БИООРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ, 2005, том 31, № 5, с. 549–552

УДК 547.814.5.94:577.153.4.047

СИНТЕЗ ЛУПИНИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ФЛАВОНОИДОВ

© 2005 г. Р. Т. Тлегенов*#, А. Айтмамбетов**

*Каракалпакский государственный университет им. Бердаха, Узбекистан, 742012, Нукус, ул. Университетская, 1;

**Комплексный институт естественных наук Каракалпакского отделения АН Республики Узбекистан, Нукус

Поступила в редакцию 21.09.2004 г. Принята к печати 04.02.2005 г.

Изомеризация и окислительная циклизация 2-гидрокси-4-лупинилхалконов приводят к соответствующим 7-лупинилфлаванонам и 7-лупинилфлавонам.

Ключевые слова: алкалоид, лупинин, халконы, флаваноны, флавоны.

ВВЕДЕНИЕ

Лекарственные растения и получаемые из них растительные вещества издавна используются как для лечения, так и для профилактики практически всех заболеваний человека.

Интерес к природным алкалоидам, содержащим в молекуле фрагмент хинолизидина, обусловлен их высокой биологической активностью [1]. Лупинин, один из главных алкалоидов, выделенных из растений рода *Anabasis aphylla* и некоторых видов *Lupinus*, обладает разнообразной биологической активностью [2, 3].

Флавоноидные соединения представляют собой один из наиболее распространенных классов природных соединений, обладающих широким спектром биологического действия.

Структурное многообразие этого класса соединений позволило создать на их основе ряд высокоэффективных и малотоксичных лекарственных препаратов, оказывающих капилляроукрепляющее, противовоспалительное, антиаллергическое, желчегонное, венотонизирующее, гепатопротекторное и другие виды действий. Широкий спектр биологической активности флавоноидов обусловлен их разносторонним влиянием на многочисленные ферментные системы: транспортные АТР-азы, циклические нуклеотидные фосфодиэстеразы, фосфолипазу A_2, фосфолипазу С, 5- и 12-липоксигеназы, циклооксигеназу, протеинкиназу С и др. Флаваноиды способны изменять функциональную активность различных клеточных систем, включая секрецию (тучные клетки, базофилы, нейтрофилы), митогенез (человеческие лимфоциты), контрактуру гладкомышечных органов, агрегацию тромбоцитов, реакцию гепатоцитов на гепатотоксичные вещества и др. [4–8].

Принимая во внимание ценные биологические свойства природных и синтетических производных алкалоидов и флавоноидов, можно было предположить, что сочетание в одной молекуле флавоноидного и лупининового ядер позволит получить модифицированные производные флавоноидов с новыми интересными биологическими свойствами.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С целью получения новых биологически активных веществ нами проведена реакция 2-гидрокси-4-(хинолизидин-1-илметилокси)ацетофенона с 6-замещенными 8-формил-1,3-бензодиоксанами.

Исходный 2-гидрокси-4-(хинолизидин-1-илметилокси)ацетофенон (**I**) был получен действием бромистого лупинина на резацетофенон в присутствии свежепрокаленного поташа в сухом толуоле. Халконы (**IIa**)–(**IIc**) были получены при конденсации соединения (**I**) с 8-формил-6-X-1,3-бензодиоксанами в условиях, описанных в работе [4].

