

УДК 547.814.5

СИНТЕЗ ДИПЕПТИДНИХ ПОХІДНИХ 2-(6-R-4-ОКСО-1, 2, 3, 4-ТЕТРАГІДРОЦИКЛОПЕНТА(С)ХРОМЕН-7-ІЛОКСИ)-ТА 2-(4-R-6-ОКСО-7, 8, 9, 10-ТЕТРАГІДРО-6Н-БЕНЗО(С)ХРОМЕН-3-ІЛОКСИ) ОЦТОВИХ КИСЛОТ

С.В.Шилін, М.М.Гаразд*, В.Ф.Валюк**, В.П.Хиля

Київський національний університет ім. Тараса Шевченка
01033, м. Київ, вул. Володимирська, 64. E-mail: gmm@i.com.ua

* Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України

** Уманський державний педагогічний університет ім. Павла Тичини

Ключові слова: кумарини; амінокислотні похідні; дипептиди; активовані ефіри; синтез

Конденсацією N-гідроксисукцинімідних ефірів 2-(3,4-циклопента-8-заміщених-2-оксо-2H-7-хроменілокси), 2-(3,4-циклогекса-8-заміщених-2-оксо-2H-5-хроменілокси) оцтових кислот з амінокислотами та дипептидами отримано кумарини, модифіковані залишками дипептидів.

THE SYNTHESIS OF DIPEPTIDE DERIVATIVES OF 2-(6-R-4-OXO-1, 2, 3, 4-TETRAHYDROCYCLOPENTA[C]CHROMEN-7-YLOXY)- AND 2-(4-R-6-OXO-7, 8, 9, 10-TETRAHYDRO-6H-BENZO[C]CHROMEN-3-YLOXY) ACETIC ACIDS

S.V.Shylin, M.M.Garazd, V.F.Valyuk, V.P.Khilya

Coumarins modified by the residues of dipeptides have been prepared by the condensation of N-hydroxysuccinimide esters of 2-(3,4-cyclopenta-8-substituted-2-oxo-2H-7-chromenyloxy), 2-(3,4-cyclohexa-8-substituted-2-oxo-2H-5-chromenyloxy)acetic acids with amino acids and dipeptides.

СИНТЕЗ ДИПЕПТИДНИХ ПРОИЗВОДНЫХ 2-(6-R-4-ОКСО-1, 2, 3, 4-ТЕТРАГИДРОЦИКЛОПЕНТА(С)ХРОМЕН-7-ИЛОКСИ)- И 2-(4-R-6-ОКСО-7, 8, 9, 10-ТЕТРАГИДРО-6Н-БЕНЗО(С)ХРОМЕН-3-ИЛОКСИ) УКСУСНЫХ КИСЛОТ

С.В.Шилин, М.М.Гаразд, В.Ф.Валюк, В.П.Хиля

Конденсацией N-гидроксисукцинимидных эфиров 2-(3,4-циклопента-8-замещённых-2-оксо-2H-7-хроменилокси), 2-(3,4-циклогекса-8-замещённых-2-оксо-2H-5-хроменилокси)уксусных кислот с аминокислотами и дипептидами получены кумарини, модифицированные остатками дипептидов.

Сполуки з кумариновим ядром широко розповсюджені в природі і мають широкий спектр фізіологічної активності. Це робить їх цікавим об'єктом для хімічних модифікацій та подальшого дослідження біологічних властивостей. Відомо, яку важливу роль у життєдіяльності різноманітних організмів відіграють амінокислоти та пептиди. Тому, на наш погляд, було б цікаво вивчити можливість введення до кумаринового ядра амінокислотних та пептидних фрагментів. Раніше [1, 2] нами було описано одержання низки кумаринів і фурукумаринів, модифікованих амінокислотними залишками. У даній роботі ми вирішили дослідити синтез речовин, в яких до бензопіранового ядра було б приєднано дипептидний фрагмент.

Вихідні 3, 4-циклопента і 3, 4-циклогекса 7-гідроксикумарини 1-4 було синтезовано конденсацією за Пехманом відповідних резорцинів та складних ефірів заміщених β-кетокислот у присутності концентрованої сірчаної кислоти в якості конденсуючого агента [3, 4]. У спектрах ПМР вихідних кумаринів присутні сигнали, характерні

для кумаринової системи, а також сигнали замісників кумаринового циклу.

Взаємодією 7-гідроксикумаринів з метилхлор-ацетатом в умовах реакції Вільямсона з поташем в якості основи були отримані відповідні складні ефіри заміщених 2-оксо-2H-7-хроменілоксіоцтових кислот. Гідроліз складнофірного угруповання проводився при нагріванні з 5%-вим розчином гідрокарбонату натрію (схема 1). Будову одержаних кислот підтверджено даними спектроскопії ПМР. У порівнянні зі спектрами вихідних 7-гідроксикумаринів у спектрах сполук (5-8) відсутній сигнал протону гідроксильної групи, але з'являються сигнали фрагментів оцтової кислоти: сильно уширений синглет карбоксильної групи в області 12,0-12,5 м.д. та сигнал α-протонів в області 4,5-5,0 м.д.

Для отримання дипептидних похідних синтезованих кислот 5-8 можливі два шляхи: приєднання готового дипептиду або послідовне нарощування пептидного ланцюга. Для синтезу амінокислотних похідних застосовувався метод активо-

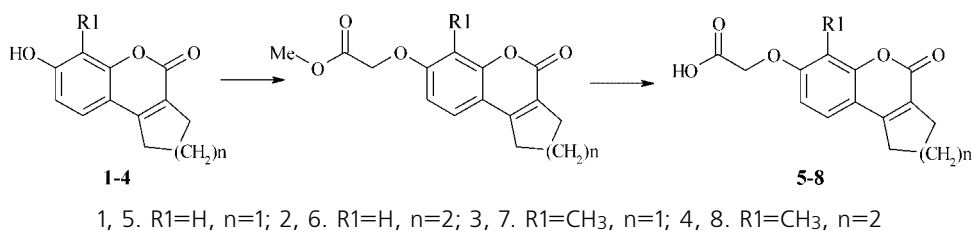


Схема 1

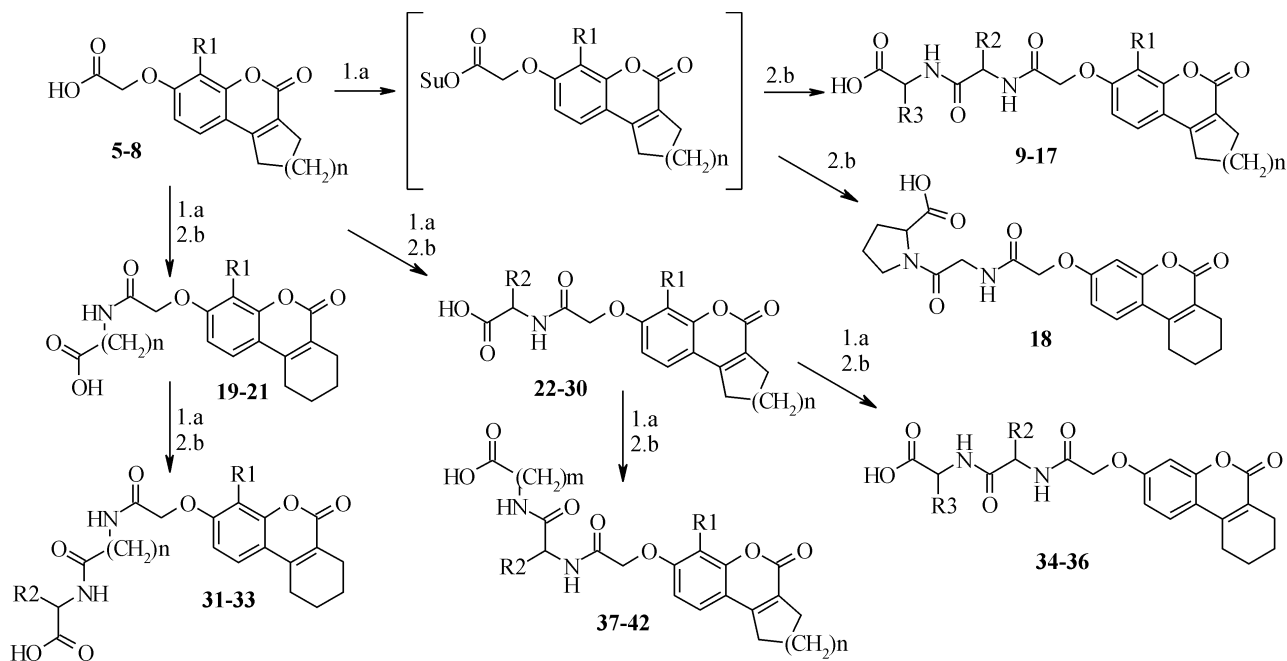
ваних ефірів, що широко використовується в пептидному синтезі [5]. Для активації карбоксильної функції було обрано N-гідроксисукцинімідний ефір, для якого характерна висока реакційна здатність та відсутність рацемізації у продуктів реакції.

