

К.х.н. <sup>1</sup> Валюк В.Ф., к.х.н. <sup>2</sup> Шилін С.В.

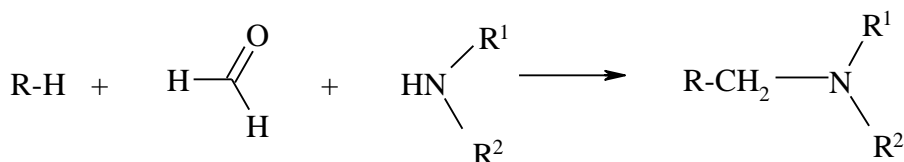
<sup>1</sup>Уманський державний педагогічний університет ім. Павла Тичини, природничо-географічний факультет, кафедра агробіотехнологій та хімії, 02003, Україна, Умань, вул. Садова 2, e-mail: [Vvalyuk@mail.ru](mailto:Vvalyuk@mail.ru)

<sup>2</sup> Київський національний університет імені Тараса Шевченка, хімічний факультет, кафедра органічної хімії. 01033 Україна, Київ, вул. Володимирська, 64.

## Синтез амінокислотних похідних кумарину за реакцією Манніха

Амінометилування за Манніхом полягає у конденсації субстрату (R-H), що містить принаймі один активний атом водню, з формальдегідом (зрідка з іншими альдегідами) та первинними чи вторинними амінами (схема 1) [1-2].

