

Рекомендована д.ф.н., членом-кореспондентом АНТК України А.Г.Сербінім

УДК 615:322

## РЕЦИКЛІЗАЦІЙНА ІЗОМЕРІЯ ФУРОКУМАРИНІВ, ЗАМІЩЕНИХ ЗА С-5 КУМАРИНОВОГО ЯДРА

А.М.Комісаренко

Українська фармацевтична академія

На прикладі хімічних перетворень ізоімператорину (1), оксипейциданіну (2), кнідиліну (3) та кнідицину (4), які мають легко гідролізуемі кислотами замісники у С-5 фурукумаринового ядра, наведені умови рециклізаційної ізомерії похідних псоралену (1-4) у похідні ангеліцину — ізобергаптен (7), пімпінілін (8) та 6-гідроксипімпінілін (9).

Раніше ми повідомляли про вивчення кумаринів насіння борщовиків (рід *Heraclium*, род. *Ariaseae*) флори України [1]. У процесі ідентифікації видучених речовин ми зустрічалися з труднощами, коли відносили їх до похідних фууро-2', 3': 6,7-кумарину (псоралену) чи фууро-2',3':7,8-кумарину (ангеліцину).

Аналізуючи структурні особливості кумаринів, ми прийшли до висновку щодо можливості використання рециклізаційної ізомерії похідних кумаринів і фурукумаринів, заміщених за С-5 кумаринового ядра при доказі структури. Для проведення реакції рециклізації були взяті сполуки з замісниками у С-5, похідними ізопентану (R = ізопентинілокси (1, 2, 3) або епоксіізопентинілокси (2)), які легко відщеплюються кислотами з вивільненням ОН-групи [3].

Сполуки з метоксильними групами стійкі у кислому та лужному середовищі, і ця властивість метоксикумаринів враховується під час проведення реакції. Рециклізацію кумаринового ряду проводили за нижченаведеною схемою.

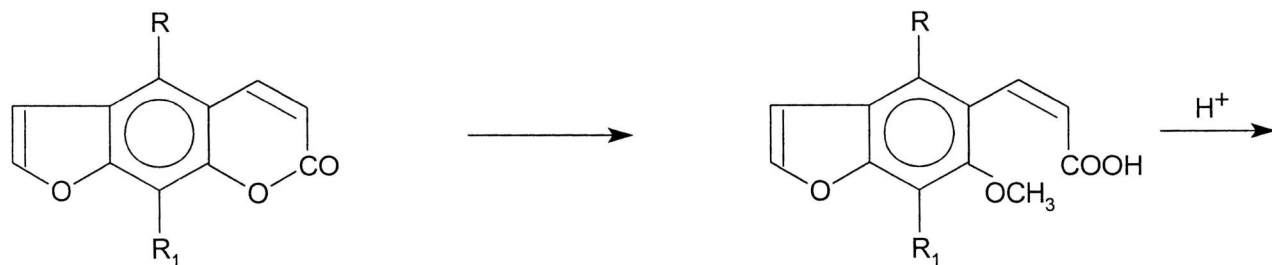
У спирто-водному лужному середовищі лактонне кільце речовин, що досліджуються (1-4), розщеплюється з утворенням фенольної групи, яка при додаванні диметилсульфату метилюється (5). Карбоксильна група за цих умов не утворює метиловий ефір фурукумаринової кислоти внаслідок незначної нуклеофільної сили (4). Для отримання ізомерних за фурукумариновим ядром речовин (7-9) з цисфурукумаринових кислот, які утворилися (5), методом кислотного гідролізу [2, 3] вивільняли гідроксили від -СН<sub>2</sub>-СН=C(СН<sub>3</sub>)<sub>2</sub>- і -СН<sub>2</sub>-СН-С(СН<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-груп. При цьому утворювалися проміжні речовини (6 та 6'), карбоксильна група яких взаємодіє з гідроксилом, який вивільнився з С-5, з утворенням лактонного кільця та ангулярних ізомерних за фурукумариновим ядром сполук 7-9 (див. схему та таблицю).

Таким чином, за наведеною вище схемою реакцій були ізомеризовані лінійні фурукумарини псораленового ряду ізоімператорин (1), оксипейциданін (2), кнідилін (3) [1, 3] в ангулярні фурукумарини ангеліцинового ряду ізобергаптен (7), пімпінілін (8) та 6-гідроксипімпінілін (9).