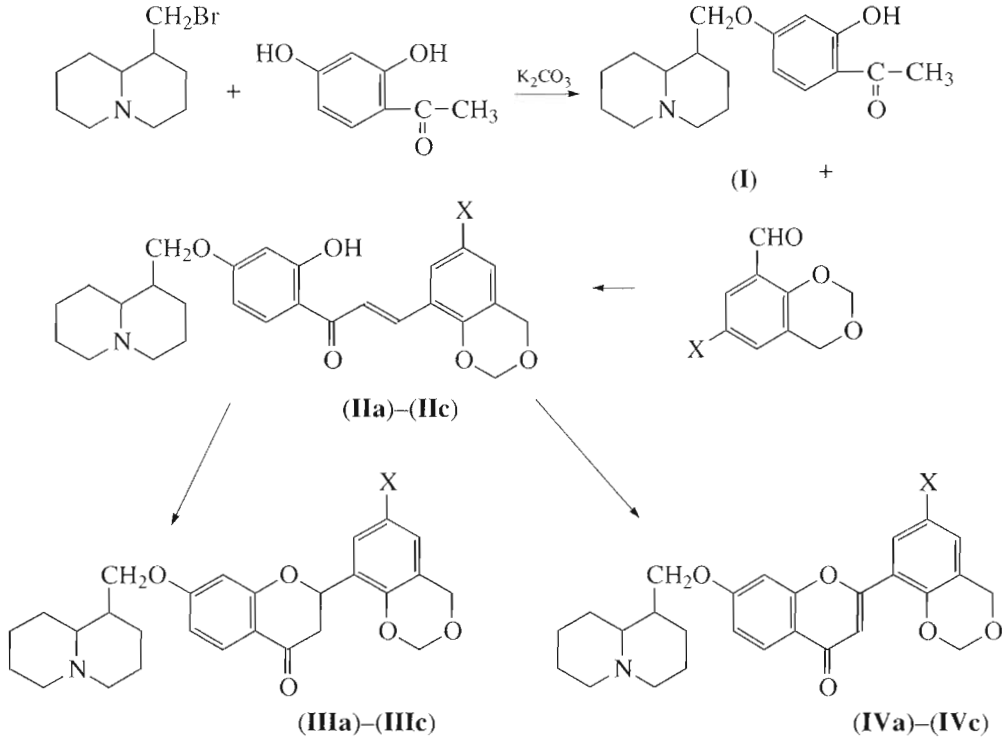
Полученные нами 2'-гидрокси-4'-(хинолизидин-1-илметилокси)халконы (**IIa**)–(**IIc**) при кипячении в ледяной уксусной кислоте изомеризовались в соответствующие флаваноны (**IIIa**)–(**IIIc**).

Окисление халконов (**IIa**)–(**IIc**) диметилсульфоксидом в присутствии каталитических количеств йода дает флавоны (**IVa**)–(**IVc**).

Состав и строение синтезированных соединений (**I**)–(**IV**) доказаны данными элементного анализа и спектрами ^{1}H-ЯМР (табл. 1, 2).

В спектрах ^{1}H-ЯМР соединений (**IIa**)–(**IIc**) сигнал протона 2'-ОН-группы находится в области 12.4–13.4 м. д. Сигналы протона карбоксильной группы проявляются в виде уширенного синглета

Автор для переписки (факс: (361) 223-66-00; эл. почта: rust012001@yahoo.com).



(**a**) X = Cl; (**b**) X = NO_2; (**c**) X = COOH.

в более слабом поле (12.8–12.9 м. д.). Синглетный сигнал протонов 2-CH_2-группы бензодиоксанового фрагмента расположен при 5.3–5.5 м. д., а 4-CH_2-группы – в области 4.9–5.0 м. д. Ароматические протоны H5 и H7 1,3-бензодиоксанового фрагмента проявляются в виде дублетных сигналов с КССВ 2.0 Гц в области 7.0–8.0 м. д.

Спектры ^{1}H-ЯМР флаванонов (**IIIa**)–(**IIIc**) имеют характеристические сигналы, принадлежащие 2-CH- и 3-CH_2-группам хроманонового фрагмента, химические сдвиги которых лежат в области 5.73–5.75 и 2.9–3.1 м. д. соответственно.

В спектрах ^{1}H-ЯМР соединений (**II**)–(**IV**) протоны хинолизидинового фрагмента проявляются в области 1.0–2.1 м.д. (14 H, м, CH_2), 4.0–4.1 м.д. (2 H, м, OCH_2). Широкий дублет (J = 10.6 Гц) при 2.69–2.76 м. д. относится к экваториальным протонам при C_2 и C_{10} лупининового фрагмента.

