

УДК 547.973:615.017

## ФЛАВОНОИДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ *ARTEMISIA GLABELLA* KAR. ET KIR., СИНТЕЗЫ НА ИХ ОСНОВЕ И ИХ БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

© Г.М. Байсаров<sup>1\*</sup>, А.Р. Жуматаева<sup>1</sup>, Г.К. Мукушева<sup>1</sup>, Э.Э. Шульц<sup>2</sup>, Р.Б. Сейдахметова<sup>1</sup>,  
С.М. Адекенов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия»,  
ул. М. Газалиева, 4, Караганда, 100009 (Республика Казахстан),  
e-mail: phyto\_pio@mail.ru

<sup>2</sup>Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН,  
пр. Акад. Лаврентьева, 9, Новосибирск, 630090 (Россия),  
e-mail: schultz@nioch.nsc.ru

В плане комплексной химической переработки лекарственного сырья полыни гладкой (*Artemisia glabella* Kar. et Kir.) после CO<sub>2</sub> экстракции и выделения лактонов нами был исследован химический состав флавоноидов с целью выделения биологически активных флавоноидов и проведения химической модификации на их основе. Из вторичного сырья полыни гладкой хроматографическим разделением выделены и идентифицированы 2 флавоноида: пектолиналингенин и цирсилинеол. В плане получения биологически активных соединений, синтезированы новые аминопроизводные цирсилинеола реакцией Манниха с вторичными аминами (пиперидином и *N*-метилпиперазином) в изопропанол в присутствии диметиламинопиридина. В ПМР-спектре синтезированных соединений присутствуют сигналы протонов исходного фрагмента цирсилинеола, но отсутствует сигнал протона Н-8, и наблюдаются дополнительные сигналы характерные для бензольного кольца аминов в области 1.51–3.90 м.д. Что позволяет судить о том, что реакция прошла по С-8 положения углерода в кольце А. Синтезированные соединения изучены на различные виды биологической активности, характерные для данного класса, включая гепатопротекторную и противовоспалительную активность. Аминопроизводные цирсилинеола проявляют умеренную активность на культуре клеток HepG2, а цирсилинеол в дозе 5 мг/мл проявляет выраженную гепатопротекторную активность. Также все образцы в дозе 25 мг/кг проявляют слабое противовоспалительное действие на модели острой экссудативной реакции в условиях *in vivo*.

*Ключевые слова:* *Artemisia glabella* Kar. et Kir., флавоноид цирсилинеол, аминометилирование, реакция Манниха, аминопроизводные, биологическая активность.

### Введение

Всестороннее фитохимическое изучение сырья полыни, включающее комплексное использование практически ценных компонентов, в том числе и флавоноидов, является актуальной проблемой. Перспективным объектом в плане изучения возможности рационального использования ценного лекарственного сырья является *Artemisia glabella* Kar. et Kir.

Полынь гладкая – эндемичное растение Казахстана, которая является источником нового отечественного противоопухолевого препарата «Арглабин» [1, 2].

*Байсаров Габиден Маратович* – младший научный сотрудник лаборатории химии фенольных соединений,  
e-mail: BaisarovG@mail.ru

*Жуматаева Айдана Рахманиякызы* – младший научный сотрудник лаборатории химии фенольных соединений,  
e-mail: aioka.92@inbox.ru

*Мукушева Гулим Кенесбековна* – кандидат химических наук, ассоциированный профессор, заведующая лабораторией химии фенольных соединений,  
e-mail: aligul-20@mail.ru

Флавоноиды представляют собой важную группу природных антиоксидантов, найденных в растениях различных видов. Структурное многообразие данного класса соединений позволило создать на их основе ряд высокоэффективных и малотоксичных препаратов, оказывающих противовоспалительное, антиаллергическое, гепатопротекторное, антиоксидантное и другие виды действий [3].

Данные соединения относятся к ряду привилегированных структур. В плане создания противовоспалительных агентов привлекают внимание

*Продолжение на С. 216*

\* Автор, с которым следует вести переписку.

флавоноиды лютеолин и нобилетин [4, 5]. Известен ряд синтетических производных флавонов, в частности, флавопиридол – ингибитор циклин-зависимой киназы 9 (CDK9), находящихся на стадии клинических исследований или используемых в медицине [6].

Большое значение придается противовоспалительному действию флавоноидов, с которым, вероятно, связаны их противовоспалительное, ранозаживляющее и жаропонижающее действие. Наиболее интересной в этом отношении оказалась группа препаратов с высоким содержанием агликонов и гликозидов кверцетина, апигенина, лютеолина и изорамнетина и метоксилированных 6-оксифлавонолов [7].

Флавоноиды как антиоксиданты играют важную роль в предупреждении нарушений структуры и функции печени при различной патологии, ускоряя регенерацию и восстанавливая функциональную активность гепатоцитов, особенно в комплексной терапии острого и хронического гепатита и цирроза печени [8–9].

Для получения биологически активных соединений путем химической модификации наше внимание привлекает флавоноид цирсиллинеол (5,4'-дигидрокси-6,7,3'-триметоксифлавонон), который содержится в различных видах полыни [10–17], в том числе полыни гладкой (*Artemisia glabella* Kar. et Kir.) [10], а также в растениях рода (тимьян) [18] и (дубровник) [19]. Для цирсиллинеола выявлена цитотоксическая [19, 20] активность.

