

А. С. Тихомиров^{1,2}, А. Е. Щекотихин^{1,2*}, Ю. Н. Лузиков¹,
А. М. Королев¹, М. Н. Преображенская¹

ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ 5,12-НАФТАЦЕНХИНОНА

12*. СИНТЕЗ 2-ЗАМЕЩЁННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 4,11-ДИМЕТОКСИ-5,10-ДИОКСОАНТРА[2,3-*b*]ФУРАН-3-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Проведена оптимизация синтеза антрафурандионов, позволившая за счёт защиты гидроксигрупп исходного 2,3-дибромхинизарина синтезировать серию 2-замещённых производных 4,11-диметокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-3-карбонových кислот, которые ранее были недоступны. В отличие от большинства аналогов, синтез эфира 4,11-диметокси-2-(трифторметил)-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты лучше проводить из 2,3-дибромхинизарина с последующим метилированием гидроксигрупп. Выявлена низкая устойчивость гетероциклического ядра этого эфира к действию щелочей, которая вместе с побочным дезацетилированием интермедиата, вероятно, являются основными причинами его низкого выхода на стадии гетероциклизации.

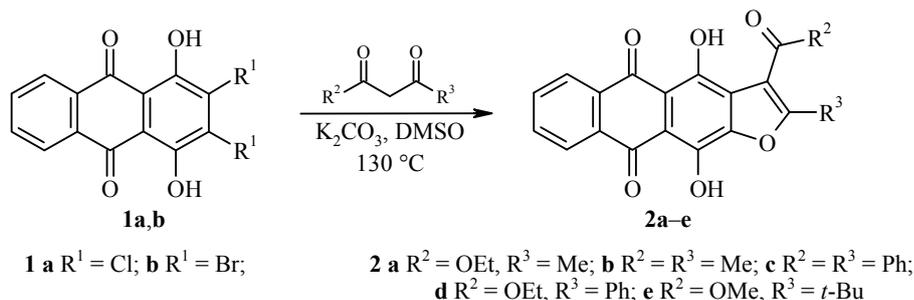
Ключевые слова: 4,11-диметокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-3-карбонové кислоты, гетероциклизация.

Гетаренантрацендионы – перспективный класс соединений для поиска новых биологически активных веществ [2]. Так, в ряду производных линейного фураноантрахинона (антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона) получены высокоактивные ингибиторы топоизомеразы I, способные блокировать рост опухолевых клеток с активированными механизмами множественной лекарственной устойчивости [3]. Для дальнейшего поиска потенциальных противоопухолевых соединений нами разработаны схемы синтеза некоторых 4,11-диметоксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов [1, 4, 5]. Однако применимость этих схем для диверсификации заместителей в положении 2 фуранового цикла, необходимой для выявления закономерностей структура – биологическая активность, ограничена.

Ранее для получения производных фуранохинизарина М. В. Гореликом предложен оригинальный метод гетероциклизации, основанный на конденсации 2,3-дихлорхинизарина (**1a**) с β-дикарбонильными соединениями [6]. Позднее аналогичная методика была апробирована для синтеза 2-замещённых бензофуран-3-карбоксилатов [7]. Хотя метод, разработанный Гореликом, имеет явные достоинства (доступность исходных реагентов и небольшое число стадий синтеза целевых антрафурандионов), при получении ряда производных фуранохинизарина были выявлены ограничения этого метода. Важнейшим фактором, лимитирующим возможности введения функциональных групп в гетероциклическое ядро антрафурандионов и влияющим на их выход, является структура β-дикарбонильных соединений, которые используются для гетероциклизации. Так, в реакции 2,3-дихлорхинизарина (**1a**) с ацетоуксусным эфиром, ацетилацетоном или бензоилацетофеноном целевые производные фуранохинизарина – дионы **2a–c** получены с хорошими выходами

* Сообщение 11 см. [1].

(58–91%) [6], в то время как при использовании эфиров β -кетокислот с объёмными заместителями (бензоилуксусный и пивалоилуксусный эфиры) наблюдается значительное снижение выхода антрафурандионов **2d,e** (14% [6] и 2% [5] соответственно). Замена 2,3-дихлорхинизарина (**1a**) на более реакционно-способный 2,3-дибромхинизарин (**1b**) [8], хотя и позволяет существенно сократить время гетероциклизации (с 2–3 ч до 15–20 мин), всё же не приводит к увеличению выхода труднодоступных антрафурандионов **2d,e**. Кроме того, получить 2-незамещённый аналог эфира антрафуран-3-карбоновой кислоты **2a** реакцией 2,3-дихлор- или 2,3-дибромхинизарина (**1a,b**) с формилуксусным эфиром ($R^2 = OEt$, $R^3 = H$) не удалось [1].



