Journal of Chemistry of Goods and Traditional Medicine

J Chem Good Trad Med, Volume 1, Issue 5, 2022 Chemistry of Goods

# ARTESUNATNING YANGI FERROTSENLI HOSILALARINI OLISH

# ПОЛУЧЕНИЕ НОВЫХ ФЕРРОЦЕНПРОИЗВОДНЫХ АРТЕСУНАТА

# PREPARATION OF NEW FERROCENE DERIVATIVES OF ARTESUNATE

***Obidjon Shaxabidinovich Abdulloyev,*** *Andijon davlat universiteti*
*Kimyo kafedrasi dotsenti, kimyo fanlari doktori (DSc), O‘zbekiston “Tabobat” Akademiyasi a’zosi*
***Ibrohimjon Rahmonovich Asqarov,*** *Andijon davlat universiteti*
*Kimyo kafedrasi professori, kimyo fanlari doktori, O‘zbekistonda xizmat ko‘rsatgan ixtirochi, O‘zbekiston TABOBAT Akademiyasi raisi*
***Shaxobidin Xasanboyevich Abdulloyev,*** *Andijon davlat universiteti*
*Kimyo fanlari doktori, Kimyo kafedrasi professori, O'zbekiston "TABOBAT" Akademiyasi a'zosi*
***Sharifa Akramovna Matamirova,*** *Andijon davlat universiteti*
*Kimyo kafedrasi erkin tadqiqotchisi*

DOI: https://doi.org/10.55475/jcgtm/vol1.iss5.2022.103

***Annotatsiya.*** *Esterifikatsiya reaktsiyasidan foydalanib, ba'zi ferrosen spirtlarining 3 ta yangi ferrosen tutgan artesunat efirlari sintez qilindi, ularning tarkibi va tuzilishi $^{1}H$ va $^{13}C$ YaMR spektroskopiya ma'lumotlari bilan tasdiqlandi. Mahsulotlarning ratsemik aralashmasidagi ((1S)-1-ferrosenil)-etilartesunat ulushining ((1R)-1-ferrosenil)-etilartesunat ulushiga nisbatan ortishi Artesunat bilan (1R)-1-ferroseniletanolning esterifikatsiya reaktsiyasi boshqa spirt antipodiga qaraganda qiyinroq davom etishini ko'rsatadi.*

***Аннотация.*** *Синтезированы 3 новых сложных эфира некоторых ферроценилсодержащих спиртов с артесунатом, состав и структура которых проанализированы с помощью спектроскопии ЯМР $^{1}H$ и $^{13}C$. Повышение доли ((1S)-1-ферроценил)-этилартесуната в рацемической смеси продукта до 94,1% по сравнении с долей (1S)-1-ферроценилэтанола, равной 75 % в исходном рацемате показывает, что реакция этерификации (1R)-1-ферроценилэтанола с артесунатом протекает труднее, чем с другим антиподом спирта.*

***Annotation.*** *Three new esters of some ferrocenyl-containing alcohols with artesunate were synthesized, the composition and structure of which were analyzed using $^{1}H$ and $^{13}C$ NMR spectroscopy. An increase in the proportion of ((1S)-1-ferrocenyl)-ethylartesunate in the racemic mixture of the product to 94.1% compared with the proportion of (1S)-1-ferrocenylethanol equal to 75% in the original racemate shows that the esterification reaction (1R)-1 -ferrocenylethanol with artesunate is more difficult than with another antipode of alcohol.*

***Kalit so'zlar:*** *Artemizinin, artesunat, ferrosenilmetanol, ferrosniletanol, ferrosenilmetilartesunat, ferrosniletilartesunat, sintez, YaMR spektri, optik izomer.*

***Ключевые слова:*** *Артемизинин, артесунат, ферроценилметанол, ферроценилэтанол, ферроценилметилартесунат, ферроценилэтилартесунат, синтез, спектр ЯМР, оптический изомер.*

***Keywords:*** *Artemisinin, artesunate, ferrocenylmethanol, ferrocenylethanol, ferrocenylmethylartesunate, ferrocenylethylartesunate, synthesis, NMR spectrum, optical isomer.*

**Kirish.** Ferrosen sendvichga o‘xshash tuzilish bilan ajralib turadi va turli xil farmakologik xususiyatlarni, jumladan saratonga qarshi [1, 2], bakteritsid [3, 4], fungitsid [5, 6] va antimalarial [7, 8] faolliklarni namoyon qilishi bilan yangi dori vositalarini kashf etishda muhim o‘rin tutadi.

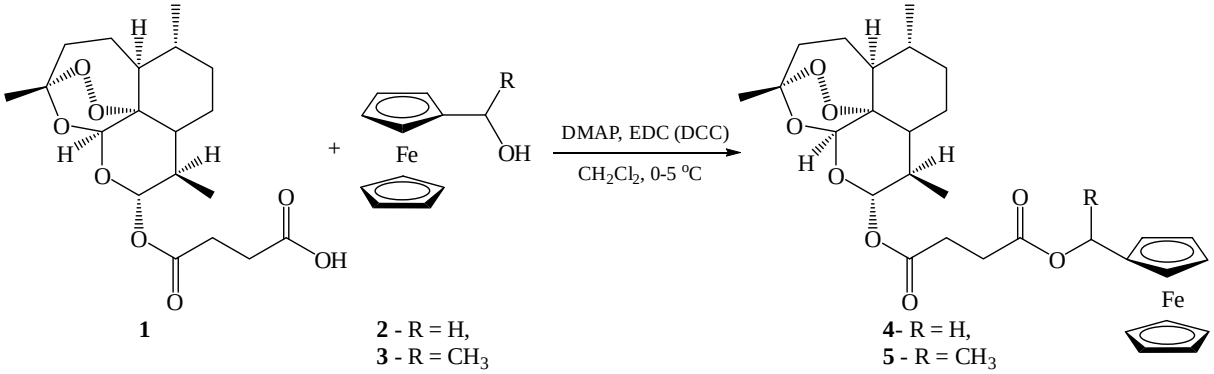
Gibrid molekulalar dori-darmonlarga chidamli organizmlarga qarshi yuqori faollikni namoyon qilish qobiliyatiga ega deb hisoblangan, chunki ular bir nechta ta'sir mexanizmlariga ega bo'lishi mumkin [9, 10]. So'nggi yillarda ko'plab ferrotsen gibrid hosilalari sintez qilindi va ularning ba'zilari *in vitro* sharoitda antiplazmodial va *in vivo* sharoitda antimalarial yuqori faollikka ega ekanligi aniqlandi.

Peroksid tutgan seskviterpen lakton saqlovchi artemizinin va uning yarim sintetik hosilalari yuqori klinik antimalarial faollik va xavfsizlikka ega [11, 12]. Artemizinin asosidagi kombinatsiyalangan terapiya (ACT) asoratlanmagan *P. falciparum* bezgagini, shu jumladan preparatlarga chidamli bezgakni davolashda muhim ahamiyat va 95 % dan ortiq umumiy samaradorlika ega [13, 14]. *P. falciparum* bezgagida artemizinin va boshqa dori vositalariga ham qarshilikning paydo bo'lishi ACT ning kelajakdagi samaradorligini xavf ostiga qo'yadi [15, 16].

Artemizinin hosilalaridagi peroksid ko'prikli seskviterpen lakton qismlari gem molekulasidagi temir ioni ($Fe^{2+}$) ishtirokida parchalanib, faol erkin radikallarni hosil qiladi. Ushbu erkin radikallar turli xil parazit molekulalarini kimyoviy jihatdan o'zgartirishi va ingibirlashi natijasida parazitning o'limiga olib keladi [17, 18]. Demak, ferrotsenni artemizinin bilan bog'lash bezgakka, saratonga qarshi yuqori faollikka ega yangi preparatlar olish imkonini beradi.

**Natijalar muhokamasi.** Ferrotsenning ayrim alifatik va aromatik spirtlari sintezi adabiyotlarda [19, 20] keltirilgan. Ferrotsendan ayrim karbon kislotalar va spirtlar sintezi avvalgi ishlarimizda keltirilgan [21, 22].

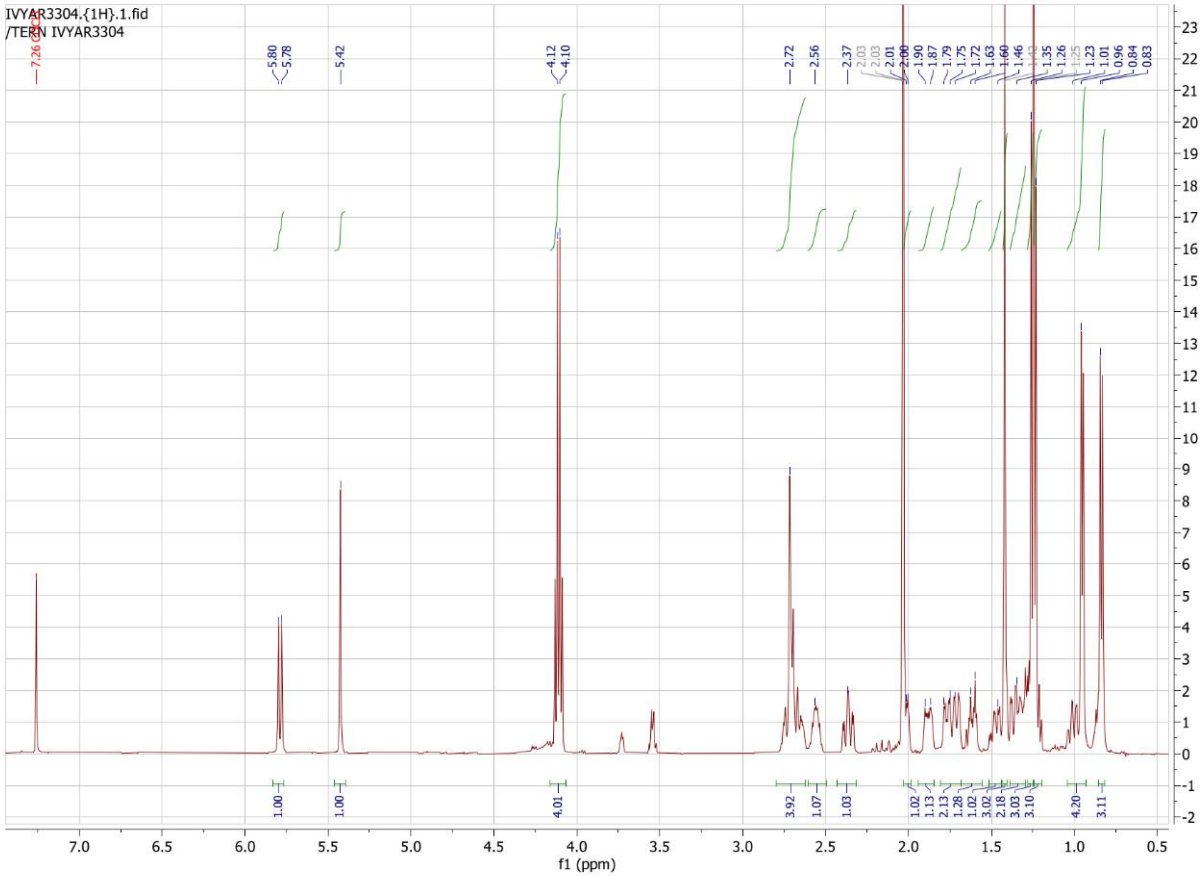
Artemizinin va ferrotsen yuqori biologik faollikni namoyon qiluvchi birikmalar bo'lib, ularninng alohida va o'zaro hosilalari boshlang'ich birikmalariga nisbatan kuchli faollik namoyon etadi. Shularni hisobga olib tadqiqot davomida artesunatning tarkibida ferrotsenil saqlovchi ayrim spirt va fenollar bilan reaksiyasi o'tkazildi hamda murakkab efirlari olindi [23]. Sintez quyidagi sxema asosida olib borildi:



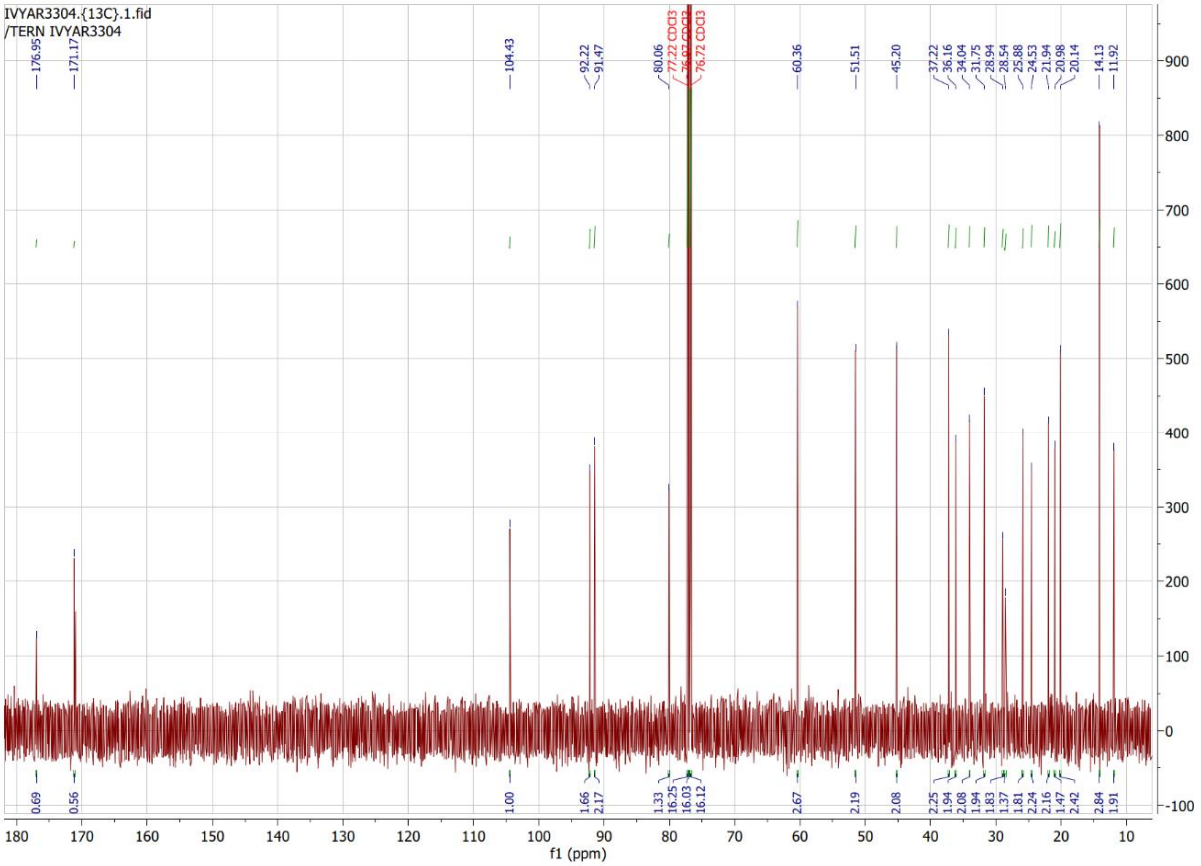

**1** **2** - R = H, **3** - R = $CH_3$ **4**- R = H, **5** - R = $CH_3$

1-rasm. Artesunatning ferrotsenli hosilalari sintezi sxemasi.

Artesunat va ferrotsenil spirtlar o'rtasidagi reaksiya yumshoq sharoitda, suvsiz dixlormetanda EDCI yoki DCC suv tortib oluvchi agentlar, DMAP katalizatorligida amalga oshirildi. **1** va **2** reaksiyasi 10-12 soat davomida olib borilganda mahsulot (ferrotsenil)metil ((3*R*,5a*S*,6*R*,8a*S*,9*R*,10*R*,12*R*,12a*R*)-3,6,9-trimetildekagidro-12H-3,12-epoksi[1,2]dioksepino[4,3-*i*]izoxromen-10-il) suksinat (**4**) unumi 76 % ni tashkil etdi. **4** ning $^{1}H$ YaMR spektrida (2-rasm) 5.80-5.78, 5.42 m.u. sohalardagi artemizinin peroksilakton xalqasining N-10 va N-12 protonlariga xos, 4.16-4.07 m.u. sohasida yangi ferrotsen xalqasi protonlariga xos signallarning hosil bo'lishi murakkab efir hosil bo'lganligidan darak beradi. $^{13}C$ YaMR spektri (3-rasm) tahlil qilinganda 60.36 m.u. da ferrotsen siklopentadienil xalqasi uglerodlari, 14,13 m.u. sohada yangi - $CH_2$- uglerodiga xos signallarning paydo bo'lishi ham **4** ning tuzilishini tasdiqlaydi.

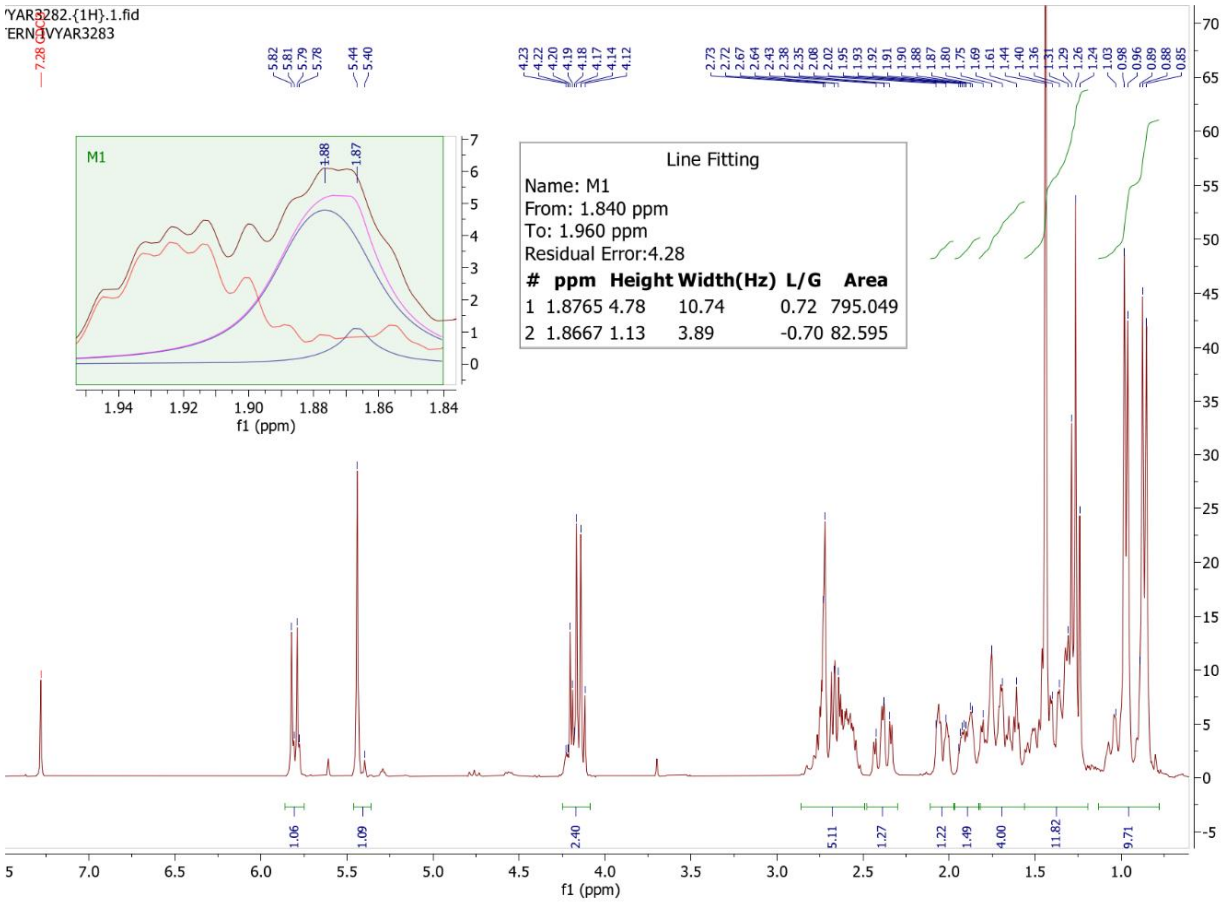



2-rasm. **4** ning $^{1}$H YaMR spektri




3-rasm. **4** ning $^{13}$C YaMR spektri.