Удобным методом химической модификации соединений, позволяющим вводить в молекулу азотсодержащие фармакофорные группировки, которые могут быть превращены в водорастворимые соли, является реакция аминотетирования [21]. Эта реакция успешно применена для модификации некоторых флавоноидов, например, кверцетина [22, 23]. Модификация цирсиллинеола (**2**) в условиях реакции Манниха ранее не проводилась. Нами осуществлена реакция Манниха флавоноида цирсиллинеола (**2**) с формальдегидом и вторичными циклическими аминами в изопропанол в присутствии 4-(N,N-диметиламино)пиридина (DMAP). В результате реакции с выходом 58–60% выделили соответствующие 8-аминометизамещенные производные цирсиллинеола (**3**, **4**). Строение продуктов определили на основе спектральных данных по исчезновению в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  протона С-8 исходного флавоноида и появлению синглетных сигналов аминотетированных протонов в спектрах соединений (**3**, **4**) ( $\delta$  3.66 и 3.90 м.д. соответственно). Из анализа двумерных спектров  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  (HMBC) выявлено, что эти протоны имеют взаимодействие с углеродным атомом в положении С-9 ( $\delta$  149.9 и 151.2 м.д. соответственно).

### Экспериментальная часть

Для изучения флавоноидного состава травы *Artemisia glabella* Kar. et Kir. используют вторичное сырье после  $\text{CO}_2$  экстракции и выделения сесквитерпеновых лактонов, собранное в период цветения на территории коллекционного участка АО «МНПХ «Фитохимия» города Караганды.

Идентификацию синтезированных флавоноидов осуществляют методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на приборе HEWLETT PACKARD Agilent 1100 Series в изократическом режиме, используя в качестве подвижной фазы ацетонитрил – 1% ледяную уксусную кислоту в соотношении 50 : 50. Скорость подачи элюента – 0,5 мл/мин. Стальная колонка – 150×4.6 мм. Сорбент Zorbax SB-C<sub>18</sub>, размер частиц – 5 мкм. Температура колонки – комнатная. Объем вводимой пробы – 20 мкл, детектирование веществ осуществляли УФ-детектором при 289 нм. ИК-спектр снимают на приборе «Avatar 360 ESP». УФ-спектры – на «Cary 60 UV-Vis».

Контроль за ходом реакций и индивидуальности синтезированных соединений осуществляют методом ТСХ на пластинках Silufol (элюент петролейный эфир – этилацетат 1 : 1, проявление – опрыскивание 3%-ным раствором  $\text{FeCl}_3$  и 1%-ным водным раствором  $\text{KMnO}_4$ ). Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  получены на спектрометре «Bruker DRX-500» с рабочей частотой – 500.13 МГц.

---

Сейдахметова Роза Батталовна – заведующая лабораторией экспериментальной и клинической фармакологии, кандидат медицинских наук, e-mail: phyto\_pio@mail.ru

Шульц Эльвира Эдуардовна – заведующая лабораторией лесохимии и биологически активных соединений, профессор, доктор химических наук, e-mail: schultz@nioch.nsc.ru

Адекенов Сергазы Мынжасарович – доктор химических наук, профессор, академик НАН РК, председатель правления АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия», e-mail: phyto\_pio@mail.ru

*Экстракция и выделение флавоноидов.* Вторичное сырье полыни гладкой после  $\text{CO}_2$  экстракции массой 2 кг трехкратно экстрагируют 96% этиловым спиртом. Экстракты объединяют, фильтруют и упаривают на ротационном испарителе под вакуумом. Получают 0.462 кг густого экстракта.

Полученный экстракт хроматографируют на колонке с силикагелем марки КСК 0.31–0.63

мкм, в качестве элюентов используют смеси: 1) петролейный эфир, 2) петролейный эфир – этилацетат в различных соотношениях. В результате хроматографического разделения при соотношении элюента (45 : 55) выделен пектолинаригенин – 5,7-дигидрокси-6,4'-диметоксифлавонон (**1**, 0.415 г.) и при соотношении элюента (50 : 50) цирсилинеол – 5,4'-дигидрокси-6,7,3'-триметоксифлавонон (**2**, 1.34 г.), с выходами 0.09% и 0.29% соответственно.

**Пектолинаригенин – 5,7-дигидрокси-6,4'-диметоксифлавонон 1.** Желтый порошок, состава  $C_{17}H_{14}O_6$ . т. пл. 206–208 °С. Чистота по ВЭЖХ составляет 98.72% УФ-спектр: ( $\lambda$ , нм, Ige, этанол): 260, 275, 350 нм. В ИК-спектре ( $\nu$ ,  $cm^{-1}$ , KBr) имеются полосы поглощения гидроксильных групп 3384 (ОН), 2952, 2847 (валентные колебания СН,  $CH_2$ ), 1650 (C=O при C-4), 1602, 1585, 1514 (ароматические кольца). Спектр ЯМР  $^1H$  (500 МГц,  $\delta$ , м.д., J/Гц,  $C_5D_5N$ ): 12.0 (1H, с, ОН при C-5); 7.65 (1H, дд, J= 8.2. 2.0 Гц, H-2'); 7.58 (1H, д, J= 8.3. H-6'); 7.45 (1H, д, J= 8.3 Гц, H-5'); 7.40 (1H, д, J= 8.2 Гц, H-3'); 6.98 (1H, с, H-3); 6.45 (1H, с, H-8), 3.95 (3H, с, OCH<sub>3</sub> при C-6); 3.81 (3H, д, OCH<sub>3</sub> при C-4'). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (125.7 МГц,  $\delta$ , м.д., J/Гц,  $C_5D_5N$ ): 164.46 (C-2); 103.82 (C-3); 182.97 (C-4); 152.41 (C-5); 132.93 (C-6); 159.18 (C-7); 159.18 (C-4'), 91.48 (C-8), 148.86 (C-9); 106.23 (C-10); 122.27 (C-1'); 116.87 (C-3',5'); 129.27 (C-2',6'); 60.42; 55.83 (OMe).

