

Органічна хімія

УДК 547.588.25

ІЗОКУМАРИНИ ТА 3,4-ДИГІДРОІЗОКУМАРИНИ. ПОШИРЕННЯ В ПРИРОДІ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ (короткий огляд)

В. Туриця

*Львівський національний університет імені Івана Франка,
вул. Кирила і Мефодія, 6, 79005 Львів, Україна,
e-mail: victorturytsya@ukr.net*

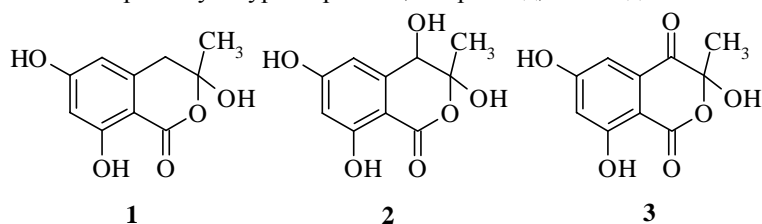
Систематизовано літературні дані щодо поширення в природі й біологічної активності ізокумаринів та їхніх 3,4-дигідроаналогів. Продемонстровано, що ізокумарини є поширеними в природі, зокрема, їх виділяють з великої кількості об'єктів – бактерій, грибів, рослин. Вони виявляють широкий спектр біологічної дії, як природні ізокумарини, так і їхні синтетичні аналоги.

Ключові слова: ізокумарини, дигідроізокумарини, біологічна активність.

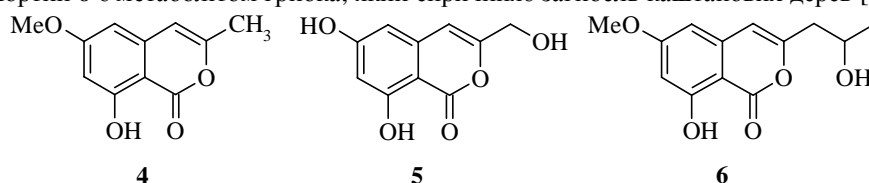
Ізокумарини досить поширені в природі. Їхніми джерелами є мікроорганізми, рослини, комахи. Завдяки розвитку процедур виділення та структурного аналізу вдалося ідентифікувати багато сполук та провести їхній синтез [1]. У праці, опублікованій 1986 р., Р. Гілл навів понад 160 природних ізокумаринів. З того часу цей список суттєво збільшився. Тому ми спробували систематизувати ізокумарини за їхньою активністю та природним походженням.

Чимало ізокумаринів мають мікробіологічне походження: їх виділяли з грибків, грибів, лишайників тощо. Більшість з них виявляє фітотоксичну дію проти представників конкурентних видів [2]. Наприклад, деякі 6,8-дигідроксиізокумарини та їхні 3,4-дигідроаналогі є метаболітами фітопатогенних грибків.

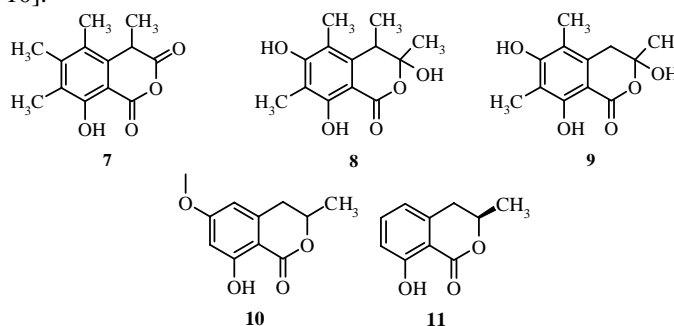
Автори праць [3–6] вважають гідроксидигідроізокумарини **1–3** імовірними фітотоксинами, які виробляють грибки *Ceratocystis ulmi* і які, на їхню думку, відповідальні за хвороби культурних рослин, наприклад, голландських в'язів:



Метоксиізокумарин **4** та його гідроксипохідне **5** є метаболітами грибків *Ceratocystis minor*, що спричиняють хвороби ряду південних сосен. Ізокумарин діапортин **6** є метаболітом грибка, який спричиняє загибель каштанових дерев [7, 8]:

