
doi: <https://doi.org/10.15407/dopovidi2017.01.082>

УДК 547.814.5+577.112.342

С.В. Шилін, О.В. Шабликіна, В.В. Іщенко, В.П. Хиля

Київський національний університет ім. Тараса Шевченка

E-mail: shablykina@ukr.net

(Ізокумарин-3-іл)феноксіоцтові кислоти в синтезі амінокислотних похідних. Просторова будова та активність

Представлено членом-кореспондентом НАН України В.П. Хиля

Досліджено відносну реакційну здатність (ізокумарин-3-іл)- та (3,4-дигідроізокумарин-3-іл)феноксіоцтових кислот у синтезі їх амінокислотних похідних, що проходить через стадію утворення активованих N-гідроксисукцинімідних естерів. Встановлено, що для сполук з ненасиченим ізокумариновим циклом швидкість утворення активованого естеру істотно зменшується після введення замісника (незалежно від його розміру) в орто-положення до фрагмента оксіоцтової кислоти. Проте для їх насичених аналогів подібне уповільнення взаємодії з N-гідроксисукцинімідом через наявність орто-замісника не спостерігається.

Ключові слова: *(ізокумарин-3-іл)феноксіоцтові кислоти, (3,4-дигідроізокумарин-3-іл)феноксіоцтові кислоти, метод активованих естерів, N-гідроксисукцинімід, похідні амінокислот.*

Різноманіття природних речовин з ядром ізокумарину та 3,4-дигідроізокумарину, їх біологічна активність та важлива роль, яку вони відіграють в життєдіяльності організмів, що продукують такі ізохроменові структури [1], спонукають до створення нових похідних ізокумаринів та 3,4-дигідроізокумаринів. Одним із найбільш результативних методів пошуку потенційно біологічно активних сполук є модифікація базового гетероциклічного фрагмента шляхом приєднання фармакофорних залишків за активними функціональними групами. Саме за таким принципом нещодавно нами було отримано ряд 3-арилізокумаринів [2] та 3,4-дигідроізокумаринів [3] з амінокислотними фрагментами в арильному заміснику. Амідний зв'язок на базі карбоксильної групи (ізокумарин-3-іл)феноксіоцтових кислот **1–5** та аміногрупи амінокислоти було побудовано за участю активованих естерів N-гідроксисукциніміду (SuOH) [4, 5] (схема 1); вихідні кислоти **1–5** були синтезовані за методиками, наведеними в роботах [3, 6].

Висока активність N-гідроксисукцинімідних естерів дає можливість залучати в реакцію широке коло амінокислот, у тому числі з об'ємними замісниками та функціональними групами. Даний метод одержання N-ациламінокислотних похідних є досить зручним та ефективним, оскільки синтез N-гідроксисукцинімідних естерів та їх взаємодію з амінокис-

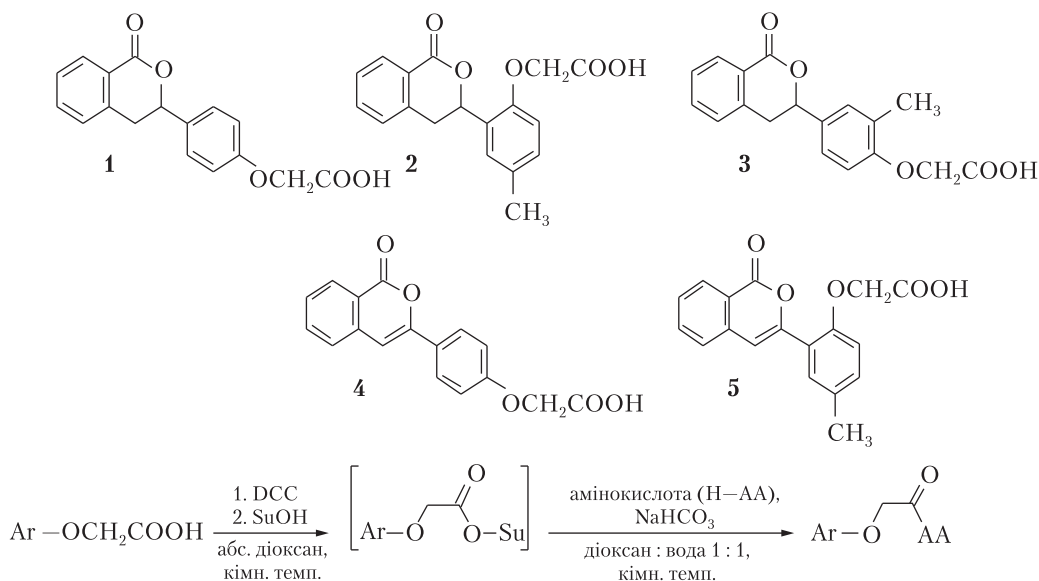
© С.В. Шилін, О.В. Шабликіна, В.В. Іщенко, В.П. Хиля, 2017

