(с, 2H, NH_2), 6.78 (д, 1H, *J*=8.0 Гц, H-4'), 7.11 (т, 1H, *J*=8.0 Гц, H-5'), 7.31 (д, 1H, *J*=8.0 Гц, H-6'), 7.45 (с, 1H, H-2'), 9.78 (с., 1H, NH), 10.04 (с, 1H, $\underline{NH}COCH_3$). $C_{12}H_{14}N_4O_4S$, вычислено (%): C 46.44; H 4.55; N 18.05; S 10.33; найдено (%): C 46.57; H 4.61; N 18.14; S 10.23.

3-Амино-*N*-(3,4-этилендиоксифенил)-5-метилизоксазол-4-сульфамид (**3р**). Т.пл. 118-119 °C, ^{1}H ЯМР (δ, м.д.): 2.28 (с, 3H, 5-CH_3), 4.20 (с, 4H, $\underline{CH_2CH_2}$), 5.59 (с, 2H, NH_2), 6.58 (д, 1H, *J*=8.0 Гц, H-6'), 6.60 (д, 1H, *J*=8.0 Гц, H-2'), 6.68 (д, 1H, *J*=8.0 Гц, H-5'), 9.75 (с., 1H, NH). $C_{12}H_{13}N_3O_5S$, вычислено (%): C 46.30; H 4.21; N 13.50; S 10.30; найдено (%):C 46.42; H 4.29; N 13.39; S 10.41.

Выводы

Впервые синтезированы и охарактеризованы производные 3-амино-5-метил-4-сульфаниламидоизоксазолов, которые могут представлять интерес в качестве потенциальных биологически активных соединений.

Список использованной литературы

1. Машковский, М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. — 13-е изд. — Х.: Торсинг, 1998. — 591 с.

2. Cheng M. Design and Synthesis of Piperazine-Based Matrix Metalloproteinase Inhibitors / M. Cheng, B. De, S. Pikul, N. G. Almstead, M. G. Natchus, M. V. Anastasio, S. J. McPhail, C. E. Snider, Y. O. Taiwo, L. Chen, C.M. Dunaway, F. Gu, M. E. Dowty, G. E. Mieling, M. J. Janusz, S.Wang-Weigand // J. Med. Chem. — 2000. — V. 43. — P. 369.

3. Olson R. E. Orally Active Isoxazoline Glycoprotein IIb/IIIa Antagonists with Extended Duration of Action / R. E. Olson, T. M. Sielecki, J. Wityak, D. J. Pinto, D. G. Batt, W. E. Frietze, J. Liu, A. E. Tobin, M. J. Orwat, S. V. Di Meo, G. C. Houghton, G. K. Lalka, S. A. Mousa, A. L. Racanelli, E. A. Hausner, R. P. Kapil, S. R. Rabel, M. J. Thoolen, T. M. Reilly, P. S. Anderson, R. R. Wexler // J. Med. Chem. — 1999. — V. 42. — P. 1178.

4. A. Q. Han, L. A. Thompson, US Pat. 6503901 (2003); *Chem.Abstr.*, 134, 295844n (2001).

5. Filimonov S. I. Convenient Synthesis of Novel 5-Substituted 3-Methylisoxazole-4-sulfonamides / Filimonov S. I., Korsakov M. K., Kravchenko D. V., Dorogov M. V., Tkachenko S. E., Ivachtchenko A. V. // J. Heterocycl. Chem. — 2006. — V. 43. — P. 663.

6. Khairia M.Y. Synthesis of sulofenur analogues as antitumour agents, Part II / M.Y. Khairia, A. Ebtihal, A. A. Hamad // Med. Chem. Res. — 2002. — V. 11. — P. 481–503.

Надійшла до редколегії 25.01.2012

© Толкунов В.С., 2012

УДК 547.81:547.541.52

Р. Д. Мисик (ІнФОУ НАНУ)**, В. В. Білоус, Д. Д. Мисик** (ДонНТУ)

6-ОКСО-6Н-БЕНЗО[С]ХРОМЕН-3,8-ДИСУЛЬФОХЛОРИД ТА СУЛЬФАМІДИ НА ЙОГО ОСНОВІ

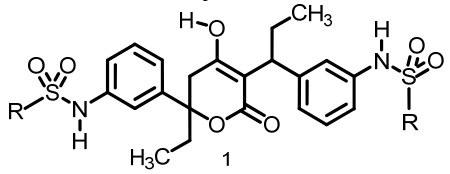
Окисненням 9-оксо-9Н-флуорен-2,7-дисульфохлориду персульфатом амонію в сульфатній кислоті синтезовані 6-оксо-6Н-бензо[с]хромен-3,8-дисульфохлорид і сульфаміди на його основі.

Ключові слова: *бензохромен, флуорен, сульфохлорид, сульфамід, синтез.*

Окислением 9-оксо-9Н-флуорен-2,7-дисульфохлорида персульфатом аммония в сульфатной кислоте синтезированы 6-оксо-6Н-бензо[с]хромен-3,8-дисульфохлорид и сульфамиды на его основе.