Таким образом, введение в состав молекулы флаваноидов хинолизидинового фрагмента позволяет получать новые оригинальные соединения со специфическими фрагментами.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 (Merck, Германия), элюент – бензол–этанол, 9 : 1.

Спектры ^{1}H-ЯМР регистрировали на приборе Bruker AC–300 (Германия) (с рабочей частотой 300 МГц) в DMSO-d_6; в качестве внутреннего стандарта использовали Me_4Si. Данные элементного анализа соединений отвечали вычисленным.

Исходные 8-формил-6-X-1,3-бензодиоксаны были получены по методикам работ [9–11], а бромлупинин – по методике работы [12].

2-Гидрокси-4-(хинолизидин-1-илметилокси)ацетофенон (I). К горячему раствору 20 ммоль резацетофенона в 30 мл сухого толуола прибавляли по каплям 20 ммоль бромлупинина и 40 ммоль свежепрокаленного поташа. Реакционную смесь кипятили в течение 8 ч. Растворитель отгоняли в вакууме водоструйного насоса. Остаток перекристаллизовывали из EtOAc.

1-[2'-Гидрокси-4'-(хинолизидин-1-илметилокси)фенил]-3-(6-X-1,3-бензодиоксан-8-ил)пропеноны-1 (IIa)–(IIc). Раствор 20 ммоль 2-гидрокси-4-(хинолизидин-1-илметилокси)ацетофенона (**I**) и 20 ммоль соответствующего 8-формил-6-X-1,3-бензодиоксана в 100 мл сухого бензола кипятили в присутствии 1.2 мл пиперидина и 0.5 мл ледяной уксусной кислоты в течение 18–20 ч с постоянным удалением образующейся воды в виде двойного азеотропа (бензол–вода). Растворитель отгоняли в вакууме водоструйного насоса. Остаток промывали водой и кристаллизовали из подходящего растворителя.

Таблица 1. Физико-химические характеристики соединений (**I**)–(**IV**)

Соединение	Т. пл., °C	R_f^*	Выход, %	Найдено, % N	Брутто-формула	Вычислено,% N	Растворитель для перекристаллизации
(**I**)	гигр.	0.65	69.5	4.49	$C_{18}H_{25}O_3N$	4.61	EtOAc
(**IIa**) X=Cl	187–189	0.82	54.6	2.60	$C_{27}H_{30}O_5NCl$	2.89	C_6H_6/EtOAc
(**IIb**) X=NO_2	171–172	0.77	79.2	5.48	$C_{27}H_{30}O_7N_2$	5.66	EtOAc
(**IIc**) X=COOH	193–195	0.87	56.4	2.97	$C_{28}H_{31}O_7N$	2.83	EtOAc
(**IIIa**) X=Cl	169–170	0.64	67.1	2.72	$C_{27}H_{30}O_5NCl$	2.89	EtOAc
(**IIIb**) X=NO_2	181–183	0.92	68.2	5.81	$C_{27}H_{30}O_7N_2$	5.66	EtOAc
(**IIIc**) X=COOH	202–203	0.76	44.9	2.75	$C_{28}H_{31}O_7N$	2.83	EtOH/Acetone
(**IVa**) X=Cl	гигр.	0.80	51.8	2.81	$C_{27}H_{28}O_5NCl$	2.90	EtOAc
(**IVb**) X=NO_2	211–213	0.72	65.6	5.78	$C_{27}H_{28}O_7N_2$	5.69	EtOAc
(**IVc**) X=COOH	гигр.	0.89	43.7	2.98	$C_{28}H_{29}O_7N$	2.85	EtOAc

* Элюент: бензол–этанол, 9 : 1.

