

УДК 547.814.5

Валюк В.Ф., Шилін С.В.

СИНТЕЗ АМІНОКИСЛОТНИХ І ПЕПТИДНИХ ПОХІДНИХ КУМАРИНУ

Київський національний університет імені Тараса Шевченка

Уманський державний педагогічний університет імені Павла Тичини

Конденсацією N-гідроксисукцинімідних ефірів 2-(3,4-циклопента-8-заміщених-2-оксо-2Н-7-хроменілокси), 2-(3,4-циклогекса-8-заміщених-2-оксо-2Н-5-хроменілокси) оцтових кислот з амінокислотами та дипептидами отримано кумарини, модифіковані залишками дипептидів.

Coumarins modified by amino acids and peptides were prepared by using method of activated esters and 2-(6-R-4-oxo-1, 2, 3, 4-tetrahydrocyclopenta[c]chromen-7-yloxy)- and 2-(4-R-6-oxo-7, 8, 9, 10-tetrahydro-6H-benzo[c]chromen-3-yloxy) acetic acides as starting reagents.

Keywords: coumarins,

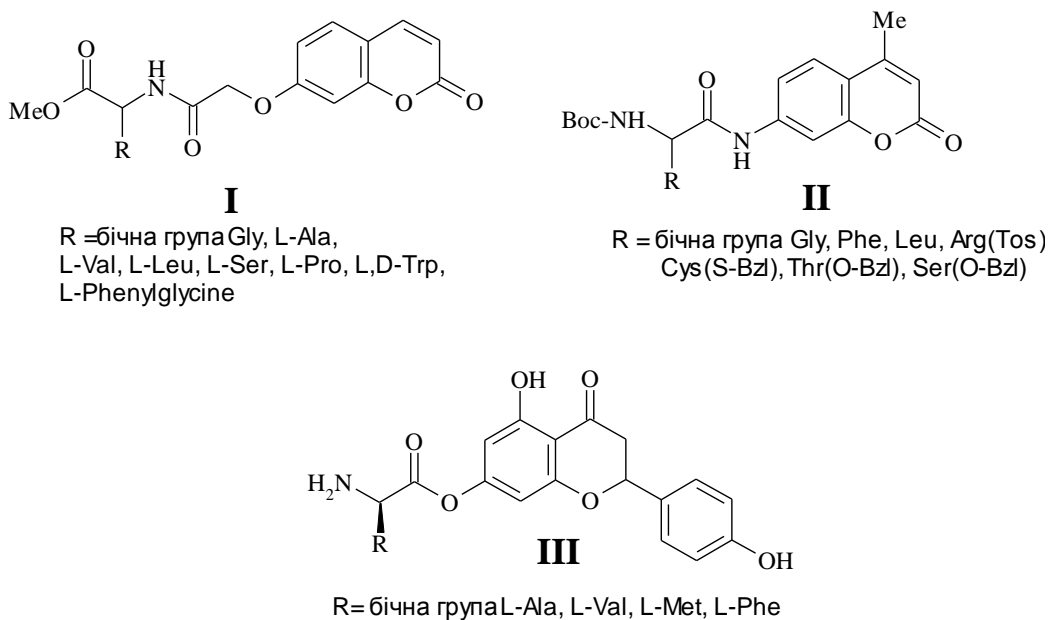
Ключові слова: кумарини, амінокислотні похідні, дипептиди, синтез

Однією з найважливіших задач біоорганічної хімії є синтез та вивчення властивостей різноманітних низькомолекулярних біорегуляторів широкого спектру дії. Перспективним підходом для створення вказаних сполук є хімічна модифікація відомих фізіологічно активних природних речовин, що може призвести до підвищення селективності та ефективності їх дії, росту стабільності до деструкції ферментами організму, покращенню біодоступності, а також до значного зниження токсичності синтезованих похідних і появи інших корисних властивостей. В цьому відношенні великий інтерес представляє кумарин та його похідні, оскільки вони широко використовуються у різних галузях діяльності людини й багато з них містять реакційно здатні функціональні групи, що можуть бути легко модифіковані.

Серед природних біорегуляторів особливе місце займають речовини пептидно-білкової природи. В зв'язку з цим фундаментальне значення може представляти синтез біологічно активних сполук, які є амінокислотними або пептидними похідними кумарину.

В літературі представлено декілька шляхів модифікації кумаринів амінокислотами та пептидами. Для дериватизації NH_2 -, OH - або карбоксильних груп кумаринової чи іншої флавоноїдної системи залишками амінокислот використовували звичайні методи синтезу пептидів у розчині [1]. Наприклад, автори роботи [2] для синтезу кумариніл-амінокислот типу **I** застосували дуже розповсюджений дициклогексилкарбодимідний метод і нуклеофільну добавку - 1-гідроксибензотріазол, тоді як Alves et al [3] здійснили синтез N-захищених аміноацильних похідних 7-аміно-4-метилкумарину **II** за допомогою POCl_3 . Складні естери нарингеніну та Вос-захищених амінокислот **III** вдалося одержати з виходом 56-75 % з використанням хлор-гідрату 1-етил-3-[3-(диметиламіно)пропіл]-карбодиміду (EDCI) [4]. У роботі крім зазначених методів, амінокислотні похідні кумарину успішно синтезували також методами активованих гідроксисукцинімідних ефірів.