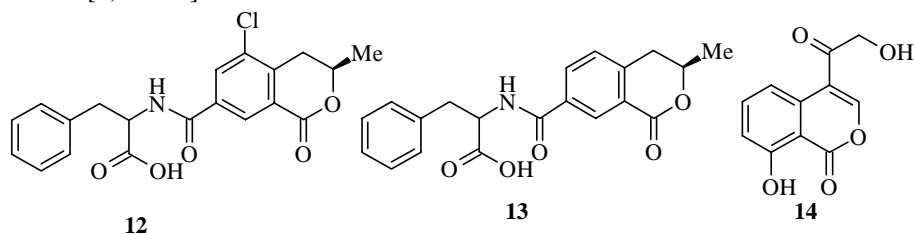


Склерин **7**, склеротинін А **8** та В **9** виявляють ефект регуляторів росту рослин [5, 9, 10]:



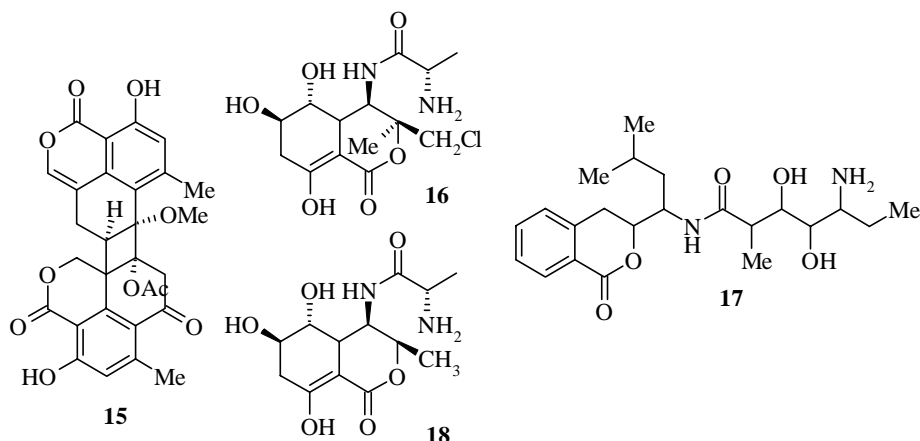
Цікавим є 6-метоксимелеїн **10**. Досі тривають суперечки стосовно його ролі й джерел виникнення. Він є метаболітом деяких грибків [11, 12], а також зафіксовано його накопичення в моркві в разі інфікування грибками та під впливом хімічних “стресів” [13, 14]. Синтетичний попередник **10** – мелеїн **11** – спричиняє пригнічення розвитку зернових паростків. Його також знайдено в деяких комах. Мелеїн **11** виявлений у захисних секретях деяких австралійських термітів та в мурахах. Він також зумовлює забарвлення самців деяких видів фруктової молі. Є припущення щодо активності мелеїну в подразниках та феромонах [1].

Деякі ізокумарини токсичні для людини. Охратоксин А **12** та В **13** є нефратоксичними і непатотоксичними метаболітами деяких грибків виду *Aspergillus* та *Penicillium* [1, 2]. Охратоксин А є інгібітором у синтезі протеїну [1]. Оспонол **14** інгібує допамін- β -гідроксилазу, чим спричиняє складні шкірні висипи, бронхіти і пневмонії [1, 15–18].



Багато ізокумаринів мають позитивну дію на організм людини. Зокрема, 3,3-дизаміщені-3,4-дигідроізокумарини виявляють діуретичну та антигіпертензивну активність [19, 20]. Автори цих патентів пропонують також виробництво транквілізаторів на основі 3-(піридин-2-3-(*R*-феніл)-5-(6-, або 8-)-*R*¹-3,4-дигідроізокумаринів (де *R* та *R*¹ = H, F, Cl, Br) [21].

Для ізокумарину дуклауксину **15** описано протипухлинну активність. Аналоги бактоболіну А **16** мають протилейкемічну активність, а сама сполука **16** – антивірусний та протибактеріальний препарат [1]. Бацифелацин **17** та актиноболін **18** мають антибіотичну та антивірусну дію [1, 22].