Ключевые слова: *бензохромен, флуорен, сульфохлорид, сульфамид, синтез.*

Сульфаміди проявляють різноманітну біологічну активність і деякі з них використовуються як лікарські засоби [1]. Сульфаміди формули **1** на основі діамінів, що містять 4-гідрокси-5,6-дигідро-піран-2-оновий гетероцикл, проявляють інгібіторну активність відносно протеази **ВІЛ** [2]. Серед похідних 6-оксо-6Н-бензо[с]хроменів (дибензопіранони **3**) є також біологічно активні сполуки, які проявляють помірну інгібіторну активність відносно серінової протеази (трипсин, α-хімотрипсин), протеази **ВІЛ** і протеїнкінази [3]. На думку авторів роботи [3] інгібіторна дія 6-оксо-6Н-бензо[с]хроменів обумовлена блокуванням нуклеофільних центрів протеаз, яке відбувається в наслідок їх ацилування лактонним (піраноновим) фрагментом сполук **3.**



Мета даної роботи – розробка синтезу невідомих дисульфамідів 6-оксо-6Н-бензо[с]хроменів **9**, що на відміну від сполук **1** містять сульфамідні угрупування в гетероциклі бензо[с]хромену. Такі сполуки, враховуючи наведені дані, можуть проявляти біологічну активність.

Відомі різні методи побудови гетероциклу бензо[с]хромену. В останній час все ширше використовуються реакції з застосуванням паладієвих каталізаторів. По одній з них утворення гетероциклу 6-оксо-6Н-бензо[с]хромену відбувається внаслідок внутрішньо молекулярного арилування арилових естерів орто-йодбензойних кислот **2** (схема 1), що відбувається під дією трифенілфосфінового комплексу двох валентного паладію [4].

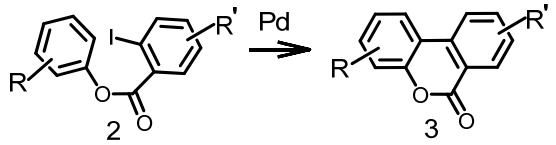


Схема 1

Іншим варіантом побудови гетероциклу 6-оксо-6Н-бензо[с]хромену є циклізація 2′-алкоксибіфеніл-2-карбонових кислот **6** (схема 2) [3, 5]. Проміжні сполуки **6** синтезують реакцією Сузукі, в якій в якості вихідних використовують заміщені 2-метоксиаренборонові кислоти **4** і естери 2-галогенбензойних кислот **5**. В реакції Сузукі сполучення останніх в біфеніли **6** реалізується за участю каталізаторів, що є комплексами паладію. Циклізація сполук **6** в бензо[с]хромени **3** відбувається з попереднім зняттям захисної естерної метильної групи, або прямо в присутності комплексу хлориду триметиламонію з хлоридом алюмінію [5].

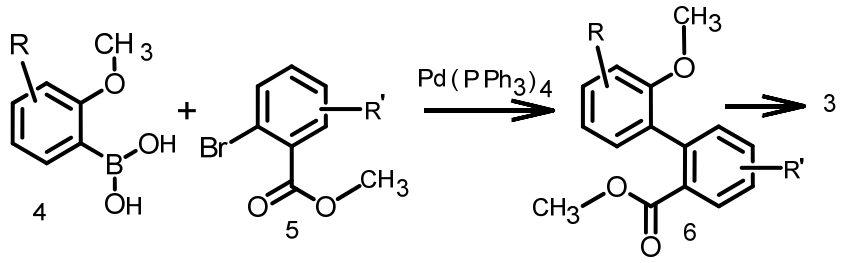


Схема 2

Нами для побудови гетероциклу бензо[с]хромену з сульфонільними угрупуваннями використана реакція Байєра-Віллігера, по якій лактонний цикл утворюється при окисненні пероксидами циклічних кетонів [6], до яких належить 9-оксо-9Н-флуорен-2,6-дисульфохлорид (**7**). Раніше в роботі [7] повідомлялося про розроблений синтез 9-оксо-9Н-флуорен-2,6-дисульфохлориду **7** окисненням 9Н-флуорен-2,7-дисульфохлориду три-

оксидом хрому в оцтовому ангідриді. Дисульфохлорид **7** відносно легко перетворюється при дії персульфату амонію в 6-оксо-6Н-бензо[с]хромен-3,8-дисульфохлорид **8** – вихідну сполуку в синтезі амідів 6-оксо-6Н-бензо[с]хромен-3,8-дисульфокислоти **9** (схема 3).