лотами можна проводити однокольбовим методом, контролюючи хід реакції за допомогою тонкошарової хроматографії (ТШХ). На вихід цільової речовини істотно впливає не стільки активність амінокислоти, скільки розчинність продукту та особливості його вилучення [3], тому ключовою стадією синтезу амінокислотних похідних є легкість утворення саме активованих естерів.

Для 3,4-дигідроізокумаринів **1–3** [3] швидкість утворення відповідних *N*-гідроксисукцинімідних естерів фактично однакова для сполук з *o*- та *n*-розташуванням оксіоцтового залишку відносно гетероциклу: взаємодія кислот **1–3** з *N*-гідроксисукцинімідом завершується за 3–4 год. У випадку ж сполук з ненасиченим гетероциклом у синтезі активованих естерів потрібно враховувати стеричну доступність карбоксильної групи.

На прикладі кислот **4** та **5** нами було показано [2], що утворення активованого естеру просторово утрудненої кислоти **5** вимагає набагато більше часу, ніж синтез естеру кислоти **4**: 96 та 3–4 год відповідно. Оскільки гетероциклічний замісник не спряжений з карбоксильною групою, вплив електронних ефектів на активність останньої буде мінімальним. Отже, такі значні зміни реакційної здатності можна пояснити тільки просторовими факторами, зокрема схильністю до розташування в одній площині фенільного кільця та ненасиченого ізокумаринового ядра (на відміну від похідних 3,4-дигідроізокумаринів, в яких фенільний замісник біля *sp*³-гібридизованого 3-го атома карбону виведений з площини ізохромонової системи).

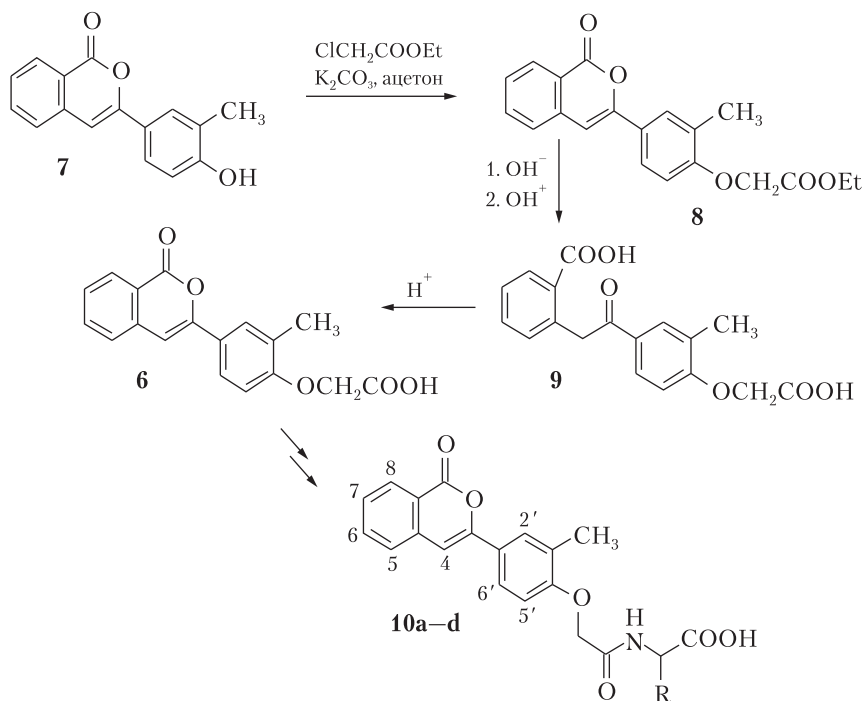
З огляду на досить великий об'єм ізокумаринового замісника, зниження активності кислоти **5** не викликає подиву. Для встановлення залежності часу реакції з SuOH від розміру замісника в *o*-положенні до фрагмента оксіоцтової кислоти нами була синтезована кислота **6** (схема 2), у якій в *o*-положенні до кислотного залишку знаходиться метильна група.



