УДК 547.541.2 DOI: 10.69537/VKNIIRAN.2025.22.3.021

СИНТЕЗ, СВОЙСТВА И ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ФЛАВАНОИДОВ (ОБЗОР)

© Расулов Чингиз Князь оглу (a), Салманова Чимназ Кафар гызы (a), Нагиева Мехрибан Видади гызы (a), Гейдарли Гюнай Заман гызы (a), Алиева Кенуль Ширзад гызы (a)

(a) Институт Нефтехимических процессов Министерства Науки и Образования

Аннотация. Флаваноиды представляют собой класс растительных метаболитов, которые в 30-х годах прошлого столетия были известны как витамин Р, благодаря тому, что они оказывали важное влияние на проницаемость кровеносных капилляров. Позднее их перестали относить к классу витаминов, но тем не менее их исключительная роль и широкое применение сделали объектом важнейших исследований в области медицины и пищевой промышленности. В этой работе нами рассмотрены результаты исследований в области синтеза и определения областей применения флаваноидов и их производных.

Ключевые слова: флаваноиды, витамины, флаваны, флаванолы, пищевые добавки, медицинские препараты, лекарственные средства.

SYNTHESIS, PROPERTIES AND APPLICATION FIELDS OF FLAVANOIDS (REVIEW)

© Rasulov Chingiz Qnyaz (a), Salmanova Chimnaz Qafar (a), Naghiyeva Mehriban Vidadi (a), Heydarli Gunay Zaman (a), Aliyeva Kenul Shirin (a)

(a) Institute of Petrochemical Processes of Ministry of Science and Education

Abstract. Flavonoids are a class of plant metabolites that were known as vitamin P in the 1930s because they had an important effect on the permeability of blood capillaries. Later, they ceased to be classified as vitamins, but nevertheless, their exceptional role and wide application made them the object of the most important studies in the field of medicine and the food industry. In this paper, we review the results of studies in the field of synthesis and determination of areas of application of flavonoids and their derivatives.

Key words: flavonoids, vitamins, flavans, flavanols, food additives, medical preparations, drugs.

Флавоноиды представляют собой большую группу полифенольных соединений растительного происхождения, которые синтезируются по фенилпропаноидному пути, центральными промежуточными продуктами которого являются халконы. Эти соединения

находят разнообразное применение в медицине, пищевой промышленности и сельском хозяйстве благодаря своим антиоксидантным, противовоспалительным, противораковым и антимикробным свойствам. Методы синтеза флавоноидов включают перегруппировку Бейкера-Венкатарамана, реакцию Сузуки-Мияуры, а также различные реакции конденсации и окисления:

А) **Перегруппировка Бейкера-Венкатарамана**: этот метод используется для синтеза флавонов и других производных флавоноидов.

Б) **Реакция Сузуки-Мияуры**: эта реакция кросс-сочетания используется для синтеза халконов, флавонов, изофлавонов и неофлавонов.

В) **Реакции конденсации: конденсация Кляйзена-Шмидта** используется для синтеза флавонов.

С) **Циклическое окисление и окисление Ваккера**: эти методы используются для синтеза флавоноидов из халконов и других предшественников.

Д) **Конденсация Кнёвенагеля**: эта реакция используется в синтезе неофлавоноидов

Кроме того, эти соединения также синтезируются в процессе биосинтеза:

А) **Фенилпропаноидный путь**: флавоноиды синтезируются из фенилаланина по фенилпропаноидному пути.

Б) **Халконсинтаза**: ключевой фермент халконсинтаза превращает 4-кумароил-КоА и малонил-КоА в халконы – предшественники различных подклассов флавоноидов.

В) **Ферментативные модификации**: ферменты, такие как изомеразы, редуктазы, гидроксилазы и трансферазы, модифицируют халконовый скелет, создавая различные подклассы флавоноидов. Промежуточные продукты (флаваноны, дигидрофлавонолы и антоцианы) являются важными промежуточными продуктами в пути биосинтеза флавоноидов.

Основными областями применения флаваноидов являются:

1) **Фармацевтика**: флавоноиды обладают антиоксидантными, противораковыми, противовоспалительными и противовирусными свойствами, что делает их перспективными кандидатами для разработки лекарственных препаратов. Флавоноиды способны поглощать УФ-излучение и модулировать пути развития рака и воспаления, что делает их полезными при лечении кожных заболеваний.

2) **Пищевая промышленность**: они используются в качестве натуральных красителей и подсластителей.

3) **Сельское хозяйство**: флавоноиды могут действовать как инсектициды и участвовать в защитных механизмах растений.

4) **Нанотехнологии**: флавоноиды могут использоваться в синтезе наноматериалов с различными областями применения.

Таким образом, флавоноиды относятся к группе полифенолов, которые естественным образом присутствуют во фруктах, овощах, чае и зерновых [1]. Флавоноиды, как вторичные метаболиты, играют незаменимую роль в биологических процессах и реакциях растений на многочисленные факторы окружающей среды. Биологическая активность флавоноидов зависит от характера замещения атомов углерода в кольце С6-С3-С6, что обуславливает их биоактивные антиоксидантные, антимикробные, противогрибковые, противоопухолевые и противовоспалительные свойства. Синтез

флавоноидов описан различными методами. Ниже показаны основные группы флаваноидов:

A) флавоны Б) антоцианидины C) флаваны D) флавонолы

E) флаван-3-олы F) флаваноны G) изофлавоны H) халконы

Флавоноиды – широко распространённые вторичные метаболиты с различными метаболическими функциями в растениях [2]. Выяснение путей биосинтеза, а также их регуляции MYB, факторами транскрипции типа «основная спираль-петля-спираль» (bHLH) и WD40, позволило использовать метаболическую инженерию растений, манипулируя различными конечными продуктами с ценными прикладными задачами. В этом обзоре описывается регуляция биосинтеза флавоноидов, а также биологические функции флавоноидов в растениях, такие как защита от УФ-излучения типа B и патогенных инфекций, образование клубеньков и фертильность пыльцы. Кроме того, авторы работы обсуждают различные стратегии и достижения генной инженерии биосинтеза флавоноидов, имеющие промышленное применение, а также комбинаторный биосинтез в микроорганизмах путём реконструкции пути для получения больших количеств специфических соединений.

