

На правах рукописи



Поздеев Антон Олегович

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

Специальность 1.4.3. Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва-2024

Работа выполнена на кафедре органической химии Института биологии и химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский педагогический государственный университет».

Научный руководитель: **Коротеев Михаил Петрович**, доктор химических наук, профессор, профессор кафедры органической химии Института биологии и химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский педагогический государственный университет»

Официальные оппоненты: **Зык Николай Васильевич**, доктор химических наук, профессор, профессор кафедры органической химии Химического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

Семенов Виктор Владимирович, доктор химических наук, заведующий Лабораторией медицинской химии (№17) федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Ордена Трудового Красного Знамени Институт нефтехимического синтеза им. А.В. Топчиева Российской академии наук (ИНХС РАН), г. Москва

Защита диссертации состоится «03» октября 2024 г. в 12-00 часов на заседании диссертационного совета 24.2.368.01, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский государственный университет им. А.Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство)» (ФГБОУ ВО «РГУ им. А.Н. Косыгина») по адресу: 119071, г. Москва, ул. Малая Калужская, д. 1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «РГУ им. А.Н. Косыгина» и на сайте университета www.rguk.ru

Автореферат диссертации разослан « ____ » _____ 2024 года

Ученый секретарь
диссертационного совета
24.2.368.01, канд. техн. наук, доцент



Черноусова Наталья
Владимировна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 и 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 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 и аминокислот. В соответствии с поставленной целью в работе решены следующие задачи:

- Провести синтез продуктов исчерпывающего ацилирования дигидрокверцетина и катехина.
- Разработать и реализовать стратегию получения моноацилированных производных дигидрокверцетина и катехина, содержащих остаток гетероциклической карбоновой кислоты.
- Разработать стратегию синтеза сложных эфиров дигидрокверцетина, содержащих несколько различных ацильных остатков.
- Подобрать условия проведения синтеза продуктов селективного ацилирования дигидрокверцетина защищенными аминокислотами.
- Предложить методологию получения и реализовать синтез водорастворимых при комнатной температуре солеподобных производных дигидрокверцетина и его сложных эфиров на основе хлоруксусной и никотиновой кислот.
- Установить структуры синтезированных ацилированных производных дигидрокверцетина и катехина.
- Проанализировать и обобщить 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 пентаникотиноил дигидрокверцетина.

Разработана стратегия и подобраны 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 - дициклогексилкарбодиимида и катализатора диметиламинопиридина по наиболее реакционноспособной гидроксильной группе в положении семь.

На базе дигидрокверцетина, 3-никотиноилдигидрокверцетина и хлорацетилованных 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, 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, ЯМР¹H 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 защищенными α -аминокислотами и *n*-ацетаминобензойной кислотой.
- Стратегия синтеза и оценка растворимости в воде солеподобных ацилированных производных дигидрокверцетина на основе гетероциклических оснований – морфолина, пиперидина 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, ¹H и ¹³C ЯМР, УФ-спектроскопией, рентгеноструктурным и элементным анализом.

Результаты работы прошли апробацию на Всероссийской научной конференции с международным участием "Химия и технология растительных веществ" (Москва, 28-30 сентября 2015 г.); XX Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (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 «МПУ». Настоящая работа выполнена в

рамках проекта "Исследование проблем утилизации отходов природного происхождения в целях практического использования полученных продуктов" (122122600056-9).

Публикации.

Результаты диссертационного исследования опубликованы в 15 научных работах, из них 7 работ опубликованы в перечне рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, 4 работы, опубликованные в материалах научных конференций.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 147 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературных данных, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, заключения и списка цитируемой литературы, включающего 154 наименования.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1.1 Полное ацилирование катехина и дигидрокверцетина хлорангидами гетероциклических карбоновых кислот

В качестве ацилирующих агентов при полном ацилировании катехина и дигидрокверцетина применялись хлорангидриды гетероциклических карбоновых кислот. Синтез продуктов **3-5**, **7-9**, **11** проводился в диоксане при комнатной температуре в присутствии пиридина. Соединения **6**, **10** были синтезированы в пиридине при 70°C в течение 2-х часов.