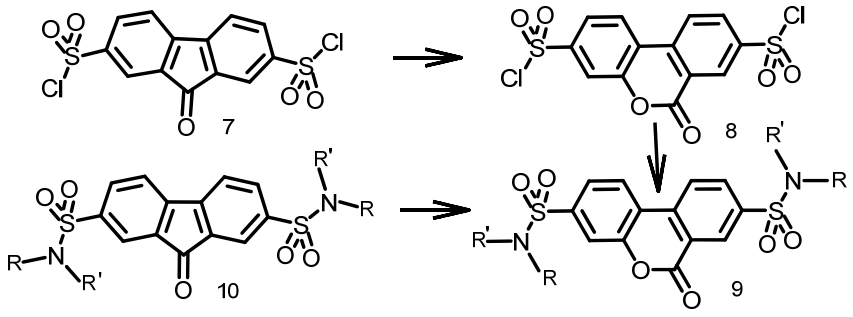


Схема 3

Встановлено, що окиснення сульфохлориду **7** персульфатом амонію до сульфохлориду **8** достатньо ефективно перебігає при температурі 30-40°С в сульфатній кислоті, концентрація якої не нижча за 93%. На основі сульфохлориду **8** ацилуванням амінів синтезовано серію амідів 6-оксо-6Н-бензо[с]хромен-3,8-дисульфокислоти **9** з алкільними, ароматичними та гетероциклічними радикалами. Деякі сульфаміди **9** отримані також окисненням персульфатом амонію 9-оксо-9Н-флуорен-2,7-дисульфамідів **10**, які синтезовані ацилуванням амінів сульфохлоридом **7**. Їх окиснення відбувається за умов перетворення сульфохлориду **7** в сульфохлорид **8**. Будова сполук **8**-**9** доведена за допомогою спектроскопії ЯМР ^{1}Н. Симетрично побудований 9-оксо-9Н-флуорен-2,6-дисульфохлорид **7** в спектрі ЯМР ^{1}Н має три сигнали [7]. На відміну від нього кількість сигналів у несиметричного 6-оксо-6Н-бензо[с]хромен-3,8-дисульфохлориду **8** збільшується до шести, тобто кожен з шести протонів дає окремий сигнал (рисунок 1).

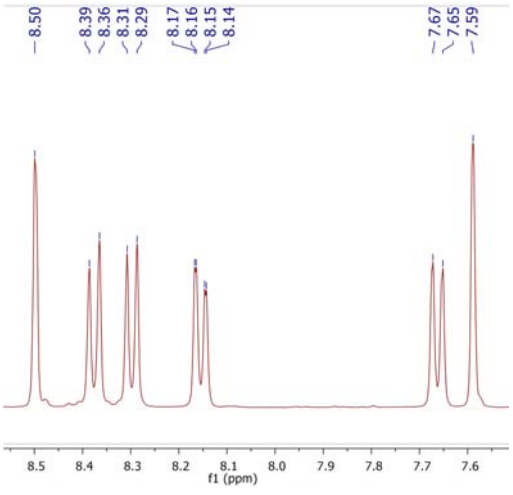


Рис. 1. Спектр ЯМР ^{1}Н 6-оксо-6Н-бензо[с]хромен-3,8-дисульфохлориду

Таким чином, реакція Байєра-Віллігера дозволяє, без суттєвого гідролізу і з хорошим виходом, виконати перетворення 9-оксо-9Н-флуорен-2,6-дисульфохлориду в 6-оксо-6Н-бензо[с]хромен-3,8-дисульфохлорид, який є важливим синтоном в синтезі амідів 6-оксо-6Н-бензо[с]хромен-3,8-дисульфокислоти.

Експериментальна частина

Біс-етиламід 9-оксо-9Н-флуорен-2,7-дисульфокислоти. До розчину 1,35 г етиламіну в 10 мл діоксану при розмішуванні додають розчин 2,26 г (6 ммоль) сульфохлориду **7** в 15 мл діоксану, синтезованого як описано в роботі [7]. Під час змішування реагентів відбувається утворення осаду. Додаванням по краплям води протягом 30 хвилин збільшують рухливість маси, яку підкислюють соляною кислотою і розбавляють водою. Осад фільтрують, оброблюють гарячою водою і отримують 1,85 г сполуки. Очистку виконують додаванням до гарячого розчину сульфаміду

в 25 мл діоксану такої ж кількості гарячої води. Вихід сполуки 1,77 г. Т. пл. 251-253 °С. Знайдено %: N 7,23. $C_{17}H_{11}N_2O_5S_2$. Вирахувано %: N 7,10.

Біс-діетиламід 9-оксо-9Н-флуорен-2,7-дисульфокислоти. До розчину 8г діетиламіну в 100 мл ацетонітрилу при розмішуванні додають 9,42 г (25 ммоль) сульфохлориду **7**. Масу розмішують три години, розбавляють 100 мл води і підкислюють соляною кислотою. Осад фільтрують, промивають водою. Сульфамід в кількості 8,3 г кристалізують із 250 мл 2-пропанолу. Вихід сполуки 8,2 г. Т. пл. 186-188 °С. Знайдено %: N 6,12. $C_{21}H_{26}N_2O_5S_2$. Вирахувано %: N 6,22.

Біс-дибутиламід 9-оксо-9Н-флуорен-2,7-дисульфокислоти. Подібно до попереднього із 13 г дибутиламіну і 9,42 г сульфохлориду 7 отримують 8,67 г сульфаміду. Після кристалізації із 50 мл 2-пропанолу вихід сполуки 8,37 г. Т. пл. 134-135 °С. Знайдено %: N 5,01. $C_{29}H_{42}N_2O_5S_2$. Вирахувано %: N 4,98.

2,7-Біс-(піперидин-1-сульфоніл)-флуорен-9-он. До розчину 10 мл піперидину в 50 мл диметилформаміду при розмішуванні додають окремими порціями 9,42 г сульфохлориду **7**. По мірі перебігу реакції утворюється осад, а перемішування стає важким. Масу поступово розбавляють водою і фільтрують. Осад обробляють 100 мл підкисленої соляною кислотою водою при нагріванні. Отримують 8,35 г сульфаміду. Його розчиняють при нагріванні в 40 мл диметилформаміду. Ще гарячий розчин розбавляють 100 мл 2-пропанолу і отримують 8 г (67,4 %) сульфаміду з т. пл. 240-242 °С. Знайдено %: N 5,82. $C_{23}H_{26}N_2O_5S_2$. Вирахувано %: N 5,90.