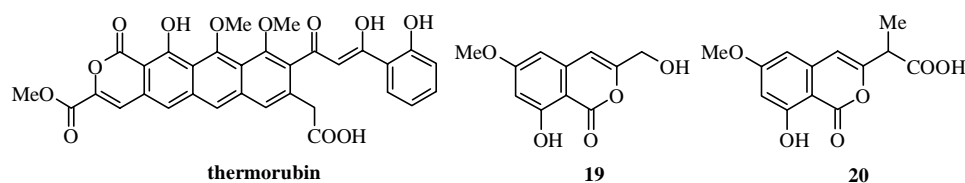
Чималий обсяг робіт стосовно вивчення можливостей інгібування ізокумаринами тих чи інших протеаз живого організму виконаний дослідницькою групою Дж. Поурса [23–30]. Їхні праці присвячені вивченню здатності 7-*R*¹-4-хлороізокумаринів інгібувати серинпротеази, такі як HLE (Human Leukocyte Elastase – лейкоцителастаза людини), лейкоцитпротеаза, ензими коагуляції крові. В організмі людини надлишок HLE призводить до посиленої деструкції еластину та інших тканино-зв'язувальних протеїнів, а також до посиленого руйнування інгібітора α -1-протеази, що спричиняє важкі легеневі хвороби, такі як емфізема. Крім того, з надлишком HLE пов'язані й інші хвороби – синдром респіраторної недостатності, артеріосклероз, псоріаз [23, 24]. На думку цих авторів, ізокумарини є дуже ефективними суїцидними (самознищуваними) інгібіторами протеаз.

Праці [25–27] присвячені способам інгібування серинпротеаз. Результати досліджень засвідчують, що певні типи ізокумаринів цілком придатні для інгібування ензимів коагуляції крові, якими є трипсин специфічні серинпротеази. Надлишок цих ензимів спричиняє тяжке захворювання – внутрішньоваскулярний тромбоз. Інгібувальна здатність різних похідних 7-заміщених-4-хлоро-3-алкоксиізокумаринів стосовно серинпротеаз, цистеїнпротеаз, аспартилпротеаз, 20S-протеасом та амлідних пептидів явно залежить від природи замісника, який перебуває в положенні 7 ізокумаринового ядра [23–32].

Чималий ряд ізокумаринів виділений з культури *Bacillus pumilus* AI-77, які виявляють антибактеріальну та гастрозахисну активність проти стресових виразок [33–36].

У природі 3-арилізокумарини та їхні 3,4-дигідроаналоги є досить поширеними та мають широкий спектр біологічної дії [37–40]. Наприклад, філодульцин (3-(3-гідрокси-4-метоксифеніл)-3,4-дигідроізокумарин) є солодким компонентом, знайденим у листках гортензії, який у 1 000 разів солодший від сахарози [37, 38]. Ця ж сполука виявляє також антигрибкову дію. Автори [39] зазначили, що деякі 3-арилізокумарини та асиметричні 3,4-дизаміщені ізокумарини виявили цитотоксичну активність проти людських ракових пухлин *in vitro*. Автори [40] виділили природний 3-фенілізокумарин, проте помітної біологічної активності його не зафіксували.

У працях [41–42] розглянуто терморубін – потенційну антибіотичну речовину, яку виробляють термофільні грибки *Thermoactinomyces antibioticus*. Механізм дії терморубіну полягає в інгібуванні синтезу протеїну на рівні трансляції, не зачіпаючи синтезів ДНК та РНК.



Описано синтез природних ізокумаринів цитогенін **19** та NM-3 **20** [43]. Цитогенін був виділений 1990 р., він виявив антипухлинну дію проти карциноми Ерліха. Відповідно, NM-3 – низькотоксичний, антиангіогенний препарат, який також має протиартритну дію та є добрим препаратом для протипухлинної терапії в комбінації з опроміненням.

З коренів *Polygonum hydropiper* виділено ізокумарин полігонолід (3,4-диметил-6-метокси-8-гідроксіізокумарин), який інгібує оборотну пасивну реакцію Артуса та виявляє протизапальну активність [44].

Хімічна деградація та спектральні дослідження тороміцину – антибіотика, виділеного з *Streptomyces collinus*, засвідчили, що він є поліциклічною ароматичною сполукою, яка має С-глікозидну групу біля С-4, вінільну групу біля С-8, дві метоксильні групи біля С-10 та С-12 і фенольну гідроксильну групу біля С-1 у молекулі 6-оксо-6*H*-бензо[*d*]нафто[1,2-*b*]пірану [45].

