

# Synthesis of Lupinin Derivatives in Flavonoids Series

Bohdan Bondarenko<sup>1</sup>, Mykhailo Frasyniuk<sup>2</sup>,  
Svitlana Bondarenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National University of Food Technologies, 68  
Volodymyrska Str., Kyiv, UKRAINE 68,  
E-mail: sp\_bondarenko@ukrpost.ua

<sup>2</sup> Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry,  
National Academy of Sciences of Ukraine,  
Kyiv, UKRAINE, 1 Murmanska Str.,  
E-mail: mfras@i.kiev.ua

In continuation of the natural matrix modification project, lupinin (7a-hydroxymethyl-trans-chinolizidin) (1) was chosen as the object of the study [1, 2]. Due to its multifarious biological activity, this alkaloid is of interest for many researchers. Lupinin esters are commonly known to possess antiviral, antitumor, hepatoprotective, antituberculosis, anticholinesterase and anesthetic properties [3, 4].

The most widespread class of natural oxygen-containing heterocycles is represented by flavonoids having over 40 types of biological activity [5]. Alkaloids with the benzopyrone cycle are rare in nature. Taking this into account, our study aimed at incorporating a lupinin fragment into the molecules of natural flavonoids and their counterparts, since combination of two natural heterocyclic residues can result in substances with new physiological properties.

Oxazine cycles were annelated to chromone and coumarin rings by interaction of 7-hydroxyisoflavones and 7-hydroxycoumarins with lupinilamine and formalin. Derivatives of 9,10-dihydro-4H,8H-chromeno[8,7-e][1,3]oxazin-4-one (3) and 9,10-dihydro-2H,8H-chromeno[8,7-e][1,3]oxazin-2-one (4) which contain a lupinin fragment in position 9 were obtained for the first time.

Development of preparative methods of synthesizing lupinin derivatives opens new horizons for obtaining substances with pharmacophore fragments of flavonoids and lupinin in one molecule and are promising bioactive agents.

Translated by Polyglot Translation Bureau  
<http://www.polyglot-lviv.com>

# Синтез похідних лупініну в ряду флавоноїдів

Богдан Бондаренко<sup>1</sup>, Михайло Фрасинюк<sup>2</sup>,  
Світлана Бондаренко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Національний університет харчових технологій,  
УКРАЇНА, м. Київ, вул. Володимирська, 68,  
E-mail: sp\_bondarenko@ukrpost.ua

<sup>2</sup> Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України,  
УКРАЇНА, м. Київ, вул. Мурманська, 1,  
E-mail: mfras@i.kiev.ua

*Вперше використано алкалоїд лупінін для синтезу аміноалкільних похідних ізофлавонів та кумаринів з метою поєднання в одній молекулі двох природних гетероциклічних залишків, що може привести до одержання сполук з новими видами фізіологічної дії. Проведено аннелювання оксазинового циклу до хромонового та кумаринового ядра шляхом взаємодії 7-гідроксиізофлавонів та 7-гідроксикумаринів з лупініламіном та формаліном. Отримано нові похідні 9,10-дигідро-4H,8H-хромено[8,7-e][1,3]оксазин-4-ону та 9,10-дигідро-2H,8H-хромено[8,7-e][1,3]оксазин-2-ону, що містять в положенні 9 фрагмент лупініну. Розробка препаративних методик синтезу похідних лупініну відкриває нові можливості одержання перспективних біологічно активних сполук.*

**Ключові слова** – алкалоїд, лупінін, лупінінамін, флавоноїди, ізофлавоон, кумарин.

## I. Вступ

Продовжуючи роботу по модифікації природних матриць, об'єктом дослідження нами був обраний алкалоїд лупінін (7a-гідроксиметил-транс-хінолізидин) (1). Виділяють його з середньоазійських рослин видів *Lupinus* (Leguminosae) та *Anabasis aphylla* L (Chenopodiaceae) [1, 2], які володіють антихолінергічною активністю, що застосовується в медичній практиці для одержання анестетиків.

Завдяки різноплановій біологічній дії, цей алкалоїд привертає увагу багатьох дослідників. Як відомо, естери лупініну володіють противірусною, протипухлинною, гепатопротекторною, протитуберкульозною, антихолінергічною та анестезуючою активністю [3, 4].

Виходячи з цього, пошук шляхів модифікації алкалоїду лупініну є безперечно актуальним, так як відкриває нові широкі можливості синтезу біологічно активних сполук, які представляють значний інтерес для медицини.

Як відомо, найпоширенішим класом природних кисневмісних гетероциклів є флавоноїди, які виявляють більше 40 видів біологічної активності, а ті чи інші їх представники зустрічаються практично в усіх рослинах [5]. Широкий спектр біологічної дії флавоноїдних сполук, а також їх структурна різноманітність викликає неабиякий інтерес дослідників та дозволяє все ширше залучати ці сполуки для створення на їх основі високо-ефективних та малотоксичних лікарських засобів.

Алкалоїди, що містять бензопіроновий цикл, зустрічаються в природі досить рідко. Враховуючи це, метою нашої роботи було введення лупінінового фрагменту в

молекули природних флавоноїдів та їх аналогів, так як поєднання в одній молекулі двох природних гетероциклічних залишків може привести до одержання сполук з новими видами фізіологічної дії.