Взаємодією кислот 5-8 с N-гідроксисукцинімідом в абсолютному діоксані з використанням в якості конденсуючого агента діізопропілкарбодііміду були отримані відповідні N-гідроксисукцинімідні ефіри. Сполуки 9-31 синтезовані реакцією N-гідроксисукцинімідних ефірів з натрієвими солями гліцил-гліцину (9-11, 17), аланіл-аланіну (12), аланіл-валіну (13), валіл-валіну (14), гліцил-фенілаланіну (15), аланіл-триптофану (16), гліцил-проліну (18), γ -аміноасляної кислоти (19, 21), β -аланіну (20), фенілаланіну (22, 23), гліцину (24), валіну (25), норваліну (26), лейцину (27, 29), ме-

тіоніну (28, 30) в суміші діоксан-вода (1:1) з наступним ацидолізом утворених солей. Виділені амінокислотні похідні мають вільну карбоксильну функцію, яку можна активувати аналогічним способом та приєднати наступний залишок амінокислоти — так було одержано похідні 31-42. У спектрах ПМР виділених сполук присутні сигнали кумаринового циклу, дипептидного фрагменту, амідних зв'язків при 8,02-8,46 м.ч. і карбоксильної групи при 12,11-12,69 м.ч.

Експериментальна частина

Перебіг реакцій та чистоту отриманих продуктів контролювали методом ТШХ на пластинках Merck 60 F254 у системах хлороформ — метанол (9:1) і (95:5). Температуру плавлення визначали на блоці Кофлера. Спектри ПМР вимірювали на спектро-



9. R1=R2=R3=H, n=1; 10. R1=CH₃, R2=R3=H, n=1; 11. R1=R2=R3=H, n=2; 12. R1=H, R2=R3=CH₃, n=2; 13. R1=H, R2=CH(CH₃)₂, R3=CH₃, n=2; 14. R1=H, R2=R3=CH(CH₃)₂, n=2; 15. R1=R2=H, R3=CH₂C₆H₅, n=2; 16. R1=H, R2=CH₃, R3=CH₂Indol, n=2; 17. R1=CH₃, R2=R3=H, n=2; 19. R1=H, n=3; 20. R1=CH₃, n=2; 21. R1=CH₃, n=3; 22. R1=H, R2=CH₂C₆H₅, n=1; 23. R1=CH₃, R2=CH₂C₆H₅, n=1; 24. R1=R2=H, n=2; 25. R1=H, R2=CH(CH₃)₂, n=2; 26. R1=H, R2=(CH₂)₂CH₃, n=2; 27. R1=H, R2=CH₂CH(CH₃)₂, n=2; 28. R1=H, R2=(CH₂)₂SCH₃, n=2; 29. R1=CH₃, R2=CH₂CH(CH₃)₂, n=2; 30. R1=CH₃, R2=(CH₂)₂SCH₃, n=2; 31. R1=H, R2=CH₂C₆H₅, n=3; 32. R1=CH₃, R2=(CH₂)₂SCH₃, n=2; 33. R1=CH₃, R2=CH(CH₃)₂, n=3; 34. R2=H, R3=(CH₂)₃CH₃; 35. R2=CH(CH₃)₂, R3=(CH₂)₂CH₃; 36. R2=CH₂CH(CH₃)₂, R3=H; 37. R1=H, R2=CH₂C₆H₅, n=1, m=3; 38. R1=CH₃, R2=CH₂C₆H₅, n=1, m=2; 39. R1=H, R2=(CH₂)₂CH₃, n=2, m=3; 40. R1=H, R2=(CH₂)₂SCH₃, n=2, m=2; 41. R1=CH₃, R2=CH₂CH(CH₃)₂, n=2, m=3; 42. R1=CH₃, R2=(CH₂)₂SCH₃, n=2, m=3;
- a. N-гідроксисукцинімід, діізопропілкарбодіімід;
b. натрієва сіль амінокислоти (дипептиду).

Схема 2

метрах Varian VXR-300 і Varian Mercury-400 відносно ТМС (внутрішній стандарт). Дані елементного аналізу всіх сполук відповідають обчисленим.

Загальна методика синтезу заміщених 7-карбоксиметокси-3,4-циклопента та 3,4-циклогексакумаринів (5-8). У гарячий розчин 0,05 Моль вихідного кумарину (1-10) в 100 мл абсолютного ацетону додають 20,7 г (0,15 Моль) поташу, потім при інтенсивному перемішуванні і нагріванні (50-56°C) вносять 4,75 мл (0,055 Моль) метилхлорацетату та йодид калію в каталітичній кількості. Реакційну суміш витримують протягом 1-2 год при інтенсивному перемішуванні (перебіг реакції контролюють методом ТШХ). Неорганічний осад відфільтровують, ацетон випарюють у вакуумі, залишок розчиняють у 150 мл ізопропанолу, до розчину додають 175 мл 5%-вого водного розчину гідрокарбонату натрію (0,1 Моль). Реакційну суміш кип'яють на протязі 3-4 год (перебіг реакції контролюють методом ТШХ), потім розводять 400 мл води і підкислюють соляною кислотою до рН=4. Осад фільтрують, кристалізують з водного ізопропанолу.

Загальна методика синтезу N-(7-(карбонілметокси)-3,4-циклопента та 3,4-циклогексакумарин) амінокислот (19-31) і дипептидів (9-18, 32-44). До розчину 3 ммоль кислоти і 0,38 г (3,3 ммоль) N-гідроксисукциніміду в 20 мл абсолютного діоксану при інтенсивному перемішуванні додають 0,52 мл (3,3 ммоль) діізопропілкарбодііміду. Реакційну суміш витримують при перемішуванні протягом 2 год (перебіг реакції контролюють методом ТШХ). До утвореного активованого ефіру додають розчин 3,3 ммоль відповідної амінокислоти або дипептиду і 0,28 г (3,3 ммоль) гідрокарбонату натрію в 20 мл води. Суміш перемішують протягом 2-4 год (перебіг реакції контролюють методом ТШХ). Після завершення реакції відфільтровують осад діізопропілсечовини, до фільтрату додають 200 мл води і підкислюють до рН=5-6. Утворений осад фільтрують та кристалізують з водного етанолу.