Одержано ряд 3- та 4-спірозаміщених ізокумаринів, які виявляють безпечну дію [46–48]. Дослідження засвідчили [47, 48], що деякі спіроізокумарини інгібують вивільнення гістаміну з щурячих преторіальних пухлинних клітин.

Деякі аміди ізокумарин-4-карбонової кислоти виявляють безпечну, протизапальну, жарознижувальну активність, а також впливають на центральну нервову систему [49].

З культур *Hydrangeae Dulcis Folium* виділено шість нових антимікробних, щодо оральних бактерій, та антиалергенних речовин – танбергіноли А, В, С, D, Е, F. Антиалергенна активність цих речовин *in vitro* вища, ніж у філодульцину та гідрангенолу [50–52].

1. Hill R. A. Naturally occurring isocoumarins // *Forsch. Chem. Naturst.* 1986. Vol. 49. P. 1–78.
2. Hallock Y. F., Clardy J., Kenfield D. S., Strobel G. De-*o*-methyl-diaporthin, a phytotoxin from *Drechslera Siccans* // *Phytochem.* 1988. Vol. 27. N 10. P. 3123–3126.
3. Claydon N., Grove J. F., Hoshen M. Phenolic metabolic products of *Ceratocystis ulmi* // *Chem. and Ind.* 1974. P. 344–348.
4. Claydon N., Grove J. F., Hoshen M. Phenolic metabolic products of *Ceratocystis ulmi* // *Phytochem.* 1974. Vol. 13. N 11. P. 2567–2571.
5. Hemingway R. W., McGraw G. W., Barras S. J. Polyphenols in *Ceratocystis minor* infected *Pinus taeda*: fungal metabolites, phloem and xylem phenols // *J. Agric. Food Chem.* 1977. Vol. 25. N 1 P. 171–175.
6. Kameda K., Aoki H., Tanaka H., Namiki N. Metabolites of *Alternaria kikuchiana*, a phytopathogenic fungus of Japanese pear // *Agric. Biol. Chem.* 1973. Vol. 37. P. 2137–2146.
7. Hardegger E., Rieder W., Walser A., Kugler F. Structure of the diaporthins and synthesis of diaporthic acid // *Helv. Chim. Acta* 1966. Vol. 49. P. 1283–1286.
8. Kendall J. K., Fisher T. H. An improved synthesis of 6,8-dimethoxy-3-methylisocoumarin, a fungal metabolite precursor // *J. Org. Chem.* 1989. Vol. 54. N 17. P. 4218–4220.
9. Sassa T., Aoki H., Namiki N., Munakata K. Isolation and structures of sclerotinins A and B // *Agric. Biol. Chem.* 1968. Vol. 32. P. 1432–1436.
10. Satomura Y., Sato A. Isolation and physiological activity of sclerin, a metabolite of *Sclerotinia* fungus // *Agric. Biol. Chem.* 1965. Vol. 29. P. 337–344.
11. Dunn A. W., Johnstone R. A. W., King T. J. et. al. Structures of C25 compounds from *Aspergillus varicolor* // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* 1979. P. 2113–2117.
12. McGahret W. J., Mitscher L. A. Dihydroisocoumarins from a *Sporormia* fungus // *J. Org. Chem.* 1968. Vol. 33. N 4. P. 1577–1580.
13. Talkott S. T., Howard L. R. Chemical and sensory quality of processed carrot puree as influenced by stress-induced phenolic compounds // *J. Agric. Food Chem.* 1999. Vol. 47. N 4. P. 1362–1366.
14. Talkott S. T., Howard L. R. Determination and distribution of 6-methoxymellein in fresh and processed carrot puree by a rapid spectrophotometric assay // *J. Agric. Food Chem.* 1999. Vol. 47, N 8. P. 3237–3242.
15. Bhide B. H., Gupta V. P. Isocoumarins. Part I. Synthesis of 5,6,7-trimethoxyisocoumarin and a novel synthesis of Kigelin // *Indian J. Chem.* 1977. Vol. 15. N 1. P. 512–516.
16. Kovacs T., Sonnenbichler I., Sonnenbichler J. Total synthesis of the toxin oosponol and of structural analogues and investigation of their antibiotic activities // *Liebigs Ann., Recl.* 1997. N 4. P. 773–778.
17. Kovacs T., Sonnenbichler J. Secondary fungal metabolites and their biological activity, VIII. Partial synthesis of oosponol, an antifungal isocoumarin // *Liebigs Ann. Org. Bioorg. Chem.* 1997. N 1. P. 211–212.
18. Sonnenbichler J., Sonnenbichler I., Schwarz D. Biosynthesis of oosponol and oospolglycol elucidated by ¹³C NMR // *Phytochem.* 1997. Vol. 44. N 2. P. 267–270.