1–5

де AA – фрагмент *N*-заміщеної амінокислоти

Схема 1



R = H (**a**), CH₃ (**b**), CH(CH₃)₂ (**c**), CH₂CH₂SCH₃ (**d**)

Схема 2

Виявилось, що в реакції (ізокумариніл)феноксіоцтових кислот **4–6** розмір замісника в *o*-положенні до функціональної групи не має вирішального значення. Для сполуки **6** спостерігається таке ж зниження активності в реакції з SuOH, як і для кислоти **5** (порівняно з позбавленою просторових утруднень сполукою **4**). Утворення ж амінокислотних похідних кислоти **6**, як і сполуки **5**, відбувається однаково ефективно та за той самий час (2–3 год), що і похідних найбільш активної кислоти **1** (див. схему 2, порядок стадій для синтезу амінокислотних похідних **10a–d** аналогічний наведеному на схемі 1).

Отже, нами встановлено, що активність карбоксильної функції в складі (ізокумариніл)-феноксіоцтових кислот значно знижується за умови наявності замісника (незалежно від його розміру) в *o*-положенні до оксіоцтового фрагмента; натомість, порушення планарності молекул внаслідок насичення положень 3 та 4 ізокумарину повністю нівелює вплив зазначених просторових перешкод.

Експериментальна частина. Контроль за проходженням реакції та чистотою одержаних продуктів **6**, **10a–d** здійснювався методом ТШХ на платівках Silufol UV-254, елюент – CHCl₃–MeOH, 19:1. Спектри ¹H та ¹³C ЯМР виміряні на приладі Varian Mercury 400 (робоча частота відповідно 400 та 100 МГц; розчинник – ДМСО-*d*₆). Дані елементного аналізу отримані за допомогою приладу Vario Micro Cube та відповідають розрахованим.

Методику синтезу та фізичні характеристики сполук **8**, **9** описано в [3].

[2-(2-Метил-4-(1-оксо-1H-ізохроман-3-іл)фенокси)оцтова кислота (6). Суспензію 6,0 г (0,018 моль) кислоти **9** кип'яють у 100 мл 20 % H₂SO₄ 4–6 год (контроль ТШХ). Осад відфільтровують, промивають водою та перекристалізують із суміші ізопропанол –

ДМФА. Вихід 94 %, $T_{\text{пл}}$ 203–204 °С. Спектр ^1H ЯМР, δ , м.ч. (J , Гц): 2,27 (3H, с, CH_3 -3'), 4,80 (2H, с, OCH_2 -4'), 6,97 (1H, д, $J = 8,8$, H-5'), 7,35 (1H, с, H-4), 7,55 (1H, т, $J = 7,6$, H-7), 7,66 (1H, д, $J = 7,6$, H-5), 7,69 (1H, уш. д, $J = 8,8$, H-6'), 7,73 (1H, уш. с, H-2'), 7,83 (1H, т, $J = 7,6$, H-6), 8,14 (1H, д, $J = 7,6$, H-5), 13,14 (1H, уш. с, COOH). Спектр ^{13}C ЯМР, δ , м.ч.: 16,6, 65,3, 100,9, 112,1, 112,0, 124,6, 126,7, 126,8, 127,2, 127,8, 128,5, 129,4, 135,8, 138,3, 153,3, 158,0, 162,1, 170,7.

