

ISSN 2710-1185 (Online)

ISSN 1813-1107 (Print)

ЕҢБЕК ҚЫЗЫЛ ТУ ОРДЕНДІ  
«Ә. Б. БЕКТҰРОВ АТЫНДАҒЫ  
ХИМИЯ ҒЫЛЫМДАРЫ ИНСТИТУТЫ»  
АКЦИОНЕРЛІК ҚОҒАМЫ

# ҚАЗАҚСТАННЫҢ ХИМИЯ ЖУРНАЛЫ

---

---

## ХИМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ КАЗАХСТАНА

---

---

### CHEMICAL JOURNAL of KAZAKHSTAN

АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО  
ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ  
«ИНСТИТУТ ХИМИЧЕСКИХ НАУК  
им. А. Б. БЕКТУРОВА»

**3 (75)**

ИЮЛЬ – СЕНТЯБРЬ 2021 г.

ИЗДАЕТСЯ С ОКТЯБРЯ 2003 ГОДА

ВЫХОДИТ 4 РАЗА В ГОД

АЛМАТЫ  
2021

Журналдың бас редакторы

Бас директор  
**Д. Е. Фишер**, х.ғ.к.

Редакция кеңесінің мүшелері:

**Ө.Ж. Жүсіпбеков**, проф., т.ғ.д., ҚР ҰҒА корр.-мүшесі (Қазақстан Республикасы);  
**Б.Н. Абсадыков**, проф., т.ғ.д., ҚР ҰҒА корр.-мүшесі (Қазақстан Республикасы);  
**А.Р. Хохлов**, проф., ф.-м.ғ.д., РҒА акад. (Ресей); **М.П. Егоров**, проф., х.ғ.д., РҒА акад. (Ресей); **В.С. Солдатов**, проф., х.ғ.д., ҰҒА (Беларусь); **М.Ж. Жұрынов**, проф., х.ғ.д., ҚР ҰҒА академигі (Қазақстан Республикасы); **И.К. Бейсембетов**, проф., э.ғ.д., ҚР ҰҒА академигі (Қазақстан Республикасы); **Қ.Ж. Пірәлиев**, проф., х.ғ.д., ҚР ҰҒА академигі (Қазақстан Республикасы); **Д.Х. Халиков**, проф., х.ғ.д., ТРҒА академигі (Тәжікстан Республикасы); **В.М. Дембицкий**, проф., х.ғ.д., РЖҒА акад. (Ресей); **Л.А. Каюкова**, проф., х.ғ.д. (Қазақстан Республикасы); **В.К. Ю**, проф., х.ғ.д. (Қазақстан Республикасы); **Е.Ф. Панарин**, проф., х.ғ.д., РҒА корр.-мүшесі (Ресей); **Э.Б. Зейналов**, проф., х.ғ.д., Әзірбайжан ҰҒА корр.-мүшесі (Әзірбайжан); **Брахим Елоуди**, PhD, проф., х.ғ.д., Де Ла Рошель университеті (Франция Республикасы); **Х. Темель**, проф., Дикле университеті (Түркия Республикасы); **Б.С. Закиров**, проф., х.ғ.д., Өзбекстан Республикасы ҒА (Өзбекстан Республикасы); **Г.А. Мун**, х.ғ.д., проф. (Қазақстан Республикасы); **К.Б. Ержанов**, х.ғ.д., проф. (Қазақстан Республикасы); **Б.Т. Өтелбаев**, х.ғ.д., проф. (Қазақстан Республикасы); **А.Е. Малмакова**, PhD докторы (Қазақстан Республикасы); **К.Д. Мустафинов** (бас ғылыми хатшысы).

«Қазақстанның химия журналы»

ISSN 2710-1185 (Online); ISSN 1813-1107 (Print)

Құрылтайшы: Еңбек Қызыл Ту орденді Ө.Б. Бектұров атындағы  
Химия ғылымдары институты

Тіркеу: Қазақстан Республикасының Мәдениет, ақпарат және қоғамдық келісім  
министрлігінде № 3995-Ж 2003 жылғы 25-маусымдағы

2003 жылы құрылған. Жылына 4 рет шығады.

Редакцияның мекен-жайы: 050010 (A26F3Y1), Қазақстан Республикасы, Алматы қ.,  
Ш. Уалханов көшесі, 106. тел. 8 (727) 291-24-64, 8 (727) 291-59-31.  
[ics\\_rk@mail.ru](mailto:ics_rk@mail.ru)

---

© АҚ «Ө.Б. Бектұров атындағы  
Химия ғылымдары институты», 2021

«Қазпошта» АҚ-ның газет-журналдар каталогында немесе оның қосымшаларында  
жазылу индексі **75241**.

Главный редактор

Генеральный директор

**Д. Е. Фишер**, к.х.н.

Редакционная коллегия:

**У.Ж. Джусипбеков**, проф., д.т.н., член-корр. НАН РК (Республика Казахстан);  
**Б.Н. Абсадыков**, проф., д.т.н., член-корр. НАН РК (Республика Казахстан);  
**А.Р. Хохлов**, проф., д.ф.-м.н., акад. РАН (Россия); **М.П. Егоров**, проф., д.х.н., акад. РАН (Россия); **В.С. Солдатов**, проф., д.х.н., акад. НАН Беларуси (Беларусь);  
**М.Ж. Журинов**, проф., д.х.н., акад. НАН РК (Республика Казахстан);  
**И.К. Бейсембетов**, проф., д.э.н., акад. НАН РК (Республика Казахстан);  
**К.Д. Пралиев**, проф., д.х.н., акад. НАН РК (Республика Казахстан); **Д.Х. Халиков**, проф., д.х.н., акад. АН Республики Таджикистан (Таджикистан); **В.М. Дембицкий**, проф., д.х.н., акад. РАЕН (Россия); **Л.А. Каюкова**, проф., д.х.н. (Республика Казахстан); **В.К. Ю**, проф., д.х.н. (Республика Казахстан); **Е.Ф. Панарин**, проф., д.х.н., член-корр. РАН (Россия); **Э.Б. Зейналов**, проф., д.х.н., член-корр. НАН Азербайджана (Азербайджан); **Брахим Елоуди**, проф., д.х.н., Ph.D, Университет Де Ла Рошель (Французская Республика); **Х. Темель**, проф., Университет Дикле (Турецкая Республика); **Б.С. Закиров**, проф., д.х.н., (Республика Узбекистан); **Г.А. Мун**, проф., д.х.н. (Республика Казахстан); **К.Б. Ержанов**, проф., д.х.н. (Республика Казахстан); **Б.Т. Утельбаев**, проф., д.х.н. (Республика Казахстан); **А. Е. Малмакова**, доктор Ph.D, **А.Е. Малмакова**, доктор Ph.D (Республика Казахстан); **К.Д. Мустафинов** (отв. секретарь).

«Химический журнал Казахстана».

ISSN 2710-1185 (Online); ISSN 1813-1107 (Print)

Учредитель: Ордена Трудового Красного Знамени Институт химических наук им. А.Б. Бектурова.

Регистрация: Министерство культуры, информации и общественного согласия Республики Казахстан № 3995-Ж от 25 июня 2003 г.

Основан в 2003 г. Выходит 4 раза в год.

Адрес редакции: 050010 (A26F3Y1), г. Алматы, ул. Ш. Уалиханова, 106,  
тел. 8 (727) 291-24-64, 8 (727) 291-59-31.  
[ics\\_rk@mail.ru](mailto:ics_rk@mail.ru)

© АО «Институт химических наук им. А. Б. Бектурова», 2021

Подписной индекс **75241** в Каталоге газет и журналов АО «Казпочта» или в дополнении к нему.