19. Патент 1674337 АНГЛ., кл. C2C (C07d7/40 A61K 27/00) Aminoalkylisochromans and isocoumarins / W. J. Haulihan, J. Nadelson. N 1374337 заявл. 14.03.1972; опубл. 20.11.1974
20. Патент 3880885 США, кл. 260-343.2R (C07d7/24). Tertiary aminoethylisochromans and isocoumarins / W. J. Haulihan, J. Nadelson. N 232614; заявл. 07.05.1972; опубл. 29.04.1975.
21. Патент 3824244 США, кл. 260-295.F (C07d71/34) 3-(4-Halophenyl)-3-(2-pyridyl)-3,4-dihydroisocoumarins / W. J. Haulihan, J. Nadelson. N 246352; заявл. 21.04.1972; опубл. 16.07.1974.
22. *Antosz F. J., Nelson D. B.* The structure and chemistry of actinobolin // J. Am. Chem. Soc. 1970. Vol. 92. N 16. P. 4933–4942.
23. *Kerrigan J. E., Oleksyszyn J., Kam C.-M.* et al. Mechanism-based isocoumarin inhibitors for human leukocyte elastase. Effect of the 7-amino substituent and 3-alkoxy group in 3-alkoxy-7-amino-4-chloroisocoumarins on inhibitory potency // J. Med. Chem. 1995. Vol. 38. N 3. P. 544–552.
24. *Hernandez M. A., Powers J. S., Glinski J.* Effect of the 7-amino substituent on inhibitory potency of mechanism-based isocoumarin inhibitors for porcine pancreatic and human neutrophil elastases: a 1.85 Å X-ray structure of the complex between porcine pancreatic elastase and 7-[(N-tosylphenylalanyl)amino]-4-chloro-3-methoxyisocoumarin // J. Med. Chem. 1992. Vol. 35. N 6. P. 1121–1129.
25. *Kam C.-M., Fujikawa K., Powers J. C.* Mechanism-based isocoumarin inhibitors for trypsin and blood coagulation serine proteases: new anticoagulants // Biochemistry 1988. Vol. 27. N 7. P. 2547–2557.
26. *Kam C.-M., Kerrigan J. E., Plaskon R. R.* et al. Mechanism-based isocoumarin inhibitors for blood coagulation serine proteases. Effect of the 7-substituent in 7-amino-4-chloro-3-(isothioureidoalkoxy)isocoumarins on inhibitory and anticoagulant potency // J. Med. Chem. 1994. Vol. 37. N 9. P. 1298–1306.
27. *Kam C.-M., Copher J. C., Powers J. C.* Mechanism-based isocoumarin inhibitors for trypsin-like serine proteases involved in blood coagulation // J. Am. Chem. Soc. 1987. Vol. 109. N 16. P. 5044–5045.
28. Патент 4596822 США, кл. A61 K31/35 C12N9/99 Heterocyclic inhibitors of serine protease / J. C. Powers. N 642995; заявл. 20.08.1984; опубл. 24.06.1986.
29. Патент 4845242 США, кл. C07D311/76 Isocoumarins with basic substituents as serine proteases inhibitors, anticoagulants and antiinflammatory agents / J. C. Powers, C.-M. Kam. N 07/043647; заявл. 28.04.1987; опубл. 04.07.1989.
30. *Kerrigan J. E., Powers J. C., VanDerveer D.* 4-Chloro-7-(iodoacetyl)amino-3-methoxyisocoumarin // Acta Crystallogr. Sect. C. Cryst. Struct. Commun. 1996. Vol. 52, Is/ 2. P. 451–453.
31. *Bihel F., Quelever G., Lelouard H.* et al. Synthesis of new 3-alkoxy-7-amino-4-chloroisocoumarin derivatives as new β -amyloid peptide production inhibitors and their activity on various classes of protease // Bioorg. Med. Chem. 2003. Vol. 11. N 14. P. 3141–3152.
32. *Chow M., Edgar F., Bode W.* et al. The 2,2-angstrom resolution X-ray crystal structure of the complex of trypsin inhibited by 4-chloro-3-ethoxy-7-guanidinoisocoumarin. A proposed model of the thrombin-inhibitor complex // J. Am. Chem. Soc. 1990. Vol. 112. N 21. P. 7783–7789.