**3** ning artesunat bilan reaksiyasi 2 xil usulda olib borildi. 1-usulda suv tortib oluvchi sifatida EDCI dan foydalanib, 45 % unum bilan (1-ferrotsenil)etil ((3*R*,5a*S*,6*R*,8a*S*,9*R*,10*R*,12*R*,12a*R*)-3,6,9-trimetildekagidro-12H-3,12-epoksi[1,2]dioksepino[4,3-*i*]izoxromen-10-il) suksinat (**5**) optik izomerlar aralashmasi olindi. 2-usulda DCC dan foydalanilganda reaksiya unumi 31 % ni tashkil etdi. Reaksiya uchun olingan **3** (1R)-1-ferrotseniletanol (**3a**) va (1S)-1-ferrotseniletanol (**3b**) optik izomerlarning rasemati bo‘lgani uchun mahsulot **5** ham optik izomerlar aralashtasidan iborat. Enantiomerlarning miqdoriy nisbatini $^{1}$N YaMR spektridagi signallarning yuzasi nisbatidan hisoblab chiqarildi (4-rasm). Rasmdan 1.90-1.84 m.u. sohadagi ferrotseniletanol gidroksil guruhi bog‘langan - CH- protoniga tegishli singlet signal ikkilanganini ko‘rish mumkin (rasmda alohida kattalashtirib ko‘rsatilgan). Signal cho‘qqilarining yuzasi nisbati (795.049 : 82.595) dan ((1S)-1-ferrotsenil)etil artesunat (**5b**) va ((1R)-1-ferrotsenil)etil artesunat (**5a**) miqdoriy nisbati 9,626 : 1 nisbatni ya’ni **5b** ning aralashmadagi ulushi 90,6 % ga teng ekanligi kelib chiqadi. 1-Ferrotseniletanol **3** sintezida [21] **3b** ning enantiomerlar aralashmasidagi ulushi 75 % ni tashkil etgani hisobga olinsa, **3a** ning reaksiyaga kamroq kirishgani kelib chiqadi.




4-rasm. **5** ning $^{1}$H YaMR spektri.

**Tajriba qism.**

*Erituvchilar:* metilen xlorid, dietil efir, geksan, etilasetat (EA) ishlatilishidan oldin haydab tozalandi.

*Reaktivlar:* $Na_2SO_4$, $MgSO_4$, ferrotsen, artesunat, 1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)karbodiimid (EDC), 4-dimetilaminopiridin (DMAP), N,N'-disiklokarbodiimid (DCC) tijoriy yetkazib beruvchilardan sotib olingan va oldindan tozalanmagan holda ishlatilgan.

*Qo'llanilgan metodlar.* $^{1}$H YaMR spektrlar Bruker AM300 rusumli YaMR-spektrometrda 300,13 MGs, $^{13}$S esa 75,4 MGs 300 K sharoitda o'lchandi. Erituvchi sifatida $CDCl_3$ ishlatildi. YaMR-spektrlar Mestrenova 14.2 dasturida tahlil qilindi.

*Kvant-kimyoviy hisoblashlar* "Gaussian 09" dasturlash paketi DFT/B3LYP gibrid metodining ccpvdz (correlation-consistent polarized valence double-zeta) bazisida amalga oshiirildi [24].

*Xromatografik metodlar.* TSX-analiz Macherey-Nagel (DC-Fertigfolien Alugram Xtra Sil G/$UV_{254}$) xromatografik plastinkalar yordamida amalga oshirildi. Kolonkali xromatografiya uchun (0.060-0.200 mm, 60A, CAS 7631-86-9) silikageldan foydalanildi.

**Ferrotsenilmetil artesunat sintezi**

Argon atmosferasi ostida kolbada 10 ml $CH_2Cl_2$ da 384 mg (1 mmol) **1** [25] eritib, unga 229,4 mg (1,2 mmol) 1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)karbodiimid (EDC), 146,6 mg (1,2 mmol) 4-dimetilaminopiridin (DMAP) qo'shib muz hammomida 0 $^{o}$C gacha sovitildi. So'ngra reaksion aralashmaga 259,2 mg (1,2 mmol) ferrotsenilmetanol (**2**) qo'shib sekin-asta xona haroratiga keltirildi va bir kechaga aralashtirilgan holatda qoldirildi. Reaksion aralashmani 3 marta 20 ml dan NaCl eritmasi bilan yuvildi. Suvli qism 3 marta 10 ml dan $CH_2Cl_2$ bilan yuvildi va organik qismlar

birlashtirilib, $Na_2SO_4$ da quritildi hamda erituvchi vakuumda bug‘latildi. Qo‘ng‘ir moysimon qoldiqdan kolonkali xromatografiya usulida EtOAc/geksan (1:10) elyuenti yordamida 441 mg (76 %) (ferrotsenil)metil ((3*R*,5a*S*,6*R*,8a*S*,9*R*,10*R*,12*R*,12a*R*)-3,6,9-trimetildekagidro-12H-3,12-epoksi[1,2]dioksepino[4,3-*i*]izoxromen-10-il) suksinat (**4**) ajratib olindi.

$^1$H YaMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.80-5.78 (d, 1H, H-10), 5.42 (s, 1H, H-12), 4.16-4.07 (m, 4H), 2.80-2.64 (m, 4H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.43-2.31 (m, 1H), 2.03-1.98 (m, 1H), 1.94-1.85 (m, 1H), 1.81-1.69 (m, 2H), 1.67-1.58 (m, 1H), 1.52-1.44 (m, 1H), 1.43-1.40 (m, 3H), 1.39-1.30 (m, 2H), 1.28-1.25 (s, 3H), 1.24-1.20 (m, 3H), 1.04-0.93 (m, 4H), 0.85-0.81 (d, 3H).

$^{13}$C YaMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 176.95, 171.17, 104.43, 92.22, 91.47, 80.06, 60.36, 51.51, 45.20, 37.22, 36.16, 34.04, 31.75, 28.93, 28.54, 25.88, 24.53, 21.94, 20.14, 14.13, 11.92.

*(1-ferrotsenil)etil artesunat sintezi (1-usul).* Argon atmosferasi ostida kolbada 10 ml $CH_2Cl_2$ da 384 mg (1 mmol) artesunat (**1**) eritib, unga 229,4 mg (1,2 mmol) EDCI, 146,6 mg (1,2 mmol) DMAP qo‘shib muz hammomida 0 $^oS$ gacha sovitildi. So‘ngra reaksion aralashmaga 276 mg (1,2 mmol) 1-ferrotseniletanol (**3**) qo‘shib sekin-asta xona haroratiga keltirildi va bir kechaga aralashtirilgan holatda qoldirildi. Reaksion aralashmani 3 marta 20 ml dan NaCl eritmasi bilan yuvildi. Suvli qism 3 marta 10 ml dan $CH_2Cl_2$ bilan yuvildi va organik qismlar birlashtirilib, $Na_2SO_4$ da quritildi hamda erituvchi vakuumda bug‘latildi. Qo‘ng‘ir moysimon qoldiqdan kolonkali xromatografiya usulida EtOAc/geksan (1:10) elyuenti yordamida 268,7 mg (45 %) (1-ferrotsenil)etil ((3*R*,5a*S*,6*R*,8a*S*,9*R*,10*R*,12*R*,12a*R*)-3,6,9-trimetildekagidro-12H-3,12-epoksi[1,2]dioksepino[4,3-*i*]izoxromen-10-il) suksinat (**5**) enantiomerlar aralashmasi ajratib olindi.

$^1$H YaMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.86-5.75 (d, 1H, H-10), 5.46-5.36 (m, 1H, H-12), 4.25-4.09 (m, 2H), 2.86-2.49 (m, 5H), 2.48-2.30 (m, 1H), 2.11-1.97 (m, 1H), 1.97-1.82 (m, 1H), 1.83-1.56 (m, 4H), 1.56-1.19 (m, 12H), 1.13-0.78 (m, 10H)

*(1-ferrotsenil)etil artesunat sintezi (2-usul).* Argon atmosferasi ostida 576 mg (1,5 mmol) **1** ning 8 ml $CH_2Cl_2$ dagi eritmasiga 375 mg **3**, 122 mg (1 mmol) DMAP, 618 mg (3 mmol) N,N’-disiklokarbodiimid (DCC) qo‘shib aralashtirgan holatda bir kechaga qoldirildi. So‘ngra reaksion aralashmadagi cho‘kma filtrlanib, erituvchi vakuumda uchirildi. Qo‘ng‘ir moysimon qoldiqdan kolonkali xromatografiya usulida EtOAc/geksan (1:20) elyuenti yordamida 277,3 mg (31 %) **5** ajratib olindi.

**Xulosa.** Esterifikatsiya reaktsiyasidan foydalanib, ba'zi ferrosen spirtlarining 3 ta yangi ferrosen tutgan artesunat efirlari sintez qilindi, ularning tarkibi va tuzilishi $^1$H va $^{13}$C YaMR spektroskopiya ma'lumotlari bilan tasdiqlandi. Mahsulotlarning ratsemik aralashmasidagi ((1S)-1-ferrosenil)-etilartesunat ulushining ((1R)-1-ferrosenil)-etilartesunat ulushiga nisbatan ortishi Artesunat bilan (1R)-1-ferroseniletanolning esterifikatsiya reaktsiyasi boshqa spirt antipodiga qaraganda qiyinroq davom etishini ko'rsatadi.

**Введение.** Ферроцен имеет сэндвич-образную структуру и проявляет различные фармакологические свойства, в том числе противораковую [1, 2], бактерицидную [3, 4], фунгицидную [5, 6] и противомалярийную [7, 8]. Считалось, что гибридные молекулы обладают способностью проявлять высокую активность против устойчивых к лекарствам организмов, поскольку они могут иметь несколько механизмов действия [9, 10]. В последние годы синтезировано много гибридных производных ферроцена, и у некоторых из них обнаружена высокая антиплазмодиальная активность *in vitro* и противомалярийная активность *in vivo***.**

Пероксидсодержащий консервант сесквитерпеновый лактон артемизинин и его полусинтетические производные обладают высокой клинической противомалярийной активностью и безопасностью [11, 12]. Комбинированная терапия на основе артемизинина (АКТ) важна при лечении неосложненной малярии, вызванной *P. falciparum*, включая лекарственно-устойчивую малярию, с общей эффективностью более 95% [13, 14].

