

УДК 547.466+547.814

М. Веселовска, канд. хім. наук, С. Шилін, канд. хім. наук,
В. Хиля, д-р хім. наук, чл.-кор. НАН України,
КНУ імені Тараса Шевченка, Київ

МОДИФІКАЦІЯ АМІНОКИСЛОТНИХ ПОХІДНИХ КУМАРИНІВ 10-ГІДРОКСИДЕКАГІДРОІЗОХІНОЛІНОМ

На основі синтезованих раніше кумариніламінокислот за допомогою методу активованих естерів отримано низку нових, не описаних в літературі похідних, модифікованих конформаційно ускладненим 10-гідроксидекагідроізохіноліном.

Ключові слова: кумарини, амінокислоти, метод активованих естерів.

В попередніх роботах [1, 2] ми описали синтез різноманітних амінокислотних та пептидних похідних різних заміщених кумаринів. Одержані сполуки містять вільну карбоксильну функцію, що дозволяє проводити їх подальшу модифікацію з метою пошуку нових біологічно активних речовин.

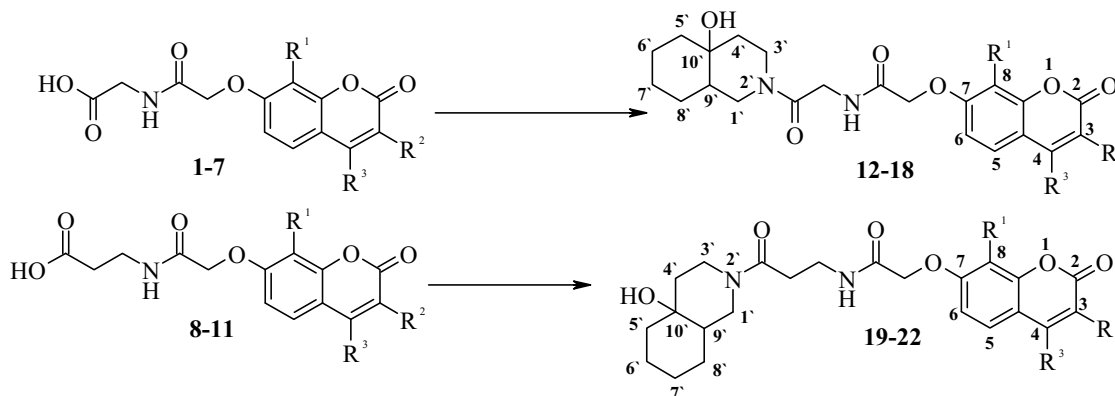
Відомо, що одне з обмежень широкого застосування в медицині біологічно активних пептидів – це їх чутливість до розщеплення ферментами організму [3]. Найпростішим методом подолання цього недоліку є N- або C-блокування поліпептидів. Для захисту C-кінцевої групи синтетичних пептидів часто використовують перетворення вільної карбоксильної функції сполуки на амідне угруповання із застосуванням у ряді випадків вторинних амінів [4]. Виходячи зі сказаного вище, ми вирішили провести блокування вільної карбоксильної групи за допомогою конформаційно ускладненого 10-гідроксидекагідроізохіноліну.

Слід відзначити, що гетероциклічна система ізохіноліну та його гідрованих похідних дуже широко розповсюджена в природі. Вона входить, наприклад, до складу алкалоїдів ізохінолінового ряду, знайдених в рослинах 30 родин. Система декагідроізохіноліну зустрічається в структурах інгібіторів ВІЛ-протеази, два з яких – саквінавір [5, 6] та нелфінавір [5, 7] отримали

дозвіл на практичне застосування для лікування цієї хвороби. В цих сполуках декагідроізохінолінове ядро імітує залишок проліну, що міститься в P₁-сайті природних субстратів ВІЛ-протеази. Похідні 10-гідрокси-декагідроізохіноліну використовували для синтезу леморану [8, 9] – активного анальгетика, який за знеболюючим ефектом перевищує дію морфіну. Крім цього, похідні декагідроізохіноліну є антагоністами рецепторів так званих збуджувачих амінокислот [10–12]. Їх застосовують для профілактики та лікування цілої низки неврологічних захворювань: церебральної ішемії, травм спинного мозку, хвороби Альцгеймера, м'язових спазмів, хвороби Паркінсона, мігрені, хронічних болей та ін. [13]. Можна припустити, що включення системи 10-гідроксидекагідроізохіноліну в структуру амінокислотного фрагменту приведе до утворення сполук з новими цікавими біологічними характеристиками.

