

УДК 547.91:577.1:661.7

СИНТЕЗ НОВЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ α -САНТОНИНА

© С.М. Адекенов

АО «Научно-производственный центр «Фитохимия», ул. М. Газалиева, 4,
Караганда, 100009, Республика Казахстан, arglabin@phyto.kz

3-Кето-6,11 β ,7 α (Н)-эвдесм-1(2),4(5)-диен-6,12-олид – сесквитерпеновый γ -лактон эвдесманового структурного типа, известный как α -сантонин, выделен из более чем 20 видов растений рода *Artemisia* L. и является возобновляемым химическим материалом для синтеза новых биологически активных соединений.

Цель работы – синтез на основе α -сантонина новых соединений с потенциальной биологической активностью для разработки лекарственных субстанций.

Методы. На основе полифункциональной молекулы 3-кето-6,11 β ,7 α (Н)-эвдесм-1(2),4(5)-диен-6,12-олида проведены реакции гидрирования, галогенирования, оксимирирования, аминолиза, Михаэля, а также синтез О-алкил- и алкенил-замещенных производных оксима сантонина. Изучение antimикробной и фунгицидной активности образцов соединений проводилось на 16 штаммах бактерий и грибков. Противоопухолевую активность образцов соединений изучали на белых беспородных крысах на 6 перевиваемых опухолевых штаммах.

Результаты. Синтезировано 21 новое соединение, строение которых установлено на основании физико-химических констант, спектральных данных (ИК-, УФ-, ^1H -, ^{13}C -ЯМР-спектроскопии), а также рентгеноструктурного анализа. Изучена antimикробная, противотрихомонадная, фунгицидная, антиоксидантная и противоопухолевая активности α -сантонина и его производных. Выявлены перспективные соединения для разработки новых лекарственных субстанций.

Заключение. Впервые исследованы реакции региоселективных нуклеофильных присоединений аминов, спиртов к эвдесманиду α -сантонину. Разработаны методы направленного синтеза новых гидрохлоридных и ацетатных солей сантонинамина. Выявлена взаимосвязь между строением синтезированных молекул и их биологической активностью. Результаты молекулярного докинга новых синтезированных соединений свидетельствуют об их взаимодействии с биологическими мишениями: ДНК-топоизомеразами I и II, а также SARS-CoV-2.

Ключевые слова: α -сантонин, сесквитерпеновые γ -лактоны, химическая модификация, молекулярный докинг, antimикробная, противотрихомонадная, антиоксидантная, фунгицидная, противоопухолевая активность.

Для цитирования: Адекенов С.М. Синтез новых биологически активных соединений на основе α -сантонина // Химия растительного сырья. 2025. №1. С. 286–302. <https://doi.org/10.14258/jcprm.20250116408>.

Введение

Сохранилась давняя репутация полыни – как глистогонного средства. Сесквитерпены, присутствующие в полыни, придают ей горький вкус, благодаря чему раздражаются окончания вкусовых нервов в полости рта и рефлекторно усиливаются секреторные функции желудочно-кишечного тракта. Сесквитерпеновые γ -лактоны разрывают жизненный цикл паразитов, стимулируют выделение агрессивных для них пищеварительных соков и улучшают моторику желудочно-кишечного тракта, тем самым ускоряя изгнание гельминтов из организма.

О растениях, обладающих противоглистным действием, было известно еще в глубокой древности. В сочинении П. Диоскорида «О лекарственных растениях» имеется указание на применение при аскаридах нераспустившихся цветочных корзинок полыни, обозначенных как сантонион (по названию страны Сантонис, где произрастала полынь). В 1830 году аптекарь из Дюссельдорфа из эфирного экстракта противоглистных цветочных корзинок полыни сантонинной (*Artemisia santonica* L.) выделил бесцветное кристаллическое вещество, обладавшее противоглистной активностью; оно было названо сантонином. Строение молекулы α -сантонина было установлено в XIX веке выдающимся итальянским химиком Канниццаро. С 1833 года α -сантонин стали получать в заводских условиях в Германии, и вплоть до 1884 года она была мировым центром производства α -сантонина. α -Сантонин назначали в качестве антигельминтного средства, главным образом, для лечения аскаридоза.

В 70-х годах XIX столетия основным сырьем для получения α -сантонина стала цитварная полынь *Artemisia cina* Berg., произрастающая в Туркестанском крае Казахстана. В 1882 году известный немецкий химик Вильгельм Пфафф обратился к русскому купцу Н.И. Иванову с предложением об организации сантонинного завода в Чимкенте. В 1884 году российскими купцами Н.И. Ивановым и Н.П. Савинковым в Чимкенте был построен завод для производства «цитварного семени» (нераспустившиеся цветочные корзинки полыни цитварной) на мировой рынок [1].

После Второй мировой войны потребность в α -сантонине резко возросла, в связи с чем начались усиленные поиски α -сантонина в других растениях. Были выявлены и рекомендованы для промышленной переработки другие виды полыни, хотя по содержанию α -сантонина они уступали полыни цитварной. Так, в Болгарии α -сантонин стали получать из *Artemisia maritima* var. *salina*, в Пакистане – из *Artemisia kurratensis*.

В 1960-х годах α -сантонин снят с промышленного производства, так как в медицинскую практику были внедрены более эффективные антигельминтные средства, превышающие по фармакологическому действию активность α -сантонина.

В последнее время проводилось определение противовоспалительного, жаропонижающего и обезболивающего действия α -сантонина [2].

Как практически доступный в природе сесквитерпеновый лактон α -сантонин использовался для химической модификации в плане направленного повышения его антипопулятивной активности и дифференциации лейкозных клеток [3–5], а также противомалярийного действия [6]. Кроме того, молекула α -сантонина используется как субстрат для синтеза гвайанолидов и эвдесманолидов [7].

α -Сантонин (**1**), 3-кето-6,11 β ,7 α -(H)-эвдесм-1(2),4(5)-диен-6,12-олид, является характерным компонентом широко распространенных в Казахстане видов полыни: *Artemisia cina* Berg., *Ar. gracilis* Krasch. et Iljin, *Ar. fragrans* Willd., *Ar. nitrosa* Web. ex Stechm., *Ar. pauciflora* Web., *Ar. saissanica* (Krasch.) Filat., *Ar. Schrenkiana* Lbd. [8–16]. Основным источником α -сантонина является *Artemisia cina* Berg., содержание в бутонах, цветочных корзинках и листьях которой составляет более 2% в расчете на воздушно-сухое сырье.

По типу углеродного скелета α -сантонин относится к транс-эвдесманолидам, где шестичленные циклы основного углеродного скелета сочленены в транс-положении и имеют устойчивую конформацию в форме кресла. По характеру присоединения лактонного цикла α -сантонин принадлежит к нелинейным эвдесманолидам с насыщенным транс- γ -лактонным циклом при C6-C7 положении. В молекуле α -сантонина имеется 4 асимметрических углеродных атома. Диеноное кольцо плоское с максимальными отклонениями атомов от средних плоскостей 0.02 Å. Эта небольшая апланарность вызвана искажением из-за структуры конденсированного кольца, как видно на торсионных углах C(1)-C(10)-C(5)-C(4) – 8.8° в молекуле α -сантонина (**1**). Кольца (A) и (B) углеродного остова молекулы α -сантонин (**1**) находятся близко друг к другу с межплоскостным углом 28°. Центральное шестичленное кольцо (B) в структуре молекулы (**1**), по данным рентгеноструктурного анализа, как представлено на рисунке 1, имеет конформацию кресла [17].

Определенные для молекулы α -сантонина (**1**) антигельминтную, рострегулирующую активности, цитотоксичность связывают с наличием циклогексадиеноового фрагмента в структуре данного эвдесманолида [18–20].

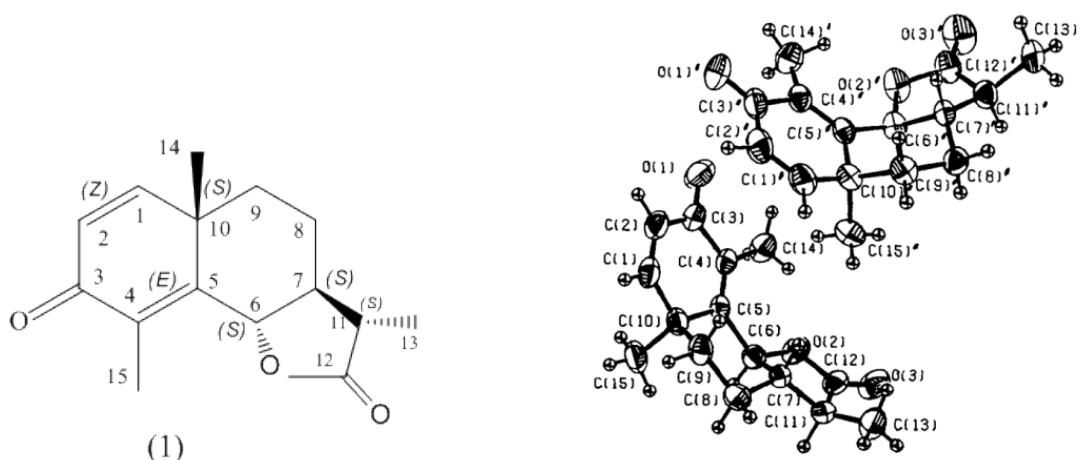


Рис. 1. Кристаллическая структура α -сантонина (**1**) по данным РСА (CCDC 1138918)

В настоящее время α -сантонин (**1**), легкодоступный сесквитерпеновый γ -лактон из ряда видов полыни, рассматривается как возобновляемый химический материал для синтеза новых лекарственных веществ.

Химические превращения молекулы α -сантонина (**1**) в основном, связаны с двойными связями циклогексадиенонового фрагмента и кетогруппы в его структуре [21–24]. В некоторых исследованиях продемонстрировано простое получение секогвайанолидов и спиро-производных α -сантонина (**1**) [25]. Еще одним реакционным центром в молекуле α -сантонина (**1**) является γ -лактонный цикл.

Экспериментальная часть

α -Сантонин, 3-кето-6,11 β ,7 α (H)-эвдесм-1(2),4(5)-диен-6,12-олид (**1**), $C_{15}H_{18}O_3$ с т. пл. 169–171 °C и $[\alpha]^{20}_D$ -172° (с 0.2; метанол), выделен и наработан из надземной части *Artemisia gracilescens* Krasch. et Iljin., *A. pauciflora* Web., *A. nitrosa* Web. ex Strechm., *Artemisia saissanica* (Krasch.) Filat. по ранее описанному методу [11, 13–16].

Ход реакции и чистоту продуктов контролировали методом ТСХ на пластинах Silufol, в качестве проявляющего агента использовали 1% водный раствор $KMnO_4$ и 1% раствор ванилина в H_2SO_4 . Температуры плавления определяли на приборе «Optimelt-100».

ИК-спектры (в таблетках KBr) снимали на спектрофотометре «Avatar 360»; УФ-спектры – на приборе «Cary 60»; спектры ЯМР – на приборе JNM-ECA500.

