

УДК 615.355;54.057

СИНТЕЗ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ ЛЮТЕИНА, АСТАКСАНТИНА И ПРОГНОЗ ИХ АКТИВНОСТИ

© 2019 г. С. В. Печинский*, А. Г. Курегян, Э. Т. Оганесян, Э. Ф. Степанова

Пятигорский медико-фармацевтический институт, филиал Волгоградского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения России,
пр. Калинина 11, Пятигорск, 357532 Россия
*e-mail: hplc@yandex.ru

Поступило в Редакцию 24 декабря 2018 г.

После доработки 30 января 2019 г.

Принято к печати 31 января 2019 г.

Синтезированы сложные эфиры индивидуальных природных каротиноидов – лютеина и астаксантина – с бензойной, 4-метилбензойной, никотиновой и фенилгликолевой кислотами. Этерификацию каротиноидов проводили в безводной среде при 37°C, что обусловлено применением биокатализатора Новозима 435. Прогноз активности полученных сложных эфиров *in silico* методом молекулярного докинга позволил определить два перспективных соединения в отношении белка сетчатки глаза Stard3 PDP код 519J.

Ключевые слова: лютеин, астаксантин, этерификация, Новозим 435, молекулярный докинг

DOI: 10.1134/S0044460X19050093

Целенаправленный транспорт лекарственных средств – одна из первоочередных проблем современной медицины и фармации, решение которой ведется, как правило, в двух взаимосвязанных областях: направленный (прогнозируемый) синтез лекарственных средств и использование новых лекарственных форм и средств доставки (липосомальные, микрокапсулированные, магнитные лекарственные формы, транспортные терапевтические системы и др.). Целевая доставка лекарственных средств к органу-мишени позволит повысить терапевтический эффект и, что немаловажно, снизить их дозу и побочное действие.

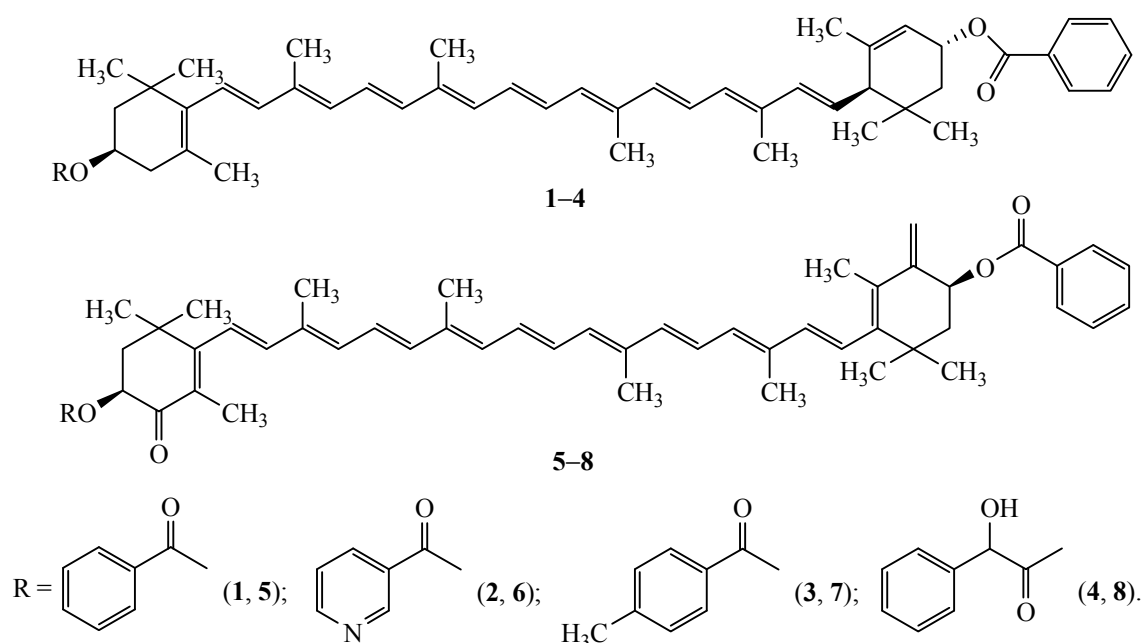
Одна из важных тенденций в области направленного синтеза – преобразование природных соединений. В настоящее время достаточно активно ведутся исследования по получению полусинтетических продуктов на основе природных биологически активных веществ, например, тритерпеноидов лупанового ряда [1], алкалоидов [2], терпенофенолов [3, 4], флавоноидов [5, 6] и др. Модификация структуры природных каротиноидов, обладающих широким спектром фармакологических свойств [7, 8], открывает перспективу направленного синтеза их оригинальных полусинтетических производных. Для каротиноидов характерна избирательность накопления в органах и тканях, например, максимально высокая по

