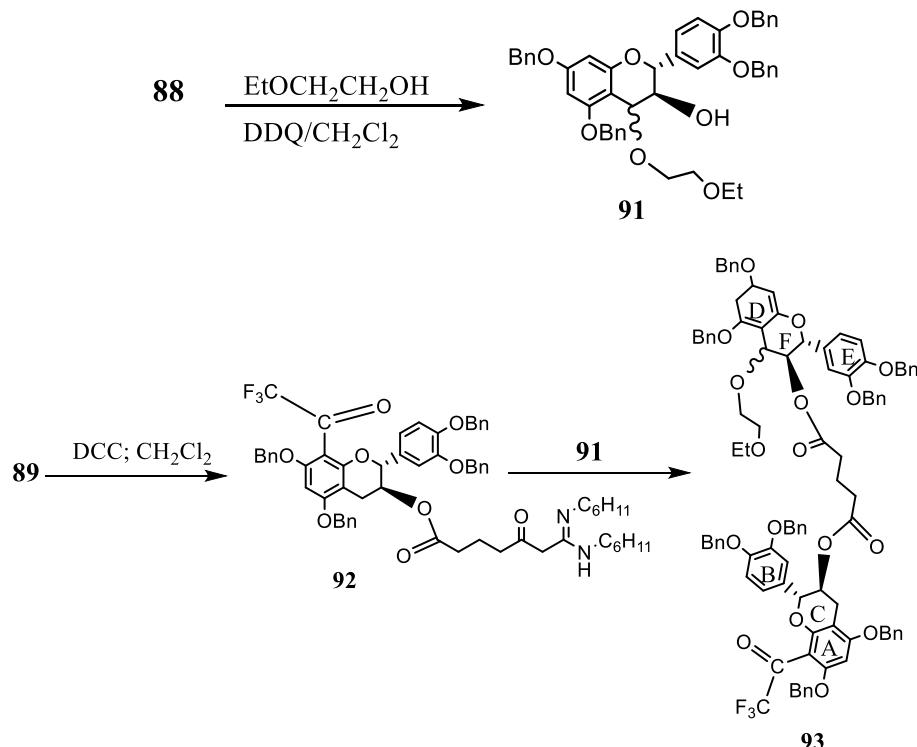


Схема 1.40 – Синтез сложного эфира 6-трифторацетилкатехина **93**

Полученный продукт **93** обрабатывали тетраметилсилантирифлатом (TMSOTF) с целью синтеза производного катехина **94**. При этом происходила спивка связей C4 кольца F и C6 кольца A (Схема 1.41).

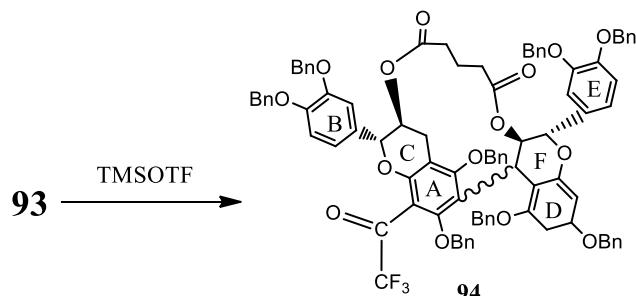


Схема 1.41 – Синтез производного катехина **94**

Продукт **94** получен с очень низким выходом порядка 2,2 %. Авторы объясняют этот факт наличием трифтотиацильной группы, которая, вероятно, могла отрицательно повлиять на нуклеофильность C6 центра кольца А.

Получение веществ с заданной antimикробной активностью приведено также в работе Ki Duk Park и Sung Jin Cho [55]. В своих исследованиях они синтезировали серию 3-*O*-алкилпроизводных (\pm)-катехина (Схема 1.42).

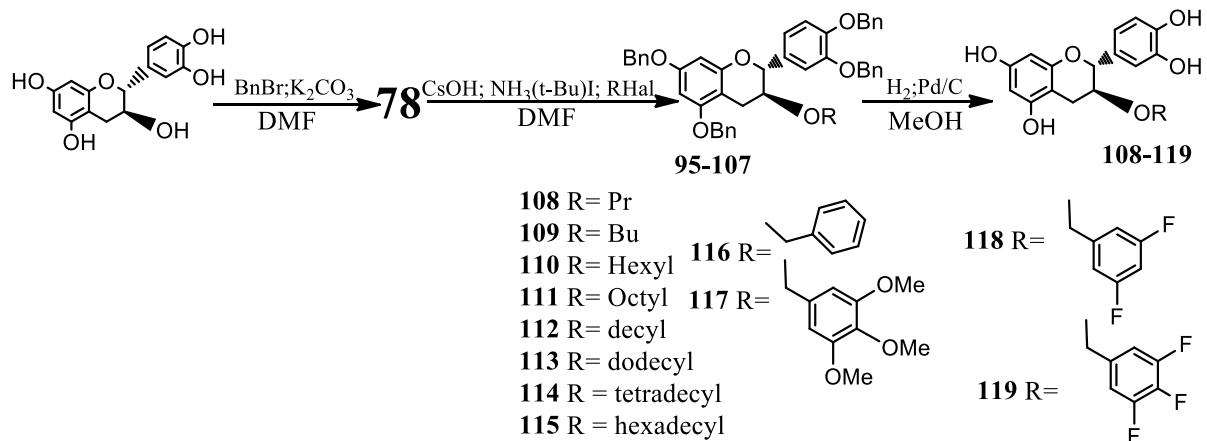


Схема 1.42 – Синтез 3-*O*-алкилпроизводных (\pm)-катехина

Для этого получали бензилированием (\pm)-катехина бензилбромидом в присутствии поташа в диметилформамиде продукт **78**. Реакцию проводили 20 часов при комнатной температуре с выходом продукта 74 %. Стоит отметить, что выделение тетрабензилкатехина **78** проводили дважды с использованием

колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя хлороформом и перекристаллизацией из системы эфир:метанол. Так же разработано получение тетрабензилпроизводных катехина **95 - 107**, содержащих алкильный фрагмент в положении **3**. Данную реакцию проводили с йодидом тетрабутиламмония (TBAI), гидроксидом цезия и бензилбромидами различного состава (**116 - 119**) или же с алифатическими алкилиодидами (**108 - 115**). Вещества очищались с помощью колоночной хроматографии с применением системы метанол : хлористый метилен в соотношении 1 : 90. Такое количество метанола, по-видимому, применяли для повышения хроматографической подвижности выделяемых соединений.

Синтез производных катехина, обладающих антитуберкулезной активностью, содержащих в положении три триазольный эфирный фрагмент представлен в работе Deb Ranjan Banerjee и сотр. [56]. Первоначально авторами получен 3-алкильный эфир тетрабензилкатехина, содержащий в простой эфирной части ацетиленовый фрагмент **120**. Алкилирование пропаргилбромидом протекала по третьей группе тетрабензил(-)-эпикатехина в присутствии гидрида натрия (Схема 1.43).

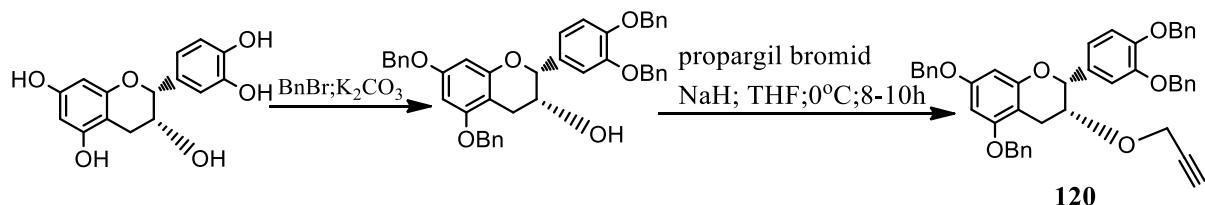


Схема 1.43 – Алкилирование пропаргил бромидом тетрабензил(-)-эпикатехина

Аналогичная реакция проведена и с тетрабензил(+)-катехином. При этом образовывался изомерный аналог пропаргилового эфира **121** (Схема 1.44).

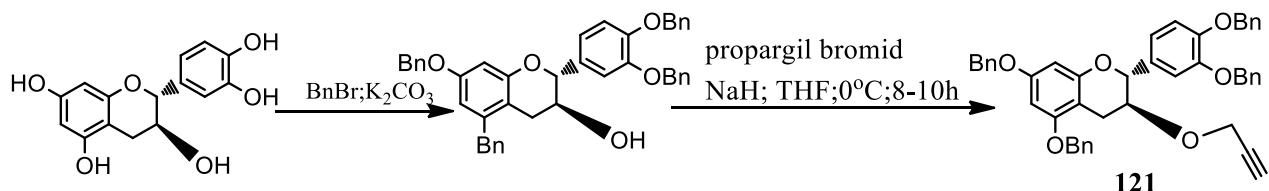


Схема 1.44 – Алкилирование пропаргил бромидом (+)-катехина

В работе также синтезировано азидопроизводное 5-(азидометил)-1,2,3-трис(бензилокси)бенzen **127**. На конечной стадии цепочки бромпроизводное **126** обрабатывали азидом натрия при комнатной температуре. При последующей очистке **127** колоночной хроматографией его выход составил 90 % (Схема 1.45).

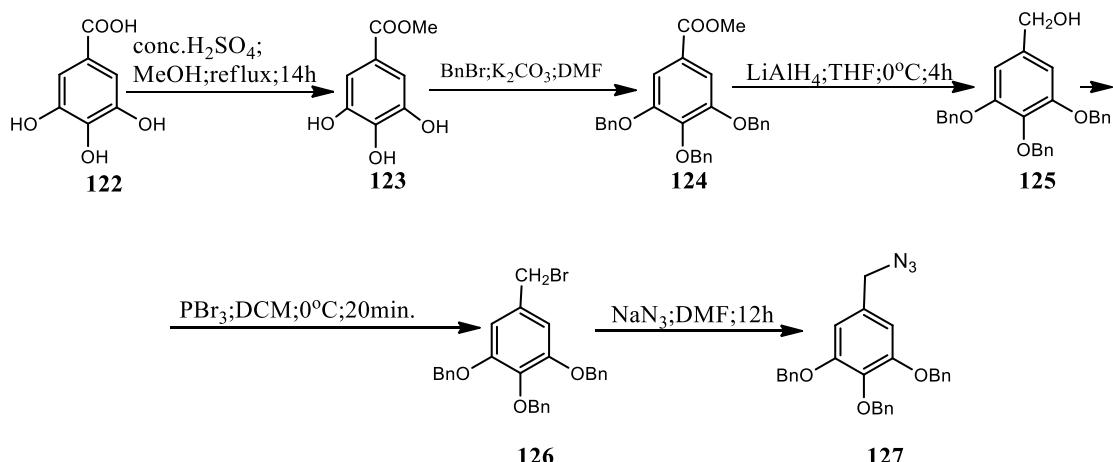


Схема 1.45 – Синтез 5-(азидометил)-1,2,3-трис(бензилокси)бензена **127**

Далее, подвергнув взаимодействию соединения **120** и **127** в присутствии сульфата меди, аскорбата натрия и, проведя гидрирование **128** и **130**, авторы получили азиридинпроизводные (-)-эпикатехина **129** и (+)-катехина **131** с суммарными выходами 30,1 % и 28 % соответственно (Схема 1.46).

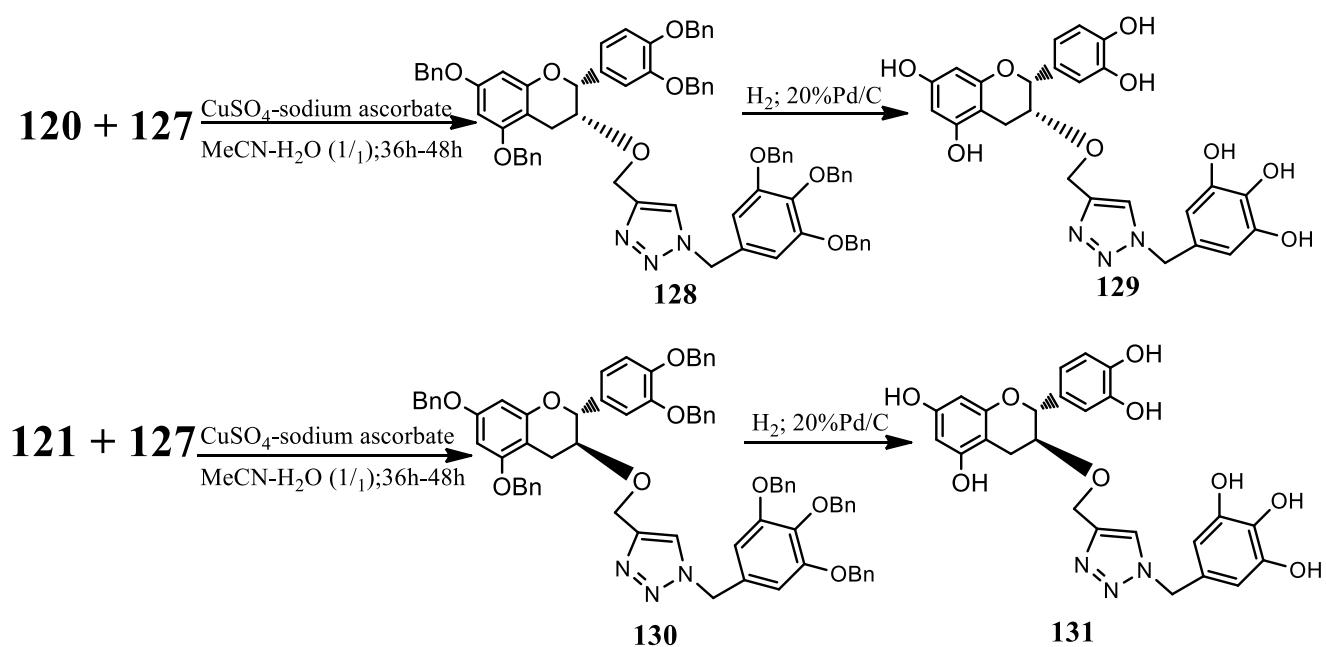


Схема 1.46 – Синтез азиридинпроизводных (-)-эпикатехина **129** и (+)-катехина **131**

Метод получения простых эфиров на основе двух изомеров катехина представлен в работе Roberta Bernini и сотр. [57]. Для целенаправленного синтеза данных соединений первоначально синтезированы тетраметиловые эфиры катехина **132a** и **132b** с выходом 98 и 95 % (Схема 1.47).

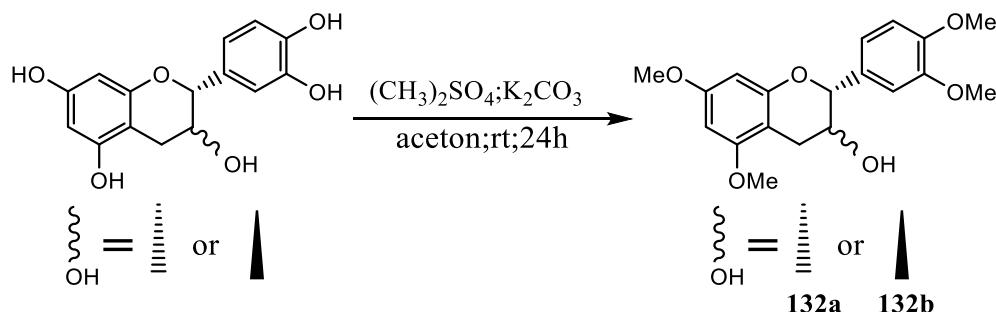


Схема 1.47 – Синтез тетраметиловых эфиров катехина **132a** и **132b**

На второй стадии с применением реакции Пиктера-Шпенглера получены эфиры **133a** и **133b**. Один из исходных полупродуктов **132a** или **132b** взаимодействовал с ацетоном в присутствии кислоты Льюиса $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ с образованием дополнительного шестичленного цикла. (Схема 1.48).

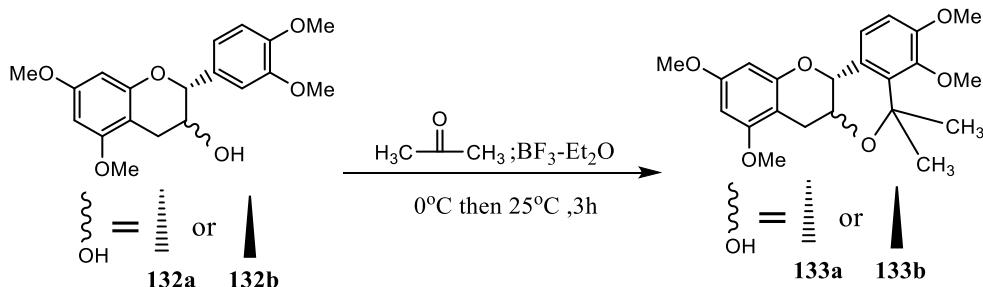


Схема 1.48 – Синтез эфиров **133a** и **133b**

Особенность ферментативного окисления кислородом и каталитической системой лакказа : ГБТ (НВТ(1-гидроксибензотриазол)) в зависимости от стерической направленности кислородного мостика соединений **133a** и **133b** также представлена в работе [57] . У **133a**, когда связи при 2-ом и 3-ем углероде имеют цис-направленность, происходит окисление в положении C-4 (соединение **134a**-эфир таксифолина) или по 5 и 8 положению для соединения (**134b**). Производное таксифолина **134a** в виде желтого масла выделено методом ВЭЖХ (Схема 1.49).

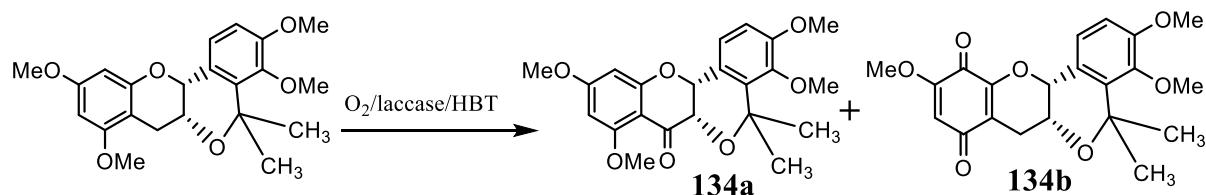


Схема 1.49 – Ферментативное окисление соединения 133a

Окисление связей с транс-направленностью при 2-ом и 3-ем атоме углерода исходного соединения 133b приводило к раскрытию пиранового цикла и окислению связи С-О при втором атоме углерода до кетоновой (Схема 1.50).

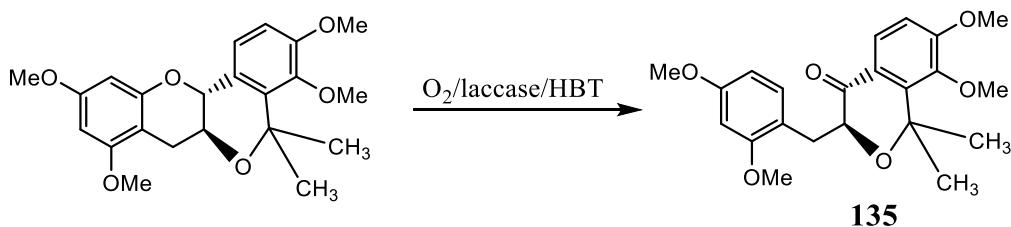


Схема 1.50 – Ферментативное окисление соединения 133b

Обобщая результаты данного раздела, можно сделать следующие выводы: ацилирование, алкилирование и гликозилирование катехина исследовано достаточно полно. Для избирательного алкилирования и ацилирования авторы широко используют временную постановку защитных групп на фенольные и спиртовую гидроксильные группы данного флавоноида. Ацилирование флавоноида хлорангидридами гетероциклических карбоновых кислот практически не изучено.

1.4 Ацилирование и алкилирование дигидрокверцетина

Одним из распространенных методов введения ацильного остатка в молекулу, содержащую фенольные гидроксигруппы, является ацилирование ангидридами или хлорангидридами карбоновых кислот. Hitoshi Kagawa с соавторами [58] осуществили ацилирование дигидрокверцетина ангидридом уксусной кислоты (Схема 1.51).

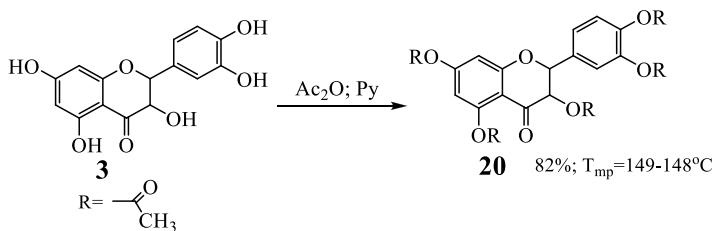


Схема 1.51 – Ацилирование дигидрокверцетина ангидридом уксусной кислоты

Ацилирование проходило totally в пиридине при комнатной температуре в течение 20 часов. Для выделения вещества **20** авторы применяли метод preparативной ТСХ с использованием системы ацетон : бензол (10 : 1). Выход продукта **20** составил 82 %.

Подобный подход применен при ацетилировании более сложного аналога дигидрокверцетина – мирицетина **136** [59] (Схема 1.52):

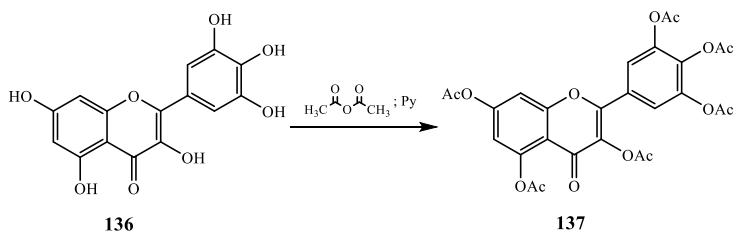


Схема 1.52 – Ацетилирование мирицетина

Продукт реакции – гексаацетилат мирицетина **137** обладал высоким противоаллергическим эффектом.

Также стоит отметить работу, в которой Harvey Aft и сотр. [60] синтезировали пентаацетилдигидрокверцетин и 3,7,3',4'-тетраацетилдигидрокверцетин с применением различных реагентов (Схема 1.53).



Схема 1.53 – Синтез пентаацетилдигидрокверцетина и 3,7,3',4'-тетраацетилдигидрокверцетина

Тетраацетат **138** получен со свободной гидроксильной группой в 5-ом

положении, по-видимому, это связано с применением более мягкого активатора - пиридина и более низкой температурой.

Наиболее разнообразные продукты ацетилирования представлены в статье Kiehlann E. [61]. При ацетилировании ДГК в присутствии пиридина или ацетата калия получен пентаацетилированный ДГК. При этом автору удалось получить его в виде смеси ацилпроизводных – 3,7,3',4'-тетраацетил ДГК и 7,3',4'-триацетил ДГК с выходами 75 и 12 % соответственно. Реакцию проводили в присутствии катализитических количеств пиридина в течение 2 - х минут при комнатной температуре с соотношением ДГК:уксусный ангидрид 1 : 10 (Схема 1.54).

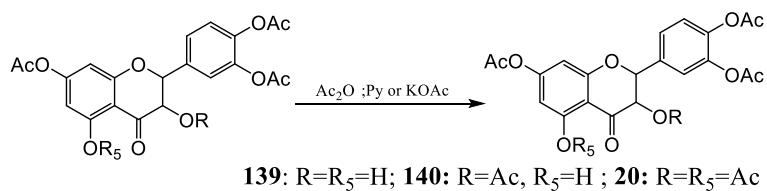


Схема 1.54 – Синтез ацетилированных производных дигидрокверцетина различного строения

Взаимодействием ДГК с трехкратным избытком ангидрида уксусной кислоты и шестикратным ацетатом калия в 50 % водном метаноле в течение 30 минут выделены продукты **139a – 139e** с общим выходом 78 %. Вещества разделяли с помощью метода ВЭЖХ. Наибольший выход (50 %) пришелся наmonoацетилированные продукты **139d** и **139e**. При 0 °C взаимодействием ДГК с уксусным ангидрилом в метаноле в присутствии бората натрия, выступающего в роли катализатора, получена смесь соединений **140** (a,b,c) и свободного ДГК (Схема 1.55).

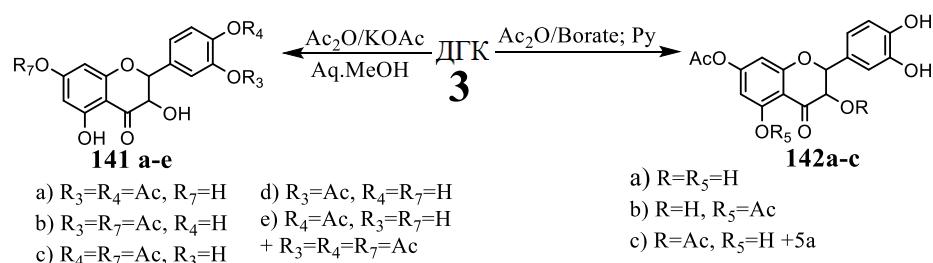


Схема 1.55 – Ацетилирование дигидрокверцетина ангидридом уксусной кислоты

В дальнейших исследованиях пентаацилированное производное ДГК **20** вводили в реакцию щелочного и кислотного гидролиза (Схема 1.56).

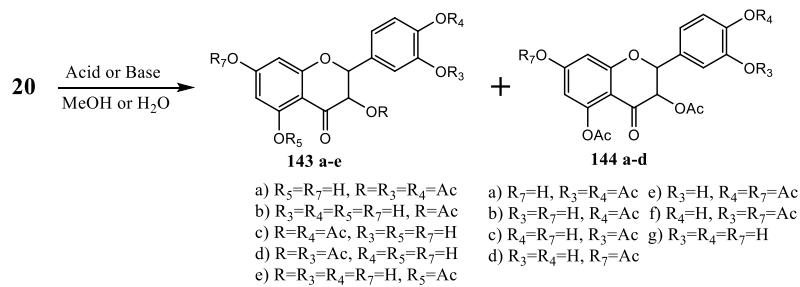


Схема 1.56 – Гидролиз пентаацетилдигидрокверцетина

Стоит отметить, что при гидролизе 1М серной кислотой наибольший выход имели продукты **143a** и **144a** - 22 и 18 % соответственно. Позднее строение 3-ацетилдигидрокверцетина было доказано Eberhard Kiehlmann [62] при помощи рентгеноструктурного анализа (Рисунок 1.1).

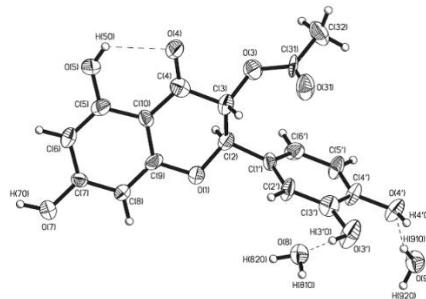


Рисунок 1.1 – Рентгеноструктурный анализ 3-ацетилдигидрокверцетина

Кроме того, в работе представлена кристаллическая структура соединения **143c** (Рисунок 1.2).

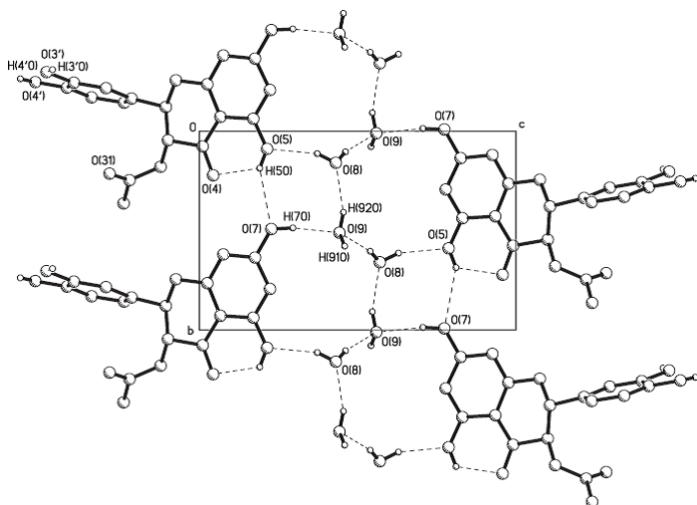


Рисунок 1.2 – Кристаллическая структура 3-ацетилдигидрокверцетина

Конфигурация оптических центров дигидрокверцетина при его ацилировании и последующем кислотном гидролизе не менялась.

Избирательное ацилирование ДГК 3,4,5-три-*O*-бензилгалоилхлоридом представлено в работе Jiri Vrba и др. [63]. Синтез проходил в две стадии. На первом этапе проводилось избирательное ацилирование по седьмой гидроксильной группе. Такая избирательность, вероятно, связана с условиями реакции (0 °C) и повышенной активностью седьмой гидрокильной группы, которая не имеет внутримолекулярной водородной связи. К сожалению, выход продукта составил лишь 23 %. Выделение проводили с помощью фланшхроматографии. На следующей стадии удаляли бензильные группы методом гидрирования на палладиевом катализаторе (Схема 1.57).

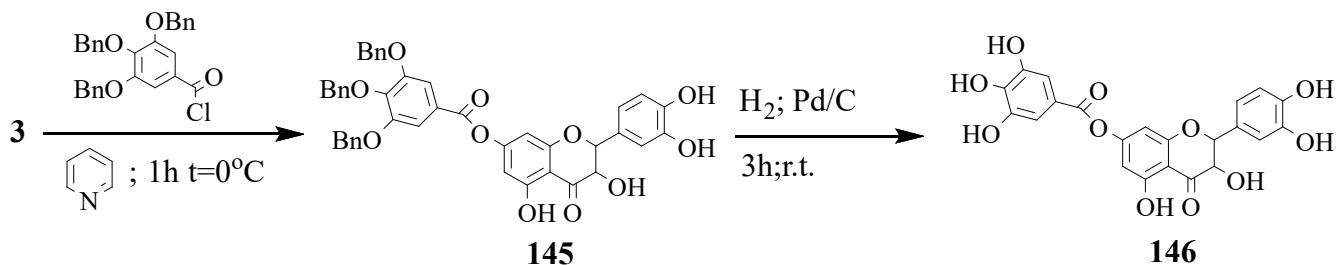


Схема 1.57 – Избирательное ацилирование ДГК 3,4,5-три-*O*-бензилгалоилхлоридом

Смесь ацилированных продуктов **147c-147e** получена взаимодействием ДГК с уксусным ангидридом при нагревании до 80 °C в течение одного часа. Данные вещества разделяли хроматографически. Мольное соотношение ДГК – уксусный ангидрид при этом составляла 14,5 к 6. При более мягких условиях проведения реакции в течение семи часов при комнатной температуре при взаимодействии ДГК с уксусным ангидридом в мольном соотношении 0,25 к 53 образуется коричневый порошок, содержащий смесь в соотношении 1 : 1 веществ **147a** и **147b**, ДГКАц 7,3', ДГКАц 7,4' и непрореагировавший исходный дигидрокверцетин (Схема 1.58).

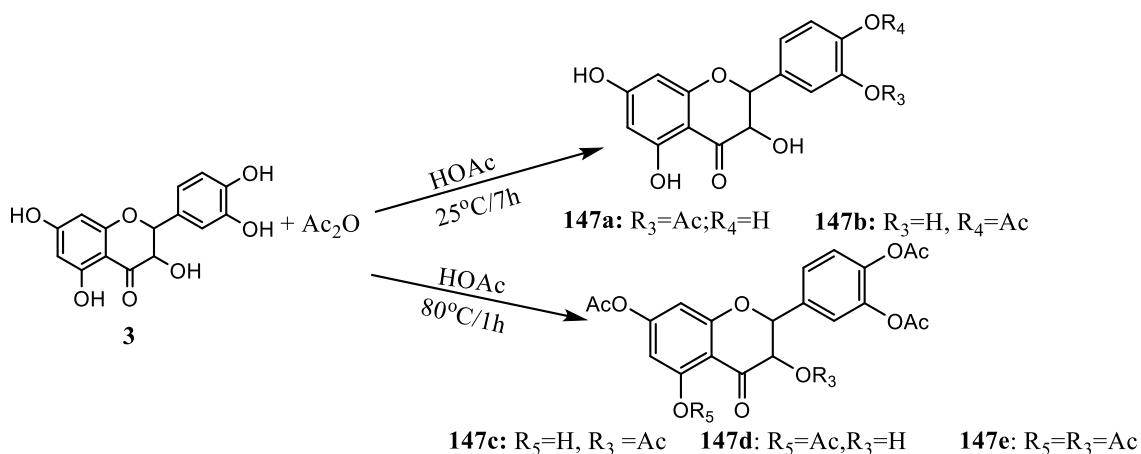
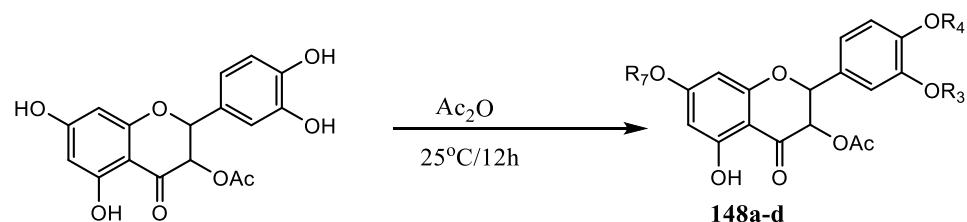


Схема 1.58 – Ацетилирование дигидрокверцетина при различных условиях

Полученный пентаацилированный ДГК в дальнейшем подвергался частичному деацилированию сульфитом натрия, а затем повторному ацилированию ангидридом уксусной кислоты. Таким образом получены продукты **148a-148d** (Схема 1.59).



148a: $\text{R}_7=\text{R}_4=\text{Ac}$ **148b:** $\text{R}_7=\text{R}_3=\text{Ac}, \text{R}_4=\text{H}$ **148c:** $\text{R}_3=\text{R}_4=\text{Ac}, \text{R}_7=\text{H}$ **148d:** $\text{R}_7=\text{R}_4=\text{Ac}$

Схема 1.59 – Ацетилирование 3-ацетилдигидрокверцетина

Также полученный по методике [61] триацетилированный таксифолин подвергали термическому воздействию при температуре 142°C в течение четырех часов. Это приводило к образованию соединений **149a** и **149b** (Схема 1.60).

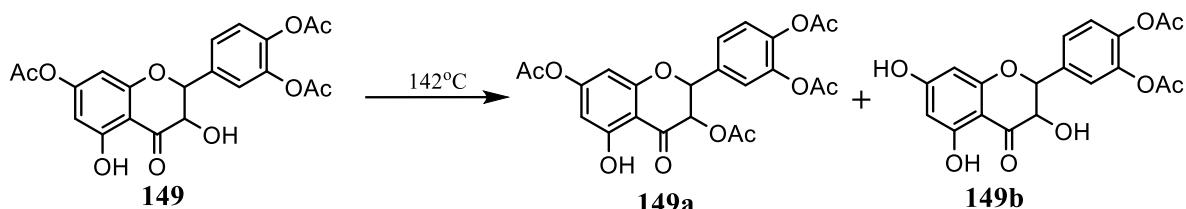


Схема 1.60 – Образование сложных эфиров **149a** и **149b**

Методом электрофильного замещения воздействием одного эквивалента *N*-бромсукцинида (NBS) в диметилформамиде на триацилпроизводное **149** кольца А получено 6,8 - дибромацилпроизводное ДГК **150** с выходом 53 % после двух перекристаллизаций из 95 % этианола (Схема 1.61).

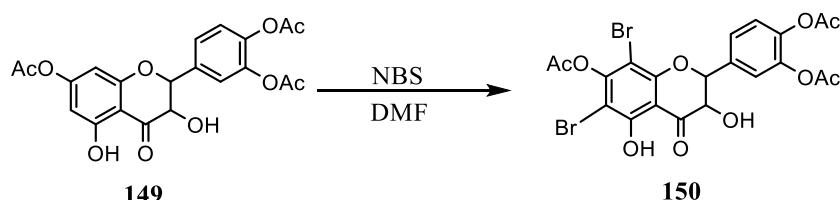


Схема 1.61 – Синтез 6,8 - бромпроизводных триацетилдигидрокверцетина

Авторы работы [64] так же успешно синтезировали totally ацилированные производные ДГК с ароматическими и алифатическими фрагментами (Схема 1.62).

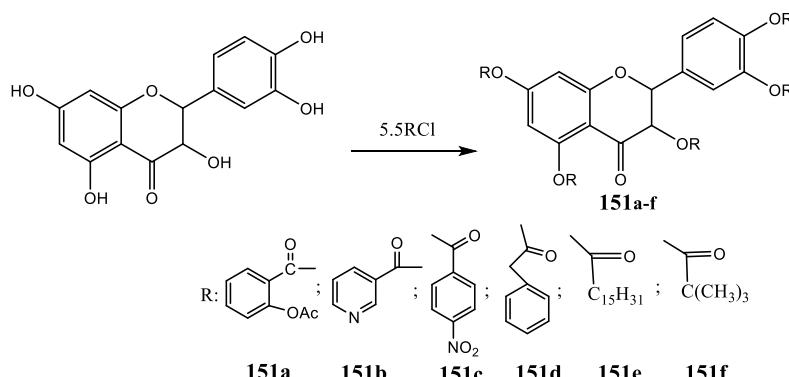


Схема 1.62 – Тотальное ацилирование дигидрокверцетина

С целью изучения антиоксидантных и электрохимических свойств Баженовым, Филькенштейном и соавт. [65] получен моносукцинат дигидрокверцетина **152**. Дигидрокверцетин ацилировали янтарным ангидридом с молярным соотношением 1 к 5 в ацетоне в присутствии основания. При этом ацилирование преимущественно протекало по гидроксильной группе третьего атома углерода. После очистки методом ВЭЖХ выход продукта составил 35 % (Схема 1.63).

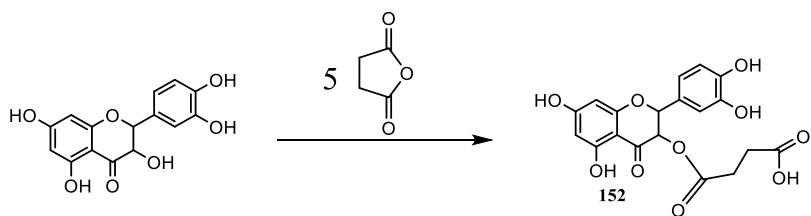


Схема 1.63 – Синтез моносукцинатома дигидрокверцетина

Алкилированием таксифолина диазометаном в метаноле при 0 °С получены эфиры **153a** и **153b** [66]. Их разделяли методом хроматографии на пластинах SiO₂ с использовании системы растворителей бензол : ацетон (4 : 1) (Схема 1.64).

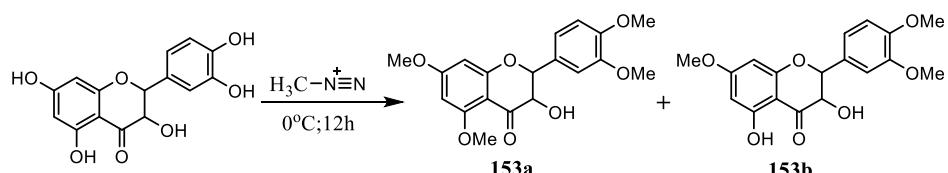


Схема 1.64 – Алкилирование дигидрокверцетина диазометаном

Синтез бензилированных производных ДГК осуществлен взаимодействием ДГК с бензилбромидом в присутствии карбоната калия в ДМФА [67]. При этом получалась смесь оптических изомеров **154a** и **154b** с суммарным выходом 53 % (Схема 1.65).

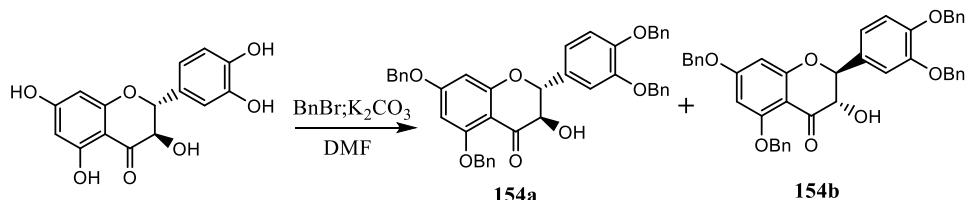
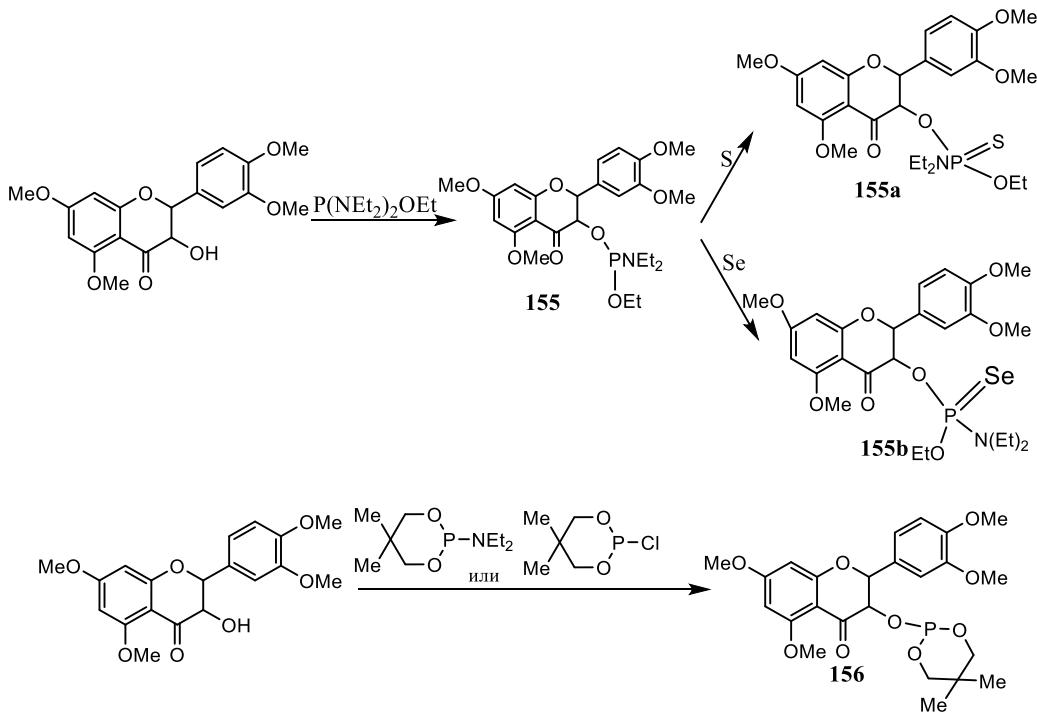


Схема 1.65 – Синтез бензилированных производных дигидрокверцетина

Обобщая материалы данного раздела можно утверждать, что ацилирование и алкилирование дигидрокверцетина изучено менее подробно, чем исследование соответствующих простых и сложных эфиров катехина. Гликозилирование ДГК не проводилось, сложные эфиры на его основе, содержащие гетероциклические остатки карбоновых кислот описаны только в одной работе.

1.5 Фосфорилирование дигидрокверцетина и его производных

Фосфорилированием тетраметилированного эфира ДГК [68] этиловым эфиром тетраметилдиамида фосфористой кислоты получено промежуточное соединение **155** с выходом 70 %, которое далее вступало в реакцию с серой или селеном в присутствии катализатора триэтиламина. Таким образом получены соответствующие эфиры **155a** и **155b**. Кроме того, разными способами синтезировано неопентиленфосфитное производное ДГК **156**. Первый метод основан на его взаимодействии с 5,5-диметил-2-хлор-3,2-диоксифосфоринаном в присутствии триэтиламина, как акцептора хлористого водорода, и второй - реакцией с *N,N*-диметиламидонеопентиленфосфитом с катализитическими количествами гидрохлорида диэтиламина. Полученный продукт впоследствии подвергался окислению (при УФ-облучении) или взаимодействовал с серой или селеном с образованием соответственно неопентилен фосфата **157a** (98 %), сelenоата **157b** (выход 95 %) и тионата **157c** (85 %) фосфортетраметилпроизводных ДГК (Схема 1.66).



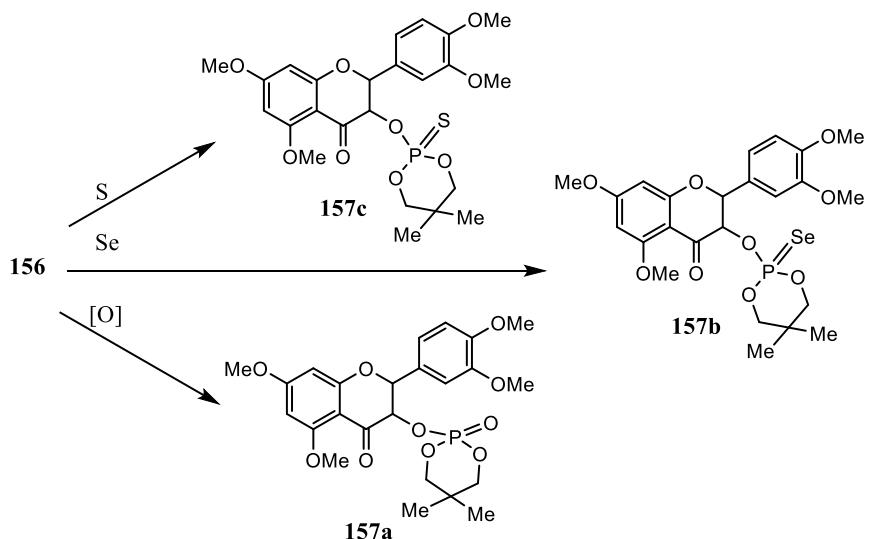


Схема 1.66 – Фосфорилирование дигидрокверцетина и его производных

В той же работе получены комплексы на основе **156** с циклооктадиендилюрплатиной (II) **158a** и с бромидом меди (I) **158b** с выходами 87 % и 85 % соответственно. Установлено, что координация металлов протекала по атому фосфора (Схема 1.67).

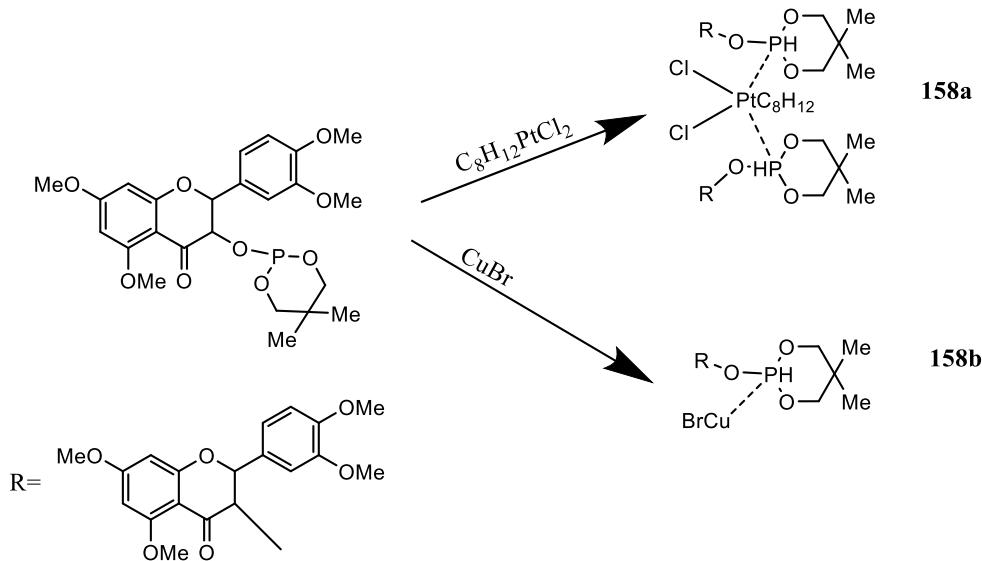


Схема 1.67 – Синтез комплексных соединений на основе фосфорилированных производных дигидрокверцетина

В другом исследовании [69] описан особый случай фосфорилирования тетраметилового эфира ДГК с получением 4-*N,N*-циклофосфонатов, содержащих сконденсированное четырехчленное кольцо. Для этого защищенный ДГК

реагировал с различными фосфортриамидами при кипячении в бензоле. После очистки веществ методом колоночной хроматографии выходы продуктов **159а-с** составили 70 – 75 % (Схема 1.68).

