

Список використаних джерел

1. Аминокислотные производные 3-гидрокси-7,8,9,10-тетрагидробензо[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. Шабликінa, канд. хім. наук, В. Іщенко, канд. хім. наук,
КНУ імені Тараса Шевченка, Київ
С. Чумаченко, інженер,
Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України, Київ
В. Хиля, д-р хім. 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.

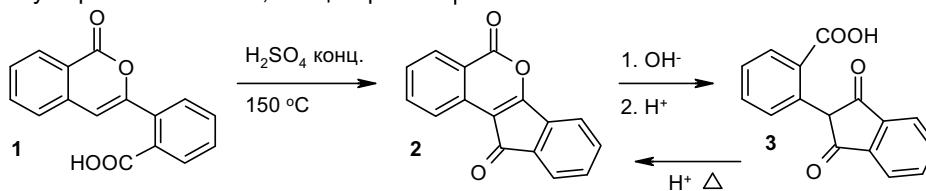
Ключові слова: внутрішньомолекулярне ацилювання, 5,11-дигідроіндено[1,2-с]ізохромен-5,11-діон, 5H-добензо[с,g]хромен-5-он.

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** хлоросульфонової кислоти, концентрова-

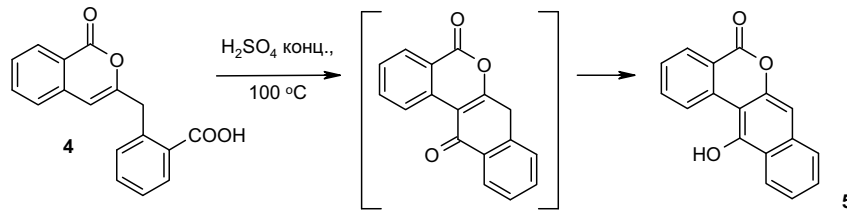
ної нітратної кислоти та хлорокису фосфору. Подальше хлоросульфонування чи нітрування конденсованої структури **2** у відповідних умовах не спостерігалось.

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].



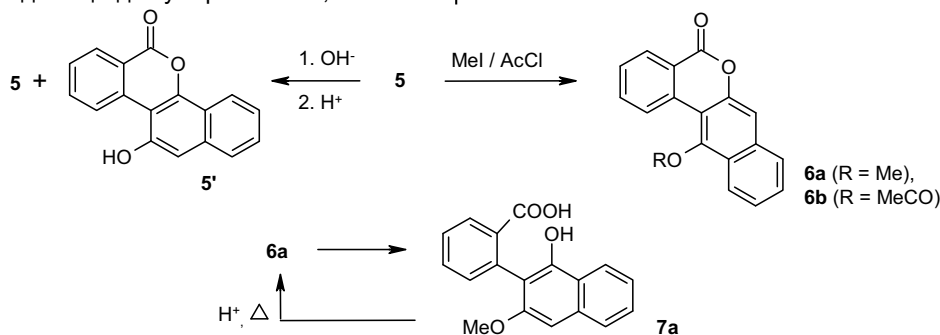
Завдяки електроннодонорному впливу метиленової ланки, циклізація 3-(2-карбоксібензил)ізокумарину **4**, порівняно із речовиною **1**, відбувається швидше і за більш низької температури. Утворений 6-ланковий цикл ароматизується, внаслідок чого продукт циклі-

зації 12-гідрокси-5*H*-добензо[с,г]хромен-5-он **5** має, з одного боку, будову нафтолу, з іншого – його можна розглядати як добензокумарин. Раніше ця сполука була знайдена серед продуктів димеризації гомофталевої кислоти [4].



Як і ізокумарин **2**, сполука **5** легко розчиняється у лужному розчині, але отримати її відкрити форму не вдається: завдяки наявності додаткової гідроксильної групи циклізація відбувається відразу при підкисленні розчину, що демонструє подібність поведінки речовини **5** при зміні рН середовища до кумаринів. Але, оскільки

ОН-групи не є еквівалентними, окрім вихідної сполуки **5**, виділяється також рівна кількість її ізомеру **5'** (за даними спектроскопії ¹H ЯМР). Тому, для одержання відкритої форми 5*H*-добензо[с,г]хромен-5-ону нами була проведена модифікація гідроксигрупи [5].



Загалом, ОН-група речовини **5** виявляє характерну для фенольного гідроксилу активність в реакціях як алкілювання, так і ацилювання, що дозволило нам отримати *O*-метильну **6a** та *O*-ацетильну похідну **6b**. Як і очікувалось, підкислення лужного розчину метокси-похідної **6a** дозволяє отримати нафтол **7a**, а його зворотня циклізація відбувається при нагріванні у кислому середовищі.