6-Оксо-6Н-бензо[с]хромен-3,8-дисульфохлорид (**8**). Розмішують 3,4 г 9-оксо-9Н-флуорен-2,6-дисульфохлориду (**7**) в 65 мл сульфатної кислоти, концентрація якою не нижча за 93%, протягом 30 хвилин при температурі 30-35 °С. Продовжуючи перемішування, за годину додають 3 г персульфату амонію, вміст якого не менше ніж 95%. Розмішують ще дві-три години, підтримуючи температуру 35-40 °С. Охолоджену масу виливають в 300 г суміші криги з водою. Осад фільтрують, промивають водою і отримують 3,35 г сполуки **8** з т. пл. 153-156 °С. Перекристалізацією з 12 мл ацетонітрилу отримують 2,31 г (65,2 % від теоретичного) сульфохлориду з т. пл. 157-158 °С. Знайдено %: Cl 17,95. $C_{13}H_6Cl_2O_6S_2$. Вирахувано %: Cl 18,03. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d6), δ, м. ч.: 8,50с (1Н, 7-Н), 8,37д (1Н. 9-Н), 8,30д (1Н, 2-Н), 8,16дд (1Н, 10-Н), 7,66д (1Н, 1-Н), 7,59с (1Н, 4-Н).

Біс-метиламід 6-оксо-6Н-бензо[с]хромен-3,8-дисульфокислоти. До 10 мл діоксану, який насичено 0,4 г метиламіну, при розмішуванні додають 1 г сульфохлориду **8**. До суспензії, що утворилася по краплям додають воду до розчинення осаду солі хлориду метиламонію. Розчин підкислюють соляною кислотою і поступово розбавляють водою. Осад аміду фільтрують, промивають водою. Його вихід складає 0,92 г (95,8 % від теоретичного). Кристалізується з водного діоксану. Т. пл. 269-270 °С. Знайдено %: N 7,63. $C_{15}H_{14}N_2O_6S_2$. Вирахувано %: N 7,77. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d6), δ, м. ч.: 8.71д (1Н, $C_{13}H_6O_2$), 8,64-8,63 (2Н, $C_{13}H_6O_2$), 8,28д (1Н, $C_{13}H_6O_2$), 7,8-7,63 (4Н, N-Н, $C_{13}H_6O_2$).

Біс-диметиламід 6-оксо-6Н-бензо[с]хромен-3,8-дисульфокислоти. Біс-диметиламід синтезують подібно до попереднього додаванням до розчину 1 мл 33%-го водного розчину диметиламіну в 5 мл діоксану 0,39 г (0,01моль) сульфохлориду **8**. Вихід сполуки складає 97,5 %. Т. пл. 274-275 °С. Знайдено %: N 6,74. $C_{17}H_{18}N_2O_6S_2$. Вирахувано %: N 6,82. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d6), δ, м. ч.: 8,78д (1Н, $C_{13}H_6O_2$), 8,70д (1Н, $C_{13}H_6O_2$), 8,51 (1Н, $C_{13}H_6O_2$), 8,27д (1Н, $C_{13}H_6O_2$), 7,76-7,75 (2Н, $C_{13}H_6O_2$), 2,75 (12Н, CH_3).

Біс-етиламід 6-оксо-6Н-бензо[с]хромен-3,8-дисульфокислоти. До розчину 0,6 г біс-етиламіду 9-оксо-9Н-флуорен-2,7-дисульфокислоти (**10**) в 5 мл сульфатної кислоти при розмішуванні додають 0,8 г персульфату амонію і витримують протягом 24 годин. Масу розкладають 100 мл води. Осад відокремлюють, розчиняють при нагріванні в 5 мл діоксану, фільтрують і фільтрат розбавляють 10 мл гарячої води. Отримують 0,29 г сполуки з т. пл. 228-229 °С. Знайдено %: N 6,87. $C_{17}H_{18}N_2O_6S_2$. Вирахувано %: N 6,82.

Біс-діетиламід 6-оксо-6Н-бензо[с]хромен-3,8-дисульфокислоти. А. До розчину 0,22 г діетиламіну в 3 мл ацетонітрилу додають 0,2 г сульфохлориду **8.** Через годину масу при розмішуванні поступово розбавляють водою, осад фільтрують і кристалізують із розчину 1 мл діоксану в 5 мл 2-пропанолу. Отримують 0,2 г (84,3 %) сполуки з т. пл. 222-222,5 °С.