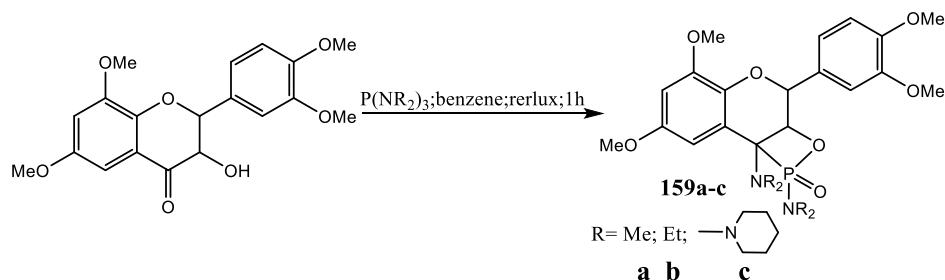


Схема 1.68 – Синтез циклофосфонатных производных дигидрокверцетина

Вещество **159с** авторам удалось выделить в кристаллическом виде и исследовать его структуру рентгеноструктурным анализом (Рисунок 1.3)

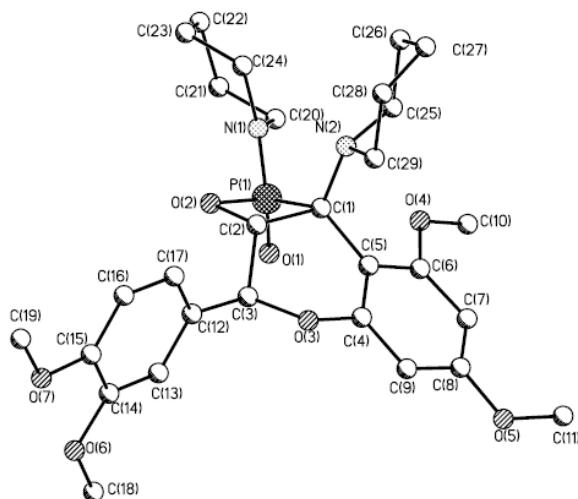


Рисунок 1.3 – Рентгеноструктурный анализ циклофосфоната дигидрокверцетина **159C**

В ряде работ [70 - 74] представлено фосфорилирование таксифолина по наиболее кислой и стерически доступной седьмой гидроксильной группе. Диамидоэфир в диоксане взаимодействовал с ДГК при интенсивном перемешивании при температуре 0 – 5 °С [69], что приводило к получению малоустойчивого на воздухе полупродукта **160**, который затем обрабатывали серой при 50 °С. В результате перехода фосфора из трехвалентного в пятивалентное

состояние синтезирован продукт **161** с выходом 80 %, обладающий хорошей устойчивостью. Избирательное ацилирование **161** бензоилхлоридом в молярном соотношении 1 к 2 в присутствии триэтиламина приводило к синтезу продукта **162** с выходом 50 %. (Схема 1.69).

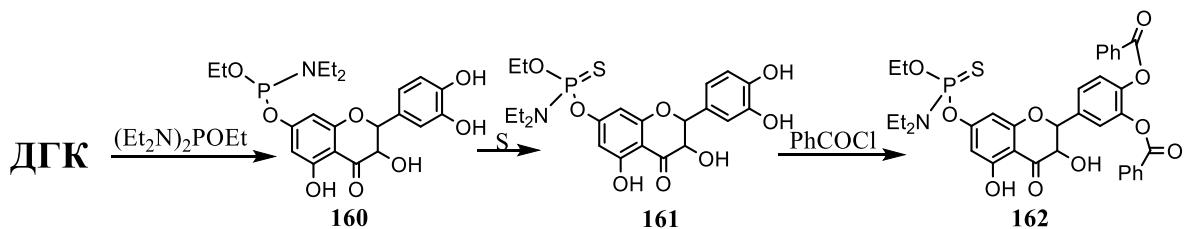


Схема 1.69 – Избирательное фосфорилирование дигидрокверцетина

Также получено 3-*N*-бензил-1,3,2-оксазофторинановое производное ДГК **164** [71]. Реакция исходного флавоноида с соответствующим амидом протекала при комнатной температуре и её прохождение контролировалось методом ЯМР ^{31}P . Далее продукт **163** без выделения переводили в пятивалентное состояние добавлением серы. Выход соединения **164** составил 55 % (Схема 1.70).

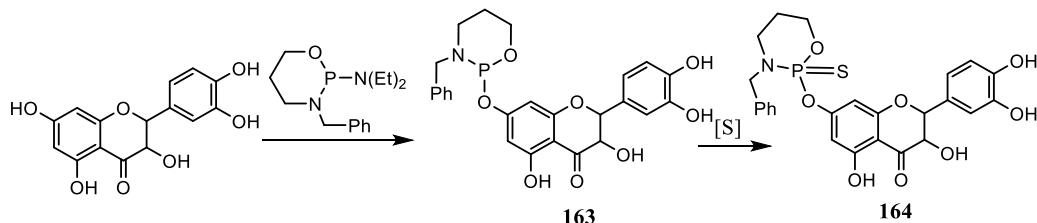


Схема 1.70 – Синтез 3-*N*-бензил-1,3,2-оксазофторинанового производного дигидрокверцетина **164**

В работе [72] получены бисфосфорилированные продукты **167a** и **167b** с выходами 52 и 60 % (Схема 1.71).

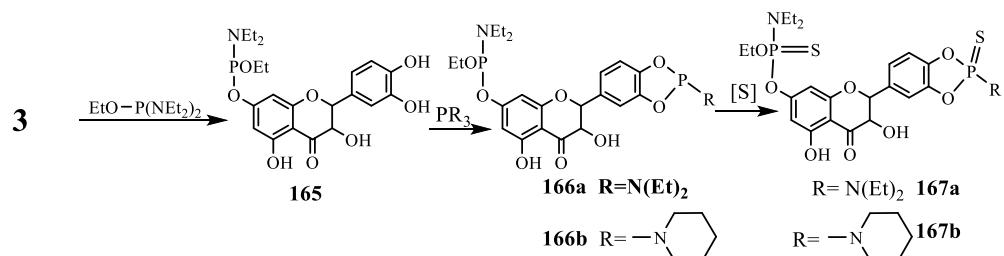


Схема 1.71 – Синтез бисфосфорилированных производных дигидрокверцетина

Затем авторы изучали фосфорилирование ДГК гексаэтилтриамидофосфитом (ГЭФТА). Обнаружено, что исходный флавоноид реагирует при 20 °C с эквимолярным количеством фосфорного амида с получением диамидофосфита только по седьмой гидроксильной группе. Добавление ГЭФТА приводило к фосфорилированию по 3' и 4' положению ДГК. При этом также проявляется избирательность реакции. Циклофосфит **169** не выделяли, а подвергали окислению или обработкой серой или селеном с получением продуктов **170a**, **170b**, **170c**. Стоит так же отметить, что образование фосфата **170a** осуществлено авторами работы при взаимодействии ДГК с комплексом пероксида водорода и мочевины (Схема 1.72).

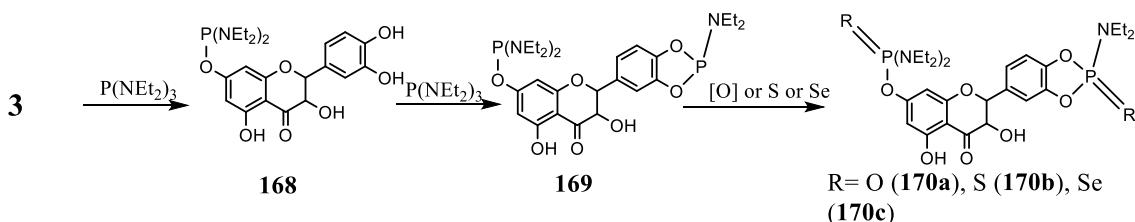


Схема 1.72 – Фосфорилирование дигидрокверцетина гексаэтилтриамидофосфитом

Далее осуществлен частичный направленный гидролиз циклофосфорилированных пирокатехолов **170a-170c**, при этом происходило раскрытие циклической фосфорамидной части кольца. Гидролиз фосфорсодержащих производных ДГК с водой проводили при 40 °C с выходами кислых сложных эфиров **171a-d** 38 – 46 % (Схема 1.73).

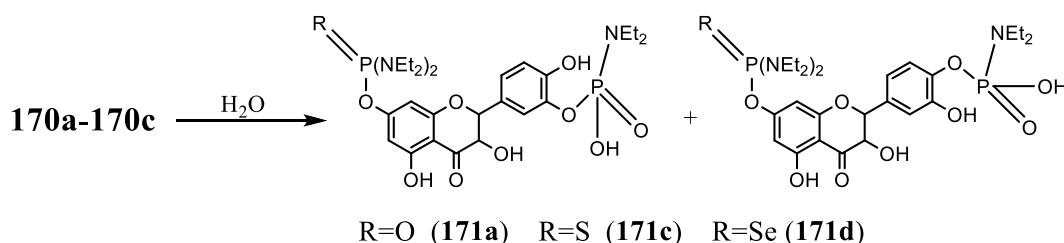


Схема 1.73 – Гидролиз циклофосфорилированных пирокатехолов **170a-170c**

Фосфорилированием ДГК триамидами фосфористой кислоты и последующем взаимодействием трехвалентного фосфорпроизводного с серой получены вещества **172a-c** с выходами 35,6 – 58,7%. Эквимолярное соотношение

ДГК : фосфорилирующий агент составляло 1:1. Получение вещества **173** также проведено направленной обработкой таксифолина тетраэтилдиамидофосфитом при 40 °C в течение 4 - х часов с выходом 32,7 % [73] (Схема 1.74).

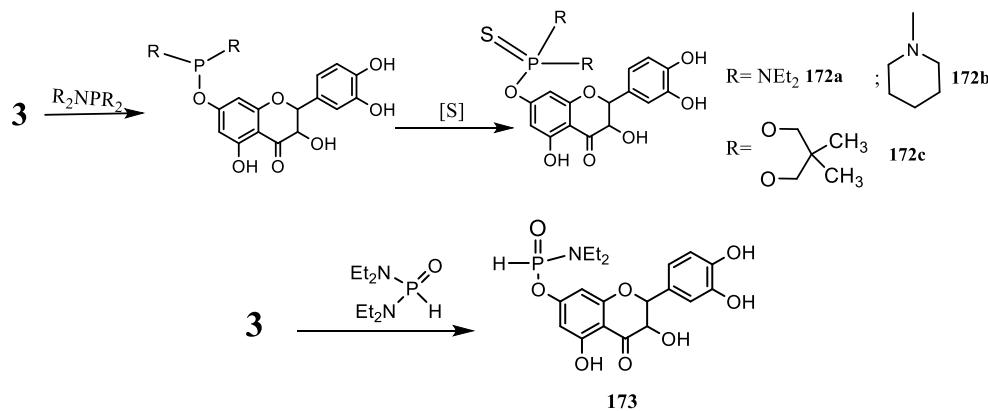


Схема 1.74 – Синтез 7-амидофосфатных эфиров дигидрокверцетина

Избирательное фосфорилирование ДГК дифенилхлорфосфатом и дифенилфосфинхлоридом в присутствии пиридиния представлено в работе Нифантьева Э. Е. и сотр. [74]. Отмечалось, что выходы продуктов достаточно низкие и для их повышения реакции проводили в микроволновом реакторе при 25 – 30 °C. Выходы продуктов **174a-174c** и **175** при этом увеличились и составили 18 – 25 % (Схема 1.75).

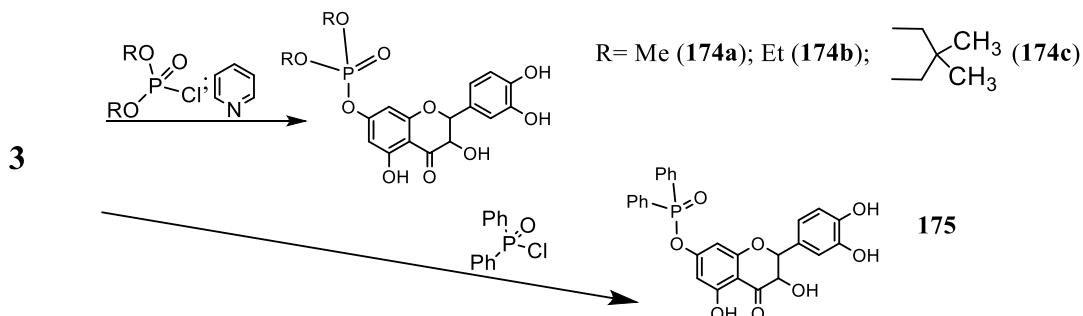


Схема 1.75 – Избирательное фосфорилирование дигидрокверцетина

Также данными авторами проведено фосфорилирование ДГК *O,N,N,N',N'*-пентаэтилфосфордиамидом в присутствии пиридиния. Продукт **176** подвергался окислению перекисью водорода при 40 °C. После перекристаллизации выход эфира **177** составил 26 % (Схема 1.76).

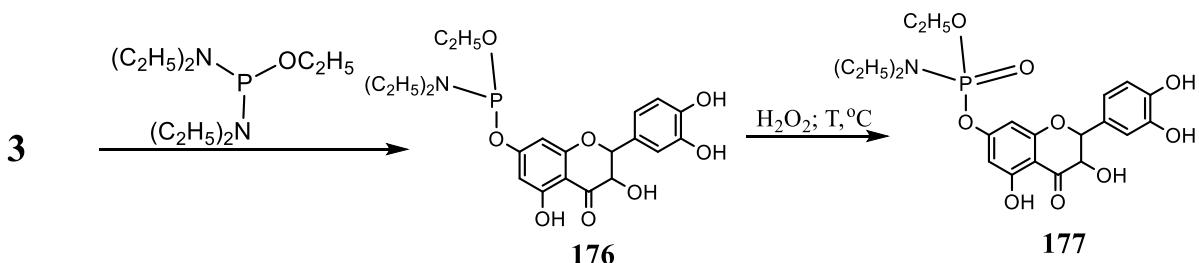


Схема 1.76 – Фосфорилирование дигидрокверцетина пентаэтилфосфордиамидом

Таким образом, фосфорилирование ДГК триамидами и хлорангидридами фосфорсодержащих кислот протекает избирательно по наиболее активному седьмому положению флавоноида.

Следует отметить, что фосфорилирование дигидрокверцетина проводилось только российскими исследователями, фосфорилирование катехинов в литературе не представлено. Таким образом, работы, приведенные в разделе 1.5 являются уникальными.

В целом, изучение направленной этерификации дигидрокверцетина, так и катехина необходимо продолжить с целью получения новых серий биологически активных соединений.

1.6 Общее представление о биологической активности флавоноидов

Флавоноиды – распространенный в природе класс соединений, широко представленный в съедобных растениях [75 - 77]. Флавоноиды показывают широкий и противоречивый спектр действия, включая противоопухолевую, антивирусную, антибактериальную, кардиопротекторную, про- и антимутагенную активность [75]. В последнее время обнаружено, что антиплифративное действие флавоноидов на нескольких опухолевых клеточных линий связано с действием топоизомеразы [75; 78; 79]. Чаще всего, флавоноиды являются антиканцерогенами и антиоксидантами. Последнее свойство связано со свободными радикалами и активированными формами кислорода [75]. Тем не менее, флавоноиды автоокисляются в водной среде и демонстрируют

прооксидантное свойство в присутствии переходных металлов путем формирования высокореакционноспособного радикала ·OH [80; 81]. Показано, что в бесклеточной системе прооксидантная активность флавоноидов увеличивается [82].

1.7 Антиоксидантная активность дигидрокверцетина

Явление “французский парадокс” связано с тем, что во Франции смертность от ишемической болезни сердца ниже, чем в других странах мира, несмотря на тенденцию к курению и диете, богатой насыщенными жирами [83]. Позднее, проводя исследования Frankel E. N. и сотр. связывали данное явление с регулярным употреблением красного вина. В тоже время, по словам авторов, красное вино содержит фенольные соединения, обладающие антиоксидантными свойствами. Данные ученые обнаружили, что эти вещества препятствуют каталитическому окислению липопротеина низкой плотности (ЛНП) [84]. Также установлено, что красное вино содержит флавоноиды, такие как катехины, антоцианидины, флаванолы и водорастворимые танины [85]. Позднее Hertog, Feskens и сотр. показали, что прием продуктов, содержащих флавоноиды существенно снижают смертность от ишемической болезни сердца. По данным автора вино содержит от 10 до 20 мг флавоноидов в одном литре. В тоже время авторами [86] доказано, что свободнорадикальное окисление липопротеинов низкой плотности является важным фактором в механизме формирования атеросклеротических тромбов (атерогенез). Флавоноиды при этом связывают свободные радикалы, такие как супероксид анионы и липидные пироксирадикалы и таким образом прерывают цепь радикальных реакций [87 - 91].

Данные предпосылки способствовали последующему развитию исследований в области антиоксидантной активности, установлению её механизма и многих других работ этого направления.

Антиоксидантные свойства таксифолина, апигегнина, лютеолина и их радикалы были изучены с помощью функционально-уровневой теории плотности

с применением потенциала обменной корреляции и направленного базиса 6-311++G в работе Monica Leopoldini [92] (Схема 1.77).

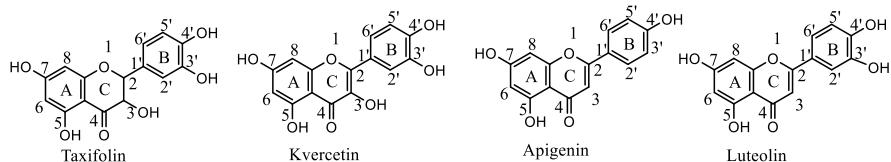


Схема 1.77 – Дигидрокверцетин и его структурные аналоги

На основании полученных результатов авторы показали, что две предпосылки имеют важное значение для хорошей антиоксидантной активности: орто-дигидроксиструктура в кольце **B**, которая придает высокую устойчивость к радикальным частицам за счет образования H-связи; двойная связь C2-C3 в сопряжении с кето-группой в кольце **C**, которая отвечает за электронную делокализацию, начиная с **B** кольца (в случае таксифолина, у которого отсутствует двойная π -связь такое взаимодействие не наблюдается). Кроме того, флавоноиды с дигидрокси-функциональностью являются наиболее активными при отрыве атома H, что подтверждается их низкими значениями BDE (bond dissociation enthalpy или метод диссоциации связи). Таким образом, таксифолин и лютеолин, как ожидается, могут выступать в качестве доноров водорода.

Авторами построена диаграмма для таксифолина, лютеолина и кверцетина. На рисунке 1.4 представлена спиновая плотность для наиболее стабильных радикалов таксифолина колец **A** и **C**, а на рисунке 1.5 – кольца **B**:

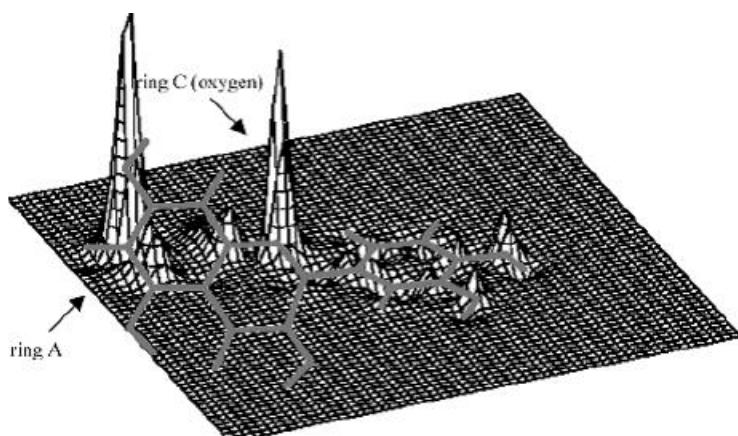


Рисунок 1.4. – Спиновая плотность для наиболее стабильных радикалов таксифолина.

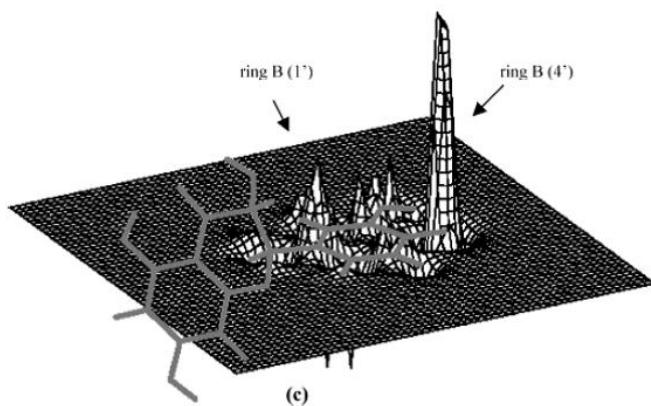
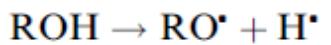


Рисунок 1.5 – Спиновая плотность для наиболее стабильных радикалов таксифолина.

В дигидрокверцетине 4'-ОН - это наиболее стабильный радикал. Также 3'-ОН и 4'-ОН оказываются практически изоэнергетическими. Радикал 5-ОН является менее стабильным, чем 7-ОН даже с учетом водородной связи пятого радикала с карбонильной группой.

Хотя расширенный резонанс и конъюгированные эффекты не возможны в дигидрокверцетине из-за насыщения С кольца, его можно считать хорошим антиоксидантом.

Методом диссоциации связей P. Trouillas [93] рассчитана стабильность радикалов таксифолина по следующей реакции:



В результате автор вывел следующую последовательность стабильности радикалов:



D. I. Tsimogiannis [94] изучена антиоксидантная активность 5,7,3,3',4'-гидроксизамещенных флавоноидов (кверцетин, лютеолин, (+)-катехин и эриодиктиол). Данные вещества выбраны ввиду их дифференциации строения С-кольца. Каждый из флавоноидов добавляли в хлопковое масло и оценивали замедление процессов перекисного окисления липидов по перекисному числу. Антиоксидантная активность пяти флавоноидов в эквимолярных соотношениях в хлопковом масле во время ускоренного окисления при 70 °С представлена авторами

в виде графика (Рисунок 1.6).

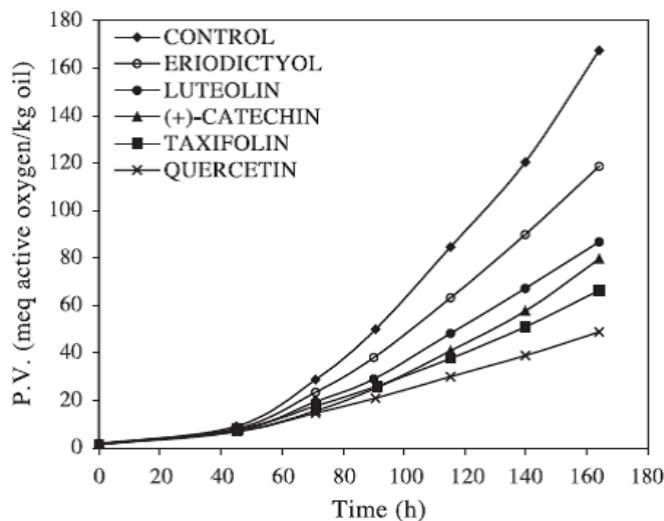


Рисунок 1.6 – Антиоксидантная активность флавоноидов

По графическим данным наблюдается следующий ряд активности флавоноидов:

кверцетин>таксифолин>(+)-катехин> лютеолин>эриодиктиол

Таким образом, таксифолин уступал по активности только кверцетину.

Существенная работа проведена Fevzi Topal и сотр. [95] по изучению антиоксидантной и антирадикальной активности дигидрокверцетина. Антиоксидантная активность таксифолина исследована с использованием различных биоаналитических антиоксидантных методов: радикал - ДМПД, АБТС, O_2 и ДФПГ-поглощающих эффектов. Также оценено общее антиоксидантное влияние Fe^{2+} хелактных эффектов. Таксифолин продемонстрировал 81,02 % ингибирование перекисной эмульсии линолевой кислоты при концентрации 30 мг/мл. При той же концентрации, стандартные антиоксиданты, включая тролокс, а-токоферол, ВХТ и ВГА демонстрировали ингибирование эмульсии линолевой кислоты соответственно 88,57; 73,88; 94,29 и 90,12%.

1.8 Антиоксидантная активность катехина и катехингаллатных эфиров

Изучение катехинов имеет важное значение для понимания антиоксидантных

свойств чая. В работе Salah N. и сотр. описаны структурно-антиоксидантные свойства катехина и его производных [96] (Схема 1.78).

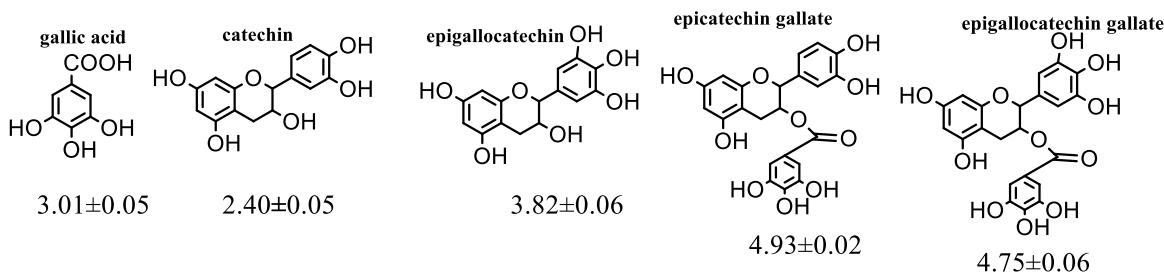


Схема 1.78 – Галловая кислота, катехин и его производные

Представлены на схеме 1,78 относительные антиоксидантные потенциалы показывают активность данного флавоноида в отношении радикалов в водной фазе, выраженные в виде эквивалентной антиоксидантной активности тролокса (6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметилхроман-2-карбоновой кислоты). Структуры с наибольшим количеством гидроксильных групп обладают более высоким антиоксидантным эффектом. Таким образом, антиоксидантные потенциалы катехинов чая против радикалов, образующихся в водной фазе в порядке убывания эффективности имеют следующую последовательность:

эпикатехин галлат ~ эпигаллокатехин галлат > эпигаллокатехин > галловая кислота > эпикатехин

1.9 Антибактериальная активность дигидрокверцетина

Впервые в работе Артемьевой О. А. и сотр. рассмотрено действие таксифолина в качестве вещества, обладающего антибиотическим действием [97]. Растворы 2,0 % и 5,0 % ДГК эффективно подавляли такие условно-патогенные микроорганизмы, как стафилококки и синегнойную палочку. При этом данные растворы ДГК не оказывали отрицательного воздействия на пробиотические культуры.

1.10 Цитотоксическая, противовоспалительная активность дигидрокверцетина и его производных

Действие таксифолина на рак толстой кишки клеток линии HCT116 изучено Saet Byoul Lee и сотр. [98]. В данном случае исследовалась зависимость химиопрофилактической активности дигидрокверцетина путем измерения активности хинон-редуктазы (QR) в клетках HCT 116. Таксифолин значительно индуцировал QR-активность, но проявлял относительно низкую цитотоксичность в клетках. Для определения способности дигидрокверцетина индуцировать QR активность в зависимости от дозы проведены эксперименты на HCT116 клетках человека. QR-специфичную активность измеряли после 48 часов после обработки дигидрокверцетином клеток HCT116 в широком диапазоне концентраций (3,9 - 250 мкМ). На рисунке показано, что таксифолин вызывал умеренное повышение активности QR в диапазоне концентраций от 31,3 до 62,5 мкМ, в то время как QR-активность снижалась при более высоких концентрациях (125-250 мкМ) из-за цитотоксичности. Таксифолин обладал цитотоксичностью по отношению к HCT116 клеточных линий, с IC₅₀ она составила 63,42 мкМ (Рисунок 1.7).

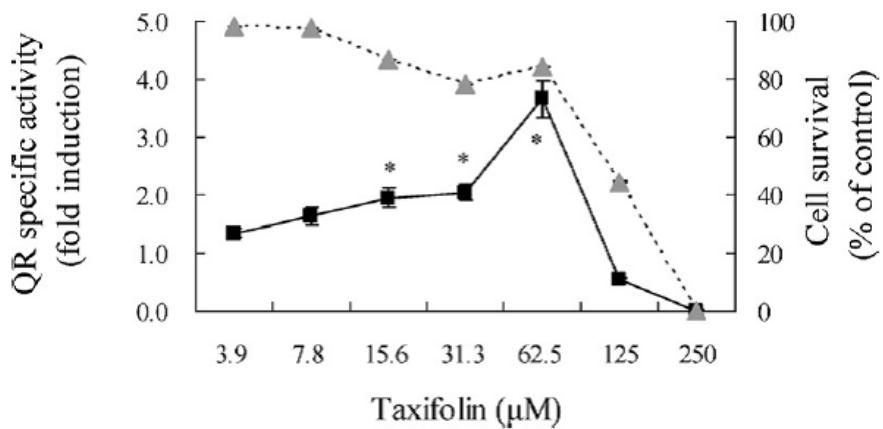


Рисунок 1.7 – Действие таксифолина на рак толстой кишки клеток линии HCT116

Также обнаружено, что таксифолин выступает в качестве потенциального химиопрофилактического агента путем регулирования генов посредством ARE (антиоксидант-респонсивный элемент)-зависимого механизма.

Naomi Oi и сотр. [99] проводили эксперимент по изучению молекулярного механизма влияния дигидрокверцетина в химиопрофилактике рака кожи. При компьютерном скрининге и профилировании киназы результаты показали, что рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), фосфатидил инозитол-3-киназы (PI3-K) и Src являются потенциальными целями для дигидрокверцетина. Результаты показали, что активности киназы EGFR, PI3-K и Src тормозились более чем на 50 % при концентрации дигидрокверцетина 80 мкМ (EGFR: 95 %, PI3-K: 51 % и Src: 53 %, соответственно). Ниспадающие результаты анализа показали, что EGFR, PI3-K и Src непосредственно взаимодействует с дигидрокверцетином в пробирке, в то время как в клетках таксифолин связан с EGFR и PI3-K, но не с Src. Значения IC-50 дигидрокверцетина против EGFR или PI3-K составили 29,0 мкМ или 78,4 мкМ. В результате EGFR и PI3-K являются эффективными целями для дигидрокверцетина. Также авторами доказано, что таксифолин проявляет химиопрофилактическую активность против УФ-индукционного канцерогенеза кожи путем подавления EGFR и PI3-K.

Особенностью усиления таксифолином андрографолида, индуцирующего митоз и апоптоз в клетках рака простаты человека изучено Z. Rong Zhang и сотр. [100]. Первоначально определено, что андрографолид **178** является более токсичным в ингибировании роста клеток рака простаты человека карциномы DU145 (Рисунок 1.8).

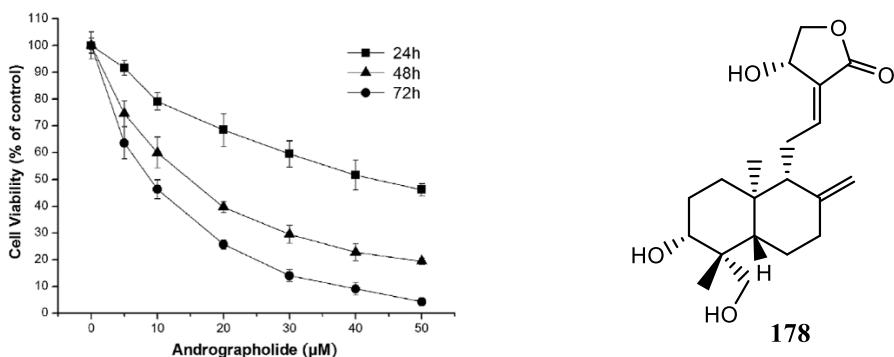


Рисунок 1.8 – Ингибирование роста клеток рака простаты человека карциномы DU145 под действием андрографолида

Рассчитанные IC50 значения степени действия соединения **178** на DU145 клетки составили $42,76 \pm 3,29$ (24 ч), $13,70 \pm 1,45$ (48 ч) и $8,36 \pm 0,77$ мМ (72 ч).

Таксифолин обладал значительно меньше цитотоксичностью по отношению к клеткам DU145 чем **178**. Концентрация таксифолина для ингибирования роста клеток на 52% (48 ч) составила 500 мМ. Несмотря на такие показатели авторами установлено, что ДГК способен усиливать противоопухолевую активность **178**. Так улучшение антипролиферативного действия, скорость митотической блокады и апоптотической скорости при молярном соотношении 20 мМ **178** к 100 мМ таксифолина повышались в два раза по сравнению с клетками, обработанными только 20 мМ **178**.

Роговский В. С. и сотр. изучили цитотоксичную активность пентаацилпроизводных ДГК методом МТТ-теста [101]. Результаты показали, что наиболее активным цитотоксическим действием обладал пентаникотиноил ДГК (1 мг/мл) (Таблица 1.1).

Таблица 1.1 – Цитотоксичная активность пентаацилпроизводных дигидрокверцетина

Жизнеспособность клеток MCF-7 при влиянии ацетил производных ДГК			
Соединения	Концентрация, мг/мл		
	1,0	0,1	0,01
Пента- <i>n</i> -нитробензоилдигидрокверцетин	40	91	96
Пентаацетилсалицилоилдигидрокверцетин	65	90	105
Пентакникотиноилдигидрокверцетин	14	98	97

В тоже время, изучено влияние производных ДГК на жизнеспособность клеток MCF-7 [102, 103]. В результате наибольшей цитотоксической активностью обладали пентаникотинат и пента-*n*-нитробензоат дигидрокверцетин (Таблица 1.2).

Таблица 1.2 – Влияние производных ДГК на жизнеспособность клеток MCF-7

Соединения	Концентрация, мг/мл		
	1,0	0,1	0,01
Пента- <i>n</i> -нитробензоат ДГК	26	85	110
Пентаацетилсалицилат ДГК	70	98	102
Пентакникотиноил ДГК	22	88	104

Кроме того, пентаацилпроизводные ДГК **151a-151d** испытаны на противовоспалительную активность на модели ожогового поражения. В ходе исследования показано, что данные препараты проявили противовоспалительное действие. Это подтверждено снижением перекисного окисления липидов при концентрации производных ДГК 10^{-4} М. Как показали данные, полученные авторами, наибольшей активностью обладал 3,5,7,3',4'-пентаацетилсалицилоилтаксифолин **151a**, что показано в Таблице 1.3.

Таблица 1.3 – Противовоспалительная активность пентаацилпроизводных дигидрокверцетина

Исследуемые соединения	Н (амплитуда медленной вспышки хемилюминисценции)
ДГК (таксифолин)	100
3,5,7,3',4'-пентабензоилдигидрокверцетин	13
3,5,7,3',4'-пента- <i>n</i> -нитробензоилдигидрокверцетин	20
3,5,7,3',4'-пентаацетилсалицилоилдигидрокверцетин	9
3,5,7,3',4'-пентаникотиноилдигидрокверцетин	60

Жуковой О. С. и сотр. [104] проведены исследования цитотоксического действия фосфорсодержащих производных ДГК на опухолевые клетки человека – Т-лимфому jurkat и карциному яичника CaOv. Наиболее активными веществами оказался 7-диэтиламидоэтилтионфосфат ДГК **159**. В концентрации 100 мкМ его ингибирующая активность составила 84,8 и 83,9 %.

Таким образом, исследования показали, что таксифолин способен тормозить рост раковых клеток кожи и усиливать действие противоракового препарата андрографолида, являющимся токсичным для клеток рака простаты человека карциномы DU145. В тоже время производные ДГК, в частности тионфосфаты, в которых присутствует связь Р-N, оказались высокоактивными к раковым клеткам яичников человека CaOv.

Подводя итог данного обзора литературы можно сделать следующие выводы:

1. В настоящее время химические свойства флавоноидов широко исследованы в реакциях алкилирования, ацилирования и

гликозилирования. В тоже время, для ацилирования флавоноидов использованы преимущественно хлорангидриды и ангидриды карбоновых кислот простейшего строения. Ацилирование флавоноидов хлорангидридами гетероциклических и функциональнозамещенных карбоновых кислот в литературе практически не описано.

2. Показано, что испытанные флавоноиды и их производные на биологическую активность проявляют достаточно широкий спектр медикаментозного действия. В связи с чем синтез новых производных флавоноидов катехина и дигидрокверцетина является актуальным.
3. Так как дигидрокверцетин относится к уникальным флавоноидам, производится и содержится в возобновляемых ресурсах России с высоким процентным содержанием по массе, то его изучение и химическая модификация являются перспективным научным направлением.

2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Ранее установлено, что диапазон биологического действия продуктов тотального ацилирования дигидрокверцетина существенно расширяется по сравнению с нативным флавоноидом [101]. При этом обнаружено, что из продуктов ацилирования, содержащих различные ароматические и алифатические ацильные группы наибольшей активностью обладал пентаникотиноил ДГК, содержащий гетероциклический ацильный остаток. В данной работе проведено введение фармакофорных ацильных заместителей соответствующими галоидангидридами гетероциклических карбоновых кислот в флавоноидные фрагменты катехина и дигидрокверцетина, а также их эфиров. Ацильные фрагменты представляли остатки следующих кислот: тиофенкарбоновой, изоксазолхлорфенилкарбоновой, фуранкарбоновой, никотиновой, 2-хлорникотиновой. По литературным данным указанные кислоты и их производные обладают разнообразными физиологическими свойствами. Достаточно широкий диапазон действия имеют тиофенсодержащие продукты, в частности тиофенпиримидиновые производные обладают антиаллергическим [105], антибактериальным [106], обезболивающим и противовоспалительным [107] эффектом. Широкий спектр антимикробной активности так же проявляют производные тиомочевины, содержащие тиофеновый ацильный остаток [108]. Наряду с этим некоторые тиофенпроизводные обладают противораковым эффектом (2-бутилтиофен; 2-октилтиофен) [109].

Фуранкарбоновая кислота способна подавлять жизнедеятельность ряда бактерий, в том числе синегнойной палочки [110], как перорально активный селективный ингибитор человеческого каптесина, может обладать терапевтическим потенциалом для лечения остеопороза [111].

Биохимические свойства изоксазолов также широко изучаются в последнее время. В органической химии они применяются как строительные блоки для имеющих важное значение гетероциклических соединений, таких как β -гидроксикетонов [112 - 116], α,β -ненасыщенных оксимов [117; 118], γ -аминоспиртов [119; 120], β -гидроксинитрилов [121; 122]. Данные производные обладают

антивоспалительным [123; 124], антиканцерогенным [125; 126], антибактериальным [127], antimикробным [128; 129] эффектом.

Таким образом, в последнее десятилетие начинает развиваться тенденция к изучению биологической активности производных вышеуказанных гетероциклических соединений. В тоже время, метод ацилирования флавоноидов позволяет сочетать соединения, включающие в себя как сам медикаментозно-активный ацильный остаток, так и флавоноидный фрагмент, обладающий собственной высокой биологической активностью. Впервые синтезированные в данной работе сложные эфиры различного строения, содержащие в структуре ацильного остатка гетероциклический фрагмент, испытаны на противоопухолевую активность в отношении клеток рака линии HeLa и показали значительный ингибирующий эффект. Monoацилированные производные дигидрокверцетина обладали высоким антиоксидантным действием.

2.1 Исчерпывающее ацилирование катехина хлорангидридами гетероциклических карбоновых кислот

В качестве ацилирующих агентов при исчерпывающем ацилировании катехина применяли хлорангидриды гетероциклических карбоновых кислот: 2-хлорникотиновой, никотиновой, тиофенкарбоновой, фуранкарбоновой, которые добавлялись с небольшим избытком. Синтез продуктов **1-3** проводили в диоксане при комнатной температуре в присутствии пиридина, а соединение **4** в пиридине при 70 °C в течение 2-х часов [130]. Одновременно пиридин в роли основания связывает хлористый водород от ацилирующего агента и образуется высокореакционноспособный хлорангидрид никотиновой кислоты (Схема 2.1).

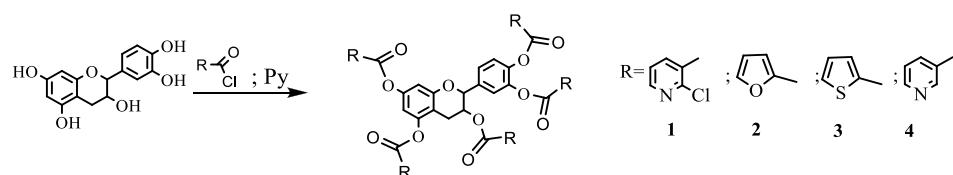


Схема 2.1 – Синтез перацилированных производных катехина

Перацилированные производные катехина синтезированы с выходами 63-89% (Таблица 1).

Таблица 2.1 – Перацилпроизводные катехина, содержащие гетероциклические остатки карбоновых кислот

№ соединения	Название	Т.пл., °C	Выход, %
1	3',4',3,5,7-пента(2-хлорникотиноил)катехин	119 - 120	88
2	3',4',3,5,7-пента(2-фуроил)катехин	108 - 110	80
3	3',4',3,5,7-пента(2-тиофеноил)катехин	117 - 118	63
4	3',4',3,5,7-пентаникотиноилкатехин	124 - 127	89

Строение, пентаацилированных катехинов подтверждено ЯМР спектроскопией на ядрах ^1H , ^{13}C и элементным анализом.

В спектре ЯМР ^{13}C пентаацилированных катехинов наблюдаются резонансные сигналы ядер атомов углерода флавоноидной системы катехинового фрагмента и пяти ацильных никотиновых остатков, что представлено на примере продукта **4**. (Рисунок 2.1).

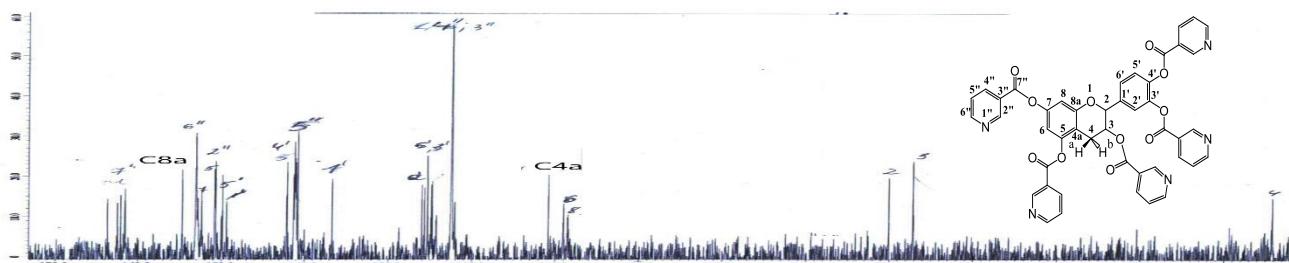


Рисунок 2.1 – Спектр ЯМР ^{13}C продукта **4**

Таким образом, изучено тотальное ацилирование катехина хлорангидридами гетероциклических карбоновых кислот. Все реакции проходят при комнатной температуре (за исключением синтеза продукта **4**) с небольшим избытком ацилирующего агента. Вещества **1-4** получены с высокими выходами.

2.2 Синтез 3-ацилпроизводных катехина

Функциональнозамещенные ацилированные производные катехина со свободными ароматическими гидроксогруппами представляют интерес как

потенциально фармакологически активные соединения. Молекула катехина содержит четыре фенольных и одну алифатическую гидроксогруппу при вторичном атоме углерода. Такая особенность строения позволяет получать производные тетрабензилкатехина, не затрагивая при этом гидроксогруппу в 3-ем положении, что открывает весьма хорошие перспективные методы для синтетической модификации данного флавоноида. Бензилирование катехина ранее изучено [55; 131], однако, в своих работах авторы проводили реакцию в инертной атмосфере, а продукт выделяли с применением колоночной хроматографии. В данной работе [132] процесс алкилирования проводился аналогично методике, разработанной Freudenberg K. [133] для получения 5,7,3',4'-тетрабензилтаксифолина. Представленный метод синтеза является универсальным и технологически воспроизводимым. Далее проведено ацилирование 5,7,3',4'-тетрабензилкатехина хлорангидридами гетероциклических карбоновых кислот. Синтез основных продуктов **6-9** проводился при комнатной температуре в присутствии пиридина. Стоит отметить, что тетрабензилкатехин **5** показал более высокую реакционную способность, чем его ближайший аналог – тетрабензилтаксифолин. Вероятно, кетогруппа, которая отсутствует у катехина, играет существенную роль в растворимости производных (аналогичное ДГК-производное менее растворимо). Подобная разница наблюдается и у исходных катехина и дигидрокверцетина, так катехин хорошо растворяется в воде при комнатной температуре, а ДГК – в интервале 90 – 100 °С. Более высокая реакционная способность у тетрабензилированного катехина от подобного производного таксифолина, по-видимому, объясняется отсутствием внутримолекулярной водородной связи между кето- и гидроксильной группой в положении три. Синтез продукта **10** проводился в пиридине при 74 °С в течение 2-х часов.

На следующем этапе работы проведено удаление бензильных защит 3-ацилтетрабензилированных производных катехина гидрированием с применением 5% палладия нанесенного на сульфат бария в роли катализатора [134].

При удалении бензильной защиты не затрагивались сложноэфирные гетероциклические фрагменты смешанных эфиров **6-10** (Схема 2.2).