сравнению с другими тканями концентрация лютеина и зеаксантина в центре макулы сетчатки человеческого глаза [7, 9]. Избирательность накопления каротиноидов в органах и тканях целесообразно использовать для направленного транспорта лекарственных средств к органу-мишени. Модификация молекулы каротиноида, например, синтез сложных эфиров, окажет влияние на его фармакокинетические характеристики, а остающийся каротиноидный фрагмент позволит сохранить изначальные свойства базовой структуры. Для поиска оптимального класса модифицированных производных каротиноидов важно то, что в биологических средах эти соединения в связанной форме находятся преимущественно в виде эфиров органических кислот [7, 9].

Для обоснования проведения направленной модификации структуры каротиноидов (лютеина и астаксантина) и экспериментального подтверждения нашей гипотезы необходимо было синтезировать структурно близкие производные и осуществить прогноз активности полученных кандидатов *in silico*.

Получение сложных эфиров лютеина и астаксантина осуществляли по аналогии с синтезом цикланделата, где в качестве спирта был использован 3,3,5-триметилциклогексан-1-ол, близкий по строению к структуре концевых фрагментов молекул ксантофиллов [10, 11]. Результаты

Схема 1.



эксперимента хорошо согласуются с данными, представленными в патенте [12], авторы которого получили сложные эфиры ретинола с органическими кислотами. Для интерпретации полученных результатов мы сочли целесообразным получить ряд соединений с максимально близкими структурами. В связи с этим в качестве кислот были выбраны бензойная, 4-метилбензойная, никотиновая, фенилгликолевая кислоты [10, 11].

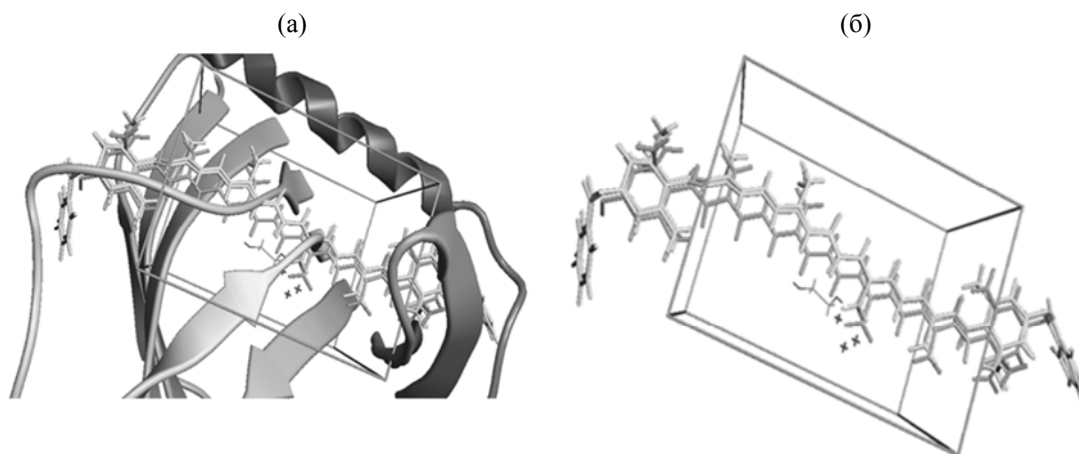
Как известно, этерификация наиболее полно и быстро протекает в присутствии металлов, например, цинка, никеля, магния, и сильных кислот – серной или хлористоводородной, другое необходимое условие – нагревание реакционной смеси до 100°C [10–12]. Очевидно, что для этерификации ксантофиллов необходима адаптация традиционных условий ее протекания. Это связано с особенностями растворимости ксантофиллов: они практически нерастворимы в воде и растворимы в неполярных органических растворителях. Немаловажным фактором является температурный режим: реакция с ксантофиллами при температурах выше 50°C приведет к разрушению основного фармакофора каротиноидов – полиеновой цепи. При использовании металлов и кислот в качестве катализаторов помимо основной реакции происходит выделение водорода, что приведет к частичному или полному гидрированию полиеновой цепи и к изменению каротиноидной структуры. С учетом описанной специфики этери-

фикации ксантофиллов нами был использован щадящий режим получения их эфиров, а именно, применение биокатализаторов, в частности липаз.

