

М. В. Веселовская, М. М. Гаразд, А. С. Огороднийчук, Я. Л. Гаразд^а, В. П. Хиля^а

СИНТЕЗ АМИНОКИСЛОТНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ГИДРАЗОНОВ И ОКСИМОВ СПИРОДИГИДРОПИРАНОХРОМЕН-2-ОНОВ

Синтезированы серу- и азотсодержащие производные спиродигидропиранохромен-2-онов по экзоциклическому атому кислорода. Модификация оксимов и гидразонов спирозамещенных пиранокумаринов N-защищенными аминокислотами была осуществлена с использованием методов активированных эфиров и симметричных ангидридов.

Ключевые слова: аминокислотные производные, бензопиран-2-тионы, гидразоны, кумарины, оксимы, спиродигидропиранохромен-2-оны.

Хорошо известно, что кумарины представляют собой важный в практическом отношении класс гетероциклических соединений, обладающих широким спектром физиологической активности. Многие из них представляют собой перспективные фармацевтические субстанции, некоторые внедрены в медицинскую практику. Особый интерес в плане поиска новых биологически активных веществ могут представлять производные спиродигидропиранохромен-2-онов, которые на сегодняшний день практически не изучены [1, 2]. Важная роль аминокислот в процессах жизнедеятельности с давних пор стимулировала исследования по проведению поиска новых биологически активных соединений среди природных аминокислот, их синтетических аналогов и разнообразных соединений, содержащих аминокислотные остатки. Очевидно, что введение в систему кумарина в качестве заместителя фрагмента аминокислотного строения представляет интерес как для химии кумаринов и аминокислот, так и для целенаправленного синтеза новых биологически активных соединений.

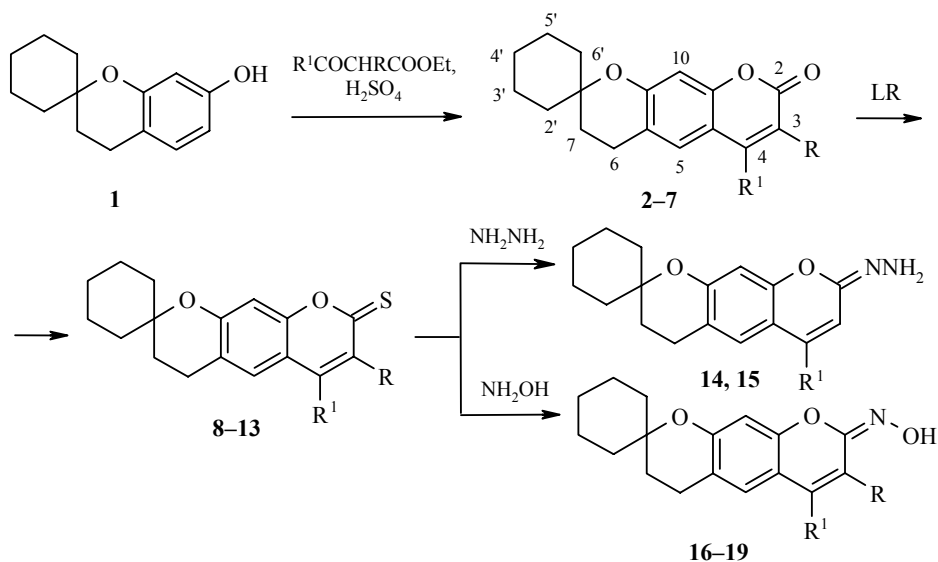
В продолжение наших исследований по изучению синтеза и свойств производных спиродигидропиранохромен-2-онов [3] в настоящей работе осуществлена функционализация бензопирановых биорегуляторов путем введения в их молекулы фармакофорных группировок аминокислотной природы.

Необходимый для дальнейших превращений спиро[(7-гидроксихромен)-2,1'-циклогексан] (**1**) был получен путем конденсации Каббе [4, 5] 2,4-дигидроксиацетофенона с циклогексаноном в присутствии пирролидина с последующим восстановлением образовавшегося спирохромен-4-она в условиях реакции Клеменсена [3].

Конденсация Пехмана спирохроманола **1** с эфирами β-кетокислот в присутствии концентрированной серной кислоты привела к аннелированию пиран-2-онового цикла к системе спирохроманона с образова-

нием спиродигидропиранокумаринов 2–7 [3]. В указанной реакции для получения соединений 2–7 были использованы этилацетоацетат, метилпропионилацетат, метил-3-оксогептаонат, этил-2-бензилацетоацетат, этилциклопентанон-2-карбоксилат и этилциклогексанон-2-карбоксилат соответственно (схема 1).