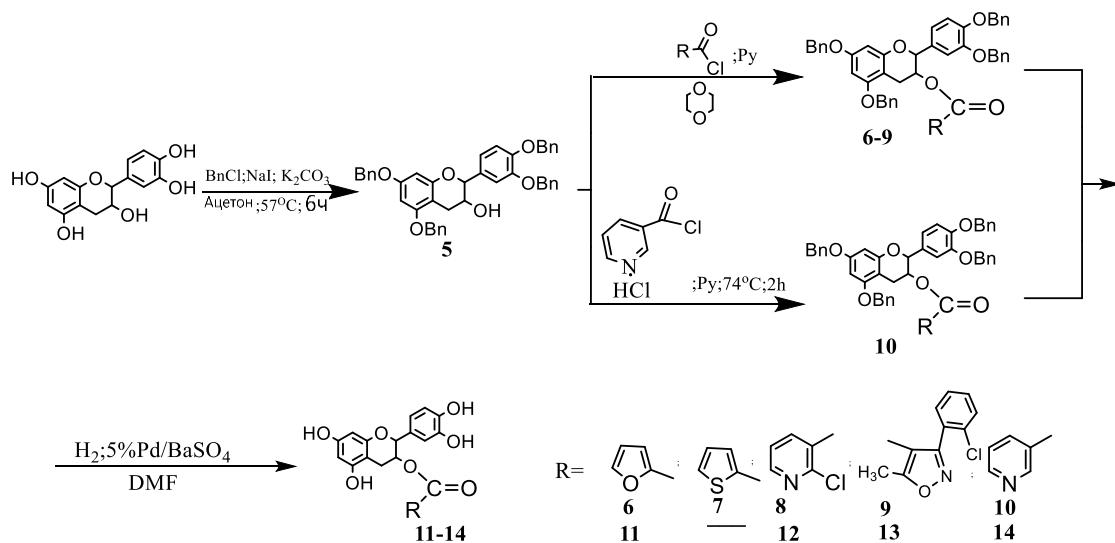


Схема 2.2 – Синтез 3-ацилпроизводных катехина

Контроль за ходом реакции проводили методом ТСХ. Выходы продуктов составили 63,1 – 72,3% и представлены в Таблице 2.2.

Таблица 2.2 – Выходы, температуры плавления 3-ацилтетрабензил и 3-ацилпроизводных катехина

№ соединения	Название соединения	Т.пл., °C	Выход, %
5	5,7,3'4'-тетрабензилкатехин	137 - 139	38
6	5,7,3'4'-тетрабензил-3-(2-фуроил)катехин	119 - 121	63
7	5,7,3'4'-тетрабензил-3-(2-тиофеноил)катехин	117 - 120	71
8	5,7,3'4'-тетрабензил-3-(2-хлорникотиноил)катехин	122 - 125	72
9	5,7,3',4'-тетрабензил-3-((2-хлорфенил)-5-метил-4-изоксазолил)катехин	130 - 131	82
10	5,7,3'4'-тетрабензил-3-никотиноилкатехин	123 - 126	62
11	3-(2-фуроил)катехин	81 - 82	77
12	3-(2-хлорникотиноил)катехин	93 - 94	57
13	3-((2-хлорфенил)-5-метил-4-изоксазолил)катехин	98 - 101	68
14	3-никотиноилкатехин	105 - 107	64

Состав и индивидуальность строения впервые синтезированных 3-ацилпроизводных катехина подтверждены элементным анализом и данными ЯМР спектроскопии на ядрах ^1H и ^{13}C .

В ПМР спектре тетрабензилкатехина **5** наблюдались сигналы катехиновой матрицы, четырех бензильных групп и протона гидроксильной группы при атоме углерода в 3-ем положении (Рисунок 2.2).

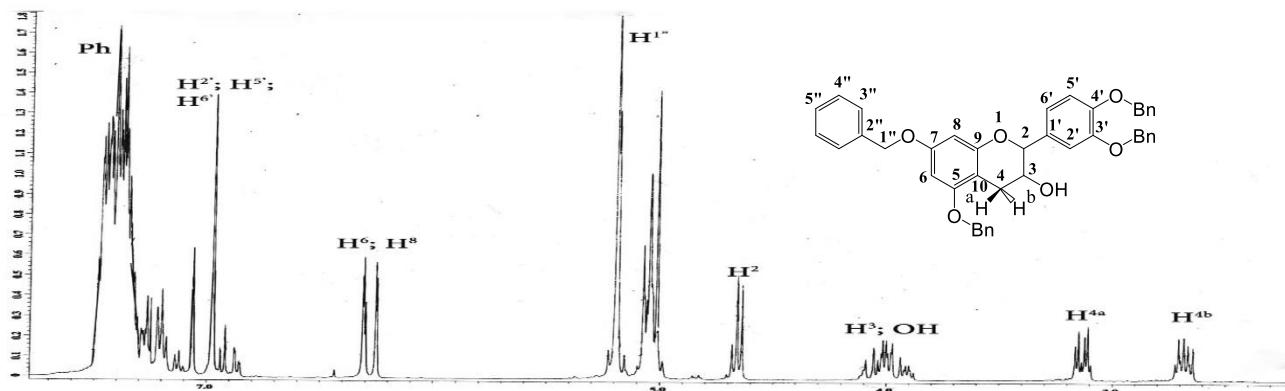


Рисунок 2.2 – Спектр ЯМР ^1H продукта **5**

После ацилирования полупродукта **5** хлорангидридом тиофенкарбоновой кислоты получен соответствующий сложный эфир **7**. В ЯМР спектре ^1H наблюдались сигналы тиофенового ацильного остатка, а также смещение сигналов протонов метиленового фрагмента и протона в положении 3 в область слабого поля. При этом происходило исчезновение сигнала от протона 3-OH группы (Рисунок 2.3).

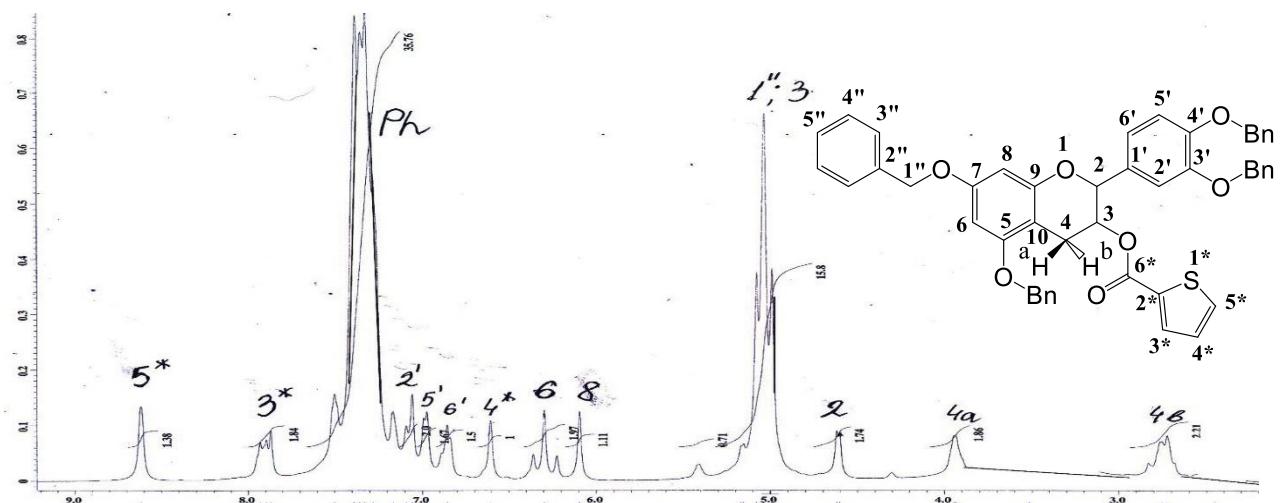


Рисунок 2.3 – Спектр ЯМР ^1H продукта **7**

Спектр ЯМР ^{13}C показал наличие сигналов ароматического тиоференкарбонового ацильного остатка, а также флавоноидной структуры (Рисунок 2.4).

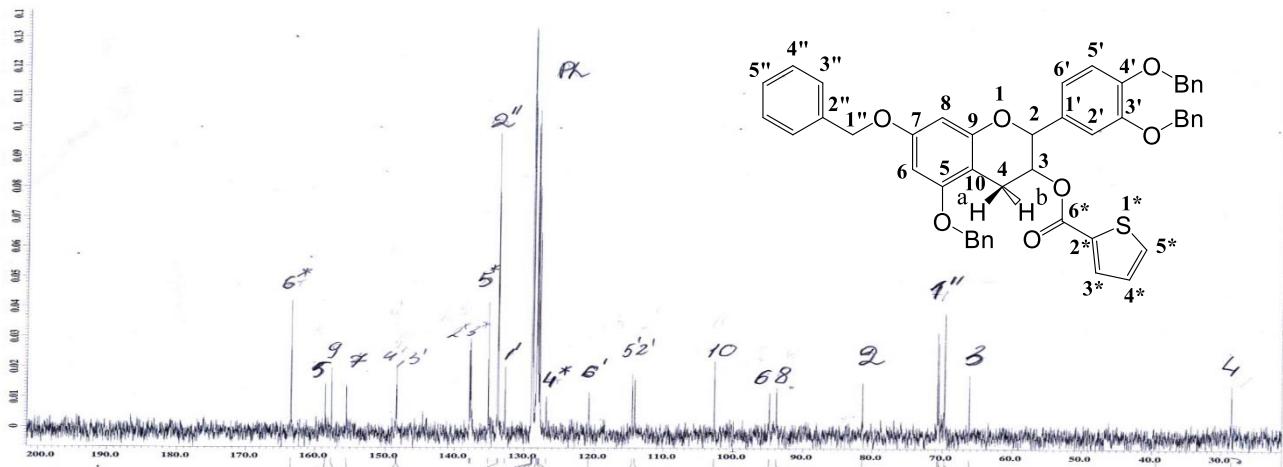


Рисунок 2.4 – Спектр ЯМР ^{13}C продукта 7

Последующим гидрированием удалены бензильные защиты и получены 3-ацилпроизводные катехина **11-14** с выходами 57 – 88 %.

Таким образом, впервые получены устойчивые смешанные эфирные производные катехина, включающие бензильные и разнообразные ацильные остатки гетероциклических карбоновых кислот в третьем положении.

2.3 Исчерпывающее ацилирование дигидрокверцетина хлорангидридами гетероциклических карбоновых кислот

В данной работе исследовано ацилирование дигидрокверцетина (таксифолина) хлорангидридами гетероциклических карбоновых кислот [135; 136]. В качестве ацилирующих агентов использованы галоидангириды кислот, заведомо обладающих высокой и разнообразной биологической активностью. Так при взаимодействии таксифолина с 2-хлорникотиноилхлоридом, 2-фуранкарбонилхлоридом, 2-тиофенкарбонилхлоридом, 3-(2-хлорфенил)-5-метилизоксазол-4-карбонилхлоридом и никотиноилхлоридом получены продукты полного ацилирования флавоноида **15-19** (схема 2.3).

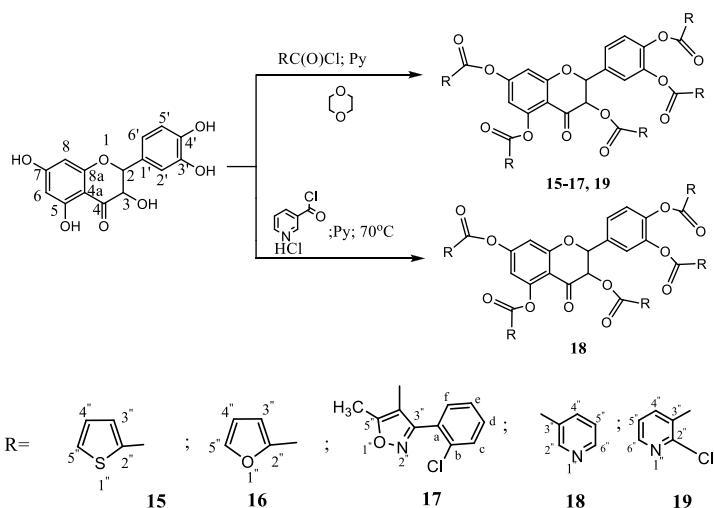


Схема 2.3 – Синтез продуктов тотального ацилирования таксифолина

Ацилирующий агент для этих реакций брали в небольшом избытке, а пиридин использовали как акцептор, связывающий хлористый водород. Контроль за протеканием реакции проводили методом ТСХ. При синтезе продуктов **15**, **16**, **17**, **19** наблюдали небольшой разогрев реакционной смеси в пределах от 40 до 50 °C. Процесс ацилирования почти на 100 % по данным ТСХ проходил в течение часа.

Стоит отметить, что широко применяемый как акцептор выделяющегося хлористого водорода в подобных реакциях триэтиламин, являющийся более сильным основанием, чем пиридин, оказался непригодным, так как в этом случае образуются ионные аддукты с участием седьмой гидроксильной группы ДГК. Выходы продуктов **15 - 19** и температуры плавления представлены в Таблице 2.3.

Таблица 2.3 – Выходы и температуры плавления пентаацилпроизводных дигидрокверцетина

№	Название	Т.пл., °C	Выход, %
15	3',4',3,5,7-пента(2-тиофеноил)дигидрокверцетин	76 - 77	93
16	3',4',3,5,7-пента(2-фуроил)дигидрокверцетин	63 - 65	92
17	3',4',3,5,7-пента(3-(2-хлорфенил)-5-метилизоксазол-4-карбонил)дигидрокверцетин	104 - 106	85
18	3',4',3,5,7-пентаникотиноилдигидрокверцетин	110 - 112	68
19	3',4',3,5,7-пента(2-хлорникотиноил)дигидрокверцетин	92 - 94	85

Синтез эфира **18** проведен по модифицированной методике, в которой ацилирование ДГК солянокислой солью никотиноилхлорида проходило в абсолютном пиридине при температуре 70 °C в течение 2-х часов при постепенном добавлении ДГК к ацилирующему агенту. Такой подход к смешению реагентов позволял с большей вероятностью получить пентаацилированное производное. Пиридин выполнял функцию как растворителя для обеих реагирующих веществ, так и акцептора хлористого водорода. Контроль за ходом реакции проводили методом тонкослойной хроматографии (ТСХ), элюируя системой растворителей бензол : диоксан (1 : 1). Хроматографическая подвижность пентаацилпроизводных **15**, **16**, **17**, **19** была выше, чем у ДГК, за исключением продукта **18**. Стоит отметить, что первоначально [64] в качестве растворителя при синтезе эфира **18** применялся диметилформамид, удаление следов которого, как правило, вызывало значительное затруднение.

Для очистки продуктов от избыточного количества хлорангидрида и примеси кислоты сложные эфиры растворяли в этилацетате и обрабатывали 5% водным раствором гидрокарбоната натрия. Окончательное выделение веществ проводили методом колоночной хроматографии.

Все ацилированные продукты имели более низкую температуру плавления по сравнению с исходным флавоноидом. По-видимому, это связано с отсутствием водородных связей в totally ацилированных продуктах.

Применение спектроскопии ЯМР, а также метода элементного анализа позволило установить состав и строение впервые синтезированных продуктов **15**-**19**. В спектрах ПМР наблюдалось исчезновение резонансных сигналов протонов гидроксилов всех пяти групп, наличие протонов флавоноидной матрицы и пяти эквивалентов ацильных остатков. Так, например, в ЯМР спектрах ^1H соединений **15** и **16** (пентатиофеноил- и пентафуроилпроизводных ДГК) наблюдались дублетные сигналы с сильнопольным сдвигом метиновых протонов при 2 и 3-ем положении в области 6,32, 6,08 м.д. (**15**), 6,31, 6,05 м.д. (**16**) с КССВ 12,3 и 12,4 Гц относительно сигналов исходного ДГК. Наблюдались сигналы протонов при 8-ом и 6-ом положении, смещенные в область слабого поля при 7,3, 7,15 м.д. с КССВ

$^4J_{6-8}$ 2,3 м.д. В более слабом поле проявлялись три близких сигнала протонов ацильных групп: 7,74, 7,68, 7,71 м.д. и 7,72, 7,67, 7,70 м.д. (для соединения 16), КССВ 5'-Н и 6'-Н составили 8,2 Гц, а КССВ 5'-Н и 2'-Н 1,3, 1,8 Гц. Всего в спектре ЯМР ^1H наблюдались сигналы 15 протонов ацильных групп и семь протонов флавоноидного каркаса.

В случае продукта 15 в области слабого поля наблюдались пять сигналов ацильных остатков протона Н-3" с химическими сдвигами 8,18, 8,11, 8,05, 7,99 и 7,94 м.д. с КССВ 5,0 и 1,3 Гц. В более сильном поле наблюдаются сигналы в области 7,69, 7,90, 7,88, 7,79, 7,74 м.д. от протонов при Н-5" с КССВ 3,7(H_{5"-4"}) и 1,3 (H_{5"-3"}). Для ацильного остатка в самом сильном поле проявляются протоны Н-4" с δ 7,31, 7,31, 7,14, 7,25, 7,20 м.д с $^4J_{4"-5"}$ 3,7 и $^4J_{4"-3"}$ 5,0 Гц. У продукта с фуриловым остатком (16) наблюдались также 5 протонов с соответствующими сигналами. Каждый протон наблюдался в определенной области. В виду отличия строения данного продукта от описанного предыдущего менялся характер положения протонов (КССВ соответственно). Так, в области слабого поля наблюдались сигналы протонов Н5", менее слабопольный сигнал соответствовал протону Н3" и в более сильном поле - Н4".

В спектрах ЯМР ^{13}C пентаацилированных производных наблюдались новые сигналы углеродов, входящих в состав ацильных заместителей, и происходил сильнопольный сдвиг сигналов углеродных атомов пентаацилпроизводных ДГК при гидроксогруппах по сравнению с ДГК, например, для продукта 19.

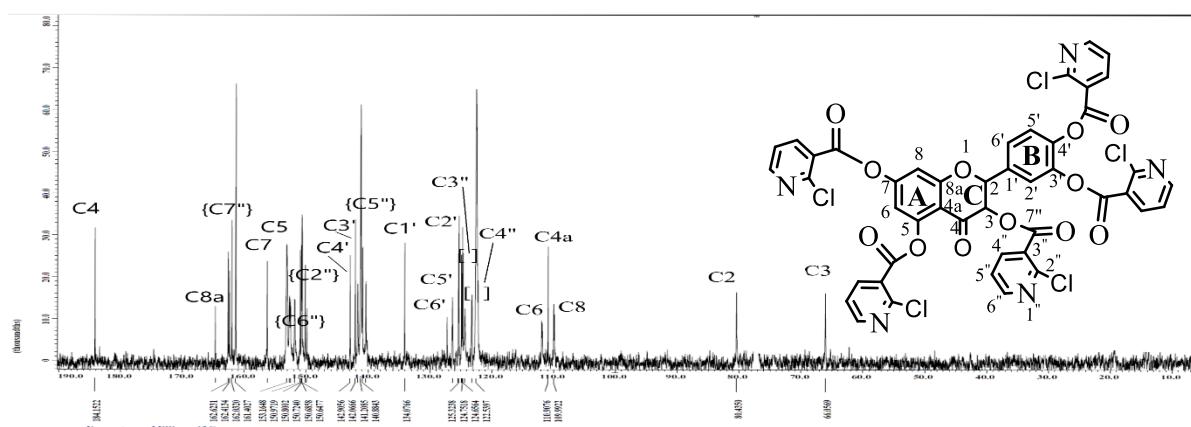


Рисунок 2.5 – Спектр ЯМР ^{13}C продукта 19

В результате данной части работы разработана общая методика синтеза продуктов полного ацилирования таксифолина, содержащих в качестве фармакофорных групп гетероциклические остатки карбоновых кислот. Серия полученных продуктов испытана на цитотоксическую активность к раковым клеткам линии HeLa.

2.4 Синтез сложных эфиров дигидрокверцетина с отличающимися ацильными группами

Для реализации синтеза сложных эфиров дигидрокверцетина с отличающимися ацильными группами, первоначально получен 3,7,3',4'-тетраацетил-2,3-дигидрокверцетин (**20**) по модифицированной методике [134]. При этом сама схема реакций не претерпела изменений. Отличие коснулось выделения конечного продукта. Выход тетраацетилового эфира увеличился до 88 %. Состав и строение сложного эфира **20** подтверждено методом ЯМР спектроскопии ^1H , ^{13}C и элементным анализом.

На второй стадии промежуточный продукт **20** подвергали ацилированию хлорангидридами гетероциклических карбоновых кислот. Реакцию проводили в присутствии пиридина с небольшим избытком ацилирующего агента. В отличие от токоального ацилирования, реакция не имела выраженного экзотермического характера. Окончание реакции контролировали методом ТСХ. Синтез продуктов **22**, **23**, **24**, **25** проводили при комнатной температуре в диоксане, а продукт **21** получали в пиридине при 70 °C (схема 2.4).

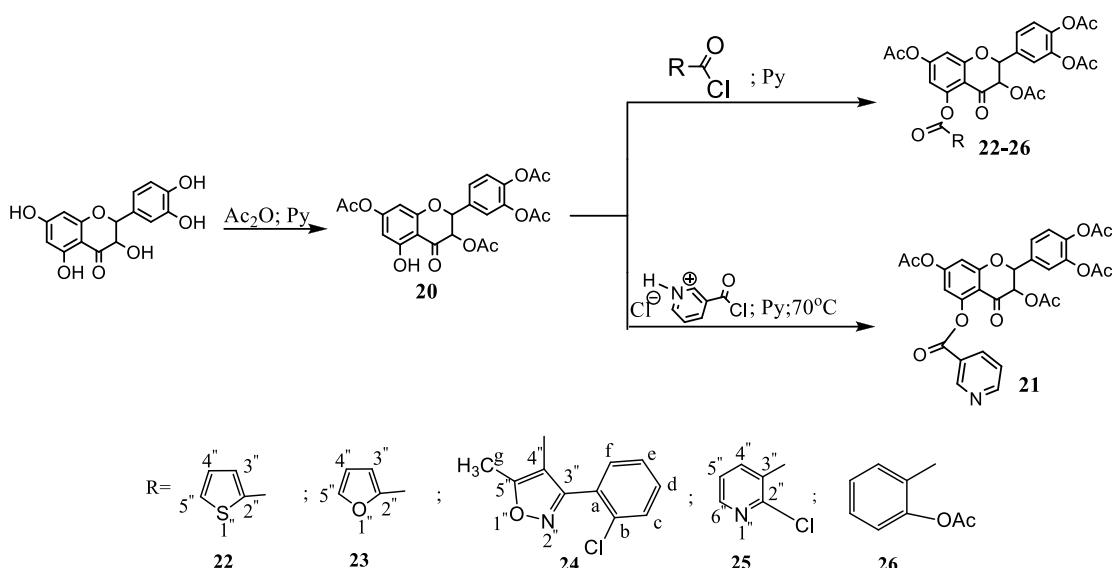


Схема 2.4 – Синтез гетероциклических сложных эфиров на основе 7,3,3',4'-тетраацетил дигидрокверцетина

Целевые порошкообразные продукты **20-26** приведены в таблица 2.4.

Таблица 2.4 – Температуры плавления и выходы гетероциклических сложных эфиров на основе 7,3,3',4'-тетраацетил ДГК.

№	Название	Т.пл., °C	Выход, %
20	3,7,3',4'-тетраацетилдигидрокверцетин	153 - 154	88
21	3,7,3',4'-тетраацетил-5-никотиноилдигидрокверцетин	102 - 104	84
22	3',4',3,7-тетраацетил-5-(2-тиофеноил)дигидрокверцетин	84 - 86	80
23	3',4',3,7-тетраацетил-5-(2-фуроил)дигидрокверцетин	80 - 81	85
24	3',4',3,7-тетраацетил-5-((3-хлорфенил)-5-метил-4-изоксазолил)дигидрокверцетин	87 - 89	89
25	3',4',3,7-тетраацетил-5-(2-хлорникотиноил)дигидрокверцетин	86 - 88	76
26	3,7,3',4'-тетраацетил-5-салацилоилдигидрокверцетин	65 - 67	73

Продукты **21 – 26** имели более низкую температуру плавления по сравнению с исходным тетраацетатом ДГК (**20**), их строение доказано методом ЯМР спектроскопии на ядрах ^1H , ^{13}C и элементным анализом.

Так в спектре ЯМР ^1H продукта **25** в области 8,31 м.д. наблюдался в виде

мультиплета сигнал двух протонов при α -хлорникотиновом остатке $6''$ -Н и $4''$ -Н флавоноидного каркаса. Сигнал с химическим сдвигом 7,38 м.д. – мультиплет двух протонов $6'$ -Н, $5''$ -Н α -хлорникотинового остатка. В области более сильного поля – сигналы протонов при $2'$ -ом, $5'$ -ом атоме углерода кольца **B** с $\delta=7,27$, $7,24$ м.д. В области с δ 6,84 и 6,74 – два дублета протонов при 6 и 8 с КССВ 2,3 Гц атомов углерода кольца **A**, при 5,65 и 5,45 м.д. наблюдалась дублеты метиновых протонов кольца **C** с КССВ 12,36 Гц. В области самого сильного поля присутствовали 12 протонов ацильных групп (Рисунок 2.6).

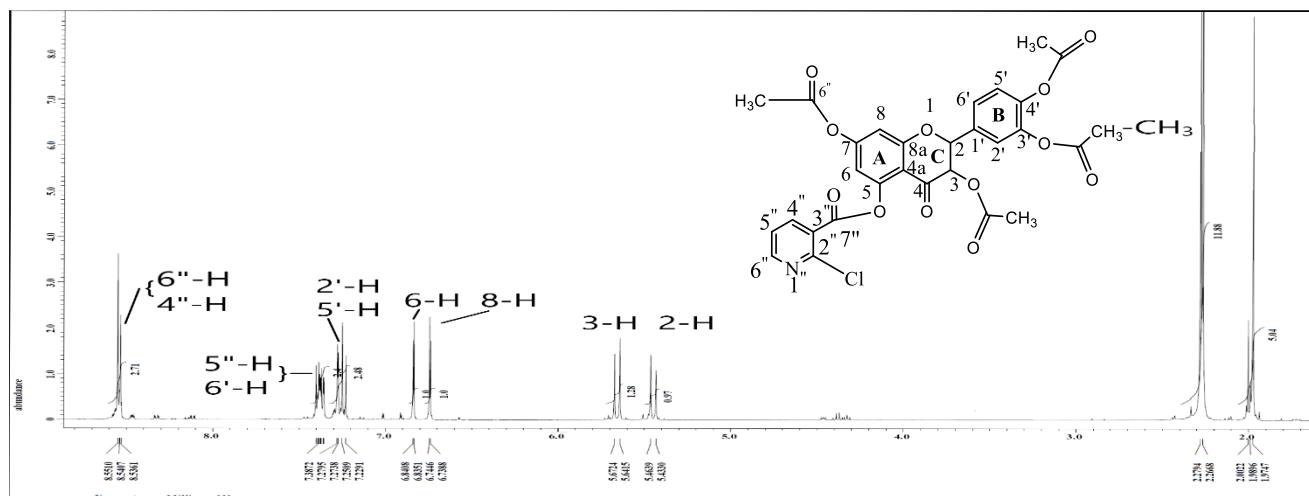


Рисунок 2.6 – Спектр ЯМР ^1H продукта 25

Стоит отметить, что исходный тетраацетат таксифолина **20** в спектре ПМР характеризовался наличием протона 5-OH группы (Рисунок 2.7).

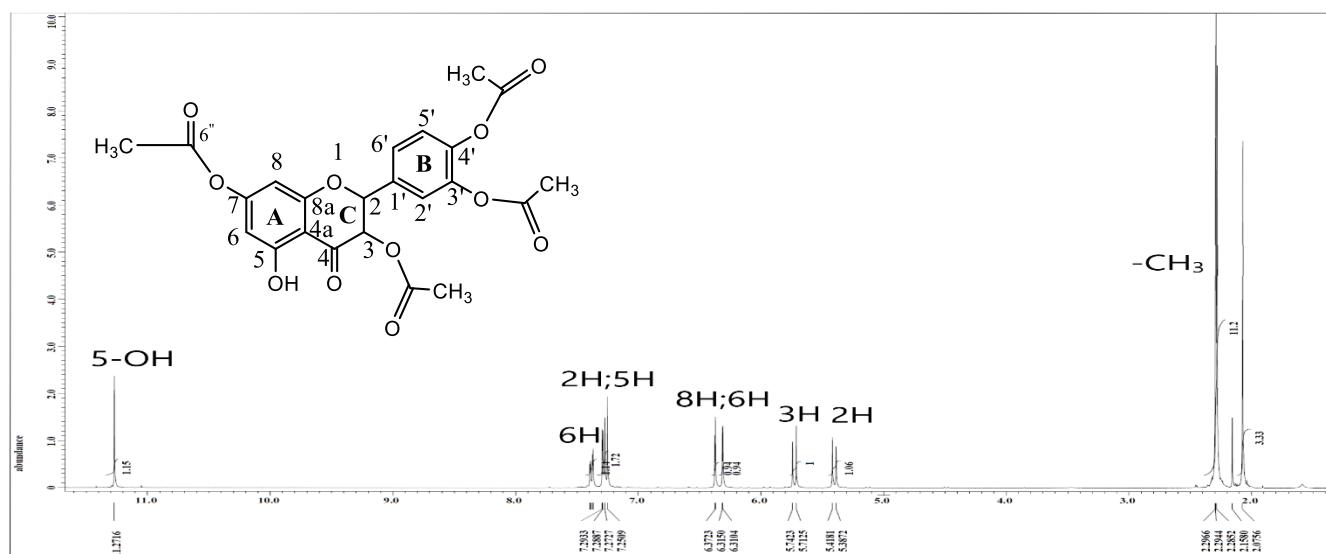


Рисунок 2.7 – Спектр ЯМР ^1H продукта 20

Конечный продукт в спектре ЯМР ^1H характеризуется отсутствием сигнала протона гидроксильной группы при пятом положении и наличием сигналов соответствующих ацильному остатку.

Спектр ЯМР ^{13}C продукта **25** так же подтверждал наличие флавоноидного каркаса и ацильных фрагментов. Стоит отметить присутствие сильнопольного сдвига сигнала при 5 атоме углерода относительно исходного ТАЦ-ДГК (**20**) (Таблица 2.5).

Таблица 2.5 – Значение сигнала при пятом атоме углерода исходного тетраацетил ДГК **20 и 5-(α -хлорникотиноил)тетраацетил ДГК **25****

Атом углерода 5-C	ТАЦ-ДГК (20)	5-(α -хлорникотиноил)-ТАЦ-ДГК (25)
	162,6	153,51

В результате данной части работы впервые синтезированы totally ацилированные производные ДГК, содержащие различные ацильные остатки - четыре остатка уксусной кислоты и один остаток гетероциклической карбоновой кислоты. Такого рода соединения, вероятно, будут обладать более широким диапазоном биологического действия.

2.5 Синтез 3 - ацилпроизводных дигирокверцетина

Известно, что фенольные группы флавоноидов участвуют в связывании свободных радикалов и, соответственно, с целью сохранения антиоксидантной активности и расширения спектра биологического действия ДГК необходимо провести его ацилирование с сохранением части OH-групп флавоноидной структуры в свободном состоянии. Такая химическая модификация таксифолина осуществлялась в несколько стадий.

Для синтеза 3-ацилпроизводных ДГК **35-41** [137 - 139] вначале проведена постановка бензильной защиты на четыре ароматических гидроксогруппы и получено тетрабензилированное производное ДГК **27**. Затем его ацилировали

хлорангидридами различных карбоновых кислот. Бензильные защиты удаляли гидрогенолизом в присутствии катализатора (5 % Pd/BaSO₄).

Синтез 5,7,3',4'-тетрабензилтаксифолина (ТБЗ-ДГК) **27** проводили по методике K. Freudenberg и K. Weinges [133]. Описанный метод синтеза **27** является достаточно оригинальным и хорошо воспроизводится. Стоит отметить, что даже с сухим техническим ДГК этот метод позволяет получить конечный продукт, но с меньшим выходом. Выход тетрабензилтаксифолина (из 98% ДГК) составил 37 %.

Ввиду низкой растворимости ТБЗ-ДГК в таких растворителях как диоксан, ацетон, этилацетат, реакцию ацилирования **27** по третьему положению осуществляли в пиридине. Время проведения реакции составило 2 часа при температуре 70 °C. Продукты **28 - 34** очищали перекристаллизацией из системы растворителей этилацетат : метанол (10 : 1). Контроль за ходом реакции проводили методом ТСХ. Выходы продуктов составили 55 – 85 % (Схема 2.5).

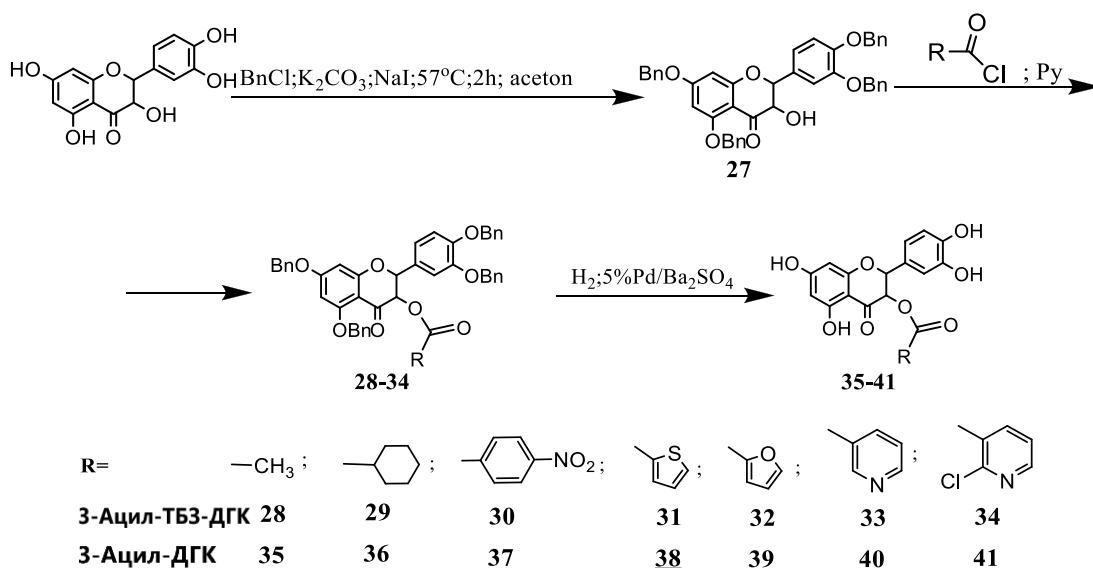


Схема 2.5 – Синтез 3-ацилпроизводных таксифолина (дигидрокверцетина)

Состав и строение полученных производных **28 - 34** подтверждено спектроскопией ЯМР ¹H, ¹³C и элементным анализом.

В спектре ЯМР ¹H 3-никотиноил-ТБЗ-ДГК **33** наблюдали исчезновение сигнала протона 3-OH группы, характерного для соединения **27**. В слабом поле с δ 8,97 наблюдали синглетный сигнал 2"-H, с δ 8,78 – дублет от 4"-H с КССВ 3,7 Гц, с хим. сдвигом 8,16 м.д. – дублет от 6"-H и в области 7,55 м.д. дублет дублетов с

двумя КССВ $^3J_{5''-6''}$ 8,2 Гц, $^3J_{5''-4''}$ 3,7 Гц. Также в спектре имело место смещение сигналов метиновых протонов продукта **33**, значения которых составили 6,02 и 5,64 м.д. в область слабого поля относительно сигналов исходного **27** с δ 5,82, 5,39 м.д. В спектре ЯМР ^{13}C наблюдали наличие соответствующих сигналов продукта **33**, а также сдвиг сигнала углеродного атома в положении три в область слабого поля. Что подтверждает наличие соответствующего ацильного заместителя в данном положении (Таблица 2.6).

Таблица 2.6 – Значение сигнала при третьем атоме углерода исходного тетрабензил ДГК **27** и 3-никотиноилтетрабензил ДГК **33**.

Атом углерода	ТБЗ-3-ОН-ДГК	3-никотиноил-ТБЗ-ДГК
	Данные	Данные
3-C	72,82	74,70

Последующее гидрирование продуктов **28-34** на 5 % палладиевом катализаторе приводило к удалению бензильных защит. Синтезировать продукт **38** не удалось. Увеличение времени гидрирования и количества катализатора также не дало положительных результатов. Вероятно, это связано с отравлением катализатора ввиду наличия серосодержащего ацильного остатка. 3-ацилпроизводные **36**, **39** и **41** дополнительно очищали методом колоночной хроматографии. Продукты выделены с выходами 43 – 97 %, наименьший выход наблюдался в случае соединения **42** (43 %). В спектре ЯМР ^1H наблюдали сигналы протонов ароматических OH-групп, отсутствие сигнала протона OH-группы алифатической части флавоноидной матрицы (в положении 3) и присутствие сигналов соответствующего ацильного фрагмента. В спектре ЯМР ^{13}C наблюдали присутствие сигналов флавоноидной части молекулы и соответствующего ацильного остатка. В таблице 2.7 приведены выходы и температуры плавления целевых продуктов.

Таблица 2.7 – Температуры плавления и выходы 3-ацилтетрабензил и 3-ацил производных ДГК

№	Название	Т.пл., °C	Выход, %
28	3-ацетил-5,7,3',4'-тетрабензилдигидрокверцетин	165 - 166	64
29	3-циклогексаноил-5,7,3',4'-тетрабензилдигидрокверцетин	147 - 149	79
30	3- <i>n</i> -нитробензоил-5,7,3',4'-тетрабензилдигидрокверцетин	163 - 165	75
31	5,7,3',4'-тетрабензил-3-тиофеноилдигидрокверцетин	150 - 152	60
32	5,7,3',4'-тетрабензил-3-(2-фуроил)дигидрокверцетин	135 - 137	85
33	5,7,3',4'-тетрабензил-3-никотиноилдигидрокверцетин	117 - 119	69
34	5,7,3',4'-тетрабензил-3- α -хлорникотинилдигидрокверцетин	147 - 148	55
35	3-ацетил дигидрокверцетин	134 - 135	54
36	3-циклогексаноилдигидрокверцетин	142 - 144	71
37	3-(<i>n</i> -нитробензоил)дигидрокверцетин	121 - 122	59
38	-	-	-
39	3-(2-фуроил)дигидрокверцетин	108 - 110	97
40	3-никотиноилдигидрокверцетин	135 - 137	89
41	3-(2-хлорникотиноил)дигидрокверцетин	123 - 124	43
42	3-ацетил-5,7,3',4'-тетра- α -хлорникотиноилдигидрокверцетин	119 - 118	43

Также проведено ацилирование соединения **35**. Полученный продукт **42** содержал 4 гетероциклических остатка и один ацетильный в третьем положении.

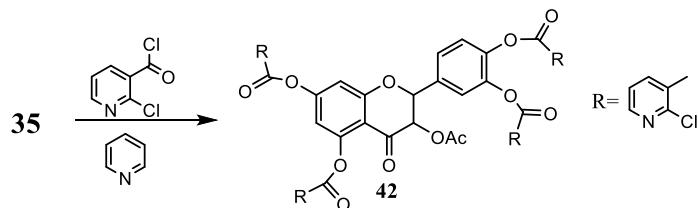


Схема 2.6 – Синтез сложного эфира ДГК с отличающимися ацильными группами

Состав и строение полученных продуктов гидрирования **35-41** подтверждено спектроскопией ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C и элементным анализом.

В спектре ЯМР ^1H **40** наблюдали синглетные резонансные сигналы от протонов гидроксильных групп при 11,57 (7-Н), 11,33 (5-Н), 9,09 (3-Н), 8,95 м. д. (4-Н). В области 8,95 м. д. – протон при положении 2" в виде синглета, дублетный сигнал при 8,78 м.д., соответствующий 6-ому протону в никотиновом остатке с КССВ: $^3J_{6''-5''}$ 3,28, $^4J_{6''-4''}$ 1,48 Гц. От никотинового остатка в область более сильного поля смещались протоны от 4 положения в виде дублета дублетов с δ 8,17 и КССВ: $^3J_{4''-5''}$ 8,04, $^4J_{4''-6''}$ 1,5 Гц., далее сигналы от протона положения пять при 7,52 м. д. в виде дублета дублетов с соответствующими КССВ $^3J_{5''-4''}$ 8,04, $^3J_{5''-6''}$ 3,28 Гц. В области 6,65, 6,81 и 6,95 м.д. наблюдались сигналы протонов кольца **В** при 2', 5' и 6' положениях. Значения с δ 5,90 и 5,92 м. д. соответствовали сигналам протонов при 6 и 8 положении кольца **А**. В самом сильном поле находились сигналы метиновых протонов кольца **С** со значениями 5,56 и 5,95 м. д. и КССВ 11,9 Гц. Относительно исходного таксифолина наблюдали слабопольный сдвиг сигналов метиновых протонов. Так у ДГК эти значения составляют 4,93 и 4,47 м. д.

В спектре ЯМР ^{13}C наблюдали соответствующие сигналы флавоноидной системы и ацильного остатка. Химический сдвиг кетогруппы при четвертом положении составил δ_c 198,30, а сложноэфирного фрагмента – с δ_c 170,99 м. д.

Данная часть диссертационного исследования указывает на возможность высокорезультативного синтеза кристаллических моноацилированных производных, которые представляют значительный интерес в качестве веществ, проявляющих антиоксидантную и другие виды биологической активности.

2.6 Избирательное ацилирование дигидрокверцетина *N*-ацилзащищенными аминокислотами

В данной работе проведено избирательное ацилирование ДГК аминокислотами и *n*-аминобензойной кислотой [140]. В качестве ацилирующих реагентов нами взяты аминокислоты, входящие в состав белков и витаминов: глицин, валин и парааминобензойная кислота. Эти вещества играют важную роль в организме человека, участвуя во многих метаболических процессах.

Для исключения побочных реакций необходимо защитить аминогруппу, а также активировать карбоксильную группу кислоты ввиду ее низкой ацилирующей способности. Для активации выбран карбодиимидный метод. Наиболее часто используемым в практике является дициклогексилкарбодиимид, который введен в пептидный синтез Sheehan [141]. Для ацилирования флавоноида хризина DCC (дициклогексилкарбодиимид) впервые применяли Chen X. и сотр. [142], активируя им фосфорпроизводные аминокислот. Стоит отметить, что ацилирование ДГК протекало избирательно по наиболее реакционноспособной седьмой -OH группе таксифолина (Схема 2.7).

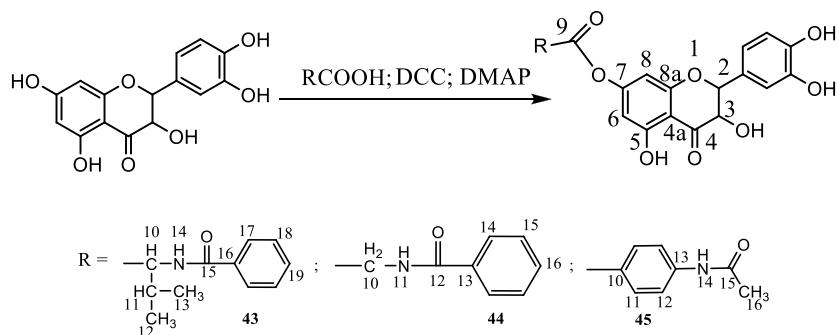


Схема 2.7 – Избирательное ацилирование ДГК *N*-ациламинокислотами

Ацилирование таксифолина *N*-бензоилвалином проводили взаимодействием эквимолярного количества кислоты в диоксане. Катализатором процесса являлся 4-диметиламинопиридин, активатором кислоты в реакции выступал DCC. Нами показано, что активированные таким образом кислоты значительно менее реакционноспособны в процессах нуклеофильного присоединения – эlimинирования (A_N-E), чем соответствующие хлорангидриды кислот. Это обстоятельство повышало селективность ацилирования, но удлиняло время проведения реакций и снижало выход конечного продукта.

Реакция протекала достаточно медленно (72 часа), что обусловило ее селективный характер ацилирования по самой кислой гидроксогруппе в седьмом положении ДГК.

Ход реакции контролировали методом ТСХ. 7-бензоилвалиновый эфир ДГК **42** выделяли в чистом виде методом колоночной хроматографии.

Синтез соединения **44** отличался от предыдущего. Стоит отметить, что гиппуровая кислота довольно плохо растворима в диоксане и ТГФ, поэтому был заменен растворитель на более полярный – ДМФА (DMF). Реакция протекала при температуре 5 – 10 °C в течение 18 часов.

Ацилирование дигидрокверцетина параацетаминобензойной кислотой в отличие от двух предыдущих синтезов протекало в более жестких условиях. Реакцию проводили при 60 – 70 °C в присутствии 4-диметиламинопиридина в течение 6 часов. За ходом реакции следили методом ТСХ.

Состав и строение полученных продуктов **43** - **45** подтверждали с помощью ЯМР спектроскопии и элементного анализа. В спектре ЯМР на ядрах ¹³C соединений **43** - **45** сохраняются все сигналы, соответствующие атомам углеродного скелета ДГК и появляются сигналы углеродных атомов защищенных аминокислот, при этом сигнал углерода при 7-ом положении ДГК смещается в более сильное поле. В спектрах ЯМР ¹H продуктов **43** - **45** отсутствовали сигналы, соответствующие гидроксильной группе ДГК в седьмом положении (δ 10,83) (Рисунок 2.8).

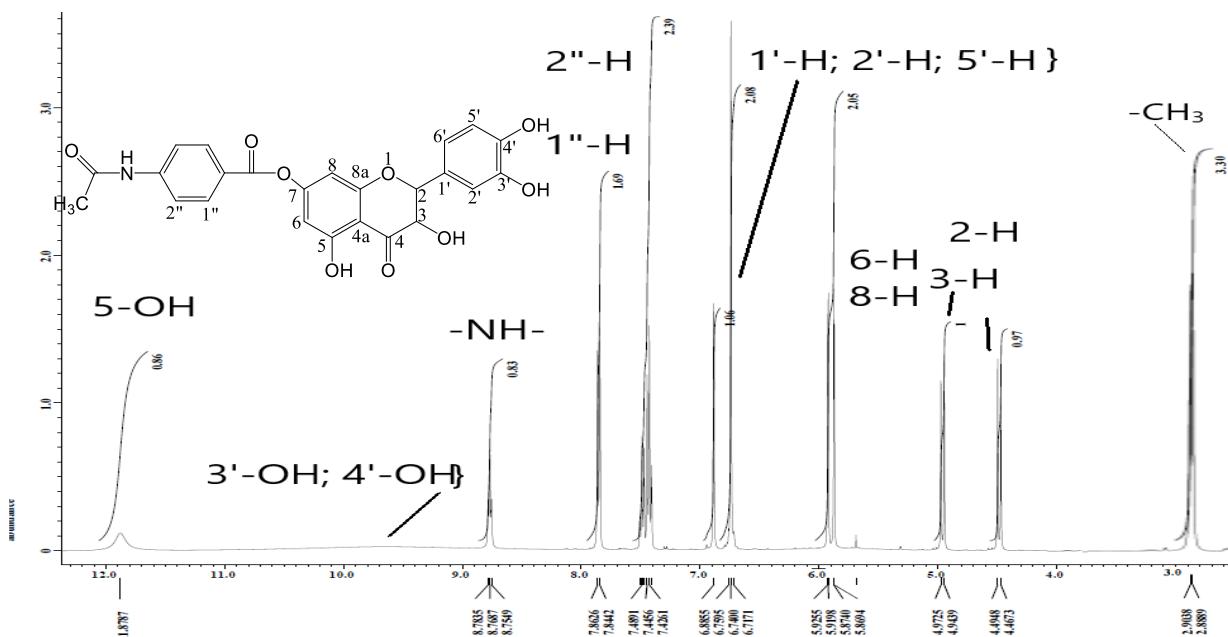


Рисунок 2.8 – Спектр ЯМР ¹H продукта **45**

Таким образом, процесс ацилирования протекает избирательно по седьмому положению ДГК. При проведении ацилирования требуется индивидуальный

подбор растворителя и других условий реакций. После очистки методом колоночной хроматографии выходы целевых продуктов составили 26 – 37 % (таблица 2.8).