Таким чином, нами показано, що, завдяки активності до електрофільної атаки 4-го положення ізокумаринової системи та наявності близько розташованої карбоксильної групи, 3-(2-карбоксібензил)ізокумарин та 3-(2-карбоксібензил)ізокумарин під дією сильних мінеральних кислот циклізуються з утворенням, відповідно, 5,11-дигідроіндено[1,2-с]ізохромен-5,11-діону та 12-гідрокси-5*H*-добензо[с,г]хромен-5-ону; а отриманим конденсованим структурам притаманна характерна для α-хромонів здатність до розмикання лактонового циклу в лужному середовищі та до зворотної циклізації при обробці кислотами.

Експериментальна частина. Спектри ¹H ЯМР виміряні на приладі Varian Mercury 400. Контроль за проходженням реакції та чистотою одержаних продуктів здійснювався методом тонкошарової хроматографії (ТШХ) на платівках Silufol UV-254, елюент хлороформ-метанол 19:1. Дані елементного аналізу відповідають розрахованим.

Вихідні ізокумарини **1**, **4** синтезовані за методиками, відповідно, [6] та [7].

5,11-Дигідроіндено[1,2-с]ізохромен-5,11-діон **2.** Нагрівають 2,66 г (0,01 моль) 3-(2-карбоксібензил)ізокумарину **1** у 4 мл концентрованої сульфатної кислоти при 150°C впродовж 2 год, реакційну суміш після охолодження виливають у 100 мл холодної води. Осад відфільтровують та кристалізують із ДМФА. Вихід 70%, $T_{\text{топл}} = 273^\circ\text{C}$. Спектр ¹H ЯМР, δ , м.ч., J , Гц: 7.46-7.51 (2H, м), 7.54-7.59 (5H, м), 7.86 (1H, т, $J=8.0$, H-2), 8.19 (1H, д, $J=8.0$, H-4), 8.21 (1H, д, $J=8.0$, H-1).

2-(1,3-Діоксо-2,3-дигідро-1*H*-2-інденіл)бензойна кислота **3.** Перемішують 12 год при кімнатній температурі розчин 1,24 г сполуки **2** у 15 мл 5% розчину NaOH. До одержаного розчину додають 3% розчин сульфатної кислоти до слабкокислої реакції, відфільтровують отриманий осад та кристалізують із водного ацетону. Вихід 43%, $T_{\text{топл}} = 211^\circ\text{C}$. Спектр ¹H ЯМР, δ , м.ч., J , Гц: 5.05 (0.2H, уш. с, H-2'), 7.46-7.53 (2H, м, H-3,5), 7.64 (1H, т, $J=7.6$, H-4), 7.92-7.94 (4H, м, H-4'-7'), 8.04 (1H, д, H-6).

12-Гідрокси-5*H*-добензо[с,г]хромен-5-он **5.** Нагрівають 2,80 г (0,01 моль) 3-(2-карбоксібензил)ізокумарину **4** та 1 мл концентрованої сульфатної кислоти при 100°C впродовж 0,5 год, реакційну суміш після охолодження виливають у 100 мл 2,5% розчину NaHCO₃. Осад відфільтровують та кристалізують із ДМФА. Вихід 57%, $T_{\text{топл}} = 257^\circ\text{C}$. Спектр ¹H ЯМР, δ , м.ч., J , Гц: 7.32 (1H, с, H-7), 7.44 (1H, т, $J=7.6$, H-10), 7.48-7.58 (2H, м, H-3,9), 7.81 (1H, д, $J=7.6$, H-8), 7.86 (1H, т, $J=7.6$, H-2), 8.29 (1H, д, $J=7.6$, H-11), 8.40 (1H, д, $J=7.6$, H-4), 9.39 (1H, д, $J=7.6$, H-1), 10.77 (1H, уш. с, ОН-12).

12-Метокси-5*H*-добензо[с,г]хромен-5-он **6a.** Кип'ячать при перемішуванні суспензію 1,31 г (0,005 моль) нафтолу **5**, 1 мл (0,01 моль) диметилсульфату та 2,76 г (0,02 моль) свіжепрожареного поташу у 20 мл сухого ацетону протягом 2,5-3 год (контроль – ТШХ). Після охолодження реакційну суміш виливають у 100 мл холодної води, осад відфільтровують, кристалізують із ДМФА. Вихід 76%, $T_{\text{топл}} = 180^\circ\text{C}$. Спектр ¹H ЯМР, δ , м.ч., J , Гц: 3.98 (3H, с, CH₃O), 7.50-7.60 (2H, м, H-3,10), 7.63-7.68 (2H, м, H-7,8), 7.90-7.96 (2H, м, H-2,9), 8.19 (1H, д, $J=8.0$, H-11), 8.35 (1H, д, $J=8.0$, H-4), 9.07 (1H, д, $J=8.0$, H-1).