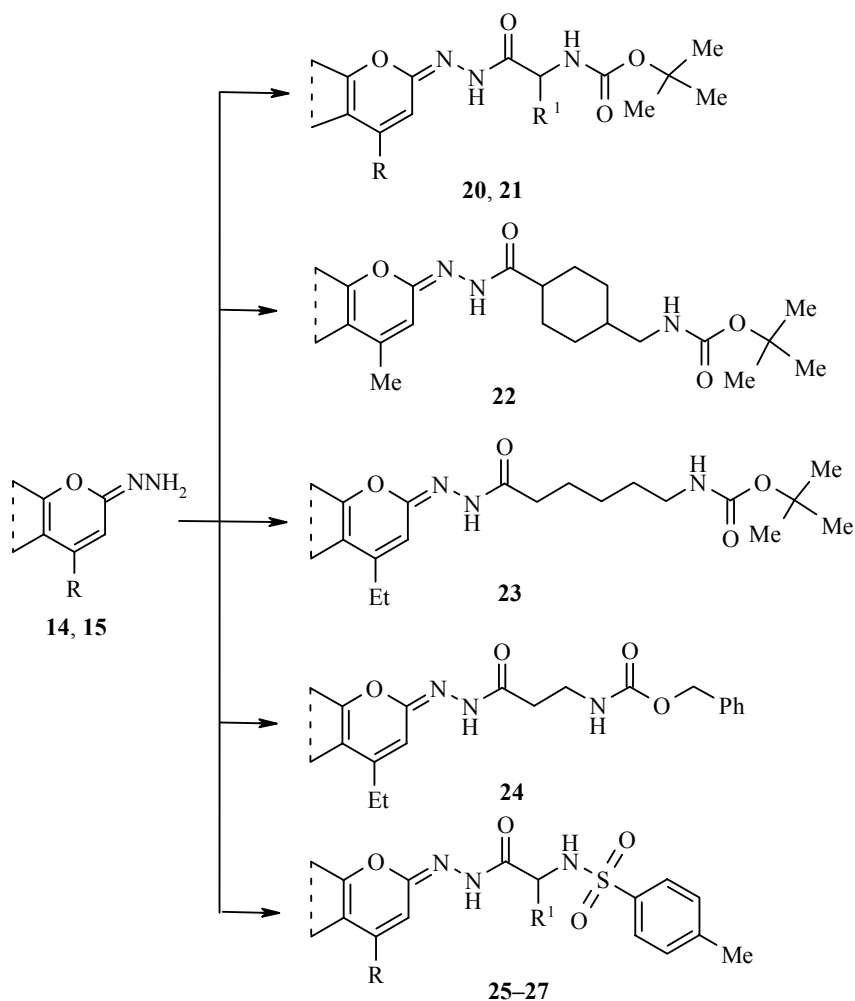
Схема 1



Для тионирования экзоциклического атома кислорода бензопиран-2-оной системы нами был применен реагент Лавессона [3, 6, 7]. При нагревании спиродигидропиранокумаринов 2–7 с 10% избытком реагента Лавессона в толуоле гладко и с высокими выходами синтезированы бензопиран-2-тионы 8–13 (схема 1). В отличие от бесцветных исходных кумаринов 2–7, соединения 8–13 представляют собой ярко-желтые вещества, окраска которых обусловлена присутствием в их молекулах группировки C=S.

Гидразоны спиродигидропиранохроменов 14 и 15 были синтезированы путем обработки спиртовых растворов соответствующих тионов 8 и 9 гидразингидратом [3, 7] (схема 1). Взаимодействием бензопиран-2-тионов 10–13 с гидроклоридом гидросиламина в пиридине были получены оксимы спиродигидропиранохромен-2-ов 16–19 [3, 7] (схема 1). Строение полученных соединений 14–19 подтверждается данными элементного анализа и спектроскопии ЯМР. В спектрах ЯМР ¹H этих соединений присутствуют сигналы, характерные для спиродигидропиранохроменового остатка. Кроме того, в спектрах гидразонов 14 и 15 при 5.60–5.70 м. д. присутствует двухпротонный уширенный синглет аминогруппы, а спектры оксимов 16–19 характеризуются наличием в области 10.00–10.20 м. д. однопротонного синглета гидросигруппы.

Схема 2



20, 25 R = Me, R¹ = Et; **21, 27** R = Et, R¹ = Ph; **26** R = Me, R¹ = Ph

Для направленного синтеза аминокислотных производных гидразонов спиродигидропиранохроменов наиболее эффективным оказался метод активированных эфиров [8], широко применяемый в пептидном синтезе. N-Гидроксисукцинимидные эфиры N-защищенных аминокислот [9] были получены взаимодействием соответствующей N-блокированной аминокислоты с N-гидроксисукцинимидом (N-HOSu) в присутствии в качестве конденсирующего агента диизопропилкарбодимида (DIC). Полученные активированные эфиры гладко и с высокими выходами реагируют с гидразонами **14** и **15**, образуя соответствующие N-ацилгидразоны спиродигидропиранохромен-2-онов **20–27** (схема 2), содержащие остатки DL-2-аминобутановой (**20, 25**), *транс*-4-(аминометил)циклогексанкарбоновой (**22**) и 6-аминогексановой (**23**) кислот, L-2-фенилглицина (**21, 26, 27**) и β-аланина (**24**).

Строение полученных аминокислотных производных **20–27** подтверждается данными элементного анализа и спектроскопии ЯМР. В спектрах

Спектры ЯМР ^1H спиродигидропиранохромен-2-онов 2–7

Соединение	Химические сдвиги (400 МГц) в ДМСО, δ , м. д. (J , Гц)						
	R-3	R ¹ -4	H-5 (1H, c)	H-7 (2H, т, $J = 7.2$)	H-6 (2H, т, $J = 7.2$)	H-10 (1H, c)	H-2',3',4',5',6' (10H, м)
2	6.14 (1H, c, H)	2.36 (3H, c, CH ₃)	7.48	1.81	2.80	6.70	1.30–1.70
3	6.09 (1H, c, H)	1.22 (3H, т, $J = 7.2$); 2.77 (2H, к, $J = 7.2$) (CH ₂ CH ₃)	7.53	1.81	2.79	6.72	1.30–1.70
4	6.09 (1H, c, H)	0.93 (3H, т, $J = 7.2$); 1.35 (2H, м); 1.62 (2H, м); 2.73 (2H, к, $J = 7.2$) (CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃)	7.53	1.81	2.80	6.72	1.30–1.70
5	3.92 (2H, c); 7.15–7.35 (5H, м) (CH ₂ Ph)	2.39 (3H, c, CH ₃)	7.53	1.80	2.79	6.71	1.30–1.70
6	2.09 (2H, м); 2.73 (2H, т, $J = 7.2$); 3.01 (2H, т, $J = 7.2$) (CH ₂ CH ₂ CH ₂)		7.31	1.81	2.79	6.75	1.30–1.70
7	1.75–1.80 (4H, м); 2.37 (2H, м); 2.76 (2H, м) (CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂)		7.40	1.80	2.80	6.68	1.30–1.70

Спектры ЯМР ^1H спиродигидропиранохромен-2-тионов 8–13

Соединение	Химические сдвиги (400 МГц) в ДМСО, δ , м. д. (J , Гц)						
	R-3	R ¹ -4	H-5 (1H, c)	H-7 (2H, т, $J = 7.2$)	H-6 (2H, т, $J = 7.2$)	H-10 (1H, c)	H-2',3',4',5',6' (10H, м)
8	6.90 (1H, c, H)	2.36 (3H, c, CH ₃)	7.61	1.86	2.85	7.05	1.30–1.70
9	6.90 (1H, c, H)	1.25 (3H, т, $J = 7.2$); 2.79 (2H, к, $J = 7.2$) (CH ₂ CH ₃)	7.64	1.86	2.86	7.00	1.30–1.70
10	6.91 (1H, c, H)	0.92 (3H, т, $J = 7.2$); 1.34 (2H, м); 1.62 (2H, м); 2.72 (2H, к, $J = 7.2$) (CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃)	7.63	1.86	2.84	7.02	1.30–1.70
11	4.40 (2H, c); 7.15–7.30 (5H, м) (CH ₂ Ph)	2.34 (3H, c, CH ₃)	7.66	1.85	2.83	6.92	1.30–1.70
12	2.10 (2H, м); 2.86 (2H, т, $J = 7.2$); 3.11 (2H, т, $J = 7.2$) (CH ₂ CH ₂ CH ₂)		7.42	1.81	2.86	6.93	1.30–1.70
13	1.75–1.80 (4H, м); 2.63 (2H, м); 2.84 (2H, м) (CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂)		7.61	1.85	2.84	6.91	1.30–1.70