Таблица 2.8 – Температуры плавления и выходы 7-ацилпроизводных ДГК

№	Название	Т.пл., °C	Выход, %
43	7-O-(N-бензоилвалил)дигидрокверцетин	125 - 127	37
44	7-O-(бензоилглицил)дигидрокверцетин	139 - 141	33
45	7-O-(4-N-ацетиламинобензоил)дигидрокверцетин	145 - 147	26

Обобщая полученные в этом разделе экспериментальные результаты, необходимо подчеркнуть, что все реакции ацилирования на нашей модели протекают достаточно медленно, но избирательно по 7-OH группе флавоноидного каркаса. При этом следует отметить, что подбор условий данных реакций зависит от используемого ацилирующего реагента.

2.7 Синтез аммониевых солей на основе дигидрокверцетина и его сложноэфирных производных

Флавоноид дигидрокверцетин и его этерефицированные производные обладают разнообразной биологической активностью и широко используются в качестве БАД и в фармакологии. Существенным недостатком данного флавоноида является его низкая растворимость в воде при обычной температуре (0,02%). Для преодоления данной проблемы существует два синтетических подхода: включение ДГК в циклодекстриновую матрицу [143; 144] и образование комплекса ДГК с некоторыми природными аминокислотами [145] и гетероциклическими аминами [146].

По литературным данным, описанным в обзорной статье А. Е. Хамитовой [147], в современных исследованиях изучаются и проводятся клинические испытания множества соединений пиперидинового и морфолинового ряда. При этом стоит отметить, что гетероциклические соединения морфолина способны

усиливать активность молекулы за счет молекулярных взаимодействий с белком-мишенью (киназами), улучшать фармакокинетические свойства [148]. Многие современные лекарственные соединения содержат фрагмент морфолина [149; 150].

В данной работе впервые предложен метод получения водорастворимых морфолиниевых солей на основе хлорацетилированных производных ДГК [151]. Реакцию ацилирования таксифолина проводили в диоксане хлорангидридомmonoхлоруксусной кислоты, в качестве акцептора хлористого водорода применялся пиридин. Целевые пентаацилированные соединения **46 - 48** получены с выходом 68 -79 % (Схема 2.8).

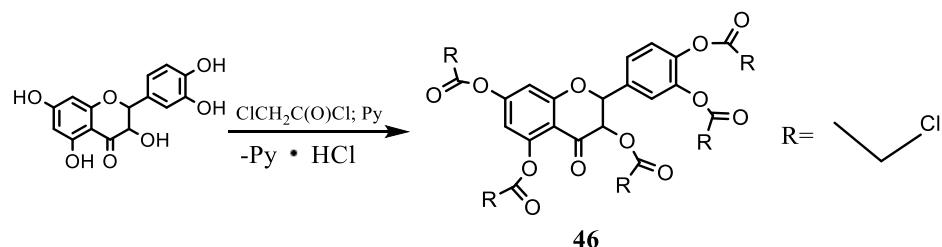


Схема 2.8 – Искрывающее ацилирование ДГК хлорангидридом monoхлоруксусной кислоты

Кроме тотального ацилированного производного ДГК получены хлорацетилированные продукты на базе частичнозамещенных тетраацетил- и тетрабензилпроизводных ДГК (Схема 2.9).

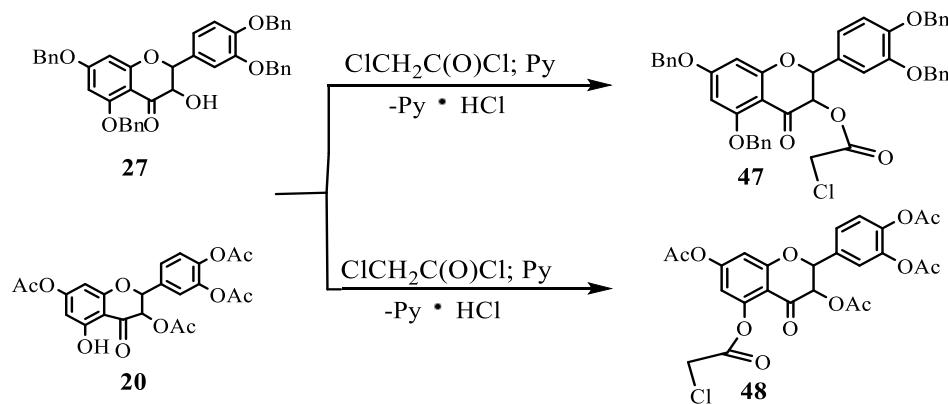


Схема 2.9 – Хлорацетилированные продукты на базе частичнозамещенных тетраацетил- и тетрабензилпроизводных дигидрокверцетина

Ацилирование хлорангидридом монохлоруксусной кислоты протекало достаточно энергично при синтезе продукта **46** с небольшим разогреванием реакционной смеси. Все продукты очищались методом перекристаллизации. Состав и строение полученных соединений подтверждены методами элементного анализа, ЯМР спектроскопии на ядрах ^1H и ^{13}C , а для продукта **48** и рентгеноструктурным анализом (в приложении приведены его торсионные углы). Ниже приведена молекулярная структура **48** (Рисунок 2.9).

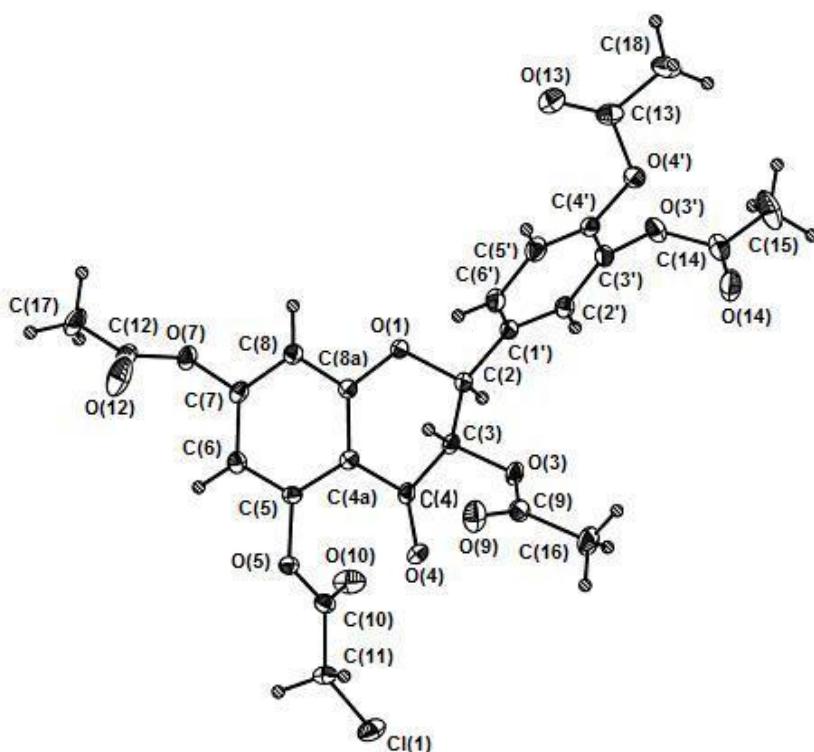


Рисунок 2.9 – Молекулярная структура соединения **48**

В результате рентгеноструктурного анализа показано, что после двойного ацилирования структура флавоноидного остова ДГК в целом сохраняется. Не происходит миграции ацетильных защитных групп и переэтерификации ацетила на хлорацетил. Сохраняется конфигурация оптических центров C^2 и C^3 природного таксифолина. Так, например природному ДГК по данным РСА [152] свойственна транс-конфигурация заместителей у второго и третьего атома углерода (пирокатехиновый заместитель и гидроксильная группа соответственно) (Рисунок 2.10).

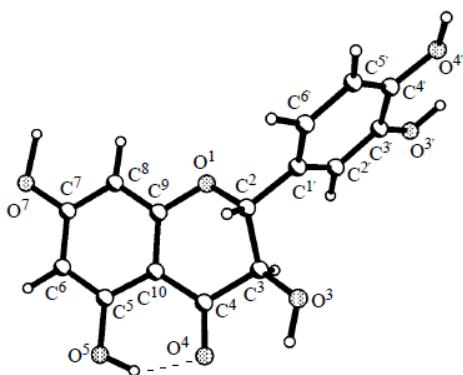


Рисунок 2.10 – Молекулярная структура ДГК

У сложного эфира **48** тоже наблюдается транс-конфигурация заместителей этих углеродных атомов. По-видимому, такое расположение термодинамически выгодно. В неацилированном таксифолине атомы O^1 C^9 C^4 и C^3 лежат в одной плоскости. Атом C^2 выходит из этой плоскости. В результате неароматическое кольцо принимает конфигурацию конверта. Аналогичный конверт сохраняется и в случае пентаацетата **48**. Близки по величинам и параметры отклонения кольца от указанной плоскости **C**. У дигидрокверцетина он составляет 68° , у смешанного сложного эфира 63.5° .

На рисунке 2.9 показано транс-положение протонов при втором и третьем атоме углерода. Подобная конфигурация свойственна для ДГК. В тоже время, наличие хлорацетильной группы исключает образование внутримолекулярной водородной связи между кабонильной и 5-OH группой, как это ранее показано для ДГК.

На основе синтезированных хлорацетилированных производных ДГК были созданы солевые системы, содержащие морфолиниевый фрагмент (Схема 2.10).

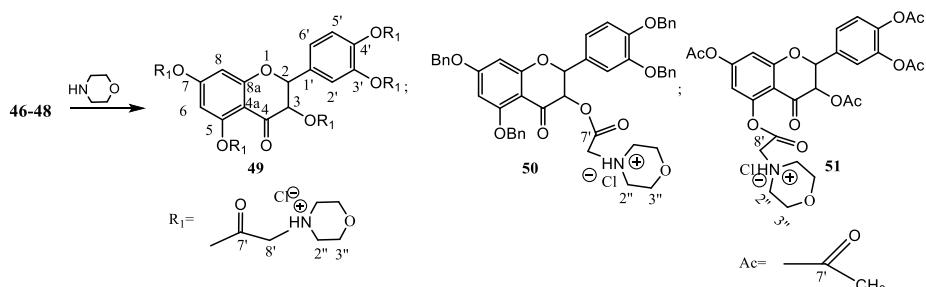


Схема 2.10 – Синтез гетероциклических аммониевых солей на основе хлорацетилированных производных дигидрокверцетина

N-алкилирование морфолина проводили соединениями **46-48** в растворе бензола или диоксана. При этом морфолин добавлялся в количестве пяти для **46** или одного эквивалента получена для соединений **47** и **48** соответственно. Соединения **49 - 51** обладали отсутствием хроматографической подвижности относительно исходных продуктов и самопроизвольно выпадали из реакционной системы. Вещества очищали последующим промыванием бензолом или диоксаном.

Все солевые системы обладали определенной растворимостью в воде при 20 °C: смешанные эфиры **50** и **51** 1,2 - 1,5 %, а наилучшей растворимостью из полученных соединений обладало пентаацилированное производное с морфолиновым фрагментом **49** – 6,5 % при комнатной температуре.

Состав и строение полученных продуктов подтверждали с помощью метода ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C и элементным анализом.

В спектрах ЯМР ^1H соединений **49** - **51** присутствуют сигналы флавоноидной матрицы, а также сигналы морфолиниевого остатка. Так в спектре продукта **51** данный сигнал наблюдали в области 3,61 м. д. соответствующий четырем протонам в 3"-положении и в δ 2,84 м. д. – четырем протонам 2"-положения (Рисунок 2.11).

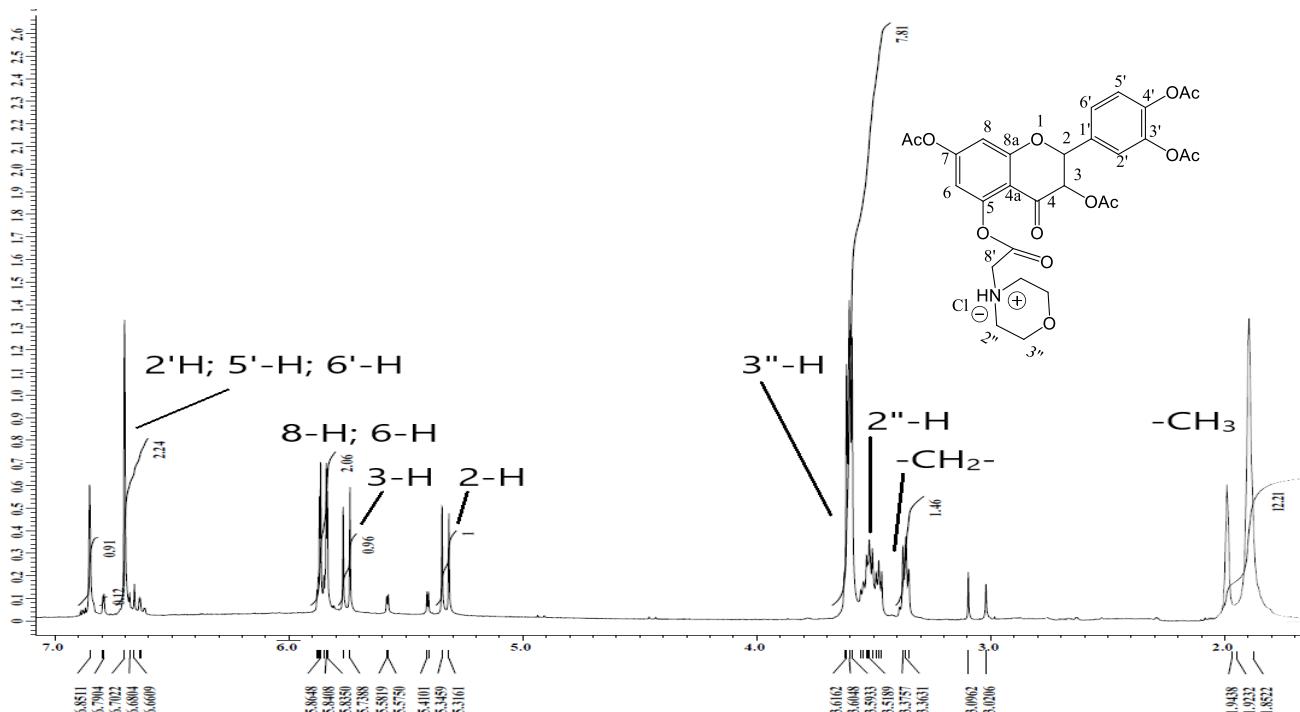


Рисунок 2.11 – Спектр ЯМР ^1H продукта 51

Также получены сложные эфиры на основе 5,7,3',4'-тетрабензилдигидрокверцетина, содержащие ацильные группы гетероциклических аминов - пиперицина и морфолина (Схема 2.11):

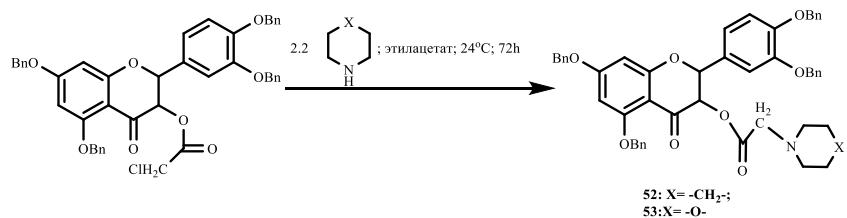


Схема 2.11 – Синтез морфолинсодержащих сложных эфиров тетрабензилдигидрокверцетина

Реакция проходила в этилацетате в течение 72 часов при комнатной температуре. Продукты **52**, **53** обладали более низкой хроматографической подвижностью в системе бензол : диоксан (7 : 1) с R_f 0,2 и R_f 0,5, по сравнению с исходным 3-хлорацетилтетрабензилдигидрокверцетином **47** (R_f 0,7). Выходы соединений **50** - **53** составили 51 – 52 %.

В дальнейшем методом гидрирования проведен синтез 3-хлорацетилдигидрокверцетина **54**, который далее обрабатывали морфолином. Однако, как оказалось, эта реакция пошла не по пути алкилирования азотистого основания, а по направлению образования солевой системы по гидроксильной группе при седьмом атоме углерода флавоноида с образованием аддукта **55** (Схема 2.12).

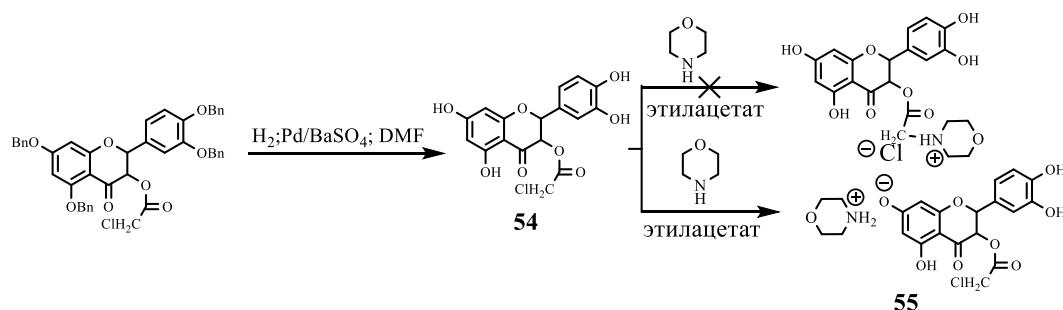


Схема 2.12 – Синтез солевого продукта **55**

Развивая данное направление, впервые предложен способ получения солевых производных на основе дигидрокверцетина и 3-никотиноилдигидрокверцетина **39**

с применением оснований морфолина, пиперидина и L-аргинина [146]. Образование солевых систем по данным ЯМР и ИК - спектроскопии протекает по наиболее реакционноспособной седьмой гидроксильной группе никотинового эфира ДГК. (Схема 2.13).

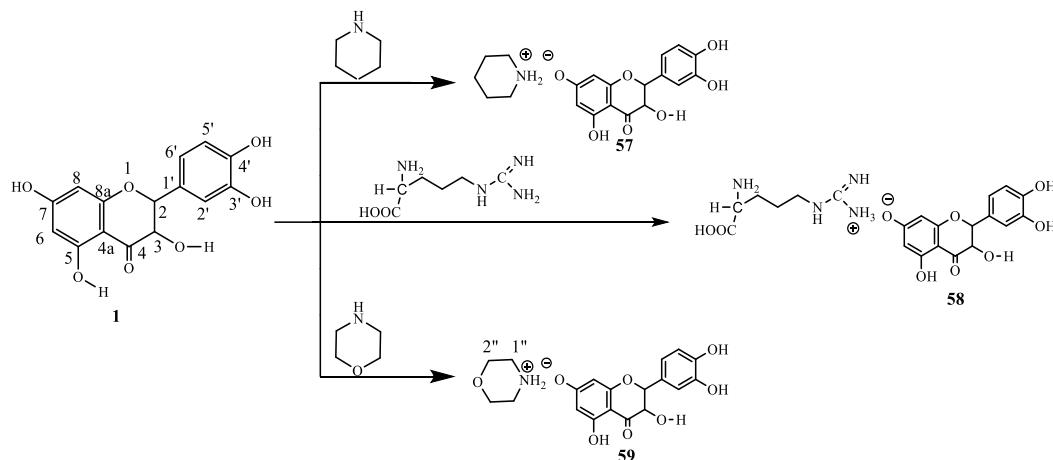


Схема 2.13 – Синтез солевых продуктов **57-59** на основе дигидрокверцетина

Используя данный подход аналогично проведен синтез водорастворимых солевых форм 3-никотиноилдигидрокверцетина [153] (Схема 2.14).

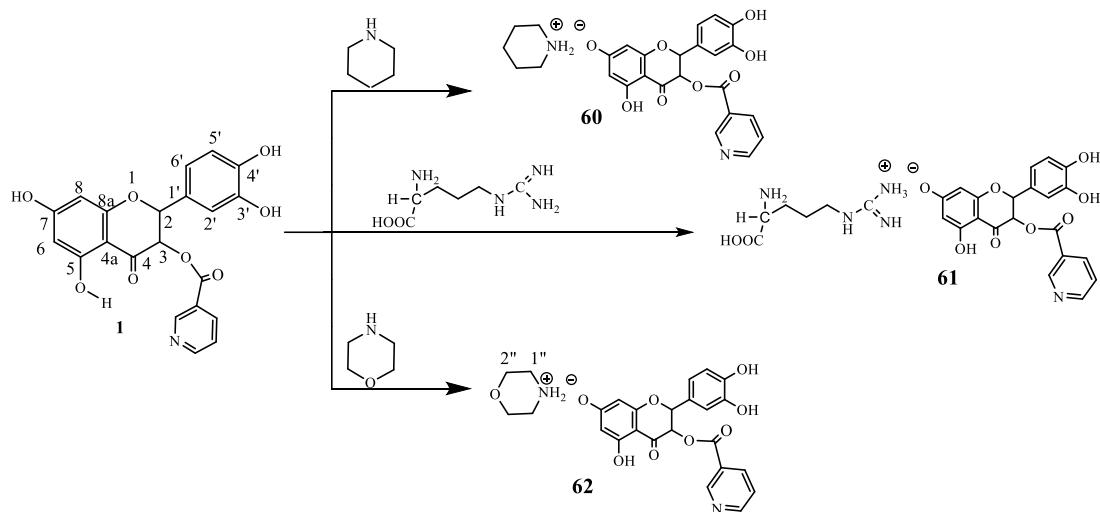


Схема 2.14 – Синтез солевых продуктов **60 - 62** на основе 3-никотиноилдигидрокверцетина

Индивидуальность и строение солевых форм, синтезированных с высокими выходами подтверждали при помощи методов элементного анализа, ЯМР спектроскопии на ядрах ^1H и ^{13}C . Исследование водорастворимости полученных

производных **49 - 51** и **57 - 62** показало, что наиболее высокой растворимостью обладали соединения **49** (пентаморфолиниевая соль пентахлорацетилдигидрокверцетина), **58** (солевая композиция дигидрокверцетин-аргинин) и **61** (солевая композиция 3-никотиноилдигидрокверцетин-аргинин). По-видимому, данные результаты связаны с тем, что в морфолиниевой соли хлорацилированного ДГК образуется большое количество полярных солевых центров. При наличии сложноэфирного остатка никотиновой кислоты в третьем положении ДГК понижается растворимость полученной соли. Стоит отметить, что в случае образования солевой формы с аргинином, существенно увеличивается растворимость как 3-никотиноилдигидрокверцетина, так и самого дигидрокверцетина. Растворимость полученных продуктов представлена в Таблице 2.9.

Таблица 2.9 – Растворимость солевых продуктов на основе дигидрокверцетина и его производных

№	ДГК	49	50	51	57	58	59	60	61	62
Растворимость в воде $\chi, 20^{\circ}\text{C}, \%$	0,02	6,5	1,2	1,5	2	16	3,5	0,7	4,2	0,9

Таким образом, впервые синтезированы производные ДГК, содержащие пять остатков α -хлоруксусной кислоты, а также молекулярные системы, включающие в флавоноидную матрицу по одному остатку α -хлоруксусной кислоты в третье или пятое положение флавоноида. На их основе получены аммониевые соли, содержащие в молекуле морфолиниевый остаток, что приводило к значительному повышению растворимости данных соединений в воде при температуре 20 °С. На основе дигидрокверцетина и его никотиноил-производного получены солевые системы с гетероциклическими основаниями – морфолином и пиперидином, а также аминокислотой *L*-аргинином по наиболее кислой гидроксильной группе в седьмом положении флавоноидного каркаса.

В результате данной части исследования решена проблема расширения биодоступности производных дигидрокверцетина. Полученные водорастворимые соединения могут найти применение в фармации в виде инъекций при лечении ряда

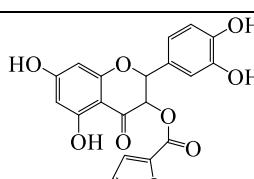
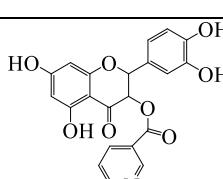
заболеваний, а также в качестве ветеринарной или пищевой добавки в животноводстве и птицеводстве.

2.8 Биологическая активность ацилированных производных дигидрокверцетина и катехина

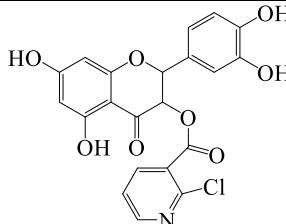
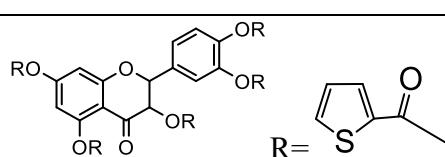
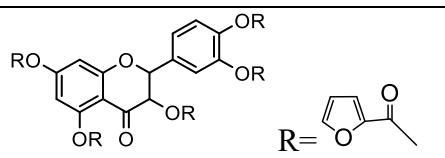
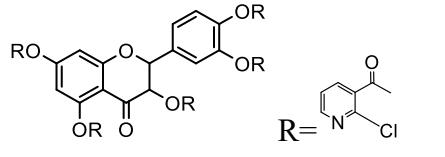
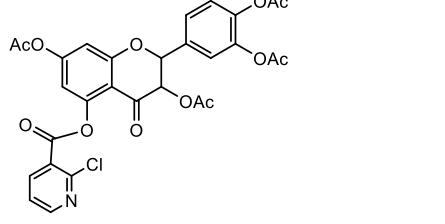
Исследования биологической активности проведено на базе кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии им. П. В. Сергеева ГБОУ ВО РНИМУ Н. И. Пирогова.

Прогнозирование биологической активности ацилированных производных дигидрокверцетина. С помощью программы PASS оценен антиоксидантный и противоопухолевый потенциал синтезированных производных. Программа позволяла получить список прогнозируемых видов активности с оценками вероятности наличия каждого вида активности P_a и P_i – вероятности отсутствия активности. Программа показала высокую вероятность наличия активности P_a у пента- иmonoацилированных производных дигидрокверцетина [139] (Таблица 2.10).

Таблица 2.10 – Прогнозирование антиоксидантной и антиканцерогенной активности у 3-моноацилированных и пентаацилированных производных дигидрокверцетина с помощью программы PASS Online.

Соединение	Активность			
	Антиоксидантная		Антиканцерогенная	
	P_a	P_i	P_a	P_i
	0,655	0,004	0,593	0,013
	0,586	0,005	0,695	0,009

Продолжение Таблицы 2.10

Соединение	Активность			
	Антиоксидантная		Антиканцерогенная	
	P_α	P_i	P_α	P_i
	0,558	0,005	0,616	0,012
ДГК	0,945	0,002	0,821	0,005
	0,548	0,005	0,446	0,025
	0,469	0,008	0,329	0,048
	0,447	0,008	0,466	0,023
	0,436	0,009	0,556	0,015

Антиоксидантная и цитотоксическая активность 3-ацилпроизводных ДГК. Измерение антиоксидантной активности продуктов **38 - 40** проведено с помощью применения метода АБТС-теста [139].

Исследования показали, что все 3-ацилпроизводные ДГК – (соединения **38**, **39** и **40**) проявляли высокую антиоксидантную активность, снижая оптическую плотность раствора катион-радикалов АБТС. Концентрации полумаксимального ингибирования (IC_{50}) для соединений являлись величинами одного порядка (Таблица 2.11).

Таблица 2.11 – Антиоксидантная активность дигидрокверцетина и его функциональных производных (% ингибиования).

Вещество	С, концентрация производных ДГК (М)		
	3,0*10 ⁻⁶	3,0*10 ⁻⁵	3,0*10 ⁻⁴
	Величина уменьшения оптической плотности раствора АБТС (%)		
3-(2-фуроил)дигидрокверцетин (38)	24	90	89
3-никотиноилдигидрокверцетин (39)	23	87	89
3-(2-хлорникотиноил)дигидрокверцетин (40)	20	83	86
Дигидрокверцетин	28	90	89

Изучено влияние ДГК и егоmonoацилированных производных на жизнеспособность культивируемых клеток линии HeLa (Таблица 2.12).

Таблица 2.12 – Жизнеспособность культивируемых клеток линии HeLa в присутствии ДГК и его monoацилированных производных

Концентрация ПДГК, мкМ	Жизнеспособность культивируемых клеток,% по отношению к контролю			
	ДГК	38	39	40
1	103,8	95,6	102,9	97,7
10	92,9	86,5	98,5	88,4
100	85,0	82,5	95,5	86,4

В результате данного исследования показано, что все производные дигидрокверцетина **38-40** и ДГК обладали высокими и близкими значениями антиоксидантной активности. По-видимому, существенный вклад в связывание свободных радикалов оказывает наличие в флавоноиде и его производных четырех ароматических гидроксильных групп. Так же исследования показали низкую цитотоксическую активность полученных соединений по отношению к раковым клеткам линии HeLa. Результаты испытаний совпадают с предсказанными по программе PASS.

Наличие антиоксидантной активности у синтезированных monoацильных

производных дигидрокверцитина может расширить показания к их практическому применению для лечения заболеваний в патогенезе которых активация свободно-радикальных процессов играет важную роль.

Влияние катехина и его продуктов полного ацилирования на жизнеспособность культивируемых клеток линии HeLa. Методом МТТ теста исследована жизнеспособность клеток линии HeLa в присутствии ацилпроизводных катехина [130]. В качестве объекта изучения использованы опухолевые клетки линии HeLa (клеточная культура, полученная из рака шейки матки) (Таблица 2.13).

Таблица 2.13 – Жизнеспособность опухолевых клеток линии HeLa в присутствии катехина и его перацилпроизводных

Концентрация катехина и его производных, мкМ	Жизнеспособность, % по отношению к контролю					
	Катехин	1	2	3	4	АЦЦ-кат
1	89,3	90,7	65,4	60,7	71,3	68,1
10	85,9	88,7	63,4	57,4	69,9	64,7
100	78,3	78,2	61,9	52,2	67,8	61,3

В результате исследования методом МТТ теста показано, что наличие ацильного заместителя понижает жизнеспособность раковых клеток линии HeLa. Так ацилированные производные **1, 2, 3, 4** и пентаацетилсалицилоилкатехин (**АЦЦ-кат**) проявляли более высокую цитотоксическую активность, чем исходный катехин. Тиофен – производное катехина **3**, показало самую высокую активность как в концентрации 1мкМ, так и в 10мкМ. В концентрации 100мкМ наблюдалась следующая активность пентаацетилированных производных катехина **1-4** (схема 2.15).

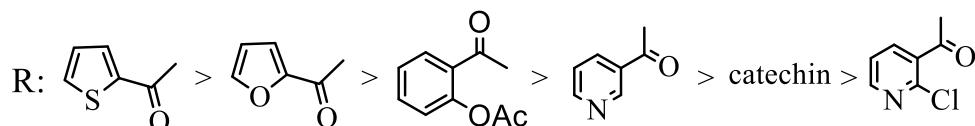


Схема 2.15 – Активность пентаацилированных катехина по отношению к раковым клеткам линии HeLa в концентрации 100 мкМ

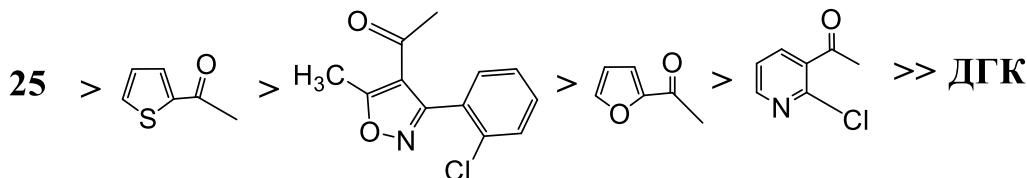
Исследование totallyoацилированных производных дигидрокверцетина проведено на жизнеспособности клеток линии HeLa. Результаты эксперимента представлены в Таблице 2.14.

Таблица 2.14 – Жизнеспособность клеток линии HeLa в присутствии totallyoацилированных производных таксифолина:

C, концентрация ПДГК мкМ	Степень ингибирования жизнеспособности, % по отношению к контролю					
	Исследуемые соединения					
	15	16	17	19	25	ДГК
1	80	95	111	95	94	97
10	123	115	63	131	118	115
100	47	57	50	58	44	77

В концентрации 1 мкМ при добавлении ДГК и его производных раковые клетки показали высокую выживаемость. Образец 17 проявил цитотоксичность также и в концентрации 10 мкМ. Как известно, физиологические концентрации флавоноидов в плазме крови обычно не превышают 10 мкМ. IC50 (концентрация, при которой цитотоксичность составляет 50 процентов) для образца 17 составила 100 мкМ. При концентрации 100 мкМ все пентаацилированные производные ДГК проявили уменьшение жизнеспособности клеток линии HeLa. Наибольшей

активностью обладал продукт **25**, в 1,75 раз выше, чем у исходного ДГК. В данной концентрации активность тотальноацилированных продуктов **15-17**, **19**, **25**, ДГК уменьшалась в следующем порядке (Схема 2.16).



Анализ цитотоксической активности продуктов полного ацилирования ДГК и катехина показал, что пентаацетилированные производные ДГК обладали низкой цитотоксической активностью в концентрациях 1 и 10 мкМ (только пентаизоксазолил-ДГК **17** проявил к IC 50 активность). При концентрации 100 мкМ самую высокую активность показал смешанный эфир **25**. Относительная качественная цитотоксическая активность соединений приведена на Схеме 2.17.

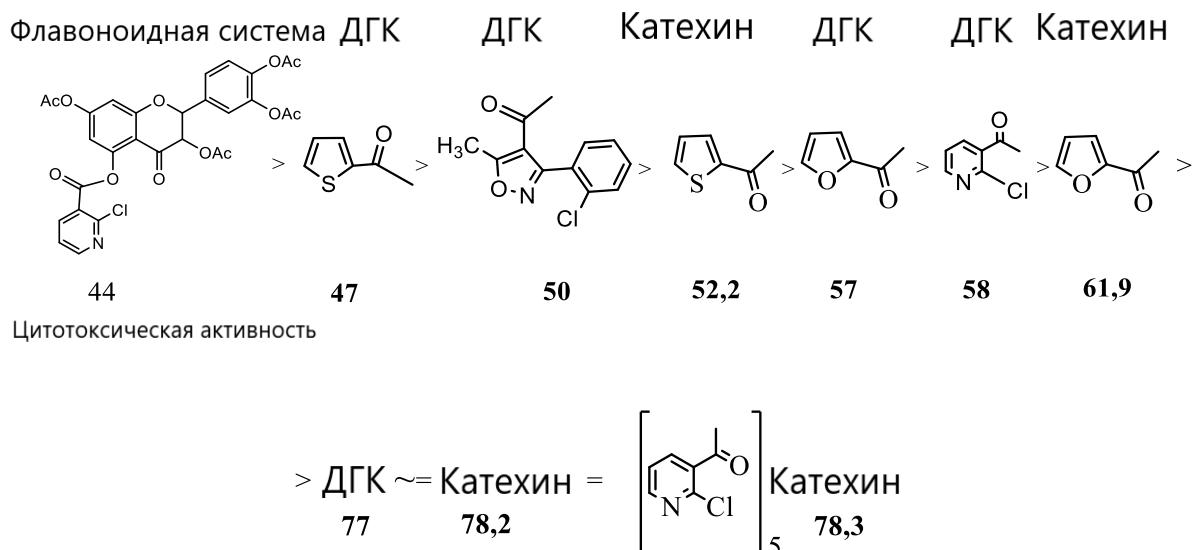


Схема 2.17 – Анализ цитотоксической активности ацилированных производных ДГК и катехина при концентрации 100 мкМ

Таким образом, наиболее сильным эффектом цитотоксической активности обладали пентатиофенпроизводные дигидрокверцетина и катехина по отношению к раковым клеткам линии HeLa. В некоторых аспектах биологической активности также наблюдается подобная закономерность и в ранее проведенных исследованиях. Так 7-тионфосфатные производные ДГК обладали значительно более высокой активностью к линии опухолевых клеток человека - карциноме яичника CaOv и Т-лимфоме Jurkat, чем ДГК и его 7-фосфатные производные [104]. Самой высокой активностью из серии исследуемых веществ в концентрации 100 мкМ обладал сложный эфир – 5- α -хлорникотиноилтетраацетил ДГК **25** к линии опухолевых клеток HeLa. По результатам проведенного исследования можно констатировать, что четыре ацетильные группы существенно увеличивают цитотоксическую активность α -хлорникотинового остатка и собственно самого синтезированного продукта. Особенность биологической активности данного эфира выражена в более высокой цитотоксической активности при сравнении с его приближенным аналогом - пента- α -хлорникотиновым эфиром ДГК **17**.

3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Данные о приборах, веществах, хроматографических системах, используемых в диссертационной работе приведены в работах [130; 132; 134 - 140]. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировались на приборе JEOL JNM-ECX 400 МГц для ^1H и 100,5 МГц для ^{13}C , внешний стандарт ТМС. Элементный анализ проводили на CHN-анализаторе Eager 300. Для тонкослойной хромотографии применялись пластины Silufor UV-254. Использовались системы растворителей: бензол : диоксан 1 : 1(А), бензол:диоксан 3 : 1 (Б), гексан : бензол : диоксан 2,5 : 1 (В), бензол : диоксан 5 : 1 (Г), бензол : диоксан 7 : 1 (Д). Все эксперименты проводили в обезвоженных растворителях, очищенных по стандартным методикам [154]. Проявление хроматограмм проводили в йодной камере или прокаливанием. Адсорбционное хроматографирование проводили на силикагеле L 40 на 60 мкм («Merck»). В работе использовали дигидрокверцетин ООО «Таксифолия», полученный по ТУ 9197-001-99964074-09 (г. Белгород), подвергнутый тщательному обезвоживанию, \pm катехин гидрат марки Sigma.

3.1 Исчерпывающее ацилирование катехина хлорангидридами гетероциклических карбоновых кислот

Методика получения соединений **1** - **3** и их спектральные описания приведены в работе [130]. К раствору 0,37 г (1,28 ммоль) катехина в 15 мл диоксана при интенсивном перемешивании добавляли (7,04) ммоль хлорангидрида карбоновой кислоты и 1 мл пиридина. Реакционную смесь перемешивали в течение 4-х часов без нагревания и оставляли на 48 часов. За ходом реакции наблюдали при помощи метода ТСХ (в системе бензол : диоксан 3 : 1). Окончание реакции определяли по исчезновению исходного реагента. Смесь отфильтровали от гидрохлорида пиридина, фильтрат концентрировали в вакууме и

хроматографировали (система Б), далее сушили в вакууме (1 мм. рт. ст.) до порошкообразного состояния.

3',4',3,5,7-пента(2-хлорникотиноил)катахин (1). Выход 0,91 г, 88,5%, Т_{пл} 119 °C, R_f 0,47 (Г). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м. д., J / Гц): 5.63 - 5.65 м (2 H, CH₂-), ³J 2.35, ⁴J 1.04), 6.94 д (1 H, 8 - H, ⁴J₈₋₆ 0.92), 6.96 д (1 H, 6-H, ⁴J 0.92), 7.3 - 7.36 м (1H, 2 - H, ³J 1.28, ⁴J 1.04, ⁴J 0.61), 7.39 - 7.44 м (1 H, 3-H, ³J 2.35, ³J 1.28), 7.45 - 7.51 м (5 H, 5'' - H, ³J 3.21, ³J 3.44), 7.95 д (1 H, 3' - H, ³J 0.72), 7.98 д (1 H, 6' - H, ⁴J 0.68), 8.29 - 8.38 м (5 H, 4'' - H, ³J 3.21, ⁴J 2.07), 8.47 - 8.5 м (1 H, 2' - H, ³J 0.72, ⁴J 0.68, ⁴J 0.51), 8.51 - 8.6 м (5 H, 6'' - H, ³J 3.44, ⁴J 2.07). Спектр ЯМР ¹³C, δ_c, м. д. 24.22 (4 - C), 67.21 (3 - C), 70.14 (2 - C), 108.27 (8 - C), 109.3 (6 - C), 110.88 (4a - C), 122.52 (3'' - C, 4''-C), 125.47 (3' - C, 6' - C), 126.39 (2' - C), 136.85 (1' - C), 120.82 (5'' - C), 142.1 1 (4' - C), 149.82 (5' - C), 150.71 (2'' - C), 150.88 (5 - C), 152.44 (7 - C), 153.17 (6'' - C), 154.73 (8a - C), 163.74 (7'' - C). Найдено (%): C, 54.67; H, 2.40; Cl, 17.90; N, 7.07. C₄₅H₂₄Cl₅N₅O₁₁ Вычислено (%) C, 54.71; H, 2.45; Cl, 17.94; N, 7.09; O, 17.81.

3',4',3,5,7-пента(2-фуроил)катахин (2). Тёмно-бежевый порошок. Выход 0,77 г, 80,2%, Т_{пл} 108 - 110 °C, R_f 0,82 (Б). Спектр ЯМР ¹H (d-DMSO, δ, м. д., J / Гц): 2.86 - 3.1 м (2 H, -CH₂, ³J₄₋₃ 2.2, ⁴J₄₋₂ 0.71), 5.51 - 5.60 м (2 H, 2 - H, ³J₂₋₃ 1.98, ⁴J₂₋₄ 0.71, 3 - H, ³J₃₋₂ 1.98, ³J₃₋₄ 2.2), 6.64 д (1H, 8 - H, ⁴J₈₋₆ 1.36), 6.73 д (1 H, 6 - H, ⁴J₆₋₈ 1.36), 6.91 - 6.98 м (1H, 2'-H, ⁴J_{2'-6'} 0.96, ⁵J_{2'-5'} 0.52), 7.42 - 7.57 м (5 H, 4'' - H, ³J_{4''-3''} 2.01, ³J_{4''-5''} 1.92), 7.84 д (1 H, 6' - H, ⁴J 0.64), 7.88 д (1 H, 3' - H, ³J 0.96), 7.90 - 7.97 м (5H, 3'' - H, ³J_{3''-4''} 2.01, ⁴J_{3''-5''} 0.98), 7.98 - 8.03 м (5H, 5'' - H, ³J_{5''-4''} 1.92, ⁴J_{3''-5''} 0.98). Спектр ЯМР ¹³C, δ_c, м.д.: 24.43 (4 - C), 68.37 (3 - C), 77.34 (2 - C), 111.55 (4a - C), 112.71 (6 - C, 8 - C), 113.11 (4''' - C), 113.38 (4'' - C), 121.15 (2' - C), 127.54 (3' - C, 6' - C), 136.97 (1' - C), 141.84 (4' - C), 142.53 (5' - C), 143.77 (3'' - C), 145.35 (7 - C), 146.43 (5 - C), 147.68 (2'' - C), 149.53 (5'' - C), 155.52 (8a - C), 177.17 (6'' - C). Найдено C, 63.21; H, 3.14. C₄₀H₂₄O₁₆ Вычислено (%) C, 63.16; H, 3.18; O, 33.66.

3',4',3,5,7-пента(2-тиофеноил)катахин (3). Выход 0,41 г, 63,7 %, Т_{пл} 117-118 °C, R_f 0,56 (Г). Спектр ЯМР ¹H (d-DMSO, δ, м. д., J / Гц): 2.56 – 3.05 м (2H, C⁴H₂, ³J

2.39, 4J 1.11), 4.83 - 4.98 м (1H, 2 - H, 3J 3.01, 4J 1.11), 5.45 - 5.56 м (1H, 3-H, 3J 3.01, 3J 2.39) 6.86 д (1 H, 8 - H, $^4J_{8-6}$ 2.32), 6,92 д (1 H, 6 - H, $^4J_{6-8}$ 2.32), 7.12-7.19 м (5 H, 4'' - H, 3J 4.27, 3J 4.03), 7.24 - 7.32 м (1H, 2'-H, 3J 3.98, 4J 2.07, 4J 1.19), 7.5 д (1 H, 6' - H, 4J 2.07), 7.69 д (1 H, 3' - H, 3J 3.2), 7.82 - 7.89 м (5 H, 3'' - H, 3J 4.27, 4J 2.63), 7.94 - 8.06 м (5 H, 5'' - CH, 3J 4.03, 4J 2.63). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_c , м.д.: 25.0 (4 - C), 69.1 (3 - C), 77.5 (2 - C), 110 (8 C), 111.5 (6 - C), 125.9 (10 - C), 129.3 (3' - C, 6' - C), 131.1 (2' - C), 133.8 (4'' - C), 135.2 (5'' - C), 136 (3'' - C), 136.4 (2'' - C), 136.9 (1' - C), 141.8 (4' - C), 142.2 (5' - C), 149.5 (7 - C), 149.9 (5 - C), 154.0 (9 - C), 163.5 (6'' - C). Найдено (%): C, 57.07; H, 2.84; S, 19.97. $C_{40}H_{24}O_{11}S_5$ Вычислено (%) C, 57.13; H, 2.88; O, 20.93; S, 19.07.

3',4',3,5,7-пентаникотиноилкатехин (4). Методика синтеза и спектральные описания продукта **4** приведены в работе [134]. К раствору 0,34 г (1,17 ммоль) катехина в 14 мл пиридина при интенсивном перемешивании добавляли 1,23 г (6,93 ммоль) никотиноилхлорида гидрохлорида. Реакционную смесь перемешивали в течение 6 часов при 70 °C и оставляли на 12 часов при комнатной температуре. За ходом реакции наблюдали при помощи метода ТСХ (R_f 0.58 (A)). Смесь отфильтровали от гидрохлорида пиридина. Фильтрат концентрировали в вакууме (80 °C, 15 мм. рт. ст.) Маслянистое вещество концентрировали и хроматографировали на колонке (система A), объединенные фракции сушили в вакууме (1мм. рт. ст.) до порошкообразного состояния и постоянной массы. Выход 0,86 г, 89,3%, $T_{пл}$ 124 - 127 °C. Спектр ЯМР 1H (d-DMSO), δ , м. д. (J, Гц): 2.98 - 3.18м (2H, 4-H, 3J 6.40, 4J 2.56), 5.58 - 5.69 м (2H, 2 - H, 3J 5.34, 4J 2.56, 4J 3.01, 4J 3.12, 3 - H, 3J 5.34, 3J 6.40), 7.09 д (1H, 8 - H, 4J 2.32, 6 - H, 4J 2.32), 7.46-7.53 м (1H, 6' - H, 3J 7.24, 5J 0.3), 7.56 – 7.58 м (5H, 5''-H, 3J 6.7, 3J 7.11, 5J 2.96), 7.72-7.76 м (1H, 3' - H, 3J 1.2, 5J 0.3), 8.21 – 8.3 м (5H, 4'' - H, 3J 6.7, 4J 3.07, 4J 3.51), 8.41 – 8.49 м (1H, 2' - H, 3J 1.2, 4J 4.14, 4J 3.01), 8.73 – 8.8 м (5H, 6'' - H, 3J 6.7, 4J 3.07, 4J 3.79), 8.96 – 9.05 м (5H, 2'' - H, 4J 3.79, 4J 3.51, 6J 2.96). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_c , м. д. : 25.02 (4 - C), 68.35 (3 - C), 82.13 (2 - C), 107.42 (8 - C), 108.16 (6 - C), 112.92 (4a - C), 122.18 (3' - C, 6' - C), 123.89 (5'' - C), 124.34 (2' - C), 125.53 (3'' - C), 134.82 (1' - C), 138.33

(4'' - C), 143.48 (4' - C), 145.86 (5' - C), 149.79 (7 - C), 150.26 (5 - C), 151.01 (2'' - C), 152.73 (6'' - C), 155.47 (8a - C), 163.95 (7'' - C). Найдено (%): C, 66.22; H, 3.51; N, 8.55. C₄₅H₂₉N₅O₁₁ Вычислено (%) C, 66.25; H, 3.58; N, 8.59; O, 21.57.