В даній роботі як вихідні сполуки використовували похідні 3, 4, 8-заміщених 7-гідроксикумаринів, модифікованих залишками гліцину і β-аланіну.

Реакцію блокування декагідроізохіноліном вільної карбоксильної групи кумариніл-амінокислот здійснювали N-гідроксисукцинімідним методом в присутності діізопропілкарбодіїміду як конденсуючого агента [14]:



Сполука	R ¹	R ²	R ³	Сполука	R ¹	R ²	R ³
1, 12	H	H	CH ₂ CH ₃	7, 18	CH ₃	(CH ₂) ₄	
2, 13	H	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	8, 19	CH ₃	H	(CH ₂) ₂ CH ₃
3, 14	CH ₃	H	(CH ₂) ₂ CH ₃	9, 20	CH ₃	H	(CH ₂) ₃ CH ₃
4, 15	CH ₃	H	(CH ₂) ₃ CH ₃	10, 21	CH ₃	CH ₃	CH ₃
5, 16	H	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃	11, 22	H	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₃
6, 17	H	(CH ₂) ₄					

Експериментальна частина. Перебіг реакцій та чистоту одержаних сполук контролювали методом тонкошарової хроматографії (ТШХ) на пластинках Merck 60 F254 у системах хлороформ – метанол (9:1) або (95:5). Температуру топлення вимірювали на столі Кофлера. Спектри ЯМР ¹H вимірювали на спектрометрах Varian VXR-300 и Varian Mercury-400 відносно ТМС (внутрішній стандарт). Результати елементного аналізу всіх синтезованих сполук відповідали розрахованим величинам.

Вихідні сполуки 1–11 одержано відповідно до [1, 2].

Загальна методика синтезу амідів амінокислотних та пептидних похідних кумаринів (12–22). До розчину 3 ммоль відповідної амінокислотної або пептидної похідної кумарину і 0,38 г (3,3 ммоль) N-гідроксисукциніміду в 20 мл абсолютного діоксану при інтенсивному перемішуванні додають 0,52 мл (3,3 ммоль) діізопропілкарбодіїміду. Реакційну суміш витримують при перемішуванні впродовж 2 годин (хід реакції контролюють методом ТШХ). До утвореного активованого естеру додають розчин 0,51 г (3,3 ммоль) 10-гідроксидекагідроізо-

хіноліну в 10 мл абсолютного діоксану. Суміш перемішують 2–4 години (хід реакції контролюють методом ТШХ). Після завершення реакції відфільтровують осад діізопропілсечовини, до фільтрата додають 200 мл води. Утворений осад фільтрують та кристалізують з водного етанолу.

N-[2-(4-Етил-2-оксо-2Н-7-хроменілокси)ацетил]гліцил-*N*-декагідроізохінолін-10'-ол (12): вихід 42%, бруто-формула $C_{24}H_{30}N_2O_6$, т. пл. 118–119°C.

Спектр ЯМР 1H (300 МГц, DMSO- d_6 δ , м.ч., J/Гц): 1.23 (3H, т, $J_{HH}=8$, $CH_3CH_2CH_2-4$), 1.28-1.92 (11H, м, CH_2-4' , CH_2-5' , CH_2-6' , CH_2-7' , CH_2-8' , $CH-8'a$), 2.82 (2H, кв, $J_{HH}=8$, $CH_3CH_2CH_2-4$), 3.06 (1H, м, $CH_2-1'\alpha$), 3.25 (1H, $CH_2-3'\alpha$), 3.51 (1H, м, $CH_2-1'\beta$), 3.80 (1H, м, $CH_2-3'\beta$), 3.97 (2H, м, $CH_2NHCOCH_2O-7$), 4.36, 4.38 (1H, два с, $OH-4'a$), 4.69 (2H, с, CH_2O-7), 6.17 (1H, с, Н-3), 7.00 (1H, с, Н-8), 7.02 (2H, д, $J_{HH}=9$, Н-6), 7.76 (1H, д, $J_{HH}=9$, Н-5), 8.13 (1H, уш, с, NH).

