

УДК 54.057:547.29°93'793.4°814

СИНТЕЗ ТА СПЕКТРАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ 1,3,4-ОКСАДІАЗОЛ-2-ІЛ-КУМАРИНІВ, ЩО МІСТЯТЬ 3,7,12-ТРИГІДРОКСИХОЛАНОВИЙ ФРАГМЕНТ**С.М. Коваленко, В.І. Гусаров, О.В. Заремба, В.В. Зубар**

1,3,4-Оксадіазол-2-іл-кумарини, що містять 3,7,12-тригідроксихолановий фрагмент (залишок холевої кислоти), проявляють флуоресцентні властивості і можуть бути перспективними флуоресцентними мітками для біохімічних досліджень. У роботі запропоновано метод синтезу 1,3,4-оксадіазол-2-іл-кумаринів, що містять 3,7,12-тригідроксихолановий фрагмент в положенні 5 1,3,4-оксадіазольного циклу, який базується на реакції рециклізації 2-імінокумарин-3-карбоксамідів, та отримано систематичний ряд зазначених похідних. Будову синтезованих сполук підтверджено даними ¹H ЯМР-спектроскопії та мас-спектрометрії. Для вивчення можливості використання отриманих 3-(5-(3-(3,7,12-тригідрокси-10,13-диметилгексадекагідро-1H-циклопента[а]фенантрен-17-іл)бутил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-2H-кумарин-2-онів як флуоресцентних міток, було досліджено їх спектральні властивості. Знайдено, що всі сполуки проявляють флуоресценцію в діапазоні від 420 до 510 нм (квантовий вихід в межах від 0,02 до 0,58), яка істотно залежить від положення та донорної сили замісника в кумариновому ядрі.

Ключові слова: холева кислота, кумарин, 1,3,4-оксадіазол, спектри поглинання, флуоресценція, хемосенсиори, флуоресцентні мітки.

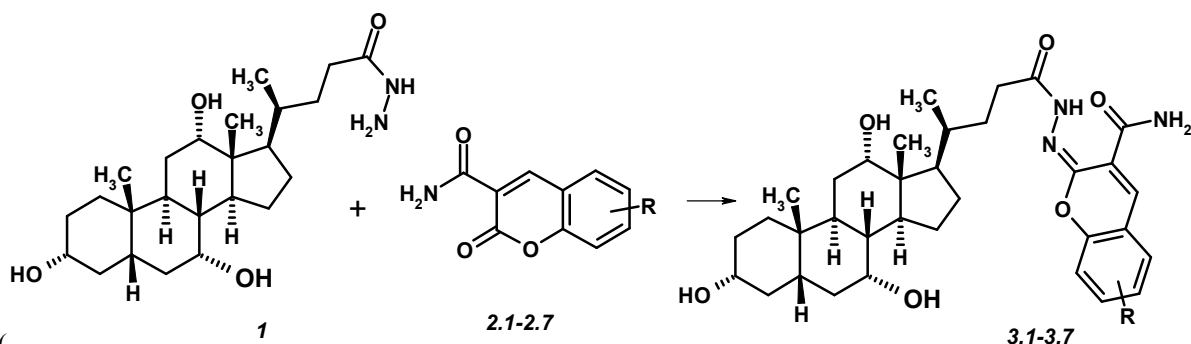
Відомо, що природна холева кислота (ХК) має низьку токсичність та високу біологічну доступність, тому хемосенсиори на базі ХК є дуже привабливими системами для аналізу біологічних процесів. Вони поєднують у собі амфіфільну частину, що відповідає за селективність сольватування, і флуорофорну частину, що відповідає за передачу аналітичного сигналу. Типовим флуорофором є кумарин. Кумаринове ядро проявляє виражені флуоресцентні властивості, а шляхом приєднання різних радикалів можна варіювати довжину хвилі флуоресцентного випромінювання. Тому використання кумаринового фрагмента для побудови флуоресцентного хемосенсора є доцільним, хімічно та економічно доступним. В попередніх роботах [1,2] нами було запропоновано синтетичні підходи до створення сполук на базі кумаринового ядра, що містили залишок ХК, приєднаний через 1,3,4-оксадіазольний місток.

При конструюванні структури флуоресцентних міток ми розуміли, що три аксіальні гідроксильні групи, що з'єднані в ХК з атомами вуглецю C3, C7 і C12, мають бути незаміщеними, у зв'язку з тим, що саме вони, в першу чергу, беруть участь у взаємодії ХК з молекулами або фрагментами молекул, які складають клітинну мембрану. Карбоксильна група ХК, в свою чергу, взаємодіє переважно з молекулами біологічного середовища і тому може бути використана для утворення флуоресцентного фрагмента. Як індикаторний фрагмент сенсора був вибраний залишок 2-оксо-3-(1,3,4-оксадіазоліл)-кумарина.