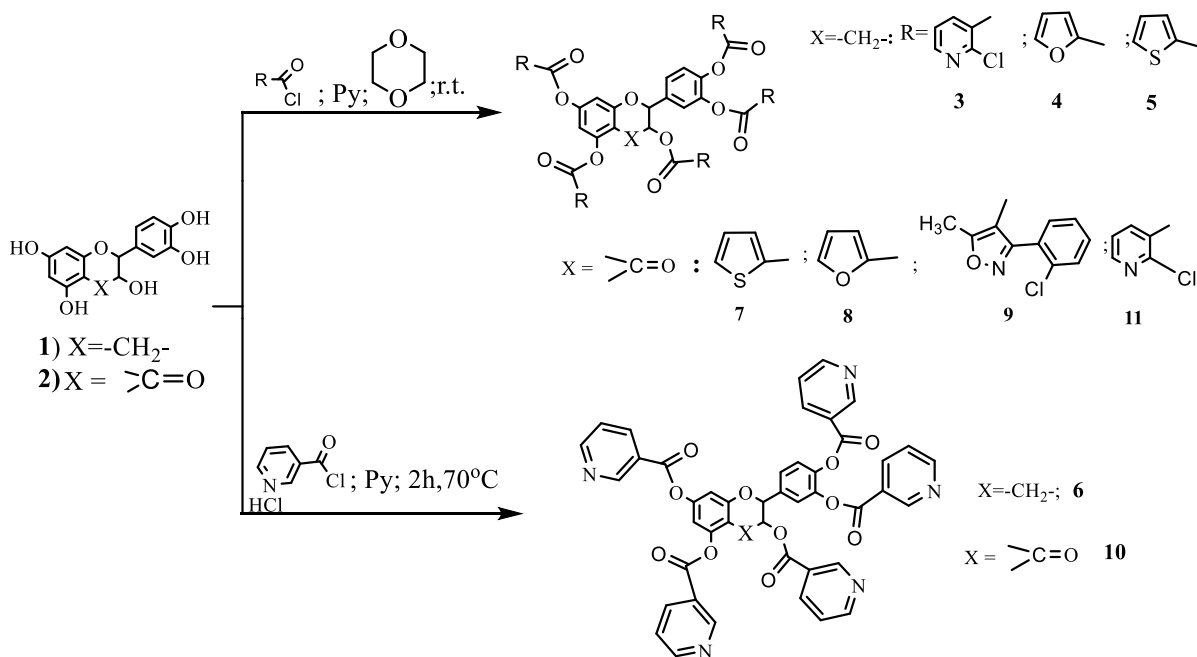


Схема 1. Полное ацилирование катехина и дигидрокверцетина

При применении сухого дигидрокверцетина и катехина реакция проходила полностью при использовании 10%-ого избытка ацилирующего агента. Производные **3-11** синтезированы с выходами 63-93%.

1.2 Синтез 3-ацилпроизводных катехина и дигидрокверцетина

Известно, что фенольные группы флавоноидов участвуют в связывании свободных радикалов, поэтому с целью сохранения антиоксидантной активности и расширения спектра биологического действия катехина и дигидрокверцетина были получены моноацилированные производные флавоноидов. Для реализации данной цели разработана стратегия избирательного ацилирования дигидрокверцетина и катехина с сохранением четырех фенольных OH-групп флавоноидной структуры. Таким образом, было принято решение провести синтез в несколько стадий. На первой стадии синтезированы тетрабензилпроизводные флавоноидов **12** и **13**. Далее проведено ацилирование продуктов **12** и **13** хлорангидами карбоновых кислот. Реакцию проводили в присутствии пиридина. Стоит отметить, что тетрабензилкатехин **12** показал более высокую реакционную способность, чем его ближайший аналог – тетрабензилдигидрокверцетин **13**. Дальнейшее удаление бензильных защит 3-ацилтетрабензилированных производных флавоноидов гидрированием водородом с применением 5% палладия в роли катализатора в ДМФА приводило к образованию продуктов **19-22** и **30-35** (Схема 2).

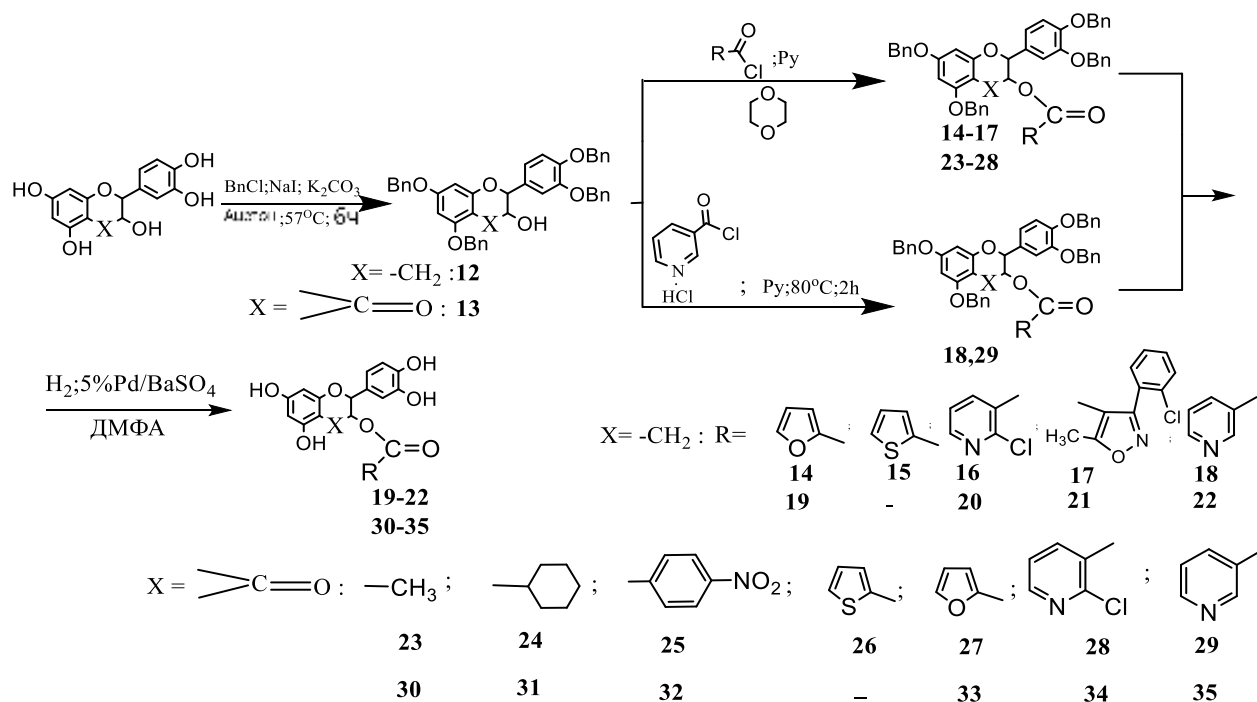


Схема 2. Синтез 3-ацилпроизводных катехина и дигидрокверцетина

Контроль за протеканием реакции проводился с помощью метода ТСХ. Выходы синтезированных 3-ацилпроизводных катехина и дигидрокверцетина **23-35** составили 43-

