

БІААРГАНІЧНАЯ ХІМІЯ

УДК 547.99

Н. В. КОТ, М. А. КИСЕЛЬ, П. В. КУРМАН, А. Л. МИХАЛЬЧУК, В. В. ШИЛОВ

АЦИЛИРОВАННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ РЕСВЕРАТРОЛА И ИЗОЛИКВИРИТИГЕНИНА

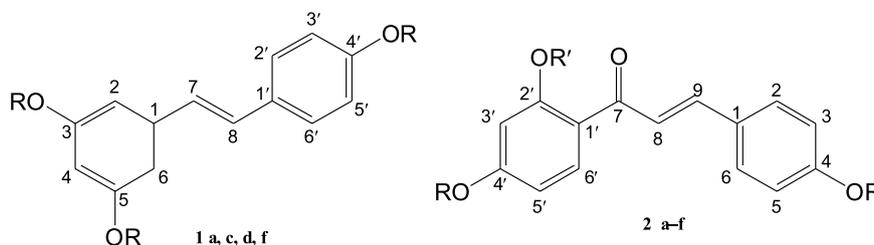
Институт биоорганической химии НАН Беларуси

(Поступила в редакцию 25.04.2014)

Полифенолы и их производные, повсеместно представленные в растительном и животном мире, обладают широким спектром биологической активности [1, 2]. К представителям таких полифенолов относятся ресвератрол **1a**, широко известный как возможный фактор проявления «французского парадокса» [3], и изоликвиритигенин **2a**, обладающие противоопухолевыми, противовоспалительными, противомикробными, кардиопротекторными, вазодилаторными, антиагрегантными, антиоксидантными, эстрогенными и другими свойствами [4–10]. Наличие этих свойств в сочетании с низкой токсичностью создает предпосылки для исследования указанных полифенолов как потенциальных базовых соединений для разработки новых лекарственных средств.

Фармакокинетические свойства ресвератрола и изоликвиритигенина в настоящее время изучены недостаточно. Результаты отдельных исследований указывают на их низкую биодоступность [4–6, 11]. При достаточно высокой степени всасывания ($\approx 70\%$ при пероральном приеме) концентрация свободного ресвератрола в плазме крови невелика (3,5 % от общего содержания [4]), что обусловлено его быстрыми метаболическими превращениями в сульфаты и глюкурониды, выводящиеся с мочой. Представляется вероятным, что модификация ресвератрола и изоликвиритигенина, направленная на повышение их липофильности, может способствовать пролонгированному действию и повышению биодоступности за счет увеличения поступления в кровотоки, замедления метаболических превращений и снижения клиренса.

Цель настоящей работы – получение производных ресвератрола и изоликвиритигенина путем их прямого ацилирования. В качестве таких производных получены и охарактеризованы их триацетаты (**1c**, **2c**) и тризамещенные метилсукцинаты (**1f**, **2f**), а также трибензоат ресвератрола **1d**, диацетат **2b** и дизамещенный метилсукцинат **2e** изоликвиритигенина. Известны коммерчески доступные ацетаты ресвератрола, а также описан синтез бензоата ресвератрола [12]. Описано получение бензоатов изоликвиритигенина по реакциям Хорнера–Уодворта–Эммонса и конденсации Кляйзена–Шмидта [13]. Производные **1f**, **2e**, **2f** получены впервые (рис. 1).



a: R = R' = H; b: R = Ac, R' = H; c: R = R' = Ac; d: R = R' = Bz; e: R = COCH₂CH₂COOMe, R' = H;
 f: R = R' = COCH₂CH₂COOMe

Рис. 1. Ресвератрол **1a**, изоликвиритигенин **2a** и их производные **1c,d,f**, **2b-f**