Ферментативный катализ с использованием липаз позволяет получать эфиры при низких температурах и без использования агрессивных реактивов. Активный участок фермента имеет гидрофобный характер, и поэтому реакции этерификации с их участием протекают в среде органических растворителей. Считается, что гидрофобные спирты – наиболее подходящие растворители для этерификации, катализируемой липазой.

Этерификацию лютеина и астаксантина проводили в присутствии биокатализатора Новозим 435 (Novozyme 435), который представляет собой фермент липазу *Candida antarctica*, иммобилизованную на акриловой смоле [13]. Ранее этот катализатор был использован при синтезе производных ретинола, структуры близкой каротиноидам [12]; он соответствует всем требованиям, присущим биокатализаторам. Данный катализатор приемлем также для работы с индивидуальными каротиноидами. Установлено, что через 6 ч катализатор не изменялся. В результате эксперимента были получены сложные эфиры лютеина 1–4 и астаксантина 5–8 с выходами 58–61% (схема 1).

Структура полученных соединений подтверждена методами ЯМР ^1H и масс-спектрометрии. В



Пространственное расположение лютеина (а) и соединений **1** и **2** (б) в белке Stard3, код 519J.

спектрах ЯМР ^1H синтезированных сложных эфиров **1–8** четко прослеживаются сигналы лютеина и астаксантина, а также сложноэфирных фрагментов. Отсутствие полос при 4.00 (1H , H^3) и 4.25 (1H , H^3) свидетельствует об образовании сложноэфирной связи.

Клинические исследования показали, что лютеин снижает риск развития возрастной макулодистрофии за счет защиты от фотоокислительного стресса [14, 15]. Локализация ксантофиллов в макуле обусловлена их связью со специфическим белком сетчатки глаза – Stard3, также известного как MLN64, что, вероятней всего, определяет их специфичную фотозащитную биохимическую функцию [16, 17]. Нами проведено прогнозирование активности восьми синтезированных сложных эфиров методом молекулярного докинга, т. е. изучена возможность связывания синтезированных соединений с белком Stard3 PDP, код 519J (см. рисунок).

Установлено, что синтезированные производные лютеина **1** и **2** имеют наиболее близкое с лютеином пространственное расположение в активном центре белка Stard3, код 519J, причем соединение **2** имеет дополнительную водородную связь с лизином 372, что свидетельствует о более прочной связи в сравнении с лютеином. Производные лютеина **3** и **4** и астаксантина **5–8** имеют низкие значения энергии докинга, их пространственное расположение в активном центре существенно отличается от расположения лютеина, что свидетельствует о слабой вероятности взаимодействия с белком Stard3, код 519J.

Таким образом, экспериментально подтверждена принципиальная возможность получения

полусинтетических производных каротиноидов, найдены условия синтеза сложных эфиров ксантофиллов, при которых сохраняется каротиноидная часть структуры соединений. Наиболее перспективными соединениями для исследований в области активного транспорта при макулодистрофии являются сложные эфиры лютеина с бензойной и никотиновой кислотами. Дальнейшие фармакологические исследования позволят подтвердить взаимосвязь между структурой синтезированных соединений и их биологической активностью.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Лютеин и астаксантин были получены по известным методикам [18–20].

Регистрацию спектров ЯМР ^1H проводили на спектрометре Bruker AMXIII-400 при 400 МГц в $\text{DMSO}-d_6$, внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры регистрировали на масс-спектрометре Agilent 6420, сопряженным с ВЭЖХ системой Agilent HPLC 1100 методом химической ионизации при атмосферном давлении (APCI), температура ионного источника 120°C, газ-носитель – гелий, энергия CID 40 эВ. Параметры ВЭЖХ: колонка Dionex Acclaim C30 (250x4.6 мм × 5 мкм); температура колонки 25°C; подвижная фаза – метанол (фаза А), *трет*-бутилметилловый эфир (фаза Б), вода (фаза В); линейный градиент: фазы А 85, Б 12, В 3% → А 5, Б 92 В 3% за 45 мин; объем пробы 20 мкл, скорость подвижной фазы 0.5 мл/мин; объем пробы, автоматически вводимой в масс-детектор, 20 мкл. Температуры плавления определены на приборе ПТП (М).