5-Оксо-5*H*-добензо[с,г]хромен-12-ілацетат **6b.** Суміш 1,31 г (0,005 моль) нафтолу **5**, 0,71 мл ацетилхлориду (0,01 моль) та 2,8 мл триетиламіну (0,01 моль) перемішують при 50°C впродовж 0,5 год та залишають на ніч за кімнатної температури. Реакційну суміш виливають у 100 мл холодної води, осад відфільтровують,

кристалізують із ДМФА. Вихід 69%, $T_{\text{топл}} = 227^{\circ}\text{C}$. Спектр ^1H ЯМР, δ , м.ч., J , Гц: 2.71 (3H, с, CH_3CO), 7.57 (1H, т, $J=7.6$, H-10), 7.63 (1H, т, $J=7.6$, H-9), 7.73 (1H, т, $J=7.6$, H-3), 7.86 (1H, с, H-7), 7.93 (1H, д, $J=7.6$, H-8), 7.97-8.01 (2H, м, H-2,11), 8.38 (1H, д, $J=7.6$, H-4), 8.69 (1H, д, $J=7.6$, H-1).

2-(3-Гідрокси-1-метокси-2-нафтіл)бензойна кислота 7а. Перемішують при 60°C впродовж 0,5 год 0,69 г (2,5 ммоль) речовини **6а** у 8 мл 2% розчину гідроксиду натрію в присутності 0,5 мл етанолу. Після охолодження реакційну суміш обережно підкисляють 5% розчином оцтової кислоти, осад відфільтровують та перекристалізують із ацетону. Вихід 54%, $T_{\text{топл}} = 163^{\circ}\text{C}$. Спектр ^1H ЯМР, δ , м.ч., J , Гц: 6.92 (1H, с, H-4'), 7.22 (1H, т, $J=7.6$, H-7'), 7.33-7.38 (2H, м, H-3,5'), 7.42 (1H, т, $J=7.6$, H-6'), 7.54-7.59 (2H, м, H-4,5'), 7.92-7.97 (2H, м, H-6,8'), 9.55 (1H, уш. с, OH-3').

Список використаних джерел

1. Реакція хлорсульфування 3-арилізокумаринів / В.В. Іщенко, О.В. Шабליкіна, С.А. Чумаченко, В.П. Хіля // Актуальні проблеми синтезу і створення нових біологічно активних сполук та фармацевтичних препаратів: тези доп. Нац. науково-технічної конф. з міжнарод. участю. – Львів, 2008. – С. 68.
2. Buckley D.G. The Synthesis and Degradation of 3-Acylphthalides / D.G. Buckley, E. Ritchie, W.C. Taylor // Aust. J. Chem. – 1969. – Vol. 22. – P. 577–595.
3. Pailer M. Einige Umsetzungen von 2-Aryl-indandion-(1,3) / M. Pailer, H. Wörther, A. Meller // Monatsh. Chem. – 1961. – Vol. 92. – P. 1037–1047.
4. Belgaonkar V.H. Isocoumarins. Part XIV. Synthesis of 3-Benzylisocoumarins and 3-Benzyl-1(2H)isoquinolones / V.H. Belgaonkar, R.N. Usgaonkar // Indian J. Chem. – 1975. – Vol. 13. – P. 336–338.
5. Перетворення конденсованих по грані с ізокумаринів у лужному середовищі / О.В. Шабликіна, В.В. Іщенко, С.А. Чумаченко, В.П. Хіля // Тези доп. XXII Всеукр. конф. з органічної хімії. – Ужгород, 2010. – С. 132.
6. Aknin J. Synthèse de la (carboxy-2' benzyl)-3 isocoumarine et de la spiro-3,3' phtalide dihydro isocoumarine / J. Aknin, D. Molho // Bull. Soc. Chim. France. – 1965. – № 10. – P. 3021–3024.
7. Восстановление 3-(карбоксиирил)изокумаринов борогидридом натрия / В.В. Іщенко, Н.М. Воевода, О.В. Шабликіна, А.В. Туров, В.П. Хіля // Химия гетероцикл. соед. – 2011. – № 10. – С. 1471–1484.

