

УДК 547.587.51

РАСТИТЕЛЬНЫЕ КУМАРИНЫ: XVII¹. СИНТЕЗ И ПРЕВРАЩЕНИЯ КАРБОКСАМИДОКУМАРИНОВ.

Д. О. Захаров^a, А. В. Липеева^a, Ю. В. Гатилов^{a, b}, А. Г. Макаров^a, Э. Э. Шульц^{a, b, *}

^a ФГБУН «Новосибирский институт органической химии им Н.Н. Ворожцова СО РАН»,
630090, Россия, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева 9
*e-mail: schultz@nioch.nsc.ru

^b ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный государственный университет»,
630090, Россия, г. Новосибирск, ул. Пирогова 1

Поступила в редакцию 13 апреля 2019 г.
После доработки 15 августа 2019 г.
Принята к публикации 16 августа 2019 г.

Взаимодействие хлорангидрида умбеллиферон-6-карбоновой кислоты с аминами и метиловыми эфирами α -, β - или ω -аминокислот приводит к соответствующим *N*-замещенным 6-карбоксамидокумаринам. Реакцией 2-(7-гидрокси-2-оксо-2*H*-хромен-6-карбоксамидо)уксусной кислоты (получают при взаимодействии указанного хлорангидрида с глицином) с хлористым тиоилом получен соответствующий хлорангидрид, который легко вступает во взаимодействие с бензиламинами и метиловыми эфирами α -аминокислот с образованием производных, содержащих дипептидные фрагменты.

Ключевые слова: кумарины, умбеллиферон, аминокислоты, амиды, пептиды.

DOI: 10.1134/S0514749219100094

Природные и синтетические кумарины составляют важную группу биологически активных соединений, спектр биологического действия которых во многом определяется наличием и расположением заместителей. В ряду 6-замещенных кумаринов обнаружены вещества, обладающие селективной противоопухолевой [2–4], противовирусной (анти-ВИЧ 1) активностью [5–7], некоторые соединения этого ряда являются селективными антагонистами прогестероновых рецепторов [8], ингибиторами циклинзависимых киназ [9] или ингибиторами моноаминоксидаз [10]. Следует отметить, что наличие некоторых заместителей в положении С⁶ (изопренильных групп, фтора, хлора, гидрокситриазолильного, гидроксизоксазолильного фрагментов, нитрогруппы) увеличивает селективность противоопухолевого действия замещенных кумаринов [2, 3, 9], а также усиливает анти-ВИЧ эффект [5].

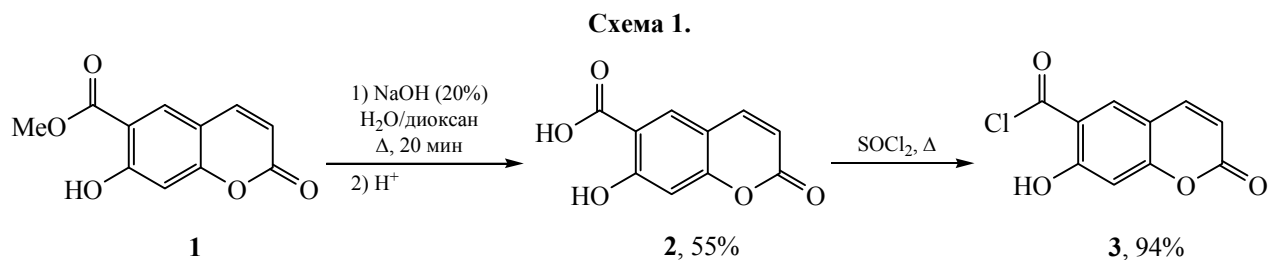
В настоящем исследовании нами предложен метод синтеза кумаринов, содержащих карбоксамидный заместитель в положении С⁶, на основе

природного кумарина пеурутеницина (1). Следует отметить, что ранее с помощью палладий-катализируемых реакций кросс-сочетания, аминирования, аминометилирования и азид-алкинового циклоприсоединения нами был синтезирован широкий круг производных кумарина пеурутеницина 1 по положениям С⁷ и С⁸ [1, 11–14]. Среди синтезированных производных были найдены перспективные антикоагулянты [13] и антиаритмические соединения [14].

Нами установлено, что обработка пеурутеницина 20% раствором щелочи в диоксане по модифицированной нами методике [15] приводит к образованию умбеллиферон-6-карбоновой кислоты (2), которая при кипячении в чистом хлористом тиониле легко дает соответствующий хлорангидрид 3 (схема 1). Следует отметить, что более мягкие условия проведения реакции не привели к удовлетворительному результату – при использовании хлористого оксалила в ТГФ или меньшего количества хлористого тионила конверсия исходной кислоты не превышала 50%.

Реакция хлорангидрида умбеллиферон-6-карбоксихлоридной кислоты 3 с бензиламинами 4, 5 в ТГФ в

¹ Сообщение XVI см. [1].



присутствии Et_3N в условиях работы [16] не привела к успеху. Также безуспешным оказалось использование галогенсодержащих растворителей. Проведение реакции при нагревании в бензоле позволило получить соответствующие *N*-бензил-6-карбоксамидоумбеллифероны **7**, **8** (схема 2). Высокие выходы целевых карбоксамидокумаринов **7–9** были достигнуты при проведении реакции в бензоле и использовании 1.2 эквивалентов амина и 2.3 эквивалентов Et_3N .

Перспективным направлением модификации кумарина пеурутеницина **1** является введение в его структуру фрагментов различных аминокислот. Данная модификация представляет интерес в связи с противовирусными, антибактериальными, противоопухолевыми свойствами соединений, содержащих подобные фрагменты. Нами синтезированы новые производные пеурутеницина, содержащие фрагменты различных аминокислот. Реакция хлорангидрида **3** с метиловыми эфирами α -аминокислот – L-аланина (**10**), L-валина (**11**), L-метионина (**12**) и α -фенилаланина (**13**) – протекала с образованием индивидуальных соединений **17–20** с выходом 40–60% (схема 3). Взаимодействие соединения **3** с метиловым эфиром β -фенилаланина (**14**) приводило к образованию карбоксамидокумарина **21** с выходом 53%. Наиболее высокие выходы кумарин-6-карбоксамидов **22**, **23** были получены в реакциях кумарина **3** с метиловыми эфирами длинноцепочечных ω -аминокислот – 8-аминокаприловой (**15**) и 9-аминопеларгоновой (**16**) кислот (выход 71–75%).

Производные природных соединений, содержащие дипептидные фрагменты, являются важными с точки зрения разнообразной биологической активности. Так, ди- и полипептиды, полученные конъюгацией хитозана с остатками глицина или аланина, проявляют цитотоксичность *in vitro* и *in vivo* и перспективны для создания противодиабетических соединений [17]. Дипептиды, имеющие в своем составе конъюгированные фрагменты лейцина и глицина, активно изучаются как вещества, способные бороться с синдромом хронической усталости [18]. Найдены перспективные противовирусные соединения, содержащие несколько фрагментов глицина [19]. В связи с этим получение замещенных кумаринов, содержащих дипептидные фрагменты, является целесообразным.