Б. До розчину 0,3 г біс-діетиламіду 9-оксо-9Н-флуорен-2,7-дисульфокислоти (**10**) в 5 мл сульфатної кислоти при розмішуванні додають 0,45 г персульфату амонію і витримують протягом 24 годин. Масу розкладають 100 мл води. Осад відокремлюють, розчиняють при нагріванні в 5 мл діоксану, фільтрують і фільтрат розбавляють 10 мл гарячої води. Отримують 0,13 г (41,9 %) сполуки з т. пл. 221-222 °С. Депресії температури плавлення зі сполукою з досліду **А** немає. Знайдено %: N 6,13. $C_{21}H_{26}N_2O_6S_2$. Вирахувано %: N 6,00. Спектр ЯМР ^{1}Н (DMSO-d6), δ, м. ч.: 8,71д (1Н, $C_{13}H_6O_2$), 8,63д (1Н, $C_{13}H_6O_2$), 8,35 (1Н, $C_{13}H_6O_2$), 8,30дд (1Н, $C_{13}H_6O_2$), 7,80-7,77 (2Н, $C_{13}H_6O_2$), 3,30-3,23 (8Н, CH_2), 1,14-1,13 (12Н, CH_3).

Біс-трет.бутиламід 6-оксо-6Н-бензо[с]хромен-3,8-дисульфокислоти. До розчину 0,51 г трет.бутиламіну 5 мл діоксану додають 0,59 г (1,5 ммоль) сульфохлориду **8**. Відбувається утворення осаду по всьому об'єму. До суспензії додають воду. Осад фільтрують. Розчиняють в 5 мл діоксану і розбавляють 5 мл гарячої води. Отримують 0,58 г (89 %) сполуки з т. пл. > 290 °С. Знайдено %: N 6,03. $C_{21}H_{26}N_2O_6S_2$. Вирахувано %: N 6,00. Спектр ЯМР ^{1}Н (DMSO-d6), δ, м. ч.: 8,72с (1Н, $C_{13}H_6O_2$), 8,64д (1Н, $C_{13}H_6O_2$), 8,58д (1Н, $C_{13}H_6O_2$), 8,32д (1Н, $C_{13}H_6O_2$), 7,81-7,72 (4Н, N-Н, $C_{13}H_6O_2$), 1,15 (18Н, CH_3).

Біс-дибутиламід 6-оксо-6Н-бензо[с]хромен-3,8-дисульфокислоти. До розчину 0,6 г біс-дибутиламіду 9-оксо-9Н-флуорен-2,7-дисульфокислоти (**10**) в 5 мл сульфатної кислоти додають при розмішуванні 0,6 г персульфату амонію. Витримують 24 години. Розчин розкладають 75 мл води. Осад фільтрують, промивають водою, кристалізують із 2-пропанолу. Вихід складає 0,44 г (71 %). Т. пл. 150-151 °С. Знайдено %: N 4,81. $C_{29}H_{42}N_2O_6S_2$. Вирахувано %: N 4,84. Спектр ЯМР ^{1}Н (DMSO-d6), δ, м.ч.: 8,70д (1Н, $C_{13}H_6O_2$), 8,62д (1Н, $C_{13}H_6O_2$), 8,53с (1Н, $C_{13}H_6O_2$), 8,30д (1Н, $C_{13}H_6O_2$), 7,78-7,76 (2Н, $C_{13}H_6O_2$).

Біс-[(2-метокси-етил)-амід] 6-оксо-6Н-бензо[с]хромен-3,8-дисульфо-кислоти. До розчину 0,4 г 2-метокси-етиламіну в 5 мл діоксану додають 0,5 г сульфохлориду **8.** Потім по краплям додають воду до розчинення осаду, який утворився. Витримують 30 хвилин, підкислюють соляною кислотою і розбавляють . водою. Осад фільтрують, промивають водою і обробляють 10 мл гарячого 2-пропанолу. Отримують 0,53 г (92,5 %) сполуки з т. пл. 157-159 °С. Знайдено %: N 5,87. $C_{19}H_{22}N_2O_8S_2$. Вирахувано %: N 5,95. Спектр ЯМР ^{1}Н (DMSO-d6), δ, м. ч.: 8,69д (1Н, $C_{13}H_6O_2$), 8,65 (1Н, $C_{13}H_6O_2$), 8,61д (1Н, $C_{13}H_6O_2$), 8,30 (1Н, $C_{13}H_6O_2$), 8,03 (1Н), 7,95(1Н), 7,82-7,79 (2Н), 3,35-3,31 (4Н, CH_2), 3,20-3,18 (6Н, CH_3), 3,02-2,96 (4Н, CH_2).

Біс-[(2-гідрокси-етил)-амід] 6-оксо-6Н-бензо[с]хромен-3,8-дисульфо-кислоти. Подібно до попереднього із 0,45 г етаноламіну і 0,4 г сульфохлориду **8** отримують 0.36 г (83,7 %) з т. пл. 259-260 °С. Знайдено %: N 6,23. $C_{17}H_{18}N_2O_8S_2$. Вирахувано %: N 6,33. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d6), δ, м.ч.: 8,68д (1H, $C_{13}H_6O_2$), 8,65 (1H, $C_{13}H_6O_2$), 8,60д (1H, $C_{13}H_6O_2$), 8,32-8,29 (1H), 7,82-7,80 (4H, N-H, $C_{13}H_6O_2$), 4,53 (2H, O-H), 3,46-3,39 (4H, CH_2), 2,87 (4H, CH_2).