Для введення в молекулу ХК кумаринового фрагмента нами був обраний синтетичний підхід з використанням реакції рециклізації 2-імінокумаринів під дією нуклеофільних реагентів [5]. Реакцію проводили в декілька стадій з використанням гідразиду холевої кислоти **1** та 2-іміно-2H-кумарин-3-карбоксамідів **2.1-2.7**.

На першій стадії отримували метиловий естер холевої кислоти шляхом реакції холевої кислоти з метиловим спиртом насиченим хлороводневою кислотою.

З виділеного естеру шляхом нагрівання в 1,4-диоксані з гідразин гідратом був отриманий, з кількісним виходом, гідразид холевої кислоти (**Схема 1**). На наступній стадії проводили синтез сполук (**3.1-3.7**) за реакцією гідразиду холевої кислоти з відповідним 2-іміно-2H-кумарин-3-карбоксамідом (**2.1-2.7**) в оцтовій кислоті при перемішуванні при кімнатній температурі



(
Схеми. 2, 3).

Отримані «гідрозони» 2-імінокумарин-3-карбоксамідів (3.1-3.7) використовували без додаткового очищення. Будову синтезованих речовин підтверджували даними елементного аналізу та ¹H ЯМР-спектроскопії. Узагальнена інформація щодо ¹H ЯМР-спектрів сполук (3.1-3.7) наведена у табл.1.

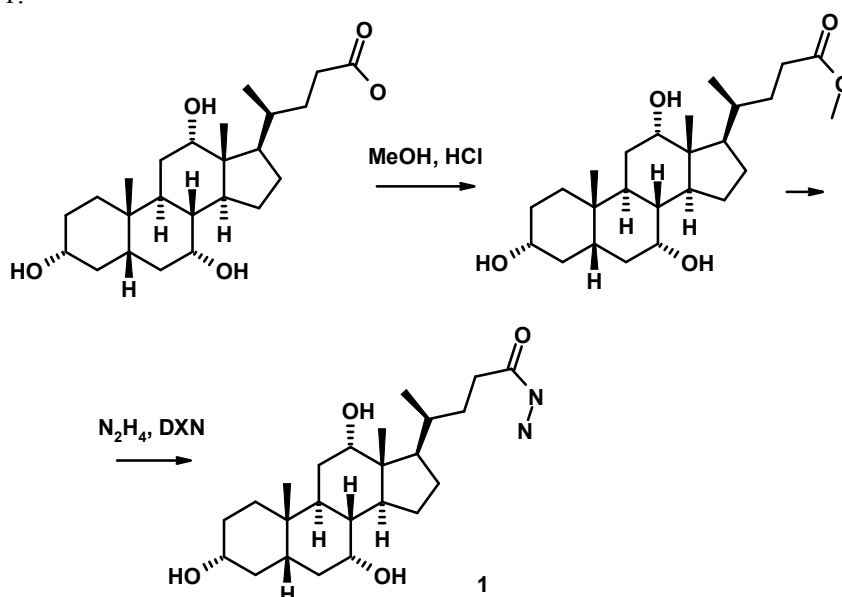


Схема 1. Синтез метилового естера та гідрозиду холевої кислоти

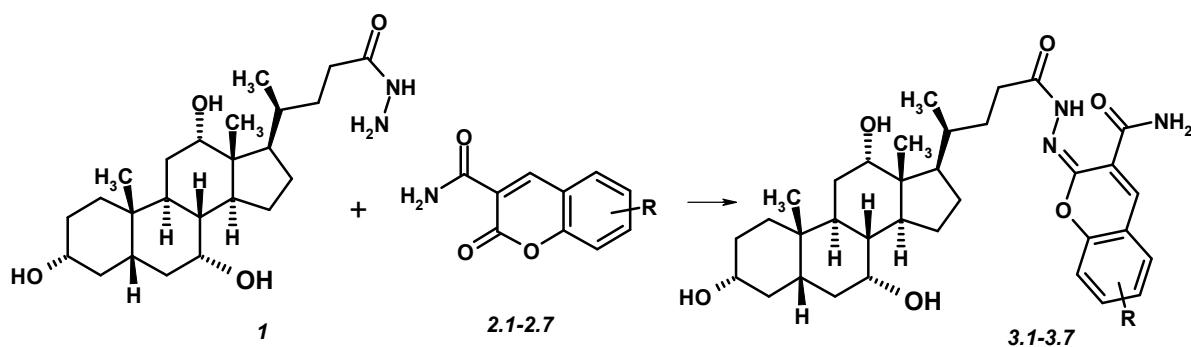


Схема 2. Синтез карбоксамідів 3.1-3.7

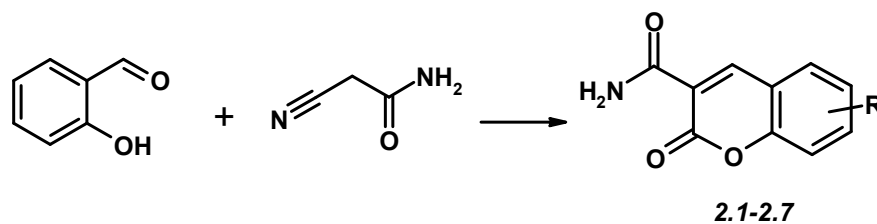


Схема 3. Синтез 2-іміно-2H-кумарин-3-карбоксамідів.