**Цирсилинеол – 5,4'-дигидрокси-6,7,3'-триметоксифлавонон 2.** Желтый порошок, состава  $C_{18}H_{16}O_7$ . т. пл. 203–204 °С. Чистота по ВЭЖХ составляет 99.6%. УФ-спектр: ( $\lambda$ , нм, Ige, этанол): 215, 275, 340 нм. В ИК-спектре ( $\nu$ ,  $cm^{-1}$ , KBr) имеются полосы поглощения гидроксильных групп 3342 (ОН), 2942, 2847 (валентные колебания СН,  $CH_2$ ), 1650 (C=O при C-4), 1596, 1585, 1515 (ароматические кольца). Спектр ЯМР  $^1H$  (500 МГц,  $\delta$ , м.д., J/Гц,  $C_5D_5N$ ): 12.5 (1H, с, ОН при C-5); 7.23 (1H, д, J=2.0 Гц, H-2'); 7.21 (1H, дд, J=7.8. 2.0 Гц, H-6'); 7.15 (1H, д, J=7.8 Гц, H-5'); 6.71 (1H, д, J=1.8 Гц, H-3); 6.36 (1H, с, H-8), 3.74 (3H, с, OCH<sub>3</sub> при C-6); 3.65 (3H, с, OCH<sub>3</sub> при C-7); 3.54 (3H, с, OCH<sub>3</sub> при C-3'). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (125.7 МГц,  $\delta$ , м.д., J/Гц,  $C_5D_5N$ ): 162.73 (C-2); 103.82 (C-3); 182.98 (C-4); 152.42 (C-5); 132.90 (C-6); 159.18 (C-7); 91.49 (C-8), 148.86 (C-9); 106.19 (C-10); 122.25 (C-1'); 110.04 (C-2'); 149.41 (C-3'), 155.51 (C-4'), 116.88 (C-5'); 122.02 (C-6'); 60.42; 56.21; 55.83 (OMe).

К раствору 0,5 г цирсилинеола в 15 мл изопропанола прибавляют 0,2 мл *N*-метилпиперазина, 1 мл 35% формалина и 5 мг 4-*N,N*-диметиламинопиридина. Реакционную смесь нагревают 4 ч (окончание реакции определяют методом ТСХ). Растворитель отгоняют в вакууме, к остатку добавляют воду и хлористый метилен (10 мл  $H_2O$ , 5 мл  $CH_2Cl_2$ ). Слои разделяют, водный слой экстрагируют  $CH_2Cl_2$  (4 × 5 мл), объединенные экстракты сушат над  $MgSO_4$  и удаляют растворитель в вакууме. Остаток обрабатывают гексаном, твердый осадок перекристаллизовывают из ацетона и получают порошок желтого цвета массой 0,3 г, с чистотой по ВЭЖХ 96,64%.

**5-гидрокси-2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-6,7-диметокси-8-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-4*H*-хромен-4-он (3)** выход составляет 60.6%. Т.пл. 201–204 °С (ацетон). ИК-спектр ( $\nu$ ,  $cm^{-1}$ , KBr): 3345, 3125, 2939, 2845, 2820, 1656, 1594, 1515, 1493, 1457, 1430, 1349, 1293, 976, 836, 772, 608, 510. УФ-спектр ( $\lambda_{max}$ , нм, Ige, EtOH): 216, 344. ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д., растворитель –  $CD_3OD$ : 2.26 (3H, с, N-CH<sub>3</sub>), 2.34–2.44 (4H, м, H-3",5"), 2.48–2.58 (4H, м, C-2",6"), 3.66 (2H, с,  $CH_2-N$ ), 3.58 (3H, с, OCH<sub>3</sub>), 3.69 (3H, с, OCH<sub>3</sub>), 3.78 (3H, с, OCH<sub>3</sub>), 6.67 (1H, д, J=2.0 Гц, H-2'), 6.78 (1H, с, H-3); 7.00 (1H, д, J=8.2 Гц, H-5'), 7.48 (1H, дд, J= 8.2. 2.0 Гц, H-6'), 9.85 (1H, с, при ОН C-5). ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м.д., растворитель –  $CD_3OD$ : 182.2 (C-4); 161.4 (C-2); 152.0 (C-7); 151.0 (C-5); 149.9 (C-9); 149.5 (C-3'); 147.9 (C-4'); 136.7 (C-6); 122.8 (C-1'); 122.2 (C-6'); 116.8 (C-5'); 110.9 (C-2'); 106.1 (C-10); 103.8 (C-3); 102.4 (C-8); 60.4; 56.2; 55.8 (OMe); 55.1 (C-3"); 55.9 (C-5"); 52.2 (C-2"); 53.0 (C-6"); 48.5 (C-H<sub>2</sub>N); 45.8 ( $CH_3$ ).