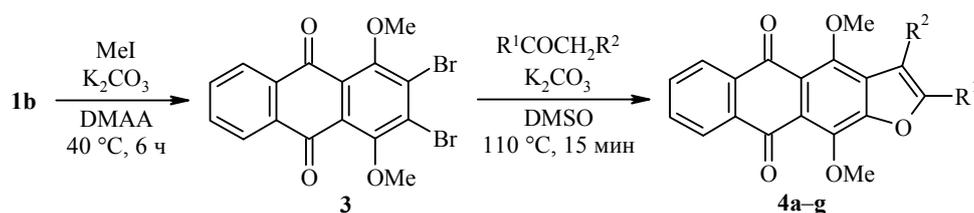
В основе этого метода аннелирования фуранового ядра лежит каскадное превращение, ключевой стадией которого является последовательное нуклеофильное ароматическое замещение двух атомов галогена в молекуле хинизарина **1a,b**. Очевидно, что наличие в производных хинизарина **1a,b** двух гидроксигрупп, ионизируемых в основных условиях, приводит к снижению реакционной способности субстрата в реакции гетероциклизации за счёт дестабилизации интермедиатных комплексов Мейзенгеймера. Кроме того, ионизация гидроксигрупп может являться причиной снижения выхода линейных антрафурандионов за счёт увеличения доли конкурентных реакций, приводящих, например, к образованию ангулярных аналогов [5, 6].

Поэтому нами исследованы возможности увеличения синтетического потенциала гетероциклизации линейных антрафурандионов по методу Горелика путём защиты гидроксигрупп субстрата. Предварительная трансформация гидроксигрупп исходных хинизаринов **1a,b** в алкоксигруппы может не только повысить выходы целевых антрафурандионов, но и упростить выделение и очистку за счёт их лучшей растворимости в органических растворителях. Кроме того, следует отметить, что алкоксиантрафурандионы являются удобными полупродуктами для получения других производных антрафурандионов, поскольку они легко могут быть трансформированы в гидрокси- или аминопроизводные [3, 5].

В качестве исходного соединения для аннелирования гетероциклического ядра нами было выбрано ранее неопищенное *O,O'*-диметильное производное 2,3-дибромхинизарина **3**, полученное алкилированием хинизарина **1b** метилиодидом в присутствии поташа в *N,N*-диметилацетамиде (ДМАА, DMAA).

Первоначально мы исследовали циклизацию дибромиды **3** с ацетоуксусным эфиром в линейный антрафурандион **4a**. В результате оптимизации условий гетероциклизации было найдено, что наибольший выход (72%) целевого этил-2-метил-4,11-диметокси-5,10-диоксо-5,10-дигидроантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоксилата (**4a**) получен при взаимодействии антрахинона **3** с ацетоуксусным эфиром в присутствии K_2CO_3 в ДМСО при 110 °С. Таким образом, защита

гидроксигрупп субстрата позволяет снизить температуру, даёт увеличение выхода (на 14%) целевого антрафурандиона и позволяет упростить его выделение и очистку.



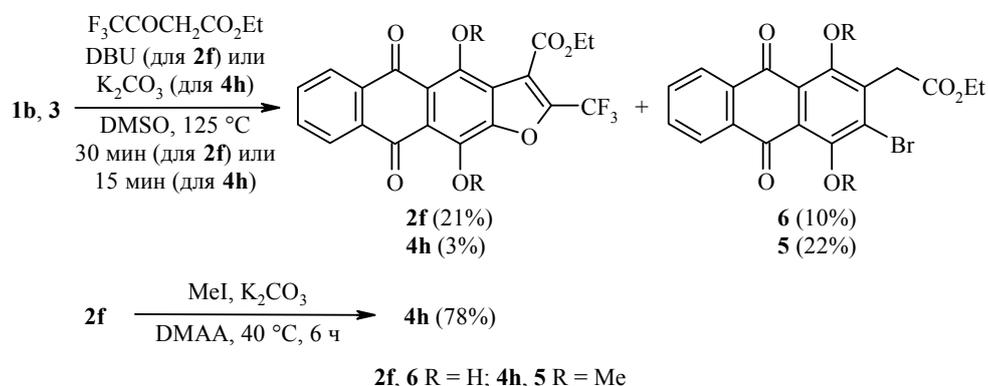
4 a R¹ = Me, R² = CO₂Et (72%); **b** R¹ = Ph, R² = CO₂Et (40%); **c** R¹ = *t*-Bu, R² = CO₂Me (16%);
d R¹ = Ph, R² = CN (45%); **e** R¹ = 3-FC₆H₄, R² = CN (31%); **f** R¹ = 2,4-(MeO)₂C₆H₃, R² = CN (51%);
g R¹ = 2-Py, R² = CN (37%)