Сравнение подходов к ацелированию ресвератрола и изоликвиритигенина в условиях кислотного (TsOH) и основного (пиридин) катализа показало, что в условиях основного катализа реакция протекает значительно быстрее. Триацетат ресвератрола **1c** (в условиях кислотного и основного катализа) и триацетат изоликвиритигенина **2c** (основной катализ) получены с выходами ~95 %. Ацилирование изоликвиритигенина в условиях кислотного катализа в течение 20 ч при 30–45 °С приводит к смеси производных **2b** и **2c** с незначительной примесью моноацетата. Попытка получения моноацетата изоликвиритигенина в условиях кинетического контроля (–18 °С, пиридин) привела к образованию смеси, содержащей изоликвиритигенин **2a**, его моноацетат, диацетат **2b** и триацетат **2c**. Выделить моноацетат и установить его строение не удалось вследствие низкого выхода. Отсутствие изомерных моно- и диацетатов свидетельствует о разной реакционной способности гидроксильных групп изоликвиритигенина, однако разница в скоростях ацелирования по отдельным положениям недостаточна для препаративного синтеза моно- или диацетата. Ацилирование изоликвиритигенина **2a** бензоилхлоридом приводит к смеси ди- и трибензоата **2c** (ВЭЖХ: 26 и 74 % соответственно). Ацилирование изоликвиритигенина избытком (40 %) хлорангидрида монометилового эфира янтарной кислоты приводит к диэфиру **2e** в качестве основного продукта и завершается практически сразу при смешении реагентов. Для получения триметилсукцината изоликвиритигенина **2f** требуется 90%-ный избыток ацилирующего агента и нагревание реакционной смеси в течение 3,5 ч.

Структура полученных соединений подтверждена данными ЯМР ¹H, ¹³C, ИК, масс-спектров (табл. 1, 2). В ИК-спектрах наблюдаются сигналы валентных колебаний сложноэфирных карбонильных групп при 1760–1770 см⁻¹, а еоновой карбонильной группы производных изоликвиритигенина – при 1625–1670 см⁻¹.

Транс-конфигурация олефинового фрагмента полученных соединений подтверждается наличием в спектрах ЯМР ¹H двух дублетов с константой спин-спинового взаимодействия около 16 Гц. Диэфирам **2b** и **2e**, согласно данным ЯМР ¹H (смещение сигнала гидроксильного протона в область слабого поля), приписана структура, содержащая свободную *орто*-гидроксильную группу резорцинового фрагмента. Сравнительно низкую реакционную способность *орто*-гидроксила в реакциях ацилирования изоликвиритигенина можно объяснить влиянием внутримолекулярной водородной связи с карбонильной группой.

Термическая лабильность изоликвиритигенина **2a** и его диацетата **2b** проявляется в условиях газохроматографического анализа, приводя к образованию изомерных циклических продук-

Т а б л и ц а 1. Данные по выходам, температурам плавления, ИК- и масс-спектрам, ТСХ, ГЖХ/ВЭЖХ эфиров ресвератрола и изоликвиритигенина

Соединение	Выход, %	T _{пл.} , °С	ИК-спектр, ν, см ⁻¹	M ⁺	ТСХ (R _f)	ГЖХ (t _R , мин)	ВЭЖХ (t _R , мин)
1c	95	118–120	1770 (C=O сл. эф.)	354 [M] ⁺	0,9*	99,8 % (28,2)	–
1d	36	165–168	1740 (C=O сл. эф.)	541 [M+1] ⁺	0,9**	–	32,3
1f	51	53–55	1765 (C=O сл. эф.); 1740 (C=O сл. эф.); 1235 (C=O сл. эф.)	571 [M+1] ⁺	0,5*	–	6,8
2b	18	152–154	1760 (C=O сл. эф.); 1640 (C=O)	341 [M+1] ⁺	0,5**	–	6,5
2c	95	118–120	1760 (C=O сл. э.); 1670 (C=O); 1165 (C=O); 1120 (C=O)	382 [M] ⁺	0,2**	29,1	–
2e	74	123–127	1765 (C=O сл. эф.); 1755 (C=O сл. эф.); 1730 (C=O сл. эф.); 1640 (C=O)	485 [M+1] ⁺	0,6*	–	5 % 2f (6,3), 95 % 2e (7,0)
2f	69	68–71	1760 (C=O сл. эф.); 1735 (C=O сл. эф.); 1670 (C=O); 1665 (C=O); 1655 (C=O); 1645 (C=O)	599 [M+1] ⁺	0,4*	–	6,3

П р и м е ч а н и е. * Элюент CHCl₃/CH₃OH, 9 : 1. ** Элюент CHCl₃/CH₃OH, 19 : 1.