97%. Удаление бензильных защит у соединений **15** и **26** при попытке получения 3-тиофеноилпроизводных катехина и дигидрокверцетина не происходило из-за отравления катализатора.

Также было проведено ацилирование моноацетил производного **30**. Полученный продукт **36** содержал 4 ацильных гетероциклических остатка и один ацетильный в 3-ем положении (Схема 3).

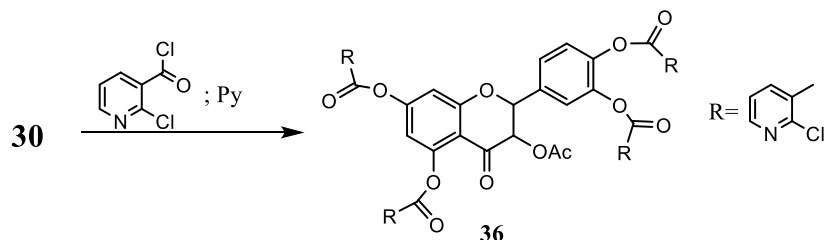
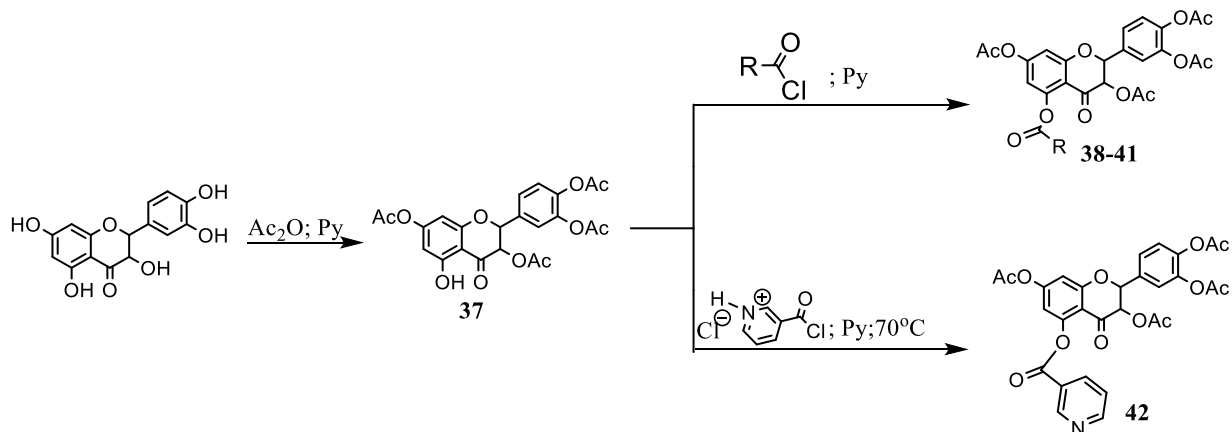


Схема 3. Синтез сложного эфира ДГК с отличающимися ацильными остатками
Выход целевого продукта **36** составил 43%.

1.3 Ацилирование 3,7,3',4'-тетраацетилдигидрокверцетина хлорангидридами гетероциклических карбоновых кислот

Известно, что наличие в молекуле полифенола нескольких различных сложноэфирных остатков увеличивает спектр его биологической активности. В связи с этим предполагается подобная закономерность в производных дигидрокверцетина. В тоже время особенность строения молекулы дигидрокверцетина в том числе в виду наличия внутримолекулярных водородных связей позволяет получать продукты избирательного ацетилирования. В частности, в данной работе был проведен и усовершенствован синтез 3,7,3',4'-тетраацетилдигидрокверцетина (**37**) с выходом 88%. Далее продукт **37** ацилировался по свободной гидроксильной группе в положении пять хлорангидридами биологически активных карбоновых кислот. Реакция проводилась в присутствии пиридина с небольшим избытком ацилирующего реагента. Окончание реакции контролировали с применением метода ТСХ. Синтез продуктов **38-41**, **43** протекал при комнатной температуре в диоксане, а производного **42** проводился в пиридине при 70°C (схема 4).



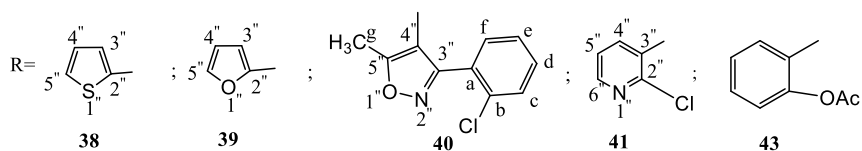


Схема 4. Ацилирование 7,3,3',4'-тетраацетилдигидрофлавонона
Целевые продукты **38-43** получены с выходами 76-89%.