Появление резистентности к артемизинину и другим препаратам у малярии, вызванной *P. falciparum*, ставит под угрозу эффективность АКТ в будущем [15, 16].

Связанные пероксидным мостиком сесквитерпеновые лактонные части производных артемизинина разлагаются в присутствии иона железа $Fe^{2+}$ в молекуле гема и образуют активные свободные радикалы. Эти свободные радикалы вызывают гибель паразита в результате химического изменения и ингибирования различных его молекул [17, 18]. Поэтому сочетание ферроцена с артемизинином позволяет получать новые препараты с высокой активностью против малярии и рака.

**Обсуждение результатов**. Синтез некоторых алифатических и ароматических спиртов ферроцена представлен в литературе [19, 20]. Синтез некоторых карбоновых кислот и спиртов из ферроцена представлен в наших предыдущих работах [21, 22].

Артемизинин и ферроцен являются соединениями, проявляющими высокую биологическую активность, а их индивидуальные и взаимные производные проявляют более высокую активность по сравнению с исходными соединениями. С учетом этого в ходе исследований артесунат подвергали взаимодействию с некоторыми ферроценилсодержащими спиртами с получением сложных эфиров [23]. Синтез проводили по следующей схеме:

*Рисунок 1. Схема синтеза ферроценпроизводных артесуната.*

Реакцию артесуната с ферроцениловыми спиртами проводили в мягких условиях, в безводном дихлорметане при катализе EDCI или DCC, водопоглотителей, DMAP. При проведении реакции 1 и 2 в течение 10-12 часов образуется продукт (ферроценил)-метил-((3*R*,5a*S*,6*R*,8a*S*,9*R*,10*R*,12*R*,12a*R*)-3,6,9-триметилдекагидро-12H-3,12-эпокси-[1,2]-диоксепино-[4,3-*i*]-изохромен-10-ил) сукцинат (**4**), выход которого составил 76%. В спектре ЯМР $^{1}$H соединения **4** (рис. 2) сигналы в 5,80-5,78, 5,42 м.ед. характеризуют протоны H-10 и H-12 пероксилактонового кольца артемизинина, а появление сигналов в области 4,16-4,07 м.е., характерные протонам ферроценового кольца свидетельствуют об образовании сложного эфира. Обнаружение в спектре ЯМР $^{13}$C (рис. 3) в области 60.36 м.е. атомов углерода ферроценового циклопентадиенильного кольца, и нового сигнала в 14.13 м.е., характерного углероду - $CH_2$- группы также подтверждает предполагаемую структуру **4**.

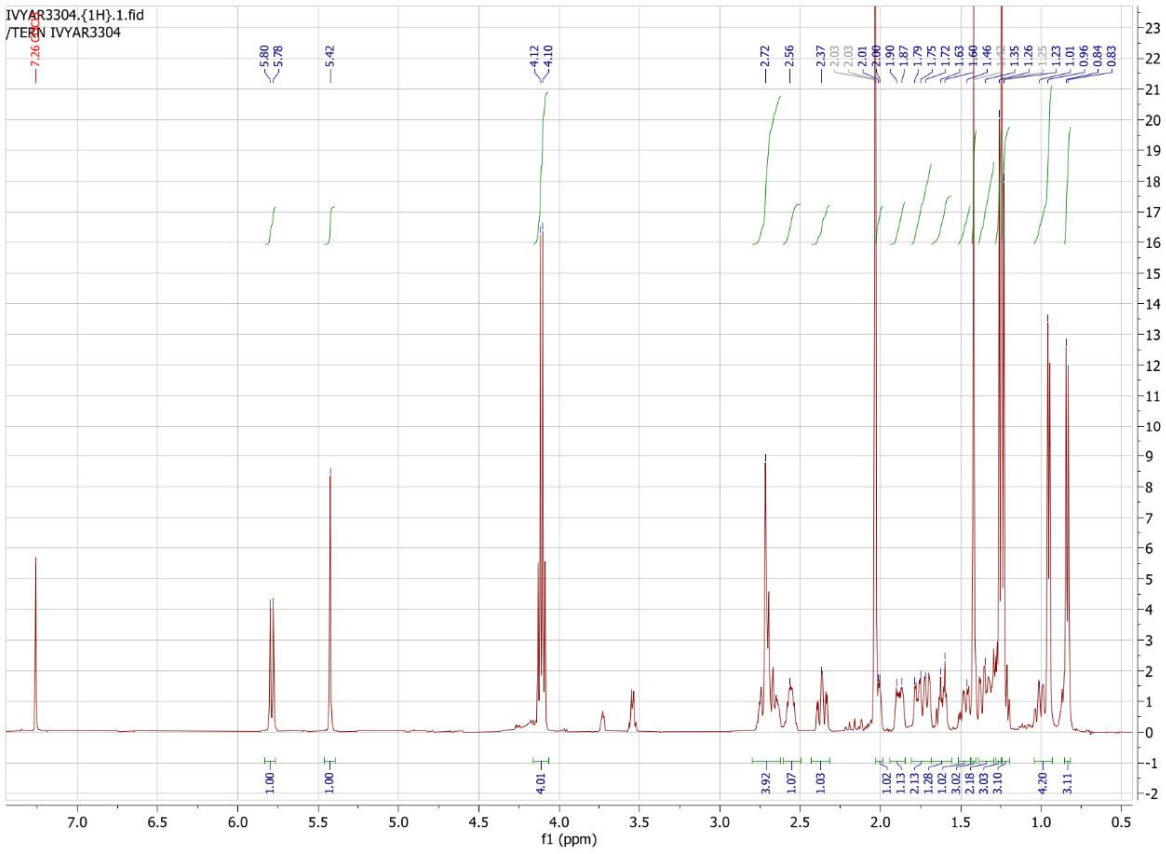



*Рисунок 2. Спектр $^{1}H$ ЯМР соединения **4**.*

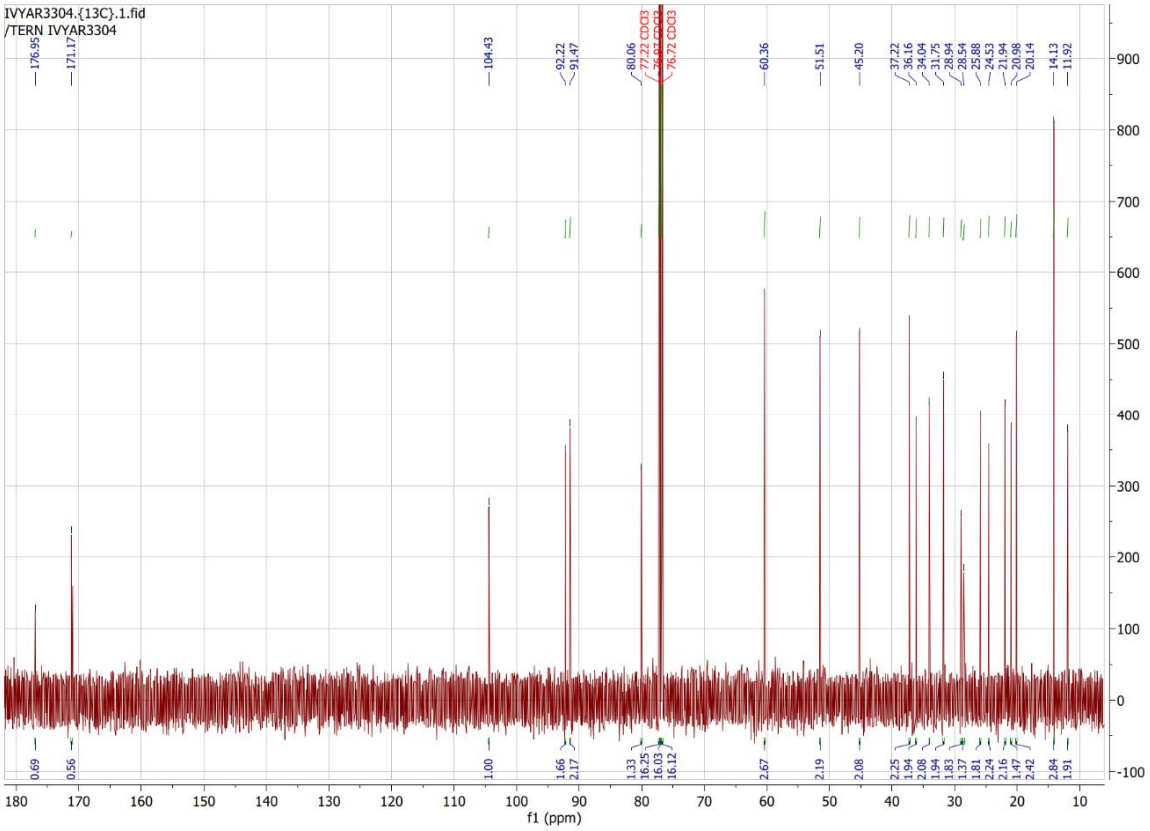



*Рисунок 3. Спектр $^{13}C$ ЯМР соединения **4** .*

Реакцию соединения **3** с артесунатом проводили двумя способами. В первом способе, используя в качестве водоотнимающего агента EDCI получили смесь оптических изомеров (1-ферроценил)-этил-((3*R*,5a*S*,6*R*,8a*S*,9*R*,10*R*,12*R*,12a*R*)-3,6,9-триметилдекагидро-12H-3,12-эпокси-[1,2]-диоксепино-[4,3-*i*]-изохромен-10-ил)-сукцинат (**5**) с 45%-ным выходом. Во втором способе - при использовании DCC выход реакции составил 31%. Поскольку полученные в результате реакции **3** (1R)-1-ферроценилэтанол **(3а)** и (1S)-1-ферроценилэтанол **(3б)** представляют собой рацемат оптических изомеров, продукт **5** также является смесью оптических изомеров. Количественное соотношение энантиомеров рассчитывали по соотношению площадей сигналов в спектре $^1$H ЯМР (рис. 4).