В работе [3] халкон был получен новым способом путем взаимодействия *о*-гидроксиацетофенона с 4-диметиламинобензальдегидом с использованием пиперидина в качестве катализатора. 3-Гидрокси-2-[4-(диметиламино) фенил] бензопиран-4-он был получен методом Алгара-Флинна-Оямады путем циклизации халкона с использованием перекиси водорода. Ряд алкильных и эфирных производных флавоноида 3-гидрокси-2-[4-(диметиламино)] бензопиран-4-она был получен путем взаимодействия вышеупомянутого соединения с различными химическими реагентами (метилйодид, аллилбромид, бензилхлорид, бромацетилкумарин, хлорацетамид, хлорацетилхлорид, фталевый ангидрид, малеиновый ангидрид, фталимид, циннамоилхлорид) с карбонатом калия и ацетоном или ДМФА в качестве растворителя. Физические и спектроскопические свойства новых соединений исследованы спектральными методами (ИК-Фурье, ЯМР ^{13}C и ЯМР ^{1}H). Чистота синтезированных соединений подтверждена методом тонкослойной хроматографии (ТСХ). Биологическая активность некоторых синтетических флавоноидов в двух различных концентрациях (0,5 мг/мл и 0,25 мг/мл) исследована на трёх видах грибов: *Aspergillus flavus, Acremonium strictum, Penicillium expansum*. Некоторые из этих соединений проявили высокую активность в отношении исследованных грибов.

Отмечается [4], что фитохимические вещества широко исследуются на предмет их высокой биологической активности, и уже получены успешные результаты. Однако из-за их плохой растворимости в воде и накопления не в целевых участках, помимо пораженных участков, эффективность фитохимических веществ не достигает желаемого уровня. Кроме того, быстро метаболизируемые свойства соединений также являются критическими препятствиями для достижения эффективности соединения. Чтобы преодолеть эту проблему, флавоноиды были включены/загружены/инкапсулированы/конъюгированы с наноматериалами в качестве наноносителей. При этом авторы использовали программное обеспечение VOSviewer для уменьшения размерности тем в соответствии с построенными сетями. Основные и распространенные флавоноидные соединения были извлечены и использованы для литературных отчетов и раздела обсуждения материала. В этой связи были представлены такие соединения, как гесперидин, рутин, кверцетин, танин/дубильная

кислота, нарингин, нарингенин и кемферол. Согласно отчетам *in vivo* и *in vitro*, наночастицы, опосредованные флавоноидами, продемонстрировали повышенную/более высокую активность без заметных токсических симптомов по сравнению с чистым соединением или наночастицей.

В работе [5] сообщается о синтезе и характеристике нового класса производных флавоноидов ацетамида (FA) кверцетина, апигенина, фисетина, кемпферола и лютеолина. Флавоноиды проявляют многочисленные биологические свойства, но ограничены нерастворимостью в воде, ферментативным расщеплением, нестабильностью и низкой биодоступностью. FA были синтезированы с выходом 80–82% путем последовательной модификации гидроксильных групп флавоноидов в ацетамидные фрагменты. Биодоступность, антиоксидантная активность и ADMET являются свойствами, зависящими от структуры и активности, которые различаются у разных классов флавоноидов и определяют преобладающие биологические применения флавоноидов. Таким образом, FA были оценены на предмет их биодоступности, антиоксидантных свойств и токсичности ADMET по сравнению с немодифицированными флавоноидами (UF). Анализ биодоступности *in vitro* показывает, что UF имеют биодоступность в диапазоне 10,78–19,29% по сравнению с FA в диапазоне 20,70–34,87%. Антиоксидантную способность измеряли с помощью анализа 2,2-дифенил-1-пикрилгидразила (DPPH·) с зарегистрированными значениями IC_{50} 2,19–13,03 мкМ для UF. Напротив, FA имели высокие значения DPPH IC_{50} в диапазоне от 33,83 до 67,10 мкМ, что соответствовало более низкой антиоксидантной активности. FA показали благоприятные свойства ADMET. Модификация флавоноидов в FA значительно улучшает биодоступность и свойства токсичности ADMET, хотя и со снижением антиоксидантной активности. В данной работе подчеркивается влияние глобальной модификации флавоноидов с помощью ацетамидных групп на биодоступность, антиоксидантные свойства и токсичность ADMET, которые являются определяющими факторами биологического применения флавоноидов.

В последнее время все больше внимания уделяется природным источникам как сырью для разработки новых продуктов с добавленной стоимостью [6]. Флавоноиды – это обширное семейство полифенолов, включающее несколько классов, основанных на их базовой структуре: флаваноны, флавоны, изофлавоны, флавонолы, флаванолы и антоцианы. Они обладают множеством биологических свойств, таких как противовоспалительное, антиоксидантное, противовирусное, противомикробное, противораковое, кардиопротекторное и нейропротекторное действие. Современные тенденции исследований и разработок флавоноидов связаны с их идентификацией, экстракцией, изоляцией, физико-химической характеристикой и применением в медицинских целях. В данном обзоре представлен актуальный обзор последних достижений в области изучения классов природных флавоноидов, биологической активности представителей флавоноидов, современных методов экстракции и перспектив.

Вторичные метаболиты, такие как алкалоиды, полифенолы и изопреноиды, синтезируются растениями. Из них получаются флавоноиды – одни из наиболее встречающихся в природе полифенолорганических соединений [7]. Флавоноиды имеют широкий спектр биологического применения, например, обладают противодиабетической и противораковой активностью, а также антиоксидантными свойствами. В данной обзорной статье представлены различные методы химического синтеза флавоноидов. Флавоноиды

получают из халконов, кумарина, 1,3-дионов и эвгенола с использованием циклического окисления, окисления Ваккера, реакции Сузуки-Мияуры и конденсации Кнёвенагеля. Флавоноиды можно разделить на три основных класса: флавоны, изофлавоноиды и неофлавоноиды (4-арилкумарины). Флавоны успешно синтезируются методами Бейкера и Венкатрамана и конденсации Кляйзена-Шмидта, в то время как изофлавоноиды получают с использованием дезоксибензоина, реакции Сузуки, окислительной перегруппировки и халконовых путей. Неофлавоноиды синтезируются из кумарина с использованием реакции Сузуки-Мияуры и конденсации Кнёвенагеля.

Флавоноиды — это натуральные продукты, которые полезны для защиты от различных типов заболеваний человека [8]. Несколько биоактивных флавоноидов, таких как халконы, флавонолы, флаванол, флавоны, флаванон, флаван, изофлавоноиды и проантоцианидин, встречаются в листьях, корнях, коре, стеблях, цветах, сорняках и плодах растений. Флавоноиды синтезируются в высших видах растений через шикиматный, фенилпропаноидный и поликетидный пути. Халконы и флаваноны являются центральными промежуточными продуктами этого пути, которые дают несколько различных классов флавоноидов. Центральный промежуточный путь (халконовый и флавановый путь) зависит от вида растений и группы ферментов, таких как гидроксилазы, редуктазы и изомеразы, которые дают различные классы скелета флавоноидов. Антоцианы, изофлавоноиды и конденсированные танины (проантоцианидины) – важный класс флавоноидов, синтезируемых флаванонами. Биосинтез флавоноидов, как правило, начинается с фенилпропаноидного пути. Фенилпропаноидный путь начинается с шикиматного пути, который, в свою очередь, начинается с фосфоенолпирувата и эритрозо-4-фосфата.