Реакцію рециклізації сполук (3.1-3.7) проводили в евтектичній суміші дифенілоксиду і дифенілу при температурі 180°C з утворенням сполук (4.1-4.7, схема 4).

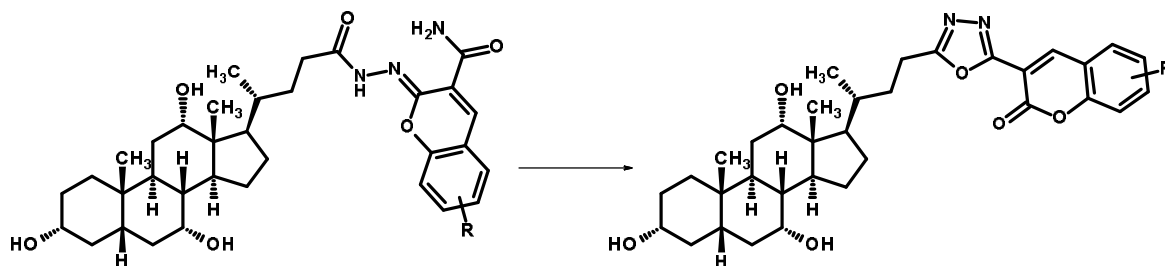


Схема 4. Синтез кумаринів 4.1-4.7

Таблиця 1. Дані ^1H ЯМР-спектрів карбоксамідів 3.1-3.7

№	s, 3H, C-18	s, 3H, C-19	d, 3H, C-21	d, 1H, OH-3	d, 1H, OH-7	d, 1H, OH-12	s, 1H, C-3	s, 1H, C-7	s, 1H, C-12	Інші протони
3.1	0.52	0.80	0.96	3.14	3.60	3.73	4.01	4.11	4.30	7.21 (t, 1H, Cou), 7.32 (d, 1H, Cou), 7.52 (t, 1H, Cou), 7.68 (d, 1H, Cou), 7.90 (m, 1H, NH ₂), 8.17 (s, 1H, Cou), 9.03 (m, 1H, NH ₂), 9.86 (s, 1H, NH).
3.2	0.53	0.74	0.96	3.17	3.62	3.80	4.02	4.11	4.30	3.17 (d, 2H, OCH ₂ CH ₃), 7.20 (t, 3H, Cou), 7.92 (m, 1H, NH ₂), 8.13 (s, 1H, Cou), 9.02 (m, 1H, NH ₂), 10.15 (s, 1H, NH).
3.3	0.57	0.80	0.92	3.18	3.59	3.78	4.00	4.10	4.31	3.90 (s, 3H, OCH ₃), 7.0 -7.0 (m, 3H, Cou), 7.90 (m, 1H, NH ₂), 8.15 (s, 1H, Cou), 9.10 (m, 1H, NH ₂), 10.45 (s, 1H, NH).
3.4	0.55	0.76	0.90	3.17	3.62	3.78	4.01	4.10	4.31	3.88 (s, 3H, OCH ₃), 6.85 (m, 2H, Cou), 7.59 (t, 1H, Cou), 7.79 (m, 1H, NH ₂), 8.12 (s, 1H, Cou), 9.03 (m, 1H, NH ₂), 10.75 (s, 1H, NH).
3.5	0.57	0.72	0.96	3.12	3.60	3.74	3.99	4.09	4.31	1.13 (t, 6H, (NCH ₂ CH ₃) ₂), 3.38 (m, 4H, (NCH ₂ CH ₃) ₂), 6.58 (m, 1H, Cou), 7.39 (m, 1H, Cou), 7.52 (m, 1H, NH ₂), 8.03 (s, 1H, Cou), 9.03 (m, 1H, NH ₂), 10.61 (s, 1H, NH).
3.6	0.54	0.72	0.90	3.19	3.60	3.77	4.01	4.13	4.30	2.33 (m, 3H, CH ₃), 7.12-7.47 (m, 2H, Cou), 7.85 (m, 1H, NH ₂), 8.07 (s, 1H, Cou), 9.09 (m, 1H, NH ₂), 10.81 (s, 1H, NH).
3.7	0.57	0.70	0.92	3.14	3.62	3.75	4.02	4.12	4.31	7.35 (t, 1H, Cou), 7.42 (t d, 1H, Cou), 7.67 (d d, 1H, Cou), 7.96 (m, 1H, NH ₂), 8.12 (s, 1H, Cou), 9.01 (m, 1H, NH ₂), 10.90 (s, 1H, NH).