3.2 Ацилирование 5,7,3',4'-тетрабензилкатехина

Методика синтеза и спектральные описания продуктов **5-10** приведены в работе [132].

5,7,3'4'-тетрабензилкатехин (5). 3,0 г катехина растворили в 200 мл сухого ацетона, добавили 18 мл бензилхлорида, 15,0 г карбоната калия, 3,4 г сухого иодида натрия. Перемешивали 6 часов при кипячении с обратным холодильником. Выделение целевого продукта проводили перегонкой с водяным паром. Декантацией отделяли масло от воды. Затем масло несколько раз промывали дистиллированной водой. Целевое вещество перекристаллизовывали из горячего толуола (30 мл). Далее продукт сушили в вакууме над оксидом фосфора при 1 мм. рт. ст. Выход 2.57 г., 38,3 %. R_f 0,7, T_{пл} 137 – 139 °C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м. д., J / Гц): 2.67 м (1 H, 4 b - H, ²J 6.40, ³J 2.56), 3.14 м (1H, 4 a - H, ²J 6.40, ³J 2.56), 4.01м (2 H, 3 - H, ³J 5.34, ³J 2.56, ³J 3.01, 3 - OH), 5.05 м (4H, 1"b - H), 5.20 м (4H, 1"a - H), 6.25 д (1H, 8 - H, ⁴J 6.7), 6.31 д (1H, 6 - H, ⁴J 1.2), 6.97 м (3H, 2' - H, 5' - H, 6' - H), 4.41 м (20H, Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ_c, м. д. : 27.82 (4 - C), 70.24 (3 - C), 71.38 (1" - C), 81.75 (2 - C), 94.03 (8 - C), 94.47 (6 - C), 102.43 (4a - C), 113.92 (2' - C), 115.07 (5' - C), 120.73 (6' - C), 127.49 (5" - C), 127.73 (3'' - C), 128.75 (4" - C), 131.02 (1' - C), 143.41 (4' - C), 137.18 (2" - C), 149.14 (4' - C), 149.45 (3' - C), 155.42 (7 - C), 157.96 (8a - C), 158.92 (5 - C) Найдено, %: C 79.28; H, 5.82. C₄₈H₃₈O₆. Вычислено, %: C, 79.36; H, 5.89; O, 14.75.

5,7,3'4'-тетрабензил-3-(2-фуроил)катехин (6). К раствору 0,42 г (0,64 ммоль) тетрабензилкатехина в 15 мл диоксана при интенсивном перемешивании добавляли 0,07 мл (0,092 г, избыток 10%) хлорангидрида фурановой кислоты и 2 мл пиридина. Реакционную смесь перемешивали в течение 4-х часов при комнатной температуре.

За ходом реакции наблюдали при помощи метода ТСХ (в системе А). Окончание реакции определили исчезновением исходного реагента и образованием нового соединения с R_f 0,76. Смесь отфильтровали от гидрохлорида пиридина. Из фильтрата отгоняли диоксан и пиридин (60 °C, 15 мм. рт. ст.). Маслянистое вещество растирали в ледяной воде до порошкообразного состояния и отфильтровали. Полученный продукт перекристаллизовывали из системы хлороформ : гексан (3 : 1). Вещество сушили в вакууме (1 мм. рт. ст.), выход 0,30 г, 63%, $T_{пл}$ 119 - 121 °C. Спектр ЯМР ^1H (d-DMSO, δ, м. д., J / Гц): 2.74 м (1H, 4b - H, 2J 6.40), 3.94 м (1H, 4a - H, 2J 6.40), 4.61 д (1H, 2 - H, 3J 5.34), 5.04 м (9H, 1"-H, 3-H), 6.10 с (1H, 8 - H), 6.30 с (1H, 6 - H), 6.61 дд (1H, 4* - H, 3J 1.2), 6.86 дд (1H, 6' - H, 4J 1.2), 6.98 (1H, 5' - H), 7.06 (1H, 2' - H), 7.32 м (20H, Ph), 7.90 д (1H, 3* - H, 3J 1.2), 8.62 д (1H, 5* - H, 3J 1.2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_c, м.д.: 27.31 (4 - C), 68.36 (3 - C), 71.94 (1" - C), 82.17 (2 - C), 92.55 (8 - C), 92.79 (6 - C), 103.35 (4a - C), 114.42 (2' - C), 114.73 (5' - C), 123.61 (6' - C), 127.08 (4* - C), 129.14 (Ph - C), 132.53 (1' - C), 133.84 (2" - C), 137.97 (2*-C, 3*-C), 147.74 (4' - C), 148.52 (3' - C), 153.24 (7 - C), 157.83 (8a - C), 158.86 (5 - C), 163.49 (6* - C). Найдено, %: C 75.63; H, 5.25; S, 4.11. $\text{C}_{48}\text{H}_{40}\text{O}_7\text{S}$. Вычислено, % C, 75.77; H, 5.30; O, 14.72; S, 4.21.

5,7,3'4'-тетрабензил-3-(2-тиофеноил)катехин (7). К раствору 0,304 г (0,467 ммоль) тетрабензилкатехина в 15 мл диоксана при интенсивном перемешивании добавляли 0,055 мл (0,075 г, избыток 10%) хлорангидрида тиофеновой кислоты и 2 мл пиридина. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 часов при комнатной температуре. За ходом реакции наблюдали при помощи метода ТСХ в системе А. Окончание реакции определили исчезновением исходного реагента и образованием нового соединения с R_f 0,76. Смесь отфильтровали от гидрохлорида пиридина. Из фильтрата отгоняли диоксан и пиридин в вакууме (15 мм. рт. ст., 60 °C). Маслянистое вещество промыли водой. Полученный продукт перекристаллизовывали из системы хлороформ : гексан (3 : 2) и сушили в вакууме (1 мм. рт. ст.). Выход 0,25г, 71,2%, $T_{пл}$ 117 - 120 °C. Спектр ЯМР ^1H (d-DMSO, δ, м. д., J / Гц): 2.74 дд (1H, 4b - H, 2J 6.40, 3J 5.34), 3.96 дд (1H, 4a - H, 2J 6.40, 3J 5.34), 4.62 д (1H, 2 - H, 3J 5.34), 5.05 м (9H, 1" - H, 3 - H), 6.10 д (1H, 8 - H, $^4J_{8-6}$ 1.34), 6.30

д (1H, 6 - H, 4J 1.34), 6.87 дд (1H, 6' - H, 4J 1.2), 7.01 (1H, 5' - H, 3J 1.2), 7.07 (1H, 2' - H, 4J 1.2), 7.15 дд (1H, 4* - H, 3J 1.2, 3J 1.2), 7.37 м (20H, Ph), 7.71 д (1H, 3* - H, 3J 1.2), 7.84 д (1H, 5*-H, 3J 1.2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_c , м. д.: 28.61 (4 - C), 66.33 (3 - C), 70.68 (1" - C), 81.53 (2 - C), 93.94 (8 - C), 94.97 (6 - C), 102.75 (4a - C), 114.24 (2' - C), 114.59 (5' - C), 120.82 (6' - C), 127.07 (4* - C), 128.83 (-Ph), 132.81 (1' - C), 133.81 (2" - C), 137.94 (2* - C, 3* - C), 148.45 (4' - C), 148.53 (3' - C), 155.57 (7 - C), 157.79 (8a - C), 158.65 (5 - C), 163.44 (6* - C). Найдено, %: C 75.63; H, 5.25; S, 4.19. $\text{C}_{48}\text{H}_{40}\text{O}_7\text{S}$. Вычислено, % C, 75.77; H, 5.30; O, 14.72; S, 4.21.

5,7,3'4'-тетрабензил-3-(2-хлорникотиноил)катехин (8). К раствору 0,44 г (0,68 ммоль) тетрабензилкатехина в 15 мл диоксана при интенсивном перемешивании добавляли хлорангидрид α -хлорникотиновой кислоты (0,18 г) и 2 мл пиридина. Реакционную смесь перемешивали в течение 3-х часов при комнатной температуре. За ходом реакции наблюдали при помощи метода ТСХ в системе А. Окончание реакции определяли исчезновением исходного реагента и образованием нового соединения с R_f 0,7 (Д). Смесь фильтровали, отгоняли диоксан и пиридин в вакууме (15 мм. рт. ст., 60 °C). Маслянистое вещество промыли ледянной водой. Полученный продукт перекристаллизовывали из системы хлороформ : гексан (4 : 1) и сушили в вакууме. Выход 0,39г, 72,3%, $T_{\text{пл}}$ 122 – 125 °C. Спектр ЯМР ^1H (d-DMSO, δ , м. д., J / Гц): 2.47дд (1H, 4b - H, 2J 6.40, 3J 5.34), 2.82 дд (1H, 4a - H, 2J 6.40, 3J 5.34), 5.05 м (9H, 1"-H), 5.24 д (1H, 2-H, 3J 5.34), 5.57 дд (1H, 3 - H, 2J 6.40, 3J 5.34), 6.25 д (1H, 8H, $^4J_{8-6}$ 5.34), 6.37 д (1H, 6 - H, 3J 5.34), 6.88 дд (1H, 6' - H, 4J 1.2), 6.98 (1H, 5' - H, 3J 1.2), 7.09 (1H, 2' - H, 4J 1.2), 7.36 м (20H, - Ph), 7.96 дд (1H, 5* - H, 3J 1.2, 3J 1.2), 8.17 дд (1H, 4* - H, 3J 1.2, 4J 1.2), 8.50 дд (1H, 6* - H, 3J 1.2, 4J 1.2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_c , м. д.: 25.14 (4 - C), 66.93 (3 - C), 70.07 (1" - C), 81.54 (2 - C), 94.59 (6 - C), 95.16 (8 - C), 100.97 (4a - C), 113.44 (2' - C), 114.57 (5' - C), 119.84 (6' - C), 123.77 (4* - C), 126.94 (3* - C), 128.64 (-Ph), 130.79 (1' - C), 137.65 (2" - C), 140.72 (5* - C), 148.47 (4' - C), 148.69 (2* - C), 148.88 (3' - C), 154.95 (6* - C), 157.74 (7 - C), 159.04 (8a - C), 163.63 (5 - C), 166.34 (7* - C). Найдено, %: C, 74.42; H, 4.97; N, 1,64. $\text{C}_{49}\text{H}_{40}\text{ClNO}_7$. Вычислено, % C, 74.47; H, 5.10; Cl, 4.49; N, 1.77; O, 14.17.

5,7,3',4'-тетрабензил-3-((2-хлорфенил)-5-метил-4-изоксазолил)катахин

(9). К раствору 0,327 г (0,50 ммоль) тетрабензилкатахина в 12 мл пиридина при интенсивном перемешивании добавляли 0,19 г (избыток 25%) 2-хлорфенил-5-метилизоксазол-4-карбонилхлорида. Реакционную смесь нагревали в течение 2 часов при 74 °C. За ходом реакции наблюдали при помощи метода ТСХ в системе А. Окончание реакции определили исчезновением исходного реагента и образованием нового соединения с R_f 0,6. Смесь отфильтровали от гидрохлорида пиридина. Из фильтрата удаляли пиридин (80 °C, 15 мм. рт. ст.). Маслянистое вещество растирали с водой до кристаллизации. Полученный продукт перекристаллизовывали из системы этилацетат - метанол (15 : 1) и сушили в вакууме (1 мм. рт. ст.). Выход 0,36 г 82 %, $T_{пл}$ 130 - 131 °C. Спектр ЯМР ^1H (d-DMSO, δ, м. д., J / Гц): 2.37 с (3Н, -CH₃), 2.41 дд (1Н, 4b - H, 2J 6.40, 3J 5.34), 2.61 дд (1Н, 4a-H, 2J 6.40, 3J 5.34), 4.72 м (2Н, 2 - H, 3 - H), 5.07 м (9Н, 1" - H), 6.08 с (1Н, 8 - H), 6.34 с (1Н, 6 - H), 6.74 дд (1Н, 6' - H, 4J 1.2), 7.07-7.09 м (3Н, 5' - H, 2' - H, 6' - H), 7.37 м (20Н, Ph), 7.56 (4 - H, Ph-Cl). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_c, м.д.: 13.51 (CH₃), 28.26 (4 - C), 66.01 (3 - C), 69.57 (1" - C), 81.77 (2 - C), 93.74 (6 - C), 95.13 (8 - C), 103.06 (4a - C), 107.15 (2' - C), 114.72 (5' - C), 120.93 (6' - C), 128.49 – 129.14 (Ph-CH₂, e - C, f - C), 129.45 (c - C), 131.78 (a - C), 133.35 (b - C) 132.97 (1' - C), 138.02 (2" - C), 145.04 (4' - C), 148.79 (3' - C), 153.51 (7 - C), 155.44 (8a - C), 158.76 (5 - C), 167.11 (C=O). Найдено, %: C, 74.47; H, 4.97; Cl, 4.00; N, 1.57. C₅₄H₄₄ClNO₈. Вычислено, %: C, 74.52; H, 5.10; Cl, 4.07; N, 1.61; O, 14.71.

5,7,3'4'-тетрабензил-3-никотиноилкатахин (10). К раствору 0,327 г (0,50 ммоль) тетрабензилкатахина в 12 мл пиридина при интенсивном перемешивании добавляли 0,134 г гидрохлорида никотиноилхлорида. Реакционную смесь нагревали в течение 4 часов при 85 °C. За ходом реакции наблюдали при помощи метода ТСХ в системе А. Окончание реакции определяли исчезновением исходного реагента и образованием нового соединения с R_f 0,6 (Д). Смесь отфильтровали от гидрохлорида пиридина. Из фильтрата удаляли пиридин (80 °C, 15 мм. рт. ст.). Маслянистое вещество растирали в воде до кристаллизации. Полученный продукт перекристаллизовывали из системы хлороформ : гексан

(4 : 1) и сушили в вакууме (1 мм. рт. ст.). Выход 0,23г, 62,3%, Т_{пл} 123-126 °С. Спектр ЯМР ¹H (d-DMSO, δ, м. д., J / Гц): 2.45 дд (1H, 4b -H, ²J_{4b-4a} 6.40, ³J 5.34), 2.74 дд (1H, 4a - H, ²J 6.40, ³J 5.34), 4.63 м (2H, 2 - H, 3 - H), 5.04 м (9H, 1" - H), 6.10 с (1H, 8 - H), 6.30 с (1H, 6 - H), 6.74 дд (1H, 6' - H, ⁴J 1.2), 7.06 (1H, 5' - H, 2' - H), 7.36 м (20H, -Ph), 8.20 дд (1H, 5* - H, ³J 1.2), 8.53 д (1H, 4* - H, ³J 1.2), 8.70 д (1H, 6* - H, ³J 1.2), 9.03 с (1H, 2* - H). Спектр ЯМР ¹³C, δ_c, м. д.: 28.52 (4 - C), 66.28 (3 - C), 69.86 (1" - C), 81.59 (2 - C), 93.92 (6 - C), 94.95 (8 - C), 102.77 (4a - C), 107.38 (2' - C), 114.51 (5' - C), 120.85 (6' - C), 124.19 (5* - C), 125.23 (3* - C), 128.65 (Ph - C), 132.82 (1' - C), 137.56 (4* - C), 137.93 (2" - C), 144.98 (4' - C), 148.46 (3' - C), 150.12 (2* - C), 150.84 (6* - C), 153.25 (7 - C), 155.57 (8a - C), 158.64 (5 - C), 167.22 (7* - C). Найдено, %: C, 77.78; H, 5.42; N, 1.78. C₄₉H₄₁NO₇. Вычислено, %: C, 77.86; H, 5.47; N, 1.85; O, 14.82.

3.3 Синтез 3-ацилпроизводных катехина (Общая методика).

Методика синтеза и спектральные описания продуктов **11-14** приведены в работе [134].

В колбе на 50 мл растворили 0,4 ммоль 5,7,3',4'-тетрабензил-3-ацил производного катехина в 25 мл ДМФА. Далее к раствору добавляли 0,1 г. катализатора 5% Pd/BaSO₄. Колбу продували водородом. Затем реакционную смесь нагревали до 60 °С и пропускали водород при интенсивном перемешивании в течение двух часов. За ходом реакции следили методом ТСХ. После пропускания водорода реакционную смесь охлаждали, отфильтровывали катализатор, ДМФА отгоняли до 1 мл, после чего раствор выливали в 15 мл ледяной воды. Далее выпавший осадок промывали холодной дистиллированной водой, отфильтровывали и сушили в вакууме (1 мм. рт. ст.) при 60 °С.

3-(2-фуроил)катехин (11) Выход 0,12г, 77 %, Т_{пл} 81 - 82 °С. Спектр ЯМР ¹H (d-DMSO, δ, м. д., J / Гц): 9.19 с (1H, 7-OH): 9.08 с (1H, 5-OH), 8.89 с (2H, 4'-OH, 5' - OH), 7.91 д (1H, 5" - H, ³J_{5"-4"} 1.84), 7.15 д (1H, 3"-H, ³J_{3"-4"} 6.44), 6.70 д (1H,

2' - H, $^4J_{2\text{-}5}$ 1.84), 6.56 – 6.62 м (2 - H, 5' - H, 6' - H), 6.48 дд (1H, 4" - H, $^3J_{4\text{"-}3}$ 6.49, $^3J_{4\text{"-}5}$ 1.84), 6.05 д (1H, 6 - H, $^4J_{6\text{-}8}$ 0.9), 6.02 д (1H, 8 - H, $^4J_{8\text{-}6}$ 1.2), 5.23 дд (1H, 2 - H, $^3J_{3\text{-}2}$ 11.92, $^3J_{3\text{-}4}$ 6.44), 5.03 д (1H, 2 - H, $^3J_{2\text{-}3}$ 11.92), 3.75 д (1H, 4a - H, $^2J_{4\text{a-}4\text{b}}$ 14.2), 3.71 (1H, 4b - H, $^2J_{4\text{b-}4\text{a}}$ 14.2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_c , м.д.: 157.57 (C=O), 154.34 (8a - C), 152.84 (5 - C), 148.36 (3' - C), 145.59 (4' - C), 144.03 (2" - C), 142.75 (5" - C), 128.84 (4' - C), 128.26 (4" - C), 105.85 (4a - C), 97.65 (6 - C), 95.80 (8 - C), 77.63 (2 - C), 70.25 (3 - C), 24.16 (4 - C). Найдено, %: C, 62.43; H, 4.15. $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_8$. Вычислено, %: C, 62.50; H, 4.20; O, 33.30.

3-(2-хлорникотиноил)катехин (12) Выход 0,097 г, 57 %, $T_{\text{пл}}$ 93 – 94 °C. Спектр ЯМР ^1H (d-DMSO, δ , м. д., J / Гц): 9.21 с (1H, 7 - OH), 9.11 с (1H, 5 - OH), 8.83 с (2H, 4' - OH, 5' - OH), 8.31 (дд, 1H, 6" - H, $^3J_{5\text{"-}6}$ 4.3, $^4J_{6\text{"-}4}$ 1.8), 8.01 (дд, 1 - H, 4" - H, $^3J_{4\text{"-}5}$ 7.3, $^4J_{4\text{"-}6}$ 1.8), 7.42 (дд, 1H, 5" - H, $^3J_{5\text{"-}4}$ 7.4, $^3J_{5\text{"-}6}$ 4.3), 6.68 д (1H, 2' - H, $^4J_{2\text{-}5}$ 1.81), 6.53 – 6.59 м (2 – H, 5' - H, 6' - H), 6.01 д (1H, 6 - H, $^4J_{6\text{-}8}$ 1.2), 5.59 д (1H, 8 - H, $^4J_{8\text{-}6}$ 1.2). 5.18 дд (1H, 3 - H, $^3J_{3\text{-}2}$ 12.04, $^3J_{3\text{-}4}$ 6.44), 5.01 д (1H, 2 - H, $^3J_{2\text{-}3}$ 12.04), 3.68 д (1H, 4a - H, $^2J_{4\text{a-}4\text{b}}$ 14.2), 3.64 (1H, 4b - H, $^2J_{4\text{b-}4\text{a}}$ 14.2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_c , м.д.: 167.41 (C=O), 154.30 (C - 8a), 153.36 (6" - C), 152.82 (5 - C), 148.33 (3' - C), 145.52 (4' - C), 143.92 (2" - C), 142.71 (5" - C), 128.80 (4' - C), 126.37 (3" - C) 123.77 (4" - C), 105.71 (4a - C), 97.55 (6 - C), 95.61 (8 - C), 77.61 (2 - C), 70.31 (3 - C), 24.03 (4 - C). Найдено, %: C, 58.61; H, 3.71; Cl, 8.17; N, 3.21. $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{ClNO}_7$. Вычислено, %: C, 58.68; H, 3.75; Cl, 8.25; N, 3.26; O, 26.06.

3-(2-хлорфенил)-5-метил-4-изоксазолил)катехин (13) Выход 0,14 г, 68 %, $T_{\text{пл}}$ 98-101 °C. Спектр ЯМР ^1H (d-DMSO), δ , м.д. (J, Гц): 105 – 107 °C. Спектр ЯМР ^1H (d-DMSO), δ , м.д. (J, Гц): 9.14 с (1H, 7-OH), 9.03 с (1H, 5 - OH), 8.77 с (2H, 4' - OH, 5' - OH), 7.18 – 7.57 м (4H, Ph-Cl), 6.71 д (1H, 2' - H, $^4J_{2\text{-}5}$ 1.81), 6.55 – 6.58 м (2 - H, 5' - H, 6' - H), 5.81 д (1H, 6 - H, $^4J_{6\text{-}8}$ 0.9), 5.57 д (1H, 8 - H, $^4J_{8\text{-}6}$ 0.9), 5.21 дд (1H, 3 - H, $^3J_{3\text{-}2}$ 12.01, $^3J_{3\text{-}4}$ 6.44), 5.03 д (1H, 2 - H, $^3J_{2\text{-}3}$ 12.01), 3.64 д (1H, 4a - H, $^2J_{4\text{a-}4\text{b}}$ 14.2), 3.61 (1H, 4b - H, $^2J_{4\text{b-}4\text{a}}$ 14.2), 2.55 с (3H, -CH₃). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_c , м.д.: 177.43 (5" - C), 168.20 (C=O), 162.5 (6" - C), 161.85 (3" - C), 153.33 (8a - C), 152.82 (5 - C), 148.33 (3' - C), 145.52 (C - 4'), 143.92 (2" - C), 133.1 (PhCl^b - C), 131.96 (PhCl^d - C), 131.73 (PhCl^a - C), 127.98 (PhCl^f - C), 127.5 (PhCl^e - C), 128.80

(4' - C), 108.44 (4" - C), 105.71 (4a - C), 97.55 (6 - C), 95.61 (8 - C), 77.61 (2 - C), 70.31 (3 - C), 24.03 (4 - C), 13.4 (PhCl^g - C). Найдено, %: C, 61.18; H, 3.91; Cl, 6.91; N, 2.77. C₂₆H₂₀ClNO₈. Вычислено, %: C, 61.25; H, 3.95; Cl, 6.95; N, 2.75; O, 25.10.

3-никотиноилкатехин (14) Выход 0,1г, 64 %, T_{пл} 105 – 107 °C. Спектр ЯМР ¹H (d-DMSO, δ, м. д., J / Гц): 9.23 с (1H, 7 - OH), 9.08 с (1H, 5 - OH), 8.81 с (2H, 4' - OH, 5' - OH), 8.79 дд (1H, 6" - H, ³J_{6"-5"} 3.32, ⁴J_{6"-4"} 1.47), 8.12 дд (1 - H, 4" - H, ³J_{4"-5"} 8.07, ⁴J_{4"-6"} 1.51), 7.47 дд (1H, 5" - H, ³J_{5"-4"} 8.03, ³J_{5"-6"} 3.26), 6.72 д (1H, 2' - H, ⁴J_{2'-5'} 1.80), 6.51 – 6.54 м (2 - H, 5' - H, 6' - H), 6.05 д (1H, 6 - H, ⁴J₆₋₈ 1.1), 5.62 д (1H, 8 - H, ⁴J₈₋₆ 1.1), 5.15 дд (1H, 3 - H, ³J₃₋₂ 12.04, ³J₃₋₄ 6.45), 5.04 д (1H, 2-H, ³J₂₋₃ 12.04), 3.72 д (1H, 4a - H, ²J_{4a-4b} 14.2), 3.69 (1H, 4b - H, ²J_{4b-4a} 14.2). Спектр ЯМР ¹³C, δ_c, м.д.: 168.29 (C=O), 155.21 (8a - C), 153.75 (4" - C), 152.77 (5 - C), 151.01 (2" - C), 148.28 (3' - C), 147.18 (3' - C), 145.52 (4' - C), 146.22 (3' - C), 142.71 (5" - C), 135.57 (1' - C), 135.45 (6" - C), 126.32 (3" - C), 115.63 (5' - C), 115.82 (2' - C), 119.73 (6' - C), 105.72 (4a - C), 97.58 (6 - C), 95.61 (8 - C), 77.65 (2 - C), 70.29 (3 - C), 24.07 (4 - C). Найдено, %: C, 63.77; H, 4.29; N, 3.51. C₂₁H₁₇NO₇. Вычислено, %: C, 63.80; H, 4.33; N, 3.54; O, 28.33.

3.4 Исчерпывающее ацилирование дигидрокверцетина хлорангидридами гетероциклических карбоновых кислот

(Общая методика синтеза)

Методика синтеза и спектральные описания продуктов **15 - 17, 19** приведены в работе [135].

Навеску 0,5 г (1,6 ммоль) дигидрокверцетина растворяли в 17,5 мл абсолютного диоксана и к раствору при перемешивании добавляли 9,1 ммоль хлорангидрида карбоновой кислоты, реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 7 минут, добавляли 0,73 мл (9,1 ммоль) абсолютного пиридина. Перемешивание продолжали 4 часа и оставляли на 12 часов, выпавший осадок гидрохлорида пиридина отфильтровывали. Диоксан отгоняли при

пониженном давлении, а выпавшее вещество растворяли в этилацетате, промывали несколько раз 3 % водным раствором гидрокарбоната натрия, затем отгоняли этилацетат. Целевой продукт концентрировали и проводили хроматографирование в системе Б (колонка). Объединенные фракции сушили в вакууме (1 - 3 мм. рт. ст.) до порошкообразного состояния.

3',4',3,5,7-пента(2-тиофеноил)дигидрокверцетин (15). Выход 1,3 г (93 %), белый порошок, $T_{\text{пл}}$ 76 - 78 °C, R_f 0,8 (Б). Спектр ЯМР ^1H , (d-DMSO, δ , м. д., J / Гц): 6.07 д (1H, 3 - H, $^3J_{3-2}$ 12.3), 6.31 д (1H, 2 - H, $^3J_{2-3}$ 12.3), 7.14 д (1H, 8 - H, $^4J_{8-6}$ 2.3), 7.84 д (1H, 2' - H, $^5J_{2'-5'}$ 1.3), 7.17 дд (1H, 4" - H, $^3J_{4"-3"}$ 5, $^4J_{4"-5"}$ 3.7), 7.19 дд (2H, 4" - H, $^3J_{4"-3"}$ 5, $^4J_{4"-5"}$ 3.7), 7.27 дд (1H, 4" - H, $^3J_{4"-3"}$ 5, $^4J_{4"-5"}$ 3.7), 7.29 дд (1H, 4" - H, $^3J_{4"-3"}$ 5, $^4J_{4"-5"}$ 3.7), 7.31 д (1H, 6 - H, $^4J_{6-8}$ 2.3), 7.33 дд (1H, 4" - H, $^3J_{4"-3"}$ 5, $^4J_{4"-5"}$ 3.7), 7.55 дд (6' - H, $^3J_{6'-5'}$ 8.2, $^4J_{6'-2'}$ 1.3), 7.71 д (1H, 5' - H, $^3J_{5'-6'}$ 7.8), 7.87 дд (1H, 5" - H, $^3J_{5"-4"}$ 3.7, $^4J_{5"-3"}$ 1.3), 7.84 дд (1H, 5" - H, $^3J_{5"-4"}$ 3.7, $^4J_{5"-3"}$ 1.3), 7.75 дд (1H, 5" - H, $^3J_{5"-4"}$ 3.7, $^4J_{5"-3"}$ 1.3), 7.81 дд (1H, 5" - H, $^3J_{5"-4"}$ 3.7, $^4J_{5"-3"}$ 1.3), 7.89 дд (1H, 5" - H, $^3J_{5"-4"}$ 3.7, $^4J_{5"-3"}$ 1.3), 7.95 дд (1H, 3" - H, $^3J_{3"-4"}$ 5, $^4J_{3"-5"}$ 1.3), 8.00 дд (1H, 3" - H, $^3J_{3"-4"}$ 5.0, $^4J_{3"-5"}$ 1.3), 8.07 дд (1H, 3" - H, $^3J_{3"-4"}$ 5, $^4J_{3"-5"}$ 1.3), 8.12 дд (1H, 3" - H, $^3J_{3"-4"}$ 5, $^4J_{3"-5"}$ 1.3), 8.19 дд (1H, 3" - H, $^3J_{3"-4"}$ 5, $^4J_{3"-5"}$ 1.3). Спектр ЯМР ^{13}C , d-DMSO, δ , м. д. (J, Гц): 80.1,(2 - C), 70.4 (3 - C), 185.8, (4 - C), 162.8 (5 - C), 110.3 (6 - C), 161.1 (7 - C), 110.1 (8 - C), 156.4 (8a - C), 112.1 (4a-C), 142.1 (1'-C), 124.6 (2' - C), 143.1 (3' - C), 150.9 (4' - C), 125.1 (5' - C), 125.6 (6' - C), 134.1 – 135.1 (2" - C), 135.2-137.1 (3" - C), 128.3 - 130.1 (4" - C), 130.2 - 132.1 (5" - C), 159.2 (6" - C). Найдено, %: C 56.34; H 2.65; S 18.62. $\text{C}_{40}\text{H}_{22}\text{S}_5$. Вычислено, C, 56.20; H, 2.59; S, 18.75.

3',4',3,5,7-пента(2-фуроил)дигидрокверцетин (16). Выход 1,18г (92 %), светло-розовый порошок, $T_{\text{пл}}$ 63 - 65 °C, R_f 0,8 (А), R_f 0,7 (Б). Спектр ЯМР ^1H (d-DMSO, δ , м. д., J / Гц): 6.06 д (1H, 3 - H, $^3J_{3-2}$ 12.4), 6.33 д (1H, 2 - H, $^3J_{2-3}$ 12.5), 6.79 дд (1H, 4"-H, $^3J_{4"-3"}$ 3.7, $^4J_{4"-5"}$ 1.8), 6.76 дд (1H, 4" - H, $^3J_{4"-3"}$ 3.7, $^4J_{4"-5"}$ 1.8), 6.68 дд (1H, 4" - H, $^3J_{4"-3"}$ 3.7, $^4J_{4"-5"}$ 1.8), 6.67 дд (1H, 4" - H, $^3J_{4"-3"}$ 3.7, $^4J_{4"-5"}$ 1.8), 6.64 дд (1H, 4" - H, $^3J_{4"-3"}$ 3.7, $^4J_{4"-5"}$ 1.8), 7.16 д (1H, 8 - H, $^4J_{8-6}$ 2.1), 7.86 д (1H, 2' - H, $^5J_{2'-5'}$ 1.8), 7.70 дд (6' - H, $^3J_{6'-5'}$ 8.3, $^4J_{6'-2'}$ 1.8), 7.56 д (1H, 5' - H, $^3J_{5'-6'}$ 8.3), 8.17 д (1H, 5"

- H, $^3J_{5''-4''}$ 1.8), 8.12 д (1H, 5" - H, $^3J_{5''-4''}$ 1.8), 8.08 д (1H, 5" - H, $^3J_{5''-4''}$ 1.8), 8.02 д (1H, 5" - H, $^3J_{5''-4''}$ 1.8), 7.95 д (1H, 5" - H, $^3J_{5''-4''}$ 1.8), 7.61 дд (1H, 3" - H, $^3J_{3''-4''}$ 3.7, $^3J_{3''-5''}$ 0.9), 7.52 дд (1H, 3" - H, $^3J_{3''-4''}$ 3.7, $^4J_{3''-5''}$ 0.9), 7.42 дд (1H, 3" - H, $^3J_{3''-4''}$ 3.7, $^3J_{3''-5''}$ 0.9), 7.36 дд (1H, 3"-H, $^3J_{3''-4''}$ 3.7, $^4J_{3''-5''}$ 0.9), 7.28 дд (1H, 3" - H, $^3J_{3''-4''}$ 3.7, $^3J_{3''-5''}$ 0.9), 7.25 д (1H, 6 - H, $^4J_{6-8}$ 2.1). Спектр ЯМР ^{13}C , d-DMSO, δ , м.д. (J, Гц): 67.0 (3 - C), 79.9 (2 - C), 185.7, (4 - C), 160.1 (5 - C), 109.6 (6 - C), 162.8 (7 - C), 111.4 (8 - C), 156.4 (8a - C), 112.3 (4a - C), 141.2 (1' - C), 120.1 (2' - C), 145.0 (3' - C), 148.1 (4' - C), 124.5 (5' - C), 122.2 (6' - C), 142.5-142.9 (2" - C), 123.7 – 124.1 (3" - C), 113.4 – 113.9 (4" - C), 149.8 - 150.2 (5" - C), 153.3 - 154.6 (6" - C). Найдено, %: C, 62.09; H, 2.82. $\text{C}_{40}\text{H}_{22}\text{O}_{17}$. Вычислено, %: C, 62.02; H, 2.86; O, 35.11.

3',4',3,5,7-пента(3-O-хлорфенил-4-карбокси-5-метилизоксазол)-дигидрокверцетин (17). Выход 4,2 г (85%), белый порошок, $T_{\text{пл}}$ 104 - 106 °C, R_f 0,4(B). Спектр ЯМР ^1H , (d-DMSO, δ , м. д., J / Гц): 2.78 с (3H, - CH_3), 2,73 с (3H, - CH_3), 2,68 с (3H, - CH_3), 2,57 с (3H,- CH_3), 2,51 с (3H, CH_3), 5,55 д (1H, 3-H, $^3J_{3-2}$ 12.3), 5.91 д (1H, 2 - H, $^3J_{2-3}$ 12.3), 6.67 д (1H, 6 - H, $^4J_{6-8}$ 2.3), 6.77 д (1H, 8 - H, $^4J_{8-6}$ 2.3), 7,23 - 7,61 м (23H, 2' - H, 5' - H, 6' - H, C^{cdef}H), Спектр ЯМР ^{13}C , d-DMSO, δ , м.д. (J, Гц): 13.3 – 13.8 (g - C), 67.0 (3 - C), 79,7 (2 - C), 108.5 – 108.6 (4" - C), 109.1 (8 - C), 110.4 (4a - C), 111.0 (4a - C), 124.1 (2' - C), 127.8 (e - C), 127.9(f - C), 162.8 (5 - C), 161.2 (7 - C), 155.7 (8a - C), 131.7 (a - C), 133.3 (b - C); 129.9 (c - C), 131.9 (d - C), 141.4 (1' - C), 142.4 (3' - C), 150.1 (4' - C), 124.6 (5' - C), 127.6 (6' - C), 160.8 – 161.2 (3" - C), 162.5-162.8 (6"-C), 175.7 - 177.5 (5" - C), 185.1 (4 - C). Найдено, % C, 59.76; H, 3.09; Cl 12.58; N, 4.87 %. $\text{C}_{70}\text{H}_{42}\text{Cl}_5\text{N}_5\text{O}_{17}$. Вычислено, % C, 59.95; H, 3.02; Cl, 12.64; N, 4.99.

3',4',3,5,7-пентаникотиноилдигидрокверцетин (18). Методика синтеза и спектральные описания продукта **18** приведены в работе [134]. Навеску 0,25 г (0,8 ммоль) дигидрокверцетина растворяли в 5 мл абсолютного пиридина. Полученный раствор добавляли к растворенному в 7 мл пиридина 1г (0,0056 моль) гидрохлориду хлорангидрида никотиновой кислоты в течение получаса при 70 °C. Реакцию проводили в течение 2-х часов при 70 °C. Контроль реакции проводили методом

TCX. Последующим удалением гидрохлорида пиридина и очисткой методом колоночной хроматографии (диоксан) был выделен продукт с выходом 68% (0,45 г; 0,545 ммоль). Белый порошок, $T_{\text{пл}}$. 110 - 112 °C. Спектр ЯМР ^1H (d-DMSO , δ , м. д., $J / \Gamma_{\text{Ц}}$): 6.18 д (1H, 3-H, $^3J_{3-2}$ 12.37), 6.41 д (1H, 2-H, $^3J_{3-2}$ 12.36), 7.26д (1H, 8-H, $^4J_{8-6}$ 2.28), 7.26 д (1H, 8-H, $^4J_{8-6}$ 2.21), 7.34д (1H, 6-H, $^4J_{6-8}$ 2.29), 7.46-7.54м (5H, 7.45-7.52, 5"-H), 7.59-7.67 м (4H, 4"-H) 7.83 дд (1H, 4"-H, $^4J_{4"-6"}$ 1.8, $^4J_{4"-6"}$ 8.7), 8.74 – 8.79 м (3-H, 6''-H, $^4J_{6''-4''}$ 1.85; $^3J_{6''-5''}$ 5.04), 8.86 дд (1 - H, 6''-H, $^4J_{6''-4''}$ 1.85; $^3J_{6''-5''}$ 3.3), 8.89 (1-H, 6''-H, $^4J_{6''-4''}$ 1.85; $^3J_{6''-5''}$ 3.2), 8.82 д (1-H, 2''-H, $^4J_{2''-4''}$ 2.29), 9.04 м (2-H, 2''-H, $^4J_{2''-4''}$ 2.29), 9.21 д (1-H, 2'' - H, $^4J_{2''-4''}$ 2.29), 9.25 д (1 H, 2'' - H, $^4J_{2''-4''}$ 2.29). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{ДМСО}-d6$), δc , м. д.: 74.27 (3 - C), 79.65 (2 - C), 110.8 (6 - C), 111.5 (8 - C), 112.48 (4a - C), 123.94 (2' - C) 124.29 (5''(alif)-C), 124.59 (5''(Ar)-C), 124.63 (3''(Ar)-C), 125.17 (5' - C), 125.36 (6' - C), 127.12 (1' - C), 135.25 (4''(Alk)-C), 137.44 (4''(Ar)-C), 137.85 (4''(Ar)-C), 138.15 (4''(Ar)-C), 138.24 (4''(Ar)-C), 142.16 (4'-C), 142.93 (3' - C), 150.76 (2''(Ar)-C), 150.82 (6''(Ar)-C), 151.13 (2''(Alk)-C), 151.26 (5''(Alk)-C), 153.80 (5-C), 155.09 (7 - C), 156.86 (8a - C), 162.10 (C(O)), 163.01 (C(O)), 163.20 (C(O)), 163.50 (C(O)), 163.66(C(O)), 166.79 (4 - C). Найдено (%): C, 65.03; H, 3.21; N, 8.40. $\text{C}_{45}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_{12}$. Вычислено (%): C, 65.14; H, 3.28; N, 8.44; O, 23.14.

3',4',3,5,7-пента(2-хлорникотиноил)дигидрокверцетин (19). Выход 85%, желтый порошок, $T_{\text{пл}}$ 92 - 94 °C. Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д., $J / \Gamma_{\text{Ц}}$) δ : 5.73 д (1H, 2 - H, $^3J_{2-3}$ 11.9), 5.98 д (1H, 2-H, $^3J_{3-2}$ 11.9), 6.94 д (1H, 6 - H, $^4J_{6-8}$ 11.9), 7.07 д (1H, 8-H, $^4J_{8-6}$ 11.9), 7.27 м (4H, 5"-H), 7.36 м (2H, 5" - H, 5"-H), 7.46 д (1H, H-6', $^3J_{6'-5'}$ 8.7), 7.60 м (2H, 2' - H, 5' - H), 8.05 дд (2H, 4" - H, $^4J_{4"-6"}$ 1.8, $^3J_{4"-5"}$ 7.8), 8.26 дд (2H, 4" - H, $^4J_{4"-6"}$ 1.8, $^3J_{4"-5"}$ 7.8), 8.26 дд (2H, 4" - H, $^4J_{4"-6"}$ 1.8, $^3J_{4"-5"}$ 7.8), 8.35 (дд, 1H, $^4J_{4"-6"}$ 1.8 ГЦ, $^3J_{4"-5"}$ 7.8, 4" - H), 8.43 (дд, 1H, $^4J_{6"-4"}$ 1.9, $^3J_{6"-5"}$ 5.1, 6" - H), 8.52 (м, 5H, 6" - H, 6" - H, 6" - H, 6" - H, 4" - H). Спектр ЯМР ^{13}C , CDCl_3 δ_c , м.д: 66.06 (3 - C) 80.44 (2 - C), 110.00 (8 - C), 111.94 (6 - C), 110.91 (C – 4a), 122.55 (4" - C), 123.04 (2' - C), 124.51 (5' - C), 124.66 (6' - C), 125.41 (3" - C) 134.08 (1' - C), 141.21 (5" - C), 142.07 (3' - C), 142.91 (4' - C), 149.55 (2" - C), 150.69 (6" - C), 153.51 (5 - C), 156.94 (7 - C), 161.41 (7" - C), 162.63 (8a - C), 185 (4 - C). Найдено, %: C, 53.88; H, 2.15; Cl, 17.66; N, 6.94. $\text{C}_{45}\text{H}_{22}\text{Cl}_5\text{N}_5\text{O}_{12}$ Вычислено (%) C, 53.94; H, 2.21; Cl, 17.69; N, 6.99; O, 19.16.

3.5 Ацилирование 3,7,3',4'-тетраацетилдигидрокверцетина

Методика синтеза и спектральные описания продуктов **20-26** приведены в работах [134; 136].

3,7,3',4'-тетраацетилдигидрокверцетин (20). Смесь 1,4 г (4,6 ммоль) дигидрокверцетина, 10 мл уксусного ангидрида и 5 капель пиридина перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре. Затем реакционную смесь выдерживали 2 часа при 5 - 7 °C, добавляли при сильном перемешивании к 200 мл холодной воды и охлаждали 2 часа. Выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из метанола с добавлением воды. Нерастворимый в MeOH остаток после фильтрования, растворяли в кипящем диоксане, прибавляли 2 мл воды. Выпавший осадок отильтровали и сушили в вакууме. Выход: 88%; $T_{\text{пл}}$ 153 - 154 °C. R_f (Б) 0,65. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (d-DMSO, δ , м. д., J / Гц): 2.22 с (3Н, C2'''H), 2.29 с (9Н, C - 2''H), 5.39 д (1Н, 3-H, $^3J_{3-2}$ 12.36), 5.73 д (1Н, 2 - H, $^3J_{2-3}$ 12.36), 6.32 д (1Н, 8 - H, $^4J_{8-6}$ 0.72), 6.38 д (1Н, 6 - H, $^4J_{6-8}$ 0.72), 7.22-7.31 м (2Н, 5' - H, 2' - H), 7.40 дд (1Н, 6' - H, $^4J_{6'-5'}$ 8.7, $^4J_{6'-2'}$ 2.3), 11.26 с (1Н, 5-OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_c , м.д.: 20.41 (2'' - C), 20.83 (2''' - C), 73.62 (3 - C), 83.91 (2 - C), 102.84 (8 - C), 103.47 (6 - C), 104.88 (4a - C), 121.25 (2' - C), 122.34 (5' - C), 123.33 (6' - C), 132.62 (1' - C), 142.29 (3' - C), 143.14 (4' - C), 156.80 (7 - C), 162.75 (5 - C), 162.74 (8a - C), 169.17 (1'' - C), 185.83 (4 - C). Найдено (%) C, 58.50; H, 4.24. $C_{23}\text{H}_{20}\text{O}_{11}$. Вычислено (%) C, 58.48; H, 4.27; O, 37.26.

3,7,3',4'-тетраацетил-5-никотиноилдигидрокверцетин (21). Навеску 0,5 г (1,06 ммоль) тетраацетил ДГК растворили в 10 мл пиридина. К полученному раствору добавили 0,28 г (1,6 ммоль) гидрохлорида хлорангидрида никотиновой кислоты. Реакционную смесь перемешивали 1 час при комнатной температуре и 2 часа при температуре 60 °C. Протекание реакции контролировали при помощи ТСХ (Система А). Далее отгоняли пиридин и образовавшееся масло растворили в 10 мл этанола и добавили 200 мл воды. Из образовавшейся эмульсии экстрагировали продукт хлористым метиленом 3 раза по 20 мл. Хлористый метилен упаривали до

образованием твёрдого вещества. После проведения колоночной хроматографии (Система А) продукт сушили в вакууме (1мм. рт. ст.). Выход: (84%), Т_{пл} 102 - 104 °C; R_f(A) 0,2. Спектр ЯМР ¹H (d-DMSO, δ, м. д., J / Гц): 1,95 с (3H, 1"- - H), 2,31 с (9H, 1"- - H), 6,06 д (1H, 2 - H, ³J₂₋₃ 12.4), 6.35 д (1H, 3 - H, ³J₂₋₃ 1.2), 6.48 д (1H, 8-H, ⁴J₈₋₆ 1.8), 7.24 м (1H, 5'-H, 6'-H), 7.38 д (1H, 6"-H, ³J_{6'-5'} 8.7), 7.45 дд (2H, C - 2'H, C - 5"H), 7.61 с (1H, 6 - H), 8.09 с (1H, C4"H, ³J_{4"-5"} 7.8), 8.49 д (1H, C - 6"H, ³J_{6"-5"} 5.04), 8.89 д (1H, C - 2"H). Спектр ЯМР ¹³C, δ_c, м.д.: 20.41 (1" - C), 21.07 (1" - C), 73.2 (3 - C), 83.52 (2 - C), 106.58 (6 - C), 106.84 (8 - C), 111.71 (4a - C), 121.52 (2' - C), 122.57 (5' - C), 123.03 (6' - C), 123.77 (5" - C), 125.53 (3" - C), 132.21 (1' - C), 138.77 (4" - C), 142.24 (3' - C), 143.06 (4' - C), 150.70 (2" - C), 152.61 (6" - C), 153.53 (5 - C) 157.05 (7 - C), 161.67(8a - C), 162.57 (7" - C), 168.09 (1'" - C), 168.14 (1"" - C), 185.2 (4 - C). Найдено, %: C, 60.23; H, 3.92; N, 2.37. C₂₉H₂₃NO₁₂. Вычислено, %: C, 60.31; H, 4.01; N, 2.43; O, 33.25.