Загальна методика синтезу амінокислотних похідних 10a–d. До розчину 0,62 г (2,0 ммоль) кислоти **6** та 0,26 г (2,2 ммоль) *N*-гідроксисукциніміду в 20 мл абсолютно го діоксану при кімнатній температурі й інтенсивному перемішуванні додають 0,46 г (2,2 ммоль) дициклогексилкарбодіміду. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі не менше 96 год (повноту перетворення контролюють методом ТШХ), після чого до утвореного активованого естеру додають розчин 2,2 ммоль відповідної амінокислоти та 0,28 г NaHCO_3 (3,3 ммоль) у 20 мл води. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі 2 год, контролюючи хід реакції за допомогою ТШХ. Осад дициклогексилсечовини відфільтровують, фільтрат виливають у 100 мл води та додають розведену соляну кислоту до слабкокислої реакції. Утворений осад відфільтровують та перекристалізують із пропанолу-2 (сполуку **10a** перекристалізують двічі).

***N*-[[2-Метил-4-(1-оксо-1H-ізохромен-3-іл)фенокси]ацетил]гліцин (10a).** Вихід 16 %, $T_{\text{пл}}$ 285 °С (розкл.). Спектр ^1H ЯМР*, δ , м.ч. (J , Гц): 2,30 (3H, уш. с, CH_3 -3'), 3,87 (2H, уш. с, CH_2NH), 4,61 (2H, уш. с, CH_2O -4'), 7,00 (1H, уш. д, $J = 4,6$, H-5'), 7,23 (1H, уш. с, H-4), 7,53 (1H, уш. т, $J = 5,2$, H-7), 7,61–7,72 (3H, м, H-5,6',2'), 7,79 (1H, уш. т, $J = 5,2$, H-7), 8,14 (1H, уш. д, $J = 5,2$, H-8), 8,26 (1H, м, NH). Спектр ^{13}C ЯМР, δ , м.ч.: 16,8, 41,2, 67,7, 101,1, 112,6, 120,0, 124,7, 125,0, 126,9, 127,5, 127,8, 127,9, 128,6, 129,4, 135,8, 138,3, 153,3, 157,9, 162,0, 168,6, 171,6.

***N*-[[2-Метил-4-(1-оксо-1H-ізохромен-3-іл)фенокси]ацетил]аланін (10b).** Вихід 65 %, $T_{\text{пл}}$ 275–276 °С. Спектр ^1H ЯМР, δ , м.ч. (J , Гц): 1,36 (3H, уш. д, $J = 5,2$, CH_3CHNH), 2,30 (3H, с, CH_3 -3'), 4,35 (1H, м, CH_3CHNH), 4,60 (2H, м, CH_2O -4'), 6,98 (1H, д, $J = 7,2$, H-5'), 7,21 (1H, уш. с, H-4), 7,51 (1H, т, $J = 7,0$, H-7), 7,57–7,70 (3H, м, H-5,6',2'), 7,77 (1H, т, $J = 7,0$, H-7), 8,01 (1H, уш. с, NH), 8,11 (1H, д, $J = 7,4$, H-8). Спектр ^{13}C ЯМР*, δ , м.ч.: 16,7, 18,0, 48,1, 67,8, 101,1, 112,7, 120,1, 124,7, 125,0, 126,9, 127,5, 127,9, 128,6, 129,4, 135,8, 138,3, 153,4, 158,1, 162,0, 167,8, 174,3.