Вирогідний механізм рециклізації 2-ацилгідразоно-кумарин-3-карбоксамідів можна представити наступним чином (схема 5):

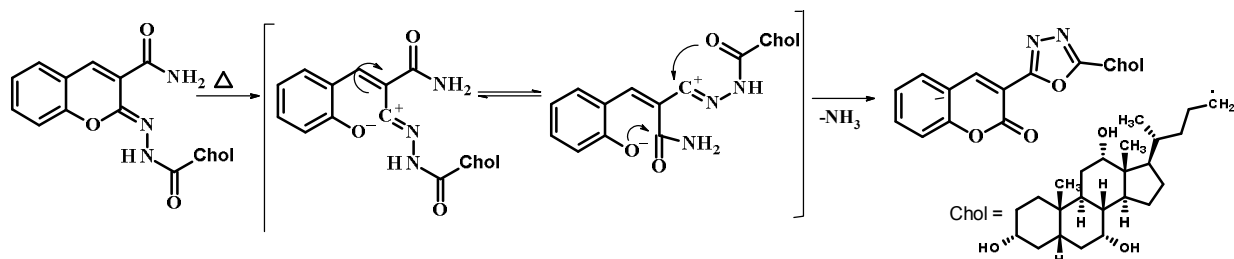


Схема 5. Механізм рециклізації 2-ацилгідразоно-кумарин-3-карбоксамідів.

Реакційний процес супроводжувався виділенням аміаку. Після завершення реакції (контроль за ТШХ) кумарини (4.1-4.7) виділяли розбавленням гексаном. Залишок, отриманий після фільтрування і висушування, очищали методом препаративної хроматографії [1,3]. Очищені зразки ідентифікували за допомогою ^1H ЯМР спектроскопії та мас-спектрометрії.

Фізичні характеристики, результати ^1H ЯМР-спектроскопії та мас-спектрометрії для очищених кумаринів (4.1-4.7) наведено в табл. 2 та 3. У спектрах ^1H ЯМР спостерігаються характерні сигнали протонів залишку холестерину: метильних груп (С-18, С-19 та С-21) при δ 0.54-0.57 м.ч., 0.74-0.78 м.ч. та 0.96-1.00 м.ч. відповідно; груп ОН-3, ОН-7 та ОН-12 при δ 4.08-4.14 м.ч., 3,99 м.ч. та 4.28-4.32 м.ч. відповідно; аліфатичних протонів стеранового фрагменту у вигляді мультиплетів при δ 1.05-2.55 м.ч.

Таблиця 2. Властивості кумаринів 4.1-4.7

№	R	Бруто-формула	Колір сполуки	Молекулярна маса, а.о.м.		Т.пл., °С	Вихід, %*
				сполуки	фрагментів (m/z)		
4.1	H	$\text{C}_{34}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_6$	світло жовтий	576,7	577,4; 559,3; 541,6; 523,4	199-203	28
4.2	8-EtO	$\text{C}_{36}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_7$	жовтий	620,8	621,5; 603,5; 585,3; 567,4	126-130	24
4.3	8-MeO	$\text{C}_{35}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_7$	яскраво жовтий	606,7	607,6; 589,3; 553,5	118-124	29
4.4	7-MeO	$\text{C}_{35}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_7$	жовтий	606,7	607,6	226-233	31
4.5	7-N(Et) ₂	$\text{C}_{38}\text{H}_{53}\text{N}_3\text{O}_6$	жовтий	647,8	648,6	135-140	21
4.6	6-Me	$\text{C}_{35}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_6$	оранжевий	590,7	591,3; 573,4; 555,4; 537,3	203-205	27
4.7	6-Cl	$\text{C}_{34}\text{H}_{43}\text{ClN}_2\text{O}_6$	білий	611,2	611,3; 593,4; 575,3; 557,3	198-204	20