Молекулярный докинг кандидатов с белком Stard3, код 519J, проводили, используя программу

ArgusLab, GA Dock [21]. Оптимизацию пространственной структуры лиганда выполняли полумпирическим методом PM3 с помощью программного комплекса GAMESS [22].

Общая методика синтеза сложных эфиров лютеина и астаксантина 1–8. К смеси 2 ммоль лютеина или астаксантина и 4 ммоль кислоты (бензойной, 4-метилбензойной, никотиновой или фенилгликолевой) прибавляли 50 мл толуола и 5 мл метанола. В полученную реакционную смесь вносили 0.1 г катализатора Новозим 435. Смесь перемешивали 6 ч при 37°C, защищая от действия света. Полученную смесь пропускали через колонку, заполненную 2.5 г оксида алюминия, собирали вторую окрашенную фракцию. Полученную фракцию промывали 95%-ным этиловым спиртом и водой, затем сушили 2 ч в вакууме (20–25 мм рт. ст.) при 40°C.

β,ε-Каротин-3,3'-диилдобензоат (1). Выход 0.95 г (61%), т. пл. 165–167°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.14 с (6H, $\text{Me}^{16,17}$), 1.15 с (6H, $\text{Me}^{16,17}$), 1.83 д. д (1H, H^6 , $J = 14.0, 5.0$), 1.62 т (1H, H^2 , $J = 17.0$), 1.91 с (3H, Me^5), 1.92 с (3H, Me^5), 1.99 с (3H, Me^9), 2.00 с (9H, $\text{Me}^{9,13,13'}$), 2.36 т (1H, H^2 , $J = 17.0$), 6.14 с (2H, $\text{H}^{7,8}$), 6.18 м (3H, $\text{H}^{8,10,10'}$), 6.27 м (2H, $\text{H}^{14,14'}$), 6.31 д (2H, $\text{H}^{12,12'}$, $J = 15.0$), 6.67–6.71 м (4H, $\text{H}^{11,11',15,15'}$), 7.46 д (4H, $\text{H}^{25,25',27,27'}$, $J = 9.0$), 7.58 т (2H, $\text{H}^{26,26'}$, $J = 7.0$), 8.03 д (4H, $\text{H}^{24,24',28,28'}$, $J = 2.0$). Масс-спектр, m/z : 777.4851 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{54}\text{H}_{64}\text{O}_4\text{H}^+$. $M_{\text{выч.}}$ 777.4877.

β,ε-Каротин-3,3'-диилди(пиридин-3-карбоксилат) (2). Выход 0.92 г (59%), т. пл. 171–173°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.14 с (6H, $\text{Me}^{16,17}$), 1.15 с (6H, $\text{Me}^{16,17}$), 1.83 д. д (1H, H^6 , $J = 14.0, 5.0$), 1.91 с (3H, Me^5), 1.92 с (3H, Me^5), 1.99 с (3H, Me^9), 2.00 с (9H, $\text{Me}^{9,13,13'}$), 2.36 т (1H, H^2 , $J = 17.0$), 6.14 с (2H, $\text{H}^{7,8}$), 6.18 м (3H, $\text{H}^{8,10,10'}$), 6.27 м (2H, $\text{H}^{14,14'}$), 6.31 д (2H, $\text{H}^{12,12'}$, $J = 15.0$), 6.67–6.71 м (4H, $\text{H}^{11,11',15,15'}$), 7.48 д. д (2H, $\text{H}^{24,24'}$, $J = 8.0, 5.0$), 8.57 д. д (2H, $\text{H}^{23,23'}$, $J = 4.0, 2.0$), 8.78 т (2H, $\text{H}^{25,25'}$, $J = 2.0$), 9.56 т (2H, $\text{H}^{26,26'}$, $J = 4.0$). Масс-спектр, m/z : 779.4763 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{52}\text{H}_{62}\text{N}_2\text{O}_4\text{H}^+$. $M_{\text{выч.}}$ 779.4782.