Біс-[(3-гідрокси-пропіл)-амід] 6-оксо-6Н-бензо[с]хромен-3,8-дисульфо-кислоти. Подібно до попереднього із 0,45 г 3-амінопропан-1-олу і 0,4 г сульфохлориду **8** отримують 0,4 г сполуки. Т. пл. 216-218 °С. Знайдено %: N 5,91. $C_{19}H_{22}N_2O_8S_2$. Вирахувано %: N 5,95. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d6), δ, м. ч.: 8,69д (1H, $C_{13}H_6O_2$), 8,64 (1H, $C_{13}H_6O_2$), 8,61д (1H, $C_{13}H_6O_2$), 8,30-8,28 (1H, $C_{13}H_6O_2$), 7,81-7,75 (3H, N-H, $C_{13}H_6O_2$), 7,70-7,68 (1H), 4,20 (2H, O-H), 3,38 (4H, CH_2), 2,86 (4H, CH_2), 1,55 (4H, CH_2).

Біс-[(2-гідрокси-етил)-метил-амід] 6-оксо-6Н-бензо[с]хромен-3,8-дисульфокислоти. Подібно до попереднього із 0,5 г 2-метиламіноетанолу і 0,59 г сульфохлориду **8** отримують 0.57 г (80,8 %) сполуки з т. пл.157-158 °С. Знайдено %: N 5,91. $C_{19}H_{22}N_2O_8S_2$. Вирахувано %: N 5,95. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d6), δ, м. ч.: 8,74д (1H, $C_{13}H_6O_2$), 8,66д (1H, $C_{13}H_6O_2$), 8,54с (1H, $C_{13}H_6O_2$), 8,28д (1H, $C_{13}H_6O_2$), 7,78 (2H, $C_{13}H_6O_2$), 4,54 (2H, O-H), 3,55 (4H, CH_2), 3,13 (4H, CH_2), 2,55 (6H, CH_3).

Біс-[біс-(2-гідрокси-етил)-амід] 6-оксо-6Н-бензо[с]хромен-3,8-дисульфокислоти. Подібно до попереднього із 0,55 г діетаноламіну і 0,39 г сульфохлориду **8** отримують сполуку з т. пл. 239-241 °С. Знайдено %: N 5,26. $C_{21}H_{26}N_2O_{10}S_2$. Вирахувано %: N 5,28. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d6), δ, м. ч.: 8,70д (1H, $C_{13}H_6O_2$), 8,62д (1H, $C_{13}H_6O_2$), 8,58с (1H, $C_{13}H_6O_2$), 8,33д (1H, $C_{13}H_6O_2$), 7,82-7,80 (2H, $C_{13}H_6O_2$), 4,73-4,72 (4H, O-H).

Біс-[(2-гідрокси-1,1-диметил-етил)-амід] 6-оксо-6Н-бензо[с]-хромен-3,8-дисульфокислоти. Подібно до попереднього із 0,63 г 2-аміно-2-метил-пропан-1-олу і 0,59 г сульфохлориду **8** отримують 0,51 г сполуки з т. пл. 201-204 °С (розкладається). Знайдено %: N 5,59. $C_{21}H_{26}N_2O_8S_2$. Вирахувано %: N 5,62.

3,8-Біс-(піперидин-1-сульфоніл)-бензо[с]-хромен-6-он. До розчину 0,8 г 2,7-біс-(піперидин-1-сульфоніл)-флуорен-9-ону в 5 мл сульфатної кислоти при розмішуванні додають 0,8 г персульфату амонію. Розчин витримують 24 години і розкладають 100 мл води. Масу нагрівають до кипіння і після охолодження фільтрують. Осад обробляють 2-пропанолом. Отримують 0,44 г сполуки з т. пл. > 285 °С. Знайдено %: N 5,69. $C_{23}H_{26}N_2O_6S_2$. Вирахувано %: N 5,71. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d6), δ, м.ч.: 8,77 (1H, $C_{13}H_6O_2$), 8,71 (1H, $C_{13}H_6O_2$), 8,44с (1H, $C_{13}H_6O_2$), 8,26 (1H, $C_{13}H_6O_2$), 7,76-7,73 (2H, $C_{13}H_6O_2$), 2,97 (8H, $C_5H_{10}N$), 1,54 (8H, $C_5H_{10}N$), 1,35 (4H, $C_5H_{10}N$).

3,8-Біс-(азепін-1-сульфоніл)-бензо[с]-хромен-6-он. До розчину 0,4 г азепіну в 10 мл діоксану при розмішуванні додають 0,4 г сульфохлориду **8**. Масу розмішують 30 хвилин і поступово розбавляють водою. Осад фільтрують, обробляють гарячою водою і отримують 0,5 г сполуки з т. пл. 255-257 °С. Знайдено %: N 5,49. $C_{25}H_{30}N_2O_6S_2$. Вирахувано %: N 5,40. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d6), δ, м. ч.: 8,71д (1H, $C_{13}H_6O_2$), 8,61д (1H, $C_{13}H_6O_2$), 8,52с (1H, $C_{13}H_6O_2$), 8,28д (1H, $C_{13}H_6O_2$), 7,77-7,75 (2H, $C_{13}H_6O_2$).