Т а б л и ц а 3

Спектры ЯМР ^1H гидразонов спиродигидропиранохромен-2-онов 14, 15

Соединение	Химические сдвиги (400 МГц) в ДМСО, δ , м. д. (J , Гц)							
	R-3	R ¹ -4	H-5 (1H, c)	H-7 (2H, т, $J = 7.2$)	H-6 (2H, т, $J = 7.2$)	H-10 (1H, c)	H-2',3',4',5',6' (10H, м)	NH ₂ (2H, уш. c)
14	5.91 (1H, c, H)	2.06 (3H, c, CH ₃)	7.05	1.76	2.69	6.49	1.30–1.70	5.65
15	5.85 (1H, c, H)	1.13 (3H, т, $J = 7.2$); 2.45 (2H, к, $J = 7.2$) (CH ₂ CH ₃)	7.09	1.75	2.68	6.49	1.30–1.70	5.70

Т а б л и ц а 4

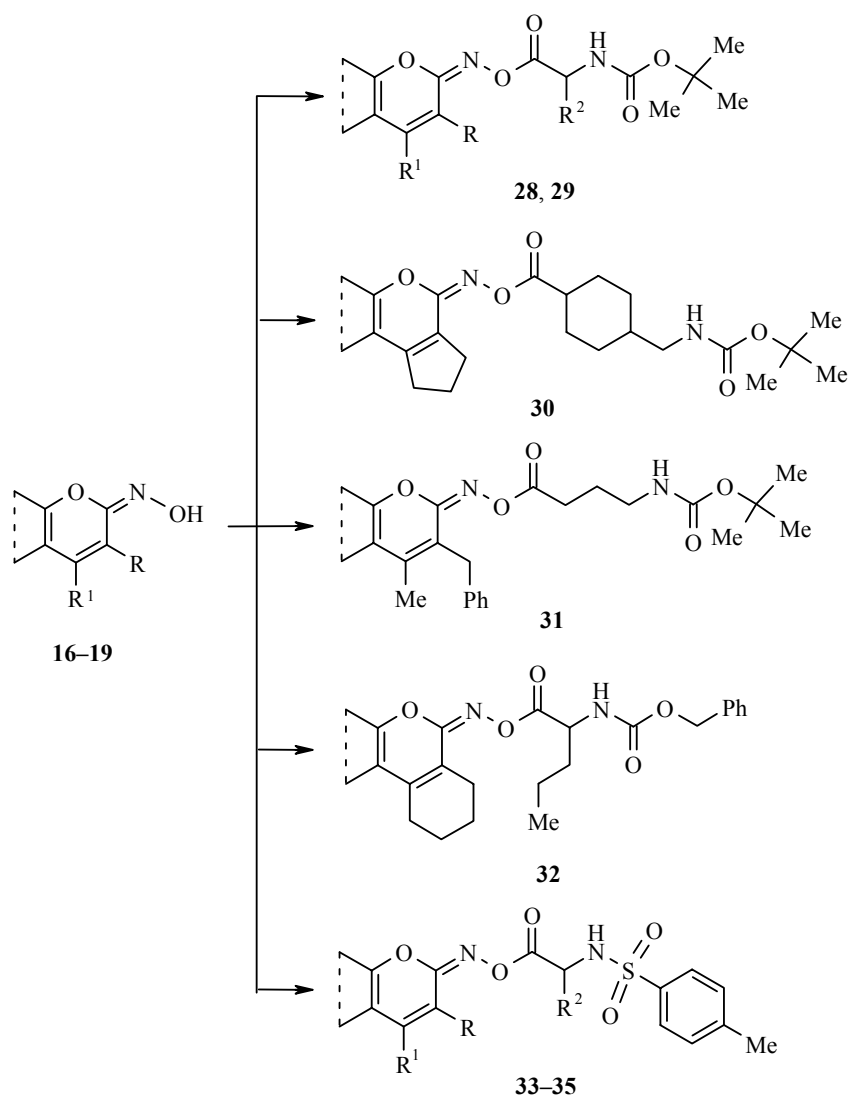
Спектры ЯМР ^1H оксимов спиродигидропиранохромен-2-онов 16–19

Соединение	Химические сдвиги (400 МГц) в ДМСО, δ , м. д. (J , Гц)							
	R-3	R ¹ -4	H-5 (1H, c)	H-7 (2H, т, $J = 7.2$)	H-6 (2H, т, $J = 7.2$)	H-10 (1H, c)	H-2',3',4',5',6' (10H, м)	N-OH (2H, уш. c)
16	5.90 (1H, c, H)	0.93 (3H, т, $J = 7.2$); 1.35 (2H, м); 1.62 (2H, м); 2.73 (2H, к, $J = 7.2$) (CH ₂ CH ₃)	7.19	1.78	2.72	6.50	1.30–1.70	
17	3.86 (2H, c); 7.18–7.35 (5H, м.) (CH ₂ Ph)	2.15 (3H, c, CH ₃)	7.24	1.79	2.73	6.49	1.30–1.70	10.12
18	2.07 (2H, м); 2.63 (2H, т, $J = 7.2$); 2.78 (2H, т, $J = 7.2$) (CH ₂ CH ₂ CH ₂)		7.00	1.78	2.73	6.54	1.30–1.70	10.07
19	1.75–1.80 (4H, м); 2.24 (2H, м); 2.60 (2H, м) (CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂)		7.13	1.78	2.72	6.48	1.30–1.70	10.07

ЯМР ^1H этих соединений наблюдается удвоение сигналов как спиро-дигидропиранохроеновой системы, так и аминокислотного фрагмента, вследствие существования соединений **20–27** в виде смеси *Z*- и *E*-изомеров в почти равных количествах. В спектрах ЯМР ^1H также присутствует сигнал гидразидного протона в области 8.50–10.40 м. д.