*відносно холестерину

Таблиця 3. Дані ^1H ЯМР-спектрів кумаринів 4.1-4.7

№	s, 3H, C-18	s, 3H, C-19	d, 3H, C-21	d, 1H, ОН-7	d, 1H, ОН-3	d, 1H, ОН-12	Інші протони
4.1	0.57	0.75	0.98	3.99	4.09	4.32	7.41 (m, 2H, Cou*), 7.73(m, 1H, Cou), 7.92 (m, 1H, Cou), 8.90 (s, 1H, 4H-Cou)
4.2	0.57	0.74	0.99	3.99	4.08	4.29	7.41 (tt, 3H, Cou), 8.90 (s, 1H, 4H-Cou).
4.3	0.58	0.78	0.99	3.99	4.13	4.29	3.91 (s, 3H, OCH ₃), 7.41 (tt, 3H, Cou), 8.80 (s, 1H, 4H-Cou).
4.4	0.59	0.78	0.98	3.99	4.14	4.29	6.95 – 7.15 (m, 2H, Cou), 7.86 (d, 1H, Cou), 8.76 (s, 1H, 4H-Cou).
4.5	0.55	0.76	1.00	3.99	4.14	4.29	1.11 (t, 6H, (CH ₂ CH ₃) ₂), 3.49 (d, 4H, (CH ₂ CH ₃) ₂), 6.58 (s, 1H, Cou), 6.78 (d, 1H, Cou), 7.63 (d, 1H, Cou), 8.52 (s, 1H, 4H-Cou)

4.6	0.54	0.74	0.96	3.99	4.11	4.28	2.33 (s, 3H, CH ₃), 7.38 (d, 1H, Cou), 7.55 (d, 1H, Cou), 7.71 (s, 1H, Cou), 8.73 (s, 1H, 4H-Cou)
4.7	0.58	0.76	0.98	3.99	4.13	4.30	7.50 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 8.07 (s, 1H, Cou), 8.66 (s, 1H, 4H-Cou)

*протони кумаринового фрагмента

В мас-спектрах спостерігається пік молекулярного іону $[M+H]^+$. Також спостерігаються іони $[M-H_2O+H]^+$, $[M-2H_2O+H]^+$, $[M-3H_2O+H]^+$ (див. рис. 1, на прикладі сполуки **4.6**) – результат дегідроксилювання під час аналізу.

Вивчення спектрів поглинання та флуоресценції. Для вивчення можливості використання отриманих 3-(5-(3-(3,7,12-тригідроксі-10,13-диметилгексадекагідро-1H-циклопента[а]фенантрен-17-іл)бутил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-2H-кумарин-2-онів (**4.1-4.7**) як флуоресцентних міток, нами були виміряні електронні спектри поглинання та спектри флуоресценції в етиловому спирті, як високополярному протонному розчиннику, та ацетонітрилі, як високополярному апротонному розчиннику.

Дані, що отримано в результаті спектрального аналізу, наведені в таблиці 4. Загальний перерозподіл довжин хвиль та квантових виходів корелює зі значеннями цих характеристик для сполук з арильними замісниками замість залишку холевої кислоти [1]. Для незаміщених *o*-гідрокси-2-(кумаринил-3)-5-феніл-1,3,4-оксадіазолів, аналогічних сполукам (**4.1**, **4.5**, **4.6**), стоксові зсуви та квантові виходи дорівнюють 7156 cm^{-1} (3%), 2470 cm^{-1} (42%) та 4900 cm^{-1} (9%) відповідно. Слід зауважити, що наявність замісників у положенні 6 та 8 суттєво знижує квантовий вихід, та зсуває полосу флуоресценції у більш довгохвильову область, в той же час, донорні замісники у положенні 6, порівняно з незаміщеним зразком, сприяють зниженню зсуву Стокса та підвищенню квантового виходу. Також слід зазначити, що найбільший квантовий вихід та найменший стоксовий зсув мають похідні з диетиламіновим замісником у положенні 7 [4].

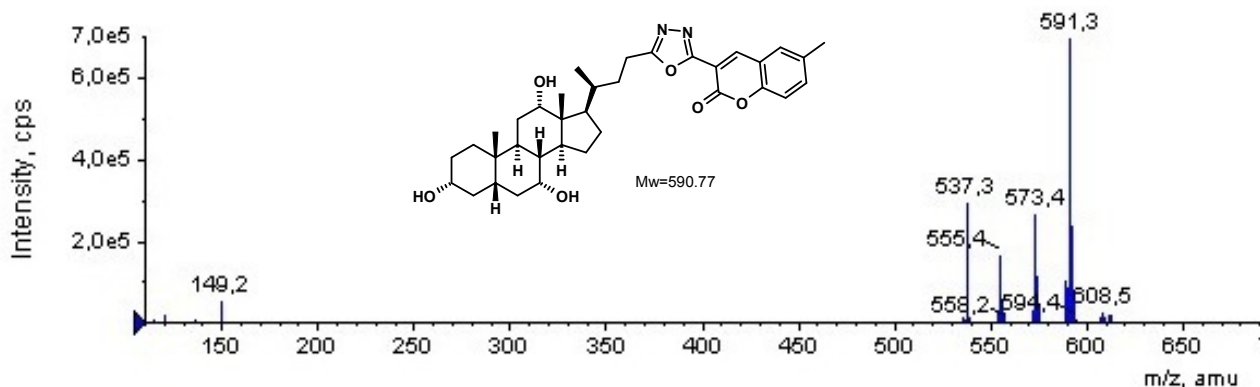


Рисунок 1. Мас-спектр сполуки 4.6.