N-[2-(4-Оксо-1,2,3,4-тетрагідроциклопента[с]-7-хроменілокси)ацетил]гліцилгліцин (9): вихід — 91%, брутто-формула $C_{18}H_{18}N_2O_7$, Т.пл. — 215-216°C. Спектр ПМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д., J, Гц): 2.15 (2H, м, 2-CH₂), 2.76 (2H, м, 1-CH₂), 3.05 (2H, м, 3-CH₂), 3.81 (4H, м, 7-OCH₂CONHCH₂CONHCH₂), 4.61 (2H, с, 7-OCH₂), 6.97 (2H, м, 6-Н, 8-Н), 7.45 (1H, д, J=9 Гц, 9-Н), 8.17 (1H, т, J=6 Гц, 7-OCH₂CONHCH₂CONHCH₂), 8.44 (1H, т, J=6 Гц, 7-OCH₂CONHCH₂CONHCH₂), 12.51 (1H, уш. с, COOH).

N-[2-(6-Метил-4-оксо-1,2,3,4-тетрагідроциклопента[с]-7-хроменілокси)ацетил]гліцилгліцин (10): вихід — 88%, брутто-формула $C_{19}H_{20}N_2O_7$, Т.пл. — 232-233°C. Спектр ПМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д., J, Гц): 2.17 (2H, м, 2-CH₂), 2.39 (3H, с, 6-CH₃), 2.78 (2H, м, 1-CH₂), 3.05 (2H, м, 3-CH₂), 3.78 (2H, д, J=7 Гц, 7-OCH₂CONHCH₂CONHCH₂), 3.84 (2H, д, J=7 Гц, 7-OCH₂CONHCH₂CONHCH₂),

4.64 (2H, с, 7-OCH₂), 6.92 (1H, д, J=8 Гц, 8-Н), 7.33 (1H, д, J=8 Гц, 9-Н), 8.13 (1H, т, J=6.5 Гц, 7-OCH₂CONHCH₂CONHCH₂), 8.17 (1H, т, J=6.5 Гц, 7-OCH₂CONHCH₂CONHCH₂), 12.45 (1H, уш. с, COOH).

N-[2-(6-Оксо-7,8,9,10-тетрагідро-6Н-бензо[с]-3-хроменілокси)ацетил]гліцилгліцин (11): вихід — 85%, брутто-формула $C_{19}H_{20}N_2O_7$, Т.пл. — 214-216°C. Спектр ПМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д., J, Гц): 1.74 (4H, м, 8-CH₂, 9-CH₂), 2.40 (2H, м, 10-CH₂), 2.78 (2H, м, 7-CH₂), 3.80 (4H, м, 3-OCH₂CONHCH₂CONHCH₂), 4.65 (2H, с, 3-OCH₂), 6.99 (2H, м, 2-Н, 4-Н), 7.66 (1H, д, J=8.5 Гц, 1-Н), 8.27 (1H, т, J=6 Гц, 3-OCH₂CONHCH₂CONHCH₂), 8.44 (1H, т, J=6 Гц, 3-OCH₂CONHCH₂CONHCH₂), 12.63 (1H, уш. с, COOH).

N-[2-(6-Оксо-7,8,9,10-тетрагідро-6Н-бензо[с]-3-хроменілокси)ацетил]аланіл-аланін (12): вихід — 81%, брутто-формула $C_{21}H_{24}N_2O_7$, Т.пл. — 247-248°C. Спектр ПМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д., J, Гц): 0.89 (6H, т, J=6 Гц, 3-OCH₂CONHCH(CH₃)CONHCH(CH₃)), 1.79 (4H, м, 8-CH₂, 9-CH₂), 2.43 (2H, м, 10-CH₂), 2.77 (2H, м, 7-CH₂), 4.22 (1H, т, J=7 Гц, 3-OCH₂CONHCH(CH₃)CONHCH(CH₃)), 4.42 (1H, т, J=7 Гц, 3-OCH₂CONHCH(CH₃)CONHCH(CH₃)), 4.58 (2H, уш. с, 3-OCH₂), 6.89 (1H, д, J=2.5 Гц, 4-Н), 6.93 (1H, дд, J=8.5 Гц, J=2.5 Гц, 2-Н), 7.57 (1H, д, J=8.5 Гц, 1-Н), 8.07 (1H, д, J=7 Гц, 3-OCH₂CONHCH(CH₃)CONHCH(CH₃)), 8.19 (1H, д, J=7 Гц, 3-OCH₂CONHCH(CH₃)CONHCH(CH₃)), 12.41 (1H, уш. с, COOH).

N-[2-(6-Оксо-7,8,9,10-тетрагідро-6Н-бензо[с]-3-хроменілокси)ацетил]валілаланін (13): вихід — 88%, брутто-формула $C_{23}H_{28}N_2O_7$, Т.пл. — 207-209°C. Спектр ПМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д., J, Гц): 0.89 (6H, т, J=7 Гц, 3-OCH₂CONHCH(CH(CH₃)₂)CONHCH(CH₃)), 1.30 (3H, д, J=8 Гц, 3-OCH₂CONHCH(CH(CH₃)₂)CONHCH(CH₃)), 1.80 (4H, м, 8-CH₂, 9-CH₂), 2.11 (1H, м, 3-OCH₂CONHCH(CH(CH₃)₂)CONHCH(CH₃)), 2.43 (2H, м, 10-CH₂), 2.77 (2H, м, 7-CH₂), 4.44 (1H, м, 3-OCH₂CONHCH(CH(CH₃)₂)CONHCH(CH₃)), 4.56 (3H, м, 3-OCH₂CONHCH(CH(CH₃)₂)CONHCH(CH₃)), 6.90 (1H, д, J=2 Гц, 4-Н), 6.93 (1H, дд, J=8.5 Гц, J=2 Гц, 2-Н), 7.56 (1H, д, J=8.5 Гц, 1-Н), 8.04 (1H, д, J=8 Гц, 3-OCH₂CONHCH(CH(CH₃)₂)CONHCH(CH₃)), 8.13 (1H, д, J=9 Гц, 3-OCH₂CONHCH(CH(CH₃)₂)CONHCH(CH₃)), 12.53 (1H, уш. с, COOH).

N-[2-(6-Оксо-7,8,9,10-тетрагідро-6Н-бензо[с]-3-хроменілокси)ацетил]валілвалін (14): вихід — 82%, брутто-формула $C_{25}H_{32}N_2O_7$, Т.пл. — 127-128°C. Спектр ПМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д., J, Гц): 0.88 (12H, м, 3-OCH₂CONHCH(CH(CH₃)₂)CONHCH(CH(CH₃)₂)), 1.80 (4H, м, 8-CH₂, 9-CH₂), 2.11 (2H, м, 3-OCH₂CONHCH(CH(CH₃)₂)CONHCH(CH(CH₃)₂)), 2.41 (2H, м, 10-CH₂), 2.76 (2H, м, 7-CH₂), 4.13 (1H, т, J=8.5 Гц, 3-OCH₂CONHCH(CH(CH₃)₂)CONHCH(CH(CH₃)₂)), 4.40 (1H, т, J=8.5 Гц, 3-OCH₂CONHCH(CH(CH₃)₂)CONHCH(CH(CH₃)₂)), 4.65 (2H, уш. с, 3-OCH₂), 6.87 (1H,

д, J=2 Гц, 4-Н), 6.91 (1Н, дд, J=8.5 Гц, J=2 Гц, 2-Н), 7.54 (1Н, д, J=8.5 Гц, 1-Н), 7.89 (1Н, д, J=8.5 Гц, 3-ОСН₂СОННСН(СН(СН₃)₂)СОННСНСН(СН₃)₂), 8.01 (1Н, д, J=8.5 Гц, 3-ОСН₂СОННСН(СН(СН₃)₂)СОННСНСН(СН₃)₂), 12.49 (1Н, уш. с, СООН).