Таблица 2. Данные ^{1}H-ЯМР-спектров синтезированных соединений (δ м. д., КССВ, Гц)

Соединение	Протоны 1,3-бензодиоксанового фрагмента									
	2-OH (1 H, с)	H3 (1 H, д)	H5 (1 H, дд)	H6 (1 H, д)	COCH=CH	H5 (1 H, д, *J* 2.0)	H7 (1 H, д, *J* 2.0)	6-COOH (1 H, с)	H2 (2 H, с, CH_2)	H4 (2 H, с, CH_2)
(**IIa**)	13.40	6.80 (*J* 2.0)	6.72 (*J* 8.0; *J* 2.0)	7.75 (*J* 8.0)	7.65 (1 H, д); 8.00 (1 H, д)	6.70	7.5	–	5.35	4.89
(**IIb**)	12.65	7.80 (*J* 2.5)	6.78 (*J* 9.2; *J* 2.5)	7.80 (*J* 9.2)	7.78 (1 H, д); 8.1 (1 H, д)	7.90	8.44	–	5.45	5.00
(**IIc**)	12.45	6.50 (*J* 2.2)	6.65 (*J* 8.3; *J* 2.2)	8.3 (*J* 8.3)	8.04 (2 H, м)	7.78	8.35	12.89	5.49	5.00

Соединение	Протоны 1,3-бензодиоксанового фрагмента									
	H2*a* (1 H, дд)	H3*a* (1 H, дд)	H3*e* (1 H, дд)	H5 (1 H, с)	H6, H8 (2 H, м)	H5 (1 H, д, *J* 2.0)	H7 (1 H, д, *J* 2.0)	6-COOH (1 H, с)	H2 (2 H, с, CH_2)	H4 (2 H, с, CH_2)
(**IIIa**)	5.7 (*J* 11.5; *J* 4.5)	2.9 (*J* 17.5; *J* 11.2)	2.86 (*J* 17.5; *J* 4.5)	7.70	6.9	6.95	7.52	–	5.26	4.9
(**IIIb**)	5.73 (*J* 11.8; *J* 4.8)	2.90 (*J* 17.12; *J* 11.8)	3.06 (*J* 17.12; *J* 4.8)	7.58	7.05	6.98	7.5	–	5.26	4.89
(**IIIc**)	5.75 (*J* 12.8; *J* 3.4)	3.06 (*J* 16.6; *J* 12.8)	2.87 (*J* 16.6; *J* 3.4)	7.58	6.69	7.70	8.1	12.8	5.40	5.0

Соединение	Протоны 1,3-бензодиоксанового фрагмента								
	H3 (1 H, д)	H5 (1 H, д)	H6 (1 H, дд)	H8 (1 H, д)	H5 (1 H, д, *J* 2.45)	H7 (1 H, д, *J* 2.45)	6-COOH (1 H, с)	2-CH_2 (2 H, с, CH_2)	4-CH_2 (2 H, с, CH_2)
(**IVa**)	6.90 (*J* 2.5)	7.95 (*J* 9.0)	7.00 (*J* 9.0; *J* 2.5)	7.19 (*J* 2.5)	7.85	8.34	–	5.49	5.02
(**IVb**)	6.89 (*J* 2.5)	7.89 (*J* 9.0)	7.06 (*J* 9.0; *J* 2.5)	7.20 (*J* 2.5)	7.86	8.30	–	5.50	5.05
(**IVc**)	6.91 (*J* 2.5)	7.91 (*J* 9.0)	7.30 (*J* 9.0; *J* 2.5)	7.54 (*J* 2.5)	7.84	8.32	12.85	5.47	5.01

2-(6-X-1,3-бензодиоксан-8-ил)-7-(хинолизидин-1-илметилокси)-4-хроманоны (IIIa)–(IIIc). Раствор 2 ммоль 2'-гидрокси-4'-(хинолизидин-1-илметилокси)халкона (**IIa**)–(**IIc**) в 50 мл ледяной уксусной кислоты кипятили 100–120 ч.