33. *Shimojima Y., Hayashi H., Ooka T., Shibukawa M.* Studies on AI-77-S, microbial products with pharmacological activity. Structure and the chemical nature of AI-77-S // *Tetrahedron Lett.* 1982. Vol. 23. N 51. P. 5435–5438.
34. *Shimojima Y., Hayashi H., Ooka T., Shibukawa M.* Studies on AI-77-S, microbial products with gastroprotective activity. Structures and the chemical nature of AI-77-S // *Tetrahedron* 1984. Vol. 40. N 13. P. 2519–2527.
35. *Hamada Y., Kawai A., Kohno Y.* et al. Stereoselective total synthesis of AI-77-B, a gastroprotective substance from *Bacillus pumilus* // *J. Am. Chem. Soc.* 1989. Vol. 111. N 4. P. 1524–1525.
36. *Iton J., Shomura T., Omotm T.* et al. Isolation, physio-chemical properties and biological activity of aminocoumarins produced by *Bacillus pumilus* // *Agric. Biol. Chem.* 1982. Vol. 46. N 2. P. 1255–1259.
37. *Dick W. E. jr.* Structure-taste correlation for flavans and flavones conformationally equivalent to phyllo dulcin // *Agric. Food Chem.* 1981. Vol. 29. N 1. P. 305–310.
38. *Ramacciotti A., Fiaschi R., Napolitano E.* Highly enantioselective synthesis of natural phyllo dulcin // *J. Org. Chem.* 1996. Vol. 61. N 16. P. 5371–5374.
39. *Rossi R., Carpita A., Bellina F.* et al. Synthesis of 3-arylisocoumarins, including thurnberginols A and B, unsymmetrical 3,4-disubstituted isocoumarins and 3-ylidene phthalides via iodolactonization of methyl 2-nylbenzoates ar the corresponding carboxylic acids // *Tetrahedron.* 2003. Vol. 59. N 12. P. 2067–2081.
40. *Cherubala R., Guggisberg A., Hessel M., Schmid H.* Notiz über das natürliche auftreten von 3-phenylisocoumarin // *Helv. chim. acta.* 1974. Bd. 57. N 4. S. 1096–1097.
41. *Hamson R., Marinelli E. R.* Thermorubin 3. Synthesis of novel tetralone and isocoumarin synthons as C-D ring precursors to thermorubin: an unmasking procedure for a latent α -pyrone ring // *J. Org. Chem.* 1986. Vol. 51. N 20. P. 3911–3913.
42. *Turconi M., Depadi A., Ferrari D.* et al. Synthesis and structure determination of some derivatives of antibiotic thermorubin // *Tetrahedron.* 1986. Vol. 42. N 2. P. 727–733.
43. *Yuan H., Junker B., Helquist D., Tailor R. E.* Synthesis of anti-angiogenesis isocoumarins // *Curr. Org. Synth.* 2004. Vol. 1. N 1. P. 1–9.
44. *Furuta T., Fukuyama Y., Asakawa Y.* Polygonolide, an isocoumarin from polygonum hydropiper possessing anti-inflammatory activity // *Phytochem.* 1986. Vol. 25. N 2. P. 517–520.
45. *Horii S., Fukase H., Mizuta E.* et al. Chemistry of toromycin // *Chem. Pharm. Bull.* 1980. Vol. 28. N 12. P. 3601–3611.
46. *Hashigaki K., Hiramatsu K., Yamato M., Tasaka K.* Synthesis and structure-activity relationship of spiro(isochroman-piperidine) analogs for inhibition of histamine release. IV // *Chem. Pharm. Bull.* 1984. Vol. 32. N 9. P. 3561–3568.
47. *Yamato M., Hashigaki K., Ikeda M.* et al. Synthesis and biological activity of spiro(isocoumarin-piperidines) and related compounds. I // *Chem. Pharm. Bull.* 1981. Vol. 29. N 2. P. 402–405.
48. *Yamato M., Hashigaki K., Tsutsumi A., Tasaka K.* Synthesis and structure-activity relationship of spiro(isochroman-piperidine) analogs for inhibition of histamine release. II // *Chem. Pharm. Bull.* 1981. Vol. 29. N 12. P. 3494–3498.