Элементные составы соединений определены методом сжигания с использованием расчетов по точному значению массовых чисел молекулярных ионов, которые определены методом масс-спектрометрии высокого разрешения на приборе «Finnigan MAT 8200» (San Jose, CA, USA) (прямой ввод, 120 °C, 70 эВ). На этом же приборе записаны масс-спектры исследуемых соединений. Данные элементного анализа образцов соединений соответствовали вычисленным.

Качественный анализ исследуемых образцов проводили методом обращенно-фазовой высокоеффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) высокого давления на приборе Hewlett Packard Agilent 1100 Series в изократическом режиме при следующих условиях: аналитическая колонка 4.6×150 мм, сорбент Zorbax SB-C18 5 мкм, подвижная фаза ацетонитрил : вода (50 : 50; 80 : 20; 90 : 10), скорость 0.5 мл/мин, температура колонки комнатная, детектирование при длине волны 203 нм, объем вводимой пробы 20 мкл. Обсчет данных производили с использованием программного обеспечения ChemStation.

Трехмерные структуры рецепторов выбраны из базы данных RCSB PDB (<http://www.rcsb.org/>): ДНК-токоизомераза I – PDB ID: 1SEU, ДНК-токоизомераза II – PDB ID: 3QX3, супероксиддисмутаза – PDB ID: 5YTU, каталаза эритроцитов – идентификатор PDB: 1DGH, глутатион-S-трансфераза – PDB: 2GSR, глутатионпероксидаза – идентификатор PDB: 5H5Q, папаин-подобная протеаза SARS-CoV-2 (PLpro) – идентификатор PDB: 7LJW; основная протеаза (3CLpro) SARS-CoV-2 – идентификатор PDB: 6M2N, ангиотензин-превращающий фермент 2 (ACE2) – идентификатор PDB: 1R42.

Молекулярный докинг проводили с использованием графического интерфейса Maestro программного пакета Schrödinger Suite. Использовался режим стыковки XP (повышенная точность). В качестве конечных результатов использовали значение оценочной функции GScore, которая показывает энергию связи лиганда с целевой молекулой.

Трехмерные структуры рецепторов выбраны из базы данных RCSB PDB (<http://www.rcsb.org/>): ДНК-токоизомераза I – PDB ID: 1SEU, ДНК-токоизомераза II – PDB ID: 3QX3, супероксиддисмутаза – PDB ID: 5YTU, каталаза эритроцитов – идентификатор PDB: 1DGH, глутатион-S-трансфераза – PDB: 2GSR, глутатионпероксидаза – идентификатор PDB: 5H5Q, папаин-подобная протеаза SARS-CoV-2 (PLpro) – идентификатор PDB: 7LJW; основная протеаза (3CLpro) SARS-CoV-2 – идентификатор PDB: 6M2N, ангиотензин-превращающий фермент 2 (ACE2) – идентификатор PDB: 1R42.

Эффективность лиганда (LE) рассчитывали по формуле $(-GScore)/NA$, где GScore – значение расчетной энергии связи, NA – количество тяжелых атомов в структуре лиганда. За приемлемый уровень эффективности лиганда принимали значения ≥ 0.3 .

Изучение антимикробной активности образцов проводилось по отношению к штаммам грамположительных бактерий стафилококк золотистый (*Staphylococcus aureus*), стафилококк эпидермальный – (*Staphylococcus epidermidis*) и грамотрицательные бактерии (*Salmonella* spp., *Klebsiella* spp.),

граммоположительных неспорообразующих анаэробных бактерий (*Propionibacterium* spp., *Eubacterium* spp.) и кокки (*Reptococcus* spp.), и 2 штаммов грибка из рода (*Candida albicans*) и плесневой гриб – (*Mucor*).

Культуры выращивали на жидкой среде pH 7.3±0.2 при температуре от 30 до 35 °C в течение 18–20 ч. Культуры разводили 1 : 1000 в стерильном 0.9% растворе натрия хлорида изотоническом, вносили по 1 мл в чашки с соответствующими элективными питательными средами. Для изучаемых тест-штаммов их засевали по методу «Сплошного газона». После подсушивания на поверхности агара формируются лунки размером 6.0 мм. В контроле использовали 96% этиловый спирт в эквиобъемных количествах. Посевы инкубировали при 37 °C, учет растущих культур проводился через 24 ч.

На антимикробную активность изучены α -сантонин (1) и его производные: оксим сантонина (6) и деметилдесмопропантонин (18).

В качестве тест-культур использовали следующие микроорганизмы: *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Erwinia carotovora*; грибные культуры: *Rhizoctonia solani*, *Helmenthosporium sativum*, *Botrytis cinerea*, *Fusarium solani*.

Определение антимикробной активности проводили методом лунок на газонах используемых тест-культур [26]. Изучаемые образцы испытывались в концентрации, равной 300 мкг/мл.

Изучение антиоксидантной активности α -сантонина (1) и его производных проводили по ранее описанной методике [27].

Противоопухолевую активность веществ изучали на белых беспородных крысах с исходными перевиваемыми лимфосаркомой Плисса, карциносаркомой Уокера, саркомой 45 слизистым раком печени (PC-1), раком молочной железы (PMK-1), саркомой М-1. Противоопухолевое действие веществ определялось при ежедневном внутрибрюшинном введении в 2%-ном растворе ДМСО в течение 5 дней в максимально переносимых дозах животных. Контрольные и подопытные группы содержали по 8–12 животных. Для оценки противоопухолевой активности веществ использовали процентное торможение роста опухоли и величину увеличения средней продолжительности жизни непосредственно после окончания лечения. Результаты исследований обработаны статистически с вычислением t-критерия по Стьюденту.

Синтез α -тетрагидросантонина (3). 0.643 г α -сантонина (1) в 10 мл спирта гидрировали над 0.22 г 10%-ного Pd/C в течение 3 ч. После удаления катализатора образовалась кристаллизующаяся масса, которую перекристаллизовывали из спирта. Получили 0.410 г бесцветного кристаллического вещества состава, $C_{15}H_{22}O_3$, т.пл. 146–148 °C. ИК-спектр: 1780, 1705, 1430, 1390, 1230, 1150, 1135, 1120, 1080, 1040, 1010, 997 cm^{-1} . Вещество оказалось идентичным β -тетрагидросантонину (2).

К раствору 0.3 г β -тетрагидросантонину (2) прибавляли 70%-ный спиртовый раствор хлорной кислоты и оставляли на 15 ч. Смесь разбавляли водой, извлекали хлороформом и экстракт промывали водой. После отгонки растворителя выпали кристаллы. Перекристаллизацией из спирта получили бесцветное кристаллическое вещество состава $C_{15}H_{22}O_3$ с т.пл. 153–155 °C. Проба смешения с артепаулином (3) депрессии температуры плавления не дала. ИК-, ПМР-спектры идентичны с таковыми для артепаулина (3).

5 β -Хлор-4 α -метокси-3-гидроксиимино-6,11 β ,7 α (H)-эвдесм-1(2)-ен-6,12-олид (5). 0.500 г 4 α -метокси-5 β -хлорсантонина (4) растворили в 10 мл пиридина. К полученному раствору добавили 1.0 г $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ и кипятили в течение 1 ч. Реакционную смесь промыли 15 мл 5%-ного раствора HCl и затем водой. Полученный раствор высушили над MgSO_4 , растворитель упарили в вакууме. Хроматографированием остатка получили 0.315 г (60%) бесцветного аморфного вещества состава $C_{16}H_{22}\text{ClNO}_4$ с т.пл. 238–240 °C.

ИК-спектр (KBr, cm^{-1}): 3600 (OH), 2933, 1790 (C=O, γ -лактона), 1709, 1650 (C=N), 1456, 1377, 1244, 1176, 1043, 1031, 944 (=N-O-), 906, 863, 842, 804 (C-Cl), 784.

УФ-спектр (EtOH, λ_{max} , нм): 236 ($\lg \varepsilon$ 3.75).

Спектр ПМР (CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 6.61 (д, 1H, H-1, 10.5), 5.71 (д, 1H, H-2, 10.5), 4.46 (д, 1H, H-6, 11.5), 2.21 (д.кв, 1H, H-11, 12.0, 7.0), 1.22 (д, 3H, H-13, 7.0), 1.39 (с, 3H, CH_3 -14), 1.71 (с, 3H, CH_3 -15), 3.06 (с, 3H, OCH_3 -16).

ВЭЖХ: время удерживания t_R = 43.76 мин, чистота продукта после разделения 96.7 %.

Найдено, %: C 58.15; H 6.96; Cl 10.42; N 4.61. $C_{16}H_{22}\text{ClNO}_4$. Вычислено, %: C 58.62; H 6.76; Cl 10.82 N 4.27.

3-Гидроксиимино-6,11 β ,7 α (H)-эвдесм-1(2),4(5)-диен-6,12-олид (оксим α -сантонина (6)). К раствору 0.50 г (2 ммоль) соединения (1) в 3 мл пиридина при перемешивании добавляли 0.172 г (2.5 ммоль) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, смесь кипятили 10 ч. Пиридин отгоняли в вакууме, остаток растворяли в этилацетате,

промывали 3%-ным раствором HCl, сушили MgSO₄, растворитель выпаривали в вакууме, остаток перекристаллизовывали из этанола. Выход составил 0.480 г (92%).

Оксим сантонина (**6**) – бесцветное кристаллическое вещество состава C₁₅H₁₉NO₃, т.пл. 203–205 °C, [α]¹⁸_D – 108° (с 0.02; хлороформ).

ИК-спектр (KBr, см⁻¹): 3500 (NOH), 1780 (C=O), 1650 (C=N), 1620 (C=C).

Спектр ПМР (δ, м.д., J/Гц): 2.06 (с, 3H, CH₃-4), 1.28 (с, 3H, CH₃-10), 1.18 (д, 1H, J 6.0 Гц, CH₃-11), 6.84 (д, 1H, J 10.0 Гц, H-2), 5.96 (д, 1H, J 10.0 Гц H-1), 9.21 (уш.с., 1H=NOH).

Найдено, %: C 67.49; H 6.78; N 4.64 C₁₅H₁₉NO₃. Вычислено, %: C 67.10; H 6.80; N 4.75.

3-О-бромэтилоксиимин-6,11β,7α(H)-эвдесм-1(2),4(5)-диен-6,12-олид (**7**). К раствору 0.1 г (0.37 ммоль) оксима α-сантонина (**6**) и 0.042 г (0.37 ммоль) трет-бутилата калия, полученного из 0.028 г калия и 1 мл t-BuOH, в 2 мл ДМФА при перемешивании прибавили 0.1 мл (0.11 ммоль) 1,2-дигромэтан. Смесь кипятили 10 ч, ДМФА отгоняли в вакууме, остаток растворяли в этилацетате, промывали водой, сушили MgSO₄, растворитель выпаривали в вакууме. Полученную реакционную смесь хроматографировали на колонке с силикагелем, элюируя гексаном и этилацетатом с увеличением концентрации последнего. Выделены кристаллы с т. пл. 160–162 °C. Выход 0.045 мг (40%).