3,8-Біс-(морфолін-4-сульфоніл)-бензо[с]-хромен-6-он. Подібно до попереднього із 0,61 г морфоліну і 0,59 г сульфохлориду **8** отримують 0,64 г (86,5 %) сполуки з т. пл. > 285 °С. Знайдено %: N 5,52. $C_{21}H_{22}N_2O_8S_2$. Вирахувано %: N 5,66. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d6), δ, м. ч.:

8,81д (1H, $C_{13}H_6O_2$), 8,74д (1H, $C_{13}H_6O_2$), 8,60 (1H, $C_{13}H_6O_2$), 8,27 (1H, $C_{13}H_6O_2$), 7,76-7,74 (2H, $C_{13}H_6O_2$), 3,67-3,66 (8H, CH_2), 3,00-2,98 (8H, CH_2).

3,8-Біс-(2,6-диметил-морфолін-4-сульфоніл)-бензо[c]-хромен-6-он. Подібно до попереднього із 0,61 г 2,6-диметилморфоліну і 0,59 г сульфохлориду **8** отримують 0,64 г (86,5 %) сполуки з т. пл. 277-278 °C. Знайдено %: N 5,02. $C_{25}H_{30}N_2O_8S_2$. Вирахувано %: N 5,09. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d6), δ, м. ч.: 8,78д (1H, $C_{13}H_6O_2$), 8,70д (1H, $C_{13}H_6O_2$), 8,49 (1H, $C_{13}H_6O_2$), 8,25д (1H, $C_{13}H_6O_2$), 7,76-7,73 (2H, $C_{13}H_6O_2$).

3,8-Біс-(3,5-диметилпіразол-1-сульфоніл)-бензо[c]-хромен-6-он. Подібно до попереднього із 0,5 г 3,5-диметилпіразолу і 0,39 г сульфохлориду **8** отримують 0,45 г (89 %) сполуки з т. пл. 225-227 °C. Знайдено %: N 10,91. $C_{23}H_{20}N_4O_6S_2$. Вирахувано %: N 10,93. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d6), δ, м. ч.: 8,74д (1H, $C_{13}H_6O_2$), 8,68-8,64 (2H, $C_{13}H_6O_2$), 8,39д (1H, $C_{13}H_6O_2$), 7,90д (1H, $C_{13}H_6O_2$), 7,87с (1H, $C_{13}H_6O_2$), 6,07 (2H, C_3HN_2).

3,8-Біс-(4-метилпіперазін-1-сульфоніл)-бензо[c]-хромен-6-он. Подібно до попереднього із 0,5 г 1-метилпіперазину і 0,39 г сульфохлориду **8** отримують 0,34 г сполуки з т. пл. 266-268 °C. Знайдено %: N 10,71. $C_{23}H_{28}N_4O_6S_2$. Вирахувано %: N 10,76. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d6), δ, м. ч.: 8,78д (1H, $C_{13}H_6O_2$), 8,70д (1H, $C_{13}H_6O_2$), 8,50с (1H, $C_{13}H_6O_2$), 8,24д (1H, $C_{13}H_6O_2$), 7,74-7,73 (2H, $C_{13}H_6O_2$).

Біс-феніламід 6-Оксо-6H-бензо[c]хромен-3,8-дисульфокислоти. До розчину 0,4 г аніліну в 10 мл діоксану додають 0,39 г сульфохлориду **8.** Масу нагрівають 10 хвилин при 80 °C. Охолоджену масу підкислюють соляною кислотою і розбавляють водою. Осад фільтрують, промивають водою і обробляють 10 мл киплячого 2-пропанолу. Отримують 0,38 г (74%) сполуки з т. пл. 210-211 °C. Знайдено %: N 5,43. $C_{25}H_{18}N_2O_6S_2$. Вирахувано %: N 5,53. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d6), δ, м. ч.: 10,33 (2H, N-H), 8,58-8,44 (3H, $C_{13}H_6O_2$), 8,13д (1H, $C_{13}H_6O_2$), 7,69 (2H, $C_{13}H_6O_2$), 7,19-6,98м (10H, C_6H_5).

Біс-[(4-метокси-феніл)-амід] 6-Оксо-6H-бензо[c]хромен-3,8-дисульфокислоти. Подібно до попереднього із 0,6 г пара-анізидину і 0,4 г сульфохлориду **8** отримують 0,52 г (94 %) сполуки з т. пл. 234-235 °C. Знайдено %: N 4,83. $C_{27}H_{22}N_2O_8S_2$. Вирахувано %: N 4,94. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d6), δ, м.д.: 9,98-9,96 (2H, N-H), 8,57с (1H, $C_{13}H_6O_2$), 8,51д (1H, $C_{13}H_6O_2$), 8,44д (1H, $C_{13}H_6O_2$), 8,05д (1H, $C_{13}H_6O_2$), 7,65-7,63 (2H, $C_{13}H_6O_2$), 7,00-6,97 (4H, C_6H_4), 6,71-6,69 (4H, C_6H_4).

Біс-[(2-метил-феніл)-амід] 6-Оксо-6H-бензо[c]хромен-3,8-дисульфокислоти. Подібно до попереднього із 0,6 г орто-толуїдину і 0,4 г сульфохлориду **8** отримують 0,54 г (94 %) сполуки з т. пл. 243-244 °C. Знайдено %: N 5,33. $C_{27}H_{22}N_2O_6S_2$. Вирахувано %: N 5,24. Спектр ЯМР ^{1}H (DMSO-d6), δ, м.д.: 9,75-9,69 (2H, N-H), 8,59-8,50м (3H. $C_{13}H_6O_2$), 8,08д (1H, $C_{13}H_6O_2$), 7,66-7,63 (2H, $C_{13}H_6O_2$), 7,10-6,91м (8H, C_6H_4).