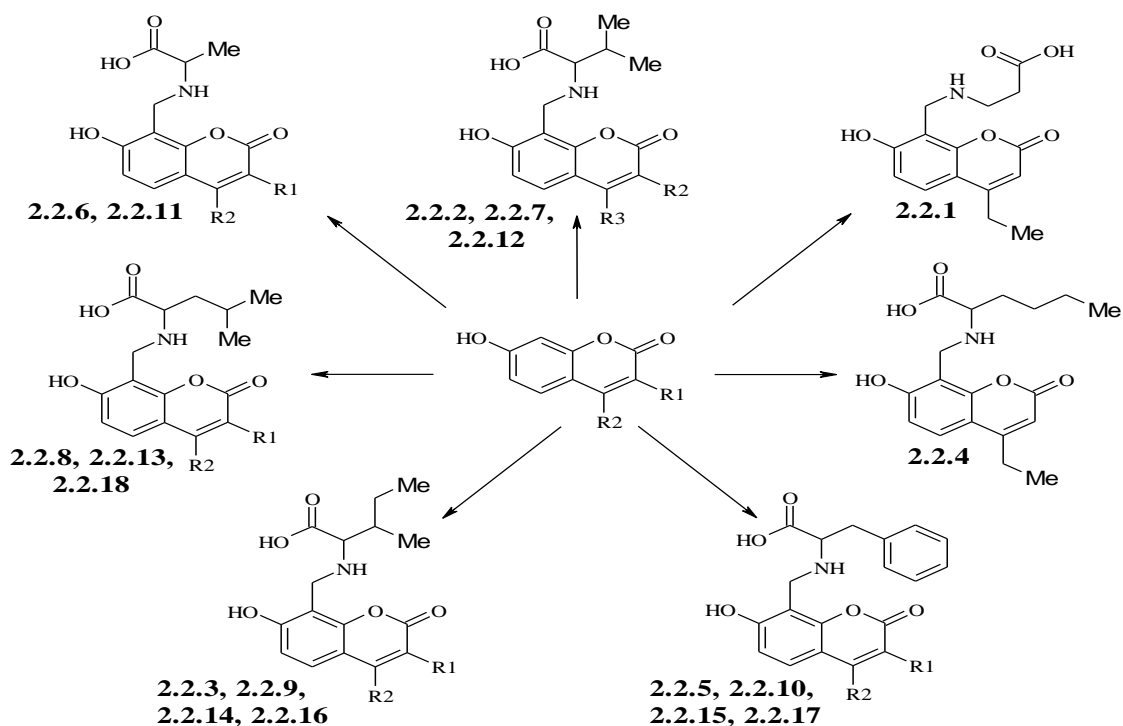
Схема 1



Ця реакція є одним з методів хімічної модифікації, в результаті якої в молекулу гетероциклу вводять функцію основи, що робить сполуку розчинною у водному середовищі. Важливим також є те, що амінометильованим похідним кумарину притаманні різноманітні види біологічної активності. Наприклад, вони є стимуляторами діяльності центральної нервової системи і антагоністами барбітуратів [2], антиоксидантами, протизапальними агентами, а також інгібіторами ліпоксигенази [3]. Саме реакція Манніха була покладена нами в основу першого підходу для одержання амінокислотних похідних кумарину. Раніше було показано, що амінометилування за Манніхом 5- і 6-гідроксикумаринів іде незадовільно, тоді як 7-гідроксикумарини легко вступають в цю реакцію [4-5].

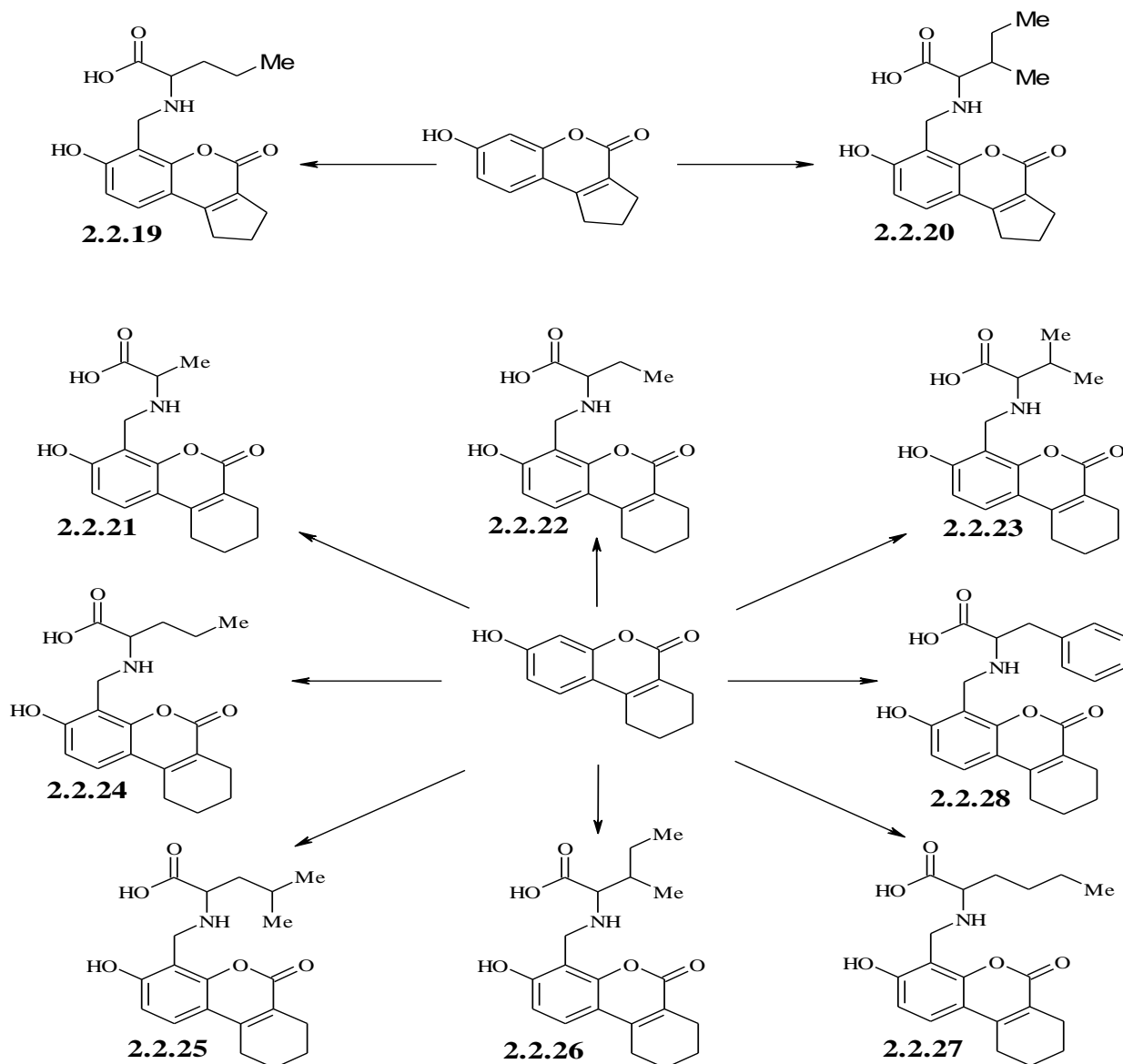
Нижче наведено синтез амінометильованих похідних бензопірону на основі 7-гідроксикумаринів **2.1.1, 2.1.3, 2.1.5, 2.1.7, 2.1.9, 2.1.11, 2.1.13** та **2.1.15**. Реакцію С-амінометилування здійснювали тривалим нагріванням суміші зазначених 7-гідроксикумаринів, відповідної амінокислоти та еквівалентної кількості формаліну у водно-спиртовому розчині (схеми 2-3) [4-5]. Відомо, що у кумаринів *орто*-положення до гідроксилу є найкращим для атаки в умовах реакції Манніха і що амінометилування 7-гідроксикумаринів, які не містять замісників у положенні 8, проходить виключно у вказане положення гетероциклічної системи. Це пояснюється особливостями механізму реакції, згідно з яким спочатку утворюється водневий зв'язок між реагентом Манніха та субстратом, і лише після цього відбувається атака в *орто*-положення гетероциклу [6]. Проведені дослідження показали, що в зазначену реакцію успішно вступають різні амінокислоти: аланін, 2-амінобутанова кислота, валін, норвалін, лейцин, ізолейцин, норлейцин та фенілаланін, і це призводить до утворення 7-гідрокси-8-(N-аміноацил)метилкумаринів **2.2.1-2.2.27**.