Авторы работы [9] сообщают, что флавоноиды – важный класс вторичных метаболитов, широко распространенных в растениях, способствующих росту и развитию растений и находящих важное применение в пищевой промышленности и медицине. Биосинтез флавоноидов уже давно находится в центре внимания интенсивных исследований в области биологии растений. Флавоноиды образуются в результате фенилпропаноидного метаболического пути и имеют базовую структуру, состоящую из бензольного кольца C15 с атомами углерода C6-C3-C6. В последние десятилетия значительное число исследований было направлено на выяснение механизмов биосинтеза флавоноидов в растениях. В данном обзоре авторы систематически описывают пути биосинтеза флавоноидов. Они также составили исчерпывающую карту биосинтеза флавоноидов в растениях, включающую восемь ветвей (стильбен, аурон, флавон, изофлавон, флавонол, флобафен, проантоцианидин и антоцианин) и четыре важных промежуточных метаболита (халкон, флаванон, дигидрофлавонол и лейкоантоцианидин). Этот обзор представляет собой всесторонний обзор современных знаний о биосинтезе флавоноидов и предоставляет теоретическую основу для дальнейшего изучения путей, участвующих в биосинтезе флавоноидов, что поможет лучше понять их функции и потенциальное применение.

Флавоноиды – это фенольные углеродные соединения, класс вторичных метаболитов растений, известных своими уникальными свойствами, такими как антиоксидантные, противовоспалительные, красящие и многие другие [10]. Благодаря своим разнообразным свойствам они стремительно используются в промышленности.

Традиционные методы ограничены небольшим количеством биомассы из источника. Синтетическая биология предлагает многообещающий подход к увеличению биопродукции флавоноидов благодаря своим огромным преимуществам по сравнению с традиционными методами экстракции. В данном обзоре рассматриваются последние разработки в области применения методов синтетической биологии, в частности, для микробного синтеза флавоноидов. В нем представлен всесторонний обзор последних достижений в подходах синтетической биологии, направленных на оптимизацию микробных систем для эффективного производства флавоноидов. Основываясь на генной инженерии, метаболической инженерии и принципах систематического дизайна, эти методы представляют собой значительный сдвиг в стратегиях биопродукции. Представленные данные вносят значительный вклад в наше понимание эффективности этих методологий в

производстве флавоноидов.

Энантиоселективный синтез, позволяющий получать один энантиомер в более высокой концентрации или чистоте, чем другой, преобразил производство флавоноидов. Флавоноиды, которые встречаются в природе в больших количествах и, как известно, проявляют разнообразную физиологическую активность, являются идеальным выбором для энантиоселективного синтеза благодаря значимости хиральности в их терапевтических эффектах [11]. Энантиоселективный синтез используется в медицине, нутрицевтике и агрохимии для получения флавоноидов, которые полезны для разработки новых терапевтических средств с повышенной эффективностью и меньшим количеством побочных реакций. Возможность получения специфических энантиомеров флавоноидов облегчает выяснение биохимических стратегий и взаимосвязи между структурой и активностью, тем самым открывая возможности для разработки и оптимизации лекарственных препаратов с учетом индивидуальных особенностей. В данном обзоре подчеркивается важнейшая роль энантиоселективного синтеза в раскрытии полного потенциала флавоноидов для различных терапевтических и нетерапевтических применений. В обзоре также рассматриваются проблемы и перспективы энантиоселективного синтеза для создания соответствующих классов флавоноидных мономеров с акцентом на их практическое применение. В обзоре особое внимание уделено синтетическим методам получения нативных флавоноидов и их аналогов, а также подчеркивается важнейшая роль энантиоселективного синтеза флавоноидов в максимальном раскрытии их терапевтического потенциала для улучшения здоровья и благополучия человека.

Непрерывный поиск новых и более безопасных лекарственных препаратов остается крайне важным для решения постоянно меняющихся проблем здравоохранения [12]. Природа издавна служит источником вдохновения для разработки новых лекарственных препаратов, особенно благодаря таким биоактивным соединениям, как флавоноиды. Среди них димеры флавоноидов, впервые обнаруженные почти столетие назад, продемонстрировали многообещающую биологическую активность, часто превосходящую активность их мономерных аналогов, при этом демонстрируя минимальные побочные эффекты. Тем не менее, эти соединения имеют такие ограничения, как низкая биодоступность и умеренная активность. Чтобы смягчить эти трудности, исследователи разработали синтетические стратегии их получения, расширили их структурное

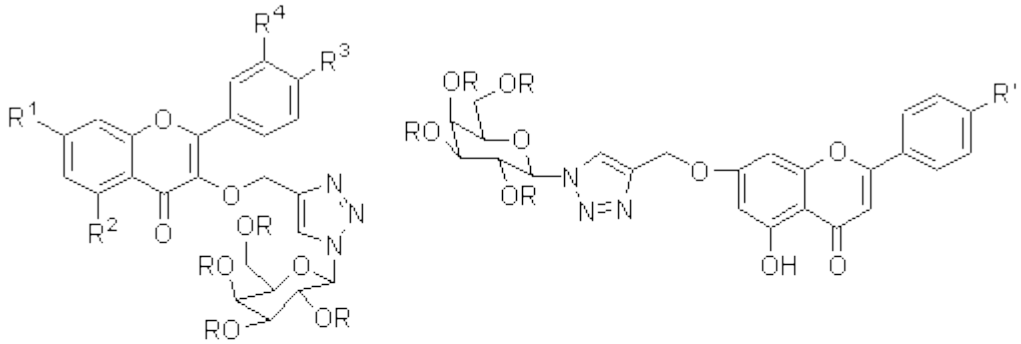
разнообразие и оптимизировали их свойства. Разработка полностью неприродных димеров флавоноидов открывает новые возможности для поиска новых лекарственных препаратов. В отличие от предыдущих обзорных статей, в данном обзоре рассматривается потенциал синтетических димеров флавоноидов. В нем представлен обзор основных синтетических методов их получения, иллюстрирующий, как эволюция протоколов синтеза также способствовала разработке новых неприродных соединений. Затем основное внимание уделяется описанию биологической активности синтетических димеров флавоноидов, в частности, противовоспалительной, противораковой и антимикробной. Наконец, в обзоре рассматривается особый подкласс синтетических димеров флавоноидов, появившийся в последнее десятилетие, но до сих пор недостаточно изученный, и предлагается классифицировать его как конденсированные бисфлавоноиды. Цель — привлечь внимание к их потенциальной важности, предоставив им уникальную номенклатуру, отличную от других подклассов, и осветив их биологическую активность.