К раствору 0.5 г цирсилинеола в 10 мл изопропанола прибавляют 0,274 мл пиперидина, 1 мл 35% формалина и 5 мг DMAP. Реакционную смесь нагревают 6 ч (окончание реакции определяют методом ТСХ). Растворитель отгоняют в вакууме, к остатку добавляют воду и хлористый метилен (10 мл  $H_2O$ , 5 мл  $CH_2Cl_2$ ). Слои разделяют, водный слой экстрагируют  $CH_2Cl_2$  (3×5 мл), объединенные экстракты сушат над  $MgSO_4$  и удаляют растворитель в вакууме. Остаток обрабатывают гексаном, твердый осадок перекристаллизовывают из ацетона и получают порошок желтого цвета массой 0.29 г. с чистотой по ВЭЖХ 99.67% (рис. 1).

**5-гидрокси-2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-6,7-диметокси-8-[(4-пиперидин-1-ил)метил]-4*H*-хромен-4-он (4)** выход составляет 58.6%. Т.пл. 196–198 °С (ацетон). ИК-спектр ( $\nu$ ,  $cm^{-1}$ , KBr): 3356, 3132, 2918, 2847, 2819, 1738, 1655, 1599, 1518, 1488, 1456, 1352, 1200, 1122, 1036, 955, 838, 710, 650. УФ-спектр ( $\lambda_{max}$ , нм, Ige, EtOH): 214, 275, 345. ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д., растворитель –  $CD_3OD$ : 1.51–1.68 (6H, м, H-3",5", H-4"),

2.21–2.36 (4H, H-2",6"), 3.90 (2H, с, N-CH<sub>2</sub>), 3.84 (3H, с, OCH<sub>3</sub>), 3.95 (3H, с, OCH<sub>3</sub>), 6.45 (1H, д, J=2.0 Гц, H-2'), 6.74 (1H, с, H-3); 7.14 (1H, д, J=8.0 Гц, H-5'), 7.47 (1H, дд, J=8.0 Гц, H-6'), 12.7 (1H, с, при OH C-5). ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д., растворитель – CD<sub>3</sub>OD: 182.1 (C-4); 160.8 (C-2); 158.1 (C-7); 152.5 (C-5); 151.2 (C-9); 149.1 (C-3'); 147.9 (C-4'); 136.9 (C-6); 122.6 (C-1'); 122.5 (C-6"); 116.8 (C-5'); 111.4 (C-2'); 104.7 (C-10); 103.3 (C-3); 103.3 (C-8); 60.8; 56.2; 55.8 (OMe); 55.1 (C-6"); 54.2 (C-2"); 48.8 (CH<sub>2</sub>N); 25.6 (C-3"); 25.9 (C-5"); 24.5 (C-4").

Для изучения гепатопротекторной активности использована культура клеток HepG2 в 96 луночных планшетах. Клетки культивируют в среде EMEM с добавлением 200 мМ глутамина, 10% эмбриональной сыворотки КРС, 100 ед/мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина и 2.5 мкг/мл амфотерицина В. Клетки инкубировали при 37 °С в атмосфере 5% CO<sub>2</sub>.

Вещества вносят через 24 ч культивирования клеток. Все образцы предварительно растворяют в ДМСО. После разведения образцов питательной средой их фильтруют через мембранные фильтры с диаметром пор 0.22 мкм и используют в концентрациях 1.5 мг/мл.

В качестве гепатотоксического агента используют тетрахлорметан (CCl<sub>4</sub>), который добавляют во все лунки в концентрации 0.1%. Препарат сравнения гепатопротектор растительного происхождения «Карсил» в той же концентрации, что и исследуемые образцы. Контрольные группы составляют клетки, содержащие аналогичные концентрации ДМСО и CCl<sub>4</sub>.

Культуру клеток с препаратами инкубируют при 37 °С в течение 72 ч, после чего в среду добавляют 20 мкл готового раствора МТТ (исходная концентрация 5 мг/мл в фосфатном буфере). Время инкубации с МТТ составляет 4 ч при 37 °С. Затем удаляют образовавшийся нерастворимый формазан добавлением 100 мкл ДМСО в течение 15 мин при комнатной температуре. Оптическую плотность регистрируют при длине волны 492 нм на спектрофотометре «StarFax 2100». Оценку результатов теста МТТ проводят путем сопоставления оптической плотности в опытных и контрольных лунках. На рисунке 2 представлена оптическая плотность в опытных и контрольных лунках.

По результатам экспериментального исследования установлено, что соединение I в дозе 5 мг/мл проявляет выраженную гепатопротекторную активность, а соединения (3–4) проявляет умеренную активность на культуре клеток HepG2.