Ацилирование 3,7,3',4'-тетраацетилдигидрокверцетина (общая методика синтеза). Навеску 0,5 г (1,06 ммоль) 3,7,3',4'-тетраацетилдигидрокверцетина растворяли в 15 мл абсолютного диоксана и к раствору при перемешивании добавляли 1,6 ммоль хлорангидрида кислоты. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 7 минут, добавляли 0,12 мл (1,6 ммоль) абсолютного пиридина. Перемешивание продолжали 4 часа и оставляли на 12 часов, выпавший осадок гидрохлорида пиридина отфильтровывали. Диоксан отгоняли при пониженном давлении, а выпавшее вещество растворяли в этилацетате, промывали несколько раз 3 % водным раствором гидрокарбоната натрия, дистиллированной водой, затем отгоняли этилацетат. Целевой продукт очищали методом колоночной хроматографии и сушили в вакууме (1 - 3 мм. рт. ст.).

3',4',3,7-тетраацетил-5-(2-тиофеноил)дигидрокверцетин (22). Выход 0,49 г (80 %), порошок белого цвета, Т_{пл} 84 - 86 °C, R_f 0,5 (бензол : диоксан (7 : 1)). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м. д., J / Гц): 1.87 с (3H, 2"-H), 2.21 с (9H, 2""-H), 5.35 д (1H, 3-H, ³J₃₋₂ 12.36), 5.49 д (1H, 2-H, ³J₂₋₃ 12.36), 6.74 д (1H, 8-H, ⁴J₈₋₆ 2.3), 6.81 д (1H, 6 -

H, $^4J_{6-8}$ 2.3), 7.03 дд (1H, 4" - H, $^3J_{4''-3''}$ 3.64, $^3J_{4''-5''}$ 5.04), 7.17 д (1H, 5' - H, $^3J_{5'-6'}$ 8.24), 7.21 д (1H, 2' - H, $^4J_{2'-6'}$ 2.3), 7.31 дд (1H, 6'-H, $^3J_{6'-5'}$ 8.24, $^4J_{6'-2'}$ 2.3), 7.46 дд (1H, 3"-H, $^4J_{3''-5''}$ 1.40, $^3J_{3''-4''}$ 3.64), 7.59 дд (1H, 5"-H, $^4J_{5''-4''}$ 5.04). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3) δ_c , м.д: 20.40 - 20.74 (2"" - C, 2"" - C, 2"" - C, 2"" - C), 73.14 (2 - C), 80.51 (3 - C), 109.40 (8 - C), 111.41 (6 - C), 111.87 (4a - C), 122.52 (2' - C), 123.01 (5' - C), 125.04 (6' - C), 125.67 (1' - C), 128.56 (4" - C), 135.45 (3" - C), 135.68 (5" - C), 142.17 (3' - C), 142.98 (4' - C), 151.05 (5 - C), 156.75 (7 - C), 160.00 (8a - C), 162.29 (6" - C), 168.12 (1"" - C, 1"" - C, 1"" - C), 169.18 (1'" - C), 185.19 (4 - C). Найдено (%) C, 57.68; H, 3.83; S, 5.54. $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{O}_{12}\text{S}$. Вычислено, %: C, 57.73; H, 3.81; O, 32.96; S, 5.50.

3',4',3,7-тетраацетил-5-(2-фуроил)дигидрокверцетин (23). Выход 0,51 г (85%), масло, R_f 0,4 (гексан : этилацетат (1 : 1)). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м. д., J / Гц): 1.88 с (3H, 2"" - H), 2.25 с (9H, 2"" - H), 5.84 д (1H, 3 - H, $^3J_{3-2}$ 12.36), 5.98 д (1H, 2 - H, $^3J_{2-3}$ 12.37), 6.82 м (1H, 4" - H, 6' - H, $^3J_{4''-3''}$ 3.70, $^3J_{4''-5''}$ 1.80, $^3J_{6'-5'}$ 8.24), 6.94 д (1H, 8 - H, $^4J_{8-6}$ 2.31), 6.99 д (1H, 8 - H, $^4J_{6-8}$ 2.35), 7.34 д (1H, 5' - H, $^3J_{5'-6'}$ 8.30), 7.52 м (2H, 2' - H, 6' - H), 7.71 д (1H, 3" - H, $^3J_{3''-4''}$ 3.70), 8.16 с (1H, 5' - H). Спектр ЯМР ^{13}C (d-DMSO δ , м. д., J / Гц) δ_c , м.д: 20.50 - 21.35 (2"" - C, 2"" - C, 2"" - C, 2"" - C), 73.26 (2 - C), 79.70 (3 - C), 111.04 (8 - C), 112.89 (4" - C), 113.36 (6 - C), 113.42 (4a - C), 117.17 (3" - C), 121.04 (2' - C), 123.80 (5' - C), 124.39 (6' - C), 134.50 (1' - C) 142.17 (3' - C), 142.98 (4' - C), 146.72 (5" - C), 149.17 (5 - C), 159.86 (7 - C), 160.49 (8a - C), 162.26 (6" - C), 168.83 (1'" - C, 1"" - C, 1"" - C), 169.12 (1'" - C), 185.20 (4 - C). Найдено (%) C, 59.29; H, 3.89. $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{O}_{13}$. Вычислено, %: C, 59.37; H, 3.91; O, 36.72.

3',4',3,7-тетраацетил-5-((3-хлорфенил)-5-метил-4-изоксазолил)дигидрокверцетин (24). Выход 0,65 г (89%), белый порошок, $T_{\text{пл}}$ 87 - 89 °C, R_f 0,8, бензол : диоксан (5 : 1). Спектр ЯМР ^1H (d-DMSO, δ , м. д., J / Гц): 1.88 с (3H, 2"" - H), 2.25 с (9H, 2"" - H), 2.78 с (3H, 2" - H), 5.77 д (1H, 3 - H, $^3J_{3-2}$ 12.36), 5.93 д (1H, 2-H, $^3J_{2-3}$ 12.36), 6.74 д (1H, 6 - H, $^4J_{8-6}$ 2.28), 6.93 д (1H, 8 - H, $^4J_{6-8}$ 2.28), 7.25 - 7.43 м (7 - H, Ar - изоксазол (c, d, e, f), 2', 5', 6'). Спектр ЯМР ^{13}C (d-DMSO) δ_c , м.д: 20.42 - 21.26 (2"" - C, 2"" - C, 2"" - C, 2"" - C), 73.13 (2 - C), 80.45 (3 - C), 109.16 (6 - C), 109.46 (8 - C), 110.73 (4" - C), 111.57 (4a - C), 112.89 (4" - C),

123.05 (2' - C), 124.10 (5' - C), 125.53 (6' - C), 127.00 (a - C), 128.11 (f - C), 129.47 (d - C, 129.66 (e - C), 131.05 (1' - C), 131.44 (b - C), 133.54 (c - C), 142.15 (3' - C), 142.97 (4' - C), 150.45 (5 - C), 156.43 (7 - C), 161.14 (3'' - C), 162.21 (8a - C), 168.12 (1''' - C, 1''' - C, 1''' - C), 169.11 (1''' - C), 176.55 (5'' - C), 184.75 (4 - C). Найдено (%) C, 59.10; H, 3.77; Cl, 5.01; N, 1.97. $C_{34}H_{26}ClNO_{13}$. Вычислено (%) C, 59.01; H, 3.79; Cl, 5.12; N, 2.02; O, 30.06.

3',4',3,7-тетраацетил-5-(2-хлорникотиноил)дигидрокверцетин (25).

Выход 0,49 г (76%), белый порошок, $T_{пл}$ 86 - 88 °C, R_f 0,3 (бензол : диоксан (5 : 1)). Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д., J / Гц): 2.0 с (3H, 2''' - H), 2.25 с (9H, 2'''' - H), 5.43 д (1H, 3 - H, $^3J_{3-2}$ 12.36), 5.64 д (1H, 2 - H, $^3J_{2-3}$ 12.36), 6.72 д (1H, 8-H, $^4J_{8-6}$ 2.3), 6.82 д (1H, 6 - H, $^4J_{6-8}$ 2.3), 7.23 д (1H, 5'-H, $^3J_{5'-6'}$ 8.7), 7.24 д (1H, 2'-H, $^3J_{2'-6'}$ 2.3), 7.36 м (2H, 5''-H, 6'-H), (м, 2H 6''-H, 5''-H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3) δ_c , м.д: 20.38 – 21.24 (2''' - C, 2''' - C, 2''' - C, 2''' - C), 73.18 (2 - C), 80.50 (3 - C), 109.79 (8 - C), 110.49 (6 - C), 111.74 (4a - C), 122.5 (2' - C), 122.89 (5' - C), 122.99 (4'' - C), 125.67 (6' - C), 133.46 (3'' - C, 1' - C), 141.73 (5'' - C), 142.19 (3' - C), 143.04 (4' - C), 143.53 (5 - C), 149.55 (7 - C) 150.71 (6'' - C), 162.04 (8a - C), 162.47 (7'' - C), 167.97 (1''' - C, 1''' - C, 1''' - C), 168.10 (1''' - C), 185.19 (4 - C). Найдено, %: C, 56.88; H, 3.57; Cl, 5.77; N 2.13. $C_{29}H_{22}ClNO_{12}$. Вычислено, %: C, 56.92; H, 3.62; Cl, 5.79, N 2.29; O 31.27.

3,7,3',4'-тетраацетил-5-салицилоилдигидрокверцетин (26) Выход: (73%), $T_{пл}$ 65-67 °C; R_f (B) 0,4. Спектр ЯМР ^1H , (d-DMSO, δ , м. д., J / Гц): 1.95 с (3H, 2''' - H), 2.37 с (12H, 2''' - H), 5.82 д (1H, 2 - H, $^3J_{3-2}$ 12.4), 5.86 д (1H, 3-H, $^3J_{2-3}$ 12.4), 6.00 д (1H, 8 - H, $^4J_{8-6}$ 1.8), 6.04 д (1H, 6 - H, $^4J_{6-8}$ 1.8), 7.33 с (1H, 5' - H), 7.47 с (1H, 2' - H), 7.40 м (1H, 6 - H), 7.47 м (2H, 4'' - H, 5'' - H), 7.52 с (1H, 3'' - H), 8,17 дд (1H, 6'' - H, $^3J_{6''-5''}$ 7.8, $^4J_{6''-4''}$ 1.36). Спектр ЯМР ^{13}C (d-DMSO) δ_c , м. д.: 20.51 (2''' - C), 21.05 (2''' - C), 73.33 (3 - C), 79.72 (2 - C), 106.0 (67 - C), 107.0 (84 - C), 112.92 (4a - C), 120.99 (1'' - C), 121.15 (2' - C), 123.82 (5' - C), 124.41 (6' - C), 124.40 (3'' - C), 125.43 (5'' - C) 130.87 (6'' - C), 132.34 (1' - C), 134.53 (4'' - C), 142.28 (3' - C), 143.02 (4' - C), 150.87 (2' - C), 153.54 (5 - C), 156.72 (7 - C), 160.58 (8a - C), 169.22 (1''' - C), 169.26 (1'''' - C), 170.23 (1'''' - C), 185.29 (4 - C). Найдено, %: C, 60.48; H, 4.08. $C_{32}H_{26}O_{14}$. Вычислено, %: C, 60.57; H, 4.13; O, 35.30.

3.6 Ацилирование 5,7,3',4'-тетрабензилдигидрокверцетина

Методика синтеза и спектральные описания продуктов **28-30** приведены в работе [138].

3-ацетил-5,7,3',4'-тетрабензилдигидрокверцетин (28). 0,84 г (1,26 ммоль) 5,7,3',4'-тетрабензилдигидрокверцетина растворяли в 7 мл пиридина и добавили 5 мл (53 ммоль) уксусного ангидрида. Реакцию проводили 2 часа при нагревании до 100 °C и постоянном перемешивании. Образовавшийся осадок отделяли фильтрованием, а оставшуюся реакционную смесь выливали в 50 мл холодной воды, из которой выпадал маслообразный продукт. Полученный продукт растворяли в 15 мл горячего хлороформа и добавляли этанол до помутнения. Осадок отфильтровывали и сушили. Выход: 0,39 г (44%), белый порошок, $T_{пл}$ 165 - 166 °C, R_f 0,65 (A). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (d-DMSO, δ , м. д., J / Гц): 1.98 с (3Н, -CH₃), 5.03 - 5.18 м (8Н, 11 - H), 5.25 д (1Н, 3 - H, $^3J_{3-2}$ 11.92), 5.68 д (1Н, 2 - H, $^3J_{2-3}$ 11.92), 6.19 д (1Н, 8 - H, $^4J_{8-6}$ 1.8), 6.24 д (1Н, 6 - H, $^4J_{6-8}$ 1.8), 6.94 - 6.99 м (2Н, 5' - H, 6' - H), 7.09 д (1Н, 2' - H, $^3J_{2'-5'}$ 1.4), 7.25 - 7.55 м (20Н, 13 - H, 14 - H, 15 - H). Спектр ЯМР ^{13}C , (d-DMSO): δ_c , м.д.: 19.94 (15 - C), 69.87 - 70.96 (11 - C), 72.92 (3 - C), 80.46 (2 - C), 94.27 (6 - C), 95.06 (8 - C), 104.21 (4a - C), 113.68 (2' - C), 114.28 (5' - C), 120.52 (6' - C), 126.17 - 128.27 (1' - C, 13 - C, 14 - C, 15 - C), 135.15 – 136.52 (12 - C), 148.71 (4' - C), 149.32 (3' - C), 160.77 (5 - C), 163.61 (8a - C), 164.81 (7 - C), 168.79 (-O-C(O)CH₃), 184.05 (4 - C). Найдено, %: C, 76.42; H, 5.35. C₄₅H₃₈O₈. Вычислено, %: C, 76.47; H, 5.42; O, 18.11.

3-циклогексаноил-5,7,3',4'-тетрабензилдигидрокверцетин (29). 0,47 г (0,7 ммоль) 5,7,3',4'-тетрабензилдигидрокверцетина растворяли в 7 мл пиридина и постепенно приливали 2,5 мл (19 ммоль) хлорангидрида циклогексанкарбоновой кислоты. Реакцию проводили при постоянном перемешивании и нагревании при 60 °C в течение 2 - х часов. Образовавшееся масло упаривали и растирали в воде. Затем продукт экстрагировали хлороформом, перекристаллизовывали из системы хлороформ - этанол, отфильтровывали и сушили. Выход: 0,43г (79%), белый порошок, $T_{пл}$ 147 °C, R_f 0,78 (A), R_f 0,54 (ацетон : гексан 2 : 5). Спектр ЯМР ^1H , δ ,

м.д. (d-DMSO, δ , м. д., J / Гц): 1.14-1.16 м (4H, 12 - CH₂), 1.35 м (2H, 13 - CH₂), 1,55-1.82 м (4H, 11 - CH₂), 2.28 м (1H, 10-H), 5.16-5.18 м (8H, 14-CH₂), 5.72 д (1H, 2-H, $^3J_{2-3}$ 11.92), 5.16 д (1H, 8-H, $^4J_{8-6}$ 2.28), 6.22 д (1H, 6 - H, $^4J_{6-8}$ 2.28), 6.94 м (3H, 2' - H, 5' - H, 6' - H), 7.25 д (1H, 3 - H, $^3J_{3-2}$ 11.92), 7.32-7.46 м (20H, 16 - H, 17 - H, 18 - H). Спектр ЯМР ^{13}C , (d-DMSO): δ_c , м.д.: 25.24 (13 - C), 25.51 (12 - C), 28.92 (11 - C), 42.75 (4a - C), 70.51 (14 - C), 72.74 (3 - C), 81.30 (2 - C), 94.86 (6 - C), 95.72 (8 - C), 105.01 (4a - C), 114.15 (2' - C), 114.75 (5' - C), 121.39 (6' - C), 127.56 - 128.86 (1' - C, 16 - C, 17 - C, 18 - C), 136.31 (15 - C), 149.14 (4' - C), 149.78 (3' - C), 161.32 (5 - C), 164.23 (8a - C), 165.32 (7 - C), 174.37 ((-O-C(O)C₆H₁₃), 185.00 (4 - C). Найдено, %: C, 77.43; H, 5.93. C₅₀H₄₆O₈. Вычислено, %: C, 77.50; H, 5.98; O, 16.52.

3-*n*-нитробензоил-5,7,3',4'-тетрабензилдигидрокверцетин (30). 0,655 г (0,985 ммоль) 5,7,3',4' - тетрабензилдигидрокверцетина и 0,27 г (1,48 ммоль) хлорангидрида *n*-нитробензойной кислоты растворили в 10 мл пиридина. Реакцию проводили при постоянном перемешивании и нагревании до 60 °С. Затем отгоняли пиридин, образовавшийся осадок промывали несколько раз водой и перекристаллизовывали из системы этилацетат - этанол. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали этанолом и сушили. Выход: 0,271 г (75%), белый порошок, Т_{пл} 163 °С, R_f 0,82 (A). Спектр ЯМР ^1H , (d-DMSO, δ , м. д., J / Гц): 5.12 м (8H, 14-H), 5.92 д (1H, 2-H $^3J_{2-3}$ 12.36), 6.22 д (1H, 8-H $^4J_{8-6}$ 2.28), 6.28 д (1H, 6-H $^4J_{6-8}$ 2.28), 6.87-7.08 м ((3H, 6' - H, 5' - H, 2' - H) 6.89 д (1H, 6' - H), 6.91 д (1H, 5' - H, $^5J_{5'-2'}$ 1.84), 7.03 д (1H, 2' - H J^3 1.84)), 7.25 – 7.51 м (20H, 16 - H, 17 - H, 18 - H), 8.07 д (2H, 11 - H J 1.84), 8.20 д (2H, 12 - H J 2.28). Спектр ЯМР ^{13}C , (d-DMSO) δ_c , м.д.: 70.61 - 71.05 (14 - C), 74.71 (3 - C), 81.01 (2 - C), 94.87 (6 - C, 8 - C), 104.69 (4a - C), 114.20 (2' - C), 114.53 (5' - C), 121.20 (6' - C), 123.55 (12 - C), 126.75 – 131.10 (1'-C, 16 - C, 17 - C, 18 - C), 134.84 (11 - C), 136.08 (4a - C), 136.92 (15 - C), 149.14 (4' - C), 149.98 (3' - C), 150.65 (13 - C), 161.46 (5 - C), 163.35 (8a - C), 164.26 (7 - C), 165.67 (9 - C), 183.94 (4 - C). Найдено, %: C, 73.73; H, 4.79; N, 1.70. C₅₀H₃₉NO₁₀. Вычислено, %: C, 73.79; H, 4.83; N, 1.72; O, 19.66.

**Ацилирование 5,7,3'4'-тетрабензилдигидрокверцетина
(общая методика 31 - 34)**

Методика синтеза и спектральные описания продуктов **31-34** приведены в работе [137].

К 0,3 г (0,45 ммоль) 5,7,3',4'-тетрабензилдигидрокверцетина при комнатной температуре добавляли 7,5 мл пиридина и 0,496 ммоль соответствующего хлорангидрида. Реакционную смесь нагревали в интервале 60 - 70 °C при перемешивании в течение 2 ч. Пиридин отгоняли, а к полученному остатку добавляли 100 мл холодной дистиллированной воды и растирали до образования твердого осадка. Полученный порошок отфильтровывали и затем перекристаллизовывали из смеси растворителей этилацетат : метанол (5 : 1). Выпавший белый осадок сушили в вакууме (1 мм. рт. ст. при 70 °C).

5,7,3',4'-тетрабензил-3-тиофеноилдигидрокверцетин (31). Выход 60%. R_f 0,7 бензол : диоксан (20 : 1), $T_{пл}$ 150 - 152 °C. Спектр ЯМР ^1H (d-DMSO, δ, м. д., J / Гц): 5.04 с (2H, 1'' - H), 5.08 с (2H, 1'' - H), 5.11 с (2H, 2'' - H), 5.13 с (2H, 2''-H), 5.38 д (1H, 3 - H, $^3J_{3-2}$ 11.9), 5.81 д (1H, 3 - H, $^3J_{2-3}$ 11.9), 6.21 д (1H, 8 - H, $^4J_{8-6}$ 1.9), 6.25 д (1H, 6 - H, $^4J_{6-8}$ 1.9), 6.92 д (1H, 5'-H, $^3J_{5'-6'}$ 8.3), 7.01–7.09 (м, 2H, 4" - H, 6' - H), 7.11 (с, 2' - H), 7.24 - 7.41 (м, Ar - H, 3" - H), 7.5 (м, 3H, 5" - H, Ar - H), 7.72 (дд, 1H, 3" - H, $^3J_{3''-4''}$ 3.7, $^4J_{3''-5''}$ 0.9). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ, м. д.: 70.60, 70.60, 71.21, 71.52 (1'' - C), 74.12 (3 - C), 80.98 (2 - C) 94.90 (6 - C), 95.79 (8 - C), 104.90 (C - 4a), 113.99 (2' - C), 114.83(5' - C), 120.97 (6' - C), 126.83 (2'' - C, 6'' - C), 127.56 (4" - C), 128.71 - 128.86 (Ar - C, 4" - C), 1 (5" - C) 3" - C), 132.62 (5" - C), 133.04 (3" - C), 135.72 (2'' - C), 136.22 (2'' - C), 137.10) (2'' - C), 149.06 (4' - C), 149.79 (3' - C), 160.60 (8a - C), 161.40 (6" - C), 164.28 (5 - C), 165.47(7 - C), 183.37 (4 - C). Найдено, %: C 74.38; H, 4.90; S, 4.11. $C_{48}\text{H}_{38}\text{O}_8\text{S}$. Вычислено, %: C 74.40; H, 4.94; S, 4.14.

5,7,3',4'-тетрабензил-3-(2-фуроил)дигидрокверцетин (32). Выход 85%. R_f 0,7 (Д), $T_{пл}$ 135 - 137 °C. Спектр ЯМР ^1H (d-DMSO, δ, м. д., J / Гц): 5.09 с (4H, 1'' - H), 5.16 с (4H, 1'' - H), 5.58 д (1H, 3 - H, $^3J_{3-2}$ 11.9), 5.96 д (1H, 3 - H, $^3J_{2-3}$ 11.9), 6.35 д (1H, 8-H, $^4J_{8-6}$ 1.8), 6.48 д (1H, 6-H, $^4J_{6-8}$ 1.8), 6.65 (дд, 1H, 4" - H,

$^3J_{4''-5''}$ 1.84, $^3J_{3''-4''}$ 3.7), 7.15-7.50 (м, Ph-H, 2'-H, 6'-H), 7.94 (д, 5''-H, $J_{5''-4''}$ 1.84). Спектр ЯМР ^{13}C (d-DMSO) δ_c , м. д.: 70.31 (1'' - C), 70.42 (1'' - C), 70.54 (1'' - C), 70.83 (1'' - C), 74.30 (3 - C), 80.31 (2 - C), 95.44 (6 - C), 95.73 (8 - C), 104.38 (4a - C), 113.07 (2' - C), 114.38 (4'' - C), 114.67 (5' - C), 120.00 (3'' - C), 121.63 (6' - C), 127.18 - 129.00 (Ar - C), 136.67 (1'' - C), 137.07 (1'' - C), 137.53 (1'' - C), 137.56 (1'' - C), 143.37 (1" - C), 148.48 (5" - C), 148.71 (4' - C), 149.46 (3' - C), 156.78 (6" - C), 161.20 (5 - C), 164.30 (8a - C), 165.67 (7 - C), 184.29 (4 - C). Найдено, %: C 75.92; H, 5.02. $\text{C}_{48}\text{H}_{38}\text{O}_9$. Вычислено, %: C 75.98; H, 5.05.

5,7,3',4'-тетрабензил-3-никотиноилдигидрокверцетин (33). Выход 69%. R_f 0,65. Тпл 117 - 119 °C. Спектр ЯМР ^1H (d-DMSO, δ , м. д., J / Гц): 5.05 с (4H, 1'' - H), 5.16 с (4H, 1'' - H), 5.08 с (2H, 2'' - H), 5.17 с (2H, 2'' - H), 5.64 д (1H, 3 - H, $^3J_{3-2}$ 12.4), 6.02 д (1H, 3 - H, $^3J_{2-3}$ 12.4), 6.36 д (1H, 6-H, $^4J_{6-8}$ 1.8), 6.49 д (1H, 8-H, $^4J_{8-6}$ 1.8), 7.05 д (1H, 5'-H, $^3J_{5'-6'}$ 8.3), 7.15 д (1H, 6' - H, $^3J_{6'-5'}$ 8.3), 7.20 - 7.49 (м, Ar - H), 7.55 дд (1H, 5" - H, $^3J_{5''-6''}$ 8.2, $^3J_{5''-4''}$ 3.7), 8.16 д (1H, 6"-H, $^3J_{6''-5''}$ 8.2), 8.78 д (1H, 4"-H, $^3J_{4''-5''}$ 3.7), 8.97 с (1H, 2"-H). Спектр ЯМР ^{13}C (d-DMSO) δ_c , м. д.: 70.34, 70.45, 70.80 (1'' - C), 74.70 (3 - C), 80.30 (2 - C), 95.37 (6 - C), 95.87 (8 - C), 104.33 (4a - C), 114.44 (2' - C), 114.52 (5' - C), 121.50 (6' - C), 124.55 (5" - C), 125.27 (1" - C), 127.17, 129.40 (Ar - C), 136.65 (1' - C), 137.17 (4" - C), 137.49, 137.53 (2'' - C), 148.49 (4' - C), 149.40 (3' - C), 150.64 (2" - C), 154.67 (5" - C), 161.20 (8a - C), 163.66 (5 - C), 164.32 (7" - C), 184.17 (4 - C). Найдено, %: C 76.48; H, 5.05; N (1,80). $\text{C}_{49}\text{H}_{39}\text{NO}_8$. Вычислено, %: C 76.45; H, 5.11; N, 1.82.

5,7,3',4' - тетрабензил - 3 - α - хлорникотинилдигидрокверцетин (34). Выход 55%. R_f 0,5. Тпл 135 - 137 °C. Спектр ЯМР ^1H (d-DMSO, δ , м. д., J / Гц): 5.06 с (4H, 1'' - H), 5.09 с (4H, 1'' - H), 5.08 с (2H, 2'' - H), 5.15 с (2H, 2'' - H), 5.61 д (1H, 3 - H, $^3J_{3-2}$ 12.4), 6.07 д (1H, 3 - H, $^3J_{2-3}$ 12.4), 6.34 д (1H, 6 - H, $^4J_{6-8}$ 1.8), 6.47 д (1H, 8 - H, $^4J_{8-6}$ 1.8), 7.05 д (1H, 5' - H, $^3J_{5'-6'}$ 8.3), 7.12 д (1H, 6' - H, $^3J_{6'-5'}$ 8.3), 7.24 - 7.50 м (Ar - H, 5" - H), 8.16 д (1H, 6" - H, $^3J_{6''-5''}$ 7.3), 8.78 д (1H, 4" - H, $^3J_{4''-5''}$ 5.1). Спектр ЯМР ^{13}C (d - DMSO) δ_c , м. д.: 70.33, 70.42, 70.84 (1'' - C), 74.98 (3 - C), 80.24 (2 - C), 95.34 (6 - C), 95.84 (8 - C), 104.34 (4a - C), 114.51 (2' - C), 114.79 (5' - C), 121.70 (6' - C), 123.83 (5" - C), 125.95 (1" - C), 127.15 - 129.51 (Ar - C), 136.67 (1' - C), 137.08 (4"

- C), 137.52, 137.58 (2'' - C), 148.62 (4' - C), 148.89 (3' - C), 149.52 (2'' - C), 153.43 (5'' - C), 161.21 (8a - C), 162.75 (5 - C), 164.30 (7'' - C), 183.94 (4 - C). Найдено, %: C, 73.01; H, 4.70; Cl, 4.37; N, 1.73. $C_{49}H_{38}ClNO_8$. Вычислено, %: C, 73.17; H, 4.76; Cl, 4.41; N, 1.74; O, 15.91.

3.7 Синтез 3 - ацилпроизводных дигидрокверцетина

Методика синтеза и спектральные описания продуктов **35 - 42** приведены в работе [138].

3 - ацетилдигидрокверцетин (35). 0,304 г (0,43 ммоль) тетрабензилдигидрокверцетина, растворенного в 10 мл ДМФА, и 0,3 г катализатора 5% Pd/BaSO₄ загружали в колбу и пропускали через капилляр H₂ при постоянном перемешивании и нагревании до 60 °C. Затем продукт отфильтровывали от катализатора и отгоняли ДМФА. По данным ТСХ наблюдали два пятна: R_f 0,69 (A), R_f 0,31(A). Смесь делили на колонке, используя систему А и собирали фракции с R_f 0,31. Выход: 0,08 г (54%), T_{пл} 134 - 135 °C, R_f 0,31 (A). Спектр ЯМР ¹H, (d-DMSO, δ, м. д., J / Гц): 1.92 с (3H, 10 - CH₃), 5.35 д (1H, 2 - H ³J₂₋₃ 11.92), 5.78 д (1H, 8 - H, ⁴J₈₋₆ 1.88), 5.81 д (1H, 8 - H, ⁴J₆₋₈ 1.88), 5.91 д (1H, 3 - H, ³J₃₋₂ 11.90), 6.68 м (2H, 2' - H, 5' - H), 6.85 д (1H, 6' - H), 9.06 - 9.12 м (2H, 3' - OH, 4' - OH), 10.97 с (1H, 5 - OH), 11.41с (1H, 7 - OH). Спектр ЯМР ¹³C, (d-DMSO) δ_c, м. д.: 20.71 (9a - C), 72.54 (3 - C), 80.70 (2 - C), 95.96 (6 - C), 96.85 (8 - C), 101.14 (4a - C), 115.39 (2' - C), 115.83 (5' - C), 119.74 (6' - C), 126.77 (1' - C), 145.69 (3' - C), 146.78 (4' - C), 162.87 (5 - C), 163.77 (8a - C), 167.81 (7 - C), 169.32 (9 - C), 192.05 (4 - C). Найдено, %: C, 58.87; H, 4.98. $C_{22}H_{22}O_8$. Вычислено, %: C, 58.96; H, 4.07; O, 36.96.

3 - циклогексаноилдигидрокверцетин (36). 0,3 г (0,39 ммоль) тетрабензилдигидрокверцетина, растворенного в 15 мл ДМФА и 0,3 г катализатора 5 % Pd/BaSO₄ загружали и пропускали через капилляр H₂ при постоянном перемешивании и нагревании до 60 °C. Затем восстановленную смесь продуктов отфильтровывали от катализатора и отгоняли ДМФА. Разделяли смесь с помощью метода колоночной хроматографии, используя систему А, объединяли фракции с R_f

0,48. Выход: 0,106 г (71%), $T_{пл}$ 142 – 144 °C, R_f 0,48 (А). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д., (d-DMSO, δ , м. д., J / Гц): 1.10 - 1.19 м (6H, 12 - CH₂, 13 - CH₂), 1.44 - 1.47 м (4H, 11 - CH₂), 2.45 - 2.46 м (1H, 10 - CH), 5.35 д (1H, 2 - H, $^3J_{2-3}$ 12.36), 5.88 д (1H, 8 - H, $^4J_{8-6}$ 2.28), 5.90 д (1H, 6 - H, $^4J_{6-8}$ 2.28), 6.69 - 6.70 м (2H, 5' - H, 6' - H), 6.84 д (1H, 2' - H, $^5J_{2'-5'}$ 1.36), 7.33 д (1H, 3 - H, $^3J_{3-2}$ 11.92), 9.05 - 9.10 м (2H, 3' - OH, 4' - OH), 10.97 с (1H, 5 - OH), 11.41 с (1H, 7 - OH). Спектр ЯМР ^{13}C , (d-DMSO) δ_c , м. д.: 25.23 (13 - C), 25.50 (12 - C), 28.91 (11 - C), 42.74 (10 - C), 74.41 (3 - C), 81.92 (2 - C), 94.85 (6 - C), 95.71 (8 - C), 100.64 (4a - C), 114.15 (2' - C), 116.74 (5' - C), 120.38 (6' - C), 129.02 (1' - C), 145.91 (3' - C), 146.23 (4' - C), 163.62 (8a - C), 163.81 (5 - C), 164.94 (7 - C), 174.37 (9 - C), 184.99 (4 - C). Найдено, %: C, 63.71; H, 5.32. $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_8$. Вычислено, %: C, 63.76; H, 5.35; O, 30.89.

3 - (n - нитробензоил)дигидрокверцетин (37). 0,56 г (0,7 ммоль) продукта **30**, растворенного в ДМФА и 0,3 г катализатора 5% Pd/BaSO₄ загружали в колбу. При перемешивании и небольшом нагревании до 60 °C пропускали водород в течение двух часов. Полученную смесь продуктов отделяли фильтрованием от катализатора. Продукт выделяли с помощью колоночной хроматографии в системе Б, объединяя фракции с R_f 0,45. Выход: 0,18 г (59%), $T_{пл}$ 121 – 122 °C, R_f 0,45 (Б). Спектр ЯМР ^1H , (d-DMSO, δ , м. д., J / Гц): 5.89 м (2H, 6 - H, 8 - H, $^4J_{6-8;8-6}$ 7.32), 6.01 д (1H, 2 - H, $^3J_{2-3}$ 12.36), 6.48 д (1H, 12 - H, J 8.68), 6.63 д (1H, 6' - H, $^3J_{6'-8'}$ 1.36), 6.73 д (1H, 5' - H, $^5J_{5'-2'}$ 1.36), 6.87 д (1H, 2' - H, $^5J_{2'-5'}$ 1.36), 7.45 д (1H, 3-H $^3J_{3-2}$ 12.36), 7.89 д (1H, 11 - H, J 8.68), 9.01 - 9.09 м (2H, 3' - OH, 4' - OH), 11.05 с (1H, 5 - OH), 11.44 с (1H, 7 - OH). Спектр ЯМР ^{13}C , (d-DMSO) δ_c , м. д.: 73.72 (3 - C), 84.51 (2 - C), 94.44 (8 - C), 95.12 (6 - C), 100.57 (4a - C), 114.60 (5' - C), 114.81 (12 - C), 115.79 (2' - C), 119.97 (6' - C), 120.14 (10 - C), 129.11 (1' - C), 130.73 (11 - C), 145.90 (3' - C), 146.22 (4' - C), 152.65 (13 - C), 163.56 (8a - C), 163.81 (5 - C), 166.36 (7 - C), 167.26 (9 - C), 185.24 (4 - C). Найдено, %: C, 58.23; H, 3.22; N, 3.01. $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{NO}_{10}$. Вычислено, %: C, 58.28; H, 3.33; N, 3.09; O, 35.29.

Общая методика синтеза продуктов 39 - 41

В колбе на 50 мл растворили 0,357 ммоль 5,7,3',4' - тетрабензил - 3 - ацил производного ДГК в 25 мл ДМФА. Далее к раствору добавляли 0,5 г. катализатора 5 % Pd/BaSO₄. Колбу продували водородом. Реакционную смесь нагревали до 60 °C и пропускали водород при интенсивном перемешивании в течение двух часов. За ходом реакции следили методом ТСХ. После пропускания водорода реакционную смесь охлаждали, отфильтровывали катализатор, ДМФА отгоняли до 1 мл, после чего раствор выливали в 15 мл ледяной воды. Далее выпавший осадок промывали 15 раз холодной дистиллированной водой, отфильтровывали и сушили на вакууме (1 мм. рт. ст.) при 60 °C.

3 - (2 - фуроил)дигидрокверцетин (39). Выход 0,14 г (97%), белый порошок, T_{пл} 108 – 110 °C, R_f 0,3, бензол : диоксан, 5 : 1. ЯМР ¹H спектр (d-DMSO, δ, м. д., J / Гц): 5.5 д (1H, 3 - H, ³J₃₋₂ 11.9), 5.91 д (1H, ³J₈₋₆ 2.28), 5.93 д (1H, ³J₆₋₈ 2.28), 6.05 д (1H, 2 - H, ³J₂₋₃ 11.9), 6.63 - 6.5 м (2H, 5' - H, 4" - H), 6.75 дд (1 - H, 6' - H, ³J_{5'-6'} 8.3, ⁴J_{6'-2'} 1.9), 7.23 д (1H, 3" - H, ³J_{3"-4"} 4.12), 7.95 д (1 - H, 5" - H, ³J_{5"-4"} 0.9), 9.03 с (1H, 4 - OH), 9.12 с (1H, 3 - OH), 11.01 с (1H, 5 - OH), 11.34 с (1H, 7 - OH). Спектр ЯМР ¹³C, (d-DMSO) δ_c, м. д.: 72.33 (3 - C), 80.20 (2 - C), 95.43 (6 - C), 96.41 (8 - C), 100.56 (4a - C), 112.47 (4" - C), 114.92 (2' - C), 115.23 (5' - C), 119.23 (3" - C), 119.59 (6' - C), 126.13 (1' - C), 142.48 (2" - C), 145.10 (4" - C), 146.23 (3' - C), 148.29 (4' - C), 156.14 (6" - C), 162.42 (8a - C), 163.19 (5 - C), 167.33 (7 - C), 191.01 (4 - C). Найдено, %: C, 60.20; H, 3.48. C₂₀H₁₄O₉. Вычислено, %: C, 60.31; H, 3.54; O, 36.15.

3 - никотиноилдигидрокверцетин (40). Выход 0,13 г (89%), белый порошок, T_{пл} 175 – 177 °C, R_f=0,7 (бензол/диоксан 3/1). Спектр ЯМР ¹H (d-DMSO, δ, м. д., J / Гц): 5.56 д (1H, 3 - H, ³J₃₋₂ 11.9), 5.90 д (1H, ³J₈₋₆ 1.8), 5.92 д (1H, ³J₆₋₈ 1.8), 6.15 д (1H, 2 - H, ³J₂₋₃ 11.9), 6.65 д (1H, 5' - H, ³J_{5'-6'} 8.3), 6.81 дд (1 - H, 6' - H, ³J_{6'-5'} 8.3, ⁴J_{6'-2'} 1.9), 6.95 д (1H, 2' - H, ⁴J_{2'-6'} 1.9), 7.52 дд (1H, 5" - H, ³J_{5"-4"} 8.04, ³J_{5"-6"} 3.28), 8.17 дд (1 - H, 4" - H, ³J_{4"-5"} 8.04, ⁴J_{4"-6"} 1.5), 8.78 дд (1H, 6" - H, ³J_{6"-5"} 3.28, ⁴J_{6"-4"} 1.48), 8.95 с (1H, 2 - H), 9.02 с (1H, 4 - OH), 9.09 с (1H, 3 - OH), 11.33 с (1H, 5 - OH), 11.57 с (1H, 7 - OH). Спектр ЯМР ¹³C (d - DMSO), δ, м.д.: 72.02(3 - C), 83.60 (2 - C), 95.44 (8 - C), 96.05 (6 - C), 100.97 (4a - C), 115.59,

(5' - C), 115.78 (2' - C), 119.96 (6' - C), 128.50 (3" - C), 133.61 (1' - C), 135.43 (6" - C), 145.40 (4' - C), 146.22 (3' - C), 151.04 (2" - C), 153.90 (4" - C), 163.06 (9 - C), 166.37 (5 - C), 167.25 (7 - C), 170.99 (7" - C), 198.30 (4 - C). Найдено, %: C, 61.58; H, 3.63; N, 3.40. $C_{21}H_{15}NO_8$. Вычислено, %: C, 61.62; H, 3.69; N, 3.42; O, 31.27.

3 - (2 - хлорникотиноил)дигидрокверцетин (41). Выход 0,15 г (93%), белый порошок, $T_{\text{пл}}$ 105 - 107 °C, R_f 0,42, бензол : диоксан 3 : 1. Спектр ЯМР 1H (d-DMSO, δ, м. д., J / Гц): 5.51 д (1H, 3 - H, $^3J_{3-2}$ 11.9), 5.91 д (1H, $^3J_{8-6}$ 1.8), 5.93 д (1H, $^3J_{6-8}$ 1.8), 6.15 д (1H, 2 - H, $^3J_{2-3}$ 11.9), 6.70 д (1H, 5' - H, $^3J_{5'-6'}$ 8.3), 6.79 - 6.81 дд (1 - H, 6' - H, $^3J_{6'-5'}$ 8.3, $^4J_{6'-2'}$ 1.9), 6.95 д (1H, 2' - H, $^4J_{2'-6'}$ 1.9), 7.51 дд (1H, 5" - H, $^3J_{5"-4"}$ 7.8, $^3J_{5"-6"}$ 4.5), 8.01 дд (1 - H, 4" - H, $^3J_{4"-5"}$ 7.3, $^4J_{4"-6"}$ 1.8), 8.55 дд (1H, 6" - H, $^3J_{5"-6"}$ 4.6, $^4J_{6"-4"}$ 1.8), 9.07 с (1H, 4 - OH), 9.15 с (1H, 3 - OH), 11.03 с (1H, 5 - OH), 11.30 с (1H, 7 - OH). Спектр ЯМР ^{13}C (d - DMSO), δ, м.д.: 73.87 (3 - C), 80.66 (2 - C), 95.99 (6 - C), 96.98 (8 - C), 101.18 (4a - C, 2' - C) 115.16, (5' - C) 115.82, (6' - C) 120.02, 123.83 (4" - C), 125.85 (1' - C), 126.58 (3" - C), 140.84 (5" - C), 145.78 (4' - C), 146.92 (3' - C), 153.48 (6" - C), 162.83 (8a - C), 163.04 (5 - C), 163.74 (7 - C), 167.92 (7" - C), 191.16 (4 - C). Найдено, %: C, 56.77; H, 3.12; Cl, 7.92; N, 3.11. $C_{21}H_{14}ClNO_8$. Вычислено, %: C, 56.83; H, 3.18; Cl, 7.99; N, 3.16; O, 28.84.

3 - ацетил - 5,7,3',4' - тетра - α - хлорникотиноилдигидрокверцетин (42). 0,05 г (0,14 ммоль) 3 - ацетилдигидрокверцетина и 0,13 г (0,72 ммоль) хлорангидрида 2 - хлорникотиновой кислоты растворили в 5 мл диоксана и добавили 0,5 мл пиридина. Реакцию проводили при постоянном перемешивании в течение 2 - х часов. Затем отфильтровывали осадок, растворитель отгоняли, а образовавшееся масло растворяли в этилацетате и обратывали 5% водным раствором $NaHCO_3$ 5 раз в течение 30 минут. Далее промывали дистиллированной водой 3 раза. Вещество концентрировали и хроматографировали (система Б) затем сушили в вакууме (1 мм. рт.ст.) до порошкообразного состояния. Выход: 0,05г (43%), $T_{\text{пл}}$ 118 - 119 °C, R_f 0,45(A). Спектр ЯМР 1H , (d-DMSO, δ, м. д., J / Гц): 2.06 с (3H, CH_3 , 9H), 5,59 д (1H, 2 - H, $^3J_{2-3}$ 12.36), 5.74 д (1H, 3 - H, $^3J_{2-3}$ 12.36), 6.94 д (1H, 3 - H, $^3J_{3-2}$ 1.84), 7.08 с (1H, 6' - H), 7.25 м (2H, 2' - H, 5' - H), 7.35 д (1H, 6 - H $^4J_{6-8}$ 2.72), 7.44 - 7.55 м (4H, 14 - H), 8.33 - 8.35 м (4H, 15 - H), 8.55 - 8.60 м (4H, 13 - H).

Спектр ЯМР ^{13}C (d - DMSO), δ , м.д.: 20.47 (-CH₃ - C), 73.24 (3 - C), 80.50 (2 - C), 109.55 (6 - C, 8 - C), 111.05 (4a - C), 122.45 (16 - C), 124.90 - 126.25 (2' - C, 5' - C, 6' - C), 134.45 (12 - C, 1' - C), 141.22 – 141.79 (3' - C, 4' - C), 142.74 (15 - C), 150.91 (13 - C), 152.89 (5 - C), 156.17 (7 - C), 161.51 (14 - C), 162.06 (11 - C), 162.45 (8a - C), 169.23 (9 - C), 184.96 (4 - C). Найдено, %: C, 54.38; H, 2.46; Cl, 15.58; N, 6.12. $\text{C}_{41}\text{H}_{22}\text{Cl}_4\text{N}_4\text{O}_{12}$. Вычислено, %: C, 54.45; H, 2.45; Cl, 15.68; N, 6.19; O, 21.23.

3.8 Избирательное ацилирование дигидрокверцетина N - ацилзащищенными аминокислотами

Методика синтеза и спектральные описания продуктов **43 - 45** приведены в работе [140].

7 - O - (N - бензоилвалил)дигидрокверцетин (43). 0,81 г ДГК (2,66 ммоль) и 0,57 г бензоилвалина (2,6 ммоль) растворяли в 20 мл диоксана. К смеси добавляли 0,854 г дициклогексилкарбодииимида (4,15 ммоль) и каталитическое количество 4 - диметиламинопиридина при постоянном перемешивании. Смесь перемешивали в течение 3 - х часов. Затем реакционную смесь охлаждали до 5 – 10 °C в течение 72 ч. Контроль реакции проводили с помощью метода ТСХ. Осадок отфильтровывали и промывали диоксаном. Отфильтрованный раствор делили на колонке, используя систему А. Выход: 0,49 г (37,4%), $T_{\text{пл}}$ 125 - 127 °C, R_f 0,6 (А), R_f 0,9 (Б). Спектр ЯМР ^1H , (d-DMSO, δ , м. д., J / Гц): 0.95 д (6H, 12 - CH₃, 13 - CH₃ 3J 12.36), 2.47 м (1H, 11 - CH), 4.28 м (1H, 4a - CH), 4.62 д (1H, 3 - H 3J 12.36), 5.07 д (1H, 2 - H 3J 12.36), 5.84 с (1H, 3 - OH), 5.89 д (1H, 8 - H 4J 2.28), 5.91 д (1H, 6 - H 4J 2.28 Гц), 6.93 - 7.04 м (2H, 5' - H, 6' - H), 7.14 д (1H, 2' - H, $^5J_{2' - 5'}$ 1.36), 7.45 - 7.88 м (5H, 17 - H, 18 - H, 19 - H), 8.54 д (1H, NH), 8.75 м (2H, 3' - OH, 4' - OH), 11.87 с (1H, 5 - OH). Спектр ЯМР ^{13}C (d - DMSO), δ , м.д.: 19.31 (12 - C), 19.73 (13 - C), 33.92 (11 - C), 58.88 (10 - C), 72.10 (3 - C), 82.93 (2 - C), 95.61 (8 - C), 96.67 (6 - C), 100.97 (4a - C), 116.92 (2' - C), 119.41 (5' - C), 123.22 (6' - C), 128.19 (1' - C), 128.85 (18 - C), 132.11 (17 - C), 134.56 (19 - C), 138.93 (16 - C), 149.16 (3' - C), 149.81 (4' - C), 163.82 (5 - C), 163.85 (8a - C), 167.28 (7 - C), 167.84 (15 - C), 198.10 (4 - C). Найдено, %: C, 63.83; H, 4.89; N, 2.73.

$C_{27}H_{25}NO_9$. Вычислено, %: C, 63.90; H, 4.97; N, 2.76; O, 28.37.