N-[2-(6-Оксо-7,8,9,10-тетрагідро-6Н-бензо[с]-3-хроменілокси)ацетил]гліцилфенілаланін (15): вихід — 79%, брутто-формула C₂₆H₂₆N₂O₇, Т.пл. — 176-178°C. Спектр ПМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д., J, Гц): 1.72 (4Н, м, 8-СН₂, 9-СН₂), 2.39 (2Н, м, 10-СН₂), 2.75 (2Н, м, 7-СН₂), 2.85-3.08 (2Н, м, 3-ОСН₂СОННСН₂СОННСНСН₂Ph), 2.85-3.08 (2Н, м, 3-ОСН₂СОННСН₂СОННСНСН₂Ph), 3.78 (2Н, м, 3-ОСН₂СОННСН₂СОННСНСН₂Ph), 4.45 (1Н, м, 3-ОСН₂СОННСН₂СОННСНСН₂Ph), 4.62 (2Н, с, 3-ОСН₂), 6.96-7.00 (2Н, м, 2-Н, 4-Н), 7.22 (5Н, м, Ph), 7.63 (1Н, д, J=8.5 Гц, 1-Н), 8.29 (1Н, д, J=7 Гц, 3-ОСН₂СОННСН₂СОННСНСН₂Ph), 8.31 (1Н, т, J=7 Гц, 3-ОСН₂СОННСН₂СОННСНСН₂Ph), 12.81 (1Н, уш. с, СООН).

N-[2-(6-Оксо-7,8,9,10-тетрагідро-6Н-бензо[с]-3-хроменілокси)ацетил]аланілтриптофан (16): вихід — 83%, брутто-формула C₂₉H₂₉N₃O₇, Т.пл. — 181-183°C. Спектр ПМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д., J, Гц): 1.10 (1Н, м, 3-ОСН₂СОННСН(СН₃)СОННСНСН₂(индол-3-ил)), 1.26 (2Н, м, 3-ОСН₂СОННСН(СН₃)СОННСНСН₂(индол-3-ил)), 1.77 (4Н, м, 8-СН₂, 9-СН₂), 2.41 (2Н, м, 10-СН₂), 2.74 (2Н, м, 7-СН₂), 3.04 (2Н, м, 3-ОСН₂СОННСН(СН₃)СОННСНСН₂(индол-3-ил)), 4.46 (2Н, м, 3-ОСН₂СОННСН(СН₃)СОННСНСН₂(индол-3-ил)), 4.56 (2Н, уш. с, 3-ОСН₂), 6.88-7.10 (5Н, м, 2-Н, 4-Н, (индол-3-ил)), 7.29 (1Н, д, J=8 Гц, 1-Н), 7.47-7.56 (2Н, м, индол-3-ил), 8.03-8.20 (2Н, м, 3-ОСН₂СОННСН(СН₃)СОННСНСН₂(индол-3-ил)), 10.73 (1Н, с, NH (индол-3-ил)), 12.70 (1Н, уш. с, СООН).

N-[2-(4-Метил-6-оксо-7,8,9,10-тетрагідро-6Н-бензо[с]-3-хроменілокси)ацетил]гліцилгліцин (17): вихід — 78%, брутто-формула C₁₉H₂₀N₂O₇, Т.пл. — 227-229°C. Спектр ПМР (300 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д., J, Гц): 1.74 (4Н, м, 8-СН₂, 9-СН₂), 2.27 (3Н, с, 4-Ме), 2.39 (2Н, м, 10-СН₂), 2.73 (2Н, м, 7-СН₂), 3.85 (4Н, м, 3-ОСН₂СОННСН₂СОННСН₂), 4.68 (2Н, с, 3-ОСН₂), 6.96 (1Н, д, J=8 Гц, 2-Н), 7.66 (1Н, д, J=8 Гц, 1-Н), 8.26 (2Н, м, 3-ОСН₂СОННСН₂СОННСН₂), 12.64 (1Н, уш. с, СООН).

N-[2-(6-Оксо-7,8,9,10-тетрагідро-6Н-бензо[с]-3-хроменілокси)ацетил]гліцилпролін (18): вихід — 75%, брутто-формула C₂₂H₂₄N₂O₇, Т.пл. — 146-148°C. Спектр ПМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д., J, Гц): 1.80 (4Н, м, 8-СН₂, 9-СН₂), 1.89-2.02 (2Н, м, 3-ОСН₂СОННСН₂СОННСН₂СН₂СН₂СН), 2.11-2.19 (2Н, м, 3-ОСН₂СОННСН₂СОННСН₂СН₂СН₂СН), 2.40 (2Н, м, 10-СН₂), 2.75 (2Н, м, 7-СН₂), 3.43-3.60 (2Н, м, 3-ОСН₂СОННСН₂СОННСН₂СН₂СН₂СН), 3.87-4.03 (2Н, м, 3-ОСН₂СОННСН₂СОННСН₂СН₂СН₂СН), 4.28 (1Н, м, 3-ОСН₂СОННСН₂СОННСН₂СН₂СН₂СН), 4.60 (2Н,

с, 3-ОСН₂), 6.89 (1Н, д, J=3 Гц, 4-Н), 6.93 (1Н, дд, J=8.5 Гц, J=3 Гц, 2-Н), 7.55 (1Н, д, J=8.5 Гц, 1-Н), 8.14 (2Н, м, 3-ОСН₂СОННСН₂СОННСН₂СН₂СН₂СН), 12.52 (1Н, уш. с, СООН).

N-[2-(6-Оксо-7,8,9,10-тетрагідро-6Н-бензо[с]-3-хроменілокси)ацетил]-γ-амінобутанова кислота (19): вихід — 68%, Т.пл. — 171-172°C, брутто-формула C₁₉H₂₁NO₆. Спектр ПМР (300 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д., J/Гц): 1.72 (6Н, м, СН₂-8, СН₂-9, 3-ОСН₂СОННСН₂СН₂СН₂), 2.22 (2Н, т, 3-ОСН₂СОННСН₂СН₂СН₂), 2.39 (2Н, м, СН₂-10), 2.74 (2Н, м, СН₂-7), 3.15 (2Н, м, 3-ОСН₂СОННСН₂СН₂СН₂), 4.58 (2Н, с, 3-ОСН₂СОННСН₂СН₂СН₂), 6.92 (1Н, д, J=2.4, Н-4), 6.97 (1Н, дд, J_{2,4}=2.4, J_{2,1}=9.0, Н-2), 7.62 (1Н, д, J=9.0, Н-1), 8.19 (1Н, т, J=5.4, СОНН), 12.05 (1Н, уш. с., СООН).

N-[2-(4-Метил-6-оксо-7,8,9,10-тетрагідро-6Н-бензо[с]-3-хроменілокси)ацетил]-β-аланін (20): вихід — 81%, брутто-формула C₁₉H₂₁NO₆, Т.пл. — 242-244°C. Спектр ПМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д., J, Гц): 1.73 (4Н, м, 8-СН₂, 9-СН₂), 2.27 (3Н, с, 4-СН₃), 2.37-2.50 (4Н, м, 10-СН₂, 3-ОСН₂СОННСН₂СН₂), 2.71 (2Н, м, 7-СН₂), 3.36 (2Н, м, 3-ОСН₂СОННСН₂СН₂), 4.59 (2Н, с, 3-ОСН₂), 6.87 (1Н, д, J=8.5 Гц, 2-Н), 7.45 (1Н, д, J=8.5 Гц, 1-Н), 8.04 (1Н, т, J=5 Гц, 3-ОСН₂СОНН), 12.31 (1Н, уш. с, СООН).