Для ацилирования гидроксигруппы оксимов успешно был применен используемый в пептидном синтезе метод симметричных ангидридов [8]. Симметричные ангидриды *N*-блокированных аминокислот получали конденсацией дициклогексилкарбодиимида (DCC) с двойным количеством соответствующих *N*-защищенных аминокислот в абсолютном диоксане при 0 °С. Обработка оксимов спиро-дигидропиранохроенов **16–19** полученными симметричными ангидридами в присутствии каталитических

Схема 3



28 R = H, R¹ = Bu, R² = Et; **29** RR¹ = (CH₂)₄, R² = Ph; **33** R = H, R¹ = Bu, R² = Ph;
34 R = CH₂Ph, R¹ = Me, R² = Pr; **35** RR¹ = (CH₂)₄, R² = CH₂Ph

количеств 4-диметиламинопиридина (DMAP) приводит к образованию О-аминоацильных производных оксимов **28–35**, модифицированных остатками DL-2-аминобутановой (в **28**), *транс*-4-(аминометил)циклогексанкарбоновой (в **30**) и 4-аминобутановой (в **31**) кислот, L-2-фенилглицина (в **29, 33**), DL-норвалина (в **32, 34**) и L-фенилаланина (в **35**) (схема 3).

Таким образом, при использовании методов активированных эфиров и симметричных ангидридов получены производные гидразонов и оксимов спиродигидропиранохромен-2-онов, модифицированные остатками аминокислот.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Течение реакций и индивидуальность полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Merck 60 F254, элюент системы растворителей хлороформ–метанол, 9 : 1 и 95 : 5. Температуры плавления определяли на нагревательном блоке Кофлера. Спектры ЯМР ^1H регистрировали на приборах Varian VXR-300 (300 МГц) и Varian Mercury-400 (400 МГц), внутренний стандарт ТМС.

Синтез спиро[(7-гидроксихромен)-2,1'-циклогексана] (**1**) описан в работе [3].

Спиродигидропиранохромен-2-оны 2–7. К раствору 50 ммоль (10.90 г) спирохромена **1** и 50 ммоль соответствующего этилацетоацетата в 20 мл этанола при интенсивном перемешивании по каплям добавляют 40 мл конц. H_2SO_4 . Реакционную смесь оставляют на ночь при комнатной температуре, после чего смесь переносят в 500 мл ледяной воды. Образовавшийся осадок отфильтровывают и кристаллизуют из 2-пропанола.

Данные спектроскопии ЯМР ^1H приведены в табл. 1.

Спиро[(4-метил-7,8-дигидропирано[3,2-*g*]хромен-2-он)-8,1'-циклогексан] (2). Выход 55%, т. пл. 204–205 °С. Найдено, %: С 75.86; Н 7.12. $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_3$. Вычислено, %: С 76.03; Н 7.09.

Спиро[(4-этил-7,8-дигидропирано[3,2-*g*]хромен-2-он)-8,1'-циклогексан] (3). Выход 63%, т. пл. 155–156 °С. Найдено, %: С 76.32; Н 7.29. $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_3$. Вычислено, %: С 76.48; Н 7.43.

Спиро[(4-бутил-7,8-дигидропирано[3,2-*g*]хромен-2-он)-8,1'-циклогексан] (4). Выход 68%, т. пл. 117–118 °С. Найдено, %: С 77.32; Н 7.95. $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_3$. Вычислено, %: С 77.27; Н 8.03.

Спиро[(4-метил-3-бензил-7,8-дигидропирано[3,2-*g*]хромен-2-он)-8,1'-циклогексан] (5). Выход 71%, т. пл. 136–137 °С. Найдено, %: С 79.98; Н 7.12. $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{O}_3$. Вычислено, %: С 80.18; Н 7.00.

Спиро[(2,3,9,10-тетрагидроциклопента[с]пирано[3,2-*g*]хромен-4-он)-8,1'-циклогексан] (6). Выход 68%, т. пл. 198–199 °С. Найдено, %: С 77.48; Н 7.11. $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_3$. Вычислено, %: С 77.39; Н 7.14.

Спиро[(1,2,3,4,10,11-гексагидробензо[с]пирано[3,2-*g*]хромен-5-он)-9,1'-циклогексан] (7). Выход 65%, т. пл. 154–155 °С. Найдено, %: С 77.71; Н 7.52. $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_3$. Вычислено, %: С 77.75; Н 7.46.

Спиродигидропиранохромен-2-тионы 8–13. Смесь 20 ммоль спиродигидропиранохромен-2-она **2–7** и 2.46 г (11 ммоль) реагента Лавессона в 50 мл абсолютного толуола кипятят в течение 4 ч (ход реакции контролируют методом ТСХ). После окончания реакции растворитель упаривают, маслообразный остаток кристаллизуют из водного 2-пропанола.

Спиро[(4-метил-7,8-дигидропирано[3,2-*g*]хромен-2-тион)-8,1'-циклогексан] (8). Выход 86%, т. пл. 181–182 °С. Найдено, %: С 71.84; Н 6.81; S 10.79. $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: С 71.94; Н 6.71; S 10.67.

Спиро[(4-этил-7,8-дигидропирано[3,2-g]хромен-2-тион)-8,1'-циклогексан] (9). Выход 90%, т. пл. 176–177 °С. Найдено, %: С 72.49; Н 7.11; S 10.15. $C_{19}H_{22}O_2S$. Вычислено, %: С 72.57; Н 7.05; S 10.20.

Спиро[(4-бутил-7,8-дигидропирано[3,2-g]хромен-2-тион)-8,1'-циклогексан] (10). Выход 93%, т. пл. 145–146 °С. Найдено, %: С 73.57; Н 7.71; S 9.41. $C_{21}H_{26}O_2S$. Вычислено, %: С 73.64; Н 7.65; S 9.36.

Спиро[(4-метил-3-бензил-7,8-дигидропирано[3,2-g]хромен-2-тион)-8,1'-цикло-гексан] (11). Выход 88%, т. пл. 182–183 °С. Найдено, %: С 76.99; Н 6.62; S 8.28. $C_{25}H_{26}O_2S$. Вычислено, %: С 76.89; Н 6.71; S 8.21.