Editor in Chief

General director

**D.E. Fisher**, Candidate of Chemical Sciences

Editorial board:

**U.Zh. Dzhusipbekov**, Prof., Doctor of Technical Sciences, Corr. Member of NAS RK (Republic of Kazakhstan); **B.N. Absadykov**, Prof., Doctor of Technical Sciences, Corr. Member of NAS RK (Republic of Kazakhstan); **A.R. Khokhlov**, Prof., Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Academician of RAS (Russia), **M.P. Egorov**, Prof., Doctor of Chemical Sciences, Academician of RAS (Russia), **V.S. Soldatov**, Prof., Doctor of Chemical Sciences, Academician of NAS of Belarus (Belarus); **M.Zh. Zhurinov**, Prof., Doctor of Chemical Sciences, Academician of NAS RK (Republic of Kazakhstan); **I.K. Beisembetov**, Prof., Doctor of Economic Sciences, Academician of NAS RK (Republic of Kazakhstan); **K.D. Praliyev**, Prof., Doctor of Chemical Sciences, Academician of NAS RK (Republic of Kazakhstan); **D.Kh. Khalikov**, Prof., Doctor of Chemical Sciences, Academician of ASRT (Tajikistan); **V.M. Dembitsky**, Prof., Doctor of Chemical Sciences, Academician of the RANS; **L.A. Kayukova**, Prof., Doctor of Chemical Sciences (Republic of Kazakhstan); **V.K. Yu**, Prof., Doctor of Chemical Sciences (Republic of Kazakhstan); **E.F. Panarin**, Prof., Doctor of Chemical Sciences, Corr. Member of RAS (Russia); **E.B. Zeynalov**, Prof., Doctor of Chemical Sciences, Corr. Member of NAS of Azerbaijan (Azerbaijan); **Brahim Elouadi**, PhD, Prof., De La Rochelle University (French Republic); **H. Temel**, Prof., Dicle University (Republic of Turkey); **B.S. Zakirov**, Prof., Doctor of Chemical Sciences (Republic of Uzbekistan); **G.A. Moon**, Prof., Doctor of Chemical Sciences (Republic of Kazakhstan); **K.B. Erzhanov**, Prof., Doctor of Chemical Sciences (Republic of Kazakhstan); **B.T. Utelbaev**, Prof., Doctor of Chemical Sciences (Republic of Kazakhstan); **A.E. Malmakova**, Doctor PhD (Republic of Kazakhstan); **K.D. Mustafinov** (executive secretary).

«Chemical Journal of Kazakhstan»

ISSN 2710-1185 (Online);

ISSN 1813-1107 (Print)

Founder: Order of the Red Banner of Labor Institute of Chemical Sciences named after A.B. Bekturov.

Registration: Ministry of Culture, Information and Public Accord of the Republic of Kazakhstan No. 3995-Ж dated June 25, 2003 year.

«Chemical Journal of Kazakhstan» was founded in 2003 year, publishes four issues in a year.

Address of the Editorial board: 050010 (A26F3Y1), Republic of Kazakhstan, Almaty, Sh. Ualikhanov str., 106, A.B. Bekturov Institute of chemical sciences awarded by the Order of Red Banner of Labor, Fax: 8(727)291-24-64. [ics\\_rk@mail.ru](mailto:ics_rk@mail.ru)

---

© JSC «Institute of Chemical Sciences named after A.B. Bekturov», 2021.

УДК 577.1: 547.91: 547.973: 547.94: 615.281

**РАСТИТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА – ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ ИСТОЧНИК  
ОРИГИНАЛЬНЫХ АНТИВИРУСНЫХ СРЕДСТВ*****С.М. Адекенов***

*АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия»,  
Караганда, Казахстан  
E-mail: info@phyto.kz*

**Резюме:** В настоящей статье обобщены литературные сведения и результаты собственных исследований по поиску противовирусных соединений на основе терпеноидов, флавоноидов, алкалоидов. Синтезированы новые бимолекулярные и кетоамидные производные на основе сесквитерпеновых  $\gamma$ -лактонов арглабина, гроссгемина и  $\alpha$ -сантонина с количественными выходами до 80%. Методом молекулярного докинга изучена взаимосвязь «структура–активность» природных соединений и их производных в отношении SARS-Cov-2. Результаты, полученные *in silico*, продемонстрировали, что сесквитерпеновые  $\gamma$ -лактоны и их производные ингибируют спайк-белок и протеазы SARS-Cov-2, а также ангиотензин-превращающий фермент 2. Выявленные молекулы могут рассматриваться как кандидаты для разработки на их основе новых лекарственных веществ с противовирусной активностью.

**Ключевые слова:** сесквитерпеновые  $\gamma$ -лактоны, флавоноиды, алкалоиды, синтез, бимолекулярные и кетоамидные соединения, молекулярный докинг, SARS-Cov-2, противовирусная активность.

В связи с нынешним широким и быстрым распространением COVID-19 разработка противовирусных препаратов – основная и глобальная задача, особенно на фоне постоянной и быстро формирующей мутации коронавируса (китайский, британский более 192 штаммов, южноафриканский около 21 штамма, индийский).

Основными направлениями поиска противовирусных средств является выделение индивидуальных компонентов или суммы веществ из растительного сырья, синтез молекул с противовирусным действием, молекулярный дизайн и анализ взаимосвязи «структура-активность».

---

**Citation:** *Adekenov S.M.* Plant substances as potential source of original anti-virus agents. *Chem. J. Kaz.*, **2021**, 3(75), 83–96. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51580/2021-1/2710-1185.41>

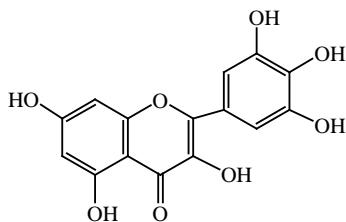
Одной из новых терапевтических стратегий является поиск ингибиторов протеаз вируса COVID-19 и рецептора ACE2 среди природных соединений с целью разработки лекарственных веществ с минимальными побочными эффектами, среди которых терпеноиды, алкалоиды, флавоноиды имеют особое значение из-за структурных особенностей их молекул, сравнительно низкой токсичности, а также количественного содержания в растительном сырье. Рассматриваемые растительные метаболиты являются возобновляемыми источниками для синтеза новых противовирусных веществ.

В АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия» в течение ряда лет проводится химическое изучение 527 видов растений, из которых выделены более 1000 природных соединений, на их основе синтезированы 2000 новых производных. Определена противовоспалительная, антиоксидантная, нейротропная, гепатопротекторная, противопаразитарная активность выделенных и синтезированных соединений [1].

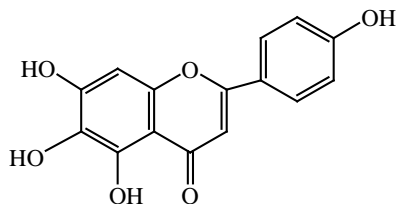
Результаты наших исследований свидетельствуют, что терпеноиды, алкалоиды и флавоноиды являются возобновляемыми материалами для синтеза новых соединений с заданными свойствами, в том числе противовирусного действия. При изучении взаимосвязи строения молекул флавоноидных и терпеноидных соединений с их противовирусными свойствами определено, что введение в структуру их молекул атома хлора, ароматического заместителя, гидроксильной группы приводит к повышению противовирусной активности изучаемых соединений.

Скрининг образцов растительных веществ на противовирусную активность показал выраженный ингибирующий эффект сесквитерпеновых  $\gamma$ -лактонов в отношении репродукции вирусов ВИЧ, геморрагической лихорадки, полиэдроза ядер, а также вируса гриппа А [1-2]. Выявлена высокая противовирусная активность ряда полифенольных соединений, кумаринов, выделенных из растений флоры Казахстана [3].

При изучении *in vitro* ингибирующего эффекта 64 природных соединений в отношении коронавируса обнаружено, что мирисетин **1** и скутеллареин **2** эффективно ингибируют белок геликазы SARS-CoV, влияя на активность АТФазы [4].