Т а б л и ц а 2. Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C эфиров ресвератрола и изоликвиритигенина

Соединение	Спектр ЯМР	
	^1H , δ , м. д. (интенсивность сигнала; мультиплетность; J, Гц)	^{13}C , δ , м. д.
1c	2,3 (9H; с; 3 CH ₃); 6,8 (1H; с; C ⁴ H); 7,0 (1H; д; 16,3; -CH=); 7,1 (1H; д; 16,3; -CH=); 7,1 (2H; д; 8,7; C ³ H, C ⁵ H); 7,1 (2H; с; C ² H, C ⁶ H); 7,5 (2H; д; 8,7; C ² H, C ⁶ H)	21,3 (3 CH ₃); 114,6 (C ⁴ H); 117,0 (C ² H, C ⁶ H); 122,0 (C ³ H, C ⁵ H); 127,3 (-CH=); 127,8 (C ² H, C ⁶ H); 129,8 (-CH=); 134,6 (C ¹); 139,7 (C ¹); 150,5 (C ⁴); 151,4 (C ³ , C ⁵); 169,1 (2 C=O сл. эф.); 169,5 (C=O сл. эф.)
1d	7,1 (1H; д; 16,3; -CH=); 7,1 (1H; т; 1,9; C ⁴ H); 7,2 (1H; д; 16,3; -CH=); 7,2 (2H; дд; 8,7; 0,3; C ³ H, C ⁵ H); 7,3 (2H; дд; 1,9; 0,3; C ² H, C ⁶ H); 7,5 (9H; м; 3 <i>n</i> -CH, 6 <i>m</i> -CH); 7,7 (2H; д; 7,4; C ² H, C ⁶ H); 8,2 (2H; д; 5,1; 2 <i>o</i> -CH); 8,2 (2H; д; 5,1; 2 <i>o</i> -CH); 8,2 (2H; д; 5,1; 2 <i>o</i> -CH)	114,9 (C ⁴ H); 117,3 (C ² H, C ⁶ H); 122,2 (C ³ H, C ⁵ H); 127,4 (-CH=); 127,9 (C ² H, C ⁶ H); 128,7 (2 <i>m</i> -C ¹ H); 128,8 (4 <i>m</i> -CH); 129,4 (2 C); 129,6 (C); 129,9 (-CH=); 130,3 (2 <i>o</i> -CH); 130,4 (4 <i>o</i> -CH); 133,8 (<i>n</i> -CH); 133,9 (2 <i>n</i> -CH); 134,7 (C ¹); 139,9 (C ¹); 150,9 (C ⁴); 151,8 (C ³ , C ⁵); 165,0 (2 C=O сл. эф.); 165,2 (C=O сл. эф.)
1f	2,8 (6H; м; 2,9; 3 CH ₂); 2,9 (6H; м; 2,6; 3 CH ₂); 3,7 (3H; с; CH ₃); 3,7 (6H; с; 2 CH ₃); 6,8 (1H; т; 1,9; C ⁴ H); 7,0 (1H; д; 16,3; -CH=); 7,1 (1H; д; 16,3; -CH=); 7,1 (2H; дд; 8,7; 1,9; C ³ H, C ⁵ H); 7,1 (2H; д; 1,9; C ² H, C ⁶ H); 7,5 (2H; дд; 8,7; 1,9; C ² H, C ⁶ H)	28,8 (2 CH ₂); 28,9 (CH ₂); 29,3 (2 CH ₂); 29,3 (CH ₂); 52,0 (CH ₃); 52,0 (2 CH ₃ , CH ₃); 114,2 (C ⁴ H); 116,9 (C ² H, C ⁶ H); 121,8 (C ³ H, C ⁵ H); 127,1 (-CH=); 127,6 (C ² H, C ⁶ H); 129,7 (-CH=); 134,5 (C ¹); 139,5 (C ¹); 150,3 (C ⁴); 151,2 (C ³ , C ⁵); 170,5 (C=O сл. эф.); 170,8 (C=O сл. эф.); 172,5 (2 C=O сл. эф.); 172,5 (C=O сл. эф.)
2b	2,3 (3H; с; CH ₃); 2,3 (3H; с; CH ₃); 6,7 (1H; дд; 9,0; 1,9; C ⁵ H); 6,8 (1H; д; 1,9; C ³ H); 7,2 (2H; д; 8,3; C ³ H, C ⁵ H); 7,5 (1H; д; 15,4; C ⁸ H); 7,7 (2H; д; 8,3; C ² H, C ⁶ H); 7,9 (1H; д; 15,4; C ⁹ H); 7,9 (1H; д; 9,0; C ⁶ H); 13,0 (1H; с; OH)	21,3 (CH ₃); 21,3 (CH ₃); 111,4 (C ³ H); 113,0 (C ⁵ H); 118,0 (C ¹); 120,2 (C ⁸ H); 122,5 (C ³ H, C ⁵ H); 130,0 (C ² H, C ⁶ H); 131,0 (C ⁶ H); 132,3 (C ¹); 144,7 (C ⁹ H); 152,8 (C ⁴ H); 156,8 (C ⁴ H); 165,3 (C ²); 168,6 (C=O сл. эф.); 169,2 (C=O сл. эф.); 192,8 (C ⁷ =O)