Надійшла до редколегії 27.06.13

О. Шабליкіна, канд. хім. наук, В. Іщенко, канд. хім. наук,
КНУ імені Тараса Шевченка, Київ
С. Чумаченко, інженер,
Інститут біоорганічної хімії і нафтехімії НАН України, Київ
В. Хіля, д-р хім. наук, чл.-корр. НАН України,
КНУ імені Тараса Шевченка, Київ

ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНАЯ ЦИКЛИЗАЦИЯ 3-(2-КАРБОКСИФЕНИЛ)- И 3-(2-КАРБОКСИБЕНЗИЛ)ИЗОКУМАРИНА

Исследована внутримолекулярная циклизация 3-(2-карбоксифенил)- и 3-(2-карбоксибензил)изокумарина под действием сильных минеральных кислот; исследовано поведение полученных конденсированных систем в щелочной среде. Благодаря активности к атакам электрофилами 4-го положения изокумариновой системы и наличию близко расположенной карбоксильной группы, 3-(2-карбоксифенил)изокумарин и 3-(2-карбоксибензил)изокумарин под действием сильных минеральных кислот циклизуются с образованием, соответственно, 5,11-дигидроиндено[1,2-с]изохромен-5,11-диона и 12-гидрокси-5H-дibenzo[с,g]хромен-5-она; а полученным конденсованным структурам присуща характерная для α -хромонов склонность к размыканию лактонного цикла в щелочной среде и к обратной циклизации при обработке кислотами.

Ключевые слова: внутримолекулярное ацилирование, 5,11-дигидроиндено[1,2-с]изохромен-5,11-дион, 5H-дibenzo[с,g]хромен-5-он.

O. Shablykina, PhD, V. Ishchenko, PhD,
Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv
S. Chumachenko, engineer,
Institute of Bioorganic Chemistry and Petrochemistry of National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv
V. Khilya, Professor,
Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv

INTRAMOLECULAR CYCLIZATION OF 3-(2-CARBOXYPHENYL)- AND 3-(2-CARBOXYBENZYL) ISOCOUMARINE

Intramolecular cyclization of 3-(2-carboxyphenyl)- and 3-(2-carboxybenzyl)isocoumarin under the action of strong mineral acids was investigated. The behavior of resulting condensed systems in alkaline medium was studied.

Key words: intramolecular acylation, 5,11-dihydro-indeno[1,2-c]isochromen-5,11-dione, 5H-dibenzo[с, g]chromen-5-one.

УДК 547.759.4

Т. Єгорова, канд. хім. наук, З. Войтенко, д-р хім. наук,
КНУ імені Тараса Шевченка, Київ
А. Ільченко, д-р хім. наук,
Інститут органічної хімії НАН України, Київ

ЕЛЕКТРОННА СТРУКТУРА ТА СПЕКТРИ ПОГЛИНАННЯ ЦІАΝІНОВИХ БАРВНИКІВ РЯДА ТЕТРАЗОЛОІЗОІНДОЛУ

Розраховано електронну структуру та спектри поглинання ціанінового барвника ряду тетразолаізоіндолу. Показано, що такі барвники за своєю електронною структурою відносяться до карбоціанінів, хоча формально є монометинціанінами. Визначено електронодonorність тетразолаізоіндольного залишку за шкалою Ільченка.

Ключові слова: ціанінові барвники, тетразолаізоіндол, шкала Ільченка.

Нами проведений квантовохімічний розрахунок електронної структури та спектральних даних молекули барвника **1**, де $R=H$ (рис. 1) методом Паризера – Парра – Поппа (метод ППП), який вважається найбільш придатним для вивчення електронної структури та спектрів поглинання ціанінових барвників.

Як параметри для розрахунків методом ППП взяті потенціали іонізації атомів Карбону та Нітрогену, що використовувались у роботі [1]: $I_C=11,16$ еВ, $I_{N_1}=I_{N_2}=18,50$ еВ, $I_N=14,12$ еВ та одноцентрові інтеграли взаємодії p -електронів: $\gamma_{CC}=-6,20$ еВ, $\gamma_{NN}=-7,20$ еВ, а для

розрахунку двоцентрових інтегралів взаємодії p -електронів використовувалась формула Нішимото-Матага [2]. Вважалось, що вплив метильної групи на параметри та результати розрахунків не є суттєвим. Довжини зв'язків та валентні кути в молекулі брались стандартні, тільки валентний кут біля мезо-атому Карбону збільшений до 130° , як знайдено у роботі [3]. Як і у роботі [1], при розрахунку максимумів поглинання барвника враховувалась конфігураційна взаємодія чотирьох однозбуджених конфігурацій (КВ 2x2). Для **1** знайдено максимум поглинання довгохвильової смуги поглинання 557.0 нм, що збігається