В статье [13] представлены результаты в области химии флавоноидов с целью синтеза изотопно-меченых продуктов. Для построения скелета флавоноидов C6–C3–C6 были исследованы две стратегии (C6 + C3–C6 против C6–C2 + C1–C6) и некоторые металлоорганические (Pd0, MoIV) связи. В результате этой работы был достигнут граммовый масштаб, а также асимметрия целевых природных флаван-3-олов, таких как (+)-катехин, (–)-эпикатехин и (–)-процианидин B3. Эти характеристики были необходимы для использования этих молекул в фармакокинетических и метаболических исследованиях у людей.

Флавоноиды представляют собой группу биологически активных соединений, присутствующих в большой группе видов растений [14]. Химически эти соединения имеют основную структуру скелета фенилбензопирона C15. Флавоноидные соединения были извлечены из прорастающих семян черного маш (Vigna mungo L.), популярного съедобного бобового растения, выращиваемого в большинстве стран Азии. Большинство неочищенных экстрактов, полученных из растений и животных, используются для биосинтеза наночастиц серебра, но до сих пор было идентифицировано меньше соединений, ответственных за превращение нитрата серебра в наночастицы серебра. Флавоноиды, вторичный метаболит, были извлечены из проросших семян черного маш (25 г) ацетоном, и общее содержание флавоноидов было определено спектрофотометрическим методом. Раствор 100 мМ раствора нитрата серебра (AgNO3) смешивали с флавоноидами в соотношении 2:1 в стеклянном флаконе и выдерживали при комнатной температуре (27 °C) в течение 24 часов. Превращение аликвоты из бесцветного в коричневый цвет считалось проявлением реакции восстановления, а конечным результатом — образованием наночастиц серебра. Оптимальное время превращения было зафиксировано как 5 ч инкубации. Подтверждение и характеристика синтезированных наночастиц были установлены с помощью исследования поглощения с помощью УФ-видимого спектрофотометра, фотографии, полученной с помощью просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ), и анализа рентгеновской дифракции (РФА). Наночастицы имели максимум поглощения (λмакс) 440 нм. Фотографии, полученные с помощью просвечивающей электронной микроскопии, показали, что полученные наночастицы имели глобулярную форму. Анализ графика рентгеновской дифракции наночастиц показал, что частицы имеют округлую форму и более или менее однородную структуру. Соотношение раствора нитрата серебра и экстракта

флавоноидов составляло 2:1, и тот же раствор считался эталонной комбинацией для биосинтеза наноформ. Слабощелочная среда (pH 8,0) оказалась подходящей для процесса биоконверсии. Извлеченные флавоноиды эффективно катализируют превращение ионов серебра в наноформы. Флавоноиды, присутствующие в пророщенных семенах черного маш, синтезируют стабильные наночастицы серебра. Наночастицы серебра обладают антимикробной активностью в отношении всех изученных патогенных микроорганизмов, таких как *Escherichia coli, Staphylococcus aureus* и *Salmonella typhimurium*. Таким образом, синтезированные нанометаллы серебра обладают высокой терапевтической ценностью.

Пять флавоноидов 5,7,3',4'-тетраметоксифлавонол (1), 5,7,3'-трибензилокси-4'-метоксифлавонол (2), 5,7,4'-триметоксифлавонол (3), акацетин (4) и 5,7-дигидрокси-4'-бензилоксифлавон (5) были синтезированы из диосметина или роифолина путем О-метилирования, дегидрогенизации, гидролиза гликозидов, О-бензилирования и окисления диметилдиоксираном (ДМДО) [15]. На основе «Click Chemistry» десять новых флавоноидов галактоконъюгатов 11–20 были синтезированы с хорошим выходом с использованием опосредованных медью реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения азидов ацетилгалактозы и алкинилзамещенных флавоноидов 6–10. Их биологическая активность в отношении пяти линий раковых клеток человека была оценена стандартным методом МТТ. Результаты показали, что соединения 11, 13 и 20 проявили умеренную цитотоксичность в отношении линий раковых клеток HL-60, SMMC-7721, MCF-7, SW480 и A-549.

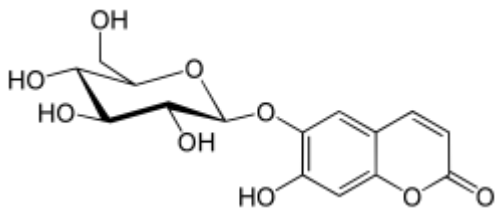


11 $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = OMe$, R = Ac
12 $R^1 = R^2 = R^4 = OH$, $R^3 = OMe$, R = Ac
13 $R^1 = R^2 = R^3 = OMe$, $R^4 = H$, R = Ac
16 $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = OMe$, R = H
17 $R^1 = R^2 = R^4 = OH$, $R^3 = OMe$, R = H
18 $R^1 = R^2 = R^3 = OMe$, $R^4 = R = H$

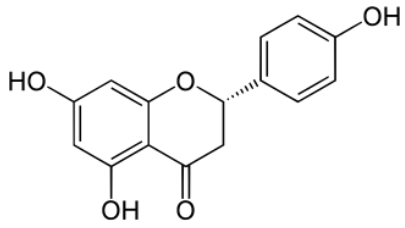
14 R' = OMe, R = Ac
15 R' = OH, R = Ac
19 R' = OMe, R = H
20 R' = OH, R = H

Рис. 1. Химическое строение алкинилзамещенных флаваноидов

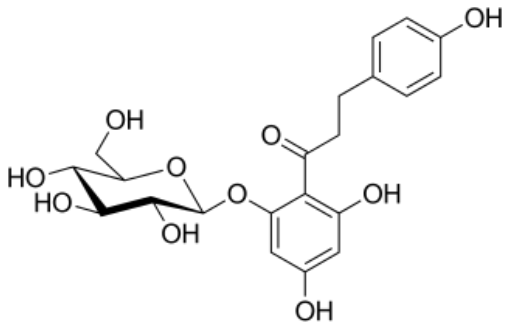
В работе [16] описывается применение природных триглицеридов для липаз-катализируемой этерификации структурно разнообразных флавоноидов — эскулина, нарингенина и флоризина.