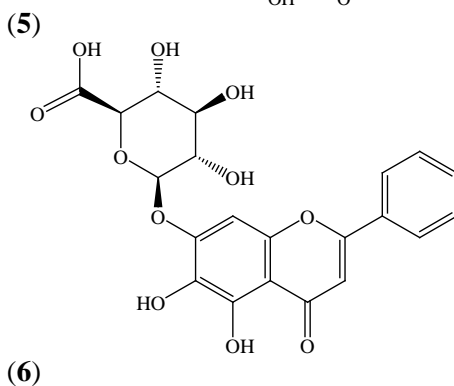
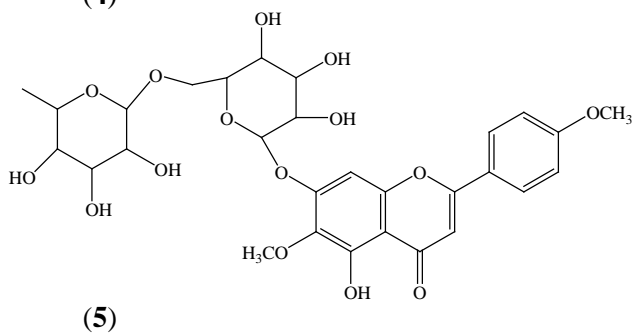
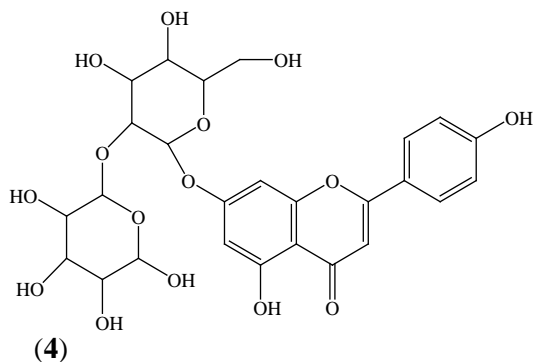
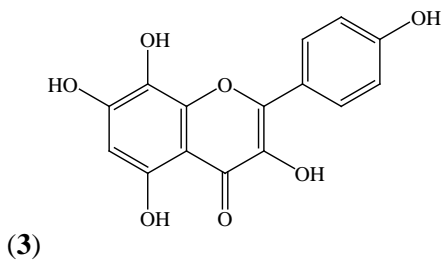


(1)



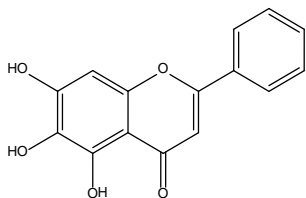
(2)

Противовирусная активность флавоноидов в отношении COVID-19 напрямую вызвана ингибированием Mpro. Обнаружено, что гербацетин **3**, рифолин **4**, пектолинин **5** и байкалин **6** эффективно блокируют ферментативную активность SARS-CoV-2 [5].

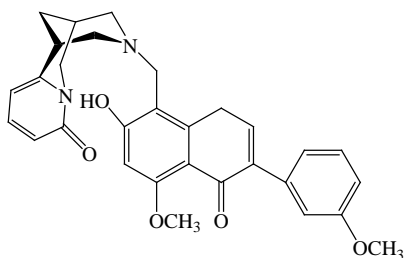


Этанольный экстракт *Scutellaria baicalensis* Georgi и его компонент байкалеин (7), ингибируют активность Mpro и репликацию вируса SARS-CoV-2 *in vitro*. Байкалеин 7 в основном активен на пост-вирусной стадии, а этанольный экстракт ингибирует проникновение вируса в клетки Vero [6].

Сочетание в одной молекуле различных фрагментов природных соединений вызывает интерес к изучению их взаимного влияния на биологическую активность. В результате реакции аминотетирования 7-гидроксиизофлавона с цитизинот получено 8-(цитизин-12-ил)метил-7-гидроксиизофлавонон 8 [7].

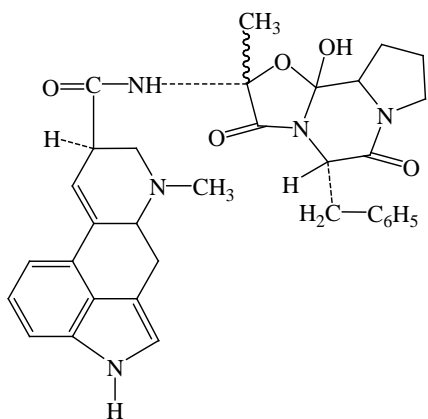


(7)

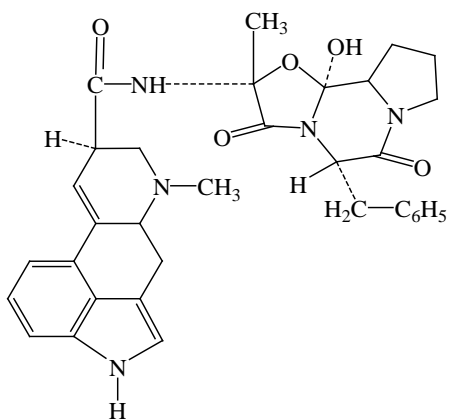


(8)

Имеются литературные сведения по антивирусной активности азотсодержащих соединений, обнаруженных при молекулярном докинге [8-10]. Основная и папаин подобная протеазы коронавируса SARS-CoV и SARS-CoV-2 ингибируются соединениями, содержащими в своей структуре атомы азота и альфа-кетоамидную функцию [11]. Алкалоиды, содержащие кетоамидную группу, характерны для растений семейств *Clavicipitaceae*, *Liliales*. Например, эрготамин 9, эрготаминин 10, эргокриптин 11, 2-деметилколхицин С 12, колхицеин 13, колхицин 14, субафиллин 15.

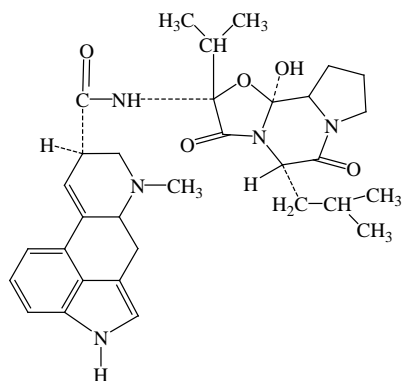


(9)

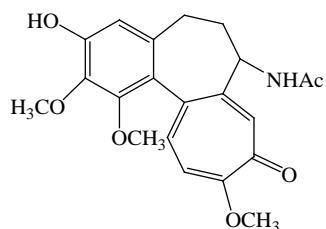


(10)

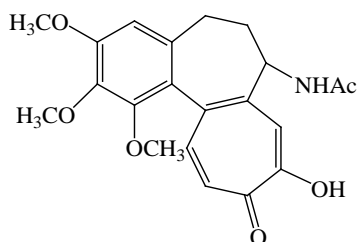




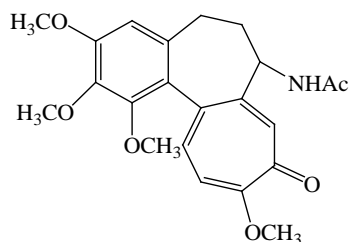
(11)



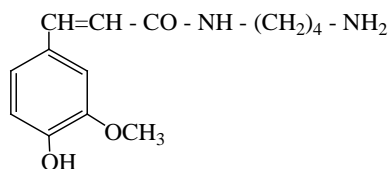
(12)



(13)



(14)



(15)

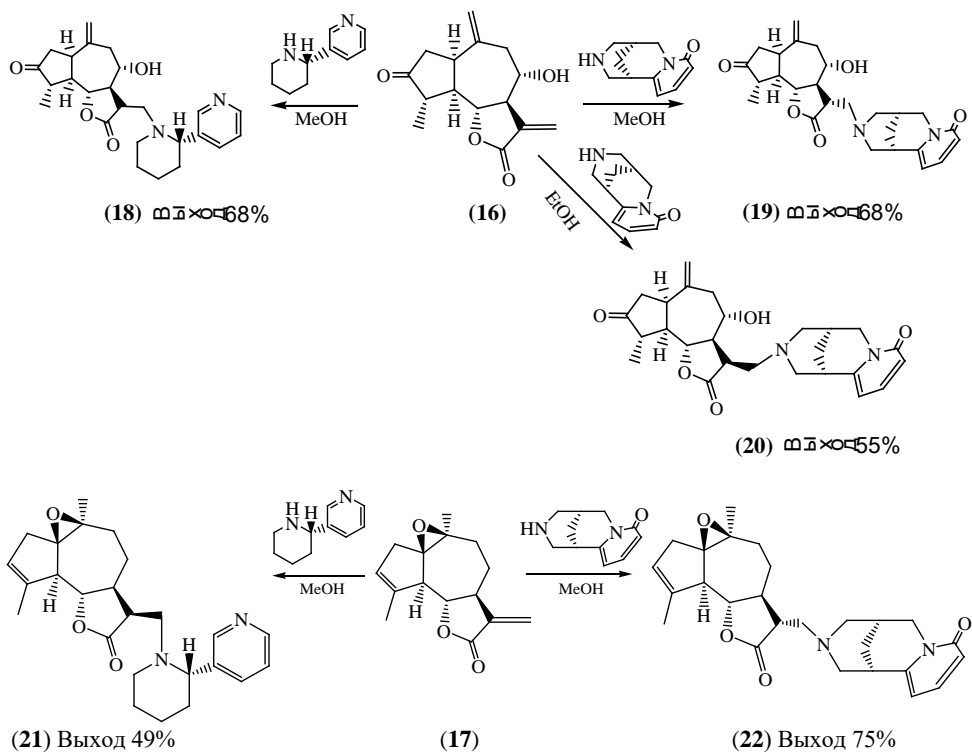
Перспективными источниками сесквитерпеновых  $\gamma$ -лактонов считаются растения рода *Asteraceae*. Из 131 вида растений семейства *Asteraceae* флоры Казахстана нами выделены и установлены строения молекул 66 сесквитерпеновых лактонов. Выделенные соединения являются высокофункциональными, оптически активными растительными метаболитами, содержащие такие фармакофорные группы как  $\alpha$ -метилен- $\gamma$ -лактонный цикл,  $\alpha,\beta$ -ненасыщенную еноновую систему, оксирановую функцию.