**Схема 2.**



**2.2.2, 2.2.3, 2.2.5.** R1=H, R2=CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; **2.2.6-2.2.10.** R1=H, R2=(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; **2.2.11-2.2.14.** R1=H, R2=(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>; **2.2.15.** R1=R2=CH<sub>3</sub>; **2.2.16, 2.2.17.** R1=(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>, R2=CH<sub>3</sub>; **2.2.18.** R1=CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R2=CH<sub>3</sub>;

### Схема 3.



Будову одержаних основ Манніха було підтверджено спектрами ПМР та даними кількісного елементного аналізу. У спектрах ЯМР- $^1H$  цих похідних, які були записані у трифтороцтовій кислоті, спостерігається спрощення спектру в області ароматичних протонів кумарину. Зокрема відсутні сигнали в області 6,7-6,8 м.ч. протона Н-8 кумаринової системи. Ароматичні протони у положеннях 5 і 6 резонують у вигляді дублетів з КССВ 8 Гц в області 6,8-8,0 м.ч. В спектрах ПМР одержаних основ Манніха **2.2.1-2.2.27** спостерігаються також двопротонні сигнали метиленової групи амінокислотних залишків в області 4,9-5,0 м.ч. (рис. 5). В ІЧ-спектрах основ Манніха присутня дуже інтенсивна смуга коливань СО-груп біля  $1700\text{ см}^{-1}$ .

## Література:

1. *Ф.Блик.* О реакции Манниха. In: Органические реакции сб. 1, Издательство, 1948. – С. 399-401.
2. *Ачибабян А.Г., Геворгян Г.А., Мнджоян О.А.* Аминокислоты в качестве аминного компонента в реакции Манниха. // Успехи химии. – 1982. – Т. 51, № 4. – С. 678-695.
3. *Kontogiorgis C.A., Hadjipavlou-Litina D.J.* Synthesis and antiinflammatory activity of coumarin derivatives. // J. Med. Chem. – 2005.-Vol. 48, № 20. – P. 6400-6408.
4. *Desai R.B.* Mannich reaction with hydroxycoumarins. // J. Org. Chem. – 1961. – Vol. 26, № 12. – P. 5251-5253.
5. *Da Re P., Bonola G., Verlicchi L.* A series of coumarin derivatives with central stimulating activity. // J. Med. Chem. – 1964. – Vol. 7, № 2. – P. 162-166.
6. *Tramontini V.* Advances in chemistry of Mannich bases. // Synthesis. – 1973. -№ 12. – P. 703-775.