

## АРТЕМИЗИНИН И $\alpha$ -САНТОНИН, КАК ВОЗОБНОВЛЯЕМЫЕ ХИМИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ

А. Сыздыкова<sup>1,2</sup>, Ж. Исакова<sup>2</sup>, Е. Айбульдинов<sup>2</sup>, С.М. Адекенов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия»,  
100009, г. Караганда, Республика Казахстан, e-mail: [info@phyto.kz](mailto:info@phyto.kz)

<sup>2</sup>Евразийский национальный университет им. Л. Гумилева, г. Астана,  
Республика Казахстан

Природные сесквитерпеновые  $\gamma$ -лактоны являются доступным возобновляемым материалом для химической модификации их молекул и синтеза новых биологически активных соединений. Наличие реакционных центров в структуре сесквитерпеновых лактонов позволяет проводить хемо-, регио- и стереоселективные синтезы на их основе.

Практически доступными, возобновляемыми субстратами среди растительных сесквитерпеновых  $\gamma$ -лактонов считаются артемизинин (**1**) и  $\alpha$ -сантонин (**2**) [1-3]. Основными источниками для их производства являются растения рода полынь (*Artemisia* L.). Так, с 1 га плантации *Artemisia annua* L. (полынь однолетняя) получают 7 тонны сухой растительной массы, из которой выделяют 30 кг артемизинина (**1**) [3].

Артемизинин (**1**) применяется при лечении различных видов малярии. Кроме того, (**1**) и его производные обладают высокой активностью в отношении линий раковых клеток [4-7].

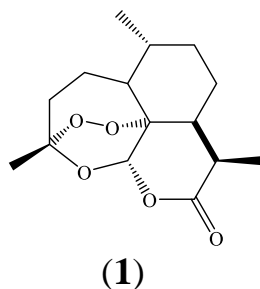
Сесквитерпеновый лактон кадинанового типа артемизинин (**1**) выделен нами из сырья надземной части полыни однолетней (*Artemisia annua* L.) методом  $\text{CO}_2$ -экстракции при давлении 20 МПа, температуре 60°C в течение 3 часов, с последующим разделением полученного  $\text{CO}_2$ -экстракта методом центробежной хроматографии распределения на установке FCPC-A200 (ротор установки объемом 1000 мл) в системе гептан:этилацетат:ацетонитрил (2:1:2). Разделение проводили при скорости подачи мобильной фазы 20 мл/мин и скорости вращения ротора 1200 об/мин, полное разделение вводимой пробы происходит в течение 1,5 час. УФ-детектирование при 204, 215, 220, 254 нм. В результате разделения получили 6 фракций объемом от 100 до 300 мл. Фракции упарили на роторном испарителе и провели анализ методом тонкослойной хроматографии. Фракции, содержащие артемизинин (**1**), объединили и упарили. Фракцию, полученную из стационарной фазы, содержащую 86 % артемизинина (**1**), перекристаллизовали из гексана. В результате выделены бесцветные игольчатые кристаллы состава  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_5$  с 154-156°C (из гексана), идентифицированный по данным ИК-, ПМР- и  $\text{C}^{13}$ -ЯМР-спектров как артемизинин (**1**).

При этом установлено, что оптимальным способом для выделения и очистки артемизинина (**1**) из  $\text{CO}_2$ -экстракта сырья полыни однолетней,

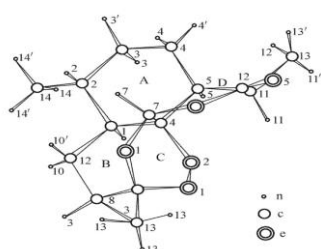
обеспечивающий количественный выход до 0,4 % (в расчете на воздушно-сухое сырье), является центробежная распределительная хроматография.

Особенности строения молекулы (1) определяют её реакционную способность, в частности, проведение хемо-, регио- и стереоселективных синтезов по 1,2,4-триоксановому циклу (эндопероксидному фрагменту) и лактонной.

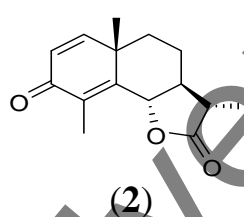
$\alpha$ -Сантонин (2) выделен из более чем 20 видов *Artemisia L.* Основным источником  $\alpha$ - сантонина (2) является *Artemisia cina* Berg., в бутонах, цветочных корзинках и листьях которого содержание (2) составляет более 2% в расчете на воздушно-сухое сырье.  $\alpha$ -Сантонин (2) обладает антигельминтной активностью и цитотоксичностью [8].