ИК-спектр (KBr, см⁻¹): 1752 (C=O), 1661 (C=N), 1631 (C=C).

Спектр ПМР (δ, м.д., J/Гц): 2.21 (с, 3H, CH₃-4), 1.36 (с, 3H, CH₃-10), 1.19 (с, 3H, CH₃-11), 5.83 (д, 1H, J 10.0 Гц), 5.79 (д, 1H, J 10.0 Гц), 4.97 (д, 1H, J 8.5 Гц) 2.11 (м, 1H), 4.03 (2H, т), 3.56 (т, 2H, CH₂Br), 6.10 (м, 1H), 5.37 (д, 1H, CH₂, J 15.0 Гц), 5.28 (д, 1H, CH₂, J 10.0 Гц).

Найдено, %: C 55.12; H 5.85; N 4.12. C₁₇H₂₂BrNO₃. Вычислено, %: C 55.44; H 6.02; N 3.80

3-О-аллилоксиимин-6,11β,7α(H)-эвдесм-1(2),4(5)-диен-6,12-олид (**8**). К раствору 0.1 г (0.37 ммоль) оксима α-сантонина (**6**) и 0.042 г (0.37 ммоль) трет-бутилата калия, полученного из 0.028 г калия и 1 мл t-BuOH, в 2 мл ДМФА при перемешивании прибавили 0.1 мл (0.37 ммоль) аллилбромида. Смесь нагревали 10 ч при 80–90 °C, ДМФА отгоняли в вакууме, остаток растворяли в этилацетате, промывали водой, сушили MgSO₄, растворитель выпаривали в вакууме. Полученную реакционную смесь хроматографировали на колонке с силикагелем, элюируя гексаном и этилацетатом с увеличением концентрации последнего. Выделены бесцветные кристаллы с т. пл. 70–71 °C. Выход 0.057 мг (50%).

ИК-спектр (KBr, см⁻¹): 1750(C=O), 1660 (C=N), 1630 (C=C).

Спектр ПМР (δ, м.д., J/Гц): 2.36 (с, 3H, CH₃-4), 1.07 (с, 3H, CH₃-10), 1.12 (д, 3H, CH₃-11), 6.81 (д, 1H, HC₂, J 10.0 Гц), 5.94 (д, 1H, HC, J 10.0 Гц), 5.06 (1H, CH₂ON), 4.72 (д, 1H, CH₂ON, J 5.0 Гц), 6.10 (м, 1H, =CH), 5.37 (д, 1H, CH₂, J 15.0 Гц), 5.28 (д, 1H, CH₂, J 10.0 Гц).

Найдено, %: C 71.58; H 7.34; N 4.45. C₁₈H₂₃NO₃. Вычислено, %: C 71.76; H 7.64; N 4.65.

3-аммонийацетат-6,11β,7α(H)-эвдесм-1(2),4(5)-диен-6,12-олид (**9**). К раствору 0.2 г (0.76 ммоль) соединения (**6**) в 2 мл уксусной кислоты при перемешивании добавляли 0.3 г (0.8 ммоль) цинковый пыль. После перемешивания в течение 2 ч при 18–20 °C смесь выливали в воду, продукты реакции экстрагировали хлороформом, хлороформное извлечение сушили MgSO₄, растворитель отгоняли в вакууме, остаток перекристаллизовывали из этанола. Выход соединения (**9**) составил 0.163 г (70%).

3-аммонийацетат-6,11β,7α(H)-эвдесм-1(2),4(5)-диен-6,12-олид (**9**) представляет собой бесцветные кристаллы с т.пл. 131–133 °C.

ИК-спектр (KBr, см⁻¹): 3250 (^NH₃), 1780 (C=O), 1650 (C=C), 1600 (CO₂⁻).

Спектр ПМР (δ, м.д., J/Гц): 2.14 (с, 3H, CH₃-4), 1.04 (с, 3H, CH₃-10), 1.10 (д, 3H, H₃C-11, J 6.0 Гц), 5.78 (д.д, 1H, H-2, J 10.0, 7.5 Гц), 5.40 (д, 1H, H-1, 10.0 Гц), 3.58 (уш.с., 1H, H-3), 4.84 (уш.д, 1H, H-6, J 10.0 Гц), 5.67 (уш.с., 6H, -NH₃CO₂CH₃).

Найдено, % C 66.27; H 7.94; N 4.26. C₁₅H₂₁NO₂ *CH₃CO₂H. Вычислено, %: C 66.45; H 8.14; N 4.56.

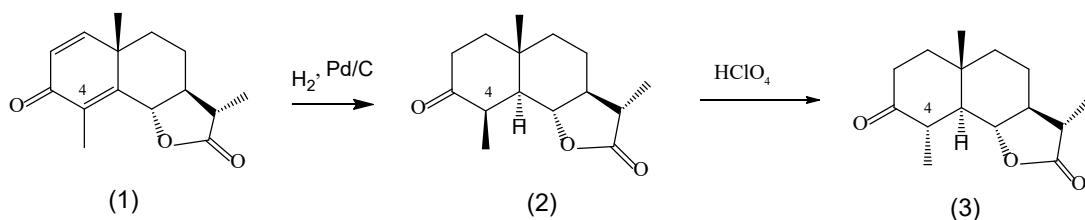
Результаты и обсуждение

α-Сантонин – 3-кето-6,11β,7α(H)-эвдесм-1(2),4(5)-диен-6,12-олид (**1**), как характерный компонент более 10 видов полыни флоры Казахстана, является возобновляемым и доступным исходным материалом для синтеза новых соединений. Как основные реакционные центры в молекуле данного эвдесманолида рассматриваются циклогексадиеноный фрагмент и γ-лактонный цикл.

1. Синтезы по двойным связям циклогексадиенового фрагмента α -сантонина

Гидрирование α -сантонина (1)

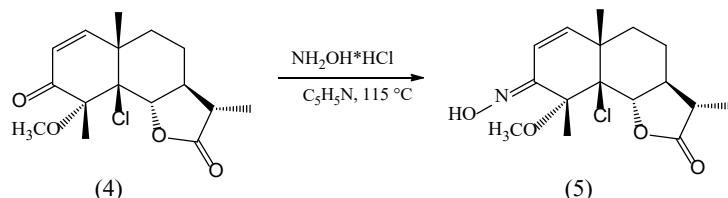
При катализитическом гидрировании α -сантонина (1) над 10% Pd/C в течение 3 ч происходит восстановление обоих двойных связей его циклогексадиенового фрагмента. После удаления катализатора образовалась кристаллизующаяся масса, которую перекристаллизовывали из этилового спирта и получили бесцветное кристаллическое вещество состава $C_{15}H_{22}O_3$ с т.пл. 146–148 °C. В ИК-спектре молекулы (2) отсутствует полоса поглощения, характерная двойной связи, но присутствует полоса поглощения карбонильной группы (1780 cm^{-1}) и кето-группы (1705 cm^{-1}). Вещество оказалось идентичным β -тетрагидросантонину (2) [28].



При обработке β -тетрагидросантонина (2) 70%-ным спиртовым раствором хлорной кислоты в течение 15 ч происходит изомеризация и образуется α -тетрагидросантонин (3) состава $C_{15}H_{22}O_3$ с т.пл. 153–155 °C, ИК- и ПМР-спектры которого идентичны с таковыми для артепаулина [15]. Проба смещения (3) с артепаулином депрессии температуры плавления не показала.

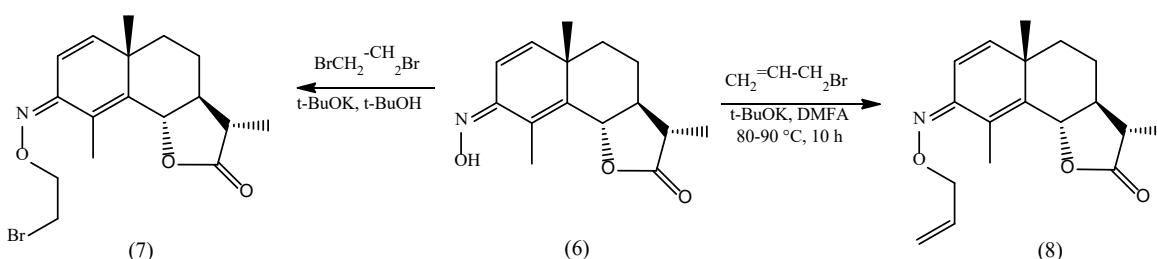
2. Синтезы по кетогруппе циклогексадиенового фрагмента α -сантонина

По аналогичной методике получен оксим 5β -хлор-4 α -метоксисантонина (5), выход которого после хроматографической очистки составил 60%.

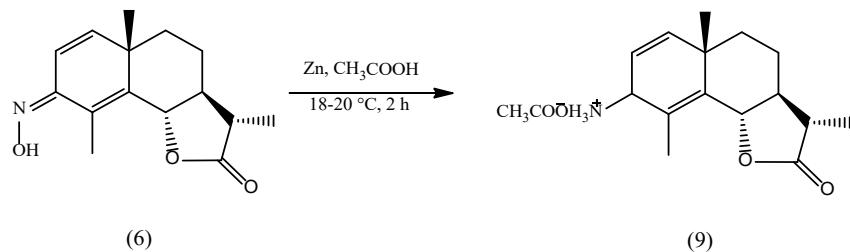


Для ИК-спектра (5) характерны полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями $C=O$ γ -лактонного цикла при 1790 cm^{-1} , $C=N$ при 1650 cm^{-1} , связи $N-O$ в области 944 cm^{-1} , связи $C-Cl$ при 804 cm^{-1} . В УФ-спектре присутствует максимум поглощения при 236 nm ($lg\ \varepsilon\ 3.75$). В спектре ПМР (5) наблюдаются трехпротонный дублет метильной группы лактонногоцикла при 1.22 м.д. с КССВ 7.0 Гц , синглет ангулярной метильной группы при 1.39 м.д. , синглет метильной группы С-15 при 1.71 м.д. , трехпротонный синглет метокси группы при 3.06 м.д. , дублет квартетов протонов Н-11 при 2.21 м.д. с КССВ 12.0 и 7.0 Гц , дублет лактонного протона 4.46 м.д. с КССВ 11.5 Гц , а в слабом поле – дублеты олефиновых протонов Н-1 и Н-2 с КССВ 10.5 Гц при соответственном 5.71 и 6.61 м.д. .

Учитывая, что оксимы являются удобными синтонами для химических модификаций, нами проведен синтез O -алкил- и алкенил-замещенных производных оксима α -сантонина (6). Структура полученных соединений (7) и (8) установлена спектральными методами (ИК-, ПМР-) и элементным анализом.