Нами показано, что взаимодействие хлорангидрида **3** с глицином в присутствии триэтиламина в ТГФ гладко приводит к карбоксамидокислоте **24** (выход 86%) (схема 4). При обработке соединения **24** хлористым тионилем получали хлорангидрид **25** (выход 81%). Реакцией соединения **25** с бензиламины **4**, **5** или метиловым эфиром α -аминомасляной кислоты (**26**) в условиях (в, схема 3) получили кумариновые дипептиды **27–29** (выход 62–75%).

Строение синтезированных соединений установлено на основании спектральных данных и данных элементного анализа. Полосы поглощения карбонила амидных групп в ИК спектрах соединений **7–9**, **17–23**, **24**, **26**, **27–29** регистрируются в

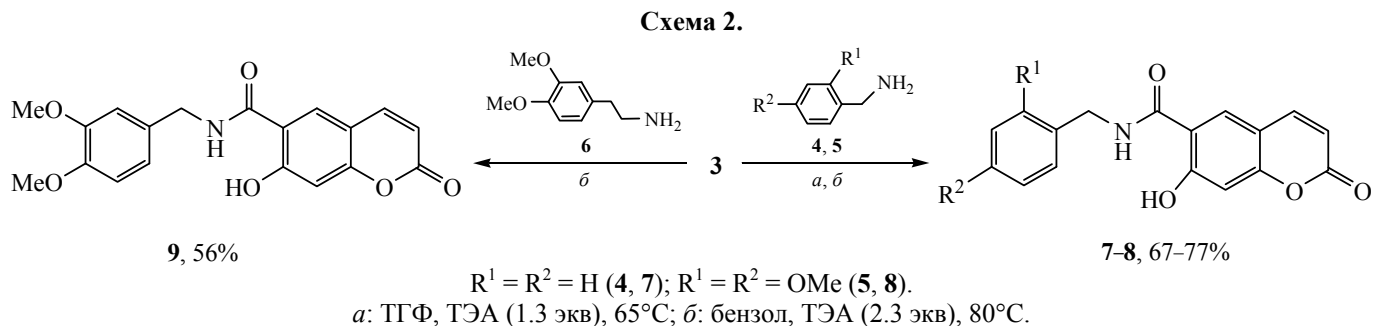
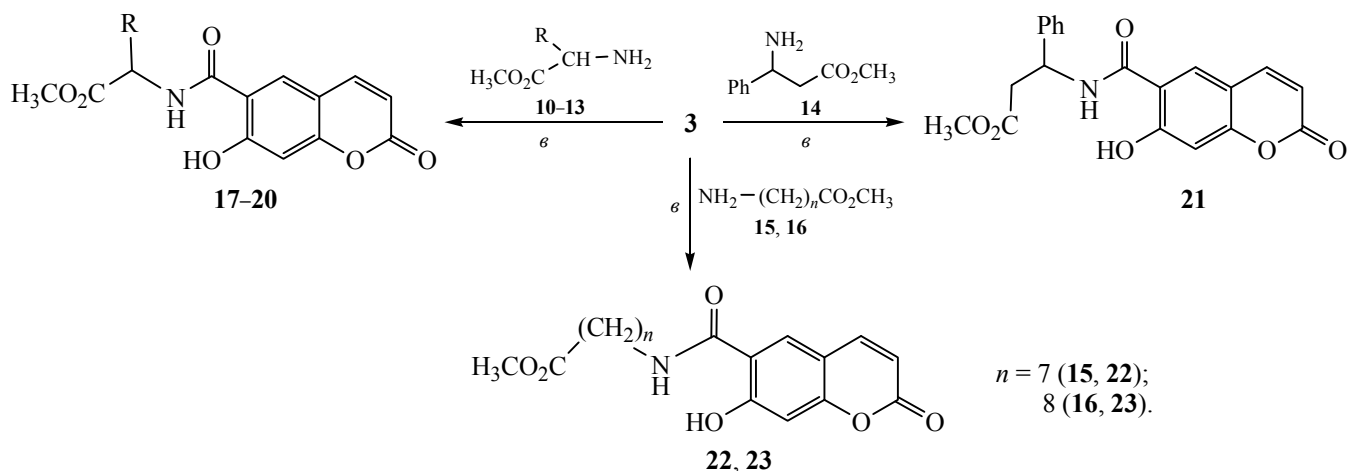
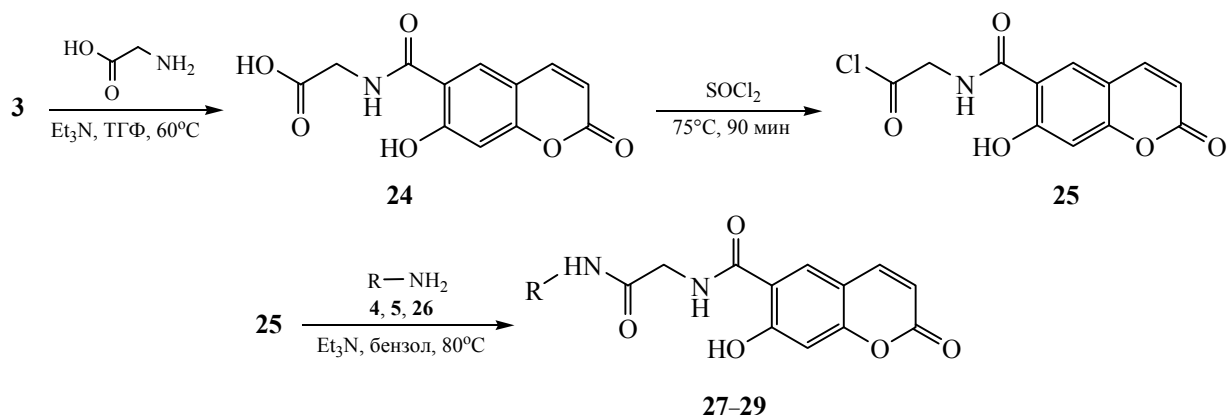


Схема 3.



R = CH₃ (10, 17); (CH₃)₂CH (11, 18); CH₃SCH₂CH₂ (12, 19); PhCH₂CH(CO₂Me) (13, 20).
 ε: бензол, ТЭА, 80°C.

Схема 4.

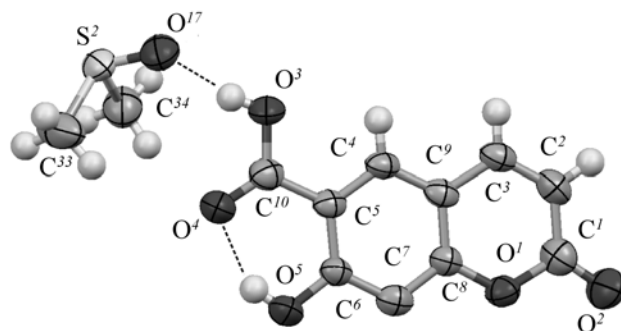


R = PhCH₂ (27); 2-OCH₃-4-OCH₃C₆H₃CH₂ (28); CH₃CH₂CH(CO₂CH₃) (26, 29).

области 1626–1650 см⁻¹, NH- и гидроксильной групп – в области 3285–3503 см⁻¹. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C полученных соединений полностью согласуются с их структурой и содержат один набор характеристичных сигналов кумаринового остова и соответствующего заместителя.