‘эскулин



нарингенин



флоризин

Рис. 2. Химическая структура некоторых флавоноидов - эскулина, нарингенина и Флоризина

Смеси эфиров с лауратом, линоленатом или линолеатом в качестве преобладающих продуктов были получены в реакциях с кокосовым, льняным и подсолнечным маслами соответственно. С использованием методологии поверхности отклика было исследовано влияние ключевых экспериментальных факторов — времени реакции, субстратов и концентраций ферментов — на переэтерификацию эскулина с льняным маслом. Высокая молярная конверсия (78,5%), выход продукта (19,13 мг/мл) и удельный выход (2,83 ммоль/генфермент) были достигнуты при оптимизированных условиях. Определенные оптимумы были успешно применены в переэтерификации эскулина с двумя другими маслами. Кроме того, смеси эфиров эскулина были включены в гелевые эмульсии, и было изучено их влияние на трансэпидермальную потерю воды (TEWL), а также на чувствительность кожи. Полученные результаты показали выраженный увлажняющий эффект и хорошую дерматологическую совместимость без раздражающего действия всех исследованных препаратов, содержащих масляные эфиры эскулина, что делает их весьма перспективными для использования в средствах по уходу за кожей.

Флавоноиды – это пигменты, присутствующие в растениях, в основном наземных [17]. Флавоноиды – это группа полифенольных соединений, встречающихся в природе. Название «флавус» (flavus), что означает «жёлтый», произошло от термина «флавус» (flavus), что означает «жёлтый». Это соединение с 15-углеродным скелетом. Они состоят из ароматического кольца, соединённого с гетероциклическим кольцом бензопирана, содержащим атом кислорода и фенильный заместитель. Они синтезируются из фенилаланина. Они встречаются преимущественно в злаках и травах. Флавоноиды – это биологически активные соединения. Они обеспечивают цвет и защиту от ультрафиолетовых лучей. Существует множество классов, основанных на окислительном статусе, количестве и типах присутствующих заместителей. В природе флавоноиды существуют в форме полимеров, чаще всего димеров. За исключением катехинов, они встречаются преимущественно в форме ß-гликозидов. Они могут способствовать ингибированию ферментов и стимулировать некоторые гормоны и нейромедиаторы. Они

также обладают способностью нейтрализовать свободные радикалы. Они могут ингибировать или уничтожать многие штаммы бактерий, вирусные ферменты и патогенных простейших. Существуют различные методы и методики искусственного синтеза природных продуктов. В настоящем исследовании мы попытались рассмотреть различные методы синтеза флавоноидов, чтобы найти оптимальный. Был сделан вывод, что синтез Бейкера и Венкатрамана и конденсация Кляйзена-Шмидта являются хорошо известными методами синтеза флавоноидов.

Флавоноидный гликозид широко встречается в природных растениях, обладает разнообразной биологической активностью и потенциальной лекарственной ценностью, а методы его синтеза заслуживают изучения [18]. В обзоре представлен синтез флавоноидных гликозидов, охватывающий литературу с 2014 по 2018 год. Синтез флавоноидных гликозидов включает два основных метода: хемосинтез и биосинтез. Хемосинтез включает полный синтез и полусинтез. Полный синтез включает два классических метода: реакцию Бейкера-Венкатарамана (БК-ВК) и реакцию Алгара-Флинна-Оямады (АФО). Полусинтез обычно начинается с природного флавоноида, такого как рутин, кверцетин, кемпферол, нарингенин и так далее. Более того, хемосинтез флавоноидных О-глюкозидов осуществляется тремя основными методами: методом Кёнинга-Кнорра, методом межфазного катализа и методом гликозилтрихлорацетимидата. Что касается хемосинтеза флавоноидных С-гликозидов, образование гликозидных связей в них осуществляется преимущественно посредством реакции перегруппировки О→С. В настоящее время для ферментативного биосинтеза флавоноидных гликозидов обычно используют гликозилтрансферазу и гликосинтазу.

В природе флавоноиды представляют собой относительно разнообразное семейство ароматических молекул, таких как флавоны, флавонолы, флаваноны, изофлавоны, халконы и их производные [19]. Природные и синтетические флавоноиды проявляют разнообразную биологическую активность, включая антимикобактериальную, противомикробную, антипролиферативную, антиаритмическую, противовирусную, антигипертензивную, антиоксидантную и противовоспалительную. Флавоноиды привлекли большое внимание как потенциальные цели для нутрицевтиков и фармацевтических препаратов. Недавнее развитие «зеленой химии» позволило нам манипулировать биосинтетическими путями для создания библиотеки синтетических флавоноидов и снижения рисков для здоровья человека и загрязнения окружающей среды от традиционных методов. В этой статье представлен исчерпывающий обзор зеленого синтеза флавоноидов. Зеленая химия — это потребность дня; поэтому халконы можно синтезировать экологически безопасным способом без использования растворителей. Синтез халконов включает в себя твердофазное растирание без растворителя между производными ацетофенона и замещенными бензальдегидами в присутствии NaOH/KOH в качестве основания (реакция Кляйзена-Шмидта). Используя эти производные халконов, можно синтезировать флавоноиды. В фармацевтической отрасли экономичное массовое производство различных типов флавоноидов успешно осуществляется методами «зеленой химии».

Раскрыты различные и универсальные пути синтеза флавонов и флаванонов посредством эффективного катализа Pd(II) [20]. Эти каталитические процессы в присутствии Pd(II) позволяют получать разнообразные флавоны и флаваноны из 2′-гидроксидигидрохалконов, являющихся общими промежуточными продуктами, в

зависимости от окислителей и добавок, посредством дифференцированных последовательностей окислительной циклизации, включающих дегидрирование, с высокой атомной экономичностью.

Флавоноиды представляют собой замечательную группу вторичных метаболитов растений и вызывают интерес для широкого круга учёных-физиков и биологов [21]. Продолжающиеся исследования их химии, встречаемости, естественного распределения и биологической функции уже дали значительные результаты и вызвали переполох в области химических и биологических наук благодаря их огромному биологическому и фармакологическому/терапевтическому потенциалу. Кроме того, флавоноиды играют важную роль в биологической активности растений. Они могут отвечать за окраску цветов и плодов, а также за привлечение опылителей. Растительные флавоноиды используются в природе для улучшения их адаптации к стрессовым факторам окружающей среды, улучшения качества продуктов питания и повышения урожайности. В данной работе рассматриваются химия и значение новых природных флавоноидов, а также различные виды деятельности в сельском хозяйстве.