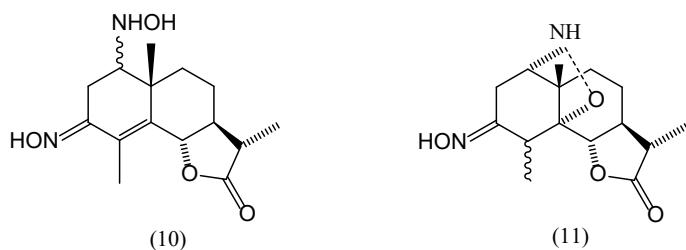


В результате восстановления оксима α -сантонина (6) цинком в уксусной кислоте получена его ацетатно-аммонийная соль (9).

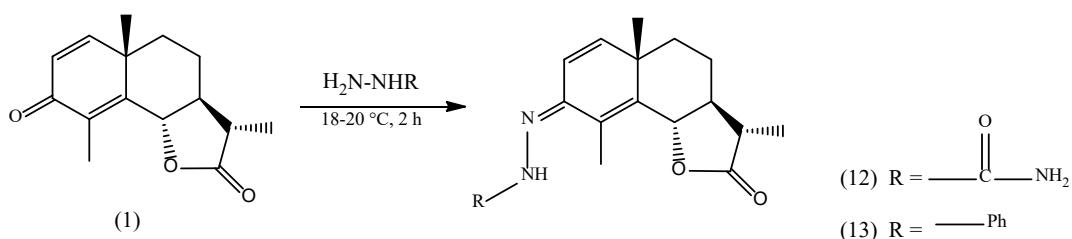


Взаимодействие α -сантонина с семикарбазидом и фенилгидразином

Доминирующая реализация реакции Михаэля при оксимировании α -сантонина (1), протекающая с образованием продуктов сопряженного присоединения (10) и (11), подтверждает предположение о том, что гидроксиламин является пограничным основанием [22].



Его аналоги – семикарбазид и фенилгидразин – являются жесткими основаниями и в результате их взаимодействия с α -сантонином (**1**) в вышеуказанных условиях образуются имины *Z*-семикарбазон- и *Z*-фенилгидразон-производные (**12**) и (**13**) с выходами 60 и 65% соответственно.



Z-семикарбазоновое производное сантонина (12) представляет собой кристаллическое вещество состава $C_{16}H_{21}N_3O_3$ (по данным элементного анализа найдено, % C 74.75; H 7.36, N 8.71 $C_{16}H_{21}N_3O_3$ рассчитано, %: C 74.97; H 7.19, N 8.83) с низкой температурой плавления 53–55 °C (из этанола) и $[\alpha]^{22}_D +13.5^\circ$ (c 0.002; хлороформ). В ИК-спектре молекулы (15) отсутствует полоса поглощения карбонильной группы при C-3, но наблюдается полоса поглощения C=N-связи иминной группы при 1645 cm^{-1} , кроме того полоса поглощения HNCONH₂ наблюдается при 3380 cm^{-1} , а также карбонильной группы лактонного цикла при 1750 cm^{-1} .

Z-фенилгидразоновое производное сантонина (**13**) также представляет собой бесцветное кристаллическое вещество состава $C_{21}H_{24}N_2O_2$ (по данным элементного анализа, % C 63.10; H 6.81, N 13.56 $C_{21}H_{24}N_2O_2$. Рассчитано, %: C 63.35, H 8.14, N 4.56) с т.пл. 190–192 °C (из этанола) и $[\alpha]^{22}_D +19^\circ$ (*c* 0.002; хлороформ). В ИК спектре молекулы (**13**) отсутствует полоса поглощения карбонильной группы при C-3, а полоса поглощения C=N-связи наблюдается при 1650 cm^{-1} , кроме того, полоса поглощения HN-группы наблюдается при 3410 cm^{-1} , а также полосы поглощения ароматического ядра при 1600 и 1510 cm^{-1} .

Данные спектров ЯМР ^1H производных α -сантонина (1) и его производных (6), (10), (11) (12) и (13) представлены в таблице 1.

Таблица 1. Значения химических сдвигов (δ , м.д.) и констант спин-спинового взаимодействия (в скобках, в Гц) для α -сантонина (1) и его производных (6), (10), (11) (12) и (13)

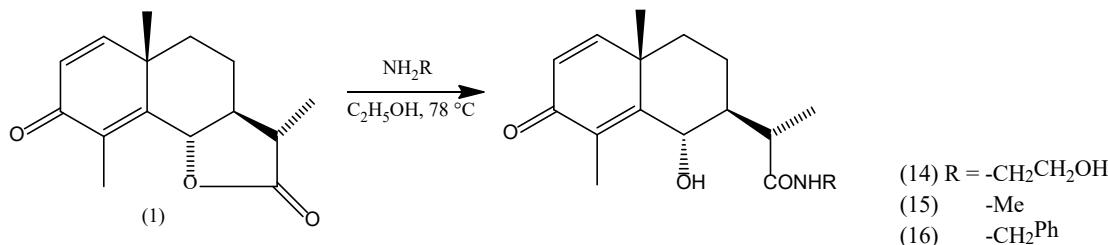
Протоны	Соединения					
	(1)	(6)	(10)	(11)	(12)	(13)
Me-4	2.15 уш.с	2.06 с	1.7 с	1.24 д	2.43 с	2.43 с
Me-10	1.33 с	—	—	1.07 с	1.14 с	1.14 с
H-1	6.28 д	5.96 д	5.19 д	—	6.05 д	6.05 д
H-6	4.80 уш.д	—	—	4.10 д	4.87 д	4.87 д
Другие протоны	—	=NOH 9.21 уш.с. (1H)	CHNH-OH 3.5 тр. (1H)	-NH 7.07 уш.с. (1H)	-HNCO-NH ₂ 5.04 уш.с. (3H)	-HN-NH ₂ 4.54 уш.с. (1H); ароматическое ядро 7.02 уш.с. (5H)

3. Синтезы по γ -лактонному циклу α -сантонина

Одним из реакционных центров в молекуле α -сантонина (1) является α -углеродный атом γ -лактонного кольца.

3.1 Аминолиз α -сантонина с образованием амидов

Взаимодействие α -сантонина (1) с первичными алифатическими и ароматическими аминами (моноэтаноламином, метиламином и бензиламином) в этанольной среде при кипячении приводит к образованию только продуктов аминолиза лактонного цикла молекулы α -сантонина (1) 6-гидроксиамида (14), (15) и (16) с выходами 81, 74 и 50% соответственно. При этом низкий выход гидроксиамида (16) (всего 50%) связан со стерическим фактором бензиламина.



Моноэтаноламид сантонина (14) представляет собой кристаллическое вещество состава $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_4$ (по данным элементного анализа, % C 66.13; H 8.47, N 4.82 $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_4$. Рассчитано, %: C 66.43; H 8.20, N 4.56) с т.пл. 134–137 °C (из этанола), $[\alpha]^{20}_D$ 121° (с 0.1; этанол) и R_f 0.24 (элюент этилацетат – бензол 3 : 2). ИК-спектр молекулы (14) содержит полосы поглощения амидной группы (1660, 3450 cm^{-1}) и гидроксильной группы (3540 cm^{-1}). В спектре ПМР (14) (табл. 2) сигналы протонов метильной группы при C-4 наблюдаются в виде синглета при 1.03 м.д., синглета при 2.69 м.д. для метильной группы при C-10, а также сигналы вторичных метильных протонов при C-11 в виде дублета при 1.37 м.д. ($J=7.5$ Гц) и сигнал гем-гидроксильного протона при C-6 в виде уширенного дублета при 4.77 м.д. ($J=11$ Гц). Кроме того, имеется сигнал, связанный с протоном моноэтанольного фрагмента, связанным с атомом азота в виде квартета при 3.55 м.д. ($J=7.5$ и 7 Гц), сигналы протонов метиленовой группы в виде квинкета при 3.78 м.д. ($J=12.5$ и 5 Гц) и триплет, связанный с атомом гидроксильной группы в районе 4.01 м.д. ($J=5$ Гц) сигналы протонов гидроксильной группы представляют собой уширенный синглет при 5.05 м.д., а также присутствуют сигналы олефиновых протонов при C-1 и C-2 в виде двух дублетов при 6.32 и 6.53 м.д. ($J=10$ Гц).

Метиламид сантонина (15) получен в виде бесцветного кристаллического вещества состава $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ (по данным элементного анализа найдено, % C 69.48; H 8.12, N 4.92 $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_3$. Вычислено, %: C 69.29; H 8.36, N 5.05) с т.пл. 159–161 °C (из этанола), $[\alpha]^{22}_D$ -36.8° (с 0.05; хлороформ) и R_f 0.26 (элюент этилацетат–бензол 3 : 2). По ИК-спектру молекулы (15) подтверждается наличие амидной (1660, 3450 cm^{-1}) и гидроксильной групп (3550 cm^{-1}). В спектре ПМР (15) (табл. 2) присутствуют сигналы протонов ангуллярной метильной группы при C-10 в виде синглета при 1.04 м.д., сигнал протонов метильной группы при C-4 в виде синглета при 2.69 м.д., сигнал вторичных метильных групп при C-11 в виде дублета при 1.35 м.д. ($J=7.5$ Гц). Также имеется сигнал протонов метиленовой группы при двойной связи – дублет при 2.91 м.д. ($J=5$ Гц), сигнал протона у атома азота в виде квартета при 3.51 м.д. ($J=6.5$ и 4 Гц), сигнал гем-гидроксильного протона при C-6 дублет при 4.76 м.д.

(J=10 Гц). Отмечаются сигналы олефиновых протонов при C-1 и C-2 в виде двух дублетов при 6.34 и 6.76 м.д. (J=10 Гц), а также синглет гидроксильного протона при 4.90 м.д.

Бензиламид сантонина (**16**) также является кристаллическим веществом состава $C_{22}H_{27}NO_3$ (по данным элементного анализа найдено, % C 74.55; H 7.42, N 4.12 $C_{22}H_{27}NO_3$. Вычислено, %: C 74.76; H 7.70, N 3.96.) с т.пл. 176–179 °C (из этанола) и $[\alpha]^{20}_D$ -99.3° (c 0.01; этанол). В ИК-спектре молекулы (**16**) присутствуют полосы поглощения карбонила амидной группы (1660, 3450 cm^{-1}), гидроксильной группы (3540 cm^{-1}) и ароматического ядра (1600, 1510 cm^{-1}). Данные спектра ПМР амида (**16**) приведены в таблице 2.

Реакция α -сантонина (**1**) со вторичными алифатическими аминами (диэтаноламином и диэтиламином) в тех же условиях, что и с первичными, приводит преимущественно к образованию продуктов аминолиза лактонного кольца до амидов (**17**) и (**18**) с выходом 53 и 58%. Кроме них в незначительных количествах (выход около 15%) образуются продукты присоединения к циклогександиеноновой системе по типу реакции Михаэля – аминоаддукты (**19**) и (**20**).