N-[2-(2-Оксо-4-пропіл-2Н-7-хроменілокси)ацетил]гліцил-*N*-декагідроізохінолін-10'-ол (13): вихід 47%, бруто-формула $C_{25}H_{32}N_2O_6$, т. пл. 120.5–121.5°C.

Спектр ЯМР 1H (300 МГц, DMSO- d_6 δ , м.ч., J/Гц): 0.98 (3H, т, $J_{HH}=8$, $CH_3CH_2CH_2-4$), 1.17-2.00 (13H, м, CH_2-4' , CH_2-5' , CH_2-6' , CH_2-7' , CH_2-8' , $CH-8'a$, $CH_3CH_2CH_2-4$), 2.75 (2H, т, $J_{HH}=8$, $CH_3CH_2CH_2-4$), 3.06 (1H, м, $CH_2-1'\alpha$), 3.25 (1H, $CH_2-3'\alpha$), 3.51 (1H, м, $CH_2-1'\beta$), 3.80 (1H, м, $CH_2-3'\beta$), 3.99 (2H, м, $CH_2NHCOCH_2O-7$), 4.38, 4.39 (1H, два с, $OH-4'a$), 4.69 (2H, с, CH_2O-7), 6.18 (1H, с, Н-3), 7.00 (1H, с, Н-8), 7.02 (2H, д, $J_{HH}=8$, Н-6), 7.77 (1H, д, $J_{HH}=8$, Н-5), 8.13 (1H, уш, с, NH).

N-[2-(8-Метил-2-оксо-4-пропіл-2Н-7-хроменілокси)ацетил]гліцил-*N*-декагідроізохінолін-10'-ол (14): вихід 52%, бруто-формула $C_{26}H_{34}N_2O_6$, т. пл. 181.5–182.5°C.

Спектр ЯМР 1H (300 МГц, DMSO- d_6 δ , м.ч., J/Гц): 0.97 (3H, т, $J_{HH}=8$, $CH_3CH_2CH_2-4$), 1.10-1.98 (13H, м, CH_2-4' , CH_2-5' , CH_2-6' , CH_2-7' , CH_2-8' , $CH-8'a$, $CH_3CH_2CH_2-4$), 2.29 (3H, с, CH_3-8), 2.75 (2H, т, $J_{HH}=8$, $CH_3CH_2CH_2-4$), 3.07 (1H, м, $CH_2-1'\alpha$), 3.23 (1H, $CH_2-3'\alpha$), 3.52 (1H, м, $CH_2-1'\beta$), 3.81 (1H, м, $CH_2-3'\beta$), 3.97 (2H, м, $CH_2NHCOCH_2O-7$), 4.36, 4.38 (1H, два с, $OH-4'a$), 4.71 (2H, с, CH_2O-7), 6.18 (1H, с, Н-3), 7.03 (2H, д, $J_{HH}=9$, Н-6), 7.65 (1H, д, $J_{HH}=9$, Н-5), 8.01 (1H, уш, с, NH).

N-[2-(4-Бутил-8-метил-2-оксо-2Н-7-хроменілокси)ацетил]гліцил-*N*-декагідроізохінолін-10'-ол (15): вихід 45%, бруто-формула $C_{27}H_{36}N_2O_6$, т. пл. 133.5–135°C.

Спектр ЯМР 1H (400 МГц, DMSO- d_6 δ , м.ч., J/Гц): 0.97 (3H, т, $J_{HH}=8$, $CH_3CH_2CH_2CH_2-4$), 1.18-1.67 (14H, м, CH_2-4' , CH_2-5' , CH_2-6' , CH_2-7' , CH_2-8' , $CH_3CH_2CH_2CH_2-4$), 1.78-1.98 (1H, м, $CH-8'a$), 2.34 (3H, с, CH_3-8), 2.74 (2H, т, $J_{HH}=8$, $CH_3CH_2CH_2CH_2-4$), 3.06 (1H, м, $CH_2-1'\alpha$), 3.27 (1H, $CH_2-3'\alpha$), 3.59 (1H, м, $CH_2-1'\beta$), 3.89-4.04 (3H, м, $CH_2-3'\beta$, $CH_2NHCOCH_2O-7$), 4.22, 4.26 (1H, два с, $OH-4'a$), 4.64 (2H, с, CH_2O-7), 6.07 (1H, с, Н-3), 6.94 (2H, д, $J_{HH}=8$, Н-6), 7.54 (1H, д, $J_{HH}=8$, Н-5), 7.94 (1H, уш, с, NH).