Сообщается [22], что рак остается одной из самых значимых проблем здравоохранения во всем мире. Разрабатывая соединения с противораковой активностью, характеризующиеся высокой селективностью в отношении раковых клеток, медицинская химия фокусируется на защите здоровых клеток и тканей. В этом исследовании мы представляем гибридный фармакофорный подход, который позволил получить ряд новых пирролфлавонов. Синтетическая стратегия была основана на синтезе пирролов Пааля-Кнорра, начиная с аминофлавонов через их конденсацию с 1,4-дикетонами и приводя к 6- и 7-(пиррол-1-ил) флавонам. Изолированные продукты были охарактеризованы с помощью ЯМР и УФ-видимой спектроскопии, масс-спектрометрии, ТГА, ДСК и анализа Microtox. Для всех пирролфлавонов были получены монокристаллы, которые были подвергнуты экспериментам по рентгеновской дифракции. Их цитотоксическая активность была оценена на двух линиях клеток рака мочевого пузыря человека (5637 и HT-1376) и одной нераковой клеточной линии (MRC-5), что показало потенциал в качестве противораковых агентов. Производное флавона с фрагментом 6-(2-метил-5-фенилпиррол-1-ил) было активно в МТТ-тесте в отношении раковых клеток 5637 и HT-1376 после 24 ч инкубации со значениями IC_{50} 2,97 мкМ и 5,89 мкМ соответственно. В частности, производное флавона с 7-(2-метил-5-фенилпиррол-1-ил) проявило цитотоксическую активность в отношении клеток 5637 и HT-1376 со значениями IC_{50} 7,39 мкМ и 13,54 мкМ соответственно, не оказав никакого влияния на жизнеспособность клеток MRC-5.

В работе [23] основное внимание уделено синтезу и биологической активности флавонов и родственных им флавоноидных соединений: флавонолов и ауронов. Среди биологической активности флавонов и ауронов в обзоре выделены и подробно описаны противораковые, антиоксидантные и антимикробные свойства. Наиболее применяемый метод синтеза флавонов и ауронов основан на окислительной циклизации о-гидроксихалконов. В зависимости от условий реакции и структуры предшественника, в некоторых случаях одновременно образуется несколько продуктов циклизации: флавоны, флаваноны, флавонолы и ауроны. Основываясь на литературных данных и результатах, полученных в нашей исследовательской группе, наша цель состоит в том, чтобы выделить наиболее перспективные методы синтеза флавонов, а также пути синтеза других

структурно родственных продуктов циклизации, гидроксифлавонов и ауронов, учитывая, что на практике трудно предсказать, какой продукт циклизации о-гидроксихалконов является основным или единственным в определенных условиях реакции.

Флавоноиды – это природные фитокомпоненты, широко распространенные в растениях, которые встречаются во фруктах, овощах, зерновых, коре, корнях, стеблях, цветах, чае и вине [24]. Флавоноиды были признаны вторичными метаболитами растений с выраженной биологической значимостью, такой как противовоспалительная, антиоксидантная, противораковая и противомикробная активность. Таким образом, флавоноиды считаются незаменимым компонентом в различных нутрицевтических, фармацевтических, медицинских и косметических продуктах с разнообразными полезными свойствами для здоровья. Исследования флавоноидов получили дополнительный импульс с открытием нескольких механизмов противовоспалительного действия, но наиболее важным из них является ингибирование фермента, генерирующего эйкозаноиды. В этой работе после исследований методом молекулярного докинга была синтезирована новая серия синтетических флавонов. Синтез новых флавонов был проведен с использованием 2,4-дигидроксиацетофенона в качестве исходного материала по реакции Бейкера-Венкатарамана, а затем конденсирован с замещенным ацилхлоридом. Все синтезированные соединения были подтверждены их физико-химическими свойствами и спектральными исследованиями. Новые производные флавонов были оценены на противовоспалительную активность с использованием метода отека лапы крысы, индуцированного каррагинаном. Новые производные флавонов были исследованы для установления корреляции между биологической активностью и молекулярными свойствами. Среди синтезированных соединений некоторые проявили хорошую противовоспалительную активность, тогда как другие соединения проявили умеренную противовоспалительную активность, сопоставимую с препаратом сравнения индометацином. Таким образом, можно сделать вывод, что флавоновая группа может проявлять хорошую противовоспалительную активность.

Патентная работа [25] относится к новым сериям аминосодержащих флавоноидов и композициям, содержащим эти соединения, а также к их синтезу и применению. Изобретение также относится к способам лечения и профилактики заболеваний, в частности паразитарных инфекций, включая лейшманиоз, включающим применение этих соединений.

Таким образом, уникальная и обширная фармакологическая активность флавоноидов сделала их объектом научного интереса. Это привело к использованию различных методов для их выделения и характеристики с целью определения их потенциальной пользы для здоровья. Лечебная ценность растительных флавоноидов, рассматриваемая в данном обзоре литературы, стремится обобщить фармакологическую активность этих вторичных метаболитов из 22 выбранных семейств растений. Фармакологические данные, представленные в литературе, подтверждают, что флавоноиды проявляют противораковую, антимикробную, антиоксидантную, противовоспалительную, противогрибковую, противоязвенную и противоотёчную активность. Из них 30% обладают антиоксидантной активностью, играющей ключевую роль в защите организма от свободных радикалов. Кроме того, в 18% источников была отмечена антимикробная и противораковая активность. Дальнейшие литературные данные свидетельствуют о том, что

флавоноиды этих семейств обладают противовоспалительным и противоотечным (9%), противовирусным и противоязвенным (5%), противогрибковым, антиноцицептивным и антигистаминным (2%) действием. Фармакологическая активность флавоноидов из различных источников, рассмотренных в данном исследовании, показывает, что вторичные метаболиты могут послужить основой для разработки эффективных противораковых препаратов в будущем.

Синтез и свойства флавоноидов также были рассмотрены в работах [27-30].