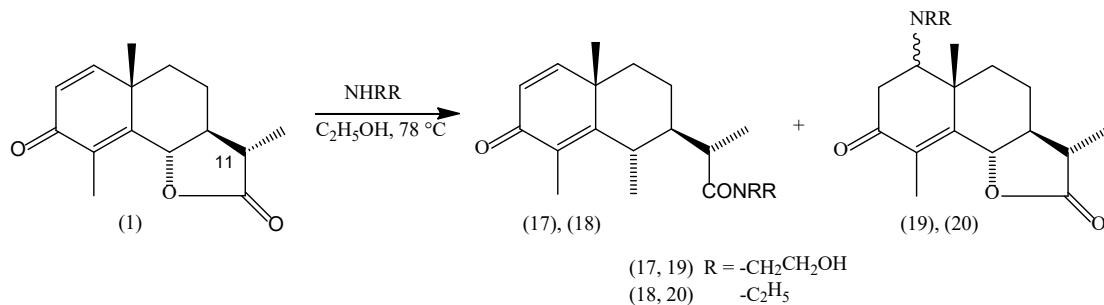


Таблица 2. Величины химических сдвигов (δ , м.д.) и констант спин-спинового взаимодействия для α -сантонина (**1**) и его производных (**14–16**)

Протоны	Соединения				
	(1)	(14)	(15)	(16)	
Me-4	2.15 уш. с	2.61 с	2.69 с	2.70 с	
Me-10	1.33 с	1.03 с	1.04 с	1.04 с	
H-1	6.28 д	6.32 д	6.34 д	6.34 д	
H-6	4.80 уш. д	4.77 уш. д CONH(CH ₂) ₂ OH 3.55 кв. (1H, 7.5; 4 Гц); 3.78 кв. (1H, 12.5; 5 Гц); 4.01 тр. (1H, 5 Гц); 5.05 уш. с. (1H)	4.76 д -CONHCH ₃ 3.51 кв. (1H, 6.5; 4 Гц); 2.92 д. (3H, 5 Гц)	4.72 д -COCH ₂ Ph 3.50 д. (2H, 6.5 Гц); арома- тическое ядро 7.06 с.	4.72 д -COCH ₂ Ph 3.50 д. (2H, 6.5 Гц); арома- тическое ядро 7.06 с.
Другие протоны	–				

Гидроксидиэтаноламид сантонина (**17**) представляет собой хиральное кристаллическое вещество состава $C_{19}H_{29}NO_5$ (по данным элементного анализа найдено, % C 64.52; H 8.82, N 4.45 $C_{19}H_{29}NO_5$. Вычислено, %: C 64.93; H 8.32, N 3.99) с т.пл. 189–191 °C (из этанола), $[\alpha]^{20}_D$ -115.6° (c 0.01; этанол) и R_f 0.12. В ИК-спектре молекулы (**17**) присутствуют полосы поглощения амидной группы (1660 cm^{-1}), гидроксильной группы (3540 cm^{-1}), кетогруппы (1700 cm^{-1}) и C-N связи (1185 cm^{-1}).

Диэтаноламиносантонин (**19**) – хиральное кристаллическое вещество состава $C_{19}H_{29}NO_5$ (по данным элементного анализа найдено, % C 64.70; H 8.12, N 4.32 $C_{19}H_{29}NO_5$. Вычислено, %: C 64.93; H 8.32, N 3.99) с т.пл. 149–151 °C (из этанола) и $[\alpha]^{20}_D$ -103.1° (c 0.01; этанол). В ИК-спектре аминоаддукта (**19**) присутствуют полосы поглощения карбонильной группы лактонного цикла (1750 cm^{-1}), кетогруппы (1700 cm^{-1}), C-N связи (1185 cm^{-1}) и гидроксильной группы (3530 cm^{-1}). В спектре ПМР (**19**) отмечаются сигналы протонов диэтаноламинного фрагмента в виде мультиплета (8Н) при 3.56 м.д., протоны метильной группы при C-4 в виде уширенного синглета при 2.87 м.д., синглет при 1.53 м.д. ангуллярной метильной группы при C-10, сигналы вторичных метильных протонов при C-11 в виде дублета при 1.56 м.д. (КССВ 7.5 Гц), а также присутствуют сигнал лактонного протона H-6 в виде уширенного дублета при 4.87 м.д. (КССВ 9 Гц) и сигнал, отнесенный к гем-аминному протону при C-1, в виде уширенного синглета при 3.96 м.д.

Диэтиламид сантонина (**18**) является оптически чистым кристаллическим веществом состава $C_{19}H_{29}NO_3$ (по данным элементного анализа найдено, % C 71.22; H 9.45, N 4.82 $C_{19}H_{29}NO_3$. Вычислено, %: C 71.67; H 9.15, N 4.38.) с т.пл. 163–165 °C (из этанола) и $[\alpha]^{18}_D$ -67° (c 0.002; хлороформ). В ИК-спектре амида

(18) наблюдаются полосы поглощения амидной группы (1660 cm^{-1}) и гидроксильной группы (3540 cm^{-1}), кетогруппы (1700 cm^{-1}) и двойной связи (1640 cm^{-1}). В спектре ПМР (18) присутствуют сигналы протонов ангулярной метильной группы при C-10 в виде синглета при 1.09 м.д., сигналы протонов метильной группы при C-4 – синглет при 1.93 м.д., сигналы протонов вторичной метильной группы при C-11 – дублет при 1.18 м.д. ($J=6.2\text{ Гц}$). Кроме того, отмечаются сигналы олефиновых протонов при C-1 и C-2 в виде двух дублетов при 6.09 и 6.78 м.д. (каждый с $J=10\text{ Гц}$), сигнал гем-гидроксильного протона при C-6 в виде уширенного дублета при 4.90 м.д. ($J=9.5\text{ Гц}$), а также сигналы протонов N-диэтильного остатка с интенсивностью 10Н виде уширенного мультиплета с центром при 1.59 м.д.

1-Диэтиламинсантонин (20) также является хиральным кристаллическим веществом состава $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{NO}_3$ (по данным элементного анализа найдено, % C 71,12; H 8.94, N 4.69 $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{NO}_3$. Вычислено, %: C 71.44; H 9.15, N 4.38.) с т.пл. 123–125 °C (из этанола), $[\alpha]^{18}\text{D} -87^\circ$ (с 0.002; хлороформ) и $R_f 0.7$. В ИК-спектре аминоаддукта (20) присутствуют полосы поглощения C-N связи (1185 cm^{-1}), кетогруппы (1700 cm^{-1}), карбонильной группы γ -лактона (1750 cm^{-1}). В спектре ПМР (20) наблюдаются сигналы протонов метильной группы при C-4 в виде синглета при 1.93 м.д., сигналы протонов ангулярной метильной группы при C-10 в виде синглета при 1.25 м.д. Кроме того, присутствуют сигналы протонов диэтиламинного фрагмента – мультиплет при 1.59 м.д. (с интенсивностью 10Н). Также присутствует сигнал, отнесенный к лактонному протону H-6 в виде уширенного дублета при 4.18 м.д. ($J=9\text{ Гц}$) и сигнал гем-аминного протона при C-1 в виде уширенного синглета при 3.53 м.д.

Образование продуктов реакции Михаэля (19) и (20), с одной стороны, подтверждают предположение о кросс-сопряженной природе циклодиеноновой системы α -сантонина (1), а с другой – свидетельствует о высокой реакционной способности вторичных алифатических аминов.

Синтезированные новые соединения с кетоамидной функцией (14–18) представляют интерес для разработки на их основе субстанций, обладающих противовирусной активностью, в том числе в отношении SARS-CoV-2 [29].

Биологическая активность

Известно, что α -сантонин (1) сам по себе не токсичен для глистов и остриц, но разлагается в желудочно-кишечном тракте на токсичные компоненты, приводящие к гибели или параличу паразитов. Механизм фармакологического действия α -сантонина (1) связывают с липофильностью сесквитерпеноида и его способностью проникать через плазматическую мембрану и, следовательно, взаимодействовать с внутриклеточными рецепторами паразита [30, 31].

Установлено, что оксим (6) обладает антимикробной активностью в отношении 16 штаммов грамположительных бактерий (*Staphylococcus aureus*, *St. epidermidis*) и грамотрицательных бактерий (*Salmonella* spp., *Klebsiella* spp. и др.), а также грамположительных неспорообразующих анаэробных бактерий (*Propionibacterium* spp., *Eubacterium* spp.) и кокки (*Reptococcus* spp.), а также оказывает выраженное фунгицидное действие в отношении штамма гриба *Candida albicans*.

Результаты изучения α -сантонина (1) и его производных на антимикробную активность свидетельствуют о том, что испытанные соединения отличаются по биологической активности. Все изучаемые образцы обладают ярко выраженной антибактериальной активностью (табл. 3), где зоны подавления тесткультур составляют от 13 до 47 мм.

α -Сантонин (1) и его хлорпроизводные: 2-хлор-4,5 α -эпокси-сантонин (21), 2-хлор-сантонин (22), 1 α , 2 β -дихлор-сантонин (23), 4 α -метокси-5 β -хлор-сантонин (4) исследованы в условиях *in vitro* на предмет антитрихомонадной активности (табл. 4) в отношении урогенитального трихомониаза (*Trichomonas vaginalis*).

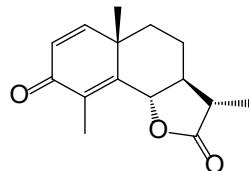
Результаты скрининга показывают, что производное (22) отличается от других, т.к. референтный препарат не проявил активность по отношению к исследуемому штамму в тестируемых дозах.

Все вещества не обладали антитрихомонадной активностью при дозе 50 мг/мл. При дозе 100 мг/мл, только вещество (22) вызвало количественное сокращение трихомонад с разрушением целостности мембранны.

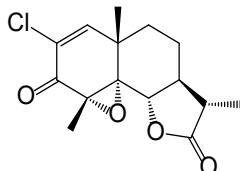
α -Сантонин (1) не обладает антитрихомонадной активностью. Введение эпоксидного кольца по C4–C5 и атома хлора (Cl) при C-2 незначительно снизило уровень активности. Активность тестируемых веществ была полностью утеряна или снизилась из-за отсутствия двойных связей при C-1 и C-4.

Таблица 3. Антимикробная активность производных α -сантонина (1) (зоны подавления роста, в мм)

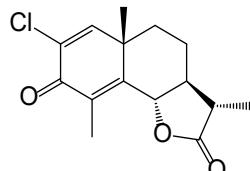
Вещество	Тест-культуры						
	бактерии			грибы			
	<i>Escherichia coli</i>	<i>Erwinia carotovora</i>	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Rhizoctonia solani</i>	<i>Helminthosporium sativum</i>	<i>Botrytis cinerea</i>	<i>Fusarium solani</i>
1		13	—	—	—	13	—
6		14	—	—	—	14	—
24	—	—	15	—	47	—	32



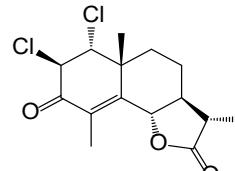
(1)



(21)



(22)

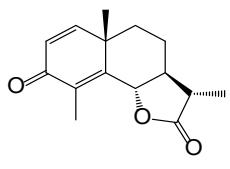


(23)

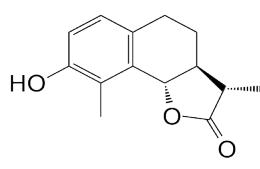
Результаты показали, что атом хлора (Cl) в положении C-2 диенонового фрагмента α -сантонина (1) является необходимым элементом для того, чтобы проявлялась антитрихомонадная активность.