Наличие нескольких реакционных центров в молекулах сесквитерпеновых лактонов позволяет проводить регио- и стереоселективные химические модификации, и при этом получить ряд производных, в том числе азотсодержащие и эпоксипроизводные.

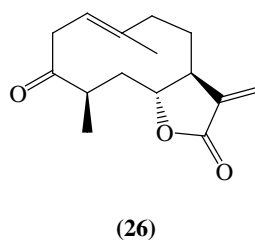
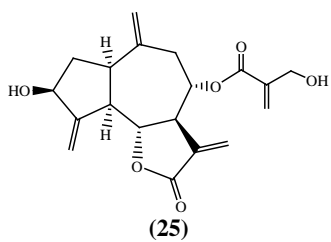
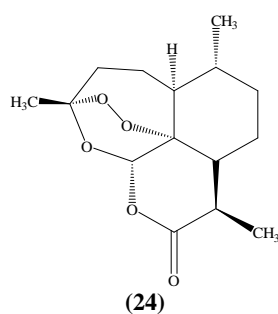
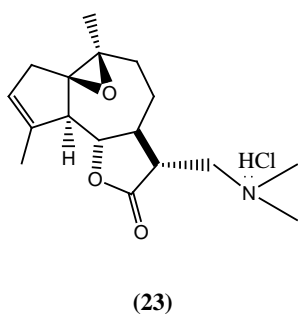
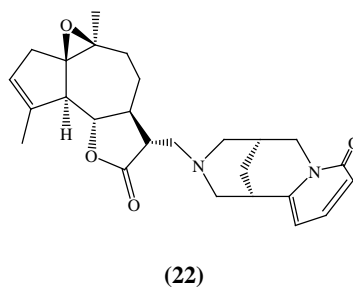
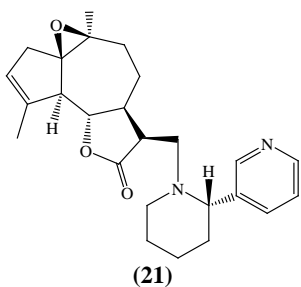
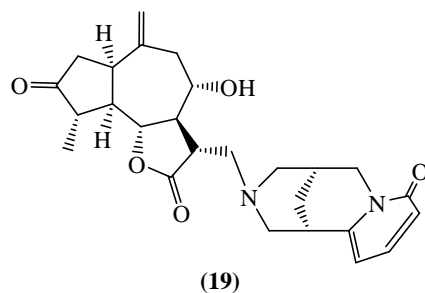
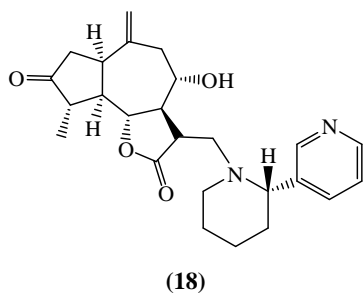
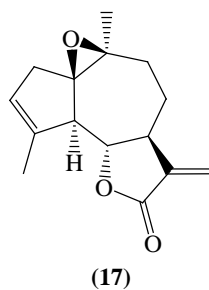
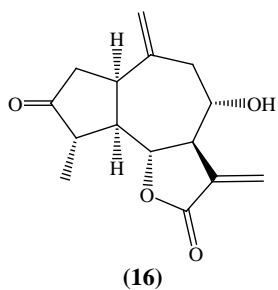
Одним из подходов к направленному изменению биологической активности является функционализация молекул природных соединений. В настоящее время, особое внимание уделяется синтезу и изучению симмет-

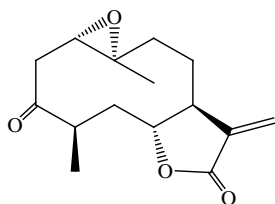
ричных молекул, имеющих в своем остове два или более природных фрагмента.

Путем введения молекул алкалоидов цитизина и анабазина по экзометиленовой группе  $\gamma$ -лактона доступных сесквитерпеновых лактонов гроссгемина (16) и арглабина 17 нами синтезированы ряд новых комбинированных производных 18-22. При этом, следует отметить хемоселективность реакции молекул сесквитерпеновых  $\gamma$ -лактонов и алкалоидов. При изменении среды, а именно замена метанола на этанол, при взаимодействии гроссгемина 16 с цитизином приводит преимущественно к образованию 13 $\beta$ -цитизинилгроссгемину 20.

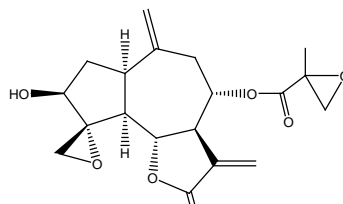


При проведении молекулярного докинга сесквитерпеновых лактонов и их производных на противовирусную активность, нами изучены молекулы с кето-, гидроксо-, эпокси группами, активированной двойной связью, легко связывающиеся с N-нуклеофилами, в том числе природными алкалоидами цитизином, анабазином, которые эффективно ингибируют протеазы SARS-Cov-2, ангиотензин-превращающим ферментом 2, РНК-зависимую РНК-полимеразу, хеликазу, спайк-белок, Е-белок.

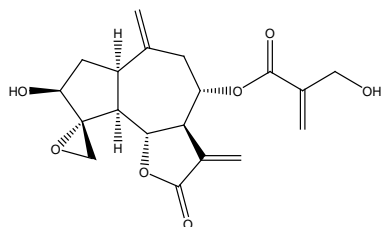




(27)

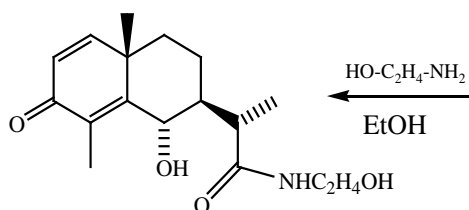


(28)

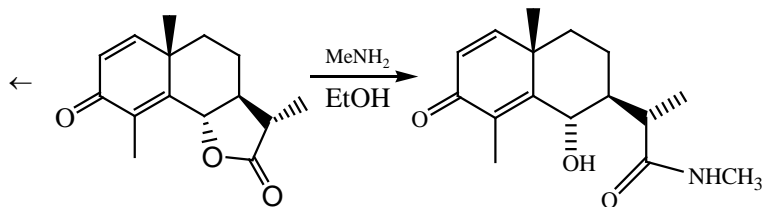


(29)

На основе практически доступного сесквитерпенового  $\gamma$ -лактона  $\alpha$ -сантонина (30) синтезированы его моноэтаноламид 31 и метиламид 32 с количественными выходами 81 и 74% соответственно, и которые представляют интерес как ингибиторы основной протеазы SARS-Cov-2.