1.4 Избирательное ацилирование дигидрофлавонона различными природными аминокислотами

В данной работе было проведено избирательное ацилирование ДГК α -аминокислотами и *n*-аминобензойной кислотой. В качестве ацилирующих реагентов нами были взяты входящие в состав белков и витаминов две природные кислоты – глицин и валин, а также входящая в состав коферментов ароматическая пара-аминобензойная кислота. Эти вещества играют важную роль в организме человека, участвуя во многих метаболических процессах.

Для исключения побочных реакций необходимо защитить аминогруппы реагентов ацильными фрагментами уксусной и бензойной кислот, а также в виду низкой ацилирующей способности карбоксильной группы провести её активацию. С этой целью был выбран карбодиимидный метод. Установлено, что ацилирование ДГК осуществлялось избирательно по наиболее реакционноспособной гидроксильной группе в положении семь (схема 5).

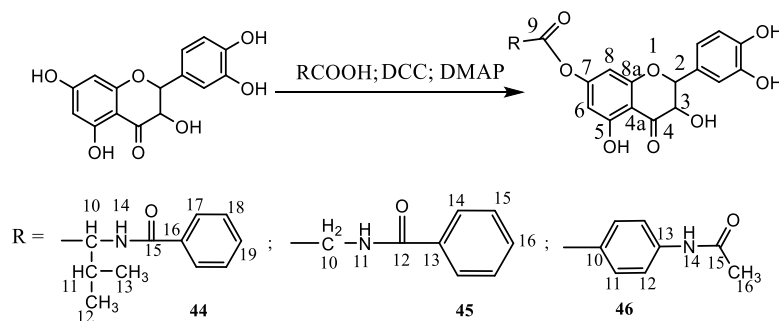


Схема 5. Избирательное ацилирование ДГК защищенными аминокислотами и *n*-аминоацетилбензойной кислотой

Ацилирование ДГК *N*-бензоилвалином проводили взаимодействием эквимольного количества кислоты и дигидрофлавонона в диоксане. Катализатором процесса являлся 4-диметиламинопиридин, активатором кислоты в реакции выступал дициклогексилкарбодиимид (DCC). Было показано, что активированные таким образом кислоты значительно менее реакционноспособны в процессах нуклеофильного присоединения – элиминирования (A_N-E), чем соответствующие хлорангидриды кислот. Это обстоятельство повышало селективность ацилирования, но увеличивало время проведения реакций и снижало выход конечного продукта. Протекание реакции контролировали методом ТСХ. Выходы продуктов **44-46** составили **26-37%**.

1.5 Синтез аммониевых солей на основе дигидрокверцетина и его сложноэфирных производных

В данной работе предложен метод получения *N*-алкилированных гетероциклов и аммониевых солей сложноэфирных производных ДГК, содержащих α -хлорацетильную группу.

Реакцию ацилирования ДГК проводили в диоксане при помощи хлорацетилхлорида. В качестве акцептора хлористого водорода применялся избыток пиридина. Целевой продукт **47** был получен с выходом 79% (Схема 6).

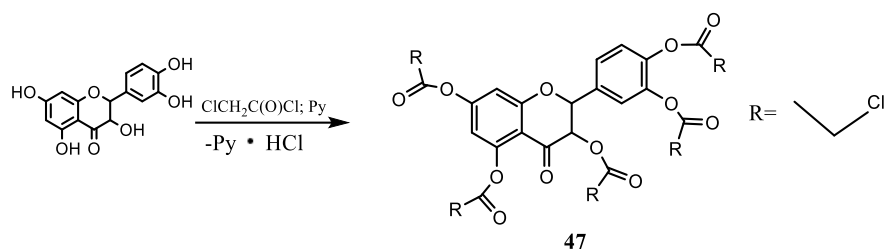


Схема 6. Полное ацилирование дигидрокверцетина хлорацетилхлоридом

Кроме totally ацилированных производных ДГК были получены хлорацетилированные продукты на базе частично замещенных тетраацетил- и тетрабензил производных ДГК с выходами 69 и 64% (Схема 7).

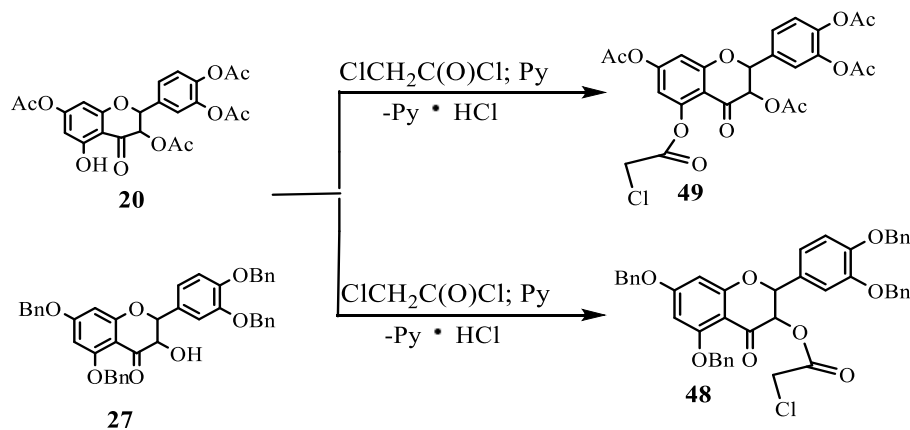


Схема 7. Синтез хлорацетилированных продуктов на базе частично замещенных тетраацетил- и тетрабензилпроизводных дигидрокверцетина