β,ε-Каротин-3,3'-диилди(4-метилбензоат) (3). Выход 0.97 г (60%), т. пл. 162–164°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.14 с (6H, $\text{Me}^{16,17}$), 1.15 с (6H, $\text{Me}^{16,17}$), 1.83 д. д (1H, H^6 , $J = 14.0, 5.0$), 1.62 т (1H, H^2 , $J = 17.0$), 1.91 с (3H, Me^5), 1.92 с (3H, Me^5), 1.99 с (3H, Me^9), 2.00 с (9H, $\text{Me}^{9,13,13'}$), 2.36 т (1H, H^2 , $J = 17.0$), 2.42 с (6H, $\text{Me}^{25,25'}$), 6.14 с (2H, $\text{H}^{7,8}$), 6.18 м (3H, $\text{H}^{8,10,10'}$), 6.27 м (2H, $\text{H}^{14,14'}$), 6.31 д (2H, $\text{H}^{12,12'}$,

$J = 15.0$), 6.67–6.71 м (4H, $\text{H}^{11,11',15,15'}$), 7.43 д. д (4H, $\text{H}^{24,24',26,26'}$, $J = 8.0, 2.0$), 7.74 д. д (4H, $\text{H}^{23,23',27,27'}$, $J = 9.0, 1.0$). Масс-спектр, m/z : 805.5178 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{56}\text{H}_{68}\text{O}_4\text{H}^+$. $M_{\text{выч.}}$ 805.5190.

β,ε-Каротин-3,3'-диилди(2-гидрокси-2-фенилэтановат) (4). Выход 0.97 г (58%), т. пл. 157–159°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.14 с (6H, $\text{Me}^{16,17}$), 1.15 с (6H, $\text{Me}^{16,17}$), 1.83 д. д (1H, H^6 , $J = 14.0, 5.0$), 1.62 т (1H, H^2 , $J = 17.0$), 1.91 с (3H, Me^5), 1.92 с (3H, Me^5), 1.99 с (3H, Me^9), 2.00 с (9H, $\text{Me}^{9,13,13'}$), 2.36 т (1H, H^2 , $J = 17.0$), 2.42 с (6H, $\text{Me}^{25,25'}$), 5.14 с (2H, $\text{H}^{22,22'}$), 6.15 с (2H, $\text{H}^{7,8}$), 6.18 м (3H, $\text{H}^{8,10,10'}$), 6.27 м (2H, $\text{H}^{14,14'}$), 6.31 д (2H, $\text{H}^{12,12'}$, $J = 15.0$), 6.66–6.70 м (4H, $\text{H}^{11,11',15,15'}$), 7.32 т (6H, $\text{H}^{25,25',26,26',27,27'}$, $J = 7.0$), 7.41 д. д (4H, $\text{H}^{23,23',28,28'}$, $J = 8.0, 1.0$). Масс-спектр, m/z : 837.5059 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{56}\text{H}_{68}\text{O}_6\text{H}^+$. $M_{\text{выч.}}$ 837.5089.

4,4'-Диоксо-β,β-каротин-3,3'-диилдобензоат (5). Выход 0.94 г (59%), т. пл. 201–203°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.13 с (6H, $\text{Me}^{17,17'}$), 1.25 с (6H, $\text{Me}^{16,16'}$), 1.77 т (2H, H^2 , $J = 13.0$), 2.00 с (6H, $\text{Me}^{13,13'}$), 2.01 с (6H, $\text{Me}^{9,9'}$), 6.21 д (2H, $\text{H}^{7,7'}$, $J = 16.0$), 6.28–6.31 м (4H, $\text{H}^{10,10',14,14'}$), 6.41 д (2H, $\text{H}^{8,8'}$, $J = 15.0$), 6.67–6.76 м (4H, $\text{H}^{11,11',15,15'}$), 7.46 д (4H, $\text{H}^{25,25',27,27'}$, $J = 9.0$), 7.57 т (2H, $\text{H}^{26,26'}$, $J = 7.0$), 8.03 д (4H, $\text{H}^{24,24',28,28'}$, $J = 8.0$). Масс-спектр, m/z : 805.4436 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{54}\text{H}_{60}\text{O}_6\text{H}^+$. $M_{\text{выч.}}$ 805.4463.