N-[2-(3-Бензил-4-метил-2-оксо-2Н-7-хроменілокси)ацетил]гліцил-*N*-декагідроізохінолін-10'-ол (16): вихід 41%, бруто-формула $C_{30}H_{34}N_2O_6$, т. пл. 119.5–120.5°C.

Спектр ЯМР 1H (300 МГц, DMSO- d_6 δ , м.ч., J/Гц): 1.07-1.96 (11H, м, CH_2-4' , CH_2-5' , CH_2-6' , CH_2-7' , CH_2-8' , $CH-8'a$), 2.43 (3H, с, CH_3-4), 3.06 (1H, м, $CH_2-1'\alpha$), 3.24 (1H, м, $CH_2-3'\alpha$), 3.51 (1H, м, $CH_2-1'\beta$), 3.78-4.05 (5H, м, $CH_2-3'\beta$, $CH_2C_6H_5-3$, $CH_2NHCOCH_2O-7$), 4.35, 4.37 (1H, два с, $OH-4'a$), 4.68 (2H, с, CH_2O-7), 7.00 (1H, с, Н-8), 7.04 (1H, д, $J_{HH}=9$, Н-6), 7.24 (5H, м, $CH_2C_6H_5-3$), 7.74 (1H, д, $J_{HH}=9$, Н-5), 8.13 (1H, уш, с, NH).

N-[2-(3,4-тетрагідро-2-оксо-2Н-7-хроменілокси)ацетил]гліцил-*N*-декагідроізохінолін-10'-ол (17): вихід 53%, бруто-формула $C_{26}H_{32}N_2O_6$, т. пл. 137–138°C.

Спектр ЯМР 1H (300 МГц, DMSO- d_6 δ , м.ч., J/Гц): 1.17-1.98 (15H, м, CH_2-8 , CH_2-9 , CH_2-4' , CH_2-5' , CH_2-6' , CH_2-7' , CH_2-8' , $CH-8'a$), 2.40 (2H, м, CH_2-10), 2.76 (2H, м, CH_2-7), 3.06 (1H, м, $CH_2-1'\alpha$), 3.25 (1H, м, $CH_2-3'\alpha$), 3.51 (1H, м, $CH_2-1'\beta$), 3.78-4.05 (3H, м, $CH_2-3'\beta$, $CH_2NHCOCH_2O-7$), 4.37, 4.39 (1H, два с, $OH-4'a$), 4.66 (2H, с, CH_2O-3), 6.98 (2H, м, Н-2, Н-4), 7.64 (1H, д, $J_{HH}=9$, Н-1), 8.14 (1H, уш, с, NH).

N-[2-(8-Метил-3,4-тетрагідро-2-оксо-2Н-7-хроменілокси)ацетил]гліцил-*N*-декагідроізохінолін-10'-ол (18): вихід 57%, бруто-формула $C_{27}H_{34}N_2O_6$, т. пл. 191–192°C.

Спектр ЯМР 1H (300 МГц, DMSO- d_6 δ , м.ч., J/Гц): 1.14-1.95 (15H, м, CH_2-8 , CH_2-9 , CH_2-4' , CH_2-5' , CH_2-6' , CH_2-7' , CH_2-8' , $CH-8'a$), 2.29 (3H, с, CH_3-4), 2.41 (2H, м, CH_2-10), 2.77 (2H, м, CH_2-7), 3.07 (1H, м, $CH_2-1'\alpha$), 3.27 (1H, м, $CH_2-3'\alpha$), 3.51 (1H, м, $CH_2-1'\beta$), 3.79-3.97 (3H, м, $CH_2-3'\beta$, $CH_2NHCOCH_2O-7$), 4.36, 4.39 (1H, два с, $OH-4'a$), 4.69 (2H, с, CH_2O-3), 6.99 (1H, д, $J_{HH}=9$, Н-2), 7.53 (1H, д, $J_{HH}=9$, Н-1), 7.99 (1H, уш, с, NH).

N-[2-(8-Метил-2-оксо-4-пропіл-2Н-7-хроменілокси)ацетил] β -аланіл-*N*-декагідроізохінолін-10'-ол (19): вихід 44%, бруто-формула $C_{27}H_{36}N_2O_6$, т. пл. 175.5–177°C.