Спиро[(2,3,9,10-тетрагидроциклопента[с]пирано[3,2-g]хромен-4-тион)-8,1'-циклогексан] (12). Выход 97%, т. пл. 218–219 °С. Найдено, %: С 73.66; Н 6.85; S 9.95. $C_{20}H_{22}O_2S$. Вычислено, %: С 73.58; Н 6.79; S 9.82.

Спиро[(1,2,3,4,10,11-гексагидробензо[с]пирано[3,2-g]хромен-5-тион)-9,1'-циклогексан] (13). Выход 95%, т. пл. 178–179 °С. Найдено, %: С 74.15; Н 7.08; S 9.51. $C_{21}H_{24}O_2S$. Вычислено, %: С 74.08; Н 7.10; S 9.42.

Гидразоны спироидигидропиранохромен-2-онов 14, 15. К раствору 10 ммоль тиона **8** или **9** в 30 мл этанола добавляют 1 мл (20 ммоль) гидразингидрата. Смесь кипятят в течение 1 ч (ход реакции контролируют методом ТСХ). После окончания реакции смесь охлаждают до комнатной температуры, образовавшийся осадок отфильтровывают и кристаллизуют из 2-пропанола.

Гидразон спиро[(4-метил-7,8-дигидропирано[3,2-g]хромен-2-он)-8,1'-циклогексана] (14). Выход 94%, т. пл. 200–201 °С. Найдено, %: С 72.38; Н 7.35; N 9.51. $C_{18}H_{22}N_2O_2$. Вычислено, %: С 72.46; Н 7.43; N 9.39.

Гидразон спиро[(4-этил-7,8-дигидропирано[3,2-g]хромен-2-он)-8,1'-циклогексана] (15). Выход 86%, т. пл. 169–170 °С. Найдено, %: С 72.92; Н 7.69; N 8.91. $C_{19}H_{24}N_2O_2$. Вычислено, %: С 73.05; Н 7.74; N 8.97.

Оксимы спироидигидропиранохромен-2-онов 16–19. К раствору 6 ммоль тиона **10–13** в 10 мл абсолютного пиридина добавляют 0.84 г (12 ммоль) гидрохлорида гидроксилamina. Смесь выдерживают при 100 °С в течение 6 ч (ход реакции контролируют методом ТСХ). После окончания реакции смесь охлаждают до комнатной температуры, переносят в 100 мл 5% уксусной кислоты. Образовавшийся осадок отфильтровывают и кристаллизуют из 2-пропанола.

Оксим спиро[(4-бутил-7,8-дигидропирано[3,2-g]хромен-2-он)-8,1'-циклогексана] (16). Выход 88%, т. пл. 175–176 °С. Найдено, %: С 73.78; Н 8.02; N 4.12. $C_{21}H_{27}NO_3$. Вычислено, %: С 73.87; Н 7.97; N 4.10.

Оксим спиро[(4-метил-3-бензил-7,8-дигидропирано[3,2-g]хромен-2-он)-8,1'-циклогексана] (17). Выход 94%, т. пл. 243–244 °С. Найдено, %: С 79.95; Н 7.05; N 3.65. $C_{25}H_{27}NO_3$. Вычислено, %: С 77.09; Н 6.99; N 3.60.

Оксим спиро[(2,3,9,10-тетрагидроциклопента[с]пирано[3,2-g]хромен-4-он)-8,1'-циклогексана] (18). Выход 96%, т. пл. 256–257 °С. Найдено, %: С 73.95; Н 7.06; N 4.25. $C_{20}H_{23}NO_3$. Вычислено, %: С 73.82; Н 7.12; N 4.30.

Оксим спиро[(1,2,3,4,10,11-гексагидробензо[с]пирано[3,2-g]хромен-5-он)-9,1'-циклогексана] (19). Выход 94%, т. пл. 240–241 °С. Найдено, %: С 74.41; Н 7.46; N 4.11. $C_{21}H_{26}NO_3$. Вычислено, %: С 74.31; Н 7.42; N 4.13.

N-Ацилгидразоны спироидигидропиранохромен-2-онов 20–27. К раствору 3.3 ммоль соответствующей N-защитенной аминокислоты и 0.38 г (3.3 ммоль) N–HOSu в 20 мл абсолютного диоксана при интенсивном перемешивании прибавляют 0.52 мл (3.3 ммоль) DIC. Реакционную смесь выдерживают при перемешивании в течение 2 ч (ход реакции контролируют методом ТСХ). К образованному активированному эфиру прибавляют 3 ммоль гидразона **14** или **15**. Смесь выдерживают при интенсивном перемешивании в течение 4–6 ч при комнатной температуре (ход реакции контролируют методом ТСХ). После завер-

шения реакции смесь разбавляют 200 мл воды, образовавшийся осадок отфильтровывают и кристаллизуют из 2-пропанола.

N-(N-трет-Бутилоксикарбонил-DL-2-аминобутаноил)гидразон спиро[(4-метил-7,8-дигидропирано[3,2-g]хроман-2-он)-8,1'-циклогексана] (20). Выход 82%, т. пл. 238–239 °С. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 0.97 и 1.00 (3H, два т, $J = 7.2$, 3"- CH_3); 1.20–2.00 (14H, м, H-7,2',3',4',5',6',2"); 1.45 и 1.46 (9H, с, $(\text{CH}_3)_3$); 2.19 и 2.20 (3H, два с, 4- CH_3); 2.77 (2H, м, H-6); 4.11 (1H, м, H-1"); 5.09 и 5.36 (1H, два м, CONHC); 5.99 и 6.19 (1H, два с, H-3); 6.56 и 6.71 (1H, два с, H-10); 7.03 и 7.06 (1H, два с, H-5); 8.77 и 9.41 (1H, два с, CONHN). Найдено, %: С 66.95; Н 7.76; N 8.71. $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: С 67.06; Н 7.71; N 8.69.