4,4'-Диоксо-β,β-каротин-3,3'-диилди(пиридин-3-карбоксилат) (6). Выход 0.93 г (57%), т. пл. 203–205°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.13 с (6H, $\text{Me}^{17,17'}$), 1.25 с (6H, $\text{Me}^{16,16'}$), 1.77 т (2H, H^2 , $J = 13.0$), 2.00 с (6H, $\text{Me}^{13,13'}$), 2.01 с (6H, $\text{Me}^{9,9'}$), 6.21 д (2H, $\text{H}^{7,7'}$, $J = 16.0$), 6.28–6.31 м (4H, $\text{H}^{10,10',14,14'}$), 6.41 д (2H, $\text{H}^{8,8'}$, $J = 15.0$), 6.67–6.76 м (4H, $\text{H}^{11,11',15,15'}$), 7.49 д. д (2H, $\text{H}^{24,24'}$, $J = 8.0, 5.0$), 8.57 д. д (2H, $\text{H}^{23,23'}$, $J = 4.0, 2.0$), 8.78 т (2H, $\text{H}^{25,25'}$, $J = 2.0$), 9.56 т (2H, $\text{H}^{26,26'}$, $J = 4.0$). Масс-спектр, m/z : 807.4324 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{52}\text{H}_{58}\text{N}_2\text{O}_6\text{H}^+$. $M_{\text{выч.}}$ 807.4368.

4,4'-Диоксо-β,β-каротин-3,3'-диилди(4-метилбензоат) (7). Выход 0.96 г (58%), т. пл. 197–199°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.13 с (6H, $\text{Me}^{17,17'}$), 1.25 с (6H, $\text{Me}^{16,16'}$), 1.77 т (2H, H^2 , $J = 13.0$), 2.00 с (6H, $\text{Me}^{13,13'}$), 2.01 с (6H, $\text{Me}^{9,9'}$), 2.42 с (6H, $\text{Me}^{25,25'}$), 6.21 д (2H, $\text{H}^{7,7'}$, $J = 16.0$), 6.28–6.31 м (4H, $\text{H}^{10,10',14,14'}$), 6.42 д (2H, $\text{H}^{8,8'}$, $J = 15.0$), 6.67–6.76 м (4H, $\text{H}^{11,11',15,15'}$), 7.42 д. д (4H, $\text{H}^{24,24',26,26'}$, $J = 8.0, 2.0$), 7.74 д. д (4H, $\text{H}^{23,23',27,27'}$, $J = 9.0, 2.0$). Масс-спектр, m/z : 833.4758 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{56}\text{H}_{64}\text{O}_6\text{H}^+$. $M_{\text{выч.}}$ 833.4776.

4,4'-Диоксо-β,β-каротин-3,3'-диилди(2-гидрокси-2-фенилэтановат) (8). Выход 0.95 г (55%),

т. пл. 188–190°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.13 с (6H, Me^{17,17'}), 1.25 с (6H, Me^{16,16'}), 1.77 т (2H, H², $J = 13.0$), 2.00 с (6H, Me^{13,13'}), 2.01 с (6H, Me^{9,9'}), 2.42 с (6H, Me^{25,25'}), 5.14 с (2H, H^{22,22'}), 6.21 д (2H, H^{7,7'}, $J = 16.0$), 6.28–6.31 м (4H, H^{10,10',14,14'}), 6.41 д (2H, H^{8,8'}, $J = 15.0$), 6.67–6.76 м (4H, H^{11,11',15,15'}), 7.33 т (6H, H^{25,25',26,26',27,27'}, $J = 7.0$, 1.0), 7.40 д. д (4H, H^{23,23',28,28'}, $J = 8.0$). Масс-спектр, m/z : 865.4661 [$M + \text{H}$]⁺. C₅₆H₆₄O₈NH⁺ $M_{\text{выч}}$. 865.4674.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абышев А.З., Абышев Р.А., Нгуен В.Х., Морозова В.А. // Мед. акад. ж. 2013. Т. 13. Вып. 2. С. 15.
2. Дикусар Е.А., Петкевич С.К., Клецов А.В., Кадуцкий А.П., Козлов Н.Г., Поткин В.И. // Сб. статей X Междунар. симпозиума «Фенольные соединения: свойства, активность, инновации». М., 2018, С. 47.
3. Попова С.А., Чукичева И.Ю. // Сб. статей X Междунар. симпозиума «Фенольные соединения: свойства, активность, инновации». М., 2018, С. 133.
4. Чукичева И.Ю., Буравлёв Е.В., Дворникова И.А., Федорова И.В., Щукина О.В., Кучин А.В. // Сб. статей X Междунар. симпозиума «Фенольные соединения: свойства, активность, инновации». М., 2018, С. 190.
5. Токавкина Н.А., Селиванова И.А., Терехов Р.П. // Сб. статей X Междунар. симпозиума «Фенольные соединения: свойства, активность, инновации». М., 2018, С. 526.
6. Mecnas A.S., Adão Malafaia C.R., Sangenito L.S., Simas D.L.R., Machado T.B., Amaral A.C.F., Dos Santos A.L.S., Freire D.M.G., Leal I.C.R. // PLoS One.