На следующем этапе проведена гетероциклизация антрахинона **3** с бензоилуксусным и пивалоилуксусным эфирами, реакция которых с 2,3-дигалогенопроизводными хинизарина **1a,b** протекает с наименьшими выходами антрафурандионов **2d,e** [5, 6]. В условиях, аналогичных условиям синтеза антрафурандиона **4a**, получены производные 2-замещённых 4,11-диметокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновых кислот **4b,c** с выходами, существенно превышающими выходы их дигидроксианалогов **2d,e** из производных хинизарина **1a,b**.

Кроме того, защита гидроксигрупп в антрахиноне **3** позволила провести его циклизацию с β-кетопропионитрилами в линейные 2-арилантрафурандион-3-карбонитрилы **4d-g**. При отсутствии защиты реакция 2,3-дихлорхинизарина **1a** с СН-кислотами, содержащими нитрильную группу, приводит к образованию 2-аминопроизводных ангулярных антрафурандионов уже при комнатной температуре с высокими выходами [9].

Известно, что трифторметильная группа, благодаря ряду уникальных свойств (например молекулярный объем, липофильность и способность к формированию водородных связей), является одним из привилегированных структурных фрагментов в медицинской химии [10–13]. Поэтому введение трифторметильной группы в положение 2 антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов может существенно повлиять как на связывание с клеточными биомишенями, так и на растворимость и внутриклеточное проникновение соединений. Использование для гетероциклизации β-дикарбонильных соединений, содержащих трифторметильную группу, представлялось наиболее простым методом получения 2-трифторметилантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов. Аналогичный метод был успешно использован ранее для получения эфиров 2-(трифторметил)бензофуран-3-карбоновых кислот из пикрилхлорида [14]. Однако взаимодействие дибромидов **3** с 4,4,4-трифторацетоуксусным эфиром протекает значительно хуже, чем с ацетоуксусным эфиром, а целевой этил-4,11-диметокси-5,10-диоксо-2-(трифторметил)-5,10-дигидроантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоксилат (**4h**) при 125 °C получен с выходом лишь 3%. При действии избытка 1,3-дикарбонильного соединения основным продуктом реакции является этил(3-бром-1,4-диметокси-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-ил)-ацетат (**5**), образующийся в результате ретрореакции Кляйзена промежуточного продукта арилирования. Аналогичный продукт дезацилирования был выделен и при использовании ацетоуксусного эфира в случае синтеза бензофуранов [7]. Подбор оснований (K₃PO₄, Cs₂CO₃, NaNH₂, *t*-BuOK) и растворителя (DMAA, ДМФА, толуол, диоксан) для проведения циклизации

с 4,4,4-трифторацетоуксусным эфиром не дал увеличения выхода антрафурандиона **4h**. Провести синтез антрафурандионовой системы циклизацией 1,1,1,5,5,5-гексафторацетилацетона и дибромантрахинона **3** не удалось.