Спектр ЯМР 1H (300 МГц, DMSO- d_6 δ , м.ч., J/Гц): 0.97 (3H, т, $J_{HH}=8$, $CH_3CH_2CH_2-4$), 1.11-1.94 (14H, м, CH_2-4' , CH_2-5' , CH_2-6' , CH_2-7' , CH_2-8' , $CH_3CH_2CH_2-4$), 2.26 (3H, с, CH_3-8), 2.46 (2H, м, $CH_2CH_2NHCOCH_2-7$), 2.74 (2H, т, $J_{HH}=8$, $CH_3CH_2CH_2-4$), 3.01 (1H, м, $CH_2-1'\alpha$), 3.19-3.49 (4H, м, $CH_2-3'\alpha$, $CH_2-1'\beta$, $CH_2CH_2NHCOCH_2-7$), 3.79-4.06 (1H, м, $CH_2-3'\beta$), 4.34 (1H, уш, с, $OH-4'a$), 4.63 (2H, с, CH_2O-7), 6.18 (1H, с, Н-3), 6.97 (2H, д, $J_{HH}=9$, Н-6), 7.64 (1H, д, $J_{HH}=9$, Н-5), 7.96 (1H, уш, т, NH).

N-[2-(4-Бутил-8-метил-2-оксо-2Н-7-хроменілокси)ацетил] β -аланіл-*N*-декагідроізохінолін-10'-ол (20): вихід 42%, бруто-формула $C_{28}H_{38}N_2O_6$, т. пл. 163.5–164.5°C.

Спектр ЯМР 1H (400 МГц, DMSO- d_6 δ , м.ч., J/Гц): 0.96 (3H, т, $J_{HH}=8$, $CH_3CH_2CH_2CH_2-4$), 1.10-1.66 (14H, м, CH_2-4' , CH_2-5' , CH_2-6' , CH_2-7' , CH_2-8' , $CH_3CH_2CH_2CH_2-4$), 1.75-1.88 (1H, м, $CH-8'a$), 2.30 (3H, с, CH_3-8), 2.44 (2H, м, $CH_2CH_2NHCOCH_2-7$), 2.73 (2H, т, $J_{HH}=8$, $CH_3CH_2CH_2CH_2-4$), 2.97 (1H, м, $CH_2-1'\alpha$), 3.26-3.57 (4H, м, $CH_2-3'\alpha$, $CH_2-1'\beta$, $CH_2CH_2NHCOCH_2-7$), 3.85 (1H, м, $CH_2-3'\beta$), 4.15 (1H, уш, с, $OH-4'a$), 4.54 (2H, с, CH_2O-7), 6.06 (1H, с, Н-3), 6.87 (2H, д, $J_{HH}=9$, Н-6), 7.52 (1H, д, $J_{HH}=9$, Н-5), 7.87 (1H, уш, с, NH).

N-[2-(3,4,8-Триметил-2-оксо-2Н-7-хроменілокси)ацетил] β -аланіл-*N*-декагідроізохінолін-10'-ол (21): вихід 55%, бруто-формула $C_{26}H_{34}N_2O_6$, т. пл. 142–143.5°C.

Спектр ЯМР 1H (400 МГц, DMSO- d_6 δ , м.ч., J/Гц): 1.10-1.59 (10H, м, CH_2-4' , CH_2-5' , CH_2-6' , CH_2-7' , CH_2-8'), 1.72-1.90 (1H, м, $CH-8'a$), 2.10 (3H, с, CH_3-4), 2.30 (3H, с, CH_3-8), 2.34 (3H, с, CH_3-3), 2.41 (2H, м, $CH_2CH_2NHCOCH_2-7$), 2.96 (1H, м, $CH_2-1'\alpha$), 3.23-3.58 (4H, м, $CH_2-3'\alpha$, $CH_2-1'\beta$, $CH_2CH_2NHCOCH_2-7$), 3.81, 4.12 (1H, два м, $CH_2-3'\beta$), 4.18, 4.21 (1H, два с, $OH-4'a$), 4.52 (2H, с, CH_2O-7), 6.87 (1H, д, $J_{HH}=9$, Н-6), 7.49 (1H, д, $J_{HH}=9$, Н-5), 7.87 (1H, уш, т, NH).