(31)

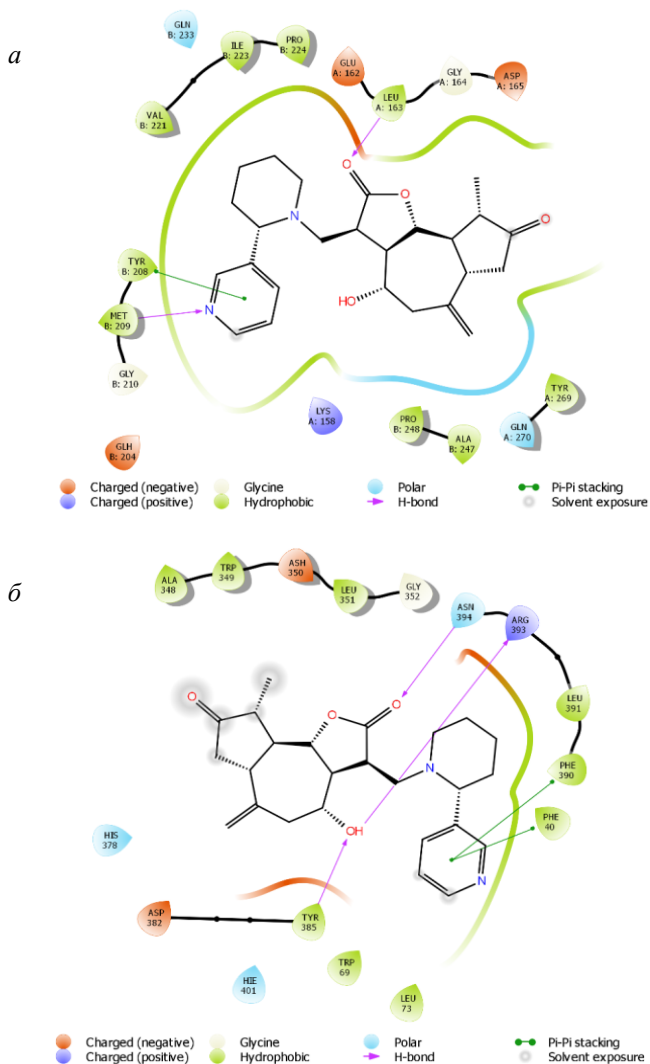


(30)

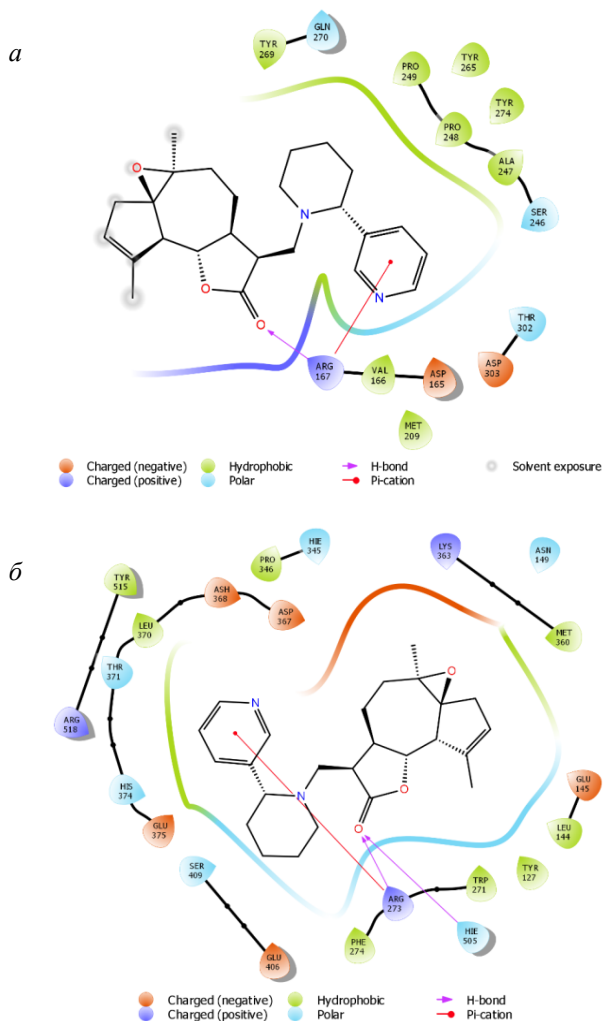
(32)

В результате проведенного молекулярного докинга выявлено, что анабазилиарглабин 21, цинаропикрин 25, репин 28 показали наилучшую энергию связывания в диапазоне от -6.134 до -7.544 (ккал/моль) со спайк-белком SARS-CoV-2. Анабазилигроссгеимин 18, цитизинил-гроссгеимин 19, янерин 29 показали сравнительно прочное связывание в диапазоне от -5,659

до -6,937 (ккал/моль) с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (ACE2). Цитизиниларглабин **22**, цинаропикрин **25**, репин **28**, янерин **29** прочно связываются с основной протеазой (Mpro) SARS-CoV-2 в диапазоне от -6.088 до -6.466 (ккал/моль). А с папаин-подобной протеазой (PLpro) показали прочное связывание анабазирилгроссгемина **18**, анабазириларглабин **21**, артемизинин **24**, цинаропикрин **25** в диапазоне от -5.515 до -6.524 (ккал/моль) (рисунок 1, 2).



**Рисунок 1** – Взаимодействие анабазирилгроссгемина **18** с а) папаин-подобной протеазой; б) ангиотензин-превращающим ферментом-2.

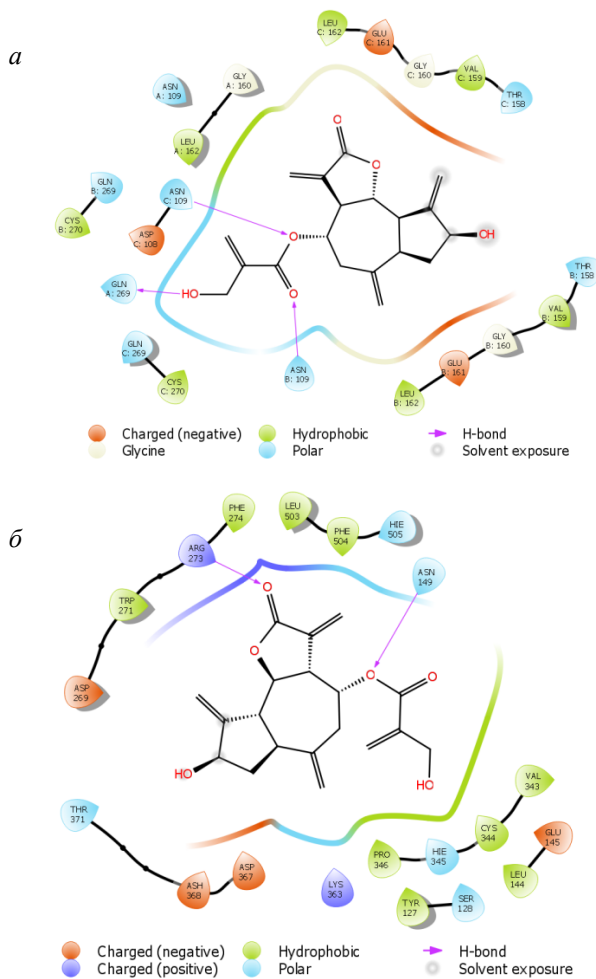


**Рисунок 2** – Взаимодействие анабазиниларглабина **21** с  
 а) папаин-подобной протеазой; б) ангиотензин-превращающим ферментом-2.

По результатам молекулярного докинга установлено, что наличие в структуре пиридиновых и пиперединовых колец значительно повышает прочность связывания со спайк-белком SARS-CoV-2, с ангиотензинпревращающим ферментом 2, тем самым ингибируют протеазы коронавируса, что показано на примере анабазинилгроссгемина **18** и анабазиниларглабина **21**.

Среди природных терпеноидов высокую активность в отношении SARS-CoV-2 проявили цинаропикрин **25**, репин **28** и январин **29** по сравнению с арглабином **17**, арголидом **26** и эпоксиарголидом **27**, что обусловлено наличием в углеродном остове кислотных остатков эпокси-

метакрилата и 4-гидроксиметакрилата, которые ингибируют основную, папаин-подобную протеазы и спайк-белок коронавируса, а также ангиотензин-превращающий фермент-2 (рисунок 3).



**Рисунок 3** – Взаимодействие цинаропокрина **25** с а) папаин-подобной протеазой; б) ангиотензин-превращающим ферментом-2.

Таким образом, анабазинилгроссгемин **18**, цитизинилгроссгемин **19**, анабазиниларглабин **21**, цитизиниларглабин **22**, артемизинин **24**, цинаропикрин **25**, репин **28**, янерин **29** проявляют себя в качестве ингибиторов коронавируса, взаимодействуя с рецепторами SARS-CoV-2, ACE2, папаин-подобной и основной протеазами, что позволит разработать их основе эффективные противовирусные субстанции.