Таблиця 4. Визначення флуоресцентних властивостей кумаринів 4.1-4.7

№	R	$\lambda_{\text{abs}}, \text{cm}^{-1}$ (nm)		$\lambda_{\text{fl}}, \text{cm}^{-1}$ (nm)		$\Delta\lambda_{\text{st}}, \text{cm}^{-1}$		$\phi(\%)$	
		EtOH	CH ₃ CN	EtOH	CH ₃ CN	EtOH	CH ₃ CN	EtOH	CH ₃ CN
4.1	H	29400 (340,1)	29840 (335,1)	23780 (420,5)	23760 (420,9)	5620	6080	9,51	12,8
4.2	8-EtO	30860 (324,0)	31240 (320,1)	19780 (505,6)	20060 (498,5)	11080	11180	2,22	2,52
4.3	8-MeO	30760 (325,1)	31220 (320,3)	19880 (503,0)	20200 (495,0)	10880	11020	2,74	2,72
4.4	7-MeO	28080 (356,1)	28760 (347,7)	23160 (431,8)	23200 (431,0)	4920	5560	32,3	38,8

4.5	7-N(Et) ₂	23260 (429,9)	23520 (425,2)	20560 (486,4)	20740 (482,2)	2700	2780	54,5	57,6
4.6	6-Me	28500 (350,9)	28800 (347,2)	22980 (435,2)	23040 (434,0)	5520	5760	5,18	7,99
4.7	6-Cl	28860 (346,5)	28920 (345,8)	23080 (433,3)	23300 (429,2)	5780	5620	3,57	4,78

На спектрах поглинання, знятих у етиловому спирті, на відміну від аналогічних, знятих в ацетонітрилі, спостерігаються сателітні піки у довгохвильовій області. Такі випадки свідчать про наявність комплексоутворення, а у нашому – випадку про сольватацію холевою кислотою молекул етилового спирту. Цей факт також доводить активність та доступність хелатуючого фрагменту холевої кислоти.

Достатня розчинність синтезованих нами сполук в споріднених до організму розчинниках (вода/ДМСО, вода/етанол, вода/ацетонітрил) свідчить про значну потенційну біологічну доступність, що являється пріоритетною властивістю сполук, що планується дослідити на можливість використання як біомаркерів.

Хоча додаткові дослідження на зразок залежності максимумів флуоресценції сполук (**4.1-4.7**) від наявності іонів важких металів чи певних органічних сполук в нашій роботі не проводилися, є всі передумови вважати, що синтезовані нами сполуки є потенційними флуоресцентними мітками та хемосенсорами.

Висновки

Вперше розроблено метод синтезу 1,3,4-оксадіазолів, модифікованих залишком холевої кислоти. Запропоновано синтетичні підходи до створення сполук на базі кумаринового ядра, що містили залишок ХК, приєднаний через 1,3,4-оксадіазольний місток. Структура синтезованих речовин підтверджена даними ¹H ЯМР-спектроскопії і мас-спектрометрії. Для вивчення можливості використання отриманих 3-(5-(3-(3,7,12-тригідрокси-10,13-диметилгексадекагідро-1H-циклопента[а]фенантрен-17-іл)бутил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-2H-кумарин-2-онів як флуоресцентних міток, вивчено їх спектральні властивості.

Експериментальна частина

Відомості про прилади, методи та реактиви

1. Для тонкошарової хроматографії застосовували алюмінієві пластинки Silufol® UV-254 та Sorbfil ПТСХ-АФ-А-УФ. Розчинники для приготування хроматографічних систем використовували кваліфікації ч. д. а. або х. ч.; співвідношення розчинників, позначені цифрами, взяті в об'ємних одиницях. На хроматограмах речовини виявляли після обробки реактивами та нагрівання до 100-105°C у сушильній шафі за забарвленням у денному світлі та за флуоресценцією їх у фільтрованому УФ-світлі. Проявник для ТШХ –10% розчин фосфорномолібденової кислоти в ізопропанолі.

2. Температуру плавлення визначали на блоці Кофлера та/або капілярним методом.

3. Мас-спектри отримані з використанням хроматомас-спектрометричної системи, що складалась із хроматографу Shimadzu LC-10A з автосамплером Gilson 215 (об'єм петлі 5,0 мкл.), мас-спектрометра PE Sciex API 165, детектора світлорозсіяння Sedex 75.