N-[2-(3-Бензил-4-метил-2-оксо-2Н-7-хроменілокси)ацетил]гліцил-*N*-декагідроізохінолін-10'-ол (22): вихід 42%, бруто-формула $C_{31}H_{36}N_2O_6$, т. пл. 184.5–186°C.

Спектр ЯМР 1H (300 МГц, DMSO- d_6 δ , м.ч., J/Гц): 1.09-1.58 (10H, м, CH_2-4' , CH_2-5' , CH_2-6' , CH_2-7' , CH_2-8' , $CH-8'a$), 1.80 (1H, м, $CH-8'a$), 2.41 (3H, с, CH_3-4), 2.49 (2H, м, $CH_2CH_2NHCOCH_2-7$), 2.95 (1H, м, $CH_2-1'\alpha$), 3.27-3.57 (4H, м, $CH_2-3'\alpha$, $CH_2-1'\beta$, $CH_2CH_2NHCOCH_2-7$), 3.82, 4.16 (1H, два м, $CH_2-3'\beta$), 3.93 (2H, с, $CH_2C_6H_5-3$), 4.17, 4.19 (1H, два с, $OH-4'a$), 4.51 (2H, с, CH_2O-7), 6.90 (1H, с, Н-8), 6.93 (1H, д, $J_{HH}=9$, Н-6), 7.20 (5H, м, $CH_2C_6H_5-3$), 7.64 (1H, д, $J_{HH}=9$, Н-5), 8.00 (1H, т, $J_{HH}=9$, NH).

Список використаних джерел

1. Аминокислотные производные 3-гидрокси-7,8,9,10-тетрагидро-бензо[с]хромен-6-она / М.М. Гаразд, Я.Л. Гаразд, С.В.Шилин, В.П. Хиля // Химия природных соединений. – 2002. – 5. – С. 338–344.
2. Шилин С.В. Синтез дипептидных производных 3,4-замещенных 7-гидроксикумаринов / С.В. Шилин, М.М. Гаразд, В.П. Хиля // Химия природных соединений. – 2008. – 3. – С. 239–242.
3. Kleinert H.D. Renin inhibitors: Discovery and development / H.D. Kleinert // Am. J. Hypertens. – 1989. – 2 (8). – С. 800–808.
4. Antimicrobial Peptides with Stability toward Tryptic Degradation / J. Svenson, W. Stensen, B.-O. Brandsdal et al. // Biochemistry. – 2008. – 47 (12). – 3777–3788.
5. Ghosh A.K. Syntheses of FDA Approved HIV Protease Inhibitors / A.K. Ghosh, G. Bilcer, G. Schiltz // Synthesis. – 2001. – 15. – P. 2203–2229.
6. Studies toward the large-scale synthesis of the HIV proteinase inhibitor Ro 31-8959 / K.E.B. Parkes, D.J. Bushnell, P.H. Crackett et al. // J. Org. Chem. – 1994. – 59 (13). – P. 3656–3664.
7. Viracept (Nelfinavir mesylate, AG1343): A potent, orally bioavailable inhibitor of HIV-1 protease / S.W. Kaldor, V.J. Kalish, J.F. Davies et al. // J. Med. Chem. – 1997. – 40 (24). – P. 3979–3985.

М. Веселовская, канд. хим. наук, С. Шилин, канд. хим. наук,
В. Хиля, д-р хим. наук, чл.-корр. НАН Украины,
КНУ имени Тараса Шевченко, Киев

МОДИФИКАЦИЯ АМИНОКИСЛОТНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ КУМАРИНОВ 10-ГИДРОКСИДЕКАГИДРОИЗОХИНОЛИНОМ

На основе синтезированных ранее кумариниламино кислот при помощи метода активированных эфиров получен ряд новых, не описанных в литературе соединений, модифицированных конформационно затруднённым 10-гидроксидекагидроизохинолином.

Ключевые слова: кумарины, аминокислоты, метод активированных эфиров.

M. Veselovska, PhD, S. Shylin, PhD, V. Khilya, Professor,
Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv

MODIFICATION OF THE AMINO ACID DERIVATIVES OF COUMARINS BY 10-HYDROXYDECAHYDROISOQUINOLINE

Based on previously synthesized coumarin amino acids, using the method of activated esters a number of new, undescribed in the literature derivatives, modified by conformationally complicated 10-hydroxydecahydroisoquinoline, were obtained.

Key words: coumarins, amino acids, method of activated esters.