Ацилирование хлорангидридом монохлоруксусной кислоты во всех трех случаях протекало достаточно энергично с небольшим разогреванием реакционной смеси. Продукты очищались перекристаллизацией из системы этилацетат/гексан. Состав и строение полученных соединений были доказаны методами элементного анализа, ЯМР на ядрах ^1H и ^{13}C , а для продукта **49** и рентгеноструктурным анализом. На рисунке 1 приведена молекулярная структура данного соединения.

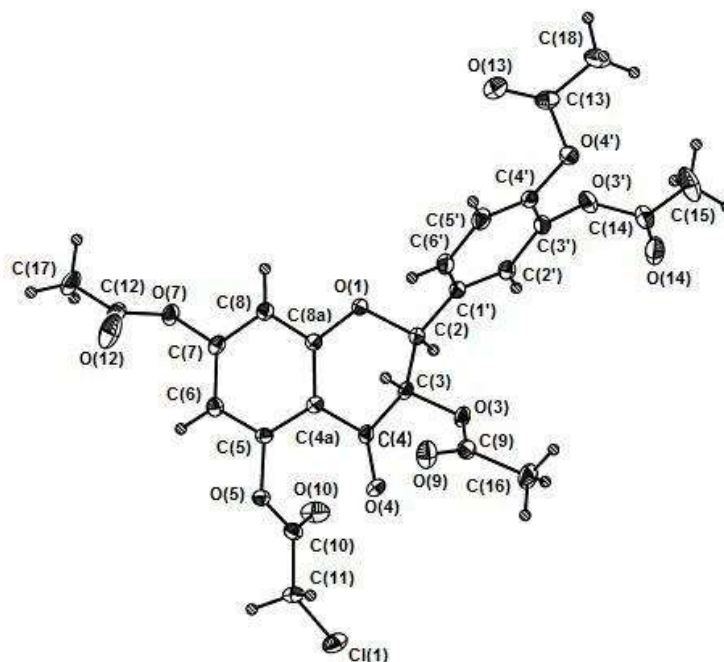


Рисунок 1. Молекулярная структура соединения **49**

В результате проведения рентгеноструктурного исследования показано, что после двойного ацилирования структура флавоноидного остова ДГК сохраняется. Так, для природного ДГК, согласно литературным данным, РСА показал наличие транс-конфигурации заместителей у второго и третьего атома углерода (пирокатехиновый заместитель и гидроксильная группа соответственно) (Рисунок 2).

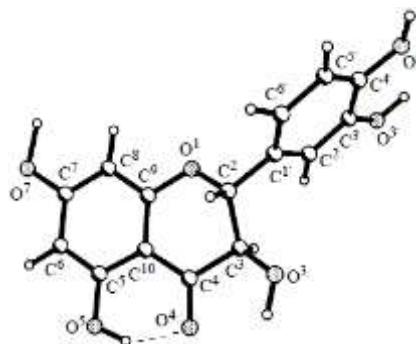


Рисунок 2. Молекулярная структура ДГК

У сложного эфира **49** тоже наблюдается транс-конфигурация заместителей у этих углеродных атомов.

В тоже время наличие хлорацетильной группы исключает образование внутримолекулярной водородной связи между карбонильной и 5-ОН-группой, как это было ранее показано для ДГК.

На основе синтезированных хлорацелированных производных ДГК созданы солевые системы, включающие азотсодержащие гетероциклические фрагменты.

N-алкилирование морфолина соединениями **47-49** проводилось в растворе бензола или

диоксана. При этом азотистое основание добавлялось в количестве одного эквивалента. Азотсодержащие соединения **50-52** проявляли отсутствие хроматографической подвижности относительно исходных продуктов и самопроизвольно выпадали из реакционного раствора (Схема 8).

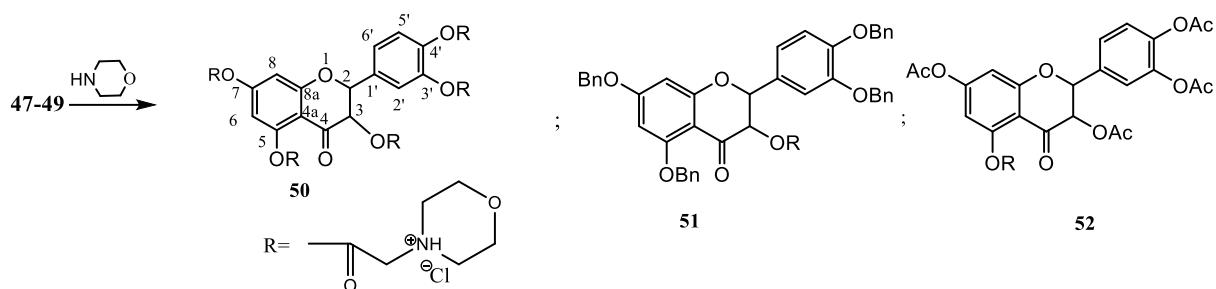


Схема 8. Синтез азотсодержащих солей на основе ацил- и бензилпроизводных дигидрохверцетина

Алкилирование морфолина соединениями **47-49** протекает с выходами 41-55%.