4. Спектри поглинання записані на УФ-спектрофотометрах Analytic Jena Specord 200 або Hitachi U3210 у кюветах з товщиною шару 10 мм. Спектри флуоресценції отримані на спектрофлюориметрі Hitachi F4010.

5. Спектри ¹H ЯМР записані на спектрометрі Varian Mercury 400 (робоча частота 400 MHz) в ДМСО-d₆, внутрішній стандарт – ТМС.

2-Іміно-2H-кумарин-3-карбоксаміди (2.1-2.7). Відповідний заміщений 2-гідроксибензальдегід (10 мМ) (для **2.1** – 2-гідроксибензальдегід, **2.2** – 3-етокси-2-гідроксибензальдегід, **2.3** – 2-гідрокси-8-метоксибензальдегід, **2.4** – 2-гідрокси-3-метоксибензальдегід, **2.5** – 4-(диетиламіно)-2-гідроксибензальдегід, **2.6** – 2-гідрокси-5-метилбензальдегід, **2.7** – 5-хлор-2-гідроксибензальдегід) розчиняли у 2-пропанолі (10 мл), додавали 2-ціаноацетамід (0,84 г, 10 мМ), перемішували протягом 3 годин та розбавляли водою

(1:10). Осад 2-іміно-2*H*-кумарин-3-карбоксамідів (2.1-2.7) відфільтровували, двічі промивали водою та висушували. Вихід 76-88%.

3,7,12-тригідрокси-10,13-диметилгексадекагідро-1*H*-циклопента[а]фенантрен-17-іл)пентаноїл)гідразоно)-2*H*-кумарин-3-карбоксаміди (3.1-3.7). Гідразид холевої кислоти 1 (0,84 г, 2 мМ) розчиняли в 10 мл оцтової кислоти, додавали відповідний 2-іміно-2*H*-кумарин-3-карбоксамід (2.1-2.7) та перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Отримані заміщені карбоксаміди (3.1-3.7) висаджували з реакційного середовища ізопропанолом (1:10), відфільтровували, двічі промивали ізопропанолом та висушували при кімнатній температурі. Вихід 70-80%.

3-(5-(3-(3,7,12-тригідрокси-10,13-диметилгексадекагідро-1*H*-циклопента[а]фенантрен-17-іл)бутил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-2*H*-кумарин-2-они (4.1-4.7). Відповідний карбоксамід (3.1-3.7) розчиняли в евтектичній суміші дифенілоксиду і дифенілу та перемішували при температурі 180°C протягом 2 годин. Отримані кумарини (4.1-4.7) виділяли розбавленням гексаном (1:10), відфільтровували, двічі промивали гексаном, висушували при кімнатній температурі та очищували методом препаративної хроматографії.

Литература

1. Пат. 72609 Україна, МПК (2012.01) C07D 413/02, C07J 9/00. 3-(5-((R)-3-((3R,5S,7R,8R,9S,10S,12S,13R,14S,17R)-3,7,12-тригідрокси-10,13-диметилгексадекагідро-1*H*-циклопента[а]фенантрен-17-іл)бутил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл)-2*H*-хромен-2-он та його похідні / Коваленко С. М., Ніколаєнко П. В., Гусаров В. І., Заремба О. В.; заявник та патентовласник Національний фармацевтичний університет. – №u201201125; заявл. 03.02.12; опубл. 27.08.12, Бюл. №16.
2. Rapid way to fluorescent cholic-based chemosensor precursors : (In Proceedings of the 15th Int. Electron. Conf. Synth. Org. Chem., 1–30 November 2011; Sciforum Electronic Conferences Series, 2011) [електроний ресурс] / P. Nikolaienko, O. Zarembo, V. Gusarov, S. Kovalenko.
3. Препаративна очистка синтетичних кумаринів, що містять залишок холевої кислоти / В. І. Гусаров, С. М. Коваленко, О. В. Заремба та ін. // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2012. – №3(10). – С. 42–45.
4. Doroshenko A. O. Intramolecular phototransfer of protons and the quenching of fluorescence of derivatives of 2-(Coumarinyl-3)-5-(ortho-hydroxyphenyl)-1,3,4-oxadiazole / A. O. Doroshenko, E. A. Posokhov, K. M. Sytnik // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2001. – Vol. 37, № 5. – P. 633–644.
5. Коваленко С.Н. Синтез, строение и свойства двух и трехзвенных ансамблей циклов с терминальными кумариновыми звеньями. Дисс. д-ра хим.наук по специальности 15.00.02. Харьков - 1993.