N-(N-трет-Бутилоксикарбонил-L-2-фенилглицил)гидразон спиро[(4-этил-7,8-дигидропирано[3,2-g]хроман-2-он)-8,1'-циклогексана] (21). Выход 68%, т. пл. 231–232 °С. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.20–1.85 (14H, м, H-7,2',3',4',5',6',1"); 1.45 и 1.46 (9H, с, $(\text{CH}_3)_3$); 2.56 (2H, к, $J = 7.2$, H-1"); 2.74 (2H, м, H-6); 5.29 (1H, м, H-1"); 5.90 и 6.22 (1H, д, $J = 7.8$, CONHC); 5.97 и 6.19 (1H, два с, H-3); 6.51 и 6.53 (1H, два с, H-10); 7.05 и 7.08 (1H, два с, H-5); 7.30–7.53 (5H, м, C_6H_5); 8.81 и 8.93 (1H, два с, CONHN). Найдено, %: С 70.55; Н 7.16; N 7.75. $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: С 70.44; Н 7.20; N 7.70.

N-[N-трет-Бутилоксикарбонил-транс-4-аминометил]циклогексанкарбонил]гидразон спиро[(4-метил-7,8-дигидропирано[3,2-g]хроман-2-он)-8,1'-циклогексана] (22). Выход 82%, т. пл. 268–269 °С. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, DMCO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 0.95–1.80 (21H, м, H-7,2',3',4',5',6',2",3",4",5",6"); 1.39 и 1.41 (9H, с, $(\text{CH}_3)_3$); 2.17 и 2.19 (3H, два с, 4- CH_3); 2.32 (1H, м, H-1"); 2.72–2.81 (4H, м, H-6,4"); 6.03 и 6.06 (1H, два с, H-3); 6.59 (1H, м, CONHC); 6.71 и 6.72 (1H, два с, H-10); 7.11 и 7.13 (1H, два с, H-5); 9.78 и 9.96 (1H, два с, CONHN). Найдено, %: С 69.15; Н 8.16; N 8.71. $\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: С 69.25; Н 8.06; N 8.82.

N-(N-трет-Бутилоксикарбонил- β -аланиногексаноил)гидразон спиро[(4-этил-7,8-дигидропирано[3,2-g]хроман-2-он)-8,1'-циклогексана] (23). Выход 72%, т. пл. 185–186 °С. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, DMCO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.22 (3H, т, $J = 7.2$, 2"- CH_3); 1.25–1.80 (18H, м, H-7,2',3',4',5',6',3"',4"',5'"); 1.38 (9H, с, $(\text{CH}_3)_3$); 2.57 (4H, м, H-1",2'"); 2.73 (2H, м, H-6); 2.90 (2H, к, $J = 7.2$, H-6'"); 5.96 и 6.01 (1H, два с, H-3); 6.56 (1H, м, CONHC); 6.71 и 6.72 (1H, два с, H-10); 7.14 и 7.17 (1H, два с, H-5); 9.91 и 10.04 (1H, два с, CONHN). Найдено, %: С 68.65; Н 8.14; N 7.95. $\text{C}_{30}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: С 68.54; Н 8.24; N 7.99.

N-(N-Бензилоксикарбонил- β -аланиногексаноил)гидразон спиро[(4-этил-7,8-дигидропирано[3,2-g]хроман-2-он)-8,1'-циклогексана] (24). Выход 76%, т. пл. 196–197 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, DMCO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.15–1.20 (3H, м, 2"- CH_3); 1.25–1.75 (10H, м, H-2',3',4',5',6'); 1.78 (2H, т, $J = 7.2$, H-7); 2.46–2.59 (4H, м, H-1",2'"); 2.72 (2H, м, H-6); 3.28 (2H, м, H-3'"); 5.02 и 5.03 (2H, с, OCH_2); 6.01 и 6.07 (1H, два с, H-3); 6.74 и 6.77 (1H, два с, H-10); 7.22 и 7.26 (1H, два с, H-5); 7.28–7.34 (6H, м, CONHC, C_6H_5); 10.30 и 10.32 (1H, два с, CONHN). Найдено, %: С 69.65; Н 6.74; N 8.15. $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: С 69.61; Н 6.82; N 8.12.

N-[N-(4-Метилфенилсульфонил)-DL-2-аминобутаноил]гидразон спиро[(4-метил-7,8-дигидропирано[3,2-g]хроман-2-он)-8,1'-циклогексана] (25). Выход 69%, т. пл. 208–209 °С. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 0.88 и 0.99 (3H, т, $J = 7.2$, 3"- CH_3); 1.20–1.90 (12H, м, H-7,2',3',4',5',6'); 2.10–2.25 (2H, м, H-2"); 2.20 и 2.22 (3H, два с, 4- CH_3); 2.28 и 2.31 (3H, два с, 4"- CH_3); 2.77 (2H, м, H-6); 3.75 и 4.63 (1H, два м, H-1"); 5.34 и 5.60 (1H, д, $J = 8.4$, SO_2NH); 5.99 и 6.13 (1H, два с, H-3); 6.74 и 6.77 (1H, два с, H-10); 7.04 и 7.06 (1H, два с, H-5); 7.18 и 7.23 (2H, два д, $J = 8.1$, H-3'"" ,5'""); 7.72 и 7.77 (2H, два д, $J = 8.1$, H-2'"" , 6'""); 8.47 и 9.11 (1H, два с, CONHN). Найдено, %: С 64.69; Н 6.52; N 7.85; S 5.98. $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 64.78; Н 6.56; N 7.82; S 5.96.

N-[N-(4-Метилфенилсульфонил)-L-2-фенилглицил]гидразон спиро[(4-метил-7,8-дигидропирано[3,2-g]хроман-2-он)-8,1'-циклогексана] (26). Выход 80%, т. пл. 241–242 °С. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.30–1.85 (12H, м, H-7,2',3',4',5',6'); 2.20 и 2.22 (3H, два с, 4- CH_3); 2.30 и 2.33 (3H, два с, 4''- CH_3); 2.76 (2H, т, $J = 7.2$, H-6); 4.91 и 6.08 (1H, д, $J = 8.1$, H-2''); 5.91 и 5.94 (1H, два с, H-3); 6.02 и 6.11 (1H, д, $J = 8.4$, SO_2NH); 6.44 и 6.48 (1H, два с, H-10); 7.03 (1H, с, H-5); 7.12–7.37 (7H, м, H-3''',5''', C_6H_5); 7.65 (2H, д, $J = 9.0$, H-2''',6'''); 8.60 и 8.84 (1H, два с, CONHN). Найдено, %: С 67.58; Н 5.98; N 7.25; S 5.38. $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 67.67; Н 6.02; N 7.17; S 5.47.