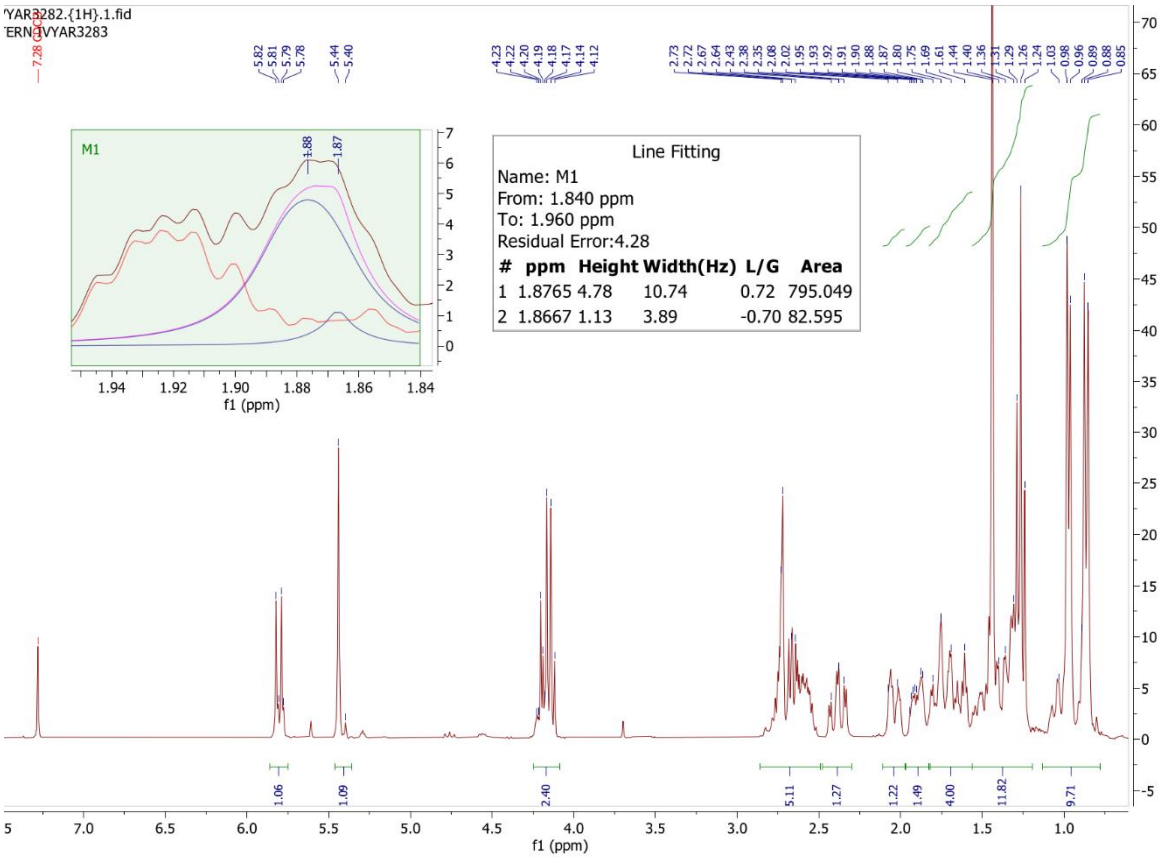



*Рисунок 4. Спектр $^1$H ЯМР соеденения **5.***

Из рисунка видно, что синглетный сигнал, соответствующий протону - CH- , с которым связана гидроксильная группа ферроценилэтанола в области 1,90-1,84 м.е., удваивается (показан на отдельном увеличении). Отношение площадей сигнальных пиков (795,049:82,595) к ((1S)-1-ферроценил)-этилартесунату (**5b**) и ((1R)-1-ферроценил)-этилартесунату (**5a**) составляет 9,626:1, т.е. получается, что доля **5b** в смеси равна 90,6%. При синтезе 1-ферроценилэтанола **3** по [21] с учетом того, что доля **3b** в смеси энантиомеров составляла 75%, следует, что **3a** менее реакционноспособна.

**Экспериментальная часть.**

*Растворители:* хлористый метилен, диэтиловый эфир, гексан, этилацетат (EtOAc) перед использованием перегоняли.

*Реагенты:* $Na_2SO_4$, $MgSO_4$, ферроцен, артесунат, 1-Этил-3-(3-диметиламинопропил)-карбодиимид (EDCI), 4-диметиламинопиридин (DMAP), N,N'-дициклокарбодиимид (DCC) были приобретены у коммерческих поставщиков и используется без предварительной очистки.

*Используемые методы*. Спектры ЯМР $^{1}$H измеряли на ЯМР спектрометре Bruker AM300 при 300,13 МГц, а спектры ЯМР $^{13}$C — при 75,4 МГц и 300 К. В качестве растворителя использовали $CDCl_3$. ЯМР-спектры анализировали по процедуре Mestrenova 14.2.

*Квантово-химические расчеты* выполнены на основе гибридного метода ccpvdz (корреляционно-согласованная поляризованная валентная двойная дзета) DFT/B3LYP пакета программ "Gaussian 09" [24].

*Хроматографические методы*. Анализ ТСХ проводили с использованием хроматографических пластин Macherey-Nagel (DC-Fertigfolien Alugram Xtra Sil G/UV254). Для колоночной хроматографии использовали силикагель (0,060-0,200 мм, 60A, CAS 7631-86-9).

*Синтез ферроценилметил артесуната*. Растворяют 384 мг (1 ммоль) **1** в 10 мл $CH_2Cl_2$ в колбе в атмосфере аргона, добавляют 229,4 мг (1,2 ммоль) 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)-карбодиимида (EDCI), 146,6 мг (1,2 ммоль) 4-диметиламинопиридин (DMAP) и охлаждали до 0 ºC на бане со льдом. Затем, реакционную смесь медленно доводили до комнатной температуры, добавляя 259,2 мг (1,2 ммоль) ферроценилметанола (**2**), и оставляли перемешиваться на ночь. Реакционную смесь промывали 3 раза 20 мл раствора NaCl. Водную часть промывали 3 раза 10 мл $CH_2Cl_2$, объединенные органические части сушили над $Na_2SO_4$ и растворитель выпаривали в вакууме. Из коричневого маслянистого остатка методом колоночной хроматографии с использованием EtOAc/гексана (1:10) в качестве элюента, был выделен 441 мг (76 %) (ферроценил)-метил-((3*R*,5a*S*,6*R*,8a*S*,9*R*,10*R*,12*R*,12a*R*)-3,6,9-триметилдекагидро-12H-3,12-эпокси-[1,2]-диоксепино[4,3-*i*]-изохромен-10-ил)-сукцинат (**4**).

$^{1}$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.80-5.78 (d, 1H, H-10), 5.42 (s, 1H, H-12), 4.16-4.07 (m, 4H), 2.80-2.64 (m, 4H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.43-2.31 (m, 1H), 2.03-1.98 (m, 1H), 1.94-1.85 (m, 1H), 1.81-1.69 (m, 2H), 1.67-1.58 (m, 1H), 1.52-1.44 (m, 1H), 1.43-1.40 (m, 3H), 1.39-1.30 (m, 2H), 1.28-1.25 (s, 3H), 1.24-1.20 (m, 3H), 1.04-0.93 (m, 4H), 0.85-0.81 (d, 3H).

$^{13}$C ЯМР (75 MHz, $CDCl_3$) δ 176.95, 171.17, 104.43, 92.22, 91.47, 80.06, 60.36, 51.51, 45.20, 37.22, 36.16, 34.04, 31.75, 28.93, 28.54, 25.88, 24.53, 21.94, 20.14, 14.13, 11.92.

*Синтез (1-ферроценил)этилартесуната (Способ 1)*. Растворяют 384 мг (1 ммоль) артесуната (**1**) [25] в 10 мл $CH_2Cl_2$ в колбе в атмосфере аргона, добавляют 229,4 мг (1,2 ммоль) EDCI, 146,6 мг (1,2 ммоль) DMAP на ледяной бане при охлаждении до 0 ºC. Затем реакционную смесь медленно доводили до комнатной температуры, добавляя 276 мг (1,2 ммоль) 1-ферроценилэтанола (3), и оставляли перемешиваться на ночь. Реакционную смесь промывали 3 раза 20 мл раствора NaCl. Водную часть промывали 3 раза 10 мл $CH_2Cl_2$, объединенные органические части сушили над $Na_2SO_4$ и растворитель выпаривали в вакууме. Из коричневого маслянистого остатка методом колоночной хроматографии с использованием EtOAc/гексана (1:10) в качестве элюента, выделена смесь энантиомеров ферроценил)-этил-((3*R*,5a*S*,6*R*,8a*S*,9*R*,10*R*,12*R*,12a*R*)-3,6,9-триметилдекагидро-12H-3,12-эпокси-[1,2]-диоксепино-[4,3-*i*]-изохромен-10-ил)-сукцинат (**5**), в количестве 268,7 мг (45 %).

$^{1}$H ЯМР (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.86-5.75 (d, 1H, H-10), 5.46-5.36 (m, 1H, H-12), 4.25-4.09 (m, 2H), 2.86-2.49 (m, 5H), 2.48-2.30 (m, 1H), 2.11-1.97 (m, 1H), 1.97-1.82 (m, 1H), 1.83-1.56 (m, 4H), 1.56-1.19 (m, 12H), 1.13-0.78 (m, 10H)

*Синтез (1-ферроценил)этилартесуната (Способ 2)*. К раствору 576 мг (1,5 ммоль) 1 в 8 мл $CH_2Cl_2$ добавляли 375 мг 3, 122 мг (1 ммоль) ДМАП и 618 мг (3 ммоль) N,N'-дициклокарбодиимида (DCC) в атмосфере аргона и при перемешивании оставляли на ночь. Затем осадок в реакционной смеси отфильтровывали и растворитель выпаривали в вакууме.

Из коричневого маслянистого остатка колоночной хроматографией выделили 277,3 мг (31%) соединения **5**, с использованием EtOAc/гексан (1:20) в качестве элюента.