Строение умбеллиферон-6-карбоновой кислоты **2** подтверждено данными РСА для кристалло-сольвата с ДМСО (см. рисунок, показана одна из 3-х независимых пар молекул). Длины связей в молекулах кумарина **2** близки к аналогичным длинам в молекуле 7-гидрокси-6-метокси-2*H*-хромен-2-она [20]. Гидроксильные группы кумарина **2** образуют внутримолекулярные водородные связи с карбоксилатами (расстояния Н···О 1.85, 1.86, 1.86 Å). В кристалле молекулы кумарина **2** и ДМСО связаны в пары с помощью водородных связей COOH···O=SMe₂ (расстояния Н···О 1.74, 1.75, 1.76 Å).

Молекулы кумарина также образуют стопки за счет пи-стекинг взаимодействий между бензольными циклами [межцентроидные расстояния 3.619(3), 3.679(3), 3.880(3) Å].



Молекулярная структура умбеллиферон-6-карбоновой кислоты (**2**) и ДМСО.

Таким образом, взаимодействие хлорангидрида умбелиферон-6-карбоновой кислоты с аминами или метиловыми эфирами α -, β - или ω -аминокислот в присутствии избытка триэтиламина приводит к соответствующим *N*-замещенным 6-карбоксамидокумарином. Получены 6-замещенные кумарины, содержащие амидные и дипептидные фрагменты, которые представляют интерес в качестве потенциальных лекарственных средств.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР растворов соединений в CDCl_3 или в смеси $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ (5:1) (соединение **24**) записывали на спектрометрах Bruker AV-300 [300.13 (^1H) и 75.47 (^{13}C) МГц], AV-400 [400.13 (^1H) и 100.78 (^{13}C) МГц] и AV-600 [600.30 (^1H) и 150.96 (^{13}C) МГц] (Германия). Химические сдвиги в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C измеряли относительно внутреннего стандарта ТМС. Мультиплетность сигналов в спектрах ЯМР ^{13}C определяли при записи спектров в режиме *J* модуляции.

ИК спектры регистрировали на ИК-Фурье спектрометре Vector-22 в таблетках KBr. УФ-спектры поглощения записывали на спектрометре HP 8453 UV Vis (Германия).

Величины удельного вращения $[\alpha]_D$ измеряли на поляриметре PolAAR 3005 (Германия) при комнатной температуре (23–25°C) в хлороформе.

Элементный анализ выполняли на СНН-анализаторе, модель 1106 фирмы Carlo Erba (Италия). Для записи масс-спектров, определения молекулярных масс и элементного состава использовали масс-спектрометр высокого разрешения DFS Thermo Scientific (США) (энергия ионизирующих электронов 70 эВ, температура испарителя 270–300°C).

Контроль протекания реакций и чистоты полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 с использованием систем: хлороформ, хлороформ–этанол (50:1). Проявление пятен производили в УФ-свете.

Продукты реакции выделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (фирмы Acros, 0.035–0.070 мм), элюент – хлороформ, хлороформ–этанол (50:3) или перекристаллизацией из соответствующего растворителя.

Пеурутеницин **1** получали из фурукумарина пеucedанина по методике, описанной в работе [21].

Метиловые эфиры аминокислот **10–14**, **26** получали по методике [22] из соответствующих аминокислот: (Sigma-Aldrich, 98%) (Acros Organics, 98%). Гидрохлориды 8-аминокаприловой **15** и 9-аминопеларгоновой **16** кислот синтезировали из азелаиновой и себаценовой кислот по методикам [23]. Растворители (ТГФ, бензол), а также Et_3N очищали по стандартным методикам и перегоняли в токе аргона непосредственно перед проведением реакций. Амины **4–6** (фирмы Alfa Aesar) использовали без дополнительной очистки.

Рентгеноструктурный эксперимент кристалло-сольвата соединения **2** проводили на дифрактометре Bruker KAPPA APEX-II (CCD детектор, графитовый монохроматор, $\lambda(\text{MoK}\alpha)$ 0.71073 Å, температура 297 К, ϕ, ω -сканирование). Поглощение учитывали эмпирическим методом по программе SADABS. Структуру расшифровали прямым методом и уточняли по комплексу программ SHELXTL. Уточнение проводили в анизотропном приближении для неводородных атомов. Положения атомов водорода определены геометрически и уточнены изотропно в модели наездника. Структурные данные депонированы в Кембриджскую базу структурных данных CCDC 1896497 и могут быть свободно получены [24].

7-Гидрокси-2-оксо-2*H*-хромен-6-карбоновая кислота (2). К раствору 1.0 г (4.5 ммоль) пеурутеницина **1** в 200 мл диоксана добавляли 400 мл 20%-го водного раствора NaOH. Реакционную смесь кипятили в течение 20 мин. По окончании реакции раствор охлаждали до 10°C и обрабатывали 10%-ным раствором H_2SO_4 (70 мл) до pH = 3–4, продукт экстрагировали из водной фазы CHCl_3 (3×15 мл), объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , осушитель отфильтровывали, раствор упаривали. Остаток перекристаллизовывали из этанола и сушили в вакууме. Выход 0.514 г (55%). т.пл. 248–250°C (разл.) {258°C (разл.) [15]}. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3504, 3394, 3066, 2849, 2702, 2472, 1705, 1678, 1628, 1597, 1579, 1392, 1294, 1242, 1147, 1119, 916, 862, 810, 760, 727, 633. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\log \epsilon$): 208 (3.69), 224 (3.58), 238 (3.56), 305 (3.32), 330 (3.50). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 6.14 д (1H, H^d , *J* 9.4 Гц), 6.70 с (1H, H^g), 7.59 д (1H, H^f , *J* 9.4 Гц), 7.96 с (1H, H^e), 11.25 с (OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 95.83 (C^{4a}), 103.27 (C^8), 110.97 (C^6), 111.74 (C^3), 131.30 (C^4), 144.52 (C^5), 157.37 (C^{8a}), 161.79 (C^7), 164.51 (C^2), 173.13 ($\text{C}=\text{O}$). Методом медленного испарения раствора образца в ДМСО получен кристаллический сольват. Кри-

таллографические данные соединения **2**: триклинная сингония, a 9.8317(16), b 14.153(3), c 14.642(2) Å, α 94.164(6), β 103.756(5), γ 97.066(6)°, V 1952.9(6) Å³, пространственная группа $P-1$, $C_{10}H_6O_5 + C_2H_6SO$, Z 6, $d_{\text{выч}}$ 1.450 г/см³, μ 0.268 мм⁻¹. Измеряли интенсивность 12184 отражений с $2\theta < 50^\circ$, из них 6847 независимых (R_{int} 0.0554). Результаты уточнения: wR_2 0.1992, R 0.1144, S 0.901 для всех отражений, R 0.0620 для 3446 наблюдаемых отражений [$F > 4\sigma(F)$].

7-Гидрокси-2-оксо-2H-хромен-6-карбонилхлорид (3). *a.* К раствору 100 мг (0.49 ммоль) умбеллиферон-6-карбоновой кислоты **2** в 20 мл безводного бензола добавляли 0.282 мл (3.92 ммоль) SOCl₂. Реакционную смесь кипятили 24 ч. По окончании реакции растворитель упаривали в вакууме. Получали 85 мг (84%) хлорангидрида **3**, который использовали в дальнейших реакциях без дополнительной очистки.