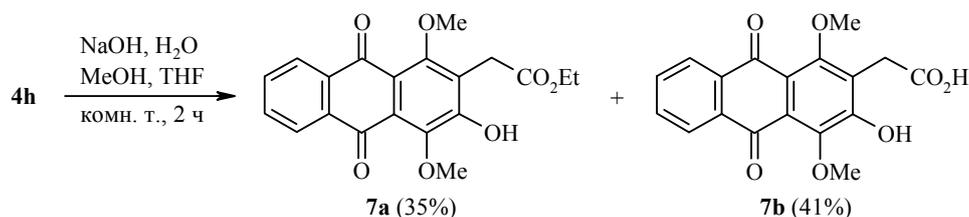


При действии избытка трифторацетоуксусного эфира на 2,3-дибромхинизарин (**1b**) в присутствии K_2CO_3 в ДМСО при 125 °С получен несколько больший выход (12%) линейного 2-(трифторметил)антрафуран-3-карбоксилата **2f**, нежели в случае диметоксипроизводного **3**. При этом основным продуктом (28%) также является дезацилированный интермедиат – этил(3-бром-1,4-дигидрокси-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-ил)ацетат (**6**). В ходе оптимизации условий циклизации антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона **2f** были опробованы такие основания, как K_3PO_4 , Cs_2CO_3 и 1,8-дизабицикло-[5.4.0]ундец-7-ен (ДБУ, DBU). При использовании ДБУ в безводном ДМСО и шестикратного избытка трифторацетоуксусного эфира выход целевого этил-2-(трифторметил)антрафуран-3-карбоксилата **2f** удалось повысить до 21%. Попытки циклизации дибромхинизарина **1b** с 1,1,1,5,5,5-гексафторацетилацетоном в аналогичных условиях оказались неудачными.

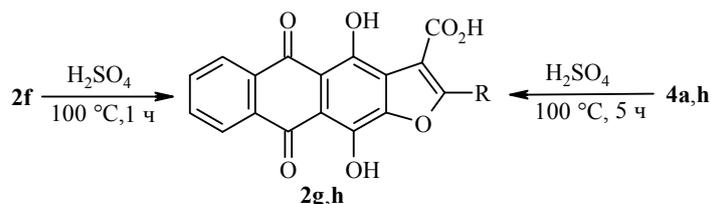
Алкилированием 4,11-дигидроксиантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоксилата **2f** метилиодидом в присутствии K_2CO_3 получено соответствующее *O, O'*-диметильное производное **4h**, которое по физико-химическим и спектральным свойствам оказалось идентичным соединению **4h**, синтезированному из антрахинона **3**. Таким образом, в отличие от большинства производных 4,11-диметокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновых кислот **4a–g**, для синтеза которых предпочтительнее исходить из диметоксиантрахинона **3**, для получения антрафурандиона **4h** лучше использовать циклизацию *O, O'*-незащищённого хинизарина **1b** с последующим метилированием гидроксигрупп антрафурандиона **2f**.

Ранее было показано, что 2-метилантрафуран-3-карбоксилат **4a** легко омыляется при действии щёлочи, давая соответствующую кислоту [8]. В противоположность этому, щелочной гидролиз 2-незамещённого эфира 5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты приводит к раскрытию фуранового цикла с высоким выходом [1]. Подобное раскрытие гетероцикла в ряде случаев наблюдалось при обработке бензофуранов щелочами [15] или *n*-бутиллитием [16]. Обнаружено, что при щелочном гидролизе 2-(трифторметил)антрафуран-3-карбоксилата **4h** в водном метаноле при комнатной температуре, как и в случае 2-незамещённого аналога, также происходит разрушение фуранового цикла. Однако при гидролизе эфира **4h** раскрытие цикла сопровождается отщеплением трифторацетильной группы и из

реакционной смеси были выделены этил(3-гидрокси-1,4-диметокси-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-ил)ацетат (**7a**) и соответствующая кислота **7b**.



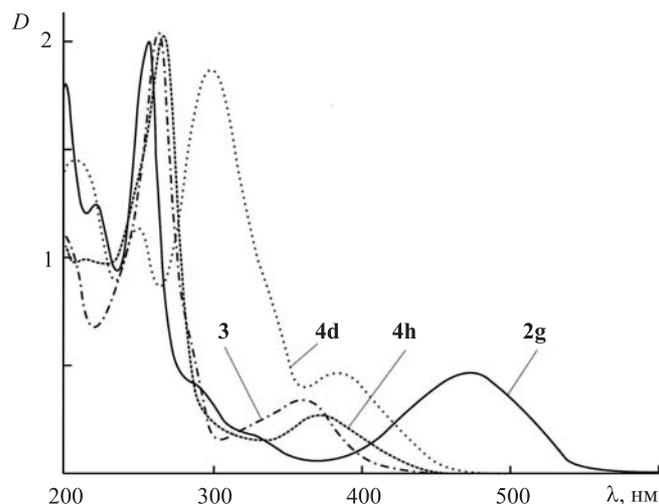
Таким образом, нам не удалось провести щелочной гидролиз эфира **4h** до соответствующей кислоты, однако из этилового эфира 4,11-дигидрокси-5,10-диоксо-2-(трифторметил)-5,10-дигидроантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты (**2f**) при действии концентрированной серной кислоты при 100 °С по методу [6] с высоким выходом получена 4,11-дигидрокси-5,10-диоксо-2-(трифторметил)-5,10-дигидроантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновая кислота (**2g**). При этом эфир **2f**, в противоположность его *O,O'*-диметильному производному **4h**, устойчив к действию щёлочи и не подвергается какой-либо трансформации при многочасовом кипячении со щёлочью в этаноле. Кислотный гидролиз эфиров 4,11-диметоксиантрафуран-3-карбоновых кислот **4a,h** в аналогичных условиях сопровождается деметилированием метоксигрупп и приводит к 2-замещённым 4,11-дигидроксиантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновым кислотам **2h** и **2g** с выходами 92 и 90% соответственно.