***N*-[[2-Метил-4-(1-оксо-1H-ізохромен-3-іл)фенокси]ацетил]валін (10c).** Вихід 56 %, $T_{\text{пл}}$ 248–249 °С. Спектр ^1H ЯМР*, δ , м.ч. (J , Гц): 0,91 (6H, м, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCHNH}$), 2,08–2,18 (1H, м, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCHNH}$), 2,30 (3H, с, CH_3 -3'), 4,22–4,27 (1H, м, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCHNH}$), 4,66–4,76 (2H, м, CH_2O -4'), 6,98 (1H, д, $J = 8,0$, H-5'), 7,36 (1H, уш. с, H-4), 7,55 (1H, т, $J = 7,4$, H-7), 7,65 (1H, д, $J = 7,4$, H-5), 7,69 (1H, уш. д, $J = 8,0$, H-6'), 7,74 (1H, уш. с, H-2'), 7,83 (1H, т, $J = 7,4$, H-7), 8,08 (1H, уш. д, $J = 8,2$, NH), 8,14 (1H, д, $J = 7,4$, H-8). Спектр ^{13}C ЯМР, δ , м.ч.: 16,8, 18,4, 19,8, 30,7, 57,4, 67,4, 101,0, 112,3, 120,0, 124,6, 124,8, 126,9, 127,2, 127,8, 128,6, 129,4, 135,8, 138,3, 153,3, 158,0, 162,1, 168,2, 173,4.

***N*-[[2-Метил-4-(1-оксо-1H-ізохромен-3-іл)фенокси]ацетил]метіонін (10d).** Вихід 53 %, $T_{\text{пл}}$ 241–242 °С. Спектр ^1H ЯМР*, δ , м.ч. (J , Гц): 1,82–2,07 (5H, м, $\text{CH}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CHNH}$),

* Встановити положення сигналу протона групи COOH сполук **10a–d** не вдалося через обмінні процеси.

2,34 (3H, с, CH₃-3'), 2,48 (2H, м, CH₃SCH₂), 4,42 (1H, м, CH₃S(CH₂)₂CHNH), 4,62 (2H, м, CH₂O-4'), 6,94 (1H, д, *J* = 9,2, H-5'), 7,21 (1H, уш. с, H-4), 7,49 (1H, т, *J* = 7,8, H-7), 7,56–7,68 (3H, м, H-5,6',2'), 7,76 (1H, т, *J* = 7,8, H-7), 8,09 (1H, уш. д, *J* = 7,0, NH), 8,19 (1H, д, *J* = 7,4, H-8). Спектр ¹³C ЯМР, δ, м.ч.: 15,2, 16,8, 30,3, 31,2, 51,5, 67,7, 101,1, 120,0, 112,5, 124,6, 124,9, 126,9, 127,5, 127,8, 128,6, 129,4, 135,4, 138,3, 153,3, 158,0, 162,1, 168,4, 173,6.

ЦИТОВАНА ЛІТЕРАТУРА

1. Hill R. A. Naturally occurring isocoumarins. – Vienna: Springer, 1986. – 78 p. – (Progress in the Chemistry Organic Natural Products; Vol. 49. – DOI: 10.1007/978-3-7091-8846-0.
2. Шилин С. В., Шаблыкiна О. В., Ищeнко В. В., Хиля В. П. 3-Арилизокумарины с аминокислотными фрагментами // Химия природн. соедин. – 2014. – № 4. – С. 554–558. – DOI: 10.1007/s10600-014-1042-5.
3. Шилин С. В., Шаблыкiна О. В., Заболотная Ю. Н., Ищeнко В. В., Хиля В. П. 3-Арил-3,4-дигидроизокумарины с аминокислотными фрагментами // Химия природн. соедин. – 2016. – № 4. – С. 516–521.
4. Гершкович А. А., Кибирев В. К. Химический синтез пептидов. – Киев: Наук. думка, 1992. – 360 с.
5. Anderson G. W., Zimmerman J. E., Callahan F. M. N-Hydroxysuccinimide Esters in Peptide Synthesis // J. Am. Chem. Soc. – 1963. – 85. – P. 3039. – DOI: 10.1021/ja00902a047.
6. Ищeнко В. В., Воевода Н. М., Шаблыкiна О. В., Туров А. В., Хиля В. П. Восстановление 3-(карбоксиярил) изокумаринов боргидридом натрия // Химия гетероцикл. соедин. – 2011. – 532, № 10. – С. 1471–1484. – DOI: 10.1007/s10593-013-1183-7.