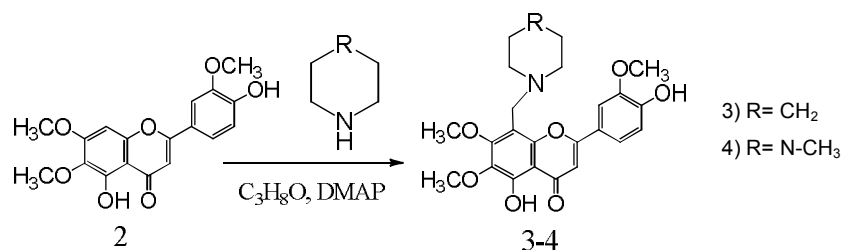


Рис. 1. Аминометилирование флавоноида цирсилинеола

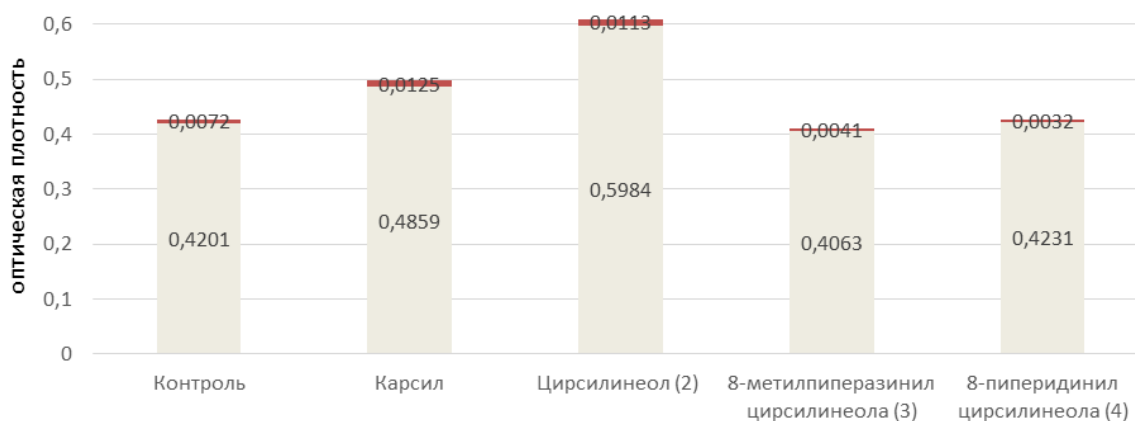


Рис. 2. Гепатопротекторная активность цирсилинеола и его аминопроизводных (оптическая плотность, M ± m)

Для изучения противовоспалительной активности вызывают острую экссудативную реакцию (перитонит) внутрибрюшинным введением 1% раствора уксусной кислоты в объеме 1 мл на 100 г массы тела крыс. Через 3 ч животных забивают, вскрывают брюшную полость, собирают экссудат и оценивают его объем.

Исследуемые вещества вносят в дозе 25 мг/кг при пероральном введении в виде водно-спиртового раствора. Препарат сравнения «Диклофенак натрия» изучают в дозе 25 мг/кг. Исследуемые вещества вводят однократно за 1 ч до введения 1% раствора уксусной кислоты.

Статистическая обработка результатов проводится с использованием пакета программ «Statistica 6.0». Полученные результаты представлены в таблице.

*По результатам экспериментального исследования установлено, что все образцы в дозе 25 мг/кг проявляют слабое противовоспалительное действие на модели острой экссудативной реакции в условиях in vivo.*

#### Противовоспалительная активность цирсилинеола и его аминокислотных производных

Исследуемый показатель	Контроль растворитель	Препарат сравнения «Диклофенак натрия»	Цирсилинеол	8-метилпиперазинил цирсилинеола	8-пиперидинил цирсилинеола
Доза, мг/кг	–	25	25	25	25
Масса животных, г	327,2±38,3	332,8±59,9	218,2±15,2*	202,0±9,9*	215,8±13,9*
Количество экссудата, мл	5,8±0,7	3,7±0,5	4,7±0,3*	4,3±1,1*	4,8±0,8

Примечание: \*  $P < 0,05$  по сравнению с контролем.

#### Обсуждение результатов

В плане комплексной химической переработки лекарственного сырья полыни гладкой и для разработки безотходной технологии при получении сесквитерпеновых лактонов нами был исследован флавоноидный состав данного растения. Из вторичного сырья полыни гладкой хроматографическим разделением выделены флавоноиды пектолинаригенин (**1**) и цирсилинеол (**2**).

Новые аминокислотные производные флавоноида цирсилинеола (**3–4**) получены с выходом 58,6–60,6% взаимодействием взятых в стехиометрических соотношениях 1 : 1,5 цирсилинеола (**2**) и соответствующих аминов в изопропиловом спирте. Полученные порошки желтого цвета хорошо растворяются в ацетоне, метаноле и плохо растворяются в хлороформе и воде. Строение синтезированных соединений подтверждено данными ЯМР  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ -, ИК-, и УФ-спектров. Чистота полученных соединений составила 97±2%.

В ИК-спектре синтезированного соединения (**3**) имеются полосы поглощения гидроксильных групп 3345 (ОН), 2939, 2845 (валентные колебания  $\text{CH}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 2820 (C-N), 1656 (C=O при C-4), 1594, 1515 (ароматические кольца).

В ИК-спектре синтезированного соединения (**4**) имеются полосы поглощения гидроксильных групп 3356 (ОН), 2918, 2847 (валентные колебания  $\text{CH}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 2819 (C-N), 1655 (C=O при C-4), 1599, 1518 (ароматические кольца).

В УФ-спектрах соединений (**3–4**) присутствуют характерные максимумы поглощения ( $\lambda_{\text{max}}$ , нм, lg $\epsilon$ ): 345±1.

В ПМР-спектре синтезированных соединений присутствуют сигналы протонов исходного фрагмента цирсилинеола, но отсутствует сигнал протона Н-8 и наблюдаются дополнительные сигналы, характерные для бензольного кольца аминов в области 1.51–3.90 м.д. Таким образом, реакция прошла по C-8 положения углерода в кольце А. Из анализа двумерных спектров  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  (HMBC) выявлено, что эти протоны имеют взаимодействие с углеродным атомом в положении C-9 ( $\delta$  149.9 и 151.2 м.д., соответственно).