Также в результате проведения *N*-алкилирования соответствующих вторичных аминов получены модифицированные сложные эфиры на основе 5,7,3',4'-тетрабензил-3-хлорацетилдигидрохверцетина, содержащие ацильные группы гетероциклических аминов - пиперидина и морфолина (схема 9).

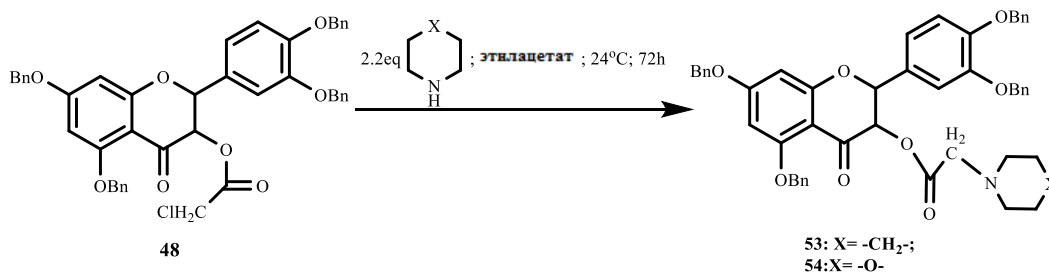


Схема 9. Синтез сложных эфиров 5,7,3',4'-тетрабензилдигидрохверцетина на основе морфолина и пиперидина

Реакция проходила в этилацетате в течение 72 часов при комнатной температуре. Продукты **53**, **54** обладали более низкой хроматографической подвижностью в системе бензол/диоксан (7/1) с $R_f=0.2$ и $R_f = 0.5$, чем исходный 3-ацетилхлортетрабензилдигидрохверцетин с $R_f = 0.7$.

Методом гидрирования продукта **48** проведен синтез 3-хлорацетилдигидрохверцетина **55**, который далее обрабатывался морфолином. Однако реакция пошла не в направлении процесса алкилирования, а по гидроксильной группе при седьмом атоме углерода с образованием солеподобного аддукта **56** (схема 10).

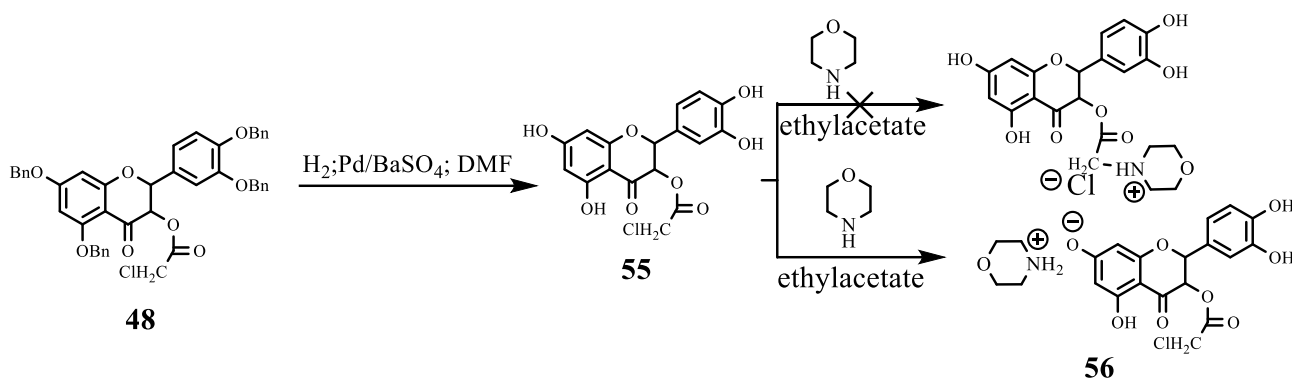


Схема 10. Синтез морфолиниевой соли на основе 3-хлорацетилдигидрокверцетина

В продолжении исследования по данному направлению впервые предложен способ получения солевых производных на основе дигидрокверцетина и 3-никотиноилдигидрокверцетина с применением оснований: морфолина, пиперидина и аргинина. Образование солевых систем по данным ЯМР и ИК - спектроскопии протекает по наиболее реакционноспособной гидроксильной группе в положении семь ДГК и его никотинового эфира **22**. (схема 11).