б. Раствор 100 мг (0.49 ммоль) умбеллиферон-6-карбоновой кислоты **2** в 2 мл SOCl₂ кипятили 1.5 ч. Затем тионил хлорид упаривали в вакууме, получали 96 мг (88%) хлорангидрида **3** в виде твердого осадка, который использовали в дальнейших превращениях без дополнительной очистки. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 6.34 д (1H, H⁴, J 9.4 Гц), 6.88 с (1H, H⁸), 7.70 д (1H, H³, J 9.4 Гц), 8.26 с (1H, H⁵), 9.98 с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 105.10 (C⁸), 112.92 (C⁶), 114.62 (C^{4a}), 114.96 (C³), 135.00 (C⁴), 142.55 (C⁵), 158.90 (C^{8a}), 160.23 (C²), 163.42 (C⁷), 172.39 (C=O). Найдено, %: C 53.52; H 2.26; Cl 15.75. C₁₀H₅ClO₄. Вычислено, %: C 53.48; H 2.24; Cl 15.78.

Взаимодействие хлорангидрида 3 с аминами 4–6 или эфирами аминокислот 10–16 (общая методика). *a.* К раствору 0.1 г (0.45 ммоль) хлорангидрида **3** в 7.5 мл безводного CH₂Cl₂ добавляли 0.074 мл (0.54 ммоль) безводного Et₃N и 0.049 г (1.03 ммоль) амина. Реакционную смесь кипятили 20 ч, по охлаждению растворитель упаривали, получившийся осадок обрабатывали смесью вода–хлористый метилен. Слои разделяли, органический слой сушили MgSO₄ и упаривали.

б. К раствору 0.1 г (0.45 ммоль) соединения **3** в 7.5 мл безводного бензола добавляли 0.074 мл (0.54 ммоль) безводного Et₃N и 0.049 г (1.03 ммоль) амина. Реакционную смесь кипятили 20 ч, по охлаждению упаривали, получившийся осадок обрабатывали смесью вода–хлористый метилен. Слои разделяли, органический слой сушили MgSO₄ и упаривали.

в. К раствору 0.1 г (0.45 ммоль) соединения **3** в 7.5 мл безводного бензола добавляли 0.31 мл (2.23 ммоль) безводного Et₃N и 0.049 г (0.054 ммоль) амина. Реакционную смесь кипятили 20 ч, по охлаждению растворитель упаривали, получившийся осадок обрабатывали смесью вода–хлористый метилен. Слои разделяли, органический слой сушили MgSO₄ и упаривали, остаток растирали с эфиром.

г. К раствору 0.1 г (0.45 ммоль) соединения **3** в 7.5 мл безводного ТГФ добавляли 0.310 мл (2.23 ммоль) безводного Et₃N и 0.049 г (0.054 ммоль) амина. Реакционную смесь кипятили в течение 2 сут. По окончании реакции растворитель упаривали, получившийся осадок обрабатывали смесью вода–хлористый метилен. Органический слой сушили MgSO₄ и упаривали.

N-Бензил-7-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-6-карбоксамид (7). Получен по методике *в* из 0.1 г (0.45 ммоль) хлорангидрида **3** и 0.057 г (0.54 ммоль) бензиламина **4**. Выход 0.101 г (77%), т.пл. 115°C (разл., из эфира). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3398, 3066, 3032, 2920, 2850, 1741, 1649, 1569, 1392, 1300, 1238, 1144, 823, 752, 698. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс}}$, нм (log ϵ): 201 (3.79), 204 (3.79), 206 (3.65), 223 (3.43), 244 (3.24), 329 (3.07), 372 (3.45). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 4.56 с (2H, CH₂), 6.10 д (1H, H⁴, J 9.4 Гц), 6.67 с (1H, H⁸), 7.23 м (2H_{аром}, H^{2',6'}), 7.25 м (1H_{аром}, H^{4'}), 7.28 м (2H_{аром}, H^{3',5'}), 7.55 д (1H, H³, J 9.4 Гц), 7.91 с (1H, H⁵). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 43.31 (CH₂), 104.73 (C⁸), 110.70 (C⁶), 112.21 (C³), 114.05 (C^{4a}), 120.49 (C⁵), 127.33 (C_{аром}^{4'}), 127.56 (C_{аром}^{2',6'}), 128.49 (C_{аром}^{3',5'}), 137.71 (C_{аром}^{1'}), 143.65 (C⁴), 157.40 (C^{8a}), 159.33 (C²), 161.00 (C–OH), 164.73 (C=O), 167.76 (C⁷). Найдено, %: C 69.24; H 4.52; N 4.68. C₁₇H₁₃NO₄. Вычислено, %: C 69.15; H 4.44; N 4.74.

N-(2,4-Диметоксибензил)-7-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-6-карбоксамид (8). Получен по методике *в* из 0.1 г (0.45 ммоль) хлорангидрида **3** и 0.089 г (0.54 ммоль) 2,4-диметоксибензиламина (**5**). Выход 0.106 г (67%), т.пл. 197–200°C (из эфира). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3384, 3082, 3064, 2944, 2921, 2846, 2515, 1747, 1656, 1626, 1589, 1567, 1510, 1392, 1292, 1243, 1211, 1155, 1134, 1114, 1037, 831. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс}}$, нм (log ϵ): 225 (3.55), 278 (3.79), 283 (3.53), 327 (3.22), 373 (2.91). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 3.69 с (3H, OCH₃), 3.75 с (3H, OCH₃), 4.44 с (2H, CH₂), 6.12 д (1H, H⁴, J 9.7 Гц), 6.34 д.д (1H_{аром}, H⁵, J 8.2, 2.0 Гц), 6.37 д (1H_{аром}, H^{3'},

J 2.0 Гц), 6.69 с (1H, H⁸), 7.13 д (1H_{аром}, H^{6'}, J 8.2 Гц), 7.58 д (1H, H³, J 9.7 Гц), 7.83 с (1H, H⁵). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 38.72 (CH₂), 55.19 (OMe), 55.21 (OMe), 98.45 (C⁸), 103.94 (C⁸), 104.34 (C^{6'}), 111.28 (C^{4a}), 112.70 (C⁶), 114.21 (C³), 117.98 (C⁵), 128.54 (C^{4'}_{аром}), 130.08 (C^{5'}_{аром}), 143.87 (C⁴), 157.15 (C^{8a}), 158.37 (C²), 160.44 (C^{7'}_{аром}), 161.20 (C^{9'}_{аром}), 163.06 (C=O), 166.85 (C⁷), 167.16 (C=O). Найдено, %: C 64.27; H 4.62; N 3.96. Вычислено, %: C 64.22; H 4.82; N 3.94;. Масс-спектр, m/z : 355.1044 [M]⁺. Вычислено для C₁₉H₁₇NO₆ M 355.1050.