**Вывод.** С помощью реакции этерификации синтезированы 3 новых ферроценсодержащих сложных эфира артесуната с некоторыми ферроценилсодержащими спиртами, состав и строение которых подтверждены данными спектроскопии ЯМР $^{1}H$ и $^{13}C$. Повышение доли ((1S)-1-ферроценил)-этилартесуната в рацемической смеси продукта по сравнении с долей (1S)-1-ферроценилэтанола в исходном рацемате показывает, что реакция этерификации (1R)-1-ферроценилэтанола с артесунатом протекает труднее, чем с другим антиподом спирта.

**Introduction.** Ferrocene has a sandwich structure and exhibits various pharmacological properties, including anticancer [1, 2], bactericidal [3, 4], fungicidal [5, 6], and antimalarial [7, 8]. It was believed that hybrid molecules have the ability to show high activity against drug-resistant organisms, since they can have several mechanisms of action [9, 10]. In recent years, many hybrid derivatives of ferrocene have been synthesized, and some of them have high antiplasmodial activity *in vitro.* and antimalarial activity *in vivo***.**

The peroxide-containing sesquiterpene lactone artemisinin and its semi-synthetic derivatives have high clinical antimalarial activity and safety [11, 12]. Artemisinin-based combination therapy (ACT) is important in the treatment of uncomplicated *P. falciparum malaria*, including drug-resistant malaria, with an overall efficacy of over 95% [13, 14]. The emergence of resistance to artemisinin and other drugs in *P. falciparum malaria* threatens the future efficacy of ACT [15, 16].

Peroxide-linked sesquiterpene lactone parts of artemisinin derivatives decompose in the presence of iron ion $Fe^{2+}$ in the heme molecule and form active free radicals. These free radicals cause the death of the parasite as a result of chemical changes and inhibition of its various molecules [17, 18]. Therefore, the combination of ferrocene with artemisinin makes it possible to obtain new drugs with high activity against malaria and cancer.

**Discussion of the results.** The synthesis of some aliphatic and aromatic alcohols of ferrocene is presented in the literature [19, 20]. The synthesis of some carboxylic acids and alcohols from ferrocene is presented in our previous works [21, 22].

Artemisinin and ferrocene are compounds exhibiting high biological activity, and their individual and mutual derivatives exhibit higher activity than the parent compounds. With this in mind, in the course of research, artesunate was subjected to interaction with some ferrocenyl - containing alcohols to obtain esters [23]. The synthesis was carried out according to the following scheme:

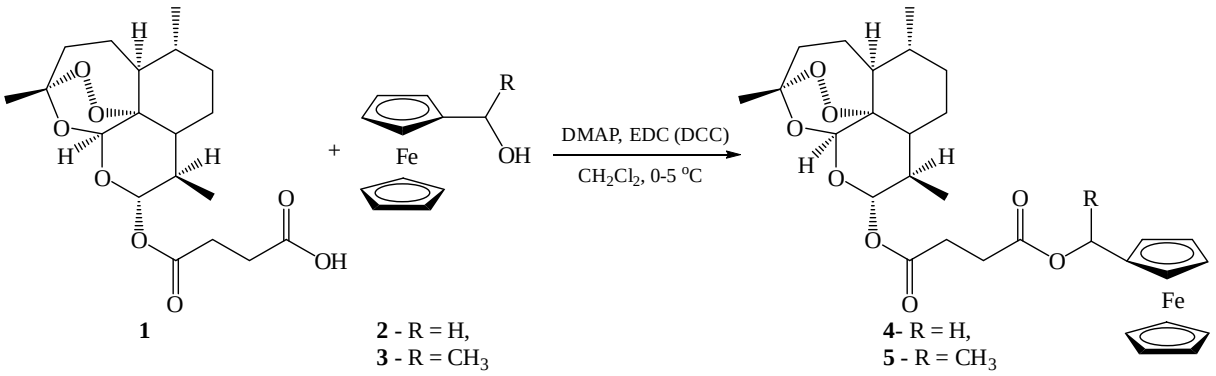



*Figure 1. Scheme for the synthesis of ferrocene derivatives artesunate.*

The reaction of artesunate with ferrocenyl alcohols was carried out under mild conditions, in anhydrous dichloromethane under EDCI or DCC catalysis, water absorbers, DMAP. When carrying out the reaction 1 and 2 for 10-12 hours, a product is formed (ferrocenyl)-methyl((3*R*,5a*S*,6*R*,8a*S*,9*R*,10*R*,12*R*,12a*R*)-3,6,9-trimethyldecahydro-12H-3,12-epoxy-[1,2]-

dioxepino-[4,3-*i*]-isochromen-10-yl)succinate (**4**), the yield of which was 76%. In the $^{1}$H NMR spectrum of compound **4** (Fig. 2), signals at 5.80-5.78, 5,42 ppm characterize the protons H-10 and H-12 of the peroxylactone ring of artemisinin, and the appearance of signals in the region of 4,16- 4,07 ppm, characteristic of the protons of the ferrocene ring, indicate the formation of an ester. Detection signals in the $^{13}$C NMR spectrum (Fig. 3) in the 60.36 ppm region carbon atoms of the ferrocene cyclopentadienyl ring, and a new signal in 14.13 ppm characteristic of the carbon of the - $CH_2$ - group also confirms the proposed structure **4**.