**Information about author:**

Adekenov S.M. – JSC “International Research and Production Holding “Phytochemistry”, Karaganda, Kazakhstan; e-mail: info@phyto.kz; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001>

**Список литературы**

1. Невинский Г.А., Ахметова С.Б., Адекенов С.М. К вопросу изучения антивирусной активности сесквитерпенового лактона арглабин *Российский биотерапевтический журнал*. **2005**, 4(2), 45-46. file:///D:/Disk%20C/Downloads/k-voprosu-izucheniya-antivirusnoy-aktivnosti-seskviterpenovogo-laktona-arglabin.pdf
2. Турмагамбетова А.С., Зайцева И.А., Омиртаева Э.С., Соколова Н.С., Богоявленский А.П., Атажанова Г.А., Мукушева Г.К., Адекенов С.М., Березин В.Э. Растительные терпеноиды, как основа создания новых противовирусных препаратов. *Новости науки Казахстана*, **2018**, 137, 57-65.
3. Березин В.Э., Богоявленский А.П., Толмачева В.П., Кульясов А.Т., Кульмагамбетова Э.А., Прибыткова Л.Н., Адекенов С.М. Антивирусная активность флавоноидов и сесквитерпеновых лактонов. В сб.: *Поиск и создание методов получения фитопрепаратов*. Алма-ты, **1997**, 335-340.
4. Yu M.-S., Lee J., Lee J. M., Kim Y., Chin Y.-W., Jee J.-G., Keum Y.-S., Jeong Y.-J. Identification of myricetin and scutellarein as novel chemical inhibitors of the SARS coronavirus helicase, nsP13. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2012**, 22,(12), 4049–4054. DOI: 10.1016/j.bmcl.2012.04.081
5. Jo S., Kim S., Shin D.H., Kim M.-S. Inhibition of SARS-CoV 3CL protease by flavonoids. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, **2019**, 35(1), 145–151. DOI: 10.1080/14756366.2019.1690480
6. Liu H., Ye F., Sun Q., Liang H., Li C., Li S., Lu R., Huang B., Tan W., Lai L. Scutellaria baicalensis extract and baicalein inhibit replication of SARS-CoV-2 and its 3C-like protease *in vitro*. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, **2021**, 36(1), 497-503. DOI: 10.1080/14756366.2021.1873977
7. Bondarenko S.P., Frasinuk M.S., Vinogradova V.I., Khilya V.P. Synthesis of cytosine derivatives of flavonoids. 2. Aminomethylation of 7-hydroxyisoflavones. *Chemistry of Natural Compounds*, **2011**, 47(4), 604-607. DOI: 10.1007/s10600-011-0006-2
8. Özkan H., Adem Ş. Synthesis, Spectroscopic Characterizations of Novel Norcantharimides, Their ADME Properties and Docking Studies Against COVID-19 M<sup>PRO</sup>. *Chemistry Select*, **2020**, 5(18), 5422–5428. DOI: 10.1002/slct.202001123
9. Alshammari M.B., Ramadan M., Aly A.A., El-Sheref E.M., Bakht M.A., Ibrahim M.A.A., Shawky A.M. Synthesis of potentially new Schiff bases of N-substituted-2-quinolonylacetylhydrazides as anti-Covid-19. *Journal of Molecular Structure*, **2020**, 1230(129649). DOI: 10.1016/j.molstruc.2020.129649
10. Verma V.A., Saundane A.R., Meti R.S., Vennapu D.R. Synthesis of novel indolo[3,2-c]isoquinoline derivatives bearing pyrimidine, piperazine rings and their biological evaluation and docking studies against COVID-19 virus main protease. *Journal of Molecular Structure*, **2021**, 1229(129829). DOI: 10.1016/j.molstruc.2020.129829
11. 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  $\alpha$ -ketoamide inhibitors. *Science*, **2020**, 368(6489), 409-412. DOI: 10.1126/science.abb3405



**Түйіндеме**  
**ӨСІМДІК ЗАТТАРЫ – ВИРУСҚА ҚАРСЫ БІРЕГЕЙ ҚҰРАЛДАРДЫҢ**  
**ӘЛЕУЕТТІ КӨЗІ**

**С.М. Әдекенов**

«Фитохимия» халықаралық ғылыми-өндірістік холдингі» АҚ, Қарағанды,  
Қазақстан  
E-mail: info@phyto.kz

Осы мақалада терпеноидтар, флавоноидтар, алкалоидтар негізіндегі вирусқа қарсы қосылыстарды іздеу жөніндегі әдеби мәліметтер мен өз зерттеулеріміздің нәтижелері жалпыланған.

Арглабиннің, гроссгеминнің және  $\alpha$ -сantonиннің сесквитерпенді  $\gamma$ -лактондарының негізінде сандық шығымы 80%-ға дейінгі жаңа бимолекулалық және кетоамидтік туындылар синтезделді. Молекулалық докинг әдісімен табиғи қосылыстар мен олардың туындыларының SARS-Cov-2 қатысты «құрылым-белсенділік» өзара байланысы зерттелді. *In silico* жағдайында алынған нәтижелер сесквитерпенді  $\gamma$ -лактондар мен олардың туындылары SARS-Cov-2 спайк-ақуызы мен протеазаларын, сондай-ақ ангиотензин-түрлендіретін фермент 2 тежейтінін көрсетті. Анықталған молекулалар олардың негізінде вирусқа қарсы белсенділігі бар жаңа дәрілік заттарды жасау үшін кандидаттар ретінде қарастырылуы мүмкін.

**Түйінді сөздер:** сесквитерпенді  $\gamma$ -лактондар, флавоноидтар, алкалоидтар, бимолекулалық және кетоамидтік қосылыстар синтезі, молекулалық докинг, SARS-Cov-2, вирусқа қарсы белсенділік.

**Abstract**

**PLANT SUBSTANCES AS POTENTIAL SOURCE OF ORIGINAL  
ANTI-VIRUS AGENTS**

**S.M. Adekenov**

JSC “International Research and Production Holding “Phytochemistry”, Karaganda,  
Kazakhstan  
E-mail: info@phyto.kz

This article summarizes the literature data and the results of our own studies on the search for antiviral compounds based on terpenoids, flavonoids, alkaloids.

New bimolecular and ketoamide derivatives based on sesquiterpene  $\gamma$ -lactones arglabin, grossheimin and  $\alpha$ -santonin were synthesized in quantitative yields up to 80%. The molecular docking method was used to study the “structure-activity” relationship of natural compounds and their derivatives in relation to SARS-Cov-2. The results obtained *in silico* demonstrated that sesquiterpene  $\gamma$ -lactones and their derivatives inhibit the SARS-Cov-2 spike protein and proteases, as well as the angiotensin-converting enzyme 2. The identified molecules can be considered as candidates for the development of new drugs with antiviral activity on their basis.

**Key words:** sesquiterpene  $\gamma$ -lactones, flavonoids, alkaloids, synthesis of bimolecular and ketoamide compounds, molecular docking, SARS-Cov-2, antiviral activity.