Надійшло до редакції 06.06.2016

REFERENCES

1. Hill R.A. Naturally occurring isocoumarins, Progress in the Chemistry of Organic Natural Products, Vol. 49, Vienna: Springer, 1986, DOI: 10.1007/978-3-7091-8846-0.
2. Shilin S.V., Shablykina O.V., Ishchenko V.V., Khilya V.P. Chem. Nat. Compd., 2014, 50, Iss. 4: 638–643, DOI: 10.1007/s10600-014-1042-5.
3. Shilin S.V., Shablykina O.V., Zabolotnaya Yu.N., Ishchenko V.V., Khilya V.P. Khimiya prirodn. soyedin., 2016, No 4: 516–521 (in Russian).
4. Hershkovich A.A., Kibirev V.K. Chemical synthesis of peptides, Kiev: Naukova Dumka, 1992 (in Russian).
5. Anderson G. W., Zimmerman J. E., Callahan F. M. J. Am. Chem. Soc., 1963, 85: 3039, DOI: 10.1021/ja00902a047.
6. Ishchenko V.V., Voevoda N.M., Shablykina O.V., Turov A.V., Khilya V.P. Chem. Heterocycl. Comp., 2012, 47, No 10: 1212–1224, DOI: 10.1007/s10593-013-1183-7.

Received 06.06.2016

С.В. Шилин, О.В. Шаблыкiна, В.В. Ищeнко, В.П. Хиля

Киевский национальный университет им. Тараса Шевченко

E-mail: shablykina@ukr.net

(ИЗОКУМАРИН-3-ИЛ)ФЕНОКСИУКСУСНЫЕ КИСЛОТЫ В СИНТЕЗЕ АМИНОКИСЛОТНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ. ПРОСТРАНСТВЕННОЕ СТРОЕНИЕ И АКТИВНОСТЬ

Исследована относительная реакционная способность (изокумарин-3-ил)- и (3,4-дигидроизокумарин-3-ил)феноксисукусных кислот в синтезе их аминокислотных производных, который включает стадию получения активированных *N*-гидроксисуццинимидных эфиров. Установлено, что для соединений с ненасыщенным изокумариновым циклом скорость образования активированного эфира существенно уменьшается при введении заместителя (независимо от его размера) в *орто*-положении к фрагменту оксисукусной кислоты. В то же время для их насыщенных аналогов подобное замедление взаимодействия с *N*-гидроксисуццинимидом по причине наличия *орто*-заместителя не наблюдается.

Ключевые слова: (изокумарин-3-ил)феноксисукусные кислоты, (3,4-дигидроизокумарин-3-ил)феноксисукусные кислоты, метод активированных эфиров, *N*-гидроксисуццинимид, производные аминокислот.

S.V. Shilin, O.V. Shablykina, V.V. Ishchenko, V.P. Khylia

Taras Shevchenko National University of Kiev

E-mail: shablykina@ukr.net

(ISOCOUMARIN-3-YL)PHENOXYACETIC ACIDS IN THE AMINO ACID
DERIVATIVES SYNTHESIS. STRUCTURE AND ACTIVITY

The relative reactivities of (isocoumarin-3-yl)- and (3,4-dihydroisocoumarin-3-yl)phenoxyacetic acids in the synthesis of amino acid derivatives, which includes the activated *N*-hydroxysuccinimide esters producing, are studied. It is found that, for the compounds with unsaturated isocoumarin cycle, the rate of activated ester formation is significantly reduced, when a substituent (regardless of size) in the *ortho* position to the oxyacetic acid fragment appears. While the slowing interaction of their saturated analogues with *N*-hydroxysuccinimide is not observed due to the presence of the *ortho* substituent.

Keywords: (isocoumarin-3-yl)phenoxyacetic acids, (3,4-dihydroisocoumarin-3-yl)phenoxyacetic acids, activated ester method, *N*-hydroxysuccinimide, amino acid derivatives.