***N*-(3,4-Диметоксифенэтил)-7-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-6-карбоксамид (9)**. Получен по методике *в* из 0.1 г (0.45 ммоль) хлорангидрида **3** и 0.097 г (0.54 ммоль) 3,4-(диметоксифенил)этиламина (**6**). Выход 0.092 г (56%). Желтое вязкое маслообразное вещество. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3377, 2953, 2922, 2850, 1739, 1650, 1602, 1572, 1516, 1463, 1390, 1305, 1261, 1234, 1143, 1025, 906, 823, 259. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс}}$, нм (log ϵ): 225 (3.61), 286 (3.78), 328 (3.36), 372 (3.07). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.88 т (2H, CH₂^{7'}, J 8.8 Гц), 3.70 м (2H, CH₂^{8'}, J 8.8 Гц), 3.82 с (3H, OCH₃), 3.84 с (3H, OCH₃), 6.17 д (1H, H³, J 9.4 Гц), 6.73 с (1H, H⁸), 6.74–6.89 м (3H, H^{2'-4'}) 7.34 с (1H, H⁵), 7.51 д (1H, H⁴, J 9.4 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 34.97 (C^{7'}), 41.02 (C⁸), 55.87 (2OMe), 105.41 (C⁸), 111.03 (C^{4a}), 111.47 (C⁷), 111.94 (C^{10'}), 112.96 (C³), 113.41 (C⁶), 120.69 (C⁶), 126.23 (C⁵), 130.87 (C⁵), 142.97 (C⁴), 147.89 (C⁸), 149.14 (C⁹), 157.81 (C^{8a}), 161.64 (C²), 165.05 (C=O), 168.63 (C⁷). Найдено, %: C 65.22; H 5.32; N 3.65. C₂₀H₁₉NO₆. Вычислено, %: C 65.03; H 5.18; N 3.79.

Метил-2-(7-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-6-карбоксамидо)пропаноат (17). Получен по методике *в* из 0.1 г (0.45 ммоль) хлорангидрида **3** и 0.075 г (0.54 ммоль) метилового эфира L-аланина (**10**). Выход 0.067 г (46%), т.пл. 168°C (разл., из эфира), $[\alpha]_{\text{D}}^{28.5}$ 6.15 (с 1.00, CHCl₃). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3386, 3351, 3060, 2952, 2921, 1741, 1650, 1571, 1390, 1309, 1215, 1147, 1111, 825. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс}}$, нм (log ϵ): 225 (3.77), 242 (3.53), 327 (3.42), 371 (3.12). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.54 д (3H, CH₃, J 7.2 Гц), 3.71 с (3H, OCH₃), 4.75 д.д (1H, CH, J 6.5, 7.2 Гц), 6.25 д (1H, H⁴, J 9.4 Гц), 6.79 с (1H, H⁸), 7.58 д (1H, H³, J 9.4 Гц), 7.64 с (1H, H⁵), 8.35 д (1H, NH, J 6.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 18.21 (CH₃), 48.41 (OCH₃), 52.90 (CH), 105.42 (C⁸), 111.40 (C^{4a}), 111.67 (C⁶), 113.89 (C³), 126.38 (C⁵), 142.82 (C⁴), 158.02 (C^{8a}), 160.18 (C²), 164.70 (C=O), 168.35 (C⁷), 173.43 (COOMe). Найдено, %: C 57.89; H 4.60; N 4.73. C₁₄H₁₃NO₆. Вычислено, %: C 57.73; H 4.50; N 4.81.

Метил-2-(7-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-6-карбоксамидо)-3-метилбутаноат (18). Получен по методике *в* из 0.1 г (0.45 ммоль) хлорангидрида **3** и 0.115 г (0.54 ммоль) метилового эфира L-валина (**11**). Выход 0.06 г (40 %), т.пл. 168 °С. $[\alpha]_{\text{D}}^{28.5}$ +3.18 (с 1.05, CHCl₃). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3344, 3066, 2952, 2919, 1743, 1620, 1600, 1565, 1538, 1496, 1388, 1307, 1282, 1147, 1103, 987, 825. УФ-спектр (CHCl₃), $\lambda_{\text{макс}}$, нм (log ϵ): 247 (4.78), 307 (4.24), 330 (4.52), 343 (4.44). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.85 д (6H, 2CH₃, J 7.0 Гц), 3.50 м (1H, CH^{2'}), 3.68 с (3H, OCH₃), 5.09 д.д (1H, CH^{1'}, J 7.0, 6.4 Гц), 6.26 д (1H, H³, J 9.4 Гц), 6.86 с (1H, H⁸), 7.59 д (1H, H⁴, J 9.4 Гц), 8.00 с (1H, H⁵), 8.67 д (1H, NH, J 6.4 Гц), 11.17 с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 22.60 (CH₃), 23.42 (CH₃), 29.68 (C^{2'}), 52.76 (OCH₃), 60.02 (C^{1'}), 104.81 (C⁸), 109.96 (C^{4a}), 111.13 (C⁶), 111.91 (C³), 126.99 (C⁴), 142.97 (C⁵), 158.87 (C^{8a}), 160.43 (C²), 161.83 (C=O), 164.23 (C⁷), 169.43 (COOMe). Найдено, %: C 60.80; H 5.94; N 4.40. C₁₆H₁₇NO₆. Вычислено, %: C 60.18; H 5.37; N 4.39.

Метил-2-(7-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-6-карбоксамидо)-4-(метилтио)бутаноат (19). Получен по методике *в* из 0.1 г (0.45 ммоль) хлорангидрида **3** и 0.107 г (0.54 ммоль) метилового эфира L-метионина **12**. Выход 0.104 г (60%), желтое масло, $[\alpha]_{\text{D}}^{28.5}$ +13.34 (с 1.00, CHCl₃). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3344, 3062, 2952, 2920, 2850, 1739, 1648, 1600, 1568, 1548, 1439, 1388, 1307, 1230, 1147, 1103, 912, 825, 752. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс}}$, нм (log ϵ): 247 (4.84), 306 (4.27), 330 (4.14). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 2.08 с (3H, SCH₃), 2.14 м (2H, H^{1'}), 2.58 т (2H, H^{2'}, J 8.4 Гц), 3.79 с (3H, OCH₃), 4.90 т (1H, CH), 6.19 д (1H, H³, J 9.5 Гц), 6.71 с (1H, H⁸), 7.56 д (1H, H⁴, J 9.5 Гц), 7.77 с (1H, H⁵). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 15.47 (SCH₃), 30.21 (C^{2'}), 30.73 (C^{1'}), 51.86 (OCH₃), 52.90 (CH), 105.23 (C⁸), 111.37 (C^{4a}), 111.71 (C⁶), 113.69 (C³), 126.90 (C⁴), 143.03 (C⁵), 157.92 (C^{8a}), 160.25 (C²), 164.49 (C=O), 168.61 (C⁷), 172.49 (COOMe). Найдено, %: C 54.86; H 4.94; N 3.87; S 9.02. Вычислено, %: C 54.69; H 4.88; N 3.99; S 9.12. Масс-спектр m/z : 351.0772 [M]⁺. Вычислено для C₁₆H₁₇NO₆S M 351.0771.

Метил-2-(7-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-6-карбоксамидо)-3-фенилпропаноат (20). Получен по методике *в* из 0.1 г (0.45 ммоль) хлорангидрида **3** и 0.115 г (0.54 ммоль) метилового эфира L-фенилаланина (**13**). Выход 0.057 г (55%), желтое масло, $[\alpha]_{\text{D}}^{28.5}$ +7.12 (с 1.00, CHCl₃). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3369, 3062, 3029, 2919, 2850, 1743, 1648, 1619, 1600, 1571, 1540, 1388, 1217, 1147, 1101, 823, 700.

УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс}}$, нм (log ϵ): 201 (4.57), 205 (4.32), 225 (4.67), 243 (4.21), 327 (4.18), 375 (3.84). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.01–3.24 м (2H, CH_2), 3.71 с (3H, OCH_3), 4.95 м (1H, CH), 6.13 д (1H, H^3 , J 9.4 Гц), 6.72 с (1H, H^8), 7.15–7.24 м (3H_{аром}, $\text{H}^{2;4;6}$), 7.32–7.40 м (3H_{аром}, $\text{H}^{3;5}$), 7.42 с (1H, H^7), 7.43 д (1H, H^4 , J 9.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 37.57 (CH_2), 52.64 (OCH_3), 53.37 (CH), 105.32 (C^8), 111.32 (C^{4a}), 111.72 (C^6), 113.72 (C^3), 126.35 (C^4), 127.32 ($\text{C}^{4'}$), 128.65 ($\text{C}^{2;6'}$), 129.13 ($\text{C}^{3;5'}$), 135.29 ($\text{C}^{1'}$), 142.77 (C^5), 157.96 (C^{8a}), 160.05 (C^2), 164.51 ($\text{C}=\text{O}$), 168.11 (COOMe), 171.77 (C^7). Найдено, %: С 65.68; Н 4.73; N 3.75. Вычислено, %: С 65.39; Н 4.66; N 3.81. Масс-спектр m/z : 367.1053 [M]⁺. Вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_6$ M 367.1050.

Метил-3-(7-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-6-карбоксамидо)-3-фенилпропаноат (21). Получен по методике *в* из 0.1 г (0.45 ммоль) хлорангидрида **3** и 0.115 г (0.54 ммоль) метилового эфира 3-амино-3-фенилпропановой кислоты (**14**). Выход 0.095 г (53%), т.пл. 94°C (разл., из эфира). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3435, 3336, 3060, 3033, 2951, 2850, 1737, 1621, 1600, 1533, 1436, 1390, 1296, 1238, 1213, 1168, 1116, 910, 700. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс}}$, нм (log ϵ): 206 (4.75), 223 (4.45), 328 (4.29), 372 (4.03). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.65, 2.97 м (оба м, 2H, CH_2), 3.61 с (3H, OCH_3), 5.58 м (1H, CH), 6.18 д (1H, H^4 , J 9.4 Гц), 6.75 с (1H, H^8), 7.22–7.30 м (3H_{аром}, $\text{H}^{2;4;6}$), 7.41–7.48 м (3H_{аром}, $\text{H}^{3;5}$), 7.61 д (1H, H^3 , J 9.4 Гц), 7.89 с (1H, H^5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 39.76 (CH_2), 49.79 (CH), 51.99 (OCH_3), 104.76 (C^8), 111.23 (C^{4a}), 112.93 (C^6), 113.38 (C^3), 126.13 ($\text{C}^{2;6'}$), 128.12 (C^4), 128.17 ($\text{C}^{4'}$), 128.72 ($\text{C}^{3;5'}$), 143.61 (C^5), 147.22 ($\text{C}^{1'}$), 157.50 (C^{8a}), 160.89 (C^2), 163.92 ($\text{C}=\text{O}$), 167.21 (C^7), 171.93 (COOMe). Найдено, %: С 65.48; Н 4.73; N 3.77. $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_6$. Вычислено, %: С 65.39; Н 4.66; N 3.81.

Метил-8-(7-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-6-карбоксамидо)октаноат (22). Получен по методике *в* из 0.1 г (0.45 ммоль) хлорангидрида **3** и 0.112 г (0.54 ммоль) гидрохлорида метилового эфира 8-аминокаприловой кислоты (**15**). Выход 0.132 г (75%), вязкое маслообразное вещество. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3409, 3380, 3055, 2925, 2854, 1736, 1708, 1653, 1622, 1570, 1437, 1390, 1311, 1246, 1145, 916, 854, 837, 825. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс}}$, нм (log ϵ): 245 (3.72), 307 (3.34), 331 (3.20). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.33 м (6H, $\text{C}^{5;4;3}$), 1.59 м (4H, $\text{H}^{6;2}$), 2.28 т (2H, H^7), 3.43 т (2H, H^1), 3.64 с (3H, OCH_3), 6.22 д (1H, H^3 , J 9.4 Гц), 6.83 с (1H, H^8), 7.59 д (1H, H^4 , J 9.4 Гц), 7.65 с (1H, H^5). Спектр ЯМР

^{13}C , δ , м.д.: 24.63 (C^6), 26.57 (C^3), 28.73 (C^5), 28.87 (C^4), 29.22 (C^2), 33.93 (C^7), 39.82 ($\text{C}^{1'}$), 51.53 (OCH_3), 105.36 (C^8), 111.15 (C^{4a}), 112.45 (C^6), 113.55 (C^3), 126.19 (C^4), 143.03 (C^5), 157.74 (C^{8a}), 160.38 (C^2), 164.82 ($\text{C}=\text{O}$), 168.72 (C^7), 174.34 (COOMe). Найдено, %: С 63.29; Н 6.52; N 3.77. $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_6$. Вычислено, %: С 63.15; Н 6.42; N 3.88.

Метил-8-(7-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-6-карбоксамидо)нонаноат (23). Получен по методике *в* из 0.1 г (0.45 ммоль) хлорангидрида **3** и 0.120 г (0.54 ммоль) гидрохлорида метилового эфира 9-аминопеларгоновой кислоты **16**. Выход 0.130 г (71%), т.пл. 78°C (из эфира). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3409, 3380, 3055, 2925, 2854, 1736, 1708, 1653, 1622, 1570, 1437, 1390, 1311, 1246, 1145, 916, 854, 837, 825. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс}}$, нм (log ϵ): 245 (3.72), 307 (3.34), 331 (3.20). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.27 м (8H, H^{2-5}), 1.59 м (4H, $\text{H}^{6;7}$), 2.28 т (2H, H^8), 3.43 т (2H, H^1), 3.64 с (3H, OCH_3), 6.20 д (1H, H^3 , J 9.4 Гц), 6.81 с (1H, H^8), 7.59 с (1H, H^5), 7.65 д (1H, H^4 , J 9.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 24.72 (C^6), 26.72 (C^3), 28.64 (C^5), 28.84 (C^4), 29.20 (C^2), 33.92 (C^7), 39.84 ($\text{C}^{1'}$), 51.37 (OCH_3), 105.17 (C^8), 111.09 (C^{4a}), 112.51 (C^6), 113.37 (C^3), 126.26 (C^4), 143.06 (C^5), 157.63 (C^{8a}), 160.37 (C^2), 164.72 ($\text{C}=\text{O}$), 168.64 (C^7), 174.29 (COOMe). Найдено, %: С 63.29; Н 6.52; N 3.77. $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_6$. Вычислено, %: С 63.15; Н 6.42; N 3.88.