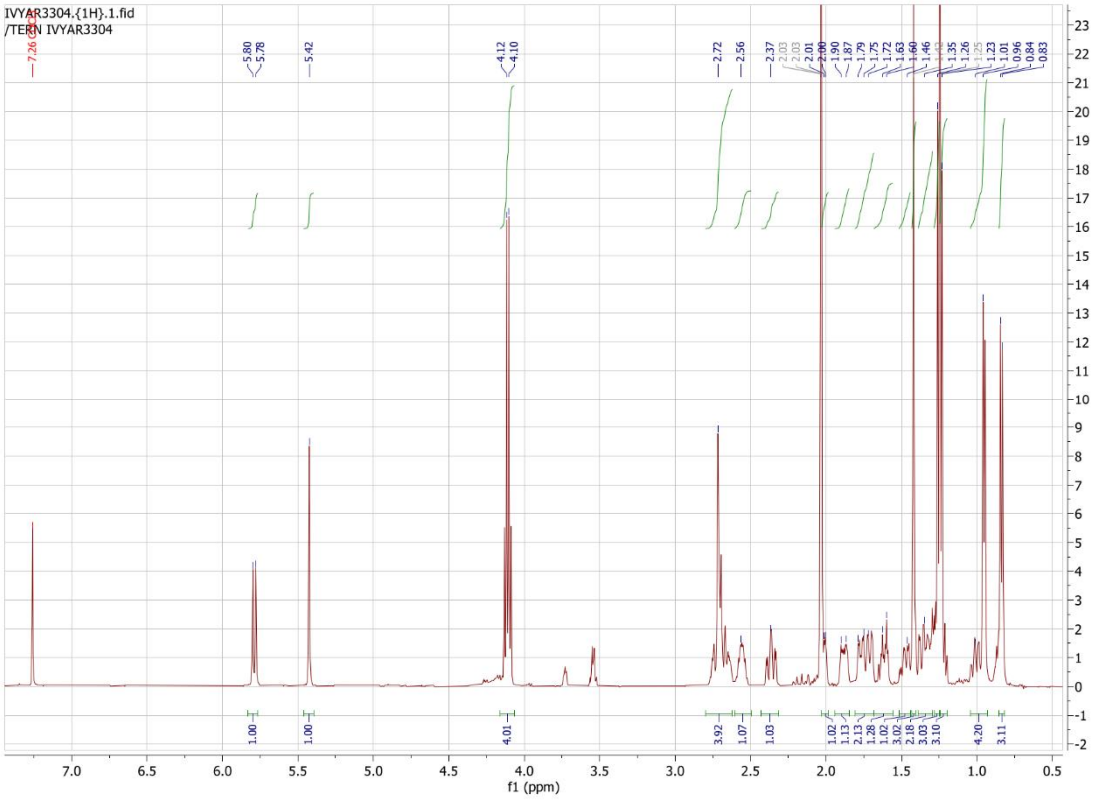



*Figure 2. Spectrum $^{1}$H NMR of compound **4.***

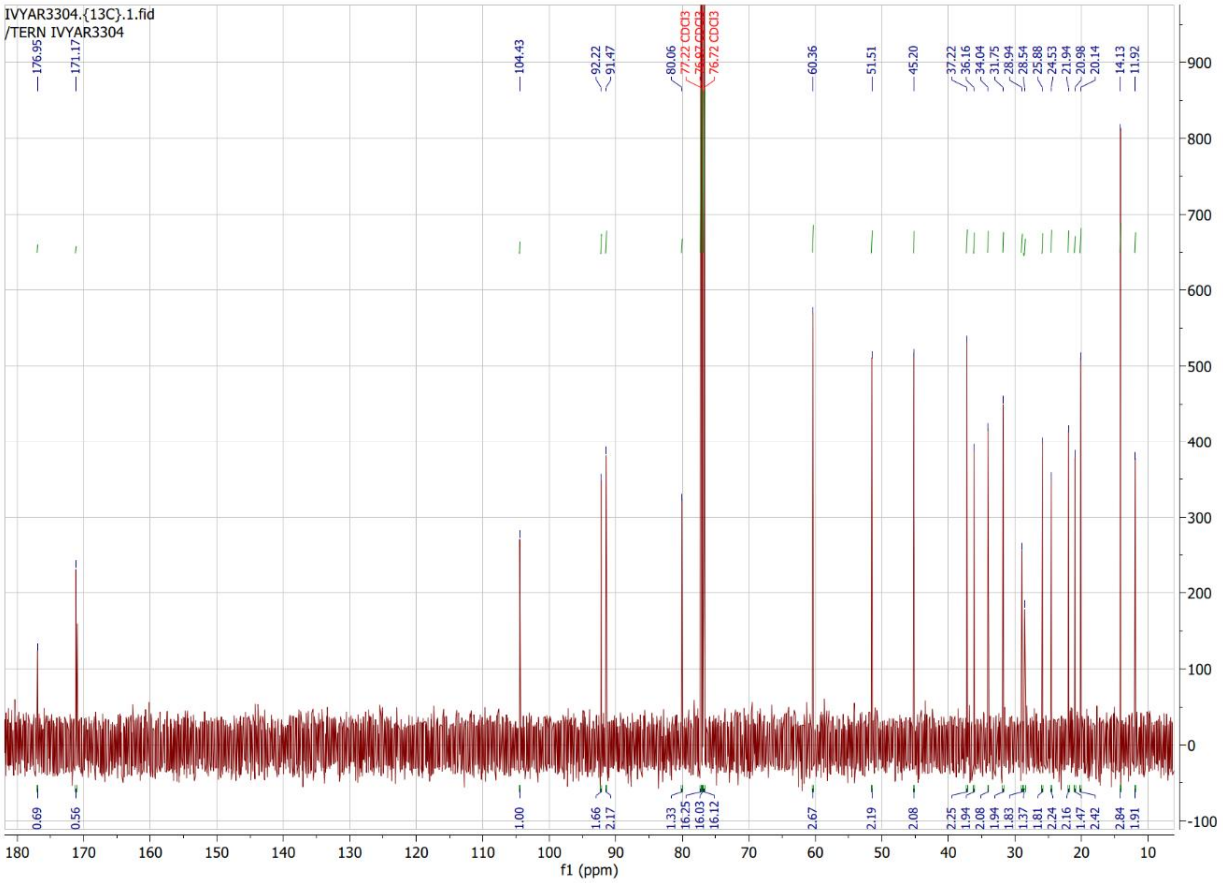



*Figure 3. NMR $^{13}C$ spectrum of compound **4**.*

The reaction of compound **3** with artesunate was carried out in two ways. In the first method, using EDCI as a water-removing agent, a mixture of optical isomers (1-ferrocenyl)-ethyl-((3*R*,5a*S*,6*R*,8a*S*,9*R*,10*R*,12*R*,12a*R*)-3,6,9-trimethyldecahydro-12H-3,12-epoxy-[1,2]-dioxepino-[4,3-*i*]-isochromen-10-yl)-succinate (**5**) in 45% yield. In the second method, when using DCC, the yield of the reaction was 31%. Since the resulting **3** (1R)-1-ferrocenylethanol **(3a)** and (1S)-1-ferrocenylethanol **(3b)** are a racemate of optical isomers, product **5** is also a mixture of optical isomers. The quantitative ratio of enantiomers was calculated from the ratio of signal areas in the $^{1}H$ NMR spectrum (Fig. 4).

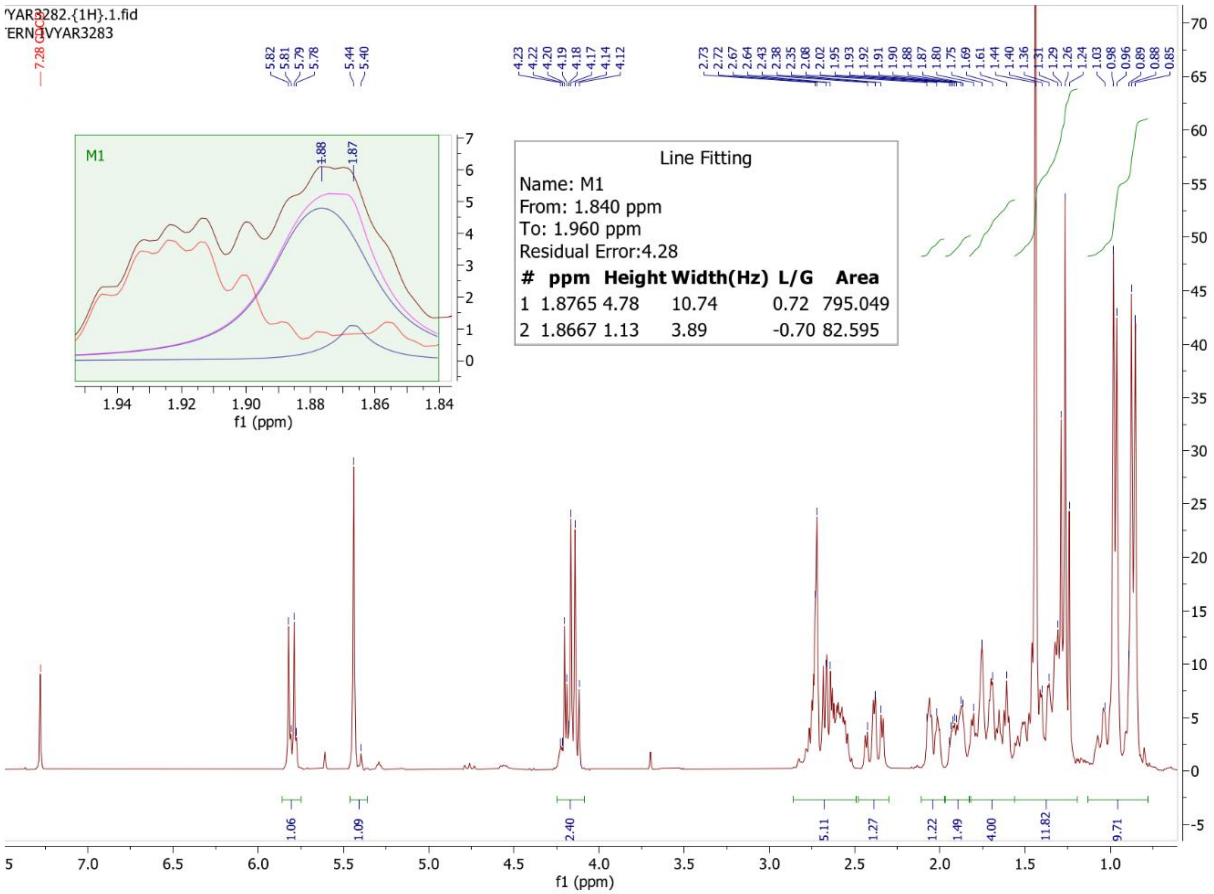



*Figure 4. Spectrum [1] H NMR compounds **5.***

It can be seen from the figure that the singlet signal corresponding to the - CH- proton, to which the hydroxyl group of ferrocenylethanol is bound in the region of 1,84-1.90 ppm, doubles (shown in a separate magnification). The ratio of signal peak areas (795.049:82.595) to ((1S)-1-ferrocenyl)-ethylartesunate (**5b**) and ((1R)-1-ferrocenyl)-ethylartesunate (**5a**) is 9.626:1. It turns out that the proportion of **5b** in the mixture is 90.6%. In the synthesis of 1-ferrocenylethanol **3** according to [21], taking into account that the fraction of **3b** in the mixture of enantiomers was 75%, it follows that **3a** is less reactive.

**Experimental part.**

*Solvents:* methylene chloride, diethyl ether, hexane, ethyl acetate (EtOAc) were distilled before use.

*Reagents:* $Na_2SO_4$, $MgSO_4$, ferrocene, artesunate, 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimide (EDCI), 4-dimethylaminopyridine (DMAP), N,N'-dicyclocarbodiimide (DCC) were purchased from commercial suppliers and used without prior purification.

*Used methods.* $^1$H NMR spectra were measured on a Bruker AM300 NMR spectrometer at 300.13 MHz, and $^{13}$C NMR spectra were measured at 75.4 MHz and 300 K. $CDCl_3$ was used as a solvent. NMR spectra were analyzed according to the Mestrenova 14.2 procedure.

*Quantum-chemical calculations* were performed using the hybrid ccpvdz (correlation-consistent polarized valence double zeta) DFT/B3LYP method of the Gaussian 09 software package [24].

*Chromatographic methods.* TLC analysis was performed using Macherey-Nagel chromatography plates (DC-Fertigfolien Alugram Xtra Sil G/UV254). Silica gel was used for column chromatography. (0.060-60 A 0,200 mm, CAS 7631-86-9).

*Synthesis of ferrocenylmethyl artesunate.* Dissolve 384 mg (1 mmol) **1** [25] in 10 ml $CH_2Cl_2$ in a flask under argon, add 229.4 mg (1.2 mmol) 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimide (EDCI), 146.6 mg (1.2 mmol) 4-dimethylaminopyridine (DMAP) and cooled to 0 $^{\circ}$C in an ice bath. Then, the reaction mixture was slowly brought to room temperature by adding 259.2 mg (1.2 mmol) of ferrocenylmethanol (**2**) and left to stir overnight. The reaction mixture was washed 3 times with 20 ml NaCl solution. The aqueous part was washed 3 times with 10 ml $CH_2Cl_2$, the combined organic parts were dried over $Na_2SO_4$ and the solvent was evaporated in vacuo. From the brown oily residue, 441 mg (76%) of (ferrocenyl)-methyl-((3*R*,5a*S*,6*R*,8a*S*,9*R*,10*R*,12*R*,12a*R*)-3,6,9-trimethyldecahydro-12H-3,12-epoxy-[1,2]-dioxepino[4,3-*i*]-isochromen-10-yl)-succinate (**4**).

$^{1}$H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.80 - 5.78 (d, 1H, H-10), 5.42 (s, 1H, H-12), 4.16-4.07 (m, 4H), 2.80-2.64 (m, 4H), 2.60-2.50 (m, 1H), 2.43-2.31 (m, 1H), 2.03 -1.98 (m, 1H), 1.94-1.85 (m, 1H), 1.81-1.69 (m, 2H), 1.67 -1.58 (m, 1H), 1.52-1.44 (m, 1H), 1.43-1.40 (m, 3H), 1.39-1.30 (m, 2H), 1.28-1.25 (s, 3H), 1.24-1.20 (m, 3H), 1.04-0.93 (m, 4H), 0.85-0.81 (d, 3H).

$^{13}$C NMR (75 MHZ, $CDCl_3$) δ 176.95, 171.17, 104.43, 92.22, 91.47, 80.06, 60.36, 51.51, 45.20, 37.22, 36.16, 34.04, 31.75, 28.93, 28.54, 25.88, 24.53, 21.94, 20.14.13, 14.13, 11..