2g R = CF₃ (95% из **2f**, 90% из **4h**); **2h** R = Me (92%)

Строение соединений **2f-h**, **3**, **4a-h**, **5**, **6**, **7a,b** подтверждено методами спектроскопии ЯМР и масс-спектрометрии высокого разрешения. Так, в масс-спектрах высокого разрешения полученных соединений зафиксированы пики молекулярных ионов, точная масса которых соответствует расчётным значениям. В спектрах ЯМР ¹H нитрилов **4d-g**, по сравнению со спектрами эфиров антрафурандион-3-карбоновых кислот **4b,c,h**, наблюдается смещение синглетного сигнала 4-метоксигруппы в область слабого поля на 0.2 м. д. Подобное смещение отмечено и для сигналов протонов H-2,6 фенильного заместителя в спектре ЯМР ¹H нитрила **4d** (8.27–8.24 м. д.) по сравнению с аналогичными сигналами в спектре соответствующего эфира **4b** (7.89–7.86 м. д.). Наблюдаемые смещения сигналов в спектрах нитрилов **4d-g**, вероятно, объясняются влиянием магнитной анизотропии нитрильной группы [17]. Наличие трифторметильной группы в этил-4,11-диметокси-2-(трифторметил)антра[2,3-*b*]фуран-3-карбоксилате **4h** подтверждается двумя квадратными сигналами в спектре ЯМР ¹³C при 143.0 м. д. (*J* = 40 Гц) и при 118.0 м. д. (*J* = 271 Гц).

Представлялось интересным исследовать электронные спектры поглощения (ЭСП) полученных новых хромофорных производных антрахинона. Сопоставление ЭСП 1,4-диметоксиантрахинона ($\lambda_{\text{макс}}$ 428 нм [18]) и его 2,3-дибромпроизводного **3** показывает значительное (на 67 нм) гипсохромное



Электронные спектры поглощения соединений **2g**, **3**, **4d**, **h** в этаноле ($8 \cdot 10^{-5}$ М).

смещение длинноволнового максимума (рисунок). Это свидетельствует о значительном стерическом влиянии атомов брома в антрахиноне **3**, приводящем к отклонению от плоскости хромофорной системы и выводу из сопряжения одной или обеих метоксигрупп [19]. Аннелирование фуранового ядра к антрахинону **3** вызывает в ЭСП 2-замещённых производных 4,11-диметокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновых кислот **4a–g** bathochromное смещение длинноволнового максимума поглощения на 15–30 нм. Сравнение спектров 2-(трифторметил)антра[2,3-*b*]фурандиона **4h** и его 2-метильного аналога **4a** ($\lambda_{\text{макс}}$ 381 нм [20]) показывает небольшое снижение интенсивности и гипсохромное смещение длинноволновой полосы (на 12 нм), что согласуется с электроноакцепторным влиянием трифторметильной группы (рисунок). Введение арильного заместителя в положение 2 антрафурандионов вызывает необычно большое bathochromное смещение (на 35–40 нм) хиноидной полосы ($\lambda_{\text{макс}}$ 260 нм) в спектрах производных **4d** (рисунок) и его аналогов **4b, e–g**, что, по-видимому, объясняется появлением новой цепи сопряжения между хиноновой группой и ароматическим циклом, связанным с гетероциклом. Гидролиз эфирной и метоксигрупп производного **4h**, приводящий к 4,11-дигидрокси-5,10-диоксо-2-(трифторметил)-5,10-дигидроантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоте (**2g**), сопровождается существенным bathochromным смещением длинноволнового максимума. Положение этой полосы поглощения ($\lambda_{\text{макс}}$ 480 нм) практически идентично положению длинноволновой полосы в спектрах других производных 4,11-дигидроксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона, однако в ЭСП кислоты **2g** отсутствует характерное "двугорбое" поглощение, наблюдаемое в спектрах других производных фуранохинизарина [20].