N-[N-(4-Метилфенилсульфонил)-L-2-фенилглицил]гидразон спиро[(4-этил-7,8-дигидропирано[3,2-g]хроман-2-он)-8,1'-циклогексана] (27). Выход 77%, т. пл. 209–210 °С. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, DMCO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 1.19 и 1.22 (3H, два т, $J = 7.2$, 2''- CH_3); 1.30–1.90 (12H, м, H-7,2',3',4',5',6'); 2.25 и 2.29 (3H, два с, 4''- CH_3); 2.59 (2H, м, H-1''); 2.75 (2H, м, H-6); 5.33 и 5.86 (1H, д, $J = 8.4$, H-2''); 5.98 и 6.03 (1H, два с, H-3); 6.65 и 6.72 (1H, два с, H-10); 7.12 и 7.14 (1H, два с, H-5); 7.16–7.38 (7H, м, H-3''',5''', C_6H_5); 7.56 и 7.59 (2H, два д, $J = 9.0$, H-2''',6'''); 8.27 и 8.47 (1H, д, $J = 8.7$, SO_2NH), 10.37 и 10.40 (1H, два с, CONHN). Найдено, %: С 68.05; Н 6.13; N 7.11; S 5.29. $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 68.09; Н 6.22; N 7.01; S 5.35.

О-Ацилоксимы спироидигидропиранохромен-2-онов 28–35. К раствору 6.6 ммоль соответствующей N-защищенной аминокислоты в 20 мл абсолютного диоксана при интенсивном перемешивании и охлаждении (0 °С) прибавляют и 0.68 г (3.3 ммоль) DCC. Реакционную смесь выдерживают при перемешивании в течение 1 ч (ход реакции контролируют методом ТСХ). К образовавшемуся симметричному ангидриду прибавляют 3 ммоль оксима **16–19** и 5 мг DMAP. Смесь выдерживают при интенсивном перемешивании в течение 8–10 ч при комнатной температуре (ход реакции контролируют методом ТСХ). Осадок дициклогексилмочевины отфильтровывают, растворитель удаляют в вакууме. Остаток растворяют в 50 мл этилацетата и последовательно обрабатывают в делительной воронке дважды по 50 мл 5% NaHCO_3 , 50 мл воды и 50 мл насыщенного раствора NaCl . Органическую фазу сушат над безводным MgSO_4 , растворитель удаляют в вакууме, маслообразный остаток кристаллизуют из 2-про-панола.

О-(N-трет-Бутилоксикарбонил-DL-2-аминобутаноил)оксим спиро[(4-бутил-7,8-дигидропирано[3,2-g]хроман-2-он)-8,1'-циклогексана] (28). Выход 81%, т. пл. 164–165 °С. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 0.96 (3H, т, $J = 7.2$, 4''- CH_3); 1.04 (3H, т, $J = 7.2$, 3''- CH_3); 1.25–2.00 (18H, м, H-7,2',3',4',5',6',2'',3'',2'''); 1.47 (9H, с, $(\text{CH}_3)_3$); 2.73 (2H, т, $J = 7.2$, H-1''); 2.78 (2H, т, $J = 7.2$, H-6); 4.52 (1H, м, H-1'''); 5.20 (1H, д, $J = 7.8$, NH); 6.19 (1H, с, H-3); 6.75 (1H, с, H-10); 7.14 (1H, с, H-5). Найдено, %: С 68.49; Н 7.94; N 5.35. $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: С 68.42; Н 8.04; N 5.32.

О-(N-трет-Бутилоксикарбонил-L-2-фенилглицил)оксим спиро[(1,2,3,4,10,11-гексагидробензо[с]пирано[3,2-g]хромен-5-он)-9,1'-циклогексана] (29). Выход 70 %, т. пл. 161–162 °С. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.30–1.80 (16H, м, H-2,3,11,2',3',4',5',6'); 1.45 (9H, с, $(\text{CH}_3)_3$); 2.33 и 2.44 (2H, два м, H-4); 2.56 (2H, м, H-1); 2.75 (2H, т, $J = 7.2$, H-11); 5.65 (1H, д, $J = 7.2$, H-1''); 5.75 (1H, д, $J = 7.8$, NH); 6.52 и 6.72 (1H, два с, H-7); 7.02 и 7.07 (1H, два с, H-12); 7.35–7.54 (5H, м, C_6H_5). Найдено, %: С 71.46; Н 7.01; N 4.95. $\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: С 71.31; Н 7.04; N 4.89.

О-[N-трет-Бутилоксикарбонил-транс-4-(аминометил)циклогексанкарбонил]оксим спиро[(2,3,9,10-тетрагидроциклопента[с]пирано[3,2-g]хромен-4-он)-8,1'-циклогексана] (30). Выход 51%, т. пл. 194–195 °С. Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 0.95–1.80 (21H, м, H-11,2',3',4',5',6',2'',3'',4'',5'',6''); 1.46 (9H, с,

(CH₃)₃); 2.15 (2H, м, Н-2); 2.49 (1H, м, Н-1"); 2.77 (2H, т, $J = 7.2$, Н-10); 2.85 (4H, м, Н-3,4"); 3.04 (2H, м, Н-1); 4.65 (1H, м, NH); 6.76 (1H, с, Н-6); 6.96 (1H, с, Н-11). Найдено, %: С 70.04; Н 7.91; N 5.01. C₃₃H₄₄N₂O₆. Вычислено, %: С 70.19; Н 7.85; N 4.96.

О-(*N*-трет-Бутилоксикарбонил-4-аминобутаноил)оксим спиро[(4-метил-3-бензил-7,8-дигидропирано[3,2-*g*]хроман-2-он)-8,1'-циклогексана] (31). Выход 72%, т. пл. 153–154 °С. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (J , Гц): 1.25–1.95 (14H, м, Н-7,2',3',4',5',6',3"); 1.45 (9H, с, (CH₃)₃); 2.26 (3H, с, 4-CH₃); 2.55 (2H, т, $J = 7.2$, Н-2"); 2.77 (2H, т, $J = 7.2$, Н-6); 3.23 (2H, м, Н-4"); 4.01 (2H, с, Н-3); 4.59 (1H, м, NH); 6.74 (1H, с, Н-10); 7.15 (1H, с, Н-5); 7.16–7.33 (5H, м, C₆H₅). Найдено, %: С 70.96; Н 7.34; N 4.92. C₃₄H₄₂N₂O₆. Вычислено, %: С 71.06; Н 7.37; N 4.87.