N-[2-(4-Метил-6-оксо-7,8,9,10-тетрагідро-6Н-бензо[с]-3-хроменілокси)ацетил]-γ-амінобутанова кислота (21): вихід — 72%, Т.пл. — 183-185°C, брутто-формула C₁₀H₂₃NO₆. Спектр ПМР (300 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д., J/Гц): 1.64 (2Н, м, 3-ОСН₂СОННСН₂СН₂СН₂), 1.79 (4Н, м, СН₂-8, СН₂-9), 2.13 (2Н, т, 3-ОСН₂СОННСН₂СН₂СН₂СН₂), 2.31 (3Н, с, 4-СН₃), 2.41 (2Н, м, СН₂-10), 2.72 (2Н, м, СН₂-7), 3.12 (2Н, м, 3-ОСН₂СОННСН₂СН₂СН₂), 4.51 (2Н, с, 3-ОСН₂СОННСН₂СН₂СН₂), 6.75 (1Н, д, J=9.0, Н-2), 7.39 (1Н, д, J=9.0, Н-1), 7.93 (1Н, т, J=5.4, СОНН), 11.95 (1Н, уш. с., СООН).

N-[2-(4-Оксо-1,2,3,4-тетрагідроциклопента[с]-7-хроменілокси)ацетил]фенілаланін (22): вихід — 71%, брутто-формула C₂₃H₂₁NO₆, Т.пл. — 199-201°C. Спектр ПМР (300 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д., J, Гц): 2.17 (2Н, м, 2-СН₂), 2.78 (2Н, м, 1-СН₂), 3.02 (4Н, м, 3-СН₂, 7-ОСН₂СОННСНСН₂Ph), 4.56 (3Н, уш. с, 7-ОСН₂, 7-ОСН₂СОННСНСН₂Ph), 6.81 (2Н, м, 6-Н, 8-Н), 7.17-7.25 (5Н, м, Ph), 7.42 (1Н, д, J=9 Гц, 9-Н), 8.07 (1Н, д, J=7 Гц, 7-ОСН₂СОННСНСН₂Ph), 12.77 (1Н, уш. с, СООН).

N-[2-(6-Метил-4-оксо-1,2,3,4-тетрагідроциклопента[с]-7-хроменілокси)ацетил]фенілаланін (23): вихід — 78%, брутто-формула C₂₄H₂₃NO₆, Т.пл. — 229-231°C. Спектр ПМР (300 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д., J, Гц): 2.16 (2Н, м, 2-СН₂), 2.26 (3Н, с, 6-СН₃), 2.79 (2Н, м, 1-СН₂), 3.01-3.15 (4Н, м, 3-СН₂, 7-ОСН₂СОННСНСН₂Ph), 4.59 (3Н, м, 7-ОСН₂, 7-ОСН₂СОННСНСН₂Ph), 6.81 (2Н, д, J=8 Гц, 8-Н), 7.17-7.25 (6Н, м, 9-Н, Ph), 8.07 (1Н, д, J=7 Гц, 7-ОСН₂СОННСНСН₂Ph), 12.45 (1Н, уш. с, СООН).

N-[2-(6-Оксо-7,8,9,10-тетрагідро-6Н-бензо[с]-3-хроменілокси)ацетил]глїцин (24): вихід — 61%, Т.пл. — 229-231°C, брутто-формула C₁₇H₁₇NO₆. Спектр ПМР (300 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д., J/Гц): 1.73 (4Н, м, CH₂-8, CH₂-9), 2.40 (2Н, м, CH₂-10), 2.76 (2Н, м, CH₂-7), 3.83 (2Н, д, J=6.0, 3-OCH₂CONHCH₂), 4.65 (2Н, с, 3-OCH₂CONHCH₂), 6.96 (1Н, д, J=2.4, Н-4), 7.00 (1Н, дд, J_{2,4}=2.4, J_{2,1}=9.0, Н-2), 7.64 (1Н, д, J=9.0, Н-1), 8.45 (1Н, т, CONH), 12.40 (1Н, уш. с., COOH).

N-[2-(6-Оксо-7,8,9,10-тетрагідро-6Н-бензо[с]-3-хроменілокси)ацетил]валін (25): вихід — 54%, Т.пл. — 177-179°C, брутто-формула C₂₀H₂₃NO₆. Спектр ПМР (300 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д., J/Гц): 0.91 (6Н, д, J=6.9, 3-OCH₂CONHCH₂CH(CH₃)₂), 1.74 (4Н, м, CH₂-8, CH₂-9), 2.11 (1Н, м, 3-OCH₂CONHCH₂CH(CH₃)₂), 2.40 (2Н, м, CH₂-10), 2.78 (2Н, м, CH₂-7), 4.21 (1Н, м, 3-OCH₂CONHCH₂CH(CH₃)₂), 4.73 (2Н, с, 3-OCH₂CONHCH₂CH(CH₃)₂), 6.90 (1Н, д, J=2.4, Н-4), 7.01 (1Н, дд, J_{2,4}=2.4, J_{2,1}=9.0, Н-2), 7.59 (1Н, д, J=9.0, Н-1), 8.43 (1Н, д, J=8.4, CONH), 12.78 (1Н, уш. с., COOH).

N-[2-(6-Оксо-7,8,9,10-тетрагідро-6Н-бензо[с]-3-хроменілокси)ацетил]норвалін (26): вихід — 68%, Т.пл. — 172-174°C, брутто-формула C₂₀H₂₃NO₆. Спектр ПМР (300 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д., J/Гц): 0.87 (3Н, т, 3-OCH₂CONHCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.33 (2Н, м, 3-OCH₂CONHCH₂CH₂CH₂CH₃), 1.73 (6Н, CH₂-8, CH₂-9, 3-OCH₂CONHCH₂CH₂CH₂CH₃), 2.39 (2Н, м, CH₂-10), 2.73 (2Н, м, CH₂-7), 4.30 (1Н, м, 3-OCH₂CONHCH₂CH₂CH₂CH₃), 4.67 (2Н, с, 3-OCH₂CONHCH₂CH₂CH₂CH₃), 6.91 (1Н, д, J=2.4, Н-4), 6.95 (1Н, дд, J_{2,4}=2.4, J_{2,1}=9.0, Н-2), 7.58 (1Н, д, J=9.0, Н-1), 8.35 (1Н, д, J=8.1, CONH), 12.50 (1Н, уш. с., COOH).

N-[2-(6-Оксо-7,8,9,10-тетрагідро-6Н-бензо[с]-3-хроменілокси)ацетил]лейцин (27): вихід — 52%, Т.пл. — 160-161°C, брутто-формула C₂₁H₂₅NO₆. Спектр ПМР (300 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д., J/Гц): 0.82 (3Н, д, J=5.7, 3-OCH₂CONHCH₂CH₂CH(CH₃)₂), 0.88 (3Н, д, J=5.7, 3-OCH₂CONHCH₂CH₂CH(CH₃)₂), 1.59 (3Н, м, 3-OCH₂CONHCH₂CH₂CH(CH₃)₂), 1.73 (4Н, м, CH₂-8, CH₂-9), 2.40 (2Н, м, CH₂-10), 2.77 (2Н, м, CH₂-7), 4.29 (1Н, м, 3-OCH₂CONHCH₂CH₂CH(CH₃)₂), 4.66 (2Н, с, 3-OCH₂CONHCH₂CH₂CH(CH₃)₂), 6.92 (1Н, д, J=2.4, Н-4), 6.97 (1Н, дд, J_{2,4}=2.4, J_{2,1}=9.0, Н-2), 7.63 (1Н, д, J=9.0, Н-1), 8.37 (1Н, д, J=8.1, CONH), 12.50 (1Н, уш. с., COOH).