ЛИТЕРАТУРА

1. Farooq S., Nqaini Z. Facile Synthesis and Applications of Flavonoid-Heterocyclic Derivatives // Curr. Top. Med. Chem. 2025. Vol. 25. N 1. Pp. 47-62.
2. Ferreyra M.L., Rius S.P., Gasati P. Flavonoids: biosynthesis, biological functions, and biotechnological applications // Front. Plant. Sci. 2012. Vol. 3. Pp. 321-328.
3. Khdera A., Saad S.Y., Moustapha A., Kandil F. Synthesis of new flavonoid derivatives based on 3-hydroxy-4′-dimethylamino flavone and study the activity of some of them as antifungal // Heliyon. 2022. Vol. 8. N 12. Pp. 12062-12068.
4. Kulak M., Samsa C.G. Flavonoids Mediated Nanomaterials Synthesis, Characterization, and Their Applications // Chapter in book Secondary Metabolites based Green synthesis of nanomaterials and their applications. 2023. Pp. 49-65.
5. İsika D., Ozkomec F.N., Cesme M., Sadik O. Synthesis, biological and computational studies of flavonoid acetamide derivatives // RSC Advances. 2022. Vol. 12. N 16. Pp. 10037-10050.
6. Liga S., Paul C., Peter F. Flavonoids: Overview of Biosynthesis, Biological Activity, and Current Extraction Techniques // Plants. 2023. Vol. 12. N 14. Pp. 2732-2749.
7. Tesra K., Shalligito H. Selective Synthesis and Biological Application of Flavonoids // Ethiop. J. Comp. Nat. Sci. 2021. Vol. 1. N 2. Pp. 218-231.
8. Rehan M. Biosynthesis of Diverse Class Flavonoids *via* Shikimate and Phenylpropanoid Pathway // Chapter in book Bioactive Compounds – Biosynthesis, Characterization and Applications. 2021. 112 p.
9. Weixin L., Feng Y., Suhang Y., Zhenqqi F. The Flavonoid Biosynthesis Network in Plants // Inter. J. Mol. Sci. 2021. Vol. 22. N 23. Pp. 12824-12829.
10. Yachna S., Choudhary H., Kumar K., Anushtha S. Synthetic Biology Approaches for the Production of Flavonoids // J. Appl. Biotechnol. Per. 2025. Vol. 12. N 1. Pp. 1506-1516.
11. Qayyum M., Shahid S., Mansoor S., Qamar M.A. Enantioselective Synthesis of Flavonoids and Their Diverse Applications in Nutrition, Health, and Medicine: A Mini Review // ChemistrySelect. 2024. Vol. 9. N 12. Pp. 5068-5074.
12. Pereira R., Ribeiro D., Silva V., Fernandes E. Synthetic flavonoid dimers: Synthesis strategies and biological activities // European Journal of Medicinal Chemistry. 2025. Vol. 291. N 7. Pp. 117669-117674.
13. Nay B., Amaudinaud V., Vercauteren J. Total synthesis of asymmetric flavonoids: the development and applications of ^{13}C-labelling // Comptes Rendus Chimie. 2002. Vol. 5. N 8-9. Pp. 577-590.
14. Das M., Bodroth R.P. Green synthesis of silver nanoparticles using flavonoids and assessment of their antimicrobial properties // BioNanoScience. 2023. Vol. 13. Pp. 186-193.

15. Lou Dinghui, Wang Gangqiang, Xia Li, Chen Ling, Wang Qiuan. Synthesis and Biological Activity of Novel Flavonoids Galactoconjugates // *Chin. J. Org. Chem.* 2013. Vol. 33. N 3. Pp. 535-541
16. Milivojevic A.D., Corovic M., Simovic M., Banjanac K. Novel Approach for Flavonoid Esters Production: Statistically Optimized Enzymatic Synthesis Using Natural Oils and Application in Cosmetics // Ind. Eng. Chem. Res. 2019. Vol. 58. N 9. Pp. 3640-3649
17. Murtaza M., Tajammal A., Ashfag M.H., Waqar M. A short reviews on synthetic methodologies of flavonoids // Asian Journal of Pharmasy and Technology. 2022. Vol. 12. N 1. Pp. 10-18
18. Huanji X., Zheming L., Yunqiu W., Luo D. Advances on Synthesis of Flavonoid Glycosides // Chin. J. Org. Chem. 2019. Vol. 39. N 7. Pp. 1875-1890.
19. Murti Y., Pathak D., Kamla P. Green Chemistry Approaches to the Synthesis of Flavonoids // Current Organic Chemistry. 2021. Vol. 25. N 17. Pp. 2005-2027.
20. Seung S., Yang Ch., Hyung Y., Lee S. Divergent synthesis of flavones and flavanones from 2′-hydroxydihydrochalcones *via* palladium(II)-catalyzed oxidative cyclization // RSC Advanc. 2021. Vol. 11. Pp. 14000-14006.
21. Jash Sh. Chemistry and Role of Flavonoids in Agriculture: A Recent Update // Chapter in book Flavonoid Metabolism - Recent Advances and Applications in Crop Breeding. 2022. 215 p.
22. Sysak S., Wicher B., Kucinska M., Kobylka P. Synthesis, physicochemical characterization and biological activity of novel pyrrole flavones // Scientific Reports. 2025. Vol. 15. Pp. 7355-7368.
23. Leonte D., Unqureanu D., Zabaria V. Flavones and Related Compounds – synthesis and biological activity // Chemistry and Material Science. 2023. N 1. Pp. 112-119,
24. Prafulla S., Lata P., Sayyad N., Priya R. Design, Synthesis and Pharmacological Screening of Novel Flavone Derivatives // Systematic Reviews in Pharmacy. 2021. Vol. 12. N 12. Pp. 127-137.
25. Pat. 20170143665A1. US. 2017. Synthesis and use of amine-containing flavonoids as potent anti-leishmanial agents / Ming L., Chow C., Hang T. /
26. Ekalu A., Habila J.D. Flavonoids: isolation, characterization, and health benefits // Beni-Suef Iniversity Journal of Basic and Applied Sciences. 2020. Vol. 9. Pp. 45-62.
27. Bansal M., Kaur K., Tomar J., Lakhvir K. Synthesis of Flavones // Biomed J. Sci and Tech. Res. 2017. Vol. 1. N 6. Pp. 1752-1755.
28. Шахтахтинская П.Т. Биологическое значение флавоноидов и их применение в биомедицине // Вестник Башкирского Государственного Педагогического Университета. 2025. № 1. С. 13-23.
29. Шахтахтинская П.Т. Флаваноиды и их биологическая роль // Вестник Башкирского Государственного Медицинского Университета. 2025. № 1. С. 116-122
30. Calleffi G., da Silva A., Netto Ch., Domingos J. Flavonoids as Inspiration for the Design and Synthesis of New Antiproliferative, Antiparasitic and Antiviral Compounds: An Account // J. Braz. Chem. Soc. 2024. Vol. 35. N 10. Pp. 56-71.