Уже ранее сообщалось о выраженной антиоксидантной активности (AOA) некоторых сесквитерпеноидных лактонов в условиях *in vivo*, и аналогичные результаты получены в наших собственных исследованиях [27]. Известно, что структуры многих антиоксидантов включают в себя фенольный фрагмент и поэтому мы изучили изменения в АОА в ряду: α -сантонин (1), деметилдесмопропосантонин (24) и десмопропосантонин (25). Хемилюминесценция модельной системы, вызванная Fe^{+2} [27], показала выраженную активность АОА у обоих производных α -сантонина (1). В то время как в α -сантонине (1) не было замечено достоверного отклонения длительности латентного периода в сравнении с контролем, т.е. он не является антиоксидантом [27], в присутствии деметилдесмопропосантонина (24) в концентрации 20.7 мМ латентный период увеличивается с 1.28 ± 0.13 мин в контроле до 5.29 ± 0.38 мин ($p < 0.05$).

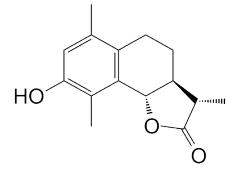
Десмопропосантонин (25) в той же концентрации увеличивает латентный период в 8 раз и при концентрации 40.7 мМ исчезала медленная хемилюминесценция, так же, как и в случае с синтетическим антиоксидантом ионолом.



(1)



(24)



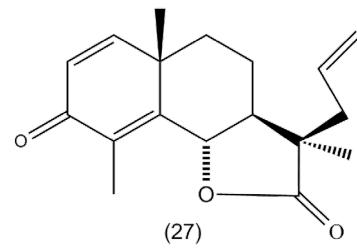
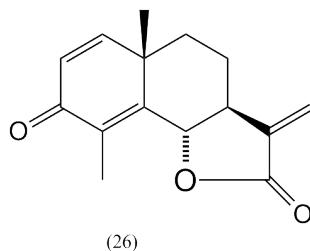
(25)

Определено, что азотсодержащие производные сантонина (14), (15) обладают антиоксидантной активностью. Выявлена взаимосвязь между их структурой и антиоксидантностью. Среди производных α -сантонина (1): моноэтаноламид (14), метиламид (15), оксим (6) – производные проявляют сравнительно высокий прооксидантный эффект, что связано с наличием в структуре у метиламида (15) метильной группы. В этом случае у метиламида (14) интенсивность медленного свечения возрастает 6.16 раза по сравнению с контролем. Аналогичный эффект роста инициированного свечения выявлен и для моноэтаноламид производного (14), где присутствует гидроксистильный фрагмент.

Таблица 4. Антитрихомонадная активность производных α -сантонина (1)

Вещество	200 мг/мл
1	Резистентны
21	Небольшое (незначительное) снижение количества трихомонад
22	Отсутствие трихомонад
23	Резистентный
4	Небольшое (незначительное) снижение количества трихомонад
Метронизазол	Резистентны

При изучении противоопухолевой активности α -сантонина (1) и его дегидро- (26) и аллильного (27) производных в отношении 12 штаммов трансплантированных опухолей установлено, что 11,13-дегидросантонин (26) и 11 β -аллилсантонин (27) в максимально переносимой дозе (20 мг/кг) оказывают выраженное ингибирующее действие на трансплантированные штаммы рака молочной железы (ингибирование 81.4%), саркомы M-1 (72.5%), лимфосаркомы Плисса (70.4%), альвеолярного рака печени (76.9%). С другой стороны, исходный лактон α -сантонина (1) ингибирует развитие саркомы на 45–64%, лимфосаркомы Плисса до 66% и рака молочной железы до 57%. Кроме того, 11,13-дегидросантонин (26) оказывает влияние на лекарственно устойчивые варианты опухолей: подавляет рост трансплантированных штаммов саркомы-45 и лимфосаркомы Плисса, устойчивых к рубомицину, на 91 и 81% соответственно.



Данные по противоопухолевой активности 11 β -аллил-производного сантонина (27) характеризуют, что данное производное на 73% ингибирует рост перевиваемого штамма слизистого рака печени, до 61% тормозит развитие карциносаркомы Уокера и на 60% – рост саркомы-45, резистентной к рубомицину.

Противоопухолевая активность производных α -сантонина (26, 27) обусловлена наличием α -метилен-замещенного лактонного цикла, причем α,β -ненасыщенный фрагмент участвует в присоединении по Михаэлю с активными центрами ферментов (сульфидрильная или амино группа) и механизм противоопухолевого действия связан с ингибированием эвдесманиламида фермента фарнезилпротеинтрансферазы, ответственного за образование злокачественных опухолей.

При сравнении результатов экспериментов по определению противоопухолевой активности α -сантонина (1), 11,13-дегидро-(26) и 11 β -аллил-сантонина (27) выявлено, что ингибирующее действие исходного лактона α -сантонина (1) повышается в 2–3 раза в случае введения в его структуру экзометиленовой группы в положение C-11, т.е. при образовании α -метилен- γ -лактонной функции, и незначительно при введении в лактонный цикл аллильного фрагмента. Кроме того, противоопухолевая активность соединений (26) и (27) оказалась сравнимо выше действия известного в онкологической практике растительного препарата колхамина. К тому же они являются сравнительно малотоксичными веществами.

На основе проведенного молекулярного докинга сесквитерпенового лактона α -сантонина (1) и его производных на биологических мишениях: ДНК-токоизомераза I и ДНК-токоизомераза II установлено, что моноэтаноламид (14) и метиламид сантонина (15) проявили наилучшие энергии связывания за счет введения аминогруппы, а также образования гидроксигрупп (рис. 2, 3). Лучшие показатели лигандной эффективности имеют моноэтаноламид α -сантонина (14), метиламид α -сантонина (15) и α -сантонин (1) в комплексе с ДНК-токоизомеразой II.

В результате проведенного молекулярного докинга α -сантонина (1) и его производных на биологической мишени штамма коронавируса COVID-19 протеазы Sars-CoV-2 и ангиотензинпревращающего фермента ACE-2 выявлено, что 3С-подобной основной протеазой SARS-CoV-2 лучшие значения энергии связывания показали моноэтаноламид α -сантонина (15), бензиламид α -сантонина (16) и диэтаноламид α -сантонина (14) за счет наличия кетоамидной функции (рис. 4). Кетоамидная группа, содержащаяся в вышеуказанных молекулах, является активным центром, взаимодействующим с мишенью SARS-CoV и SARS-CoV-2.

В результате молекулярного докинга α -сантонина (1) и его производных на биологической мишени штамма COVID-19 протеазы SARS-CoV-2 и ангиотензинпревращающего фермента ACE-2 обнаружено, что 3С-подобная основная протеаза SARS-CoV-2 имеет лучшие энергетические значения связывания, продемонстрированные моноэтаноламидом α -сантонина (14), α -сантонинбензиламидом (16) и α -сантониндиэтаноламидом (17) из-за наличия кетоамидной функции (рис. 4). Кетоамидная группа, содержащаяся в вышеуказанных молекулах, представляет собой активный центр, взаимодействующий с мишенью SARS-CoV и SARS-CoV-2 [29].

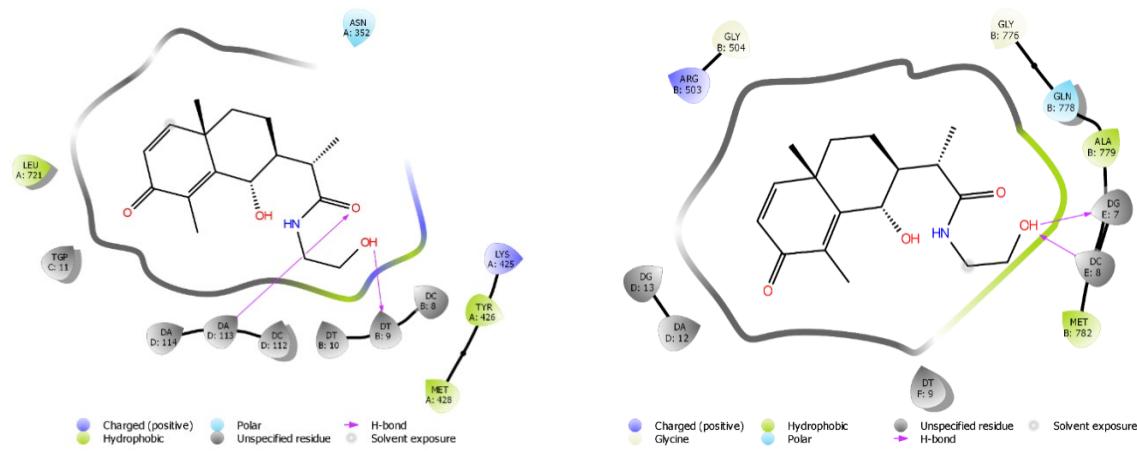


Рис. 2. Взаимодействие моноэтаноламида α -сантонина (14) с ДНК-токоизомеразой I (a) и с ДНК-токоизомеразой II (b)