2-(7-Гидрокси-2-оксо-2H-хромен-6-карбоксамидо)уксусная кислота (24). Получена по методике *г* из 0.1 г (0.45 ммоль) хлорангидрида **3** и 0.04 г (0.54 ммоль) глицина. Выход 0.101 г (86%), т.пл. 208°C (из эфира). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3386, 3163, 3058, 3008, 2965, 2919, 2699, 1742, 1626, 1601, 1577, 1492, 1391, 1298, 1222, 1190, 1147, 1103, 1076, 1042, 904, 828. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{макс}}$, нм (log ϵ): 205 (4.38), 224 (4.29), 243 (4.33), 326 (4.15). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.97 с (2H, CH_2), 6.05 д (1H, H^3 , J 9.6 Гц), 6.65 с (1H, H^8), 7.59 д (1H, H^4 , J 9.6 Гц), 7.93 с (1H, H^5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 40.96 (C^1), 103.88 (C^8), 111.49 (C^{4a}), 112.63 (C^6), 113.98 (C^3), 129.49 (C^4), 144.05 (C^5), 161.22 (C^{8a}), 162.10 (C^2), 167.28 ($\text{C}=\text{O}$), 167.30 (C^7), 171.46 (COOH). Найдено, %: С 55.01; Н 3.64; N 5.13. $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NO}_6$. Вычислено, %: С 54.76; Н 3.45; N 5.32.

2-(7-Гидрокси-2-оксо-2H-хромен-6-карбоксамидо)уксусной кислоты хлорангидрид (25). Раствор 0.15 г (0.49 ммоль) соединения **24** в 2 мл SOCl_2 кипятили в течение 1.5 ч. Затем хлористый тионил упаривали в вакууме и получали 0.13 г (81%) хлор-

ангидрида **25**. Аморфный порошок. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 4.23 с (2H, CH_2), 6.31 д (1H, H^3 , J 9.4 Гц), 6.91 с (1H, H^8), 7.85 д (1H, H^4 , J 9.4 Гц), 8.19 с (1H, H^5), 9.97 (2H, NH, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 50.10 ($\text{C}^{1'}$), 95.65 (C^8), 111.49 (C^{4a}), 112.63 (C^6), 113.89 (C^3), 129.49 (C^4), 144.05 (C^5), 157.07 (C^{8a}), 161.22 (C^2), 162.04 (C^7), 162.10 ($\text{C}=\text{O}$), 169.66 (COOCl). Найдено, %: С 48.22; Н 2.18; Cl 12.12; N 4.56. $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{ClNO}_6$. Вычислено, %: С 48.42; Н 2.71; Cl 11.91; N 4.71.

N-[2-(Бензиламино)-2-оксоэтил]-7-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-6-карбоксамид (27). Получен по методике в из 0.1 г (0.35 ммоль) хлорангидрида **25** и 0.046 мл (0.42 ммоль) бензиламина **4**. Выход 0.081 г (66%), желтое вязкое масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3445, 3348, 2917, 2849, 2599, 2489, 1753, 1737, 1645, 1612, 1601, 1496, 1480, 1418, 1388, 1320, 1299, 1287, 1146, 1134, 1096, 1028, 908, 826, 748, 741. УФ-спектр (CHCl_3), $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\log \epsilon$): 202 (4.48), 237 (4.25), 300 (3.85), 327 (3.97). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.73 с, 4.01 с (2H, CH_2), 6.09 д (1H, H^3 , J 9.8 Гц), 6.59, 7.00 м ($5\text{H}_{\text{аром}}$), 6.69 с (1H, H^8), 7.57 д (1H, H^4 , J 9.8 Гц), 7.93 с (1H, H^5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 42.92, 51.85 (CH_2), 95.77 (C^8), 111.43 (C^{4a}), 112.76 (C^6), 113.73 (C^3), 115.85 ($\text{C}^{8',12'}$), 119.36 (C^4), 121.10 ($\text{C}^{10'}$), 128.93 ($\text{C}^{9',11'}$), 131.14 (C^7), 143.93 (C^5), 157.08 (C^{8a}), 158.20 (C^2), 161.05 (C^7), 161.99 ($\text{C}^1=\text{O}$), 169.91 ($\text{C}^4=\text{O}$). Найдено, %: С 65.16; Н 4.21; N 8.08. $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С 64.77; Н 4.58; N 7.95.

N-[2-(2,4-Диметоксибензиламино)-2-оксоэтил]-7-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-6-карбоксамид (28). Получен по методике в из 0.1 г (0.35 ммоль) хлорангидрида **25** и 0.063 мл (0.42 ммоль) 2,4-диметоксибензиламина (**5**). Выход 0.089 г (62%), желтое вязкое масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3372, 3285, 2993, 2953, 2918, 2849, 1736, 1628, 1591, 1510, 1464, 1456, 1391, 1287, 1209, 1159, 1141, 1030, 831. УФ-спектр (CHCl_3), $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\log \epsilon$): 204 (4.56), 227 (4.19), 283 (3.64), 329 (3.81), 372 (3.35). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.71 с, 3.73 с (3H, OCH_3), 3.99 м, 4.14 м (2H, CH_2), 6.09 д (1H, H^3 , J 9.4 Гц), 6.29 уш.с (2H, $\text{H}^{8',9'}$), 6.37 д (1H, $\text{H}^{11'}$, J 9.1 Гц), 6.65 с (1H, H^8), 7.57 д (1H, H^4 , J 9.4 Гц), 7.92 с (1H, H^5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 44.84, 51.86 (CH_2), 67.92, 68.50 (OMe), 96.05 (C^8), 98.38 ($\text{C}^{11'}$), 104.65 (C^9), 110.00 (C^{4a}), 111.81 (C^6), 113.84 (C^3), 114.91 (C^7), 120.04 (C^4), 131.30 (C^8), 143.16 (C^5), 159.03 (C^{8a}), 159.52 (C^{12}), 160.16 (C^{10}), 164.74 (C^2), 167.78 (C^7), 168.93 ($\text{C}^1=\text{O}$), 171.09 ($\text{C}^4=\text{O}$). Найдено, %: С 60.89; Н 4.25; N 6.62. $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_7$. Вычислено, %: С 61.16; Н 4.89; N 6.79.

Метил-2-[2-(7-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-6-карбоксамидо)ацетида]бутаноат (29). Получен по методике в из 0.1 г (0.35 ммоль) хлорангидрида **25** и 0.048 г (0.42 ммоль) метилового эфира α -аминомасляной кислоты (**26**). Выход 0.095 г (75%), т.пл. 114°C (из эфира). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3503, 3399, 3247, 3065, 2956, 2919, 2850, 1741, 1678, 1627, 1599, 1579, 1491, 1460, 1391, 1294, 1211, 1145, 1118, 1105, 1076, 912, 827. УФ-спектр (CHCl_3), $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\log \epsilon$): 205 (4.32), 242 (4.21), 324 (4.06), 349 (3.7). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.85 м (3H, CH_3), 2.25–2.48 м (2H, CH_2), 3.74 (3H, OCH_3), 4.34 м (3H, $\text{CH}_2 + \text{CH}^6$), 6.25 д (1H, H^3 , J 9.6 Гц), 6.85 с (1H, H^8), 7.61 д (1H, H^4 , J 9.6 Гц), 8.05 с (1H, H^5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.83 (C^8), 25.24 (C^7), 44.53 (C^3), 54.79 (OMe), 56.15 (C^6), 104.33 (C^8), 109.69 (C^{4a}), 111.61 (C^6), 113.53 (C^3), 131.06 (C^4), 142.86 (C^5), 158.64 (C^{8a}), 159.91 (C^2), 163.38 (C^7), 164.42 ($\text{C}^1=\text{O}$), 170.78 ($\text{C}^4=\text{O}$), 177.49 (COOMe). Найдено, %: С 55.94; Н 5.45; N 7.87. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_7$. Вычислено, %: С 56.35; Н 5.01; N 7.73.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы благодарят Химический Сервисный Центр коллективного пользования СО РАН за спектральные и аналитические исследования.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований и Правительства Новосибирской области (проект № 18-43-543014).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Lipeeva A.V., Shults E.E. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, 53, 1302. doi 10.1007/s10593-018-2210-5
- Aoki T., Hyohdoh I., Furuichi N., Ozawa S., Watanabe F., Matsushita M., Sakaitani M., Ori K., Takanashi K., Harada N., Tomii Y., Tabo M., Yoshinari K., Aoki Y., Shimma N., Iikura H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 6223. doi 10.1016/j.bmcl.2013.10.001
- Shakeel-u-Rehman, Masood-ur-Rahman, Tripathi V.K., Singh J., Ara T., Koul S., Farooq S., Kaul A. *Bioorg Med. Chem. Lett.* **2014**, 24, 4243. doi 10.1016/j.bmcl.2014.07.031