## References

1. Nevinsky G.A., Akhmetova S.B., Adekenov S.M. On the question of studying the antiviral activity of sesquiterpene lactone arglabin. *Russian Biotherapeutic Journal*, **2005**, 4(2), 45-46. file:///D:/Disk%20C/Downloads/k-voprosu-izucheniya-antivirusnoy-aktivnosti-seskviterpenovogo-laktona-arglabin.pdf (In Russ.).
2. Turmagambetova A.S., Zaitseva I.A., Omirtaeva E.S., Sokolova N.S., Bogoyavlensky A.P., Atazhanova G.A., Mukusheva G.K., Adekenov S.M., Berezin V.E. Vegetable terpenoids as the basis for creating new antiviral drugs. *News of science of Kazakhstan*, **2018**, 137, 57-65. (In Russ.).
3. Berezin V.E., Bogoyavlensky A.P., Tolmacheva V.P., Kulyasov A.T., Kulmagambetova E.A., Pribytkova L.N., Adekenov S.M. Antiviral activity of flavonoids and sesquiterpene lactones. In sb.: Search and creation of methods for obtaining phytopreparations. Almaty, **1997**, 335-340. (In Russ.).
4. Yu M.-S., Lee J., Lee J. M., Kim Y., Chin Y.-W., Jee J.-G., Keum Y.-S., Jeong Y.-J. Identification of myricetin and scutellarein as novel chemical inhibitors of the SARS coronavirus helicase, nsP13. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2012**, 22(12), 4049-4054. DOI: 10.1016/j.bmcl.2012.04.081
5. Jo S., Kim S., Shin D.H., Kim M.-S. Inhibition of SARS-CoV 3CL protease by flavonoids. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, **2019**, 35(1), 145-151. DOI: 10.1080/14756366.2019.1690480
6. Liu H., Ye F., Sun Q., Liang H., Li C., Li S., Lu R., Huang B., Tan W., Lai L. Scutellaria baicalensis extract and baicalein inhibit replication of SARS-CoV-2 and its 3C-like protease *in vitro*. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, **2021**, 36(1), 497-503. DOI: 10.1080/14756366.2021.1873977
7. Bondarenko S.P., Frasinuk M.S., Vinogradova V.I., Khilya V.P. Synthesis of cytosine derivatives of flavonoids. 2. Aminomethylation of 7-hydroxyisoflavones. *Chemistry of Natural Compounds*, **2011**, 47(4), 604-607. DOI: 10.1007/s10600-011-0006-2
8. Özkan H., Adem Ş. Synthesis, Spectroscopic Characterizations of Novel Norcantharimides, Their ADME Properties and Docking Studies Against COVID-19 M<sup>Pro</sup>. *Chemistry Select*, **2020**, 5(18), 5422-5428. DOI: 10.1002/slct.202001123
9. Alshammari M.B., Ramadan M., Aly A.A., El-Sheref E.M., Bakht M.A., Ibrahim M.A.A., Shawky A.M. Synthesis of potentially new Schiff bases of N-substituted-2-quinolonylacetylhydrazides as anti-Covid-19. *Journal of Molecular Structure*, **2020**, 1230(129649). DOI: 10.1016/j.molstruc.2020.129649
10. Verma V.A., Saundane A.R., Meti R.S., Vennapu D.R. Synthesis of novel indolo[3,2-c]isoquinoline derivatives bearing pyrimidine, piperazine rings and their biological evaluation and docking studies against COVID-19 virus main protease. *Journal of Molecular Structure*, **2021**, 1229(129829). DOI: 10.1016/j.molstruc.2020.129829
11. 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  $\alpha$ -ketoamide inhibitors. *Science*, **2020**, 368(6489), 409-412. DOI: 10.1126/science.abb3405

## ***Ғылыми жарияланымдардың этикасы***

Редакциялық алқа және "Қазақстанның химия журналы" ғылыми журналының (бұдан әрі – Журнал) бас редакторы "Жарияланымдар жөніндегі этика комитеті" ([Committee on Publication Ethics – COPE](http://publicationethics.org/about)) (<http://publicationethics.org/about>), "Еуропалық ғылыми редакторлар қауымдас­тығы" (European Association of Science Editors – EASE) (<http://www.ease.org.uk>) және "Ғылыми жарияланымдар әдеби жөніндегі комитеттің" (<http://publicet.org/code/>) қабылданған халықаралық стандарттарды ұстанады.

Баспа қызметіндегі әділетсіз тәжірибені болдырмау мақсатында (плагиат, жалған ақпаратты ұсыну және т.б.) және ғылыми жарияланымдардың жоғары сапасын қамтамасыз ету, автордың алған ғылыми нәтижелерін жұртшылықпен тану мақсатында редакциялық кеңестің әрбір мүшесі, автор, рецензент, сондай-ақ баспа процесіне қатысатын мекемелер этикалық стандарттарды, нормалар мен ережелерді сақтауға және олардың бұзылуын болдырмау үшін барлық шараларды қабылдауға міндетті. Осы процеске қатысушылардың барлығының ғылыми жарияланым эти­касы ережелерін сақтауы авторлардың зияткерлік меншік құқықтарын қамтамасыз етуге, басылым сапасын арттыруға және авторлық материалдарды жеке тұлғалар­дың мүддесі үшін заңсыз пайдалану мүмкіндігін болдырмауға ықпал етеді.

Редакцияға келіп түскен барлық ғылыми мақалалар міндетті түрде екі жақты шолудан өтеді. Журнал редакциясы мақаланың журнал профиліне, ресімдеу та­лаптарына сәйкестігін белгілейді және оны қолжазбаның ғылыми құндылығын айқындайтын және мақала тақырыбына неғұрлым жақын ғылыми мамандан­дырулары бар екі тәуелсіз рецензент – мамандарды тағайындайтын журналдың жауапты хатшысының бірінші қарауына жібереді. Мақалаларды рецензиялауды редакциялық кеңес және редакциялық алқа мүшелері, сондай-ақ басқа елдердің шақырылған рецензенттері жүзеге асырады. Мақалаға сараптама жүргізу үшін бел­гілі бір рецензентті таңдау туралы шешімді Бас редактор қабылдайды. Рецензиялау мерзімі 2-4 аптаны құрайды, бірақ рецензенттің өтініші бойынша ол ұзартылуы мүмкін.

**Редакция мен рецензент** қарауға жіберілген жарияланбаған материалдардың құпиялылығын сақтауға кепілдік береді. Жариялау туралы шешімді журналдың редакциялық алқасы рецензиялаудан кейін қабылдайды. Қажет болған жағдайда қолжазба авторларға рецензенттер мен редакторлардың ескертулері бойынша пысықтауға жіберіледі, содан кейін ол қайта рецензияланады. Редакция этика ере­желерін бұзған жағдайда мақаланы жариялаудан бас тартуға құқылы. Егер ақпа­ратты плагиат деп санауға жеткілікті негіз болса, жауапты редактор жариялауға жол бермеуі керек.

**Авторлар** редакцияға ұсынылған материалдардың жаңа, бұрын жарияланбаған және түпнұсқа екендігіне кепілдік береді. Авторлар ғылыми нәтижелердің сенімді­лігі мен маңыздылығына, сондай-ақ ғылыми этика қағидаттарын сақтауға, атап айтқанда, ғылыми этиканы бұзу фактілеріне жол бермеуге (ғылыми деректерді тұ­жырымдау, зерттеу деректерін бұрмалауға әкелетін бұрмалау, плагиат және жалған тең авторлық, қайталау, басқа адамдардың нәтижелерін иемдену және т. б.) жауап­ты болады.

Мақаланы редакцияға жіберу авторлардың мақаланы (түпнұсқада немесе басқа тілдерге немесе басқа тілдерге аударылған) басқа журналға(журналдарға) берме-

генін және бұл материал бұрын жарияланбағанын білдіреді. Әйтпесе, мақала авторларға авторлық құқықты бұзғаны үшін мақаланы қабылдамау туралы ұсыныспен дереу қайтарылады. Басқа автор жұмысының 10 пайызынан астамын оның авторлығын және дереккөзге сілтемесіз сөзбе-сөз көшіруге жол берілмейді. Алынған фрагменттер немесе мәлімдемелер автор мен бастапқы көзді міндетті түрде көрсете отырып жасалуы керек. Шамадан тыс көшіру, сондай-ақ кез-келген нысандағы плагиат, оның ішінде рәсімделмеген дәйексөздер, өзгерту немесе басқа адамдардың зерттеулерінің нәтижелеріне құқықтар иемдену этикалық емес және қолайсыз. Зерттеу барысына қандай да бір түрде әсер еткен барлық адамдардың үлесін мойындау қажет, атап айтқанда, мақалада зерттеу жүргізу кезінде маңызды болған жұмыстарға сілтемелер ұсынылуы керек. Қосалқы авторлардың арасында зерттеуге қатыспаған адамдарды көрсету болмайды.

Егер жұмыста қате табылса, редакторға тез арада хабарлау керек және бірге түзету туралы шешім қабылдау керек.

Қолжазбаны жариялаудан бас тарту туралы шешім рецензенттердің ұсынымдарына сәйкес редакциялық алқа отырысында қабылданады. Редакциялық алқаның шешімімен жариялауға ұсынылмаған мақала қайта қарауға қабылданбайды. Жариялаудан бас тарту туралы хабарлама авторға электрондық пошта арқылы жіберіледі.

Редакциялық алқа мақаланы жариялауға жіберу туралы шешім қабылдағаннан кейін редакция бұл туралы авторға хабарлайды және жариялау мерзімін көрсетеді. Рецензиялардың түпнұсқалары журналдың редакциясында 3 жыл бойы сақталады.