2018. Vol. 13. N 9. doi 10.1371/journal.pone.0203159
7. Krinsky N. Carotenoids in health and disease. New York: Dekker, 2004. P. 503.
8. Tanaka T., Shnimizu M., Moriwaki H. // Molecules. 2012. Vol. 17. P. 3202. doi 10.3390/molecules17033202
9. Britton G. Carotenoids. Nutrition and Health. Basel; Boston; Berlin: Birkhäuser Verlag, 2009. Vol. 5. P. 464.
10. Pat. 2707193 US (1955).
11. Pat. 3673239 US (1972).
12. Pat. 7566795 US (2009).
13. Гарабаджиу А.В., Галынкин В.А., Карасев М.М., Козлов Г.В., Лисицкая Т.Б. // Изв. СПбГТИ(ТУ). 2010. Т. 7. Вып. 33. С. 63.
14. Bernstein P.S., Li B., Vachali P.P., Gorusupudi A., Shyam R., Henriksen B.S., Nolan J.M. // Prog. Retin Eye Res. 2016. Vol. 50. P. 34. doi 10.1016/j.preteyeres.2015.10.003
15. Wu J., Cho E., Willett W.C., Sastry S.M., Schaumberg D.A. // JAMA Ophthalmol. 2015. Vol. 133. N 12. P. 1415. doi 10.1001/jamaophthalmol.2015.3590
16. Li B., Vachali P., Frederick J.M., Bernstein P.S. // Biochemistry. 2011. Vol. 50. N 13. P. 2541. doi 10.1021/bi101906y
17. Horvath M.P., George E.W., Tran Q.T., Baumgardner K., Zharov G., Lee S., Sharifzadeh H., Shihab S., Mattinson T., Li B., Bernstein P.S. // Struct. Biol. Commun. 2016. Vol. 72. N 8. P. 609. doi 10.1107/S2053230X16010694
18. Кургян А.Г., Печинский С.В., Степанова Э.Ф. Пат. РФ 2648452 (2018) // Б. И. 2018. № 9.
19. Кургян А.Г., Печинский С.В., Степанова Э.Ф. Пат. РФ 2659165 (2018) // Б. И. 2018. № 19.
20. Кургян А.Г., Печинский С.В. // Вопр. биол., мед. и фарм. хим. 2016. Вып. 1. С. 22.
21. ArgusLab, GA Dock. <http://www.arguslab.com/arguslab.com/ArgusLab.html>.
22. GAMESS. <http://www.msg.chem.iastate.edu/gamess/download.html>.

Synthesis of Lutein and Astaxanthin Esters and Their *In Silico* Activity

S. V. Pechinskii*, A. G. Kuregyan, E. T. Oganessian, and E. F. Stepanova

Medical Pharmaceutical Institute of Pyatigorsk Branch of Volgograd Medical State University, Pyatigorsk, Russia

*e-mail: hplc@yandex.ru

Received December 24, 2018; revised January 30, 2019; accepted January 31, 2019

The synthesis of esters of individual natural carotenoids lutein and astaxanthin with benzoic, 4-methylbenzoic, nicotinic and mandelic acids was performed. The esterification reaction of carotenoids was carried out in a non-aqueous medium at a temperature of 37°C with use of Novozyme 435 biocatalyst. The forecast of candidate *in silico* activity by molecular docking identified two promising compounds in relation to the retinal protein Stard3 PDP code 519J.

Keywords: lutein, astaxanthin, esterification, Novozyme 435, molecular docking