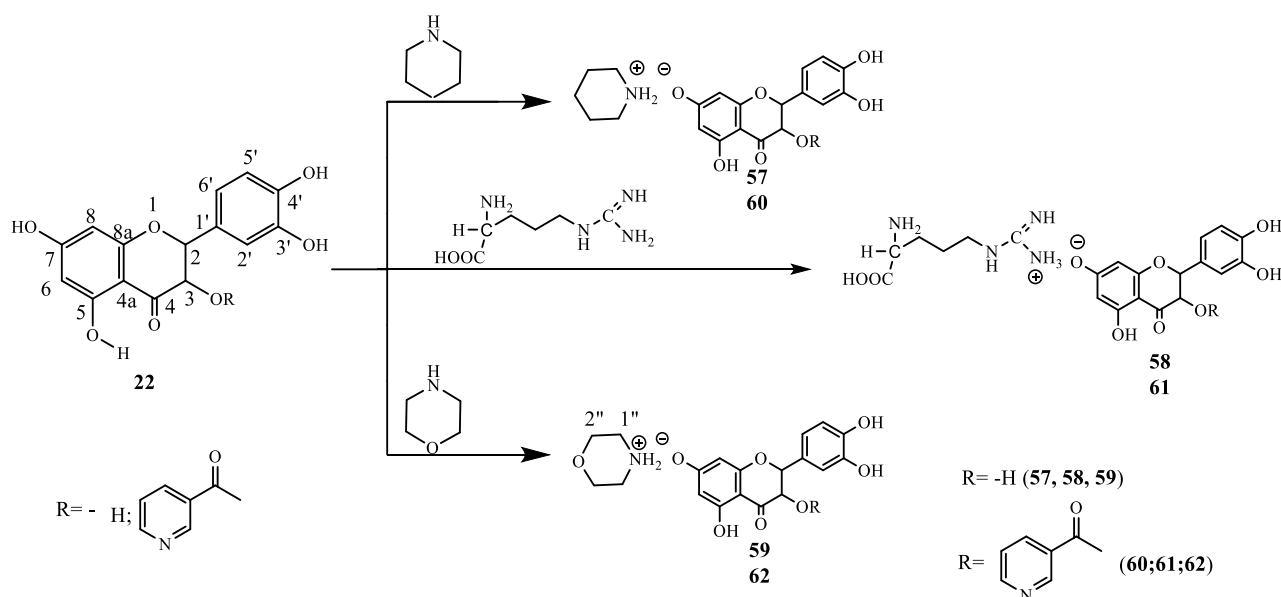


Схема 11. Синтез солевых форм дигидрокверцетина и

3-никотиноилдигидрокверцетина с участием пиперидина, морфолина и аргинина

Растворимость в воде при комнатной температуре синтезированных солеподобных аддуктов **50-52**, **57-62** представлена в таблице 1.

Таблица 1. Растворимость солеподобных аддуктов **50-52**, **57-62**

№	ДГК	50	51	52	57	58	59	60	61	62
Растворимость в воде χ , 20°C, %	0.02	6.5	1.2	1.5	2	16	3.5	0.7	4.2	0.9

Таким образом, была решена проблема 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. Биологическая активность ацилированных производных дигидрокверцетина и катехина

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

Методом МТТ теста была исследована жизнеспособность клеток линии HeLa в присутствии ацилпроизводных катехина и дигидрокверцетина.

В результате было показано, что наличие ацильного заместителя понижает жизнеспособность раковых клеток линии HeLa. Так ацилированные производные катехина **3**, **4**, **5**, **6** проявили более высокую цитотоксическую активность, чем исходный катехин. Тиофенпроизводное катехина **5** обладало самой высокой цитотоксической активностью как в концентрации 1 мкМ, так и в 10 мкМ.

При концентрации 100 мкМ все пентаацилированные производные ДГК вызывали уменьшение жизнеспособности клеток линии HeLa. Наибольшей активностью, в 1.75 раз выше, чем исходный ДГК обладал продукт **41**. В концентрациях 1 и 10 мкМ продукт **9** также проявил цитотоксическую активность.

В данной работе изучена антиоксидантная активность продуктов **33-35** с помощью метода АБТС-теста. Исследование антиоксидантной активности соединений **33-35** показало, что все 3-ацилпроизводные ДГК обладают высокой антиоксидантной активностью.

Таким образом, биологические испытания перацилированных производных ДГК и катехина показали, что введение ацильной группы в молекулу дигидрокверцетина и катехина способствует усилению цитотоксической активности данных производных по сравнению с исходными флавоноидами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- 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, 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 ацильных групп.
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, 3-никотиноилдигидрокверцетина с применением гетероциклических оснований – пиперидина, морфолина, а также аминокислоты аргинина. Определена растворимость полученных производных в воде при 20°C. 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 антиканцерогенной и высокой антиоксидантной активностью.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

*Публикации в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных
ВАК при Минобрнауки России:*

1. Pozdeev, A.O. Reactions of electrophilic and nucleophilic substitution in flavonoid series involving amino acids and their derivatives / Pozdeev A.O., Mosyurov S.E., Kukhareva T.S., Koroteev M.P., Koroteev A.M., Nifant'ev E.E. // Doklady Chemistry.-2018.- V. 480.- № 2.- P. 107-110. DOI: 10.1134/S0012500818060034.
2. Pozdeev, A.O. Acylation of 5,7,3',4'-tetrabenzylidihydroquercetin with heterocyclic carboxylic acid chlorides / Pozdeev A.O., Nifant'Ev E.E., Koroteev A.M., Koroteev M.P., Rasadkina E.N. // Doklady Chemistry. 2014.- V. 459.- № 2.- P. 209-211. DOI: 10.1134/S0012500814120039.
3. Поздеев, А.О. Синтез новых ацильных производных флавоноидов дигидрокверцетина и катехина / Поздеев А.О., Коротеев А.М., Пиманкина С.Н.,