Список використаної літератури

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Часть 2. / М.Д. Машковский. — М: Медицина, 1998. — С. 273–296.

2. Turner Steve R. Tipranavir (PNU-140690): A Potent, Orally Bioavallable Nonpeptidic HIV Protease Inhibitor of the 5,6-dihydro-4-hydroxy-2-pyrone Strohbach / Turner Steve R., Joseph W., Tommasi Ruben A., Aristoff Paul A., John Paul D., Skulnick Harvey I., Dolak Lester A., Seest Eric P., Tomich Paul K., Bohanon Michael J. and al. // Journal Medicinal Chemistry. — 1998. — Vol. 41, №18. — P. 3467–3476.

3. Garino Cedrik. New 2-brommethyl-8-substituted-benzo[c]chromen-6-ones. Synthesis and biological properties / Garino Cedrik, Bihel Frederic, Pietrancosta Nicolas, Laras Younes, Quelever

Gilles, Woo Irene, Klein Peter, Bain Jenny, Boucher Jean-Luc, Kraus Jean-Louis // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. — 2005. — Vol. 15, №1. — P. 135–138.

4. Abe Hitoshi. Synthesis of graphislactones A-D through a palladium-mediated biaryl coupling reaction of phenyl benzoate derivatives / Abe Hitoshi, Takeda Shigemitsu, Arai Masatsugu, Takeeuchi Yasuo, Harayama Takashi // Tetrahedron Letters. — 2005. — Vol. 46, № 18. — P. 3197–3200.

5. Kemperman Gerardus J. The synthesis of substituted benzo[c]chromen-6-ones by a Suzuki coupling and lactonization sequence using ionic liquids – From laboratory scale to multi-kilogram synthesis / Kemperman Gerardus J., Ter Horst B., Van De Goor D., Roeters T., Bergwerff J, Van Der Eem R, Basten J. // European Journal of Organic Chemistry. — 2006. — № 14. — P 3169–3174.

6. Белов В.И. Окисление карбонильных перекисью водорода и надкислотами // Реакции и методы исследования органических соединений. Книга 10. / В.И. Белов, Л.А. Хейфиц, С.И. Вирезуб. — М.–Л.: Изд. «Химия», 1961. — С. 10–83.

7. Mysyk D.D. Electron acceptors of the fluorene series. Part 6. Synthesis of 4,5-dinitro-9-X-fluorene-2,7-disulfonic acid derivatives, their charge transfer complexes with anthracene and sensitization of photoconductivity of poly-N-(2.3-epoxypropyl)carbazole / Mysyk D.D., Perepichka I.F. and Sokolov N.I. // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2. — 1997. — P. 537–535.

Надійшла до редколегії 20.02.2012

© Мисик Р. Д., Білоус В. В., Мисик Д. Д., 2012

УДК 547.22:541.13:541.8:541.127

О.В. Смирнова, В.С. Бережной, И.В. Ефимова, С.Л. Хилько (Институт физико-органической химии и углехимии им. Л.М.Литвиненко НАН Украины)

АНТИОКИСДАНТНАЯ И ПРООКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ ГИМАТОМЕЛАНОВЫХ КИСЛОТ В ПРОЦЕССАХ РАДИКАЛЬНО-ЦЕПНОГО ОКИСЛЕНИЯ

Газоволюмометрическим методом исследовано действие гиматомелановых кислот в процессах радикально-цепного окисления модельных субстратов. Показано, что гиматомелановые кислоты в зависимости от природы субстрата могут вести себя как прооксиданты или как ингибиторы радикально-цепного окисления.

Ключевые слова: *радикально-цепное окисление, антиоксиданты, прооксиданты, гиматомелановые кислоты, аскорбиновая кислота.*

Газоволюмометричним методом досліджено дію гіматомеланової кислоти в процесах радикально-ланцюгового окиснення модельних субстратів. Показано, що гіматомеланова кислота в залежності від структури субстрату може поводитися як прооксидант чи інгібітор радикально-ланцігового окиснення.

Ключові слова: *радикально-ланцюгове окиснення, антиоксиданти, гіматомеланова кислота, аскорбінова кислота.*

Образование гуминовых веществ представляет собой второй по масштабности после фотосинтеза процесс трансформации органического вещества в природе, при этом гуминовые вещества являются наиболее устойчивой формой органических соединений углерода вне живых организмов [1]. В настоящее время гуминовые вещества признаны одним из перспективных направлений «зеленой» химии как доступный и дешевый источник сырья для получения химически важных продуктов [2].

Одной из составляющих гумусовых веществ являются гуминовые кислоты - фракция, растворимая в щелочах и нерастворимая в кислотах. Гиматомелановые кислоты, в свою очередь, являются спирторастворимой фракцией гуминовых кислот.

Известно, что антиоксидантная активность является одним из фармакологических тестов для биологически-активных веществ. Наличие кислородсодержащих функциональных групп в макромолекулах гуминовых и гиматомелановых кислот (-OH, -COOH) предполагает их способность