Растворитель отгоняли, остаток очищали при помощи дробной кристаллизации.

2-(6-X-1,3-бензодиоксан-8-ил)-7-(хинолизидин-1-илметилокси)-4-хромоны (IVa)–(IVc). К раствору 10 ммоль 2'-гидрокси-4'-(хинолизидин-1-илметилокси)халкона (**IIa**)–(**IIc**) в 25 мл DMSO прибавляли каталитическое количество йода и кипятили 30–40 мин. Затем реакционную смесь разбавляли водой, выпавший осадок отфильтровывали и промывали 20% раствором тиосульфата натрия до исчезновения следов йода и перекристаллизовывали из подходящего растворителя.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Садыков А.С., Асланов Х.А., Кушмурадов Ю.К.* Алкалоиды хинолизидинового ряда. Химия, стереохимия, биогенез. М.: Наука, 1975. 292 с.
2. *Тлегенов Р.Т., Далимов Д.Н., Хаитбаев Х.Х., Абдувахабов А.А., Утениязов К.У.* // Химия природ. соед. 1990. № 4. С. 513–515.
3. *Абдувахабов А.А., Тлегенов Р.Т., Хаитбаев Х.Х., Вайзбург Г.И., Далимов Д.Н., Утениязов К.У.* // Химия природ. соед. 1990. № 1. С. 75–78.
4. *Оганесян Э.Т., Гущин И.С., Першков С.Р., Сараф А.С.* // Хим.-фарм. журн. 1989. Т. 23. С. 1238–1241.
5. *Морота Т., Нисимура М., Сакаки Х., Сато С.* Ингибиторы агрегации тромбоцитов. Заявка 2264717. Япония / РЖХ. 1992. 6О165П.
6. *Сато Т., Мацумото Т., Какэгава Т.* Полифункциональные противовоспалительные препараты. А.с. 2256611 Япония / РЖХ. 1992. 11О317П.
7. *Симонян А.В., Оганесян Э.Т., Сараф А.С., Ширяев И.Н.* Производные 4-карбоксивинпленхалкона, проявляющие антиаллергическую активность. А. с. 1571983 СССР / РЖХ. 1992. 17О29П.
8. *Айтмамбетов А., Шинкарук С.Н., Бондаренко С.П., Хиля В.П.* // Химия природ. соед. 1994. № 4. С. 424–497.
9. *Айтмамбетов А., Даулетмуратова Р., Кубжетерова А.А., Менлимуратова З.* // Вест. ККО АН РУз. 1999. № 3. С. 44.
10. *Айтмамбетов А., Кубжетерова А.А., Менлимуратова З.* // Вест. ККО АН РУз. 1999. № 2. С. 56–58.
11. *Айтмамбетов А., Кубжетерова А.А., Менлимуратова З., Аташева И.* // Вест. ККО АН РУз. 1999. № 4. С. 55–56.
12. *Мнджоян А.Л., Мнацаканян В.А., Арутюнян Л.С., Мурадян М.С.* // Арм. хим. журн. 1971. Т. 24. С. 271–276.

Synthesis of Lupinine Derivatives of Flavonoids

R. T. Tlegenov*# and A. Aitmambetov**

#Fax: (361) 223-6600; e-mail: rust012001@yahoo.com

**Berdakh Karakalpak State University, Universitetskaya ul. 1, Nukus, Karakalpakiya, 742012 Uzbekistan*

***Complex Institute of Natural Sciences, Karakalpak Division, Academy of Sciences of Uzbekistan, Nukus, Karakalpakiya, 742012 Uzbekistan*

The isomerization and oxidative cyclization of 2-hydroxy-4-lupinylchalcones leads to the corresponding 7-lupinylflavanones and 7-lupinylflavones. The English version of the paper: *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2005, vol. 31, no. 5; see also http://www.maik.ru.

Key words: alkaloid, chalcones, flavanones, flavones, lupinine