- Коротеев М.П., Офицеров Е.Н. // Бутлеровские сообщения. - 2018. - Т. 54. - № 6. - С. 116-123.
4. Поздеев, А.О. Ацилирование 5,7,3',4'-тетрабензилкатехина хлорангидами гетероциклических карбоновых кислот / Поздеев А.О., Коротеев М.П., Коротеев А.М. // Бутлеровские сообщения.- 2016.- Т. 48.- № 11.- С. 18-22.
 5. Поздеев, А.О. Синтез 3-ацилпроизводных дигидрокверцетина / Поздеев А.О., Коротеев М.П., Коротеев А.М., Расадкина Е.Н. // Бутлеровские сообщения. -2016. - Т. 48. - № 11. - С. 12-17.
 6. Поздеев, А.О. Синтез морфолиниевых солей на основе хлорацелированных производных дигидрокверцетина / Поздеев А.О., Коротеев А.М., Пиманкина С.Н., Коротеев М.П., Офицеров Е.Н. Бутлеровские сообщения. 2019.- Т. 59. -№ 7.- С. 37-42.
 7. Поздеев, А.О. Взаимодействие "псевдогидрофобного" дигидрокверцетина с гетероциклическими азотсодержащими основаниями пиперидином и морфолином / Поздеев А.О., Коротеев А.М., Казиев Г.З., Коротеев М.П., Степнова А.Ф., Дудкин И.Ю., Ляпуновский Д.М., Офицеров Е.Н. // Бутлеровские сообщения.- 2022.- Т. 72.- № 11.- С. 1-7.

Публикации в прочих изданиях:

8. Pozdeev, A.O. Synthesis and cytotoxic activity of dihydroquercetin aryl derivatives / Pozdeev A.O., Nifantev É.E., Koroteev A.M., Koroteev M.P., Vasyanina L.K., Kaziev G.Z., Rogovskii V.S., Knyazev V.V., Shirokikh K.E., Semeikin A.V., Fedotcheva T.A., Matyushin A.I., Shimanovskii N.L. // Pharmaceutical Chemistry Journal. 2015.- V. 49.- № 2.-P.78-81. DOI: 10.1007/s11094-015-1225-9.
9. Pozdeev, A.O. Synthesis and antiproliferative activity of new acylcatechins / Pozdeev, A.O., Rasadkina E.N., Burym A.A., Koroteev M.P., Koroteev A.M., Knyazev V.V., Matyushin A.I., Semeikin A.V., Shimanovskii N.L. // Pharmaceutical Chemistry Journal.- 2016.- V. 50.- № 8.- P. 523-525. DOI: 10.1007/s11094-016-1481-3.
10. Pozdeev, A.O. Synthesis and antioxidant and cytotoxic activity of new dihydroquercetin derivatives / Pozdeev A.O., Knyazev V.V., Rogovskii V.S., Sveshnikova E.D., Semeikin A.V., Matyushin A.I., Fedotcheva T.A., Shimanovskii N.L., Koroteev A.M., Koroteev M.P. Pharmaceutical Chemistry Journal.-2018.-Т.52. -№ 3.-P.205-208. DOI: 10.1007/s11094-018-1791-8..
11. Поздеев, А.О. Тотальное ацилирование дигидрокверцетина хлорангидами гетероциклических карбоновых кислот / Поздеев А.О., Коротеев А.М., Коротеев

М.П., Левина И.И., Васянина Л.К., Казиев Г.З., Нифантьев Э.Е. // Наука и школа.- 2013.- № 3. - С. 181-184.

Тезисы научных конференций:

12. Поздеев, А.О. Синтез и биологическая активность тотально ацилированных производных флавоноидов дигидрокверцетина и катехина / Поздеев А.О., Коротеев М.П., Аргун Д.В., Расадкина Е.Н., Коротеев А.М. // В книге: Химия и технология растительных веществ. Тезисы докладов IX Всероссийской научной конференции с международным участием и школой молодых ученых. Москва, 28–30 сентября 2015 года, Институт химии Коми НЦ УрО РАН. - С. 25.
13. Поздеев, А.О. Синтез новых биологически активных лекарственных препаратов на основе флавоноидов дигидрокверцетина и катехина / Поздеев А.О., Коротеев М.П., Коротеев А.М. // В книге: XX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. Тезисы докладов в 5 томах. Санкт-Петербург. 09–13 сентября 2019 года. Российская академия наук Российское химическое общество им. Д.И. Менделеева, Санкт-Петербургский государственный университет – Том 5.- С. 231.
14. Pozdeev, A.O. Synthesis of morpholinium salts based on chloroacylated dihydroquercetin derivatives / Pozdeev A.O., Koroteev A.M., Pimankina S.N., Koroteev M.P. // В книге: Advances in synthesis and complexing. book of abstracts of the Fifth International Scientific Conference. Москва. 22–26 апреля 2019 года. Российский университет дружбы народов. С. 221.
15. Поздеев, А.О. Использование вторичных и третичных гетероциклических аминов для создания водорастворимых соединений на основе дигидрокверцетина / Поздеев А.О., Коротеев А.М., Степнова А.Ф., Коротеев М.П., Казиев Г.З. // В книге: Химия и технология растительных веществ. Тезисы докладов XII Всероссийской научной конференции с международным участием и школой молодых ученых. Киров. 29 ноября – 02 декабря 2022 года. Институт химии федерального государственного бюджетного учреждения науки Федеральный исследовательский центр "Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук". С. 156.