N-[2-(6-Оксо-7,8,9,10-тетрагідро-6Н-бензо[с]-3-хроменілокси)ацетил]метіонін (28): вихід — 49%, Т.пл. — 129-130°C, брутто-формула C₂₀H₂₃NO₆S. Спектр ПМР (300 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д., J/Гц): 1.74 (4Н, м, CH₂-8, CH₂-9), 1.97 (2Н, м, 3-OCH₂CONHCH₂CH₂SCH₃), 2.03 (3Н, с, 3-OCH₂CONHCH₂CH₂SCH₃), 2.40 (2Н, м, CH₂-10), 2.45 (2Н, м, 3-OCH₂CONHCH₂CH₂SCH₃), 2.76 (2Н, м, CH₂-7), 4.42 (1Н, м, 3-OCH₂CONHCH₂CH₂SCH₃), 4.67 (2Н, с, 3-OCH₂CONHCH₂CH₂SCH₃), 6.93 (1Н, д, J=2.4, Н-4), 6.97 (1Н, дд, J_{2,4}=2.4, J_{2,1}=9.0, Н-2), 7.62 (1Н, д,

J=9.0, Н-1), 8.42 (1Н, д, J=7.5, CONH), 12.40 (1Н, уш. с., COOH).

N-[2-(4-Метил-6-оксо-7,8,9,10-тетрагідро-6Н-бензо[с]-3-хроменілокси)ацетил]лейцин (29): вихід — 63%, Т.пл. — 232-234°C, брутто-формула C₂₂H₂₇NO₆. Спектр ПМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д., J/Гц): 0.88 (6Н, д, J=5.7, 3-OCH₂CONHCH₂CH₂CH(CH₃)₂), 1.58 (2Н, м, 3-OCH₂CONHCH₂CH₂CH(CH₃)₂), 1.78 (5Н, м, CH₂-8, CH₂-9, 3-OCH₂CONHCH₂CH₂CH(CH₃)₂), 2.20 (3Н, с, CH₃-4), 2.38 (2Н, м, CH₂-7), 2.71 (2Н, м, CH₂-7), 4.30 (1Н, м, 3-OCH₂CONHCH₂CH₂CH(CH₃)₂), 4.68 (2Н, дд, J=14.8, 3-OCH₂CONHCH₂CH₂CH(CH₃)₂), 6.89 (1Н, д, J=9.2, Н-2), 7.46 (1Н, д, J=9.2, Н-1), 8.28 (1Н, д, J=8, 3-OCH₂CONHCH₂CH₂CH(CH₃)₂), 12.68 (1Н, уш. с., COOH).

N-[2-(4-Метил-6-оксо-7,8,9,10-тетрагідро-6Н-бензо[с]-3-хроменілокси)ацетил]метіонін (30): вихід — 58%, Т.пл. — 204-205°C, брутто-формула C₂₁H₂₅NO₆S. Спектр ПМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д., J/Гц): 1.75 (4Н, м, CH₂-8, CH₂-9), 1.96 (2Н, м, 3-OCH₂CONHCH₂CH₂SCH₃), 2.02 (3Н, с, 3-OCH₂CONHCH₂CH₂SCH₃), 2.32 (3Н, с, CH₃-4), 2.41 (2Н, м, CH₂-10), 2.48 (2Н, м, 3-OCH₂CONHCH₂CH₂SCH₃), 2.74 (2Н, м, CH₂-7), 4.41 (1Н, м, 3-OCH₂CONHCH₂CH₂SCH₃), 4.69 (2Н, с, 3-OCH₂CONHCH₂CH₂SCH₃), 6.92 (1Н, д, J_{2,1}=9.0, Н-2), 7.47 (1Н, д, J=9.0, Н-1), 8.36 (1Н, д, J=7.5, 3-OCH₂CONHCH₂CH₂SCH₃), 12.75 (1Н, уш. с., COOH).

N-[2-(6-Оксо-7,8,9,10-тетрагідро-6Н-бензо[с]-3-хроменілокси)ацетил]-γ-амінобутират фенілаланіну (31): вихід — 71%, брутто-формула C₂₈H₃₀N₂O₇, Т.пл. — 159-161°C. Спектр ПМР (300 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д., J, Гц): 1.59 (2Н, м, 3-OCH₂CONHCH₂CH₂CH₂CONHCH₂Ph), 1.73 (4Н, м, 8-CH₂, 9-CH₂), 2.07 (2Н, м, 3-OCH₂CONHCH₂CH₂CH₂CONHCH₂Ph), 2.40 (2Н, м, 10-CH₂), 2.75 (2Н, м, 7-CH₂), 2.88 (2Н, м, 3-OCH₂CONH(CH₂)₃CONHCH₂Ph), 3.04 (2Н, м, 3-OCH₂CONHCH₂CH₂CONHCH₂Ph), 4.42 (1Н, м, 3-OCH₂CONH(CH₂)₃CONHCH₂Ph), 4.57 (2Н, с, 3-OCH₂), 6.94-6.98 (2Н, м, 2-Н, 4-Н), 7.22 (5Н, м, Ph), 7.62 (1Н, д, J=9 Гц, 1-Н), 8.13 (2Н, м, 2NH), 12.68 (1Н, уш. с., COOH).

N-[2-(4-Метил-6-оксо-7,8,9,10-тетрагідро-6Н-бензо[с]-3-хроменілокси)ацетил]-β-аланілметіонін (32): вихід — 59%, брутто-формула C₂₄H₃₀N₂O₇S, Т.пл. — 136-138°C. Спектр ПМР (300 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д., J, Гц): 1.72-1.99 (6Н, м, 8-CH₂, 9-CH₂, 3-OCH₂CONH(CH₂)₂CONHCH₂CH₂SCH₃), 2.00 (3Н, с, 3-OCH₂CONH(CH₂)₂CONHCH₂CH₂SCH₃), 2.26 (3Н, с, 4-CH₃), 2.30-2.50 (6Н, м, 10-CH₂, 3-OCH₂CONHCH₂CH₂CONHCH₂CH₂SCH₃), 2.75 (2Н, м, 7-CH₂), 3.35 (2Н, м, 3-OCH₂CONHCH₂CH₂CONHCH₂CH₂SCH₃), 4.31 (1Н, м, 3-OCH₂CONH(CH₂)₂CONHCH₂CH₂SCH₃), 4.60 (2Н, с, 3-OCH₂), 6.92 (1Н, д, J=8.5 Гц, 2-Н), 7.49 (1Н, д, J=8.5 Гц, 1-Н), 8.01 (1Н, т, J=5 Гц, 3-OCH₂CONH(CH₂)₂CONHCH₂CH₂SCH₃).

CH₂CH₂SCH₃), 8.22 (1H, д, J=7 Гц, 3-OCH₂CONH(CH₂)₂CONHCHCH₂CH₂SCH₃), 11.91 (1H, уш. с, COOH).

N-[2-(4-Метил-6-оксо-7,8,9,10-тетрагідро-6H-бензо[с]-3-хроменілокси)ацетил]-γ-амінобутират валіну (33): вихід — 64%, брутто-формула C₂₅H₃₂N₂O₇, Т.пл. — 153-154°C. Спектр ПМР (300 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д., J, Гц): 0.86 (6H, д, J=6 Гц, 3-OCH₂CONH(CH₂)₃CONHCHCH(CH₃)₂), 1.75 (6H, м, 8-CH₂, 9-CH₂, 3-OCH₂CONHCH₂CH₂CH₂CONHCHCH(CH₃)₂), 2.05 (1H, м, 3-OCH₂CONH(CH₂)₃CONHCHCH(CH₃)₂), 2.20 (2H, м, 3-OCH₂CONHCH₂CH₂CH₂CONHCHCH(CH₃)₂), 2.26 (6H, с, 4-CH₃), 2.39 (2H, м, 10-CH₂), 2.73 (2H, м, 7-CH₂), 3.15 (2H, м, 3-OCH₂CONHCH₂CH₂CH₂CONHCHCH(CH₃)₂), 4.15 (1H, м, 3-OCH₂CONH(CH₂)₃CONHCHCH(CH₃)₂), 4.61 (2H, с, 3-OCH₂), 6.88 (1H, д, J=8.5 Гц, 2-H), 7.48 (1H, д, J=8.5 Гц, 1-H), 7.80 (1H, д, J=8 Гц, 3-OCH₂CONH(CH₂)₃CONHCHCH(CH₃)₂), 7.96 (1H, т, J=5 Гц, 3-OCH₂CONH(CH₂)₃CONHCHCH(CH₃)₂), 12.44 (1H, уш. с, COOH).