2c	2,2 (3H; с; CH ₃); 2,3 (2H; с; CH ₃); 2,3 (3H4 с; CH ₃); 7,0 (1H; д; 2,2; C ³ H); 7,1 (1H; дд; 8,7; 2,2; C ⁵ H); 7,1 (1H; д; 15,7; C ⁸ H); 7,2 (2H; д; 8,335; C ² H, C ⁶ H); 7,6 (1H; д; 15,7; C ⁹ H); 7,6 (2H; д; 8,3; C ³ H, C ⁵ H); 7,7 (1H; д; 8,7; C ⁶ H)	21,3 (3 CH ₃); 117,2 (C ³ H); 119,3 (C ⁸ H); 122,4 (C ³ H, C ⁵ H); 125,2 (C ⁵ H); 129,7 (C ² H, C ⁶ H); 130,9 (C ⁶ H); 132,3 (C ¹ H); 144,3 (C ⁹ H); 149,7 (C ¹ H); 152,6 (C ⁴ H); 153,5 (C ⁴ H); 168,6 (C=O сл. эф.); 169,0 (C=O сл. эф.); 169,2 (C=O сл. эф.); 190,4 (C ⁷ =O)
2e	2,8 (4H; м; 2 CH ₂); 2,9 (4H; м; 2 CH ₂); 3,7 (6H; с; 2 CH ₃); 6,7 (1H; дд; 8,7; 2,2; C ⁵ H); 6,8 (1H; д; 2,2; C ³ H); 7,2 (2H; д; 8,7; C ³ H, C ⁵ H); 7,5 (1H; д; 15,4; C ⁸ H); 7,7 (2H; д; 8,7; C ² H, C ⁶ H); 7,9 (1H; д; 15,4; C ⁹ H); 7,9 (1H; д; 8,7; C ⁶ H); 13,0 (1H; с; C ² OH)	28,7 (CH ₂); 28,8 (CH ₂); 29,3 (CH ₂); 29,3 (CH ₂); 52,0 (2 CH ₃); 111,2 (C ³ H); 112,7 (C ⁵ H); 117,9 (C ¹); 120,1 (C ⁸ H); 122,2 (C ³ H, C ⁵ H); 129,8 (C ² H, C ⁶ H); 130,8 (C ⁶ H); 132,2 (C ¹); 144,5 (C ⁹ H); 152,6 (C ⁴); 156,5 (C ²); 165,1 (C ⁴); 170,0 (C=O сл. эф.); 170,6 (C=O сл. эф.); 172,4 (C=O сл. эф.); 172,5 (C=O сл. эф.); 192,6 (C ⁷ =O)
2f	2,7 (2H; т; 7,1; CH ₂); 2,8 (4H; т; 7,1; 2CH ₂); 2,8 (2H; т; 7,1; CH ₂); 2,9 (2H; т; 7,1; CH ₂); 2,9 (2H; т; 7,1; CH ₂); 3,7 (3H; с; CH ₃); 3,7 (3H; с; CH ₃); 3,7 (3H; с; CH ₃); 7,0 (1H; д; 2,2; C ³ H); 7,1 (1H; д; 15,7; C ⁸ H); 7,1 (1H; дд; 8,3; 2,2; C ⁵ H); 7,2 (2H; д; 8,3; C ³ H, C ⁵ H); 7,5 (1H; д; 15,7; C ⁹ H); 7,6 (2H; д; 8,3; C ² H, C ⁶ H); 7,7 (2H; д; 8,3; C ⁶ H)	28,6 (CH ₂); 28,7 (CH ₂); 28,8 (CH ₂); 29,2 (CH ₂); 29,3 (2CH ₂); 51,9 (CH ₃); 52,0 (CH ₃); 52,0 (CH ₃); 117,1 (C ³ H); 119,2 (C ⁸ H); 122,2 (C ³ H, C ⁵ H); 125,1 (C ⁵ H); 129,5 (C ¹); 129,6 (C ² H, C ⁶ H); 130,7 (C ⁶ H); 132,2 (C ¹); 144,3 (C ⁹ H); 149,5 (C ⁴); 152,4 (C ²); 153,3 (C ⁴); 170,1 (C=O сл. эф.); 170,4 (C=O сл. эф.); 170,6 (C=O сл. эф.); 172,3 (C=O сл. эф.); 172,4 (C=O сл. эф.); 172,5 (C=O сл. эф.); 190,2 (C ⁷ =O)