*По результатам биологической активности установлено, что соединение (2) в дозе 5 мг/мл проявляет выраженную гепатопротекторную активность, а соединения (3–4) проявляют умеренную активность на культуре клеток HepG2. Также все образцы в дозе 25 мг/кг проявляют слабое противовоспалительное действие на модели острой экссудативной реакции в условиях in vivo.*

#### Выводы

Таким образом, в плане комплексной химической переработки исследован флавоноидный состав полыни гладкой. Выделены и идентифицированы флавоноиды пектолинаригенин (**1**) и цирсилинеол (**2**) с выходами 0.09 и 0.29% соответственно.

Нами впервые осуществлена реакция Манниха флавоноида (**2**) с формальдегидом и вторичными циклическими аминами в изопропанол в присутствии 4-(N,N-диметиламино)пиридина (DMAP). В результате реакции с выходом 58-60% выделили соответствующие 8-аминометизамещенные производные цирсилинеола (**3**, **4**). Строение новых синтезированных соединений установлено с помощью ЯМР  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ -, ИК-, и УФ-спектров.

Изучение биологической активности позволяет установить, что новые синтезированные аминокпроизводные цирсилинеола проявляют умеренную активность на культуре клеток HepG2, а цирсилинеол в дозе 5 мг/мл проявляет выраженную гепатопротекторную активность. Образцы (**2-4**) проявляют слабое противовоспалительное действие на модели острой экссудативной реакции в условиях *in vivo* в дозе 25 мг/кг.

### Список литературы

1. Прибыткова Л.Н., Адекенов С.М. Флавоноиды растений рода *Artemisia*. Алматы, 1999. 180 с.
2. Патент 015557 (EP). Способ получения гидрохлорида 1 (10) $\beta$ -эпокси-13-диметиламино-5,7 $\alpha$ ,6,11 $\beta$ (H)-гвай-3(4)-ен-6,12-олида, лиофилизированного противоопухолевого средства «Арглабин» / С.М. Адекенов. 2011.
3. Корулькин Д.Ю., Абилов Ж.А., Музычкина Р.А., Толстиков Г.А. Природные флавоноиды. Новосибирск, 2007. 232 с.
4. Chirumbolo S. The Role of Quercetin, Flavonols and Flavones in Modulating Inflammatory Cell Function // *Inflamm Allergy Drug Targets*. 2010. Vol. 9, N4. Pp. 263–285.
5. Oshitari T., Okuyama Y., Miyata Y., Kosano H., Takahashi H., Natsugari H. Nobiletin metabolites: Synthesis and inhibitory activity against matrix metalloproteinase-9 production // *Bioorg. Med. Chem. Lett*. 2011. Vol. 21. Pp. 4540–4544. DOI: 10.1016/j.bmcl.2011.05.121.
6. Pham T.-A., Che H., Phan P.-T., Lee J.-W., Kim S.-S., Park H. Oroxylin A analogs exhibited strong inhibitory activities against iNOS-mediated nitric oxide (NO) production // *Bioorg. Med. Chem. Lett*. 2012. Vol. 22. Pp. 2534–2535. DOI: 10.1016/j.bmcl.2012.01.135.
7. Farkas O., Jakus J., Heberger K. Quantitative structure – antioxidant activity relationships of flavonoid compounds // *Molecules*. 2004. Vol. 9. Pp. 1079–1088.
8. Shahat A.A., Cos P., Hermans N., Apers S., Bruyne T.D., Pieters L., Berghe D.V., Vlietenck A.J. Anticomplement and antioxidant activities of new acetylated flavonoid glycosides from *Centarium spicatum* // *Planta Medica*. 2003. Vol. 69. Pp. 1153–1156.
9. Зенков Н.К., Кандалинцева Н.В., Ланкин В.З., Меньшикова Е.Б., Просенко А.Е. Фенольные биоантиоксиданты. Новосибирск, 2003. С. 31–163.
10. Байсаров Г.М., Жуматаева А.Р., Мукушева Г.К., Адекенов С.М. Исследование флавоноидного состава *Artemisia glabella* Kar. et Kir. // Новые достижения в химии и химической технологии растительного сырья: материалы VII Всероссийской конференции. Барнаул, 2017. С. 264–266.
11. Tashenov E.O., Dzhalmakhanbetova R.I., Smagulova F.M., Dudkin R.V., Gorovoi P.G., Suleiman E.M., Ross S.A. Cirsilineol and cubreuva lactone from *Artemisia umbrosa* and their biological activity // *Chem. Nat. Compd*. 2013. Vol. 49, N1. Pp. 97–98. DOI: 10.1007/s10600-013-0517-0
12. Hajdú Z., Hohmann J., Forgo P., Máthé I., Molnár J., Zupkó I. Antiproliferative Activity of *Artemisia asiatica*. Extract and Its Constituents on Human Tumor Cell Lines // *Planta Med*. 2014. Vol. 80, N18. Pp. 1692–1697. DOI: 10.1055/s-0034-1383146.
13. Hajdú Z., Martins A., Orbán-Gyapai O., Forgo P., Jedlinszki N., Máthé I., Hohmann J. Xanthine Oxidase-Inhibitory Activity and Antioxidant Properties of the Methanol Extract and Flavonoids of *Artemisia Asiatica* // *Rec. Nat. Prod*. 2014. Vol. 8, N3. Pp. 299–302.
14. Costa R., Ragusa S., Russo M., Certo G., Franchina F.A., Zannotto A., Grasso E., Mondello L., Germanò M.P. Phytochemical screening of *Artemisia arborescens* L. by means of advanced chromatographic techniques for identification of health-promoting compounds // *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2016. Vol. 117. Pp. 499–509. DOI: 10.1016/j.jpba.2015.10.006
15. Беленовская Л.М., Маркова Л.П. Флавоноиды некоторых видов *Artemisia* L. флоры Монголии // *Растительные ресурсы*. 1992. Вып. 1. С. 122–124.
16. Чемесова И.И., Беленовская Л.М., Маркова Л.П. Флавоноиды *Artemisia xanthochroa* // *Химия природных соединений*. 1984. №6. С. 789–790.
17. Беленовская Л.М., Маркова Л.П., Капранова Г.И. Фенольные соединения *Artemisia frigida* // *Химия природных соединений*. 1980. №6. С. 834–835.
18. Benayache F., Bouregghda A., Ameddah S., Marchioni E., Benayache F., Benayache S. Flavonoids from *Thymus numidicus* Poiret // *Der Pharmacia Lettre*. 2014. Vol. 6, N2. Pp. 50–54.
19. Mohamed Ali A., Wong Keng Chong. Chemical constituents and antioxidant activity of *Teucrium barbeyanum* Aschers // *Records of Natural Products*. 2015. Vol. 9, N1. Pp. 159–163.