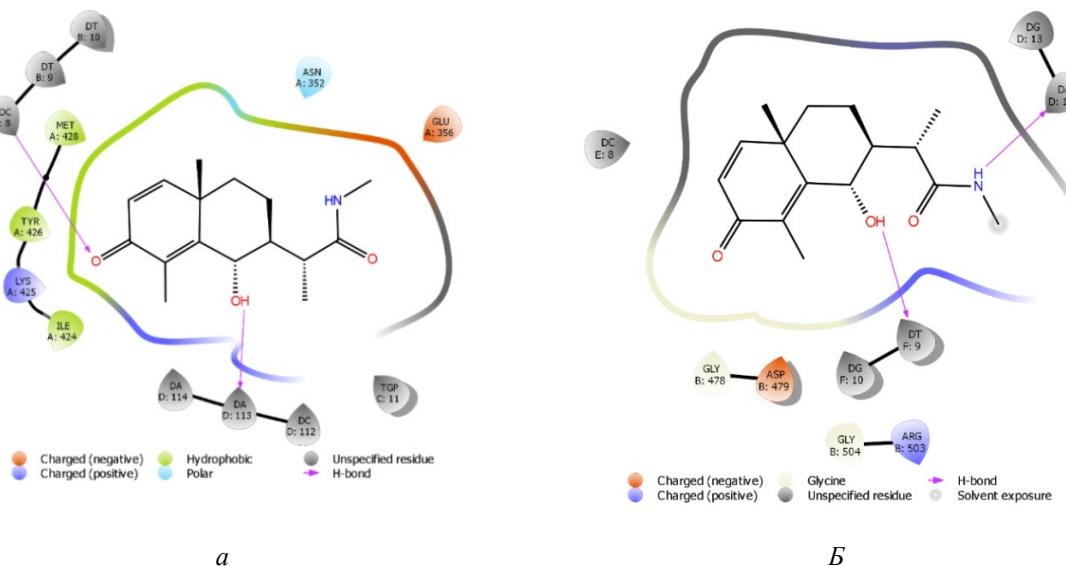
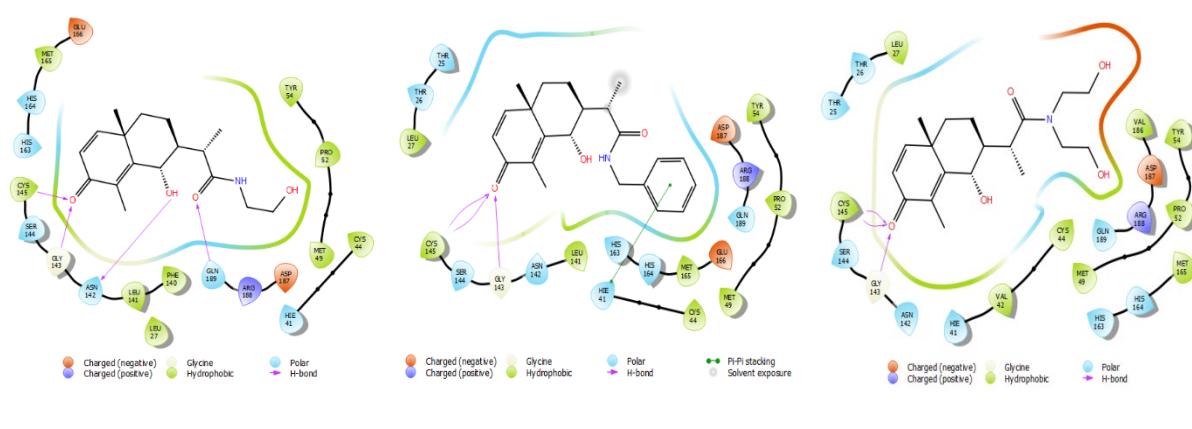


Рис. 3. Взаимодействие метиламида α -сантонина (15) с ДНК-токоизомеразой I (a) и с ДНК-токоизомеразой II (b)



Заключение

На основании вышеизложенного, исходя из особенностей строения молекулы 3-кето-6,11 β ,7 α (Н)-эвдесм-1(2),4(5)-диен-6,12-олида изучены региоселективные и стереоспецифичные синтезы на его основе.

Впервые исследованы реакции региоселективных нуклеофильных присоединений аминов к эвдесмоналиду α -сантонину. Установлено, что взаимодействие первичных и вторичных алифатических аминов региоселективно протекают по карбонильной группе лактонного цикла с образованием продуктов аминолиза, а реакции замещенных аминов осуществляются по кросс-сопряженной циклодиеноновой системе и приводят к продуктам конденсации, а также к соединениям тандемных реакций Михаэля и Кневенагеля.

Впервые изучены реакции региоселективных нуклеофильных присоединений спиртов к α -сантонину. Показано, что взаимодействия алифатических спиртов в условиях кислотного и щелочного катализа осуществляются по карбонильной группе лактонного цикла, с образованием продуктов переэтерификации. Установлено, что реакции переэтерификации инициируют специфическую прототропно-аллильную перегруппировку с участием кросс-сопряженной циклодиеноновой системы, приводящие к практически значимым эвдесмановым оксо-эфирам. Впервые разработана методика одностадийного препаративного синтеза оксимсантонина, ключевой молекулы в направленном синтезе практически значимых соединений.

Впервые разработаны методы направленного синтеза новых гидрохлоридных и ацетатных солей сантонинамина, которые представляют интерес для фармакологических исследований.

Установлено, что ряд синтезированных новых соединений обладают выраженной антиоксидантной, антимикробной, противотрихомонадной, фунгицидной и противоопухолевой активностью. Выявлена взаимосвязь между строением синтезированных молекул и их биологической активностью.

Таким образом, проведенные на основе 3-кето-6,11 β ,7 α (Н)-эвдесм-1(2),4(5)-диен-6,12-олида синтезы и изучение биологической активности полученных новых соединений свидетельствуют о перспективности поиска среди них потенциально новых лекарственных веществ.

С другой стороны, α -сантонин и его химически модифицированные производные удобны для теоретического изучения механизмов биологического действия на рецепторы и активные центры ферментов, что создает основу для направленной разработки оригинальных противопаразитарных, антивирусных, противоопухолевых, иммуномодулирующих и противовоспалительных средств.

Финансирование

Финансирование предоставлено Комитетом науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан по научно-технической программе BR21882180 «Разработка программы сохранения и развития ресурсной базы перспективных для медицины и ветеринарии растений Казахстана в условиях изменяющегося климата».

Конфликт интересов

Автор данной работы заявляет, что у него нет конфликта интересов.

Открытый доступ

Эта статья распространяется на условиях международной лицензии Creative Commons Attribution 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), которая разрешает неограниченное использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии, что вы дадите соответствующие ссылки на автора(ов) и источник и предоставите ссылку на Лицензию Creative Commons и укажете, были ли внесены изменения.

Список литературы

1. Шахназаров А. Исследования зарослей цитварной полыни. СПб., 1899.
2. Al-Harbi M.M., Qureshi S., Ahmed M.M. et al. Studies on the antiinflammatory, antipyretic and analgesic activities of santonin // Jpn. J. Pharmacol. 1994. Vol. 64 (3). Pp. 135–139.
3. Khazir J., Singh P.P., Reddy D.M. et al. Synthesis and anticancer activity of novel spiro-isoxazoline and spiro-isoxazolidine derivatives of α -santonin // Eur. J. Med. Chem. 2013. Vol. 63. Pp. 279–289. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.01.003>.
4. Kweon S.H., Kim K.T., Hee Hong J. et al. Synthesis of C (6)-epimer derivatives of diacetoxyacetal derivative of santonin and their inducing effects on HL-60 leukemia cell differentiation // Arch Pharm. Res. 2011. Vol. 34 (2). Pp. 191–198. <https://doi.org/10.1007/s12272-011-0202-4>.
5. Arantes F.F., Barbosa L.C., Maltha C.R. et al. Synthesis of novel α -santonin derivatives as potential cytotoxic agents // Eur. J. Med. Chem. 2010. Vol. 45 (12). Pp. 6045–6051. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.10.003>.
6. Tani S., Fukamiya N., Kiyokawa H. et al. Antimalarial agents. 1. Alpha-santonin-derived cyclic peroxide as potential antimalarial agent // J. Med. Chem. 1985. Vol. 28 (11). Pp. 1743–1744. <https://doi.org/10.1021/jm00149a034>.

7. Birladeanu L. The stories of santolin and santonic acid // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2003. Vol. 42 (11). Pp. 1202–1208. <https://doi.org/10.1002/anie.200390318>.
8. Fischer N.M., Olivier E.J., Fischer H.D. The biogenesis and chemistry of sesquiterpene lactones // *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* 1979. Vol. 38. Pp. 47–390. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-8548-3_2.
9. Рыбалко К.С. Природные сесквитерпеновые лактоны. М., 1978. 320 с.
10. Seaman F.C. Sesquiterpene lactones as taxonomic characters in the *Asteraceae* // *The Botanical Review*. 1982. Vol. 48, no. 2. Pp. 121–595. <https://doi.org/10.1007/BF02919190>.
11. Кагарлицкий А.Д., Адекенов С.М., Куприянов А.Н. Сесквитерпеновые лактоны растений Центрального Казахстана. Алма-Ата, 1987. 188 с.
12. Fraga B.M. Natural Sesquiterpenoids // *Journal Natural Product Reports*. 2013. Vol. 30. Pp. 1226–1264. <https://doi.org/10.1039/c3np70047j>.
13. Adekenov S.M., Mukhametzhanov M.N., Kupriyanov A.N. Sesquiterpene lactones of *Artemisia gracilescens* // *Chemistry of Natural Compounds*. 1981. Vol. 5. P. 668.
14. Адекенов С.М., Турмухамбетов А.Ж., Турдыбеков К.М. О строении нитрозина и биогенезе сесквитерпеновых лактонов *Artemisia nitrosa* // Известия Академии наук Республики Казахстан. Серия: химия. 1992. №1. С. 79–86.
15. Adekenov S.M., Kagarlitskii A.D., Mukhametzhanov M.N., Kupriyanov A.N. Sesquiterpene lactones of *Artemisia pauciflora* // *Chemistry of Natural Compounds*. 1983. Vol. 19 (2). Pp. 234–235. <https://doi.org/10.1007/BF00580577>.
16. Adekenov S.M., Kupriyanov A.N., Gafurov N.M., Kurmanova R.Sh. Sesquiterpene lactones of *Artemisia saissanica* // *Chemistry of Natural Compounds*. 1990. Vol. 26 (6). Pp. 716–717. <https://doi.org/10.1007/BF00630095>.
17. Kitabayashi C., Matsuura Y., Tanaka N., Katsume Y., Matsuura T. Structure of α -santonin // *Acta cryst.* 1985. Vol. 41 (12). Pp. 1779–1781.
18. El-Sayed A.M., Aboutable S.A., Elazzouny A.A. A Contribution to the chemical and biological evaluation of santolin from *Artemisia cina* // *Egypt. J. Pharm. Sci.* 1988. Vol. 29, no. 1-4. Pp. 43–51.
19. Kalsi P.S., Vij V.K., Singh O.S., Wadia M.S. Terpenoid lactones as plant growth regulators // *Phytochemistry*. 1977. Vol. 16. Pp. 784–786. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(00\)89263-8](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(00)89263-8).
20. Barbetti P., Casinova C.G. Sesquiterpeni laconici di interesse farmacologico: proprietà, strutturali e funzionali. Part I: Eudesmanolidi // *Ann. Ist. Super. Sanita.* 1981. Vol. 17. Pp. 255–282.
21. Simonsen J.L., Barton D.H.R. The Terpenes. The University Press, Cambridge, 1951. Vol. 3. Pp. 249–295.
22. Edward J.T., Davis M.J. Reaction of santolin with hydroxylamine // *J. Org. Chem.* 1978. Vol. 43, no. 4. Pp. 536–541. <https://doi.org/10.1021/jo00398a002>.
23. Frohlich A., Imbert M.P., Ishikawa K., McMurry T.B.H., Rane D. The chemistry of santolin. Acid-catalysed rearrangement products // *Prop. Royal Irish. Acad.* 1983. Vol. 83. Pp. 65–72.
24. Jain M.P., Qureshi M.A., Thakur R.S. Nitration of α -santonin // *Nat. Acad. Sci. Letters*. 1978. Vol. 1, no. 2. P. 66.
25. Macias F.A., Santana A., Yamahata A. Facile preparation of bioactive seco-guaianolides and guaianolides from *Artemisia gorgonum* and evaluation of their phytotoxicity // *J. Nat. Prod.* 2012. Vol. 75. Pp. 1967–1973. <https://doi.org/10.1021/np300639b>.
26. Sulsen V.P., Martino V.S. Sesquiterpene Lactones. Advances in their Chemistry and Biological Aspects. Springer International Publishing AG. Cham, Switzerland, 2018. 371 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-78274-4>.
27. Kazbekova A.T. Antioxidant and hepatoprotective activity of plant substances and their derivatives. Lambert, 2021. 110 p.
28. Amate Y., Bretón J.L., García-Granados A., Martínez A., Esther Onorato M., Sáenz de Buruaga A. Synthesis, biotransformation and stereochemistry of 6 β -sesquiterpene lactones: syntheses of 6 β -artepaulin, 11,13-dihydro-6 β -tuberiferin, 5,15-dihydro-6 β -oopodin, 4-epi-6 β -vulgarin and 6 β -vulgarin // *Tetrahedron*. 1990. Vol. 46(19). Pp. 6939–6950. [https://doi.org/10.1016/s0040-4020\(01\)87881-9](https://doi.org/10.1016/s0040-4020(01)87881-9).
29. Zhang L., Lin D., Sun X., Curth U., Drosten C., Sauerhering L., Becker S., Rox K., Hilgenfeld R. Crystal structure of SARS CoV-2 main protease provides a basis for design of improved α -ketoamide inhibitors // *Science*. 2020. Vol. 368(6489). Pp. 409–412. <https://doi.org/10.1126/science.abb3405>.
30. Ivanescu B., Miron A., Corciova A. Sesquiterpene Lactones from *Artemisia* Genus: Biological Activities and Methods of Analysis // *Journal of Analytical Methods Chemistry*. 2015. Article 247685. <https://doi.org/10.1155/2015/247685>.
31. Adekenov S.M., Dairov A.K., Baybulova A.K., Halyapin D.S., Kalymanov I.S. Anthelmintic plant origin substances // *Pharmaceutical Bull.* 2016. Vol. 3-4. Pp. 12–32.