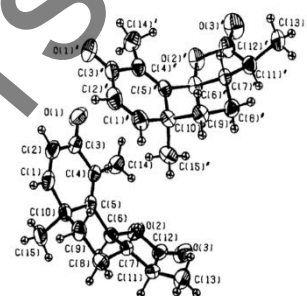
(1)



Кристаллическая структура молекулы (1) по данным РСА



(2)



Кристаллическая структура молекулы (2) по данным РСА

Сырье (бутоны, цветочные корзинки, листья) *Artemisia cina* Berg. ex Poljak (полынь цитварная), собранное в Туркестанской области, после выделения эфирного масла, экстрагировали хлороформом. Сумму экстрактивных веществ обработали смесью этанол-вода при соотношении 2:1 при 70°C. После обработки фильтрата петролейным эфиром (3x200 мл), затем бензолом (3x200 мл), бензольное извлечение хроматографировали на колонке с силикагелем. При элюировании колонки смесью петролейный эфир-этилацетат в соотношении 9:1 выделили кристаллическое вещество (2), после перекристаллизации из этилацетата получили бесцветное кристаллическое вещество состава C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub> с т.пл. 169-171 °C,  $[\alpha]_D^{20} - 172^\circ$  (с 0.2; MeOH), которое по данным ИК-, ПМР-, C<sup>13</sup>-ЯМР-спектров идентифицировали как  $\alpha$ - сантонин (2). Выход в расчёте на воздушно-сухое сырье 2.3%.

Наличие циклогексадиенонового фрагмента и  $\gamma$ -лактонного цикла в структуре  $\alpha$ -сантонина (2) позволяют проводить селективные синтезы на основе молекулы данного эвдесманонида.

#### Литература

1. Adekenov S.M. Natural sesquiterpene lactones as renewable chemical materials for new medicinal products //Eur. Chem.-Technol. J.- 2013, Vol. 15, P.163-174.

2. Sülsen V., Martino V. Sesquiterpene lactones. Advances in their chemistry and biological aspects. Springer International Publishing AG, Cham, Switzerland. -2018. – 381 p.
3. Youyou Tu. From *Artemisia annua* L. to Artemisinin. -Elsevier, 2018. -426p.
4. Lai H. C., Singh N. P., Sasaki T. Development of artemisinin compounds for cancer treatment // *Invest. New Drugs*. – 2013. – Vol. 31. – P. 230–246.
5. Lorenzo B., Silvia F., Bruno M.B., Claudio Z., Roberta M. Synthesis and Evaluation of Artemisinin-Based Hybrid and Dimer Derivatives as Antimelanoma Agents // *ACS Omega*. –2020. №5, - P. 243–251.
6. Fröhlich T., Reiter C., Saeed M.E.M., Hutterer C., Hahn F., Leidenberger M., Friedrich O., Kappes B., Marschall M., Efferth, T., Tsogoeva S. B. Synthesis of thymoquinone–artemisinin hybrids: New potent antileukemia, antiviral, and antimalarial agents // *ACS Med. Chem. Lett.* – 2018. – Vol. 9. – P. 534–539/
7. Letis A. S., Seo E. J., Nikolaropoulos S. S., Efferth T., Giannis A., Foustieris M. A. Synthesis and cytotoxic activity of new artemisinin hybrid molecules against human leukemia cells // *Bioorg. Med. Chem.* – 2017. – Vol. 25. – P. 3357–3367.
8. Birladeanu L. The stories of santonin and santonic acid // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2003. – Vol. 42. – P. 1202-1208.

## СИНТЕЗ ФЕНОТИАЗИНСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ АЛКАЛОИДОВ ЦИТИЗИН И АНАБАЗИН

Тәжібай А.М.<sup>1</sup>, Сейтжан Р.С.<sup>1</sup>, Салойдинова Я.Ш.<sup>1</sup>,  
Нуркенов О.А.<sup>1,2</sup>, Кулаков И.В.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>НАО Карагандинский университет имени академика Е.А. Букетова,

<sup>2</sup>Институт органического синтеза и углехимии Республики Казахстан,

<sup>3</sup>Институт химии Тюменского Государственного Университета,

Комбинация в молекуле двух и более фармакофорных фрагментов является одним из основных подходов химического дизайна нового БАВ, в том числе и природных алкалоидов. Известно, что первое место в общем арсенале всех лекарственных препаратов занимают вещества, содержащие в своей структуре гетероциклические фрагменты [1]. Среди многочисленных производных гетероциклов особое место занимают и S,N-содержащие гетероциклические соединения, обладающие широким спектром биологической активности. Так, например, фенотиазин с конденсированной трициклической системой имеет большое значение как инсектицид и противоглистный препарат. Кроме того, сам фенотиазин, как и многие серосодержащие производные, обладает очень малой токсичностью для теплокровных животных [2, 3]. Однако, несмотря на огромное число синтезированных производных фенотиазина, соединения, сочетающие в своей структуре трициклическое фенотиазиновое ядро и некоторые физиологически активные алкалоиды в качестве заместителей, в литературе не