20. Yan-Ming Wang A., Jian-Qiang Zhao B., Jun-Li Yang A., Yan-Duo Tao B., Li-Juan Mei B., Yan-Ping Shi. Separation of antioxidant and  $\alpha$ -glucosidase inhibitory flavonoids from the aerial parts of *Asterothamnus centrali-asiaticus* // Natural Product Research. 2017. Vol. 31, N12. Pp. 1365–1369. DOI: 10.1080/14786419.2016.1247083.
21. Roman G. Mannich bases in medicinal chemistry and drug design // Eur. J. Med. Chem. 2015. Vol. 89. Pp. 743–816. DOI: 10.1016/j.ejmech.2014.10.076.
22. Zhang S., Ma J., Bao Y., Yang P., Zou L., Li K., Sun X. Nitrogen-containing flavonoid analogues as CDK1/cyclin B inhibitors: Synthesis, SAR analysis, and biological activity // Bioorg. Med. Chem. 2008. Vol. 16, N15. Pp. 7127–7132. DOI: 10.1016/j.bmc.2008.06.055.
23. Helgen T.R., Sciotti R.J., Lee P., Duffy S., Avery V.M., Igbino O., Akoto M., Hagen T.J. The synthesis, antimalarial activity and CoMFA analysis of novel aminoalkylated quercetin analogs // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2015. Vol. 25, N2. Pp. 327–332. DOI: 10.1016/j.bmcl.2014.11.039.

Поступило в редакцию 20 февраля 2018 г.

После переработки 22 апреля 2018 г.

**Для цитирования:** Байсаров Г.М., Жуматаева А.Р., Мукушева Г.К., Шульц Э.Э., Сейдахметова Р.Б., Адекенов С.М. Флавоноидные соединения *Artemisia Glabella* Kar. Et Kir., синтезы на их основе и их биологическая активность // Химия растительного сырья. 2018. №3. С. 215–222. DOI: 10.14258/jcrpm.2018033766.

*Baysarov G.M.*<sup>1\*</sup>, *Zhumatayeva A.R.*<sup>1</sup>, *Mukusheva G.K.*<sup>1</sup>, *Shul'ts E.E.*<sup>2</sup>, *Seydakmetova R.B.*<sup>1</sup>, *Adekenov S.M.*<sup>1</sup> FLAVONOID COMPOUNDS FROM *ARTEMISIA GLABELLA* KAR. ET. KIR., SYNTHESIS ON THEIR BASIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY

<sup>1</sup>JSC «International research and production holding «Phytochemistry», ul. Gazalieva, 4, Karaganda, 100009 (Kazakhstan), e-mail: phyto\_pio@mail.ru

<sup>2</sup>Novosibirsk Institute of Organic Chemistry. N.N. Vorozhtsov SB RAS, pr. Acad. Lavrentieva, 9, Novosibirsk, 630090 (Russia), e-mail: schultz@nioch.nsc.ru

As a result of complex chemical processing of medicinal raw materials of *Artemisia glabella* Kar. et Kir., including CO<sub>2</sub> extraction and lactones isolation, we have investigated the chemical composition of flavonoids to select the biologically active ones and carry out modifications on their basis. Two flavonoids pectolinarigenin and cirsilineol have been isolated by partition chromatography from the secondary raw materials of *Artemisia glabella* Kar. et Kir. and identified. To obtain new biologically active compounds, we have synthesized new amino derivatives of cirsilineol by the Mannich reaction with secondary amines (piperidine and N-methylpiperazine) in isopropanol with the presence of dimethylaminopyridine. In proton NMR spectrum of the synthesized compounds there are proton signals of the initial cirsilineol fragment; however, there is no N-8 proton signal, besides other signals typical for amines' benzene ring have been observed at 1.53–3.90 ppm. It means that reaction occurred at the C-8 position of carbon in ring A. The synthesized compounds have been studied for various types of biological activity typical for this class, including hepatoprotective and anti-inflammatory activities. Amino derivatives of cirsilineol exhibit a moderate activity against HepG2 cell line, while cirsilineol at a dose of 5 mg/ml expresses a pronounced hepatoprotective activ-

---

\* Corresponding author.

ity. Moreover, all samples at a dose of 25 mg/kg show poor anti-inflammatory effects on the model of acute exudative reaction *in vivo*.

**Keywords:** *Artemisia glabella* Kar. et. Kir., flavonoid cirsilineol, aminomethylation, Mannich reaction, amino derivatives, biological activity.