тов – ликвиритигенина **3a** и его диацетата **3b** соответственно, отсутствующих в образцах по данным ВЭЖХ. Триацетат **2c** в условиях газохроматографического анализа не подвергается каким-либо превращениям (рис. 2).

При определении температуры плавления установлено, что триацетат ресвератрола **1c** имеет

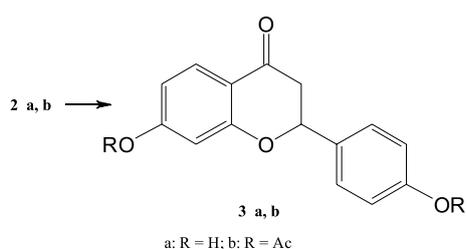


Рис. 2. Циклизация изоликвиритигенина **2a** и его диацетата **2b**

две кристаллические модификации. Полученные осаждением водой из раствора 1,4-диоксана призматические кристаллы плавятся при 109–114 °С, одновременно формируя игольчатые кристаллы, имеющие температуру плавления 118–120 °С (лит. 116–118 °С [14], 120–121 °С [15]).

Таким образом, нами получены ацетаты **1c**, **2b,c**, бензоат **1d** и монометилсукцинаты **1f**, **2e,f**, дана их физико-химическая характеристика. Установлено, что 2'-гидроксильная группа изоликвиритигенина **2a** менее реакционноспособна по сравнению с 4- и 4'-ОН-группами, что,

по-видимому, обусловлено совокупным влиянием внутримолекулярной водородной связи, стереоэлектронного и пространственного эффектов.

Экспериментальная часть. ИК-спектры зарегистрированы в таблетках с КВг на Фурье-ИК спектрометре Nicolet Nexus-670 и ИК спектрометре Bomem mb-100 FTIR. Данные о чистоте продуктов и массе молекулярных ионов получены с использованием комплекса ВЭЖХ Agilent 1200 (колонка Zorbax Eclipse XDB-C18), подвижная фаза – 0,1%-ный водный раствор трифторуксусной кислоты/ацетонитрил в соотношении 3:2 с масс-спектрометром Agilent 6410 Triple Quad или хромато-масс-спектрометром Agilent 6890N/5975 Inert (кварцевая капиллярная колонка HP-5MS 30 м × 0,25 мм × 0,25 мкм, газ-носитель гелий 0,8 мл/мин, температура испарителя 250 °С, температурная программа 50–325 °С, 10 °С/мин). Спектры ЯМР ¹H и ¹³C получены на радиоспектрометре Bruker Avance (500 и 126 МГц соответственно) в растворах дейтеропиридина или дейтерохлороформа, внутренний стандарт ТМС. Контроль за ходом реакций и чистотой продуктов после очистки осуществляли с помощью ТСХ на пластинках TLC Silica gel 60 F₂₅₄ Merk. Температуры плавления определены на нагревательном блоке VEB Wägetechnik PHMK Rapido.

(E)-5-(4-ацетоксистирил)фенилен-1,3-диацетат (1c). *Методика 1.* Из 0,684 г (3,0 ммоль) ресвератрола **1a** и 3,45 мл (36,6 ммоль) уксусного ангидрида выдерживанием в смеси 2 мл 1,4-диоксана и 2 мл уксусной кислоты в присутствии 1–2 мг TsOH в течение 30 ч при 30–45 °С (ТСХ контроль) с последующими разбавлением водой (≈30 мл), фильтрованием и высушиванием до постоянной массы (вакуум-эксикатор, CaCl₂) получено 1,014 г производного **1c** в виде светло-коричневых кристаллов.