*Synthesis of (1-ferrocenyl)ethylartesunate (Method 1).* Dissolve 384 mg (1 mmol) artesunate (**1)** in 10 ml $CH_2Cl_2$ in a flask under argon, add 229.4 mg (1.2 mmol) EDCI, 146.6 mg (1.2 mmol) DMAP on ice-cold bath when cooled to 0 $^{\circ}$C. Then the reaction mixture was slowly brought to room temperature by adding 276 mg (1.2 mmol) of 1-ferrocenylethanol (3) and left to stir overnight. The reaction mixture was washed 3 times with 20 ml NaCl solution. The aqueous part was washed 3 times with 10 ml $CH_2Cl_2$, the combined organic parts were dried over $Na_2SO_4$ and the solvent was evaporated in vacuo. A mixture of (ferrocenyl)-ethyl-((3*R*,5a*S*,6*R*,8a*S*,9*R*,10*R*,12*R*,12a*R)*-3,6,9-trimethyldecahydro-12H-3,12-epoxy-[1,2]-dioxepino-[4,3-*i*]-isochromen-10-yl)-succinate (**5)**, in the amount of 268.7 mg (45%).

$^{1}$ H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.86-5.75 (d, 1H, H-10), 5.46 - 5.36 (m, 1H, H-12), 4.25 - 4.09 (m, 2H), 2.86 - 2.49 (m, 5H), 2.48-2.30 (m, 1H), 2.11-1.97 (m, 1H), 1.97-1.82 (m, 1H), 1.83-1.56 (m, 4H), 1.56- 1.19 (m, 12H), 1.13-0.78 (m, 10H).

*Synthesis of (1- ferrocenyl)ethylartesunate (Method 2).* To a solution of 576 mg (1.5 mmol) 1 in 8 ml of $CH_2Cl_2$ was added 375 mg 3,122 mg (1 mmol) of DMAP and 618 mg (3 mmol) of N,N'-dicyclocarbodiimide (DCC) in an argon atmosphere and with stirring, left overnight. Then the precipitate in the reaction mixture was filtered off and the solvent was evaporated in vacuo. 277.3 mg (31%) of compound **5** was isolated from the brown oily residue by column chromatography using EtOAc/hexane (1:20) as eluent.

**Conclusion.** Using the esterification reaction, 3 new ferrocene-containing artesunate esters with some ferrocenyl -containing alcohols were synthesized, the composition and structure of which were confirmed by $^{1}$H and $^{13}$C NMR spectroscopy data. Increase in the proportion of ((1S)-1-ferrocenyl)-ethylartesunate in the racemic mixture of the product compared to the proportion of (1S)-1-ferrocenylethanol in the initial racemate shows that the esterification reaction of (1R)-1-ferrocenylethanol with artesunate is more difficult than with the other alcohol antipode.

## References

1. Ornelas, C. (2011). Application of ferrocene and its derivatives in cancer research. New Journal of Chemistry, 35(10), 1973. doi:10.1039/c1nj20172g .

2. Braga, S. S., & Silva, A. M. S. (2013). A New Age for Iron: Antitumoral Ferrocenes. Organometallics, 32(20), 5626–5639. doi:10.1021/om400446y .

3. Ludwig, B. S., Correia, J. D. G., & Kühn, F. E. (2019). Ferrocene derivatives as anti-infective agents. Coordination Chemistry Reviews, 396, 22–48. doi:10.1016/j.ccr.2019.06.004.

4. Liu, Y., Xin, H., Yin, J., Yin, D., Yang, Z., & Li, J. (2018). Synthesis of novel ferrocenyl Mannich bases and their antibacterial activities. Journal of Molecular Structure, 1157, 482–485. doi:10.1016/j.molstruc.2017.12.089 .
5. Chen, P., Liu, C., Hu, J., Zhang, H., & Sun, R. (2018). Design, synthesis and fungicidal activity studies of 3-ferrocenyl- N -acryloylmorpholine. Journal of Organometallic Chemistry, 854, 113–121. doi:10.1016/j.jorganchem.2017.11.015 .
6. El Arbi, M., Pigeon, P., Top, S., Rhouma, A., Aifa, S., Rebai, A., … Jaouen, G. (2011). Evaluation of bactericidal and fungicidal activity of ferrocenyl or phenyl derivatives in the diphenyl butene series. Journal of Organometallic Chemistry, 696(5), , *1038–1048. doi:10.1016/j.jorganchem.2010.09.015* .
7. Roux, C., & Biot, C. (2012). Ferrocene-based antimalarials. Future Medicinal Chemistry, 4(6), 783–797. doi:10.4155/fmc.12.26 .
8. Fouda, M. F. R., Abd-Elzaher, M. M., Abdelsamaia, R. A., & Labib, A. A. (2007). On the medicinal chemistry of ferrocene. Applied Organometallic Chemistry, 21(8), 613–625. doi:10.1002/aoc.1202 .
9. Meunier, B. (2008). Hybrid Molecules with a Dual Mode of Action: Dream or Reality?†. Accounts of Chemical Research, 41(1), 69–77. doi:10.1021/ar7000843 .
10. Mishra, R. K., Catanante, G., Hayat, A., & Marty, J.-L. (2016). Evaluation of extraction methods for ochratoxin A detection in cocoa beans employing HPLC. Food Additives & Contaminants: Part A, 33(3), 500–508. doi:10.1080/19440049.2015.1133933 .
11. Chaturvedi D., Goswami A., Saikia P.P., Barua N.C., Rao P.G., Artemisinin and its derivatives: a novel class of anti-malarial and anti-cancer agents, Chem. Soc. Rev., 39, 2010, P. 435-454..
12. Kumari, A., Karnatak, M., Singh, D., Shankar, R., Jat, J. L., Sharma, S., … Verma, V. P. (2018). Current scenario of artemisinin and its analogues for antimalarial activity. European Journal of Medicinal Chemistry. doi:10.1016/j.ejmech.2018.12.007 .
13. Tu, Y. (2016). Artemisinin-A Gift from Traditional Chinese Medicine to the World (Nobel Lecture). Angewandte Chemie International Edition, 55(35), 10210–10226. doi:10.1002/anie.201601967 .
14. Whegang Youdom, S., Chiabi, A., & Basco, L. K. (2019). Monitoring the Efficacy and Safety of Artemisinin-Based Combination Therapies: A Review and Network Meta-analysis of Antimalarial Therapeutic Efficacy Trials in Cameroon. Drugs in R&D..
15. Wang, J., Xu, C., Liao, F. L., Jiang, T., Krishna, S., & Tu, Y. (2019). A Temporizing Solution to “Artemisinin Resistance.” New England Journal of Medicine. doi:10.1056/nejmp1901233 .
16. Dondorp A.M., et all. (2009) Artemisinin resistance in Plasmodium falciparum malaria, N. Engl. J. Med., 361, p. 455-467..
17. Dai, Y.-F., Zhou, W.-W., Meng, J., Du, X.-L., Sui, Y.-P., Dai, L., … Sui, F. (2017). The pharmacological activities and mechanisms of artemisinin and its derivatives: a systematic review. Medicinal Chemistry Research, 26(5), 867–880..
18. Fröhlich, T., Çapcı Karagöz, A., Reiter, C., & Tsogoeva, S. B. (2016). Artemisinin-Derived Dimers: Potent Antimalarial and Anticancer Agents. Journal of Medicinal Chemistry, 59(16), 7360–7388. doi:10.1021/acs.jmedchem.5b01380 .
19. Broadhead, G. D., & Pauson, P. L. (1955). Ferrocene derivatives. Part II. Arylation. Journal of the Chemical Society (Resumed), 367. doi:10.1039/jr9550000367 .
20. Baker, A. W., & Bublitz, D. E. (1966). Enthalpies of intramolecular interactions in ferrocenyl alcohols. Spectrochimica Acta, 22(10), 1787–1799. doi:10.1016/0371-1951(66)80223-0 .

21. Abdulloev, O. S., Terent'ev, A. O., Yaremenko, I. A. ., Abdulloev, S. K., & Mamatkarimova, S. (2022). SYNTHESIS OF SOME FERROCENE ALCOHOLS. Journal of Chemistry of Goods and Traditional Medicine, 1(2), 25–43. https://doi.org/10.55475/jcgtm/vol1.iss2.2022.23.
22. Мўминжонов М.М., Асқаров И.Р., Абдуллаев Ш.Ҳ., Абдуллоев О.Ш. Моно- ва диалмашинган m-ферроценилбензой кислоталар синтези, спектрал тадқиқотлар ҳамда квант-кимёвий таҳлили. АДУ илмий хабарнома. Кимё тадқиқотлари.- Андижон, 2019, № 1(42).- 31-38 б..
23. Абдуллоев О.Ш., Маматкаримова С.А. Ферроценнинг пероксид тутган биологик фаол ҳосилалари синтези ва уларни синфлаш "Товарлар кимёси ва халқ табобати муаммолари ва истиқболлари" мавзусидаги VIII Республика илмий-амалий анжуман материаллари., - *Андижон 2021 йил 15-16 сентябрь. - Б. 31-32.*
24. Frisch M.J. and etc., "Gaussian 09, Revision A.1" Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.
25. Abdulloev, O. S., Askarov, I. R., Abdulloev, S. K., Fozilova, G. E., & Matamirova, S. A. (2022). DETERMINATION OF THE QUANTITY OF ARTEMISININ IN WORMWOOD ANNUAL GROWING IN THE FERGANA VALLEY. Journal of Chemistry of Goods and Traditional Medicine, 1(4), 217–241. https://doi.org/10.55475/jcgtm/vol1.iss4.2022.92

***Author Biographies***

***Obidjon Sh. Abdulloev,*** *Andijan State University*

*Associate Professor of the Department of Chemistry, Doctor of Chemistry (DSc), member of the Academy "Tabobat" of Uzbekistan*

***Ibragim R. Askarov,*** *Andijan State University*

*Professor of the Department of Chemistry, Doctor of Sciences in Chemistry, Honored Inventor of Uzbekistan, Chairman of the TABOBAT Academy of Uzbekistan*

***Shakhobidin Kh. Abdulloev,*** *Andijan State University*

*Doctor of Chemical Sciences, Professor of the Department of Chemistry, Member of the Academy "TABOBAT" of Uzbekistan*