### References

1. Pribytkova L.N., Adekenov S.M. *Flavonoidy rasteniy roda Artemisia*. [Flavonoids of plants of the genus *Artemisia*]. Almaty, 1999, 180 p. (in Russ.).
2. Patent 015557 (EP), 2011.
3. Korul'kin D.YU., Abilov ZH.A., Muzychkina R.A., Tolstikov G.A. *Prirodnyye flavonoidy*. [Natural flavonoids]. Novosibirsk, 2007, 232 p. (in Russ.).
4. Chirumbolo S. *Inflamm Allergy Drug Targets*, 2010, vol. 9, no. 4, pp. 263–285.
5. Oshitari T., Okuyama Y., Miyata Y., Kosano H., Takahashi H., Natsugari H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2011, vol. 21, pp. 4540–4544. DOI: 10.1016/j.bmcl.2011.05.121.
6. Pham T.-A., Che H., Phan P.-T., Lee J.-W., Kim S.-S., Park H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2012, vol. 22, pp. 2534–2535. DOI: 10.1016/j.bmcl.2012.01.135.
7. Farkas O., Jakus J., Heberger K. *Molecules*, 2004, vol. 9, pp. 1079–1088.
8. Shahat A.A., Cos P., Hermans N., Apers S., Bruyne T.D., Pieters L., Berghe D.V., Vlitencck A.J. *Planta Medica*, 2003, vol. 69, pp. 1153–1156.
9. Zenkov N.K., Kandalintseva N.V., Lankin V.Z., Men'shchikova Ye.B., Prosenko A.Ye. *Fenol'nyye bioantioksidant*. [Phenolic bioantioxidants]. Novosibirsk, 2003. C. 31–163. (in Russ.).
10. Baysarov G.M., Zhumatayeva A.R., Mukusheva G.K., Adekenov S.M. *Novyye dostizheniya v khimii i khimicheskoy tekhnologii rastitel'nogo syr'ya: Matererily VII Vserossiyskoy konferentsii*. [New achievements in chemistry and chemical technology of plant raw materials: Materiel of the VII All-Russian Conference]. Barnaul, 2017, pp. 264–266. (in Russ.).
11. Tashenov E.O., Dzhalmakhanbetova R.I., Smagulova F.M., Dudkin R.V., Gorovoi P.G., Suleiman E.M., Ross S.A. *Chem. Nat. Compd.*, 2013, vol. 49, no. 1, pp. 97–98. DOI: 10.1007/s10600-013-0517-0
12. Hajdú Z., Hohmann J., Forgo P., Máthé I., Molnár J., Zupkó I. *Planta Med.*, 2014, vol. 80, no. 18, pp. 1692–1697. DOI: 10.1055/s-0034-1383146
13. Hajdú Z., Martins A., Orbán-Gyapai O., Forgo P., Jedlinszki N., Máthé I., Hohmann J. *Rec. Nat. Prod.*, 2014, vol. 8, no. 3, pp. 299–302.
14. Costa R., Ragusa S., Russo M., Certo G., Franchina F.A., Zanutto A., Grasso E., Mondello L., Germanò M.P. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 2016, vol. 117, pp. 499–509. DOI: 10.1016/j.jpba.2015.10.006.
15. Belenovskaya L.M., Markova L.P. *Rastitel'nyye resursy*, 1992, issue 1, pp. 122–124. (in Russ.).
16. Chemesova I.I., Belenovskaya L.M., Markova L.P. *Khimiya prirodnykh soyedineniy*, 1984, no. 6, pp. 789–790. (in Russ.).
17. Belenovskaya L.M., Markova L.P., Kapranova G.I. *Khimiya prirodnykh soyedineniy*, 1980, no. 6, pp. 834–835. (in Russ.).
18. Benayache F., Bouregghda A., Ameddah S., Marchioni E., Benayache F., Benayache S. *Der Pharmacia Lettre*, 2014, vol. 6, no. 2, pp. 50–54.
19. Mohamed Ali A., Wong Keng Chong. *Records of Natural Products*, 2015, vol. 9, no. 1, pp. 159–163.
20. Yan-Ming Wang A., Jian-Qiang Zhao B., Jun-Li Yang A., Yan-Duo Tao B., Li-Juan Mei B., Yan-Ping Shi. *Natural Product Research*, 2017, vol. 31, no. 12, pp. 1365–1369. DOI: 10.1080/14786419.2016.1247083.
21. Roman G. *Eur. J. Med. Chem.*, 2015, vol. 89, pp. 743–816. DOI: 10.1016/j.ejmech.2014.10.076.
22. Zhang S., Ma J., Bao Y., Yang P., Zou L., Li K., Sun X. *Bioorg. Med. Chem.*, 2008, vol. 16, no. 15, pp. 7127–7132. DOI: 10.1016/j.bmc.2008.06.055.
23. Helgen T.R., Sciotti R.J., Lee P., Duffy S., Avery V.M., Igbino O., Akoto M., Hagen T.J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2015, vol. 25, no. 2, pp. 327–332. DOI: 10.1016/j.bmcl.2014.11.039.

Received February 20, 2018

Revised April 22, 2018

**For citing:** Baysarov G.M., Zhumatayeva A.R., Mukusheva G.K., Shul'ts E.E., Seydakhmetova R.B., Adekenov S.M. *Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya*, 2018, no. 3, pp. 215–222. (in Russ.). DOI: 10.14258/jcprm.2018033766.