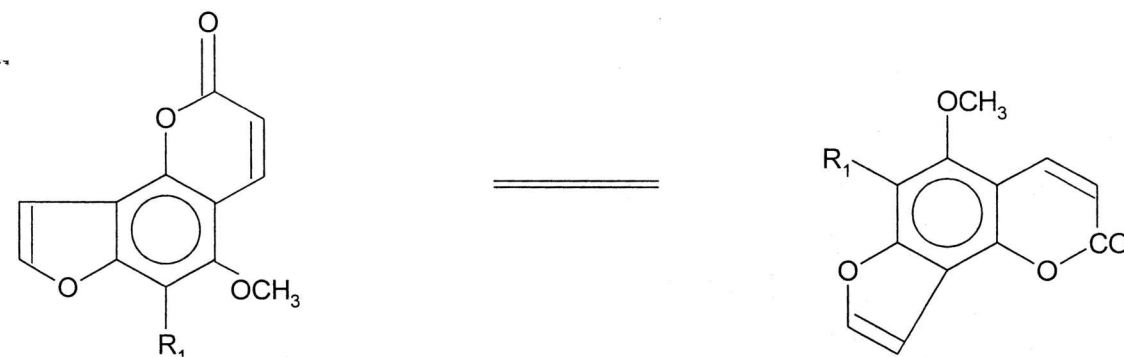
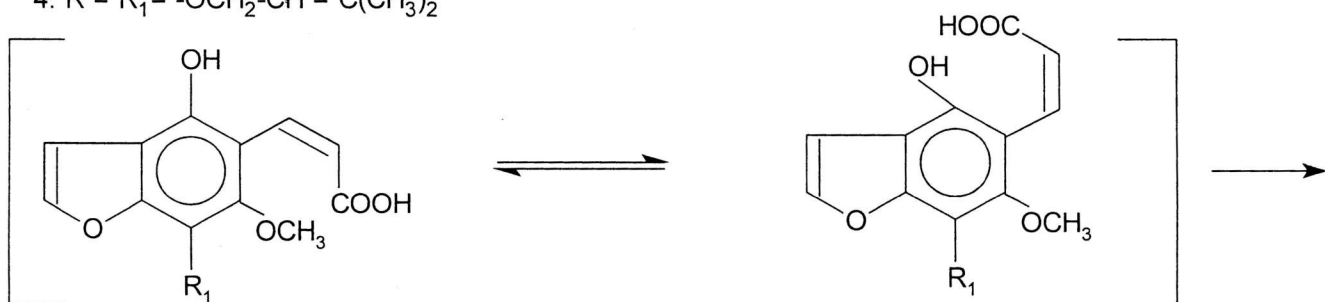
Таблиця

Деякі властивості 5-заміщених сполук та продуктів їх рециклізації

№ сполуки	Вихідна сполука, її структурна характеристика	Загальна формула	T <sub>пл.</sub> , °C	№ сполуки	Сполука, отримана з вихідної сполуки в результаті рециклізаційної ізомерії	Загальна формула	T <sub>пл.</sub> , °C
1	Ізоімператорин; 5-ізопентанілоксифуро-2', 3':6,7-кумарин	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> O <sub>4</sub>	108-109	7	Ізобергаптен; 5-метоксифуро-2', 3':7, 8-кумарин	C <sub>12</sub> H <sub>8</sub> O <sub>4</sub>	223-224
2	Оксипейциданін; 5-(2, 3-епоксіізопентанілокси)-фууро-2', 3': 6,7-кумарин	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> O <sub>5</sub>	142-143	7	---	---	---
3	Кнідилін; 5-ізопентинілокси-8-метоксифуро-2', 3':6, 7-кумарин	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> O <sub>5</sub>	117-118	8	Пімпінілін; 5,6-диметоксифуро-2', 3':7, 8-кумарин	C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> O <sub>5</sub>	116-117
4	Кнідицин; 5,8-діізопентинілоксифуро-2',3':6,7-кумарин	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> O <sub>5</sub>	77-78	9	6-Гідроксипімпінілін; 5-метокси-6-гідроксифуро-2', 3':7,8-кумарин	C <sub>12</sub> H <sub>8</sub> O <sub>5</sub>	223-224



1.  $R = -OCH_2-CH = C(CH_3)_2$ ;  $R_1 = H$
2.  $R = -OCH_2-\underset{\text{O}}{\text{C}}-C(CH_3)_2$ ;  $R_1 = H$
3.  $R = -OCH_2-CH = C(CH_3)_2$ ;  $R_1 = OCH_3$
4.  $R = R_1 = -OCH_2-CH = C(CH_3)_2$



7.  $R_1 = H$
8.  $R_1 = OCH_3$
9.  $R_1 = OH$

#### Експериментальна частина

Ізоімператорин (1), оксипейциданін (2), кнідилін (3), кнідицин (4), вилучені з насіння жункореня сумнівного, були ідентифіковані, як описано у [3].

Ізобергаптен (7), пімпінілін (8), 6-гідроксипімпінілін (9) раніше були вилучені з деяких видів борщовиків [1, 2].

Температура топлення визначалась за допомогою блоку Кофлера. Дані аналізу всіх сполук відповідають розрахованим. Елементний склад визначався на автоматичному аналізаторі С-Н-Н М-185 (фірма "Хілет-Пакард", США).

Лужне розщеплення лактонного кільця у сполуках 1-4 та метилювання у них орто-ОН-групи.

Схема

Метилювання було проведене, як описано у [4]. 200 мг речовини 1 розчиняли у 5 мл 60% етанолу, який містить 10% NaOH. Після розчинення речовини до розчину краплями при перемішуванні реакційної суміші додають 0,2 мл диметилсульфату. Температура проведення метилювання не повинна перевищувати 40°C. Реакційну суміш залишають на 2 години, підкислюють HCl до рН 2-3, додають 5 мл води, продукт реакції вилучають 10 мл хлороформу, який сушать безводним сульфатом та упарюють.