N-[2-(6-Оксо-7,8,9,10-тетрагідро-6H-бензо[с]-3-хроменілокси)ацетил]гліцилнорлейцин (34): вихід — 72%, брутто-формула C₂₃H₂₈N₂O₇, Т.пл. — 182-184°C. Спектр ПМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д., J, Гц): 0.82 (3H, т, J=6 Гц, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.22 (4H, м, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.61 (2H, м, CH₂CH₂CH₂CH₃), 1.72 (4H, м, 8-CH₂, 9-CH₂), 2.40 (2H, м, 10-CH₂), 2.77 (2H, м, 7-CH₂), 3.82 (2H, м, 3-OCH₂CONHCH₂CONHCH(CH₂)₃CH₃), 4.19 (1H, м, 3-OCH₂CONHCH₂CONHCH(CH₂)₃CH₃), 4.65 (2H, с, 3-OCH₂), 6.97 (1H, д, J=2.5 Гц, 4-H), 7.00 (1H, д, J=8.5 Гц, J=2.5 Гц, 2-H), 7.65 (1H, д, J=8.5 Гц, 1-H), 8.18 (1H, д, J=8 Гц, 3-OCH₂CONHCH₂CONHCH(CH₂)₃CH₃), 8.35 (1H, т, J=6 Гц, 3-OCH₂CONHCH₂CONHCH(CH₂)₃CH₃), 12.64 (1H, уш. с, COOH).

N-[2-(6-Оксо-7,8,9,10-тетрагідро-6H-бензо[с]-3-хроменілокси)ацетил]валінонвалін (35): вихід — 58%, брутто-формула C₂₅H₃₂N₂O₇, Т.пл. — 160-162°C. Спектр ПМР (300 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д., J, Гц): 0.88 (9H, м, 3-OCH₂CONHCH(CH₂)₂CONHCH(CH₂)₂CH₃), 1.32 (2H, м, 3-OCH₂CONHCH(CH₂)₂CONHCHCH₂CH₂CH₃), 1.55-1.90 (6H, м, 8-CH₂, 9-CH₂, 3-OCH₂CONHCH(CH₂)₂CONHCHCH₂CH₂CH₃), 2.01 (1H, м, 3-OCH₂CONHCH(CH₂)₂CONHCH(CH₂)₂CH₃), 2.40 (2H, м, 10-CH₂), 2.77 (2H, м, 7-CH₂), 4.25-4.45 (2H, м, 3-OCH₂CONHCH(CH₂)₂CONHCH(CH₂)₂CH₃), 4.66 (2H, с, 3-OCH₂), 6.87 (2H, м, 2-H, 4-H), 7.54 (1H, д, J=8.5 Гц, 1-H), 7.94 (1H, д, J=8 Гц, 3-OCH₂CONHCH(CH₂)₂CONHCH(CH₂)₂CH₃), 8.22 (0.6H, д, J=7 Гц, 3-OCH₂CONHCH(CH₂)₂CONHCH(CH₂)₂CH₃), 8.34 (0.4H, д, J=7 Гц, 3-OCH₂CONHCH(CH₂)₂CONHCH(CH₂)₂CH₃), 12.45 (1H, уш. с, COOH).

N-[2-(6-Оксо-7,8,9,10-тетрагідро-6H-бензо[с]-3-хроменілокси)ацетил]лейцилгліцин (36): вихід — 52%, брутто-формула C₂₃H₂₈N₂O₇, Т.пл. — 133-

135°C. Спектр ПМР (400 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д., J, Гц): 0.89 (6H, д, J=6.5 Гц, 3-OCH₂CONHCH(CH₂CH(CH₃)₂)CONHCH₂), 1.24 (1H, м, 3-OCH₂CONHCH(CH₂CH(CH₃)₂)CONHCH₂), 1.54 (2H, м, 3-OCH₂CONHCH(CH₂CH(CH₃)₂)CONHCH₂), 1.79 (4H, м, 8-CH₂, 9-CH₂), 2.42 (2H, м, 10-CH₂), 2.75 (2H, м, 7-CH₂), 4.44 (1H, м, 3-OCH₂CONHCH(CH₂CH(CH₃)₂)CONHCH₂), 4.60 (2H, м, 3-OCH₂), 6.82-7.01 (2H, м, 2-H, 4-H), 7.54 (1H, д, J=8 Гц, 1-H), 8.11 (1H, д, J=7 Гц, 3-OCH₂CONHCH(CH₂CH(CH₃)₂)CONHCH₂), 8.24 (1H, т, J=6 Гц, 3-OCH₂CONHCH(CH₂CH(CH₃)₂)CONHCH₂), 12.43 (1H, уш. с, COOH).

N-[2-(4-Оксо-1,2,3,4-тетрагідроциклопента[с]-7-хроменілокси)ацетил]фенілаланіл-γ-аміномасляна кислота (37): вихід — 68%, брутто-формула C₂₇H₂₈N₂O₇, Т.пл. — 162-163°C. Спектр ПМР (300 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д., J, Гц): 1.61 (2H, м, 7-OCH₂CONHCH(CH₂Ph)CONHCH₂CH₂CH₂), 2.15 (4H, м, 2-CH₂, 7-OCH₂CONHCH(CH₂Ph)CONHCH₂CH₂CH₂), 2.75 (2H, м, 1-CH₂), 2.99 (2H, м, 7-OCH₂CONHCH(CH₂Ph)CONH(CH₂)₃), 3.03 (4H, м, 3-CH₂, 7-OCH₂CONHCH(CH₂Ph)CONHCH₂CH₂CH₂), 4.55 (3H, уш. с, 7-OCH₂), 7-OCH₂CONHCH(CH₂Ph)CONH(CH₂)₃), 6.84 (2H, м, 6-H, 8-H), 7.19 (5H, м, Ph), 7.42 (1H, д, J=9 Гц, 9-H), 8.05 (1H, т, J=5 Гц, 7-OCH₂CONHCH(CH₂Ph)CONH(CH₂)₃), 8.19 (1H, д, J=7 Гц, 7-OCH₂CONHCH(CH₂Ph)CONH(CH₂)₃), 11.96 (1H, уш. с, COOH).

N-[2-(6-Метил-4-оксо-1,2,3,4-тетрагідроциклопента[с]-7-хроменілокси)ацетил]фенілаланіл-β-аланін (38): вихід — 75%, брутто-формула C₂₈H₃₀N₂O₇, Т.пл. — 171-173°C. Спектр ПМР (300 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д., J, Гц): 2.14 (2H, м, 2-CH₂), 2.23 (3H, с, 6-CH₃), 2.34 (1H, м, 7-OCH₂CONHCH(CH₂Ph)CONHCH₂CH₂), 2.75 (2H, м, 1-CH₂), 2.86-3.01 (2H, м, 7-OCH₂CONHCH(CH₂Ph)CONH(CH₂)₂), 3.03 (2H, м, 3-CH₂), 3.23 (2H, м, 7-OCH₂CONHCH(CH₂Ph)CONHCH₂CH₂), 4.56 (3H, уш. с, 7-OCH₂), 7-OCH₂CONHCH(CH₂Ph)CONH(CH₂)₂), 6.70 (1H, д, J=8.5 Гц, 8-H), 7.19 (6H, м, Ph, 9-H), 8.02 (1H, д, J=7.5 Гц, 7-OCH₂CONHCH(CH₂Ph)CONH(CH₂)₂), 8.15 (1H, т, J=6 Гц, 7-OCH₂CONHCH(CH₂Ph)CONH(CH₂)₂), 12.15 (1H, уш. с, COOH).