## II. Результати та обговорення

Дія на лупінін (1) тіонілхлориду та наступна взаємодія отриманої хлорпохідної з фталімідом калію, а потім з гідразином привела до утворення лупініламіну (2) (схема 1).

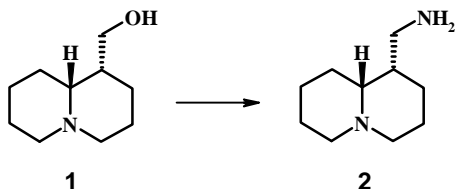
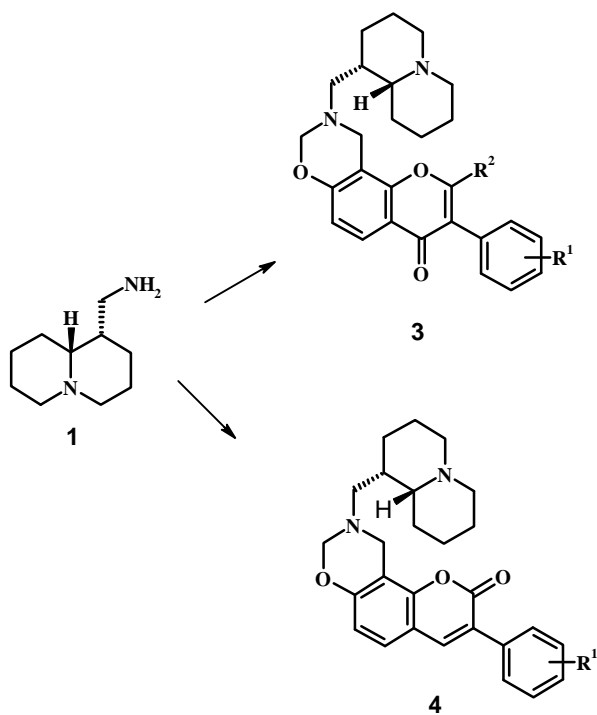


Схема 1

Вихідними сполуками для синтезу нових похідних алкалоїду лупініну слугували аналоги природних 7-гідроксиізофлавононів та 7-гідроксикумаринів, що містять електрондонорні алкоксигрупи в 3-арильному заміснику.



R<sup>1</sup> = H, OMe, R<sup>2</sup> = H, Me

Схема 2

Як виявилось, взаємодія 7-гідроксиізофлавононів та 7-гідроксикумаринів з лупініламіном та формаліном протікає з задовільним виходом при нагріванні реакційної суміші в пропанолі-2 в присутності каталітичної кількості N,N-диметиламінопіридину без попереднього отримання N,N-біс(гідроксиметил)аміну.

Так, в результаті одночасного С- та О-амінометилування бензопіранового ядра проведено аннелювання оксазинового циклу до хромонового та кумаринового циклів. Нами вперше отримано похідні 9,10-дигідро-4Н,8Н-хромено[8,7-е][1,3]оксазин-4-ону (3) та 9,10-дигідро-2Н,8Н-хромено[8,7-е][1,3]оксазин-2-ону (4), що містять в положенні 9 фрагмент лупініну (схема 2).

Структура синтезованих сполук підтверджена даними спектрів ЯМР <sup>1</sup>H, ЯМР <sup>13</sup>C, LCMS та елементного аналізу.

## Висновок

В останні десятиріччя актуальність застосування препаратів з рослинної сировини все більше зростає. Перевагою їх є низька токсичність та можливість довготривалого застосування без ризику виникнення побічних ефектів.

Розробка препаративних методик отримання похідних алкалоїду лупініну відкриває нові можливості синтезу сполук, що містять фармакофорні фрагменти флавоноїдів та лупініну в одній молекулі та є перспективними біологічно активними речовинами.

## Література

- [1] Семенов А.А. Очерк химии природных соединений / А.А. Семенов. – Новосибирск.: Наука, 2000. – 664 с.
- [2] Садыков А.С. Алкалоиды хинолизинового ряда. Химия, стереохимия, биогенез / А.С. Садыков, Х.А. Асланов, Ю.К. Кушмурадов. – Москва.: Наука, 1975. – 292 с.
- [3] Абдувахабов А.А. Синтез лупининовых эфиров и их взаимодействие с холинэстеразами / А.А. Абдувахабов, Р.Т. Тлегинов, Х.Х. Хаитбаев, Г.И. Вайзбург // Химия природных соединений. – 1990. – №1. – С. 75–80.
- [4] Галин Ф.З. Синтез лупининовых эфиров бетулиновой кислоты / Ф.З. Галин, В.Г. Карцев, О.Б. Флехтер, Г.В. Гиниятуллина, Г.А. Толстикова // Химия природных соединений. – 2004. – №6. – С. 467–470.
- [5] Казаков А.Л. Природные и модифицированные изофлавоноиды / А.Л. Казаков, В.П. Хиля, В.В. Межеричкий, Д. Литкеи. – Ростов-на-Дону.: Изд. РГУ, 1985. – 184 с.