**Рециклізація ортометоксифурокумаринових кислот (5) у фурукумариани ангеліцину (7-9).**

Отриманий залишок змішують з 3 мл льодяної оцтової кислоти з додаванням до розчину однієї

краплі концентрованої  $H_2SO_4$  і залишають на добу. Випало 107 мг кристалів, ідентичних ізобергаптену (7) (див. таблицю) [1].

Аналогічним чином з оксипейциданіну (2) був отриманий також ізобергаптен (7), а з кніделіну (3) — пімпінелін (8), з кнідицину (4) — 6-гідроксипімпінелі-

лін (9) [1, 2], властивості яких описані в таблиці.

### ВИСНОВКИ

Наведені умови хімічної рециклізаційної ізомерії 5-заміщених лінійних фурукумаринів псораленового ряду (1-4) в ангулярні фурукумарини ангеліцинового ряду (7-9).

### ЛІТЕРАТУРА

1. Комісаренко А.М., Комісаренко С.М., Сацперова І.Ф.// *Вісник фармації*. — 1995. — №3-4. — С. 99-103.
2. Комиссаренко Н.Ф., Деркач А.И., Сацперова И.Ф.// *Химия природн. соедин.* — 1978. — №2. — С. 184-187.
3. Комиссаренко Н.Ф., Чернобай В.Т.// *Химия природн. соедин.* — 1996. — №6. — С. 375-379.
4. *Общий практикум органической химии.* — М.: Мир, 1965. — С. 180-182.

УДК 615:322

#### РЕЦИКЛИЗАЦИОННАЯ ИЗОМЕРИЯ ФУРОКУМАРИНОВ, ЗАМЕЩЕННЫХ ПО С-5 КУМАРИНОВОГО ЯДРА

А.Н.Комиссаренко

На примере химических превращений изоимператорина (1), оксипейциданина (2), книдилина (3) и книдицина (4), имеющих легко гидролизующиеся кислотами заместители при С-5 фурукумаринового ядра, показаны условия рециклізаційної ізомерії производных псоралена (1-4) в производные ангеліцина — ізобергаптен (7), пімпінеллін (8) и 6-гідроксипімпінеллін (9).

UDC 615:322

#### RECYCLIZATING ISOMERY OF SUBSTITUTED ON C-5 OF CUMARINE NUCLEUS FUROCUMARINES

A.N.Komissarenko

On the example of chemical conversion of isoimperatorine (1), oxipeicydanine (2), knidiline (3) and knidicyne (4), which have easy hydrolysed by acids elements on C-5 of furocumarines nucleus, the conditions of recyclization isomery of derivatives of psoralen (1-4) into angelicyne derivatives — isobergaptan (7), pimpinelline (8) and 6-hydroxipimpinelline (9) are shown.

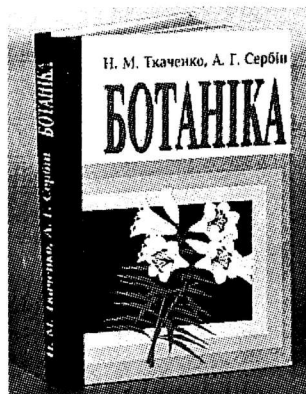
### Довідник "ВФ"

Ткаченко Н.М., Сербін А.Г.

**Ботаніка: Підручник.** — Х.: Основа, 1997. — 432 с.

Цей підручник написаний відповідно до нового курсу ботаніки для студентів фармацевтичних вузів і фармацевтичних факультетів медичних інститутів України.

Ботаніка є базовою дисципліною для фармакогнозії — одного з профільних предметів у фармацевтичних вузах. Цим в основному визначається підбір матеріалу до кожного розділу. Найбільш докладно розглянуті анатомія, морфологія та систематика рослин. Ураховано, що питання фізіології досить повно висвітлені в курсах фізіології рослин, еволюційного вчення, а характеристики частин клітини і питання генетики детально викладені в підручниках біології. У розділі "Систематика рослин" матеріал по доядерних, водоростях, грибах, вищих спорових і голонасінних подано конспективно, здебільшого на прикладах видів, що використовуються у фармацевтичній практиці. Докладніше з переліченими ор-



ганізмами студенти знайомляться в курсах мікробіології, а при необхідності — самостійно в спецкурсах вірусології, альгології та мікології.

При описанні родин покритонасінних головну увагу приділено загальній характеристиці родин і діагностичним ознакам видів (в основному лікарських), якими фармацевт зможе керуватися при заготівлі лікарських рослин. Через те, що у вітчизняній медицині використовують деякі рослини тропічних і субтропічних країн, до підручника включені характеристики окремих родин і видів цих регіонів.

Під час підготовки рукопису автори користувалися порадами колег — співробітників кафедри ботаніки Української фармацевтичної академії (м. Харків) доцентів Л.М.Сірої та Л.С.Картмазової. Допомогу в оформленні рукопису надавали Я.А.Вареник і С.М.Ролик. Автори висловлюють їм щире подяку.