N-[2-(6-Оксо-7,8,9,10-тетрагідро-6H-бензо[с]-3-хроменілокси)ацетил]норваліл-γ-аміномасляна кислота (39): вихід — 62%, брутто-формула C₂₄H₃₀N₂O₇, Т.пл. — 164-165°C. Спектр ПМР (300 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д., J, Гц): 0.85 (3H, т, J=6 Гц, 3-OCH₂CONHCH(CH₂CH₂CH₃)CONH(CH₂)₃), 1.25 (2H, м, 3-OCH₂CONHCH(CH₂CH₂CH₃)CONH(CH₂)₃), 1.50-1.76 (8H, м, 8-CH₂, 9-CH₂, 3-OCH₂CONHCH(CH₂CH₂CH₃)CONHCH₂CH₂CH₂), 2.21 (3H, т, J=7 Гц, 3-OCH₂CONHCH(CH₂CH₂CH₃)CONHCH₂CH₂CH₂), 2.40 (2H, м, 10-CH₂), 2.76 (2H, м, 7-CH₂), 3.09 (2H, м, 3-OCH₂CONHCH(CH₂CH₂CH₃)CONHCH₂CH₂CH₂), 4.27 (1H, м, 3-OCH₂CONHCH(CH₂CH₂CH₃)CONH(CH₂)₃), 4.67 (2H, с, 3-

OCH₂), 6.93 (2H, м, 6-Н, 8-Н), 7.61 (1H, д, J=9 Гц, 9-Н), 8.03 (1H, т, J=5 Гц, 3-OCH₂CONHCH(CH₂CH₂CH₃)CONH(CH₂)₃), 8.15 (1H, д, J=8 Гц, 3-OCH₂CONHCH(CH₂CH₂CH₃)CONH(CH₂)₃), 12.05 (1H, уш. с, COOH).

N-[2-(6-Оксо-7,8,9,10-тетрагідро-6Н-бензо[с]-3-хроменілокси)ацетил]метіоніл-β-аланін (40): вихід — 64%, брутто-формула C₂₃H₂₈N₂O₇S, Т.пл. — 168-169°C. Спектр ПМР (300 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д., J, Гц): 1.73-1.99 (6H, м, 8-CH₂, 9-CH₂, 3-OCH₂CONHCH(CH₂CH₂SCH₃)CONH(CH₂)₂), 2.00 (3H, с, 3-OCH₂CONHCH(CH₂CH₂SCH₃)CONH(CH₂)₂), 2.38 (6H, м, 10-CH₂, 3-OCH₂CONHCH(CH₂CH₂SCH₃)CONH(CH₂)₂), 2.77 (2H, м, 7-CH₂), 3.27 (2H, м, 3-OCH₂CONHCH(CH₂CH₂SCH₃)CONHCH₂CH₂), 4.36 (1H, м, 3-OCH₂CONHCH(CH₂CH₂SCH₃)CONH(CH₂)₂), 4.67 (2H, с, 3-OCH₂), 6.95 (2H, м, 6-Н, 8-Н), 7.63 (1H, д, J=9 Гц, 9-Н), 8.11 (1H, т, J=5 Гц, 3-OCH₂CONHCH(CH₂CH₂SCH₃)CONH(CH₂)₂), 8.25 (1H, д, J=8 Гц, 3-OCH₂CONHCH(CH₂CH₂SCH₃)CONH(CH₂)₂), 12.26 (1H, уш. с, COOH).

N-[2-(4-Метил-6-оксо-7,8,9,10-тетрагідро-6Н-бензо[с]-3-хроменілокси)ацетил]лейцил-γ-аміномасляна кислота (41): вихід — 53%, брутто-формула C₂₄H₃₀N₂O₇, Т.пл. — 128-130°C. Спектр ПМР (300 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д., J, Гц): 0.86 (6H, т, J=6 Гц, 3-OCH₂CONHCH(CH₂CH(CH₃)₂)CONH(CH₂)₃), 1.50-1.74 (9H, м, 8-CH₂, 9-CH₂, 3-OCH₂CONHCH(CH₂CH(CH₃)₂)CONHCH₂CH₂CH₂), 2.25 (5H, м, 4-CH₃, 3-OCH₂CONHCH(CH₂CH(CH₃)₂)CONHCH₂CH₂CH₂), 2.40 (2H, м, 10-CH₂), 2.74

(2H, м, 7-CH₂), 3.06 (2H, м, 3-OCH₂CONHCH(CH₂CH(CH₃)₂)CONHCH₂CH₂CH₂), 4.33 (1H, м, 3-OCH₂CONHCH(CH₂CH(CH₃)₂)CONH(CH₂)₃), 4.69 (2H, с, 3-OCH₂), 6.91 (1H, д, J=8.5 Гц, 2-Н), 7.47 (1H, д, J=8.5 Гц, 1-Н), 8.03 (2H, м, 2NH), 11.91 (1H, уш. с, COOH).

N-[2-(4-Метил-6-оксо-7,8,9,10-тетрагідро-6Н-бензо[с]-3-хроменілокси)ацетил]метіоніл-γ-аміномасляна кислота (42): вихід — 62%, брутто-формула C₂₅H₃₂N₂O₇S, Т.пл. — 180-182°C. Спектр ПМР (300 МГц, DMSO-d₆, δ, м.д., J, Гц): 1.60-2.05 (11H, м, 8-CH₂, 9-CH₂, 3-OCH₂CONHCH(CH₂CH₂SCH₃)CONHCH₂CH₂CH₂), 2.15-2.26 (5H, м, 4-CH₃, 3-OCH₂CONHCH(CH₂CH₂SCH₃)CONHCH₂CH₂CH₂), 2.40 (4H, м, 10-CH₂, 3-OCH₂CONHCH(CH₂CH₂SCH₃)CONH(CH₂)₃), 2.75 (2H, м, 7-CH₂), 3.09 (2H, м, 3-OCH₂CONHCH(CH₂CH₂SCH₃)CONHCH₂CH₂CH₂), 4.37 (1H, м, 3-OCH₂CONHCH(CH₂CH₂SCH₃)CONH(CH₂)₃), 4.70 (2H, с, 3-OCH₂), 6.93 (1H, д, J=8 Гц, 2-Н), 7.48 (1H, д, J=8 Гц, 1-Н), 8.03 (1H, т, J=5 Гц, 3-OCH₂CONHCH(CH₂CH₂SCH₃)CONH(CH₂)₃), 8.14 (1H, д, J=7 Гц, 3-OCH₂CONHCH(CH₂CH₂SCH₃)CONH(CH₂)₃), 11.89 (1H, уш. с, COOH).

Висновки

1. Використовуючи реакцію Вільямсона та метод активованих ефірів, ми одержали ряд дипептидних похідних 7-гідрокси 3,4-циклопента та 3,4-циклогексакумаринів.

2. Будову синтезованих сполук доведено даними елементного аналізу і ПМР-спектроскопії.

Література

1. Гаразд М.М., Гаразд Я.Л., Шилин С.В., Хиля В.П. // ХПС. — 2002. — С. 338.
2. Веселовская М.В., Шилин С.В., Гаразд М.М., Хиля В.П. // ХПС. — 2003. — С. 132.
3. Zafaruddin Ahmad S., Desai R.D. // Proc.-Ind. Acad. Sci. Sect. A, 5. — 1937. — 277.
4. Confalone P.N., Confalone D.L. // Tetrahedron. — 1983. — Vol. 39. — P. 1265.
5. Гершкович А.А., Кибирев В.К. Химический синтез пептидов. — К.: Наукова думка, 1992. — С. 71.

Надійшла до редакції 23.10.2007 р.