Поступила в редакцию 29 ноября 2024 г.

После переработки 19 декабря 2024 г.

Принята к публикации 6 марта 2025 г.

*Adekenov S.M. SYNTHESIS OF NEW BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS BASED ON α -SANTONIN
JSC "Research and Production Center "Phytochemistry", M. Gazalieva st., 4, Karaganda, 100009, Republic of Kazakhstan, arglabin@phyto.kz*

3-Keto-6,11 β ,7 α (H)-eudesm-1(2),4(5)-dien-6,12-olide is a sesquiterpene γ -lactone of the eudesmane structural type, known as α -santonin, isolated from more than 20 plant of the genus *Artemisia* L. and is a renewable chemical material for the synthesis of new biologically active compounds.

The goal of the work is the synthesis of new compounds based on α -santonin with potential biological activity for the development of medicinal substances.

Methods. Hydrogenation, halogenation, oximation, aminolysis, Michael, and O-alkyl- and alkenyl-substituted oxime santonin derivatives were synthesised on the basis of the polyfunctional molecule 3-keto-6,11 β ,7 α (H)-eudesm-1(2),4(5)-dien-6,12-olide. The antimicrobial and fungicidal activities of the samples of compounds were studied on 16 bacterial and fungal strains. Antitumour activity of the samples of compounds was studied on white mongrel rats on 6 transplantable tumour strains.

Results. 21 new compounds were synthesized, the structure of which was established on the basis of physicochemical constants, spectral data (IR, UV, 1 H-, 13 C-NMR spectroscopy), as well as X-ray diffraction analysis. The antimicrobial, antitrichomonial, fungicidal, antioxidant and antitumor activities of α -santonin and its derivatives have been studied. Promising compounds for the development of new medicinal substances have been identified.

Conclusion. The reactions of regioselective nucleophilic additions of amines and alcohols to the eudesmanolide α -santonin were studied for the first time. Methods for the targeted synthesis of new hydrochloride and acetate salts of santoninamine have been developed. The relationship between the structure of the synthesized molecules and their biological activity was revealed. The results of molecular docking of the new synthesized compounds indicate their interaction with biological targets: DNA topoisomerases -I and -II, as well as SARS-CoV-2.

Keywords: α -santonin, sesquiterpene γ -lactones, chemical modification, molecular docking, antimicrobial, antitrichomonial, antioxidant, fungicidal, antitumor activity.

For citing: Adekenov S.M. *Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya*, 2025, no. 1, pp. 286–302. (in Russ.).
<https://doi.org/10.14258/jcprm.20250116408>.

References

1. Shakhnazarov A. *Study of Artemisia cina Berg thickets*. Saint Petersburg, 1899.
2. Al-Harbi M.M., Qureshi S., Ahmed M.M. et al. *Jpn. J. Pharmacol.*, 1994, vol. 64 (3), pp. 135–139.
3. Khazir J., Singh P.P., Reddy D.M. et al. *Eur. J. Med. Chem.*, 2013, vol. 63, pp. 279–289. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.01.003>.
4. Kweon S.H., Kim K.T., Hee Hong J. et al. *Arch Pharm. Res.*, 2011, vol. 34 (2), pp. 191–198. <https://doi.org/10.1007/s12272-011-0202-4>.
5. Arantes F.F., Barbosa L.C., Maltha C.R. et al. *Eur. J. Med. Chem.*, 2010, vol. 45 (12), pp. 6045–6051. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.10.003>.
6. Tani S., Fukamiya N., Kiyokawa H. et al. *J. Med. Chem.*, 1985, vol. 28 (11), pp. 1743–1744. <https://doi.org/10.1021/jm00149a034>.
7. Birladeanu L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 2003, vol. 42 (11), pp. 1202–1208. <https://doi.org/10.1002/anie.200390318>.
8. Fischer N.M., Olivier E.J., Fischer H.D. *Fortschr. Chem. Org. Naturst.*, 1979, vol. 38, pp. 47–390. https://doi.org/10.1007/978-3-7091-8548-3_2.
9. Rybalko K.S. *Prirodnyye seskviterpenovyye laktony*. [Natural sesquiterpene lactones]. Moscow, 1978, 320 p. (in Russ.).
10. Seaman F.C. *The Botanical Review*, 1982, vol. 48, no. 2, pp. 121–595. <https://doi.org/10.1007/BF02919190>.
11. Kagarlitskiy A.D., Adekenov S.M., Kupriyanov A.N. *Seskviterpenovyye laktony rasteniy Tsentral'nogo Kazakhstana*. [Sesquiterpene lactones of plants of Central Kazakhstan]. Alma-Ata, 1987, 188 p. (in Russ.).
12. Fraga B.M. *Journal Natural Product Reports*, 2013, vol. 30, pp. 1226–1264. <https://doi.org/10.1039/c3np70047j>.
13. Adekenov S.M., Mukhametzhanov M.N., Kupriyanov A.N. *Chemistry of Natural Compounds*, 1981, vol. 5, p. 668.
14. Adekenov S.M., Turmukhambetov A.ZH., Turdybekov K.M. *Izvestiya Akademii nauk Respubliki Kazakhstan. Seriya: khimiya*, 1992, no. 1, pp. 79–86. (in Russ.).
15. Adekenov S.M., Kagarlitskii A.D., Mukhametzhanov M.N., Kupriyanov A.N. *Chemistry of Natural Compounds*, 1983, vol. 19 (2), pp. 234–235. <https://doi.org/10.1007/BF00580577>.
16. Adekenov S.M., Kupriyanov A.N., Gafurov N.M., Kurmanova R.Sh. *Chemistry of Natural Compounds*, 1990, vol. 26 (6), pp. 716–717. <https://doi.org/10.1007/BF00630095>.
17. Kitabayashi C., Matsuura Y., Tanaka N., Katsume Y., Matsuura T. *Acta cryst*, 1985, vol. 41 (12), pp. 1779–1781.
18. El-Sayed A.M., Aboutable S.A., Elazzouny A.A. *Egypt. J. Pharm. Sci.*, 1988, vol. 29, no. 1–4, pp. 43–51.
19. Kalsi P.S., Vij V.K., Singh O.S., Wadia M.S. *Phytochemistry*, 1977, vol. 16, pp. 784–786. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(00\)89263-8](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(00)89263-8).
20. Barbetti P., Casanova C.G. *Ann. Ist. Super. Sanita*, 1981, vol. 17, pp. 255–282.
21. Simonsen J.L., Barton D.H.R. *The Terpenes*. The University Press, Cambridge, 1951, vol. 3, pp. 249–295.
22. Edward J.T., Davis M.J. *J. Org. Chem.*, 1978, vol. 43, no. 4, pp. 536–541. <https://doi.org/10.1021/jo00398a002>.
23. Frohlich A., Imbert M.P., Ishikawa K., McMurry T.B.H., Rane D. *Proc. Royal Irish. Acad.*, 1983, vol. 83, pp. 65–72.
24. Jain M.P., Qureshi M.A., Thakur R.S. *Nat. Acad. Sci. Letters*, 1978, vol. 1, no. 2, p. 66.

25. Macias F.A., Santana A., Yamahata A. *J. Nat. Prod.*, 2012, vol. 75, pp. 1967–1973. <https://doi.org/10.1021/np300639b>.
26. Sulsen V.P., Martino V.S. *Sesquiterpene Lactones. Advances in their Chemistry and Biological Aspects*. Springer International Publishing AG. Cham, Switzerland, 2018. 371 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-78274-4>.
27. Kazbekova A.T. *Antioxidant and hepatoprotective activity of plant substances and their derivatives*. Lambert, 2021, 110 p.
28. Amate Y., Bretón J.L., García-Granados A., Martínez A., Esther Onorato M., Sáenz de Buruaga A. *Tetrahedron*, 1990, vol. 46(19), pp. 6939–6950. [https://doi.org/10.1016/s0040-4020\(01\)87881-9](https://doi.org/10.1016/s0040-4020(01)87881-9).
29. Zhang L., Lin D., Sun X., Curth U., Drosten C., Sauerhering L., Becker S., Rox K., Hilgenfeld R. *Science*, 2020, vol. 368(6489), pp. 409–412. <https://doi.org/10.1126/science.abb3405>.
30. Ivanescu B., Miron A., Corciova A. *Journal of Analytical Methods Chemistry*, 2015, article 247685. <https://doi.org/10.1155/2015/247685>.
31. Adekenov S.M., Dairov A.K., Baybulova A.K., Halyapin D.S., Kalymanov I.S. *Pharmaceutical Bull.*, 2016, vol. 3-4, pp. 12–32.

Received November 29, 2024

Revised December 19, 2024

Accepted March 11, 2025

Сведения об авторе

Адекенов Сергазы Мынжасарович – генеральный директор, доктор химических наук, академик НАН РК, arglabin@phyto.kz

Information about author

Adekenov Sergazy Mynzhasarovich – General Director, Doctor of Chemical Sciences, Academician of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan, arglabin@phyto.kz