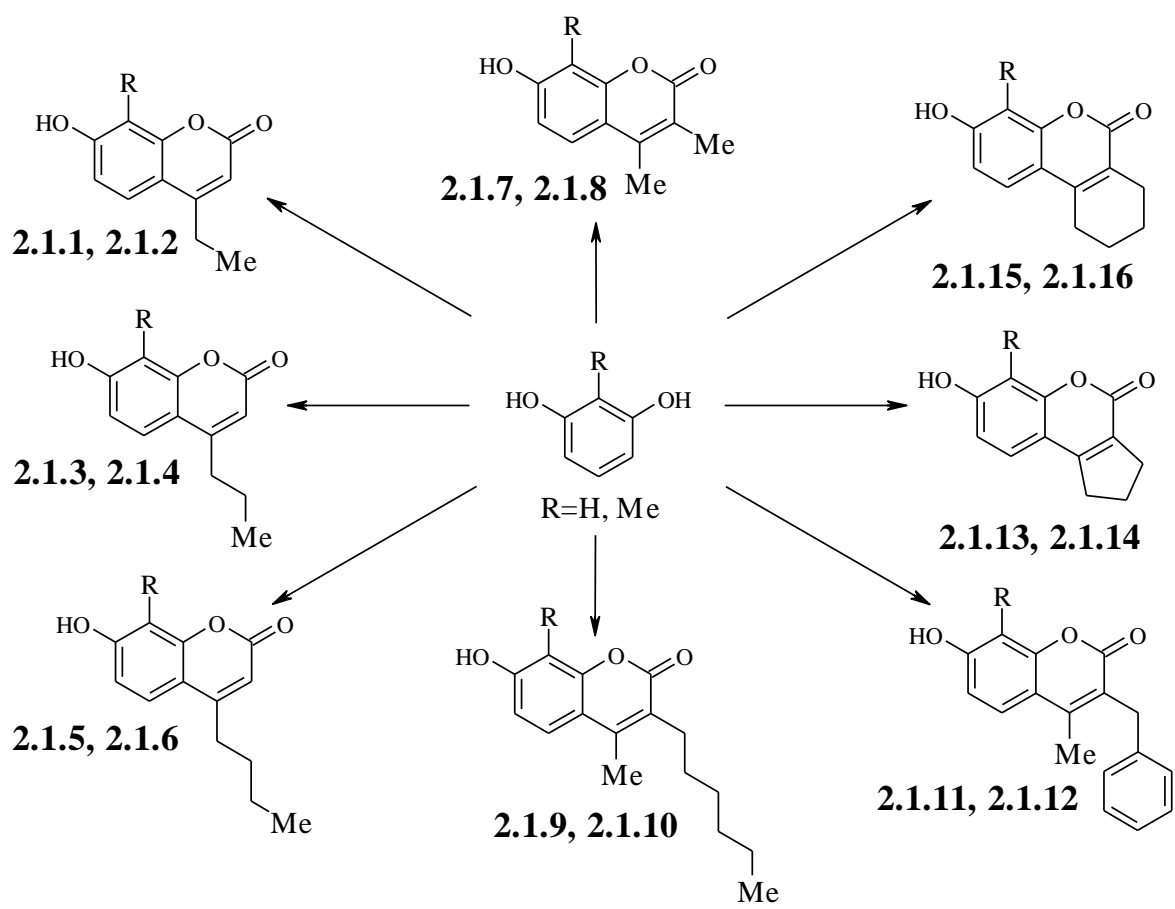
Схема 1.



В даній роботі ми використовували головним чином метод активованих ефірів [1, 5], тому що він має ряд важливих переваг перед іншими підходами. Реакцію, наприклад, гідроксисукцинімідних ефірів зазвичай можна вести в м'яких умовах у водно-органічному середовищі, причому рацемізація пептидів практично зведена до мінімуму [6]. Більш того, за умов утрудненого виділення продуктів реакції синтез можна здійснювати без виділення проміжних активованих ефірів, що значно спрощує методику і зумовлює зростання виходу цільового продукту.