Методика 2. Из 0,342 г (1,5 ммоль) ресвератрола **1a** и 1,53 мл (16,3 ммоль) уксусного ангидрида выдерживанием в смеси 3 мл 1,4-диоксана и 1,16 мл пиридина в течение 13 ч при 30–45 °С (ТСХ контроль) с последующими нейтрализацией AcOH, разбавлением водой (≈30 мл), фильтрованием, промыванием водой и высушиванием до постоянной массы (вакуум-эксикатор, CaCl₂) получено 0,503 г производного **1c** в виде белых кристаллов.

(E)-4-(4-ацетоксициннамоил)-3-гидроксифенилацетат (2b). Из 0,336 г (1,48 ммоль) изоликвитигенина **2a** и 2,52 мл (26,7 ммоль) уксусного ангидрида выдерживанием в 5 мл 1,4-диоксана в присутствии 1–2 мг TsOH в течение 20 ч при 30–45 °С (ТСХ контроль) с последующими нейтрализацией AcOH, разбавлением водой (≈30 мл), фильтрованием, промыванием водой и высушиванием до постоянной массы (вакуум-эксикатор, CaCl₂) получено 0,351 г смеси моно-, ди- и триацетатов. Флэш-хроматографией смеси на силикагеле (20 г, элюент – толуол-этилацетат, 10:1) выделено 0,093 г производного **2b** в виде желтых кристаллов.

(E)-4-(4-ацетоксициннамоил)фенилен-1,3-диацетат (2c). Из 0,529 г (2,1 ммоль) изоликвитигенина и 1,28 мл (13,5 ммоль) уксусного ангидрида выдерживанием в 3 мл 1,4-диоксана и 2 мл пиридина в течение 40 мин при 20–25 °С (ТСХ контроль) с последующими нейтрализацией AcOH, разбавлением водой (≈30 мл), фильтрованием, промыванием водой и высушиванием до постоянной массы (вакуум-эксикатор, CaCl₂) получено 0,653 г производного **2c** в виде светло-желтых кристаллов.

(E)-5-(4-бензоилоксистирил)фенилен-1,3-добензоат (1d). Из 0,232 г (1,0 ммоль) ресвератрола и 0,39 мл (3,4 ммоль) свежеперегнанного бензоилхлорида выдерживанием в 3,5 мл пиридина в течение 22 ч при 20–25 °С (ТСХ контроль) и 1,5 ч при 30–45 °С (ТСХ контроль) с последующими прибавлением реакционной смеси к смеси льда и концентрированной HCl, фильтрованием, промыванием, пересаживанием из раствора ацетона и 1,4-диоксана водой и высушиванием образовавшегося осадка до постоянной массы (вакуум-эксикатор, CaCl₂) получено 0,194 г производного **1d** в виде белых кристаллов.

(E)-5-[4-(4-метокси-4-оксобутаноилокси)стирил]фенилен-1,3-диметилдисулфинат (1f). Смешивали 0,342 г (1,5 ммоль) ресвератрола **1a** и 0,78 мл (5,9 ммоль) 3-метоксикарбонилпропионилхлорида в 3 мл пиридина при 0 °С. Полученную смесь выдерживали 1,5 ч при 20 °С (ТСХ контроль), затем нейтрализовывали HCl, разбавляли водой (≈30 мл), выделившееся масло экстрагировали хлороформом, экстракт последовательно промывали раствором NaHCO₃ и водой, сушили над Na₂SO₄, фильтровали через ≈5 г силикагеля, фильтрат упаривали, остаток кристаллизовали растиранием с этанолом. Кристаллы отфильтровывали, промывали на фильтре водой

и сушили до постоянной массы (вакуум-эксикатор, CaCl₂). Получили 0,437 г эфира **1f** в виде белых кристаллов.

(E)-3-гидрокси-4-[4-(4-метокси-4-оксобутаноилокси)циннамоил]фенилметилсукцинат (2e). Из 0,384 г (1,5 ммоль) изоликвиригенина **2a** и 0,84 мл (6,3 ммоль) 3-метоксикарбонилпропионилхлорида выдерживанием в смеси 6 мл диоксана и 0,48 мл пиридина в течение 24 ч при 4 °С (ТСХ контроль) с последующей нейтрализацией HCl, разбавлением водой (≈30 мл), фильтрованием, промыванием водой, перекристаллизацией из смеси этанола и ацетона и высушиванием образовавшегося осадка до постоянной массы (вакуум-эксикатор, CaCl₂) получено 0,078 г производного **2e** в виде желтых кристаллов.