УДК 547.814.5

8. Henecka H. Neue Synthesen in der Morphinanreihe / H. Henecka // Justus Liebig's Ann. Chem. – 1953. – Vol. 583, № 1. – P. 110–128.
9. Граник В.Г. Основы медицинской химии: учеб. пособие для вузов / В.Г. Граник. – М.: Вузовская книга, 2006. – 384 с.
10. Synthesis of 6-oxodecahydroisoquinoline-3-carboxylates. Useful intermediates for the preparation of conformationally defined excitatory amino acid antagonists / M.B. Anold, N.R. Augenstein., C.F. Bertsch et al. // J. Org. Chem. – 1991. – 56. – P. 4388–4392.
11. 6-Substituted decahydroisoquinoline-3-carboxylic acids as potent and selective conformationally constrained NMDA receptor antagonist / P.L. Ornstein, D.D. Schoepp, M.B. Arnold et al. // J. Med. Chem. – 1992. – 35 (19). – P. 3547–3560.
12. Moloney M.G. Excitatory amino acids / M.G. Moloney // Nat. Prod. Rep. – 2002. – 19 (5). – P. 597–616.
13. US Patent 5356902 Int. C1, A01N 43/42. EliLilly and Company; Field Nov. 6, 1992; Patented Oct.18., 1994.
14. Гершкович А.А. Химический синтез пептидов / А.А. Гершкович, В.К. Кибирев. – К.: Наукова думка, 1992. – 360 с.

Надійшла до редколегії 29.05.13

О. Шабликінна, канд. хим. наук, В. Іщенко, канд. хим. наук,
КНУ імені Тараса Шевченка, Київ
С. Чумаченко, інженер,
Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України, Київ
В. Хиля, д-р хим. наук, чл.-кор. НАН України,
КНУ імені Тараса Шевченка, Київ

ВНУТРІШНЬОМОЛЕКУЛЯРНА ЦИКЛІЗАЦІЯ 3-(2-КАРБОКСИФЕНІЛ)-ТА 3-(2-КАРБОКСИБЕНЗИЛ)ІЗОКУМАРИНУ

Досліджено внутрішньомолекулярну циклізацію 3-(2-карбоксифеніл)- та 3-(2-карбоксибензил)ізокумарину під дією сильних мінеральних кислот; досліджено поведінку одержаних конденсованих систем в лужному середовищі.

Ключові слова: внутрішньомолекулярне ацилювання, 5,11-дигідроіндено[1,2-с]ізохромен-5,11-діон, 5H-добензо[с,g]хромен-5-он.

Дослідження реакції сульфохлорування в ряду 3-арилізокумаринів [1] показали, що активним до електрофільної атаки є 7-ме положення ізокумарину. З іншого боку, базуючись на даних літератури щодо бромовання 3-фенілізокумарину [2], можна очікувати, що 4-те положення також буде взаємодіяти із електрофільними агентами, особливо у випадку внутрішньомолекулярної реакції. Така трансформація була досліджена нами на прикладі 3-(2-карбоксифеніл)ізокумарину та 3-(2-карбоксибензил)ізокумарину.

Обробка 3-(2-карбоксифеніл)ізокумарину **1** концентрованою сульфатною кислотою впродовж 2 год при 150°C дозволяє отримати 5,11-дигідроіндено[1,2-с]ізохромен-5,11-діон **2**. Дане перетворення, але із меншим виходом, також можна здійснити при дії на ізокумарин **1** хлоросульфонові кислоти, концентрова-

ної нітратної кислоти та хлорокису фосфору. Подальше хлоросульфонування чи нітрування конденсованої структури **2** у відповідних умовах не спостерігалось.

Отриманий інданоноізокумарин **2** має насичений помаранчевий колір, на відміну від вихідної кислоти **1** (безбарвної) та інших наведених нижче сполук (безбарвні або слабкобарвлені). Конденсована система **2** зберігає характерну для лактонів здатність до розкриття циклу при дії лугів із утворенням кислоти **3**, що може бути виділена із лужного розчину речовини **2** при його обережному підкисненні. Тривале перебування сполуки **3** в кислому середовищі (особливо при нагріванні) призводить до зворотньої циклізації. Цікаво, що речовина **2** раніше була синтезована саме такою циклізацією отриманої на основі фталевого ангідриду речовини **3** [3].