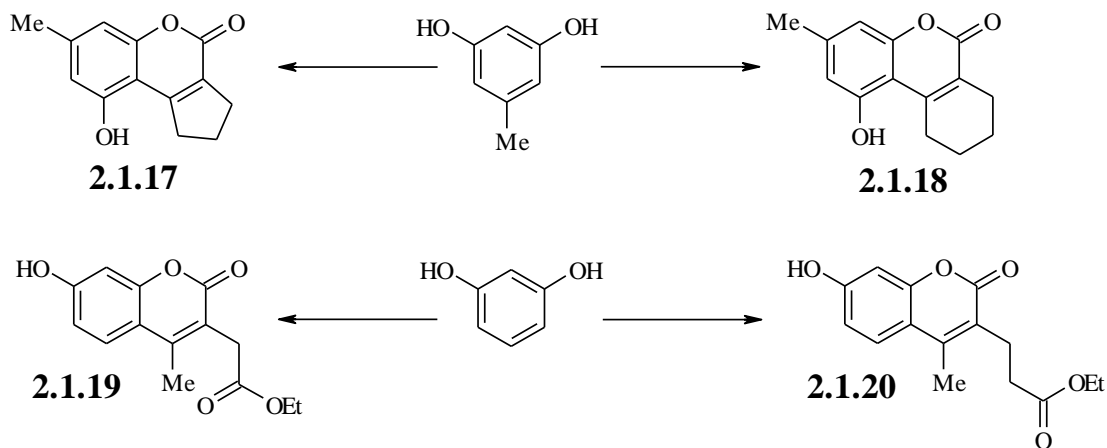
Вихідними сполуками, необхідними для подальших синтетичних перетворень, слугували похідні кумарину, що містять реакційноздатні групи: гідроксил або карбоксильну групу. Такого роду сполуки **2.1.1-2.1.20** були синтезовані з високими виходами з похідних резорцину і відповідних складних ефірів β -кетокислот в умовах реакції Пехмана [2, 3]. Так, взаємодія резорцину, 2-метилрезорцину та орцину з етил-2-оксоциклопентанкарбоксилатом або етил-2-оксоциклогексанкарбоксилатом в присутності 72%-ної сірчаної кислоти дає з високим виходом 3,4-циклопента- (**2.1.13, 2.1.14, 2.1.17**), 3,4-циклогекса- (**2.1.15, 2.1.16, 2.1.18**) кумарини відповідно, а конденсація резорцину з діетил-2-ацетилсукцинатом або діетил-2-ацетилглутаратом в присутності сухого хлороводню в якості конденсуючого агента привела до етил-3-[7-гідрокси-4-метил-2-оксо-2Н-хроменіл]ацетату **2.1.19** та етил-3-[7-гідрокси-4-метил-2-оксо-2Н-хроменіл]пропаноату **2.1.20** відповідно. Кумарини **2.1.1-2.1.18** були одержані з використанням в якості конденсуючого агента сірчаної кислоти (схеми **1,2**).

Схема 2



2.1.1. R=H; **2.1.2.** R=CH₃; **2.1.3.** R=H; **2.1.4.** R=CH₃; **2.1.5.** R=H; **2.1.6.** R=CH₃; **2.1.7.**
 R=H; **2.1.8.** R=CH₃; **2.1.9.** R=H; **2.1.10.** R=CH₃; **2.1.11.** R=H; **2.1.12.** R=CH₃; **2.1.13.**
 R=H; **2.1.14.** R=CH₃; **2.1.15.** R=H; **2.1.16.** R=CH₃;

Схема 2.2



Для доведення будови одержаних сполук ми використовували переважно спектральні методи. Так, в спектрах ¹H-ЯМР α-бензопіронів **2.1.1-2.1.20** є сигнали, що характерні для кумаринової системи (6-8 м. д.), ОН-групи (біля 10 м. д.), і замісників алкільного типу кумаринового циклу (1-3 м. д.).

Одержані різні за будовою кумарини були використані нами для кон'югації амінокислот та пептидів до кумаринової системи.

Література:

1. *Пептиды*. Основные методы образования пептидных связей. /Под ред. Э Гросса, И Майенхофера: Пер с англ.- М.: Мир, 1983. – 422 с.
2. *Al-Masoudi N.A., Al-Masoudi I.A., Ali I.A.I., et al.* Amino acid derivatives. Part I. Synthesis, antiviral and antitumor evaluation of new α-amino acid esters bearing coumarin side chain. // *Acta Pharm.* – 2006.- Vol. 56, № 2. – P. 175-188.
3. *Alves L.C., Almeida P.C., Franzoni L., et al.* Synthesis of N alpha-protected aminoacyl 7-amino-4-methyl-coumarin amide by phosphorus oxychloride and preparation of specific fluorogenic substrates for papain. // *Pept. Res.*- 1996.- Vol.9, № 2. - P. 92-96.
4. *Kim J., Lee Y., Kim H., et al.* Synthesis of naringenin amino acid esters as potential CDK2 inhibitors. // *Bull. Korean Chem. Soc.* – 2005. –Vol. 26, № 12. – P. 2065-2068.
5. *Bodanszky M.* Peptide chemistry. A practical textbook. Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo: Springer-Verlag. 1988 – 200 P.
6. *Anderson G.W., Zimmerman J.E., Callahan F.M.* The use of esters of N-hydroxysuccinimide in peptide synthesis. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1964. – Vol. 86, № 9. – P. 1839-1842.