REFERENCES

1. Farooq S., Nqaini Z. Facile Synthesis and Applications of Flavonoid-Heterocyclic Derivatives // Curr. Top. Med. Chem. 2025. Vol. 25. N 1. Pp. 47-62.
2. Ferreyra M.L., Rius S.P., Gasati P. Flavonoids: biosynthesis, biological functions, and biotechnological applications // Front. Plant. Sci. 2012. Vol. 3. Pp. 321-328.
3. Khdera A., Saad S.Y., Moustapha A., Kandil F. Synthesis of new flavonoid derivatives based on 3-hydroxy-4′-dimethylamino flavone and study the activity of some of them as antifungal // Heliyon. 2022. Vol. 8. N 12. Pp. 12062-12068.
4. Kulak M., Samsa C.G. Flavonoids Mediated Nanomaterials Synthesis, Characterization, and Their Applications // Chapter in book Secondary Metabolites based Green synthesis of nanomaterials and their applications. 2023. Pp. 49-65.
5. İsika D., Ozkomec F.N., Cesme M., Sadik O. Synthesis, biological and computational studies of flavonoid acetamide derivatives // RSC Advances. 2022. Vol. 12. N 16. Pp. 10037-10050
6. Liga S., Paul C., Peter F. Flavonoids: Overview of Biosynthesis, Biological Activity, and Current Extraction Techniques // Plants. 2023. Vol. 12. N 14. Pp. 2732-2749
7. Tesra K., Shalligito H. Selective Synthesis and Biological Application of Flavonoids // Ethiop. J. Comp. Nat. Sci. 2021. Vol. 1. N 2. Pp. 218-231.
8. Rehan M. Biosynthesis of Diverse Class Flavonoids *via* Shikimate and Phenylpropanoid Pathway // Chapter in book Bioactive Compounds – Biosynthesis, Characterization and Applications. 2021. 112 p.
9. Weixin L., Feng Y., Suhang Y., Zhenqqi F. The Flavonoid Biosynthesis Network in Plants // Inter. J. Mol. Sci. 2021. Vol. 22. N 23. Pp. 12824-12829.
10. Yachna S., Choudhary H., Kumar K., Anushtha S. Synthetic Biology Approaches for the Production of Flavonoids // J. Appl. Biotechnol. Per. 2025. Vol. 12. N 1. Pp. 1506-1516.
11. Qayyum M., Shahid S., Mansoor S., Qamar M.A. Enantioselective Synthesis of Flavonoids and Their Diverse Applications in Nutrition, Health, and Medicine: A Mini Review // ChemistrySelect. 2024. Vol. 9. N 12. Pp. 5068-5074.
12. Pereira R., Ribeiro D., Silva V., Fernandes E. Synthetic flavonoid dimers: Synthesis strategies and biological activities // European Journal of Medicinal Chemistry. 2025. Vol. 291. N 7. Pp. 117669-117674.
13. Nay B., Amaudinaud V., Vercauteren J. Total synthesis of asymmetric flavonoids: the development and applications of ^{13}C-labelling // Comptes Rendus Chimie. 2002. Vol. 5. N 8-9. Pp. 577-590.
14. Das M., Bodroth R.P. Green synthesis of silver nanoparticles using flavonoids and assessment of their antimicrobial properties // BioNanoScience. 2023. Vol. 13. Pp. 186-193
15. Lou Dinghui, Wang Gangqiang, Xia Li, Chen Ling, Wang Qiuan. Synthesis and Biological Activity of Novel Flavonoids Galactoconjugates // *Chin. J. Org. Chem.* 2013. Vol. 33. N 3. Pp. 535-541.
16. Milivojevic A.D., Corovic M., Simovic M., Banjanac K. Novel Approach for Flavonoid Esters Production: Statistically Optimized Enzymatic Synthesis Using Natural Oils and Application in Cosmetics // Ind. Eng. Chem. Res. 2019. Vol. 58. N 9. Pp. 3640-3649.
17. Murtaza M., Tajammal A., Ashfag M.H., Waqar M. A short reviews on synthetic methodologies of flavonoids // Asian Journal of Pharmasy and Technology. 2022. Vol. 12. N 1. Pp. 10-18.

18. Huanji X., Zheming L., Yunqiu W., Luo D. Advances on Synthesis of Flavonoid Glycosides // Chin. J. Org. Chem. 2019. Vol. 39. N 7. Pp. 1875-1890.
19. Murti Y., Pathak D., Kamla P. Green Chemistry Approaches to the Synthesis of Flavonoids // Current Organic Chemistry. 2021. Vol. 25. N 17. Pp. 2005-2027.
20. Seung S., Yang Ch., Hyung Y., Lee S. Divergent synthesis of flavones and flavanones from 2′-hydroxydihydrochalcones *via* palladium(II)-catalyzed oxidative cyclization // RSC Advanc. 2021. Vol. 11. Pp. 14000-14006.
21. Jash Sh. Chemistry and Role of Flavonoids in Agriculture: A Recent Update // Chapter in book Flavonoid Metabolism - Recent Advances and Applications in Crop Breeding. 2022. 215 p.
22. Sysak S., Wicher B., Kucinska M., Kobylka P. Synthesis, physicochemical characterization and biological activity of novel pyrrole flavones // Scientific Reports. 2025. Vol. 15. Pp. 7355-7368
23. Leonte D., Unqureanu D., Zabaria V. Flavones and Related Compounds – synthesis and biological activity // Chemistry and Material Science. 2023. N 1. Pp. 112-119
24. Prafulla S., Lata P., Sayyad N., Priya R. Design, Synthesis and Pharmacological Screening of Novel Flavone Derivatives // Systematic Reviews in Pharmacy. 2021. Vol. 12. N 12. Pp. 127-137
25. Pat. 20170143665A1. US. 2017. Synthesis and use of amine-containing flavonoids as potent anti-leishmanial agents / Ming L., Chow C., Hang T. /
26. Ekalu A., Habila J.D. Flavonoids: isolation, characterization, and health benefits // Beni-Suef Iniversity Journal of Basic and Applied Sciences. 2020. Vol. 9. Pp. 45-62
27. Bansal M., Kaur K., Tomar J., Lakhvir K. Synthesis of Flavones // Biomed J. Sci and Tech. Res. 2017. Vol. 1. N 6. Pp. 1752-1755
28. Shakhtakhtinskaya P.T. Biological significance of flavonoids and their application in biomedicine // Bulletin of the Bashkir State Pedagogical University. 2025. No. 1. P. 13-23
29. Shakhtakhtinskaya P.T. Flavonoids and their biological role // Bulletin of the Bashkir State Medical University. 2025. No. 1. Pp. 116-122
30. Calleffi G., da Silva A., Netto Ch., Domingos J. Flavonoids as Inspiration for the Design and Synthesis of New Antiproliferative, Antiparasitic and Antiviral Compounds: An Account // J. Braz. Chem. Soc. 2024. Vol. 35. N 10. Pp. 56-71