49. *Santagati N. A., Bousquet E., Tirendi S.* et al. Research on isoquinoline derivatives. V. Synthesis and pharmacological evaluation of a series of amidic derivatives of isoquinolin and isocoumarin carboxylic acids // *Farmaco*. 1993. Vol. 48. N 1. P. 21–30.
50. *Yoshikawa M., Shimada H., Yagi N.* et al. Development of bioactive functions in *Hydrangeae Dulcis Folium*. VI. Syntheses of thunberginols A and F and their 3'-deoxy-derivatives using regiospecific lactonization of stilbene carboxylic acid. Structures and inhibitory activity on histamine release of hydramacrophyllols A and B // *Chem. Pharm. Bull.* 1996. Vol. 44. N 10. P. 1890–1898.
51. *Yoshikawa M., Uchida E., Chatani N.* et al. Thunberginols A, B, and F, new antiallergic and antimicrobial principles from *Hydrangeae Dulcis Folium* // *Chem. Pharm. Bull.* 1992. Vol. 40. N 11. P. 3121–3123.
52. *Matsuda H., Shimoda H., Yoshikawa M.* Structure-requirements of isocoumarins, phthalides, and stilbenes from *Hydrangeae Dulcis Folium* for inhibitory activity on histamine release from Rat Peritoneal Mast Cells // *Bioorg. Med. Chem.* 1999. Vol. 7. N 7. P. 1445–1450.

**ISOCOUMARINS AND 3,4-DIHYDROISOCOUMARINS.
NATURALLY OCCURANCE AND BIOLOGICAL ACTIVITY
(short review)**

V. Turytsya

*Ivan Franko National University of Lviv,
Kyryla & Meofdiya Str., 6, UA-79005 Lviv, Ukraine,
e-mail: victorturytsya@ukr.net*

Various data on naturally occurring isocoumarin derivatives and its biological activity are presented in this paper. This class of aromatic lactones are of considerable interest because of their natural occurrence and a wide range of pharmacological activities such as antifungal, anti-inflammatory, antimicrobial, phytotoxic, cytotoxic, and other effects.

The angiogenesis inhibitor NM-3 which belongs to this class is presently undergoing phase-II clinical trials. NM-3, an analogue of natural product cytogenin, inhibited the growth of human endothelial cells in culture and tumor angiogenesis in human tumor xenograft models. Significant reductions in mean tumor volume were observed in animal models when NM-3 was administered in combination with other chemotherapeutic agents or radiation, beyond those observed with chemotherapy or radiotherapy alone. Subsequently after discovery of NM-3, angiogenesis has become an active area of pharmaceutical research.

Some isocoumarin-containing polyphenols were mainly isolated from plants like *Shorea leprosula* and *Caesalpinia digyna*.

Thunberginols, isolated from *Hydrangea Dulcis Folium*, the fermented and dried leaves of *Hydrangeamacrophylla Seringe var. thunbergii* Makino showed antidiabetic properties.

A naphthopyranone dimer, named planifolin showed cytotoxic as well as mutagenic activities. Some isocoumarins isolated from *Microdochium bolleyi*, an endophytic fungus from *Fagonia cretica* (a herbaceous plant of the semiarid coastal regions of Gomera) have shown good antifungal, antibacterial, and antialgal activities against *Microbotryum violaceum*, *Escherichia coli*, *Bacillus megaterium*, and *Chlorella fusca*.

Among bromo substituted dihydroisocoumarins were reported to be active when tested for antibacterial and antifungal activity.

Key words: isocoumarins, dihydroisocoumarins, biological activity

Стаття надійшла до редколегії 31.10.2014

Прийнята до друку 30.12.2014