References

1. Pat. 72609 Ukraine, MPK (2012.01) S07D 413/02, S07J 9/00. 3-(5-((R)-3-((3R,5S,7R,8R,9S,10S,12S,13R,14S,17R)-3,7,12-trigidroksi-10,13-dimetilgeksadekagidro-1*H*-ciklopenta[а]fenantren-17-il)butil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2*H*-hromen-2-on ta jogo pohidni / Kovalenko S. M., Nikolaienko P. V., Gusarov V. I., Zarembo O. V.; zajavnik ta patentovlasnik Nacional'nij farmacevtichnij universitet. – №u201201125; zajavl. 03.02.12; opubl. 27.08.12, Bjul. №16.
2. Rapid way to fluorescent cholic-based chemosensor precursors : (In Proceedings of the 15th Int. Electron. Conf. Synth. Org. Chem., 1–30 November 2011; Sciforum Electronic Conferences Series, 2011) [elektronij resurs] / P. Nikolaienko, O. Zarembo, V. Gusarov, S. Kovalenko.
3. Preparativna ochistka sintetichnih kumariniv, shho mistjat' zalishok holevoї kisloti / V. I. Gusarov, S. M. Kovalenko, O. V. Zarembo ta in. // Aktual'ni pitannja farmacevtichnoї i medichnoї nauki ta praktiki. – 2012. – №3(10). – S. 42–45.
4. Doroshenko A. O. Intramolecular phototransfer of protons and the quenching of fluorescence of derivatives of 2-(Coumarinyl-3)-5-(ortho-hydroxyphenyl)-1,3,4-oxadiazole / A. O. Doroshenko, E. A. Posokhov, K. M. Sytnik // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2001. – Vol. 37, № 5. – P. 633–644.

5. Kovalenko S.N. Sintez, stroenie i svojstva dvuh i trehzvennyh ansamblej ciklov s terminal'nymi kumarinovymi zven'jami. Diss. d-ra him.nauk po special'nosti 15.00.02. Har'kov - 1993.

Поступила до редакції 5 листопада 2015 г.

С.Н. Коваленко, В.И. Гусаров, О.В. Заремба, В.В. Зубарь. Синтез и спектральные свойства 1,3,4-оксадиазол-2-ил-кумаринов, содержащих 3,7,12-тригидроксихолановый фрагмент.

1,3,4-Оксадиазол-2-ил-кумарины, которые содержат 3,7,12-тригидроксихолановый фрагмент (остаток холевой кислоты) являются перспективными как флуоресцентные метки для биохимических исследований. В работе предложено метод синтеза 1,3,4-оксадиазол-2-ил-кумаринов, которые содержат 3,7,12-тригидроксихолановый фрагмент в положении 5 1,3,4-оксадиазольного цикла, который базируется на реакции рециклизации 2-иминокумарин-3-карбоксамидов, и получено систематический ряд обозначенных производных. Строение синтезированных соединений подтверждено данными ¹H ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии. Для изучения возможности использования полученных 3-(5-(3-(3,7,12-тригидрокси-10,13-диметилгексадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-17-ил)бутил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-2H-кумарин-2-онов как флуоресцентных меток, было исследовано их спектральные свойства. Найдено, что все соединения проявляют флуоресценцию в диапазоне 420 до 510 нм (квантовый выход в пределах от 0,02 до 0,58), которая существенно зависит от положения и донорной силы заместителя в кумариновом ядре.

Ключевые слова: холевая кислота, кумарин, 1,3,4-оксадиазол, спектры поглощения, флуоресценция, хемосенсоры, флуоресцентные метки.

S.M. Kovalenko, V.I. Gusarov, O.V. Zarembo, V.V. Zubar. Synthesis and spectral properties of 1,3,4-oxadiazol-2-yl-coumarines containing 3,7,12-threehydroxycholic fragment.

1,3,4-oxadiazol-2-yl-coumarins containing 3,7,12-threehydroxycholic fragment (cholic acid residue) are promising as fluorescent labels in biochemical studies. A new method for the synthesis of 1,3,4-oxadiazol-2-yl-coumarines containing 3,7,12-threehydroxycholic fragment at position 5 of the 1,3,4-oxadiazole cycle is proposed. It is based on the recyclization of 2-iminocoumarin-3-carboxamides. As a result a systematic series of identified derivatives has been obtained. The structures of synthesized compounds have been proven by the data of ¹H NMR-spectroscopy and mass-spectrometry. A series of 3-(5-(3-(3,7,12-threehydroxy-10,13-dimethylhexadecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthrene-17-yl)butyl)-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2H-coumarin-2-ones have been synthesized and their spectral properties investigated to explore the possibility of using them as fluorescent labels. It was found that all compounds show fluorescence emission in the 420–510 nm range (quantum yields range from 0,02 to 0,58) which greatly depends on the position and donor strength of the coumarin core substituents.

Key words: cholic acid, coumarin, 1,3,4-oxadiazole, absorption spectra, fluorescence, chemosensors, fluorescent labels.

Kharkov University Bulletin. Chemical Series. Issue 25 (48), 2015