4. Emami S., Dadashpour S. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *102*, 611. doi 10.1016/j.ejmech.2015.08.033
5. Márquez N., Sancho R., Bedoya L.M., Alcamí J., López-Pérez J.L., Feliciano A.S., Fiebich B.L., Muñoz E. *Antivir. Res.* **2005**, *66*, 137. doi 10.1016/j.antiviral.2005.02.006
6. Hassan Mohd. Z., Osman H., Ali M.A., Ahsan M.J. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *123*, 236. doi 10.1016/j.ejmech.2016.07.056
7. Hamdy A.M., Khaddour Z., Al-Masoudi N.A., Rahman Q., Hering-Junghans C., Villinger A., Langer P. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 5115. doi 10.1016/j.bmc.2016.08.029
8. Kinoshita M., Negishi M., Sakai H., Hirano T., Mori S., Fujii S., Kagechika H., Tanatani A. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 5602. doi 10.1016/j.bmc.2016.09.020
9. Finn G., Creaven B., Egan D. *Eur. J. Pharmacol.* **2003**, *481*, 159. doi 10.1016/j.ejphar.2003.09.035
10. He X., Chen Y.-Y., Shi J.-B., Tang W.-J., Pan Z.-X., Dong Z.-Q., Song B.-A., Li J., Liu X.-H. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 3732. doi 10.1016/j.bmc.2014.05.002
11. Махнева Е.А., Липеева А.В., Шульц Э.Э., Шакиров М.М., Толстиков Г.А. *ЖОрХ.* **2012**, *48*, 1097. [Makhneva E.A., Lipeeva A.V., Shul'ts E.E., Shakirov M.M., Tolstikov G.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2012**, *48*, 1094.] doi 10.1134/S1070428012080106
12. Махнева Е.А., Липеева А.В., Шульц Э.Э. *ЖОрХ.* **2014**, *50*, 676. [Makhniova E.A., Lipeeva A.V., Shul'ts E.E. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, *50*, 662.] doi 10.1134/S107042801405008X
13. Lipeeva A.V., Khvostov M.V., Baev D.S., Shakirov M.M., Tolstikova T.G., Shul'ts E.E. *Med. Chem.* **2016**, *12*, 674. doi 10.2174/1573406412666160129105115
14. Lipeeva A.V., Brysgalov A.O., Tolstikova T.G., Shul'ts E.E. *Curr. Bioactive Compd.* **2019**, *15*, 71. doi 10.2174/1573407213666171030152601
15. Soine T.O., Zheveleva A., Mahandrus M.M., Erhardt P., Bubeva-Ivanova L. *J. Pharm. Sci.* **1973**, *62*, 1879.
16. Buchstaller H.-P., Eggenweiler H.-M., Sirrenberg C., Grädler U., Musil D., Hoppe E., Zimmermann A., Schwartz H., März J., Bomke J., Wegener A., Wolf M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 4396. doi 10.1016/j.bmcl.2012.04.121
17. Omid N.J., Javan N.B., Dehpour A.-R., Partoazar A., Tehrani M.R., Dorkoosh F. *Int. J. Pharm.* **2018**, *535*, 293. doi 10.1016/j.ijpharm.2017.11.020
18. Han N.-R., Kim H.-Y., Kim N.-R., Lee W.-K., Jeong H., Kim H.-M., Jeong H.-J. *Mol. Med. Rep.* **2018**, *17*, 4120. doi 10.3892/mmr.2017.8335
19. Swatek K.N., Aumayr M., Pruneda J.N., Visser L.J., Berryman S., Kueck A.F., Geurink P.P., Ovaas H., van Kuppeveld F.J.M., Tuthill T.J., Skern T., Komander D. *PNAS.* **2018**, *115*, 2371. doi 10.1073/pnas.1710617115
20. Beh H.-K., Ismail Z., Asmawi M.Z., Loh W.-S., Fun H.-K. *Acta Crystallogr.* **2010**, *E66*, o2138. doi 10.1107/S1600536810029296
21. Осадчий С.А., Шульц Э.Э., Шакиров М.М., Толстиков Г.А. *Изв. РАН. Сер. хим.* **2006**, *55*, 363. [Osadchii S.A., Shul'ts E.E., Shakirov M.M., Tolstikov G.A. *Russ. Chem. Bull.* **2006**, *55*, 375.] doi 10.1007/s11172-006-0263-6
22. Физер Л., Физер М. *Реагенты для органического синтеза.* М.: Мир, **1970**, III, 331.
23. Петренко Н.И., Петухова В.З., Шакиров М.М., Шульц Э.Э., Толстиков Г.А. *ЖОрХ.* **2000**, *36*, 1013. [Petrenko N.I., Petukhova V.Z., Shakirov M.M., Shul'ts E.E., Tolstikov G.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2000**, *36*, 982.]
24. Данные PCA для соединения **2** доступны по адресу www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

Study of Plant Coumarins: XVII. Synthesis and Transformations of 6-Carboxamidocoumarins

D. O. Zakharov^a, A. V. Lipeeva^a, Yu. V. Gatilov^{a,b}, A. G. Makarov^a, and E. E. Shults^{a,b,*}

^a *N.N. Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry SB RAS,
630090, Russia, Novosibirsk, pr. Akademika Lavrent'eva 9
e-mail: schultz@nioch.nsc.ru

^b *Novosibirsk State University, 630090, Russia, Novosibirsk, ul. Pirogova 1*

Received April 13, 2019; revised August 15, 2019; accepted August 16, 2019

The preparation of the umbelliferone-6-carboxylic acid chloride from plant coumarin peuruthenicin is described. The interaction of the umbelliferone-6-carboxylic acid chloride with amines and methyl esters of α -, β - or ω -amino acids leads to the corresponding *N*-substituted 6-carboxamides. Reaction of 2-(7-hydroxy-2-oxo-2*H*-chrome-6-carboxamido)acetic acid (obtained in the interaction of the mentioned acid chloride with glycine), with thionyl chloride affords the corresponding acid chloride, which easily interacts with benzylamine and methyl esters of α -amino acids, giving coumarin derivatives containing dipeptide fragments.

Keywords: coumarin, umbelliferone, benzyl amine, amino acid, peptide, amide