7 - O - (бензоилглицил)дигидрокверцетин (44). 0,75 г дигидрокверцетина (2,5 ммоль) и 0,44 г бензоилглицина (2,46 ммоль) растворяли в 25 мл ДМФА при постоянном перемешивании добавляли 0,69 г дициклогексилкарбодииамида (3,35 ммоль) и 4 - диметиламинопиридина. Перемешивали 2 часа при 5 - 10 °C и оставляли на ночь при 5 - 8 °C. К смеси добавляли в 120 мл дихлорметана, выпавший осадок отфильтровывали, удаляли растворитель. Затем продукт перекристаллизовывали из этанола. Выход: 0,38 г (33,2%), $T_{пл}$ 139 - 141 °C, R_f 0,4 (A), R_f 0,8 (Б). Спектр ЯМР 1H , δ, м.д. (d-DMSO, δ, м. д., J / Гц): 3.72 д (2H, 10 - H), 4.55 д (1H, 3 - H $^3J_{3-2}$ 12.36), 4.97 д (1H, 2 - H $^3J_{2-3}$ 12.36), 5.87 с (1H, 3 - OH), 5.92 - 5.93 м (2H, 8 - H, 6 - H), 6.72 - 6.74 м (2H, 5' - H, 6' - H), 6.89 д (1H, 2' - H $^5J_{2'-5'}$ 1.36), 7.41 - 7.49 м (3H, 15 - H, 16 - H), 7.83 д (2H, 14 - H J 12.36), 8.77-8.79 м (2H, 3' - OH, 4' - OH), 8.78 м (1H, NH), 11.88 с (1H, 5 - OH). Спектр ЯМР ^{13}C (d - DMSO), δ, м.д.: 42.10 (-CH₂ - C), 72.12 (3 - C), 82.93 (2 - C), 95.61 (8 - C), 96.67 (6 - C), 100.92 (4a - C), 115.73 (2' - C), 117.42 (5' - C), 119.98 (6' - C), 127.60 (1' - C), 128.86 (14 - C), 129.12 (15 - C), 131.57 (16 - C), 133.94 (13 - C), 145.17 (3' - C), 146.82 (4' - C), 163.83 (5 - C), 163.86 (8a - C), 167.03 (12 - C), 167.29 (7 - C), 172.22 (9 - C), 198.11 (4 - C). Найдено, %: C, 59.27; H, 5.14; N, 3.11. $C_{22}H_{23}NO_9$. Вычислено, %: C, 59.32; H, 5.20; N, 3.14; O, 32.33.

7 - O - (4 - N - ацетиламинобензоил)дигидрокверцетин (45). 1 г таксифолина (3,3 ммоль), 0,6 г 4 - ацетаминобензойной кислоты (5 ммоль) и 0,9 г дициклогексилкарбодииамида (4,4 ммоль) растворяли в 30 мл абсолютного диоксана. Реакционную смесь нагревали при 60 - 70 °C в течение 15 мин, затем добавляли каталитическое количество 4 - диметиламинопиридина и продолжали перемешивание в течение 6 часов. Оставляли смесь на 12 часов. Далее реакционную смесь нагревали при 60 °C в течение 6 часов. После её охлаждали и отфильтровывали выпавший осадок, а раствор упаривали и хроматографировали на колоке (система Б). Выход: 0,41 г (26,72 %), $T_{пл}$ 145 - 147 °C, R_f 0,3 (Б), R_f 0 (А). Спектр ЯМР 1H , δ, м.д. (d-DMSO, δ, м. д., J / Гц): 2.03 с (3H, 16 - CH₃), 4.47 д (1H, 3 - H, 3J 12.36), 4.95 д (1H, 2 - H, 3J 12.36), 5.74 с (1H, 3 - OH), 5.83 д (1H, 8 - H, $^4J_{8-}$

₆ 2.28), 5.91 д (1H, 6 - H, ³J₆₋₈ 2.28), 6.74 м (2H, 5' - H, 6' - H), 6.89 д (1H, 2' - H ⁵J_{2'-5'} 1.36), 7.65 д (2H, 11 - H, ³J 12.36), 7.84 д (2H, 12 - H, J 12.36), 9.01–9.04 м (2H, 3' - OH, 4' - OH), 10.19 с (1H, -NH), 11.88 с (1H, 5 - OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 24.64 (16 - C), 72.12 (3 - C), 82.78 (2 - C), 95.58 (8 - C), 96.59 (6 - C), 101.01 (4a - C), 115.66 (2' - C), 115.88 (5' - C), 119.97 (6' - C), 118.73 (11 - C), 125.44 (4a - C), 127.59 (1' - C), 130.93 (12 - C), 143.84 (13 - C), 145.46 (3' - C), 146.28 (4' - C), 163.82 (5 - C), 163.85 (8a - C), 167.31 (7 - C), 167.54 (15 - C), 169.47 (9 - C), 198.30 (4 - C). Найдено, %: C, 61.88; H, 4.05; N, 2.93. C₂₄H₁₉NO₉. Вычислено, %: C, 61,94; H, 4,11; N, 3,01; O, 30,94.

3.9 Синтез гетероциклических аммониевых солей на основе хлорацетилированных производных дигидрокверцетина

Методика синтеза и спектральные описания продуктов **46 - 51** приведены в работе [151].

Пентахлорацетилдигидрокверцетин (46). К растворенному 0,3 г таксифолина в 5 мл диоксана попаременно в течение 15 минут добавляли хлорангидрид хлоруксусной кислоты (0,44 мл в 3 мл диоксана) и пиридин (0,44 мл в 3 мл диоксана). Через 12 часов выпавший осадок отфильтровывали, а фильтрат упаривали до маслообразного состояния и пропускали через колонку (система Б). Объединенные фракции сушили. Далее высушенный остаток растворяли в 1 мл бензола и высаживали в 20 мл гексана. Выпавший порошок сушили в вакууме (1мм. рт. ст.). Т_{пл} 83 - 85 °C. Выход 79 %. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м. д., J / Гц), δ, м. д.: 7.45 д (1H, 5' - H, ³J_{5'-6'} 8.72), 7.35 - 7.38 м (2H, 6' - H, 2' - H), 6.91 с (1H, 6 - H), 6.73 с (1H, 8 - H), 5.65 д (1H, 3 - H, ³J₃₋₂ 12.36), 4.30 – 4.51 м (10H, - CH₂ -). Спектр ЯМР ¹³C, (CDCl₃), δ, м. д.: 183.79 (4 - C), 165.86 (7' - C), 165.78 (7' - C), 164.75 (7' - C), 164.65 (7' - C), 164.57 (7' - C), 162.30 (8a - C), 156.15 (7 - C), 150.93 (5 - C), 142.35 (3' - C), 141.49 (4' - C), 133.73 (1' - C), 128.43 (6' - C), 126.00 (5' - C), 123.93 (2' - C), 111.28 (4a - C), 110.43(6 - C), 109.53 (8 - C), 80.03 (3 - C), 74.26 (2 - C), 40.49 - 40.99 (-CH₂ -). Найдено (%):C, 43.65; H, 2.40; Cl, 25.71. C₂₅H₁₇Cl₅O₁₂. Вычислено (%):C,

43.73; H, 2.50; Cl, 25.82; O, 27.96.

3-хлорацетил - 5,7,3',4' - тетрабензилдигидрокверцетин (47). К 2,2 г 3 - гидрокситетрабензилдигидрокверцетина, растворенного в 100 мл бензола, попеременно добавляли хлорангидрид хлоруксусной кислоты (0,4 мл в 3 мл диоксана) и пиридин (0,4 мл в 3 мл диоксана) и перемешивали при 80 °C в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры полученный раствор отфильтровывали. Фильтрат далее упаривали до маслообразного состояния. Полученное масло перекристаллизовывали из 50 мл бензола с добавлением гексана (до помутнения). Выпавший порошок белого цвета отфильтровывали и сушили в вакууме (1 мм. рт. ст.), T_{пл} 135 – 137 °C. Выход 64%. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м. д., J / Гц): 7.27 - 7.52 м (20H, - Bn), 7.05 д (1H, 2' - H, ⁴J_{2' - 5'} 1.4), 7.01 дд (1H, 5' - H, ³J_{5' - 6'} 8.25, ⁴J_{5' - 2'} 1.4), 6.95 д (6' - H, ³J_{6' - 5'} 8.25), 6.24 д (1H, 6 - H, ⁴J_{6 - 8} 1.8), 6.1д (1H, 8 - H, ⁴J_{8 - 6} 1.8), 5.67 д (1H, 3 - H, ³J_{3 - 2} 11.92), 5.23 д (1H, 2 - H, ³J_{2 - 3} 11.92), 5.16 – 5.22 м (6H, - CH₂Bn), 5.02 с (2H, - CH₂Bn), 4.07 д (1H, - CH₂ - Cl, ²J_{H - H} 15.12), 3.87 д (1H, - CH₂ - Cl, ²J_{H - H} 15.12). Спектр ЯМР ¹³C, (CDCl₃), δ, м. д.: 183.68 (4 - C), 166.09 (7 - C), 165.64 (- C(=O)CH₂Cl), 164.21 (5 - C), 161.38 (8a - C), 149.95 (3' - C), 148.99 (4' - C), 137.02 (1" - C - Bn), 136.11 (1" - C - Bn), 135.60 (1' - C), 126.74 – 128.87 (C - Ph - CH₂), 120.96 (6' - C), 114.74 (5' - C), 113.92 (2' - C), 104.59 (4a - C), 95.69 (8 - C), 94.83 (6 - C), 80.76 (2 - C), 74.83 (3 - C), 71.38 (- CH₂ - Ph), 71.20 (- CH₂ - Ph), 70.59 (- CH₂ - Ph), 70.53 (- CH₂ - Ph), 40.56 (- CH₂ - Cl). Найдено (%):C, 72.83; H, 4.99; Cl, 4.68. C₄₅H₃₇ClO₈. Вычислено (%):C, 72.92; H, 5.03; Cl, 4.78; O, 17.27.

5-хлорацетил - 3,7,3',4' - тетраацетилдигидрокверцетин (48). К растворенному в 15 мл бензола 0,4 г 5 - гидрокситетраацетилдигидрокверцетина добавляли пиридин (0,16 мл в 1 мл бензола) и хлорангидрид хлоруксусной кислоты (0,16 мл в 1 мл бензола). Реакцию проводили 24 часа при комнатной температуре (TCX контроль). Выпавший гидрохлорид пиридина отфильтровывали. Растворитель и небольшой избыток хлорацетил хлорида отгоняли при 80 °C (15 мм. рт. ст.) и полученное масло хроматографировали используя систему бензол : диоксан (7 : 1). Полученный маслообразный продукт растворяли в минимальном количестве бензола и высаживали из гексана. Выпавший белый порошок

отфильтровывали и сушили в вакууме 1мм. рт. ст. $T_{пл}$ 92 - 94 °С. Выход 69 %. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м. д., J / Гц): 7.38 дд (1H, 5' - H, $^3J_{5'-6'}$ 8.72, $^5J_{5'-2'}$ 2.28), 7.25 - 7.28 м (2H, 6' - H, 2' - H), 6.82 д (1H, 6 - H, $^4J_{6-8}$ 1.84), 6.65 д (1H, 8 - H, $^4J_{8-6}$ 1.84), 5.64 д (1H, 3 - H, $^3J_{3-2}$ 12.36), 5.41 д (1H, 2 - H, $^3J_{2-3}$ 12.36), 4.51 д (1H, - CH_2Cl , $^2J_{\text{H}-\text{H}}$ 15.6), 4.40 д (1H, - CH_2Cl , $^2J_{\text{H}-\text{H}}$ 15.6), 2.28 – 2.31 м (12H, - CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C , (CDCl_3), δ , м. д.: 185.10 (4 - C), 169.21 (7' - C), 168.05 (7' - C), 168.05 (7' - C), 167.85 (7' - C), 165.77 (8' - C), 162.43(8a - C), 156.4 (7 - C), 150.70 (5 - C), 143.04 (4' - C), 142.20 (3' - C), 133.41 (1' - C), 125.45 (6' - C), 123.95 (5' - C), 122.92 (2' - C), 111.36 (4a - C), 110.10 (6 - C), 109.69 (8 - C), 80.51 (2 - C), 73.08 (3 - C), 41.05 (CH_2Cl), 21.24 (- CH_3), 20.75 (- CH_3), 20.38 (- CH_3). Найдено (%):C, 54.61; H, 3.77; Cl, 6.37. $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{ClO}_{12}$. Вычислено (%):C, 54.71; H, 3.86; Cl, 6.46; O, 34.98.

Пента-N-морфолиноацетатдигидрокверцетин гидрохлорид (49). 0,2 г пентахлорацетилдигидрокверцетина растворили в 5 мл бензола. К полученному раствору добавили морфолин (0,3 мл в 3 мл бензола). Через 30 минут наблюдалось выпадение осадка. Через 2 часа выпавший белый осадок отфильтровывали, промывали бензолом и сушили в вакууме над пятиокисью фосфора (1мм. рт. ст.). $T_{пл}$ 101 – 102 °С. Выход 55%. Спектр ЯМР ^1H (d - DMSO, δ , м. д., J / Гц), δ , м. д.: 6.65 м (3H, 2' - H, 5' - H, 6' - H), 5.97д (1H, 6 - H, $^4J_{6-8}$ 2.28) 5.87д (1H, 8 - H, $^4J_{8-6}$ 2.28), 5.85д (1H, 3 - H, $^3J_{3-2}$ 11.92),), 5.34д (1H, 2 - H, $^3J_{2-3}$ 11.92), 3.41 - 3.69м (20 - H, 3" - H). 2,92 - 2.98 м (10H, - CH_2-) 2.21 - 2.57 м (20H, 2" - H). Спектр ЯМР ^{13}C , (CDCl_3), δ , м. д.: 191.47 (4 - C), 168.94 (7' - C), 168.82 (7' - C), 167.83 (7' - C), 163.75 (7' - C), 162.88 (7' - C), 162.74(8a - C), 159.14 (7 - C), 153.95 (5 - C), 146.88 (4' - C), 145.73 (3' - C), 126.67 (1' - C), 119.81 (6' - C), 115.88 (5' - C), 115.69 (2' - C), 100.78 (4a - C), 97.15 (6 - C), 96.23 (8 - C), 80.71 (2 - C), 72.56 (3 - C), 66.86 (3" - C), 66.59 (3" - C), 66.49 (3" - C), 66.49 ($\text{C}^{3''}$), 61.15 (- CH_2-), 59.08 (- CH_2-), 53.43 (- CH_2-), 53.00 (- CH_2-), 52.62 (- CH_2-), 46.31 (2" - C), 43.77 (2" - C), 43.77 (2" - C), 43.77 (2" - C), 42.14 (2" - C). Найдено (%):C, 48.05; H, 5.49; Cl, 15.73; N, 6.17. $\text{C}_{45}\text{H}_{62}\text{Cl}_5\text{N}_5\text{O}_{17}$. Вычислено (%):C, 48.16; H, 5.57; Cl, 15.80; N, 6.24; O, 24.24.

3,7,3',4'-тетраацетил-5-N-морфолиноацетатдигидрокверцетин гидрохлорид (50). 0,2 г 3,7,3',4'-тетраацетил-5-хлорацетилдигидрокверцетина

растворили в 5 мл бензола и к полученному раствору по каплям добавляли морфолин (0,05 мл а в 0,5 мл бензола). Через 37 минут наблюдалось выпадение масла. Реакцию проводили в течение 24 - х часов. Раствор удаляли, выпавшее масло промывали бензолом и сушили в вакууме над пятиокисью фосфора (1мм. рт. ст.). Выход 41%. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м. д., J / Гц): 6.62 – 6.68 (3Н, 2' - Н, 5' - Н, 6' - Н), 5.97д (1Н, 6 - Н, $^4J_{6-8}$ 2.28), 5.87 д (1Н, 8 - Н, $^4J_{8-6}$ 2.28). 5.85д (1Н, 3 - Н, $^3J_{3-2}$ 11.92), 5.34 д (1Н, 2 - Н, $^3J_{2-3}$ 11.92), 3.57 – 3.62 м (4Н, 3" - Н), 3.46 - 3.57 м (4Н, 2" - Н), 3.35 – 3.38 м (2Н, - CH_2-), 2.85 (6Н, - CH_3), 2.46 (3Н, - CH_3), 1.94 (3Н, - CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C , (CDCl_3), δ , м. д.: 191.48 (4 - C), 169.35 (7' - C), 169.16 (7' - C), 168.99(7' - C), 163.81 (7' - C), 162.85 (8' - C), 146.78 (8a - C), 145.71(7 - C), 145.57 (5 - C), 126.87 (1' - C), 119.66 (6' - C), 115.88(5' - C), 115.44 (2' - C), 100.70 (4a - C), 97.17(6 - C), 96.35(8 - C), 80.64 (2 - C), 72.54 (3 - C). 66.61 (- CH_2), 65.59 (3" - C), 44.69 (2" - C), 21.53 (- CH_3), 20.80 (- CH_3), 20.72 (- CH_3). Найдено (%): C, 54.67; H, 4.71; Cl, 5.52; N, 2.18. $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{ClNO}_{13}$. Вычислено (%):C, 54.77; H, 4.75; Cl, 5.57; N, 2.20; O, 32.70.

5,7,3',4' - тетрабензил - 3 - N-морфолиноацетатдигидрокверцетин гидрохлорид (51). К 0,2 г 5,7,3',4' - тетрабензилдигидрокверцетин - 3 - хлорацетила, растворенного в 5 мл бензола, по каплям добавляли раствор морфолина (0,07 мл в 0,5 мл бензола). Практически моментально наблюдалось выпадение масла. Реакцию проводили в течение 24 - х часов. Раствор удаляли, выпавшее масло промывали бензолом и растирали до порошкообразного состояния в гексане, сушили в вакууме над пятиокисью фосфора (1мм. рт. ст). $T_{\text{пл}}$ 175 - 177 °C. Выход 52%. Спектр ЯМР ^1H , (d - DMSO, δ , м. д., J / Гц): 7.28 - 7.53 м (20Н, Ph - CH_2-), 6.93 - 7.12 м (3Н, 2' - Н, 5' - Н, 6' - Н), 6.23 д (1Н, 6 - Н, $^4J_{6-8}$ 2.28), 6.18 д (1Н, 8 - Н, $^4J_{8-6}$ 2.28), 6.20 д (1Н, 3 - Н, $^3J_{3-2}$ 12.36), 5.27 (1Н, 2 - Н, $^3J_{2-3}$ 12.36), 5.12 - 5.23 (8Н, - CH_2Ph), 3.78 - 4.07 м (4Н, 3" - Н), 3.32 - 3.41 м (2Н, - CH_2-), 2.54 - 2.32 м (4Н, 2" - Н). Спектр ЯМР ^{13}C , (d - DMSO, δ_c , м. д.): 195.54 (4 - C), 165.77 (7' - C), 164.25 (7 - C), 163.34 (8a - C), 161.38 (5 - C), 150.08 (3' - C), 149.07 (4' - C), 136.95 (Bn(1 - C)), 136.95 (Bn(1 - C)), 136.08 (1 - C), 135.53 (1 - C), 126.57 - 128.88 (Bn -), 121.19 (6' - C), 114.43 (5' - C), 113.85 (2' - C), 105.43 (4a - C), 95.82 (6

- C), 94.96 (8 - C), 81.98 (2 - C), 71.40 (3 - C), 71.11 (-CH₂ - Ph), 70.62 (-CH₂ - Ph), 65.74 (-CH₂), 65.57 (3" - C), 51.46 (2" - C). Найдено (%):C, 71.01; H, 5.52; Cl, 4.21; N, 1.64. C₄₉H₄₆ClNO₉. Вычислено (%):C, 71.05; H, 5.60; Cl, 4.28; N, 1.69; O, 17.38.

5,7,3',4'-тетрабензил-3-N-пиперициноацетатдигидрокверцетин (52). 0,35 г 3-хлорацетилтетрабензилдигидрокверцетина растворяли в 15 мл этилацетата при интенсивном перемешивании и 50 °C. К образовавшемуся раствору по каплям добавляли 0,12 мл пиперицина, растворенного в 3 мл этилацетата. Наблюдалось покраснение реакционной смеси и далее изменение окраски на светло - желтую. Через 5 минут раствор начинал мутнеть. По данным ТСХ реакция проходила не полностью через 5 часов. После 72 часов из раствора наблюдали выпадение 0,2 г осадка, который отфильтровывали и промывали водой и затем ацетоном, после чего сушили. Из этилацетатного фильтрата отгонялся этилацетат и оразовавшееся масло растворяли в 0,7 мл ацетона и высаживали в 7 мл воды. Выпадал маслянистый осадок, который также сушили. Первый выпавший осадок представлял продукт реакции. Выход 51,3%. T_{пл.} 163 - 165 °C, R_f 0,3 (бензол : диоксан 7 : 1). Спектр ЯМР ¹H (d - DMSO, δ, м. д., J / Гц): 1.1 - 2.3 м (12H, 1" - H, 2" - H, 3" - H, 2H, -CH₂-) 5.12 - 5.23 м (8H, -CH₂Ph), 5.25 д (1H, 2 - H; ³J_{2 - 3} 11.92), 5.65 д (1H, 3 - H, ³J_{3 - 2} 11.92), 6,18 д (1H, 6 - H; ⁴J_{6 - 8} 2.28), 6.24д (1H, 8 - H, ⁴J_{8 - 6} 2.28), 7.25 - 7.53 (20H, Ph - H). Найдено: C, 76.08; H, 6.04; N, 1.72. C₅₀H₄₇NO₈. Вычислено: C, 76.03; H, 6.00; N, 1.77; O, 16.20.

5,7,3',4'-тетрабензил-3-N-морфолиноацетатдигидрокверцетин (52). 0,42 г 3-хлорацетилтетрабензилдигидрокверцетина растворяли в 15 мл этилацетата при интенсивном перемешивании и 50 °C. К образовавшемуся раствору по каплям добавляли 0,11 мл морфолина, растворенного в 3 мл этилацетата. Наблюдали помутнение смеси. После 72 часов из раствора наблюдали выпадение осадка, растворимого в воде, от которого отфильтровывали раствор. Этилацетат отгоняли до 5 мл и добавляли 15 мл ацетона, выпадал осадок, который отфильтровывали и сушили. Выход 52%. T_{пл} 153 - 155°C, R_f 0,5 (бензол : диоксан 7 : 1). Спектр ЯМР ¹H (d-DMSO, δ, м. д., J / Гц): 3.2 - 4.2 м (10H, 1" - H, 2" - H, -CH₂-), 5.10 - 5.22 м (8H, -CH₂Ph), 5.24 д (1H, 2-H, ³J_{2 - 3} 12.36), 5.70 д (1H, 3 - H, ³J_{3 - 2} 12.36), 6.17д (1H, 6 - H;

$^4J_{6-8}$ 2.28), 6.23 д (1H, 8 - H; $^4J_{8-6}$ 2.28), 7.24 – 7.55 (20H, Ph - H). Найдено: C, 74.01; H, 5.49; N, 1.88. $C_{48}H_{43}NO_9$. Вычислено: C, 74.12; H, 5.57; N, 1.80; O, 18.51.

3-хлорацетилдигидрокверцетин (53). 1г 3-хлорацетилтетрабензилдигидрокверцетина растворяли в 40 мл диметилформамида и к образовавшемуся раствору добавляли 0,7 г катализатора - 5% Pd/BaSO₄. Через смесь пропускали водород при 60 °C и интенсивном перемешивании в течение 3 часов. Контроль реакции проводили с применением метода ТСХ. Далее катализатор отфильтровывали, отгоняли ДМФА и продукт очищали методом колоночной хроматографии (бензол : диоксан 3 : 1). $T_{пл}$ 101 - 102 °C, R_f 0,7 (бензол : диоксан 3 : 1). Выход 68%. Спектр ЯМР ¹H (d – DMSO, δ, м. д., J / Гц): 4.35 д (1H, -CH₂- , $^2J_{H_a-H_b}$ 33.48), 4.42 д (1H, -CH₂- , $^2J_{H_b-H_a}$ 33.48), 5.40 д (1H; 2 - H; $^3J_{2-3}$ 11.44); 5.89 - 5.98 м (1H; 3 - H, 8 - H, 6 - H), 6.72 с (2H, 2 - H, 5 - H), 6.87 с (1H, 6 - H), 9.09 с (3' - OH), 9.18 (4' - OH), 11.32 (5 - OH). Найдено: C, 53.57; H, 3.40; Cl, 9.25. $C_{17}H_{13}ClO_8$. Вычислено: C, 53.63; H, 3.44; Cl, 9.31; O, 33.62.

3.10 Синтез солевых форм дигидрокверцетина и

3 - никотиноилдигидрокверцетина с циклическими аминами и аргинином

Методика синтеза и спектральные описания продуктов **54** - **56** приведены в работе [146].

Общая методика синтеза

К 66 ммоль дигидрокверцетина (3 - никотиноилдигидрокверцетина), растворенного в 7 мл этилацетата прибавляли по каплям (70 ммоль) амин (пиперидин или морфолин, растворенные в 1 мл этилацетата). Моментально наблюдали выпадение осадка, который далее отфильтровывали, промывали этилацетатом и сушили в вакууме (50 °C, 1 мм. рт. ст.).

7 - Пиперидиновая соль ДГК (54). Выход 0,25 г (97%). $T_{пл}$ 129 - 131 °C. Спектр ЯМР ¹H (d – DMSO, δ, м. д., J / Гц): 1.46 - 1.60 м (8H; 3'' - H, 2'' - H), 2.74 - 2.96 м (4H; 1'' - H), 4.33 д (1H, 3 - H, $^3J_{2-3}$ 10.56), 4.81 (1H, 2 - H, $^3J_{3-2}$ 11.00), 5.58 д (1H, 8 - H, $^4J_{8-6}$ 1.84), 5.62 д (1H, 6 - H, $^4J_{6-8}$ 1.84), 6.60 - 6.72 м (2H, 5 - H, 6 - H, 4J_5

δ_2 0.9, $^3J_{5-6}$ 5.06), 6.81 с (1H, 2 - H). Спектр ЯМР ^{13}C (d - DMSO), δ_c , м.д.: 23.03 (C3''), 23.78 (C - 2''), 44.68 (C - 1''), 71.93 (C - 3), 83.35 (C - 2), 97.03 (C - 8), 97.85 (C - 6), 98.78 (C - 4a), 115.53 (C - 5'), 115.95 (C - 2'), 119.66 (C - 6'), 128.90 (C - 1'), 145.71 (C - 4'), 146.45 (C - 3'), 162.83 (C - 8a), 164.09 (C - 5), 170.89 (C - 7), 195.70 (C - 4). Найдено, %: C, 61.59; H, 5.87; N, 3.53. $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_7$. Вычислено, %: C, 61.69; H, 5.95; N, 3.60; O, 28.76.

7-Морфолиниевая соль 3-хлорацетилдигидрокверцетина (55). К 55 мг 3-хлорацетилдигидрокверцетина растворенного в 2 мл этилацетата добавляли 1,1 мл раствор 0,011 мл морфолина. Реакционную смесь перемешивали 30 мин. Этилацетат отгоняли при 40 °C, 17 мм. рт. ст. до 0,5 мл. Полученный концентрат по каплям при перемешивании добавляли к 5 мл гексана, наблюдали выпадение осадка. Образовавшийся осадок отфильтровывали и сушили 2ч. при 50 °C (1мм. рт. ст.). Выход 55мг (89%). $T_{\text{пл}}$ 137 - 139 °C. Спектр ЯМР ^1H (d – DMSO, δ , м. д., J / Гц) : 2.85 – 2.95 м (4H, 1'' - H), 3.59 – 3.63 м (4H, 2'' - H), 4.31 – 4.49 м (- CH_2Cl , $^2J_{\text{H}_a-\text{H}_b}$ 32.56), 5.41 д (1H; 2 - H; $^3J_{2-3}$ 11.44); 5.88 - 5.94м (1H; 3 - H, 8 - H, 6 - H), 6.71 – 6.87м (2H, 2 - H, 5 - H, 6 - H), 8.80 - 11.30 уш.с. (3' - OH, 4' - OH, 5 - OH). Найдено, %: C, 52.97; H, 4.70; Cl, 7.51; N, 2.92. $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{ClNO}_9$. Вычислено, %: C, 53.91; H, 4.74; Cl, 7.58; N, 2.99; O, 30.78.

7 - Морфолиниевая соль ДГК (56). Выход 0,26 г (98%). $T_{\text{пл}}$ 163 - 165 °C. Спектр ЯМР ^1H (d – DMSO, δ , м. д., J / Гц): 3.08 - 3.21 м (4H, 1'' - H), 3.46 - 3.60 м (4H, 2'' - H), 2.74 - 2.96 м (4H; 1'' - H), 4.33 д (1H, 3 - H, $^3J_{2-3}$ 10.56), 4.81 (д, 1H, 2 - H, $^3J_{3-2}$ 11.00), 5.58 д (1H, 8 - H, $^4J_{8-6}$ 1.84), 5.62 д (1H, 6 - H, $^4J_{6-8}$ 1.84), 6.60 - 6.72 м (2H, 5 - H, 6 - H, $^4J_{5-2}$ 0.9, $^3J_{5-6}$ 5.06), 6.81 с (1H, 2 - H). Спектр ЯМР ^{13}C (d - DMSO), δ_c , м.д.: 45.60 (C - 1''), 66.75 (C - 2'') 72.04 (C - 3), 83.43 (C - 2), 95.89 (C - 8), 96.92 (C - 6), 100.35 (C - 8a), 115.47 (C - 5'), 115.85 (C - 2'), 120.03 (C - 6'), 128.67 (C - 1'), 145.31 (C - 4'), 146.32 (C - 3'), 163.01 (C - 4a), 163.91 (C - 5), 169.24 (C - 7), 197.60 (C - 4). Найдено, %: C, 58.39; H, 5.09; N, 3.53. $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}_8$. Вычислено, %: C, 58.46; H, 5.16; N, 3.59; O, 32.79.

7 - Пиперидиновая соль 3 - никотиноилдигидрокверцетина (57). Выход 89%. Т_{пл} 165 - 167 °C. Спектр ЯМР ¹H (d - DMSO, δ, м. д., J / Гц): 1.45 - 1.55 м (6H, 3''' - H, 2''' - H), 2.83 с (4H, 1''' - H), 5.37 д (1H, 3 - H, ³J_{3 - 2} 11), 5.90 д (1H, 2 - H, ³J_{2 - 3} 11), 5.54 с (2H, 6 - H, 8 - H), 6.64 д (1H, 6 - H, ³J_{6 - 5} 8.24), 6.77 дд (1H, 5 - H, ⁴J_{5 - 2} 1.84, ³J_{5 - 6} 8.24), 6.92 д (1H, 2 - H, ⁴J_{2 - 5} 1.84), 7.53 дд (1H, 5'' - H, ³J_{5'' - 4''} 8.04, ³J_{5'' - 6''} 3.28), 8.17 дд (1 - H, 4'' - H, ³J_{4'' - 5''} 8.04, ⁴J_{4'' - 6''} 1.5), 8.89 дд (1H, 6'' - H, ³J_{6'' - 5''} 3.28, ⁴J_{6'' - 4''} 1.48), 8.97 с (1H, 2'' - H). Найдено, %: C, 62.99; H, 5.19; N, 5.53. C₁₉H₂₀NO₈. Вычислено, %: C, 63.15; H, 5.30; N, 5.67; O, 25.88.

Общая методика синтеза солевых форм флавоноидов с аргинином (58, 61).

К навеске 2,10 (10 ммоль) дигидрата L - аргинина прибавляли 0,01 моль гидратированного дигидрокверцетина или 3 - никотиноилдигидрокверцетина. Смеси загружали в фарфоровую ступку и механически размалывали в течении 15 минут. После чего усредненный порошкообразный продукт выгружали и сушили в вакууме в течение 3 часов при 45 - 50 °C.

Аргинин – ДГК 1/1 (58). Выход 5,48г (98,1%). Т_{разл} 228 - 231 °C. Спектр ЯМР ¹³C (D₂O, δ_c, м. д.): 24.4 (C - 4), 31.6 (C - 3), 40.9 (C - 5), 55.5 (C - 2), 71.1 (C - 3'), 82.6 (C - 2'), 97.6 (C - 8'), 98.7 (C - 6'), 99.1 (C - 4'), 115.1 (C - 5''), 115.9 (C - 2''), 120.5 (C - 6''), 128.1 (C - 1''), 144.6 (C - 4''), 145.6 (C - 3''), 156.4 (C - 6), 162.1 (C - 8a'), 162.7 (C - 5'), 174.8 (C - 1), 177.5 (C - 7'), 193.5 (C - 4'). Найдено, %: C, 47.33; H 6.09; N 10.49. C₂₁H₂₆N₄O₉·3H₂O. Вычислено, %: C, 47.37; H 6.02; N 10.53; O, 36.09.

Аргинин-3-никотиноилдигидрокверцетин 1/1 (61). Выход 98,0%. Т_{разл} 177 °C. Спектр ЯМР ¹H (D₂O, δ_C, м.д.): 1.81м (-CH₂-), 2.02 м (-CH₂-), 3.35 м (-CH₂- ; -CHR-, -NH₂), 5.36 м (3 - H, 6 - H), 5.88 с (8 - H), 6.19 д (2 - H; ³J_{2 - 3} 11.7), 6.90 - 7.15 м (2' - H, 5' - H, 6' - H), 7.55 дд (1H, 5'' - H, ³J_{5'' - 4''} 8.04, ³J_{5'' - 6''} 3.28), 8.08 (-NH-), 8.32 дд (1 - H, 4'' - H, ³J_{4'' - 5''} 8.04, ⁴J_{4'' - 6''} 1.5), 8.72 дд (1H, 6'' - H, ³J_{6'' - 5''} 3.28, ⁴J_{6'' - 4''} 1.48), 9.03 с (1H, 2'' - H). Найдено, %: C, 55.43; H 5.11; N 11.90. C₂₇H₂₉N₅O₁₀. Вычислено, : %: C, 55.57; H 5.01; N 12.00; O, 27.42.

Морфолиниевая соль 3 - никотиноилдигидрокверцетина (62)

К 3-никотиноилдигидрокверцетину, растворенного в 7 мл этилацетата прибавляли по каплям 70 ммоль морфолина растворенного в 1 мл этилацетата.

Через 10 минут после перемешивания постепенно при охлаждении (10 °C) удаляли этилацетат до объема трех миллилитров. Выпадал осадок, который отфильтровывали и сушили в вакууме (50 °C, 1 мм. рт. ст.). Выход 71%, белый порошок. Т_{пл} 178 - 179 °C. Спектр ЯМР ¹H (d - DMSO, δ, м.д.): 2.60 - 2.65 м (4H, 2'' - H), 3.48 - 3.50 м (3'' - H), 5.53 д (1H, 3 - H, ³J_{3 - 2} 11.92), 6.06 д (1H, 2 - H, ³J_{2 - 3} 11.92), 5.83 с (2H, 6 - H, 8 - H), 6.67 д (1H, 6 - H, ³J_{6 - 5} 8.24), 6.82 дд (1H, 5' - H, ⁴J_{5' - 2'} 1.84, ³J_{5' - 6'} 8.24), 6.95 д (1H, 2' - H, ⁴J_{2' - 5'} 1.84), 7.53 дд (1H, 5'' - H, ³J_{5'' - 4''} 8.04, ³J_{5'' - 6''} 3.28), 8.17 дд (1 - H, 4'' - H, ³J_{4'' - 5''} 8.04, ⁴J_{4'' - 6''} 1.5), 8.78 дд (1H, 6'' - H, ³J_{6'' - 5''} 3.28, ⁴J_{6'' - 4''} 1.48), 8.97 с (1H, 2'' - H). Найдено, %: C, 60.67; H, 4.43; N, 5.59. C₂₅H₂₂N₂O₉. Вычислено, %: C, 60.73; H, 4.48; N, 5.67; O, 29.12.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведения диссертационной работы можно подвести итоги выполненного исследования:

- 1.** Разработаны методики синтеза перацилированных производных дигидрокверцетина и катехина, содержащих ацильные остатки гетероциклических карбоновых кислот.
- 2.** Впервые проведено введение ацильного остатка гетероциклической карбоновой кислоты в пятое положение тетраацетилированного дигидрокверцетина с получением производных, одновременно содержащих несколько различных биологически активных ацильных групп.
- 3.** Подобраны условия синтеза неописанных ранее производных тетрабензилдигидрокверцетина и тетрабензилкатехина, содержащих в третьем положении ацильный гетероциклический фрагмент и получены 3 - моноацилированные производные данных флавоноидов. На базе 3 - ацилпроизводного ДГК показана возможность синтеза сложных эфиров, содержащих одновременно несколько различных кислотных остатков.
- 4.** Показана возможность избирательного ацилирования незащищенного дигидрокверцетина аминокислотами.
- 5.** На базе хлорацетилированных производных дигидрокверцетина и морфолина впервые получены солеподобные аддукты, обладающие значительной водорастворимостью при комнатной температуре.
- 6.** Разработан новый метод синтеза солеподобных производных дигидрокверцетина и 3 - никотиноилдигидрокверцетина с применением гетероциклических оснований – пиперидина, морфолина, а также аминокислоты аргинина. Определена растворимость полученных производных в воде при 20 °С. Обнаружено, что водорастворимость синтезированных аддуктов выше чем у исходного дигидрокверцетина более чем на два порядка.

7. Проведены биологические испытания синтезированных производных дигидрокверцетина и катехина. Установлено, что они обладают цитотоксической и высокой антиоксидантной активностью.

По результатам изучения литературных данных и проделанной экспериментальной работы стоит отметить, что структура молекулы дигидрокверцетина является уникальной и имеет широкий потенциал для дальнейшего исследования при химической модификации с целью придания более практически важной биологической активности. В настоящее время осуществляется химическая модификация флавоноида, проводятся биологические исследования впервые синтезированных производных дигидрокверцетина на клеточном уровне. В перспективе можно исследовать процессы избирательного фосфорилирования, ацилирования, алкилирования, аминометилирования, создания гидрофильных ионных производных дигидрокверцетина.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ferreres, F. Antocianins and flavonoids from shredded red onion and changers during storage in perforated films / F. Ferreres, M. Gil, F.A. Tomas - Barberan // Food Res. Ind. – 1996. - № 29. – P. 389 - 395.
2. Fossen, T. Flavonoids from red onion (*Allium cepa*) / T. Fossen, A.T. Pederson, O.M. Andersen // Phytochemistry. - 1998. - V. 47. - P. 281 - 285.
3. Corea, G. Antispasmodic saponins from bulbs of Red onion, *Allium cepa* L. Var. Tropea / G. Corea, E. Fattorusso, V. Lanzotti et al. // J. Agric. Food. Chem. - 2005. – V. 53. - P. 935 - 940.
4. Alcubilla – Martin, M. Extraction, chromatographic separation, and isolation of fugistatic substances from the inner bark of Norway spruce / M. Alcubilla – Martin // Ger. Z. Bodenk. Pflanzenernähr. - 1970. - V.127. - № 1. - P. 64 - 74.
5. Bankova, V. S. High - perfomance liquid chromatographic analysis of flavonoinds from propolis / V. S. Bankova, S. S. Popov, N. L. Marekov // Bulg. J. Chromatogr. - 1982. - V.242. - №1. - P. 135 - 143.
6. Clegg, K. M. Phenolic compounds of black currant juice and their protective effect on ascorbic acid. II. Stability of ascorbic acid in model systems containing some of the phenolic compounds associated with black currant juice / K. M. Clegg, A. D. Morton // J. Food Technol. - 1986. - V. 3. - № 3. - P. 277 - 284.
7. Treutter, D. Separation of polyphenols from the phloem of cherry grafts (*Prunus avium* L. and *P. cerasus* L.) with reversed phase high –performance liquid chromatography (RP - HPLC) / D. Treutter, P. Schmid // Angew. Bot. - 1982. - V. 56. - № 5 - 6. - P. 413 - 420.
8. Szember, E. Flavonoids in dormant and developing sour cherry buds / E. Szember // Fruit Sci.Rep. - 1980. - V. 7. - №.4. - P. 155 - 159.
9. Kawaii, S. Quantitation of flavonoid constituents in citrus fruits / S. Kawaii, Y. Tomono, E. Katase, K. J. Ogawa et al. // Agric. Food Chem.-1999.- V.47.- N 9.- P.- 3565 - 3571.

10. Conde, E. Low molecular weight polyphenols in wood and bark of *Eucalyptus globulus* / E. Conde, E. Cadahia, M. C. Garcia - Vallejo et al. // Wood Fiber Sci. - 1995. - V. 27. - №4. - P. 379 - 383.
11. Conde, E. HPLC analysis of flavonoids and phenolic acids and aldehydes in *Eucalyptus* spp. / E. Conde, E. Cadahia, M. C. Garcia - Vallejo // Chromatographia. - 1995. - V. 41. - №11/12. - P. 657 - 660.
12. Чамбалов, Т.К. Флавоноиды коры Сибирской лиственницы (*Larix Sibirica*) / Т.К. Чамбалов, Л.Т. Пашина // Химия природных соединений. - 1970. - № 6. - С. 763 - 764.
13. Тюкавина, Н.А. Количество флавоноидов в древесине Сибирской лиственницы / Н.А. Тюкавина, К.И. Лаптева, Н.Г. Девятко // Химия древесины. - 1972. - № 11. - С. 137 - 146.
14. Тюкавкина, Н.А. Флавониды *Larix Dahurica* I / Н.А. Тюкавкина, К.И. Лаптева, В.А. Пентегова // Химия природных соединений.- 1967. – № 4. - С. 278 - 279.
15. Тюкавкина, Н.А. Экстрактивные вещества *Larix Dahurica*. Количественное содержание кверцентина и дигидрокверцентина / Н.А. Тюкавкина, К.И. Лаптева, В.А. Ларина // Химия природных соединений. - 1970. - № 5. - С. 298 - 301.
16. Wallace, S.N. Batch solvent extraction of flavanolignans from Milk Thistle (*Silybum marianum* L. Gaertner) / S. N. Wallace, D. J. Carrier, E. C. Clausen // Phytochem. Anal. - 2005. - №16. - P. 7 - 16.
17. Akiyo, S. Separation and identification of taxifolin 3 - O - glucoside isomers from *Chamaecyparis Obtusa* (Cupressaceae) / S. Akiyo, O. Kosei, C. Makusut et al. // Natural Product Letters. - 2002. - №16. – V. 6. - P. 383 – 387.
18. Filho, V.C. Isolation and identification of active compounds from *Drimys winteri* barks V. C. Filho, S. Valfredo, R. S. Santos Adair et al. // Journal of Ethnopharmacology. - 1998. - V. 62. - P. 223 – 227.
19. Schauss, A.G. Phytochemical and Nutrient Composition of the freeze - dried Amazonian Palm Berry, *Euterpe oleracea* / A.G. Schauss, W.U. Xianli, L.P. Ronald et al. // J. Agric. Food Chem. - 2006. - V. 54. - P. 8598 - 8603.

20. Lucas - Filho, M. D. ACE inhibition by astilbin isolated from Erythroxylum gonocladum / M. D. Lucas - Filho, G. C. Silva, S. F. Cortes // Phytomedicine. - 2010. - V. 17. - P. 383 - 387.
21. Qizhen, Du. Purification of astilbin and isoastilbin in the extract of Smilax glabra rhizome by high - speed counter - current / Du Qizhen, Li Lei., Jerz Gerold // Journal of Chromatography A. -2005 – V. 1077. - P. 98 - 101.
22. Weing, von K. Über catechine und ihre herstellungau s leuko - anthocyanidin – hydraten / K. Weing // Liebiss Ann. Chem. Ed. – 1956. - V. 615. - P. 203 - 209.
23. Kurthh, E. F. Behavior of Certain 3 - hydroxyflavanones toward bases and basic salts of the alkali metals and ammonia / E. F. Kurthh, H. L. Hergert, J. D. Ross // J. Am. Chem. Soc. - 1955. - V. 77. - № 6. - P. 1621 - 1622.
24. Özlem, T. Optimized method for simultaneous determination of catechin, gallic acid and methylxanthine compounds in chocolate using RP - HPLC / T. Özlem., M. Kemal Ünal // Eur. Food Res. - Technol. - 2002. - V. 215. - P.340 - 346.
25. Li, X.C. Phenolic compounds from the aqueous extract of Acacia catechu / X. C. Li, C. Liu, L. X. Yang, R.Y. Chen // J. Asian Nat. Prod. Res. - 2011. - №13. - P. 826 - 830
26. Hammerstone, J. F. Procyanidin content and variation in some commonly consumed foods / J. F. Hammerstone, S. A. Lazarus, H. H. Schmitz // J. Nutr. - 2000. - № 130. - P. 2086 - 2092.
27. Crozier, A. Dietary phenolics: chemistry, bioavailability and effects on health / A. Crozier, I.B. Jaganath, M.N. Chiford // Nat.Prod.Rep. - 2009. - №26. - P. 1001 - 1003.
28. Iandolino, A.B . Plant phenolics and human health: biochemistry, nutrition and pharmacology, in Fraga. Phenylpropanoid metabolism in plants: boicheimistry, functional biology and metabolic engeneering / A.B. Iandolino, D.R Cook // Hoboken. - 2010. - P. 489 - 563.
29. Zhu – Ping, X. Synthesis, structure - activity relationship analysis and kinetics study of reductive derivatives of flavonoids as Helicobacter pylori urease inhibitors / X.

- Zhu - Ping., P. Zhi - Yun., D. Jing – Jun et al. // European Journal of Medicinal Chemistry. - 2013. - V. 63. - P. 685 - 695.
30. Shaoshim, L. Total synthesis of Optically pure (+) - catechin pentaacetate / L. Shaoshim, H. Yoshihiro // Heterocycles. - 1991. - V. 28. - P. 1845 - 1847.
 31. Ryoji, K. Sweet Dihydroflavonol Rhamnoside from Leaves of Engelhardtia chrysolepis / K. Ryoji, H. Satomi, C. Wen - Hua et al. // Chem. Pharm. Bull. - 1988. - №36. - V. 10. - P. 4167 - 4170.
 32. Cechinel – Filho, V. Antinociceptive and anti - oedematogenic properties of astilbin, taxifolin and some related compounds / V. Cechinel - Filho, Z. R. Vaz, Luciano Zunino // Arzneim. - Forsch. Drug Res. - 2000. - №. 3. - V. 50 (I). - P. 281 - 285.
 33. Wen – Jun, J. Stereospecific inhibition of nitric oxide production in macrophage cells by flavanonols: Synthesis and the structure-activity relationship / J. Wen - Jun, I. Kan’ichiro, F. Megumi et al. // Bioorganic & Medicinal Chemistry. - 2015. - V. 23. - № 21. - P. 6922–6929.
 34. Hiroshi, T. Efficient stereocontrolled synthesis of racemic flavonoids / T. Hiroshi, K. Yumlko, M. Hirako // Heterocycles. - 1984. - № 5. - V. 22. - P. 1147 - 1153.
 35. Jew, Sang - Sup. Hyeunggeun. Enantioselective synthesis of (*2R,3S*) - (+) – catechin / Jew, Sang - Sup, Lim Doo – Yeon, Bae So – Young et al. // Tetrahedron Asymmetry. - 2002. - V. 13, № 7. - P. 715 – 720.
 36. Singh, P. A novel process for synthesis of polyphenols / V. Kapoor, K. Kishore; D. Sundeep et al. // Patent; Sphaera pharma pte. - 2014. - Ltd. - US2014/31421.
 37. Dugar, S. A novel process for synthesis of polyphenols / S. Dugar, D. Mahajan, P. Singh // Patent. Sphaera pharma pvt. Ltd. - 2012. - (a2) English. - wo2012/101652.
 38. Hongxiang, L. Polyphenols from peanut skins and their free radical - scavenging effects / L. Hongxiang, Y. Huiqing, Ma Bin // Phytochemistry. - 2004. - V. 65. - № 16. - P. 2391 - 2399.
 39. Steynberg, P. J. Reductive cleavage of the interflavanyl bond in proanthocyanidin / P. J. Steynberg, J. P. Steynberg, B. C. Bezuidenhoudt et al. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. - 1995. - №23. – P. 3005 - 3012.