(E)-4-[4-(4-метокси-4-оксобутаноилокси)циннамоил]фенилен-1,3-бис(метилсукцинат) (2f). Смесь 0,388 г (1,5 ммоль) изоликвиригенина **2a** и 0,9 мл (6,8 ммоль) 3-метоксикарбонилпропионилхлорида в растворе 5 мл 1,4-диоксана и 0,6 мл пиридина выдерживали в течение 2,5 ч при 30–45 °С (ТСХ контроль), затем дополнительно прибавляли 0,24 мл (1,8 ммоль) 3-метоксикарбонилпропионилхлорида, выдерживали в течение 1,5 ч при 30–45 °С (ТСХ) и обрабатывали как описано в методике для получения производного **2e**. Получили 0,621 г эфира **2f** в виде белых кристаллов.

Литература

1. *Барабой В. А.* Биологическое действие растительных фенольных соединений. Киев: Наукова думка, 1976. С. 6–28.
2. *Hanhineva K., Törrönen R., Bondia-Pons I., Pekkinen J., Kolehmainen M., Mykkänen H., Poutanen K.* // *Int. J. Mol. Sci.* 2010. Vol. 11. P. 1365–1402.
3. *Catalgol B., Batirel S., Taga Y., Ozer N. K.* // *Frontiers in Pharmacology.* 2012. Vol. 3. Art. 141. P. 1–18.
4. *Aggarwal B. B., Bhardwaj A., Aggarwal R. S., Seeram N. P., Shishodia Sh., Takada Y.* // *Anticancer Res.* 2004. Vol. 24. P. 2783–2840.
5. *Cuendet M., Guo G., Luo Y., Chen Sh., Oteham C. P., Moon R. C., Breemen R. B. van, Marler L. E., Pezzuto J. M.* // *Cancer Prev. Res.* 2010. Vol. 3, N2. P. 221–232.
6. *Frödö S., Durand Ch, Pirola L.* // *Current Aging Science.* 2008. Vol 1. P. 145–151.
7. *Athar M., Back J. H., Kopelovich L., Bickers D. R., Kim A. L.* // *Arch. Biochem. Biophys.* 2009. Vol. 486, N2. P. 95–102.
8. *Bishayee A.* // *Cancer Prev. Res.* 2009. Vol. 2, N5. P. 418–419.
9. *Delmas D., Lançon A., Colin D., Jannin B., Latruffe N.* // *Current Drug Targets.* 2006. Vol. 7, N3. P. 1–20.
10. *Shankar Sh., Singh G., Srivastava R. K.* // *Frontiers in Bioscience.* 2007. Vol. 12. P. 4839–4854.
11. *Wu Y. P., Meng X. S., Bao Y. R., Wang S.* // *J. Ethnopharmacol.* 2013. Vol. 148, N1. P. 266–270.
12. *Chen X.-h., Dong X.-c., Gao Z.-f., Sun X.-j.* // *Chemical Reagents.* 2012. Vol. 34, N1. P. 6–8.
13. *Sano Sh., Okubo Y., Handa A., Nakao M., Kitaike S., Nagao Y., Kakegawa H.* // *Chem. Pharm. Bull.* 2011. Vol. 59, N7. P. 885–888.
14. *Andrus M. B., Liu J.* // WO 2005/069998, PCT/US2005/003339, 4.08.2005.
15. *Delaire S., Adao A., Desmurs J.-R., Gelo-Pujic M., Saint-Jalmes L., Kassem T.* // US 2009/0215881, 27.08.2009.

N. V. KOT, M. A. KISEL, P. V. KURMAN, A. L. MIKHAL'CHUK, V. V. SHYLAU

ACYLATED DERIVATIVES OF RESVERATROL AND ISOLIQUIRITIGENIN

Summary

Derivatives of resveratrol and isoliquiritigenin (esters of acetic, benzoic and succinic acid) have been synthesized and characterized. The hydroxy group in 2'-position of isoliquiritigenin is acylated more readily than at positions 4 and 4' that can be explained by the influence of the intramolecular hydrogen bond. Isoliquiritigenin and its derivatives with free 2'-hydroxyl undergo cycloisomerisation during gas chromatography analysis.