О-(*N*-Бензилоксикарбонил-DL-норвалил)оксим спиро[(1,2,3,4,10,11-гексагидробензо[с]пирано[3,2-*g*]хромен-5-он)-9,1'-циклогексана] (32). Выход 80%, т. пл. 145–146 °С. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (J , Гц): 0.99 (3H, т, $J = 7.2$, 4"-CH₃); 1.27–1.95 (20H, м, Н-2,3,10,2',3',4',5',6',2",3"); 2.48 (2H, м, Н-4); 2.63 (2H, м, Н-1); 2.77 (2H, т, $J = 7.2$, Н-11); 4.66 (1H, м, Н-1"); 5.14 (2H, с, OCH₂); 5.42 (1H, д, $J = 7.8$, NH); 6.71 (1H, с, Н-7); 7.10 (1H, с, Н-12); 7.30–7.38 (5H, м, C₆H₅). Найдено, %: С 71.19; Н 7.11; N 4.81. C₃₄H₄₂N₂O₆. Вычислено, %: С 71.31; Н 7.04; N 4.89.

О-[*N*-(4-Метилфенилсульфонил)-L-2-фенилглицил]оксим спиро(4-бутил-7,8-дигидропирано[3,2-*g*]хроман-2-он)-8,1'-циклогексана] (33). Выход 66%, т. пл. 169–170 °С. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (J , Гц): 0.94 (3H, т, $J = 7.2$, 4"-CH₃); 1.30–1.90 (16H, м, Н-7,2',3',4',5',6',2",3"); 2.32 (3H, с, 4"-CH₃); 2.56 (2H, т, $J = 7.2$, Н-1"); 2.77 (2H, т, $J = 7.2$, Н-6); 5.30 (1H, д, $J = 7.8$, Н-2"); 5.81 (1H, д, $J = 7.8$, NH); 6.07 (1H, с, Н-3); 6.56 (1H, с, Н-10); 7.12 (1H, с, Н-5); 7.18 (2H, д, $J = 8.4$, Н-3"',5'''); 7.31–7.40 (5H, м, C₆H₅); 7.69 (2H, д, $J = 8.4$, Н-2"',6'''). Найдено, %: С 68.85; Н 6.35; N 4.51; S 5.05. C₃₆H₄₀N₂O₆S. Вычислено, %: С 68.77; Н 6.41; N 4.46; S 5.10.

О-[*N*-(4-Метилфенилсульфонил)-DL-норвалил]оксим спиро[(4-метил-3-бензил-7,8-дигидропирано[3,2-*g*]хроман-2-он)-8,1'-циклогексана] (34). Выход 71%, т. пл. 173–174 °С. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (J , Гц): 0.94 (3H, т, $J = 7.2$, 4"-CH₃); 1.25–1.90 (16H, м, Н-7,2',3',4',5',6',2",3"); 2.21 (3H, с, 4-CH₃); 2.26 (3H, с, 4"-CH₃); 2.78 (2H, т, $J = 7.2$, Н-6); 3.90 (2H, с, Н-3); 4.20 (1H, м, Н-1"); 5.23 (1H, д, $J = 8.4$, NH); 6.67 (1H, с, Н-10); 7.12–7.28 (8H, м, Н-5,3''',5''', C₆H₅); 7.70 (2H, д, $J = 8.4$, Н-2''',6'''). Найдено, %: С 69.19; Н 6.55; N 4.32; S 5.09. C₃₇H₄₂N₂O₆S. Вычислено, %: С 69.13; Н 6.59; N 4.36; S 4.99.

О-[*N*-(4-Метилфенилсульфонил)-L-фенилаланил]оксим спиро[(1,2,3,4,10,11-гексагидробензо[с]пирано[3,2-*g*]хромен-5-он)-9,1'-циклогексана] (35). Выход 73%, т. пл. 198–199 °С. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (J , Гц): 1.30–1.90 (16H, м, Н-2,3,10,2',3',4',5',6'); 2.32 (3H, с, 4"-CH₃); 2.43 (2H, м, Н-4); 2.62 (2H, м, Н-1); 2.78 (2H, т, $J = 7.2$, Н-11); 3.24 (2H, м, Н-3"); 4.46 (1H, м, Н-2"); 5.20 (1H, д, $J = 8.7$, NH); 6.66 (1H, с, Н-7); 7.12 (1H, с, Н-12); 7.19 (2H, д, $J = 8.4$, Н-3''',5'''); 7.20–7.30 (5H, м, C₆H₅); 7.69 (2H, д, $J = 8.4$, Н-2''',6'''). Найдено, %: С 69.23; Н 6.25; N 4.29; S 4.94. C₃₇H₄₀N₂O₆S. Вычислено, %: С 69.35; Н 6.29; N 4.37; S 5.00.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. El-S. I. El-Desoky, E. M. El-Telbani, M. A. Hammad, F. A. Badria, A.-R. H. Abdel-Rahman, *Z. Naturforsch.*, **53B**, 909 (1998).
2. V. Panteleon, P. Marakos, N. Pouli, E. Mikros, I. Andreadou, *J. Pharm. Pharmacol.*, **55**, 1029 (2003).
3. В. С. Москвина, Я. Л. Гаразд, М. М. Гаразд, А. В. Туров, В. П. Хиля, *ХГС*, 518

- (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 421 (2007)].
4. H. J. Kabbe, *Synthesis*, 886 (1978)
 5. H. J. Kabbe, A. Widdig, *Angew. Chem.*, **94**, 254 (1982).
 6. S. Scheibye, J. Kristensen, S.-O. Lawesson, *Tetrahedron*, **35**, 1339 (1979).
 7. Я. Л. Гаразд, М. М. Гаразд, А. В. Туров, В. П. Хиля, *Химия природ. соед.*, 531 (2006).
 8. А. А. Гершкович, В. К. Кибирев, *Химический синтез пептидов*, Киев, Наукова думка, 1992.
 9. G. W. Anderson, J. Zimmerman, F. M. Callahan, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 3039 (1963).

*Институт биоорганической химии
и нефтехимии НАН Украины, Киев 02094
e-mail: gmm@i.com.ua*

Поступило 07.06.2007

^a*Киевский национальный университет
им. Тараса Шевченко, Киев 01033, Украина
e-mail: vkhilya@mail.univ.kiev.ua*