## *Этика научных публикаций*

**Редакционная коллегия и главный редактор научного журнала «Химический журнал Казахстана» (далее – Журнал) придерживаются принятых международных стандартов «Комитета этики по публикациям» ([Committee on Publication Ethics – COPE](http://publicationethics.org/about)) (<http://publicationethics.org/about>), «Европейской ассоциации научных редакторов» (European Association of Science Editors – EASE) (<http://www.ease.org.uk>) и «Комитета по этике научных публикаций» (<http://publicet.org/code/>).**

Во избежание недобросовестной практики в публикационной деятельности (плагиат, изложение недостоверных сведений и др.) и в целях обеспечения высокого качества научных публикаций, признания общественностью, полученных автором научных результатов, каждый член редакционного совета, автор, рецензент, а также учреждения, участвующие в издательском процессе, обязаны соблюдать этические стандарты, нормы и правила и принимать все меры для предотвращения их нарушений. Соблюдение правил этики научных публикаций всеми участниками этого процесса способствует обеспечению прав авторов на интеллектуальную собственность, повышению качества издания и исключению возможности неправомерного использования авторских материалов в интересах отдельных лиц.

Все научные статьи, поступившие в редакцию, подлежат обязательному двойному слепому рецензированию. Редакция Журнала устанавливает соответствие статьи профилю Журнала, требованиям к оформлению и направляет ее на первое рассмотрение ответственному секретарю Журнала, который определяет научную ценность рукописи и назначает двух независимых рецензентов – специалистов, имеющих наиболее близкие к теме статьи научные специализации. Рецензирование статей осуществляется членами редакционного совета и редакционной коллегии, а также приглашенными рецензентами других стран. Решение о выборе того или иного рецензента для проведения экспертизы статьи принимает главный редактор. Срок рецензирования составляет 2-4 недели, но по просьбе рецензента он может быть продлен.

**Редакция и рецензент** гарантируют сохранение конфиденциальности неопубликованных материалов присланных на рассмотрение работ. Решение о публикации принимается редакционной коллегией Журнала после рецензирования. В случае необходимости рукопись направляется авторам на доработку по замечаниям рецензентов и редакторов, после чего она повторно рецензируется. Редакция оставляет за собой право отклонить публикацию статьи в случае нарушения правил этики. Ответственный редактор не должен допускать к публикации информацию, если имеется достаточно оснований полагать, что она является плагиатом.

**Авторы** гарантируют, что представленные в редакцию материалы являются новыми, ранее неопубликованными и оригинальными. Авторы несут ответственность за достоверность и значимость научных результатов, а также соблюдение принципов научной этики, в частности, недопущение фактов нарушения научной этики (фабрикация научных данных, фальсификация, ведущая к искажению исследовательских данных, плагиат и ложное соавторство, дублирование, присвоение чужих результатов и др.)

Направление статьи в редакцию означает, что авторы не передавали статью (в оригинале или в переводе на другие языки или с других языков) в другой журнал(ы)

и что этот материал не был ранее опубликован. В противном случае статья немедленно возвращается авторам с рекомендацией отклонить статью за нарушение авторских прав. Не допускается дословное копирование более 10 процентов работы другого автора без указания его авторства и ссылок на источник. Заимствованные фрагменты или утверждения должны быть оформлены с обязательным указанием автора и первоисточника. Чрезмерные заимствования, а также плагиат в любых формах, включая неоформленные цитаты, перефразирование или присвоение прав на результаты чужих исследований, неэтичны и неприемлемы. Необходимо признавать вклад всех лиц, так или иначе повлиявших на ход исследования, в частности, в статье должны быть представлены ссылки на работы, которые имели значение при проведении исследования. Среди соавторов недопустимо указывать лиц, не участвовавших в исследовании.

Если обнаружена ошибка в работе, необходимо срочно уведомить редактора и вместе принять решение об исправлении.

Решение об отказе в публикации рукописи принимается на заседании редакционной коллегии в соответствии с рекомендациями рецензентов. Статья, не рекомендованная решением редакционной коллегии к публикации, к повторному рассмотрению не принимается. Сообщение об отказе в публикации направляется автору по электронной почте.

После принятия редколлегией Журнала решения о допуске статьи к публикации редакция информирует об этом автора и указывает сроки публикации. Оригиналы рецензий хранятся в редакции Журнала в течение 3 лет.

---

---

### *Ethics of scientific publications*

**The editorial board and editor-in-chief of the scientific journal “Chemical Journal of Kazakhstan” (hereinafter - the Journal) adhere to the accepted international standards of “the Committee on Publication Ethics” (COPE) (<http://publicationethics.org/about>), “European Association of Science Editors – EASE” (<http://www.ease.org.uk>) and “Committee on the Ethics of Scientific Publications” (<http://publicet.org/code/>).**

Public recognition of the scientific results obtained by the author, each member of the editorial board, author, reviewer, as well as institutions involved in the publishing process is obliged to comply with ethical standards, norms, and rules and take all measures to prevent violations thereof. This is needed to avoid unfair practice in publishing activities (plagiarism, presentation of false information, etc.) and to ensure the high quality of scientific publications. Compliance with the rules of ethics of scientific publications by all participants in this process contributes to ensuring the rights of authors to intellectual property, improving the quality of the publication, and excluding the possibility of illegal use of copyright materials in the interests of individuals.

All scientific articles submitted to the editorial office are subject to mandatory double-blind review. The editorial board of the Journal establishes the correspondence of the article to the profile of the Journal, the requirements for registration and sends it for the first consideration to the executive secretary of the Journal, who determines the scientific value of the manuscript and appoints two independent reviewers - specialists who have scientific specializations closest to the topic of the article. Reviewing of articles is carried out by members of the editorial board and editorial board, as well as invited reviewers from other countries. The decision on choosing a reviewer for the examination of the article is made by the editor-in-chief. The review period is 2-4 weeks, but it can be extended at the request of the reviewer.

**The editorial board and the reviewer** guarantee the confidentiality of unpublished materials sent for consideration. The decision on publication is made by the editorial board of the Journal after reviewing. The manuscript is sent to the authors for revision based on the comments of reviewers and editors if necessary. After which, it is re-reviewed. The editors reserve the right to reject the publication of an article in case of a violation of the rules of ethics. The executive editor should not allow information to be published if there are sufficient grounds to believe that it is plagiarism.

**The authors** guarantee that the submitted materials to the editorial office are new, previously unpublished, and original. Authors are responsible for the reliability and significance of scientific results, as well as adherence to the principles of scientific ethics, in particular, the prevention of violations of scientific ethics (fabrication of scientific data, falsification leading to distortion of research data, plagiarism, and false co-authorship, duplication, appropriation of other people's results, etc.).

The submission of an article to the Editorial Board means that the authors did not transmit the article (in original or translation into other languages or from other languages) to another journal (s), and this material has not been previously published. Otherwise, the article is immediately returned to the authors with a recommendation to reject the article for copyright infringement. Verbatim copying of more than 10 percent of another author's work is not allowed without indicating his authorship and links to the source. Borrowed fragments or statements must be made with the obligatory indication of

the author and the source. Excessive borrowing as well as plagiarism in any form, including unofficial quotations, paraphrasing, or appropriation of rights to the results of other people's research, is unethical and unacceptable. It is necessary to recognize the contribution of all persons, who in one way or another influenced the course of the research in particular the article, should contain references to works that were of importance in the conduct of the research. Among the co-authors, it is inadmissible to indicate persons who did not participate in the study.

If an error is found in work, it is necessary to notify the editor and together make a decision on the correction.

The decision to refuse publication of the manuscript is made at a meeting of the editorial board by the recommendations of the reviewers. An article not recommended for publication by the decision of the editorial board is not accepted for reconsideration. The refusal to publish is sent to the author by e-mail.

After the editorial board of the Journal decides on the admission of the article for publication, the editorial board informs the author about it and indicates the terms of publication. The originals of the reviews are kept in the editorial office for three years.



Технический секретарь *К. Д. Мустафинов*

Верстка на компьютере *Д. Н. Калкабековой*

Подписано в печать 27.09.2021.

Формат 70x100<sup>1</sup>/<sub>16</sub>. 9,5 п.л. Бумага офсетная. Тираж 500.