40. Laks, P. E. Flavonoid biocides: phytoalexin analogues from condensed tannins / P. E. Laks // *Phytochemistry* (Elsevier). - 1987. - V. 26. - №. 6. - P. 1617 - 1622.
41. Liebermann, C. Zur empirischen Formel des Katechins / C. Liebermann, U. Tauchert // *Chemische Berichte*. - 1880. - V. 13.- №77. - P. 694 - 696.
42. Kostanecki, St. V. Zur Renutniss des Catechins / St.V. Kostanecki, J. Tambor // *Chemische Berichte*. - 1902. - V. 3. - P. 1869.
43. Freudenberg, K. Raumlsomere Catechine / K. Freudenberg, O. Bohme, A. Beckendorf// *Chemische Berichte*. - 1921. - V. 54. - №6. - P. 1204 - 1213.
44. Peng, W. Deuterium labelling of theaflavin / W. Peng., Y. Yin - Fang // *J. Label Compd. Radiopharm.* - 2009. - V. 52. - P. 312 - 315.
45. Amit, B. Regioselective hydrolysis of pentaacetyl catechin and epicatechin by Porcine liver Esterase / B. Amit, S. M. Saibal // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. - 2003. - V. 13. - P. 1083–1085.
46. Shan, H. Targeted acylation for all hydroxyls of (+) - catechin and evalution of their individual contribution of radical activity / H. Shan, L. Songbai // *Food Chemistry*. - 2016. - V. 197. - P.415 - 421.
47. Magalí, S.A. Factors influencing the antifolate activity of synthetic tea - derived catechin. / S.A. Magalí, M. F. Piedad, C. Soledad // *Molecules*. - 2013. - V. 18. - P. - 8319 - 8341.
48. Tadao, K. Novel and efficient synthesis of cyanidin 3O - α - d - glucoside from (+) - catechin via a flav - 3 - en - 3 - ol as a key intermediate / K. Tadao, O. Kin - Ichi, N. Saki et al. // *Org. Lett.* - 2006. - V. 8. - № 16. - P. 3609 - 3612.
49. Jaeyoung, K. O. Composition for enhancing skin elasticity or improving skin wrinkles comprising heptahydroxyflavan as an effective ingredient / K. O. Jaeyoung, S. Yongin, M. S. Yang // Patent US 2021/0000726 A1 Appl. No.: 16/908.099. 4P. - 2021.
50. Freudenberg, K. Synthese Des 3 - galloyl - catechin - acetats / K. Freudenberg, G. R. Hans, P. Jean // *Liebigs Ann. Chem.* - 1957. - № 603. - P. 177 - 182.
51. Raab, T. Catechin glucosides: occurrence, synthesis, and stability / T. Raab, D. Barron, A. V. Francia // *J. Agric. Food Chem.* - 2010. - V. 58. - P. 2138 - 2149.

52. Amit, B. Studies on the porcine liver esterase - catalyzed hydrolysis of pentaacetyl catechin and epicatechin: application to the synthesis of novel dimers and trimmers / B. Amit, D. Sanket, B. Shrabani // Bioorganic and medical chemistry letters. – 2008. - V. 18. - P. 4900 - 4903.
53. Jamal, M. Benzilation of flavan - 3 - ols (catechins) / M. Jamal, K. Riaz, A. C. Ikhlas, F. Daneel // Organic Preparations and Procedures Int. - 2004. - №36. - V. 1. - P. 61 - 67.
54. Nour, E. E. Influence of an 8 - trifluoroacetyl group on flavanol couplings / E. E. Nour, C. Guerneve, P. H. Kerhoas // Tetrahedron. - 2006. - V. 62. - P. 2705 - 2714.
55. Ki, D. P. Synthesis and antimicrobial activities of 3 - *O* - alkyl analogues of (\pm) - catechin : Improvement of stability and proposed action mechanism / D. P. Ki, J. C. Sung // European Journal of Medical Chemistry. - 2010. - V. 45. - P. 1028 - 1033.
56. Deb, R. B. Design, synthesis and characterization of novel inhibitors against mycobacterial β - ketoacyl CoA reductase FabG4 / R. B. Deb, D. Debajyoti, S. Baisakhee et al. // Organic and Biomolecular Chemistry. - 2014. - V. 12. - P. 73 - 85.
57. Bernini, R. Unexpected different chemoselectivity in the aerobic oxidation of methylated planar catechin and bent epicatechin derivatives catalyzed by the *Trametes villosa* laccase/1 - hydroxybenzotriazole system / R. Bernini, F. Crisante, P. Gentili et al. // RSC Advances. - 2014. - V. 4. - P. 8183 - 8190.
58. Kagawa, H. Sodium Borohydride Reduction of Flavonols / H. Kagawa, H. Kawase, M. Iguchi et al. // Heterocycles. - V. 25. - №1. - P. 2029 - 2035.
59. Lama, K. The Acetylation - based synthesis of 3,3',4',5,5',7 - hexaacetate myricetin and evaluation of its anti - inflammatory activities in lipopolysaccharide - induced RAW 264.7 mouse macrophage cells / K. Lama, Hyehyun H., T. J. Park et al. // J. Appl. Biol. Chem. - 2023. - V. 66. - №5. - P. 29 – 38.
60. Aft, H. Chemistry of Dihydroquercetin. I. Acetate Derivatives / H. Aft // Journal of Organic Chemistry. - 1961. - V. 26. - № 6. - P. 1958 – 1963.
61. Kiehlann, E. Preparation and partial deacetylation of dihydroquercetin acetates / E. Kiehlann // Organic Preparation and Procedures International. - 1999. - V. 31. - №1. - P. 87 - 97

62. Kiehlann, E. Crystal structures of dihydroquercetin 3 - acetate and dihydroquercetin 3,3',4',7 – tetraacetate : hydrogen bonding in 5 - hydroxyflavanones / E. Kiehlmann, K. Biradha, K. V. Domasevitch // Can. J. Chem. – 1999. - V. 77. - P. 1436 - 1443
63. Vrba, J. A novel semisynthetic flavonoid 7 - *O* - galloyltaxifolin upregulates heme oxygenase - 1 in Raw 264.7 cells via MARK/Nrf2 pathway / J. Vrba, K. Radek, B. Papouskova // J. Med. Chem. - 2013. - V. 56. - P. 856 - 866.
64. Нифантьев, Э.Е. Полное ацилирование дигидрокверцетина / Э.Е. Нифантьев, М.С. Крымчак, М.П. Коротеев // ЖОХ. - 2011. - Т. 81. - №1. - С. 106 - 109.
65. Баженов, В. Н. Антиоксидантные и электрохимические свойства моносукцината дигидрокверцетина / В. Н. Баженов., Г. Д. Елисеева, Е. Е. Золотарев // Химия растительного сырья. - 2013. - №3. - С. 107 - 112.
66. Lawrence, J.P. Leucocianidin: Synthesis and Properties of (2R,3S,4R) - (+) - 3,4,5,7,3',4' - hexahydroxyflavan / J. P. Lawrence, F. Yeap // Phytochemistry. - 1982. - №12. - V. 21. - P. 2947 - 2952.
67. Clotilde, M. P. Deuterium labeled procyanidin syntheses / M. P. Clotilde, C. Cheze, J. Vercauteren // Tetrahedron letters. - 1997. - №32. - V. 38. - P. 5639 - 5642.
68. Нифантьев, Э.Е. Фосфорилирование 3',4',5,7 - тетраметилдигидрокверцетина / Э.Е. Нифантьев, Г.З. Казиев, А.М. Коротеев и др. // ЖОХ. - 2003. - Т. 11. - №11. - С. 1782 - 1786.
69. Nifantev, E.E. Sterically controlled cyclization 3,4,5',7' - tetramethildigdroquercetin amidophosphites / E.E. Nifantev, M. P. Koroteev, G. Z. Kaziev et al. // Tetrahedron Letters. - 2003. - V. 44. – P. 6327 - 6329.
70. Нифантьев, Э.Е. Первые представители фосфорилированных флаванонов / Э.Е. Нифантьев, Т.С. Кухарева, М.П. Коротеев и др. // Биоорганическая химия. - 2001. - Т. 27. - № 4. - С. 314 - 316.
71. Nifant'ev, E. E. Selective phosphorylation of dihydroquercetin with trivalent phosphorus reagents / E. E. Nifant'ev, T. S. Kukhareva, Z. M. Dzgoeva et al. // Heteroatom Chemistry. - 2003. - V. 14. - №5. - P. 399 - 403.
72. Нифантьев, Э. Е. Дигидрокверцетин в реакциях с гексаэтилтриамидом фосфорной кислоты / Э. Е. Нифантьев, М. С. Крымчак, Т. С. Кухарева и др.

- ЖОХ. - 2010. - Т. 80. - №3. - С. 398 - 402.
73. Нифантьев, Э.Е. Направленное фосфорилирование дигидрокверцетина амидами фосфористой кислоты / Э. Е. Нифантьев, Ю. А. Князькова, Т. С. Кухарева и др. // ЖОХ. - 2008. - Т. 78. - №8. - Р. 1262 - 1264.
 74. Нифантьев, Э. Е. Фосфаты, фосфинат и гидрофосфорильное соединение, полученное из флавоноида дигидрокверцетина / Э. Е. Нифантьев, М. С. Крымчак, Т. С. Кухарева // ДАН. - 2011. - Т. 441. - №2. - Р. 201 – 204.
 75. Rice - Evans, C. A. Structure - antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids / C. A. Rice – Evans, N. Miller, G. Paganga // Free radical biology & medicine. - 1996. - V. 20. - №7. - P. 933 - 956.
 76. Hollman, P. C. Relative bioavailability of the antioxidant navonoid quercetin from various foods in man / P. C. Hollman, T. Van, J. M. Buysman // FEBS Lett. 1997. - V. 418. - P. 152 - 156.
 77. Justesen, U. Determination of plant polyphenols in Danish foodstuffs by HPLC - UV and LC - MS detection / U. Justesen, P. Knuthsen, T. Leth et al. // Cancer Lett. - 1997. - №114. - P. 165 - 167.
 78. Matsukawa, Y. Genistein arrests cell cycle progression at G₂ – M / Y. Matsukawa, N. Marui, T. Sakai et al. // Cancer Res. - 1993. - № 53. - V. - 6. - P. 1328 - 1331.
 79. Plaumann, B. Flavonoids activate wild - type p53. / B. Plaumann, M. Fritzsche, Rimpler // Oncogene. - 1996. - V. 13. - P.1605 - 1614.
 80. Rahman, A. Strand scission in DNA induced by quercetin and Cu(II): role of Cu(I) and oxygen free radicals / A. Rahman, S.M. Shahabuddin Hadi, J. H. Parish et al. // Carcinogenesis. - 1989. - V. 10. - №10. - P. 1833 - 1839.
 81. Ahmad, M.S. Activities of flavonoids for the cleavage of DNA in the presence of Cu(II): correlation with generation of active oxygen species / M. S. Ahmad, F. Fazal, A. Rahman // Carcinogenesis. - 1992. - V. 13. - №4. - P. 605 - 608.
 82. Cao, G. Antioxidant and prooxidant behavior of flavonoids: structure - activity relationships / G. Cao, E. Sofie, R. L. Prior // Free Rad. Biol. and Med. - 1997. - V. 22. - P. 749 - 760.
 83. Renaud, S. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart

- disease / S.Renaud, M. De Lorgeril // The Lancet. - 1992. - V. 339. - P. 1523 - 1526.
84. Frankel, E. N. Inhibition of oxidation of human low - density lipoprotein by phenolic substances in red wine / E. N. Frankel, J. Kanner, J. B. German // The Lancet. - 1993. - V. 341. - P. 454 - 457.
85. Singleton, V. L. Grape and wine phenolics: background and prospects / V. L. Singleton // In: Webb AD, ed. Proceedings of University of California, Davis, Grape Wine Centennial Symposium. Davis: Department of Viticulture and Enology, University of California. - 1982. - V. 215. - P. 27.
86. Hertog, M. G. Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the zutphen elderly study / M. G. Hertog, E. J. Feskens, P. C. Hollmann et al. // The Lancet. - 1993. - V. 342. - P. 1007 - 1011.
87. Hertog, M. G. // Estimation of daily intake of potentially anticarcinogenic flavonoids and their determinants in adults in The Netherlands. / M.G. Hertog, P. C. Hollman, M. B. Katan et al. // Nutr. Cancer. - 1993. - V. 20. - P. 21 - 29.
88. Robak, J. Flavonoids are scavengers of superoxide anion / J. Robak, R. J. Gryglewski // Biochem. Pharmacol. - 1988. - V. 37. - P. 83 - 88.
89. Husain, S.R. Hydroxy radical scavenging activity of flavonoids / S. R. Husain, J. Cillard, P. Cillard et al. // Phytochemistry. - 1987. - V. 26. - P. - 2489 - 2492.
90. Sorata, Y. Protective effect of quercetin and rutin on photosensitized lysis of human erythrocytes in the presence of hematoporphyrin / Y. Sorata, U. Takahama, M. Kimura // Biochem. Biophys Acta. - 1982. - V. 799. - P. 313 - 317.
91. Takahama, U. Inhibition of lipoxygenase - dependent lipid peroxidation by quercetin: mechanism of antioxidative function / U. Takahama // Phytochemistry. - 1985. - V. 24. - P. 1443 - 1446.
92. Leopoldini, M. Structure, conformation, and electronic properties of apigenin, luteolin, and taxifolin antioxidants. A first principle theoretical study / M. Leopoldini, I. P. Prieto, N. Russo et al. // J. Phys. Chem. A. -2004. - V. 108. - P. 92 - 96.
93. Trouillas, P. A DFT study of the reactivity of OH groups in quercetin and taxifolin antioxidants: The specificity of the 3 - OH site / P. Trouillas, P. Marsal, D. Siri //

- Food Chemistry. - 2006. - V. 97. - P. 679–688.
94. Tsimogiannis D. I. Free radical scavenging and antioxidant activity of 5,7,3',4' - hydroxy - substituted flavonoids / D. I. Tsimogiannis, V. Oreopoulou // Innovative Food Science and Emerging Technologies. - 2004. - V. 5. - P. 523– 528.
 95. Topal, F. Antioxidant activity of taxifolin: an activity–structure relationship / F. Topal, M. Nar, H. Gocer // J. Enzyme Inhib. Med. Chem. - 2016. - V. 31. - №4. - P. 674–683.
 96. Salah, N. Polyphenolic flavonols as scavengers of aqueous phase radicals and as chain - breaking antioxidants / N. Salah, N. J. Miller, G. Paganga et al. // Arch. Biochem. Biophys. - V. 322. - P.339 - 346.
 97. Артемьева, О. А. Биологически активный препарат как альтернатива использованию антибиотиков против патогенных микроорганизмов / О. А. Артемьева, Д. А. Переселкова, Ю. П. Фомичев // Сельскохозяйственная биология. - 2015. - Т. 50. - №4. - С. 513 - 519.
 98. Lee, S. B. The chemopreventive effect of taxifolin is exerted through ARE - dependent gene regulation / S. B. Lee, A. K. Hyun Cha // Biol. Pharm. Bull. - 2007. - V. 30. - №6. - P.1074—1079.
 99. N., Oi. Taxifolin suppresses UV - induced skin carcinogenesis by targeting EGFR and PI3 – K / N / H. Oi, M. O. Chen, R. A. Kim et al. // Cancer Prev Res (Phila) . - 2012. - V. 5. - №9. - P. 1103 - 1114.
 100. Rong Zhang, Z. Taxifolin enhances andrographolide - induced mitotic arrest and apoptosis in human prostate cancer cells via spindle assembly checkpoint activation / Z. Rong Zhang, M. Al Zaharna, M. Man // Plos One. - 2013. - V. 8. - №1. - P. 1 - 16.
 101. Роговский, В. С. Антипролиферативная и антиоксидантная активность новых производных дигидрокверцетина / В. С. Роговский, А. И. Матюшин, Н. Л. Шимановский и др. // Эксп. и клин. фармакология. - 2010. - №9. - С. 39 - 42.
 102. Калхир, В. К. Дигидрокверцетин – новое антиоксидантное и капилляропротективное средство / В. К. Калхир, Н. А. Тюкавкина, В. А. Быков и др. // Хим. - фарм. журн. - 1995. - №9. - С. 775 - 778.

103. Казаков, В.П. Хемилюминисценция уранила, лантаноидов и других элементов / В. П. Казаков // М.: Наука. - 1980. - С. 176.
104. Пат. 2349317 Российская Федерация, МПК A61K31/353. Средство, обладающее противоопухолевым действием, и способ его получения / Нифантьев Э. Е., Коротеев М. П., Казиев Г. З. и др.; заявитель и патентообладатель МПГУ, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». - № 2007129060/15; Заявл. 30.07.2007; опубл. 20.03.2009.
105. Gillespie, E. Synthesis of thieno[2,3 - d]pyrimidine analogues from a thiophene moiety / E. Gillespie, K. M. Dungan, A. W. Gomol et al. // Int. J. Immunopharmacaco. - 1985. - V. 7. - P. 655.
106. Elslager, E. F. Folate antagonists. Antimalarial, antibacterial, and antimetabolite effects of 2,4 - Diamino - 6 - (benzyl and pyridylmethyl) - 5,6,7,8 - tetrahydropyrido[4,3 - d] pyrimidines / E. F. Elslager, J. Clarke, P. Jacob et al. // Journal of Heterocyclic Chemistry. - 1972. - V. 9. - №5. - P. 1113 - 1121.
107. Santagati, A. Synthesis of new thienopyrimidobenzothiazoles and thienopyrimidohenzoxazoles with analgesic and antiinflammatory properties / A. Santagati, M. Modica, M. Santagati et al. // European journal of medicinal chemistry. - 1994. - V. 29. - № 7. - P. 569 - 578.
108. Bădiceanu C. D. Antimicrobial activity of some new 2 - thiophene carboxylic acid thioureides / C. D. Bădiceanu, A. V. Missir, M. C. Chifiriuc. // Romanian Biotechnological Letters. - 2010. - V. 15. - №5. - P. 5545 - 5551.
109. Mishra, R. Synthesis, properties and biological activity of thiophene: A review / R. Mishra, K. K. Jha, S. Kumar et al. // Der Pharma Chem. - 2011. - V. 3. - P. 38–54.
110. Shintaro, H. Trace amounts of furan - 2 - carboxylic acids determine the quality of solid agar plates for bacterial culture / H. Shintaro, I. Reika, T. Teemu // PLoS ONE. - V. 7. - I.7. - e41142
111. Kim, M. K. An Orally active cathepsin K Inhibitor, furan - 2 - Carboxylic Acid, 1 - {1 - [4 - Fluoro - 2 - (2 - oxo - pyrrolidin - 1 - yl) - phenyl] - 3 - oxopiperidin - 4 - ylcarbamoyl} - cyclohexyl) - amide (OST - 4077) / M. K. Kim, H. D. Kim, J. H. Park et al. // J. Pharmacol. Exp. Ther. - 2006. - Aug.318(2). - P. 555 - 562.

112. Kozikowski, A. P. The INOC route to carbocyclics: a formal total synthesis of (+) - sarkomycin / A. P. Kozikowski, P. D. Stein // Journal of the American Chemical Society. - 1982. - V. 104. - №14. - P. 4023–4024.
113. Curran, D. P. Reduction of .DELTA.2 - isoxazolines. Raney nickel catalyzed formation of betahydroxy ketones // Journal of the American Chemical Society / D. P. Curran. - 1983. - V. 105. - №18. - P. 5826 – 5833.
114. Kim, B. H. Synthesis of α - hydroxy ketomethylene dipeptide isosteres / B. H. Kim, Y. J. Chung, E. J. Ryu // Tetrahedron Lett. - 1993. - V. 34. - №34. - P. 8465–8472.
115. Andersen, S.H. Silyl nitronates in organic synthesis. Synthesis of 3 – furanones / S. H. Andersen, K. K. Sharma, K. B. G. Torsell // Tetrahedron. - 1983. - V. 39. - P. 2241 – 2245.
116. Baraldi, P. G. Ring cleavage of 3,5 - disubstituted 2 - isoxazolines by molybdenum hexacarbonyl and water to β - hydroxy ketones / P. G. Baraldi, A. Barco, S. Benetti // Synthesis. - 1987. - V. 3. - P. 276–278.
117. Jager, V. Eliminative Ring Opening of 2 - isoxazolines: A new route to α,β - unsaturated ketones / V. Jager, H. Grund // Angew. Chem., Int. Ed. Engl. - 1976. - V. 15. - P. 50 – 58.
118. Lee, S. Y. Synthesis of 4 - oxo - 2 - alkenylphosphonates via nitrile oxide cycloaddition: γ - acylation of allylic phosphonates / S. Y. Lee, B. S. Lee, C. W. Lee // J. Org.Chem. - 2000. - V. 65. - P. 256 - 257.
119. Kozikowski, A. P. Intramolecular nitrile oxide cycloaddition (INOC) reactions in the indole series. Total synthesis of racemic and optically active paliclavine and 5 - epi – paliclavine / A. P. Kozikowski, Y. Y. Chen // J. Org. Chem. - 1981. - V. 46. - P. 5248 - 5255.
120. Muller, I. Synthesis of amino sugars via isoxazolines the concept and one application: nitrile oxide/furan adducts / I. Muller, V. Jager // Tetrahedron Lett. - 1982. - V. 23. - P. 4777 - 4780.
121. Moersch, G. W. The decarboxylation of 3 - carboxy - 2 - isoxazolines. 3β - 17α - dihydroxypregn - 5 - en - 20 - one - 16α – carbonitrile / G. W. Moersch, E. L. Wittle, W. A. Neuklis // J. Org. Chem. - 1967. - V. 32. - P. 1387 - 1390.

122. Yashiro, A. β - hydroxy nitrile and β - hydroxy oxime derivatives of fullerene by nucleophilic ring cleavage of fulleroisoxazoline and isoxazolidine in the presence of methanol / A. Yashiro, Y. Nishida, K. Kobayashi // *Synlett.* - 2000. - V. 03. - P. 361 - 362.
123. Moustafa, A. G. Synthesis, antitumor and antioxidant evaluation of some new thiazole and thiophene derivatives incorporated coumarin moiety / A. G. Moustafa, A. B. Moged // *Med. Chem. Research.* - 2012. - V. 21. - №.7. - P. 1062 – 1070.
124. Dravyakar, B. R. Design and syntheses of some new diphenylaminoisoxazolines as potent anti - inflammatory agent / B. R. Dravyakar, D. P. Kawade, P. B. Khedekar et al. // *Indian J. Chem.* - 2008. - V. 47. - P. 1559 - 1567.
125. Kaffy, J. Isoxazole - type derivatives related to combretastatin A - 4, synthesis and biological evaluation / J. Kaffy, R. Pontikis, D. Carrez // *Bioorg. Med. Chem.* 2006. - V. 14. - P. 4067 - 4077.
126. Conti, P. Design and synthesis of novel isoxazole - based HDAC inhibitors / P. Conti, L. Tamborini, A. Pinto et al. // *European J. Med. Chem.* - 2010. - V. 45. - P. 4331 - 4338.
127. Changtam, C., P. Isoxazole analogs of curcuminoids with highly potent multidrug - resistant antimycobacterial activity / C. Changtam, P. Hongmanee, A. Suksamrarn // *European J. Med. Chem.* - 2010. - V. 45. - I.10. - P. 4446 - 4457.
128. Kang, Y. Y. Synthesis and antibacterial activity of new carbapenems containing isoxazole moiety / Y. Y. Kang, K. J. Shin, K. H. Yoo et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* - 2000. - V. 10. - P. 95 - 99.
129. Rajnarendar, E. Synthesis and antimicrobial activity of 1 - (5 - methyl - 3 - isoxazolyl) - 3,6 - diaryl - 4 - thioxo - 1,3,5 - triazinan - 2 – ones / E. Rajnarendar, S. Raju, M. N. Reddy et al. // *Indian J. Chem.* - 2011. - V. 50B. - P. 223 - 228.
130. Поздеев, А.О. Синтез и антиплиферативная активность новых ацилпроизводных катехина / А. О. Поздеев, Е. Н. Расадкина, А. А. Бурым // Химико - фармацевтический журнал. - 2016. - Т. 50. - № 8. - С. 26 - 28.

131. Muskifa, J. Benzylation of flavan - 3 - ols (catechins) / J. Muskifa, R. Khan, I. Khan et al. // Organic Preparations and Procedures Int. - 2004. - V. 36. - №1. - P. 61 - 67.
132. Коротеев, М. П. Ацилирование 5,7,3',4' - тетрабензилкатехина хлорангидридами гетероциклических карбоновых кислот / М. П. Коротеев, А. О. Поздеев, А. М. Коротеев // Бутлеровские сообщения. - 2016. - Т. 48. - № 11. - С. 18 - 22.
133. Freudenberg, K. Leuco and pseudo compounds of the anthocianidins / K. Freudenberg, K. Weinges // Ann. Chem. - 1958. - № 613. - P. 61 – 75.
134. Поздеев, А.О. Синтез новых ацильных производных флавоноидов дигидрокверцетина и катехина / А. О. Поздеев, А. М. Коротеев, С. Н. Пиманкина и др. // Бутлеровские сообщения. - 2018. - Т. 54. - №6. - С. 116 - 123.
135. Коротеев А. М. Полное ацилирование дигидрокверцетина хлорангидридами гетероциклических карбоновых кислот / А. М. Коротеев, А. О. Поздеев, М. П. Коротеев и др. // Наука и школа. - 2013. - №3. - С. 181 - 184.
136. Нифантьев, Э. Е. Синтез и цитотоксическая активность ацилпроизводных дигидрокверцетина / Э. Е. Нифантьев, А. М. Коротеев, А. О. Поздеев и др. // Хим. - фарм. журнал. - 2015. - Т. 49. - № 2. - С. 8 - 11.
137. Нифантьев, Э. Е. Ацилирование 5,7,3',4' - тетрабензилдигидрокверцетина хлорангидридами гетероциклических карбоновых кислот / Э. Е. Нифантьев, А. М. Коротеев, А. О. Поздеев и др. // ДАН. - 2014. - Т. 459. - №5 - С. 567.
138. Коротеев, М. П. Синтез 3 - ацилпроизводных дигидрокверцетина / Коротеев М. П., А. О. Поздеев, А. М. Коротеев и др. // Бутлеровские сообщения. - 2016. Т. 48. № 11. С. 12 - 17.
139. Князев, В. В. Синтез, антиоксидантная и цитотоксическая активность новых производных дигидрокверцетина В. В. Князев, В. С. Роговский, Е. Д. Свешникова и др. // Хим. - фарм. журнал. - 2018. - Т. 52. - № 3. - С. 17 - 20.
140. Мосюров, С.Е. Реакции электрофильного и нуклеофильного замещения в ряду флавоноидов с участием аминокислот и их производных / С. Е. Мосюров, Т. С. Кухарева, М. П. Коротеев и др. // ДАН. - 2018. - Т. 480. - № 4. - С. 426 - 429.

141. Sheehan, J. C. The total synthesis of penicillin V / J. C. Sheehan, C. John, H. Logan et al. // J. A. C. S. -1957. - V. 79. - №5. - P. 1262 – 1263.
142. Chen, X. Synthesis of phosphoryl amino acids chrysin esters / X. Chen, L.W. Qu, J. Yuan et al. // Phosphorus, sulfur, silicon and the related elements. - 2008. - V. 183. - P. 603 - 609.
143. Коротеев, А. М. Водорастворимое комплексное соединение включнние дигидрокверцетин - β - циклодекстрин и способ его получения / А. М. Коротеев, Г. З. Казиев, М. П Коротеев и др. // патент РФ № 2396077. - 2010.
144. Коротеев, А. М. // Водорастворимая фармацевтическая композиция L - аргинин – дигидрокверцетин и способ его получения / А. М. Коротеев, Г. З. Казиев, М. П. Коротеев и др. // патент РФ № 2545905. - 2015.
145. Коротеев, А.М. Трансформация гидрофобных флавоноидов катехина, дигидрокверцетина и кверцетина в водорастворимые структуры / А. М. Коротеев, Г. З. Казиев, М. П. Коротеев и др. // Бутлеровские сообщения. - 2020. - Т. 64. - № 10. - С. 14 - 21.
146. Поздеев, А. О. Взаимодействие "псевдогидрофобного" дигидрокверцетина с гетероциклическими азотсодержащими основаниями пиперидином и морфолином / А. О. Поздеев, А.М. Коротеев, Г. З. Казиев и др. // Бутлеровские сообщения. - 2022. - Т. 72. - №11. - С. 1 - 8.
147. Хамитова, А. Е. Обзор производных пиперидина и морфолина как перспективные источники биологически активных соединений / А. Е. Хамитова, Д. А. Берилло // Разработка и регистрация лекарственных средств. - 2023. - Т. 12. - №2. - С. 44 – 54.
148. Kumari, A. Morpholine as ubiquitous pharmacophore in medicinal chemistry: Deep insight into the structure - activity relationship (SAR) / A. Kumari, R. K. Singh // Bioorganic Chemistry. - 2020. - V. 96. - № 103578.
149. Fatima, A. Revealing quinquennial anticancer journey of morpholine: A SAR based review / A. Fatima, F. Kh. Mohammed, A. Wasim et al. // European Journal of Medicinal Chemistry. - 2019. - V. 167. - P. 324 – 356.

150. Han, C. Clock - modulating activities of the antiarrhythmic drug moricizine / C. Han, M. Wirianto, E. Kim et al. // Clocks & sleep. - 2021. - V. - №3. - P. 351–365.
151. Поздеев, А.О. Синтез морфолиниевых солей на основе хлорацилированных производных дигидрокверцетина / А. О. Поздеев, А. М. Коротеев, С. Н. Пиманкина и др. // Бутлеровские сообщения. - 2019. - Т. 59. - № 7. - С. 37 - 42.
152. Нифантьев, Э.Е. К вопросу об идентификации флавоноида дигидрокверцетина / Э.Е. Нифантьев, М.П. Коротеев, Г.З. Казиев и др. // ЖОХ. - 2006. - Т. 76. - № 1. - С. 164 - 166.
153. Поздеев, А.О. Новые водорастворимые никотинсодержащие эфиры дигидрокверцетина. / А. О. Поздеев, М. П. Коротеев, А. Ф. Степнова и др. // Тезисы всероссийской научной школы - конференции “Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней”. - Красновидово. - 2024. - С.139.
154. Гордон, А. Спутник химика / А. Гордон., Р. Форд.- М.: Мир. - 1976. - 541 с.

ПРИЛОЖЕНИЕ

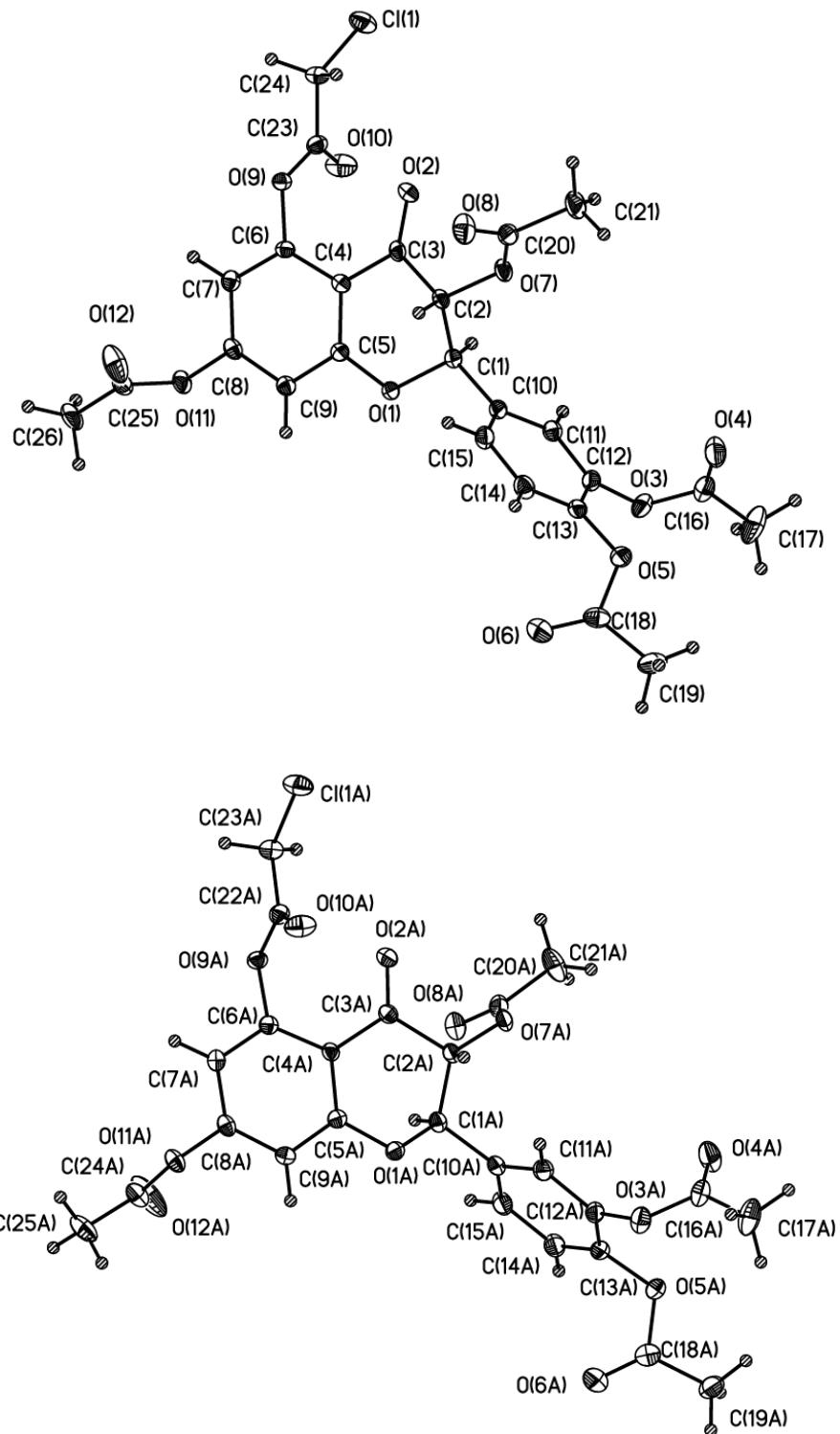


Рисунок 6.1 - Рентгеноструктурный анализ 5 – ацетилхлордигидрокверцетина

Примечания: В кристалле две независимых молекулы

Таблица 6.1 - Уточнение кристаллических данных и структуры для продукта
48.

Идентификационный код	1
Эмпирическая формула	C ₂₅ H ₂₁ Cl O ₁₂
Вес формулы	548.87
Температура	122(2) K
Длина волны	0.71073 E
Кристаллическая система	Орторомбическая
Группа симметрии	P2 ₁ 2 ₁ 2
Размеры элементарной ячейки	a = 11.4714(4) E; α= 90°. b = 52.8421(17) E; β= 90°. c = 8.2404(3) E; γ = 90°.
Объем	4995.1(3) E ³
Z	8
Плотность (рассчитанная)	1.460 Mg/m ³
Коэффициент поглощения	0.219 mm - 1
F(000)	2272
Размер кристалла	0.310 x 0.280 x 0.200 mm ³
Тета - диапазон для сбора данных	1.817 to 30.526°.
Диапазоны индексов	- 15<=h<=16, - 64<=k<=73, - 11<=l<=11
Собранные отражения	52088
Независимые отражения	15144[R(int) = 0.0538]
Полнота до теты = 25.242°	99.9 %
Коррекция абсорбции	Полуэмпирический из эквивалентов
Максимум. и мин. передача	0.8623 and 0.8148
Метод уточнения	Полноматричный метод наименьших квадратов на F ²
Данные / ограничения / параметры	15144 / 0 / 694
Доброта совпадения на F ²	1.016
Конечные R индексы [I>2сигма(I)]	R1 = 0.0447, wR2 = 0.1031
R индексы (все данные)	R1 = 0.0562, wR2 = 0.1082
Абсолютный параметр структуры	0.01(6)
Коэффициент экстинкции	n/a
Наибольшая разница. пик и дыра	0.475 and - 0.411 e.E - 3

Таблица 6.2 - Торсионные углы продукта **48** [°].

C(5) - O(1) - C(1) - C(10)	174.02(18)	O(3) - C(12) - C(13) - C(14)	- 175.5(2)
C(5) - O(1) - C(1) - C(2)	50.6(2)	C(11) - C(12) - C(13) - O(5)	- 177.7(2)
O(1) - C(1) - C(2) - O(7)	176.31(17)	O(3) - C(12) - C(13) - O(5)	7.5(3)
C(10) - C(1) - C(2) - O(7)	58.3(2)	C(18) - O(5) - C(13) - C(12)	- 125.2(2)
O(1) - C(1) - C(2) - C(3)	- 64.7(2)	C(18) - O(5) - C(13) - C(14)	57.8(3)
C(10) - C(1) - C(2) - C(3)	177.38(18)	C(12) - C(13) - C(14) - C(15)	1.1(4)
O(7) - C(2) - C(3) - O(2)	- 19.1(3)	O(5) - C(13) - C(14) - C(15)	177.9(2)
C(1) - C(2) - C(3) - O(2)	- 135.8(2)	C(13) - C(14) - C(15) - C(10)	- 0.3(4)
O(7) - C(2) - C(3) - C(4)	162.87(18)	C(11) - C(10) - C(15) - C(14)	- 0.9(3)
C(1) - C(2) - C(3) - C(4)	46.2(2)	C(1) - C(10) - C(15) - C(14)	176.6(2)
O(2) - C(3) - C(4) - C(5)	169.3(2)	C(12) - O(3) - C(16) - O(4)	- 4.9(4)
C(2) - C(3) - C(4) - C(5)	- 12.8(3)	C(12) - O(3) - C(16) - C(17)	174.0(2)
O(2) - C(3) - C(4) - C(6)	- 15.4(4)	C(13) - O(5) - C(18) - O(6)	- 4.4(4)
C(2) - C(3) - C(4) - C(6)	162.5(2)	C(13) - O(5) - C(18) - C(19)	174.2(2)
C(1) - O(1) - C(5) - C(9)	164.5(2)	C(2) - O(7) - C(20) - O(8)	3.6(3)
C(1) - O(1) - C(5) - C(4)	- 16.3(3)	C(2) - O(7) - C(20) - C(21)	- 177.4(2)
C(6) - C(4) - C(5) - O(1)	- 179.6(2)	C(6) - O(9) - C(23) - O(10)	12.6(3)
C(3) - C(4) - C(5) - O(1)	- 4.0(3)	C(6) - O(9) - C(23) - C(24)	- 169.03(19)
C(6) - C(4) - C(5) - C(9)	- 0.5(3)	O(10) - C(23) - C(24) - Cl(1)	- 2.8(3)
C(3) - C(4) - C(5) - C(9)	175.2(2)	O(9) - C(23) - C(24) - Cl(1)	178.97(15)
C(5) - C(4) - C(6) - C(7)	0.8(3)	C(8) - O(11) - C(25) - O(12)	- 5.3(4)
C(3) - C(4) - C(6) - C(7)	- 174.6(2)	C(8) - O(11) - C(25) - C(26)	175.4(2)
C(5) - C(4) - C(6) - O(9)	175.96(19)	C(5A) - O(1A) - C(1A) - C(10A)	- 175.84(18)
C(3) - C(4) - C(6) - O(9)	0.5(3)	C(5A) - O(1A) - C(1A) - C(2A)	59.9(2)
C(3) - C(2) - O(7) - C(20)	87.3(2)	O(1A) - C(1A) - C(2A) - O(7A)	165.86(18)
C(1) - C(2) - O(7) - C(20)	155.24(19)	C(10A) - C(1A) - C(2A) - O(7A)	47.1(3)
O(9) - C(6) - C(7) - C(8)	- 176.4(2)	O(1A) - C(1A) - C(2A) - C(3A)	- 65.7(2)
C(4) - C(6) - C(7) - C(8)	- 1.1(3)	C(10A) - C(1A) - C(2A) - C(3A)	175.60(19)
C(6) - C(7) - C(8) - C(9)	1.2(3)	O(7A) - C(2A) - C(3A) - O(2A)	- 11.5(3)
C(6) - C(7) - C(8) - O(11)	- 173.0(2)	C(1A) - C(2A) - C(3A) - O(2A)	- 141.8(2)

Продолжение Таблицы 6.2

C(7) - C(6) - O(9) - C(23)	- 106.9(2)	O(7A) - C(2A) - C(3A) - C(4A)	169.47(18)
C(4) - C(6) - O(9) - C(23)	77.7(3)	C(1A) - C(2A) - C(3A) - C(4A)	39.1(3)
C(7) - C(8) - C(9) - C(5)	- 0.9(3)	O(2A) - C(3A) - C(4A) - C(6A)	- 5.8(4)
O(11) - C(8) - C(9) - C(5)	173.4(2)	C(2A) - C(3A) - C(4A) - C(6A)	173.2(2)
O(1) - C(5) - C(9) - C(8)	179.69(19)	O(2A) - C(3A) - C(4A) - C(5A)	175.5(2)
C(4) - C(5) - C(9) - C(8)	0.5(3)	C(2A) - C(3A) - C(4A) - C(5A)	- 5.4(3)
O(1) - C(1) - C(10) - C(11)	114.0(2)	C(1A) - O(1A) - C(5A) - C(9A)	153.9(2)
C(2) - C(1) - C(10) - C(11)	- 127.3(2)	C(1A) - O(1A) - C(5A) - C(4A)	- 26.7(3)
O(1) - C(1) - C(10) - C(15)	- 63.5(3)	C(6A) - C(4A) - C(5A) - O(1A)	178.9(2)
C(2) - C(1) - C(10) - C(15)	55.2(3)	C(3A) - C(4A) - C(5A) - O(1A)	- 2.3(3)
C(9) - C(8) - O(11) - C(25)	113.3(2)	C(6A) - C(4A) - C(5A) - C(9A)	- 1.8(3)
C(7) - C(8) - O(11) - C(25)	- 72.2(3)	C(3A) - C(4A) - C(5A) - C(9A)	177.0(2)
C(15) - C(10) - C(11) - C(12)	1.3(3)	C(5A) - C(4A) - C(6A) - C(7A)	1.5(3)
C(1) - C(10) - C(11) - C(12)	- 176.2(2)	C(3A) - C(4A) - C(6A) - C(7A)	- 177.2(2)
C(10) - C(11) - C(12) - C(13)	- 0.6(3)	C(5A) - C(4A) - C(6A) - O(9A)	- 175.76(19)
C(10) - C(11) - C(12) - O(3)	174.3(2)	C(3A) - C(4A) - C(6A) - O(9A)	5.5(3)
C(16) - O(3) - C(12) - C(11)	107.9(2)	C(1A) - C(2A) - O(7A) - C(20A)	64.6(3)
C(16) - O(3) - C(12) - C(13)	- 77.2(3)	C(3A) - C(2A) - O(7A) - C(20A)	- 62.1(3)
C(11) - C(12) - C(13) - C(14)	- 0.6(3)	O(9A) - C(6A) - C(7A) - C(8A)	177.5(2)
C(4A) - C(6A) - C(7A) - C(8A)	0.2(3)	O(3A) - C(12A) - C(13A) - C(14A)	178.0(2)
C(6A) - C(7A) - C(8A) - C(9A)	- 1.8(3)	C(11A) - C(12A) - C(13A) - O(5A)	176.2(2)
C(6A) - C(7A) - C(8A) - O(11A)	175.3(2)	O(3A) - C(12A) - C(13A) - O(5A)	- 6.8(3)
C(7A) - C(6A) - O(9A) - C(22A)	105.4(2)	C(18A) - O(5A) - C(13A) - C(14A)	- 64.5(3)
C(4A) - C(6A) - O(9A) - C(22A)	- 77.2(3)	C(18A) - O(5A) - C(13A) - C(12A)	120.4(2)
C(7A) - C(8A) - C(9A) - C(5A)	1.5(3)	C(12A) - C(13A) - C(14A) - C(15A)	- 1.3(4)
O(11A) - C(8A) - C(9A) - C(5A)	- 175.5(2)	O(5A) - C(13A) - C(14A) - C(15A)	- 176.3(2)
O(1A) - C(5A) - C(9A) - C(8A)	179.71(19)	C(13A) - C(14A) - C(15A) - C(10A)	0.7(4)

Продолжение Таблицы 6.2

C(4A) - C(5A) - C(9A) - C(8A)	.3(3)	C(11A) - C(10A) - C(15A) - C(14A)	0.3(4)
O(1A) - C(1A) - C(10A) - C(11A)	71.5(3)	C(1A) - C(10A) - C(15A) - C(14A)	- 178.3(2)
C(2A) - C(1A) - C(10A) - C(11A)	6.4(3)	C(12A) - O(3A) - C(16A) - O(4A)	11.9(4)
O(1A) - C(1A) - C(10A) - C(15A)	07.2(2)	C(12A) - O(3A) - C(16A) - C(17A)	- 167.3(2)
C(2A) - C(1A) - C(10A) - C(15A)	135.0(2)	C(13A) - O(5A) - C(18A) - O(6A)	- 2.8(4)
C(9A) - C(8A) - O(11A) - C(24A)	87.3(3)	C(13A) - O(5A) - C(18A) - C(19A)	176.9(2)
C(7A) - C(8A) - O(11A) - C(24A)	5.5(3)	C(2A) - O(7A) - C(20A) - O(8A)	- 7.9(4)
C(15A) - C(10A) - C(11A) - C(12A)	0.7(3)	C(2A) - O(7A) - C(20A) - C(21A)	173.2(2)
C(1A) - C(10A) - C(11A) - C(12A)	77.9(2)	C(6A) - O(9A) - C(22A) - O(10A)	- 9.3(3)
C(10A) - C(11A) - C(12A) - O(3A)	176.9(2)	C(6A) - O(9A) - C(22A) - C(23A)	171.10(19)
C(10A) - C(11A) - C(12A) - C(13A)	.1(3)	O(10A) - C(22A) - C(23A) - Cl(1A)	0.5(4)
C(16A) - O(3A) - C(12A) - C(11A)	107.4(3)	O(3A) - C(12A) - C(13A) - C(14A)	178.0(2)
C(16A) - O(3A) - C(12A) - C(13A)	5.6(3)	C(11A) - C(12A) - C(13A) - O(5A)	176.2(2)
C(11A) - C(12A) - C(13A) - C(14A)	.9(4)	O(3A) - C(12A) - C(13A) - O(5A)	- 6.8(3)
C(18A) - O(5A) - C(13A) - C(12A)	20.4(2)	C(18A) - O(5A) - C(13A) - C(14A)	- 64.5(3)