Таким образом, в результате введения защитных групп в 2,3-дибромхинизарин и оптимизации условий гетероциклизации синтезирована серия ранее недоступных 2-замещённых производных 5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновых кислот. Кроме того, обнаружена высокая нестабильность гетероциклического ядра эфира 4,11-диметокси-2-(трифторметил)антра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты в основной среде, которая вместе с выявленным побочным дезацетилированием интермедиата при его образовании являются основными причинами низкого выхода эфира на стадии гетероциклизации. В противоположность этому, эфир с гидроксигруппами в положениях 4 и 11

оказался устойчивым к действию щёлочи, вероятно, за счёт ионизации гидроксигрупп в основных условиях, которая приводит к увеличению электронной плотности в сопряжённой системе, включающей гетероциклическое ядро и этоксикарбонильную группу.

Полученные производные 2-замещённых 4,11-диметокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновых кислот перспективны для дальнейшей модификации с целью поиска новых биологически активных соединений и выявления закономерностей структура–активность в ряду антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ЭСП записаны на спектрометре Hitachi-U2000 в этаноле. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометре Varian VXR-400 (400 и 100 МГц соответственно) в DMSO-d_6 (соединения **2g,h**) или CDCl_3 (остальные соединения), внутренний стандарт ТМС. Отнесение сигналов в спектрах ЯМР ^{13}C проведено с помощью метода АРТ (Attached Proton Test). Масс-спектры высокого разрешения зарегистрированы на спектрометре micrOTOF-Q II (Bruker Daltonics GmbH), ионизация электро-распылением, с прямым вводом растворов образцов (0.1 мг/мл) в смеси $\text{MeCN}:\text{HCOOH}$, 2000:1. Точность измерений 0.25–0.38 м. д. в интервале масс 118.086255–2721.894829. Положительно и отрицательно заряженные ионы определены в следующих условиях: напряжение на капилляре 4 кВ, давление азота в небулайзере 0.4 бар, скорость потока осушающего газа 4 л/мин, температура источника 180 °С. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений проводили методом ТСХ на пластинах Silica Gel 60 F_{254} (Merck). Препаративная хроматография соединений проведена на силикагеле марки Merck 60.

2,3-Дибром-1,4-диметоксиантрацен-9,10-дион (3). Смесь 2.00 г (5 ммоль) 2,3-дибромхинизарина (**1b**) [8], 1.56 мл (25 ммоль) MeI и 3.46 г (25 ммоль) безводного K_2CO_3 в 60 мл ДМАА перемешивают при 40 °С в течение 6 ч. Реакционную смесь выливают в воду и добавляют 5% водный раствор HCl до pH 5. Выпавший осадок отфильтровывают, тщательно промывают водой и сушат. Остаток перекристаллизовывают из смеси PhMe –гексан, 5:1. Выход 1.81 г (85%). Жёлтые кристаллы. Т. пл. 231–233 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 8.18–8.16 (2H, м, H-5,8); 7.77–7.75 (2H, м, H-6,7); 4.00 (6H, с, 2OCH_3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 181.8 (C=O); 154.8 (C–O); 134.0 (CH); 133.7*; 131.9; 126.8 (CH); 126.7; 62.1 (OCH_3). Найдено, m/z : 424.9018 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{Br}_2\text{O}_4$. Вычислено, m/z : 424.9019.

Этиловый эфир 2-метил-4,11-диметокси-5,10-диоксо-5,10-дигидроантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты (4a). Смесь 200 мг (0.45 ммоль) 2,3-дибром-1,4-диметоксиантрахинона (**3**), 125 мг (0.90 ммоль) безводного K_2CO_3 и 0.115 мл (0.90 ммоль) ацетоуксусного эфира в 5 мл ДМСО перемешивают при 110 °С в течение 15 мин. Реакционную смесь выливают в воду, добавляют 5% водный раствор HCl до pH 6, экстрагируют продукт тёплым PhMe , экстракт промывают H_2O , сушат и упаривают. Остаток очищают колоночной хроматографией (элюент $\text{PhMe}:\text{EtOAc}$, 10:0 → 6:1) и перекристаллизовывают из смеси PhMe –гексан, 3:1. Выход 128 мг (72%). Жёлтые кристаллы. Т. пл. 110–112 °С (т. пл. 110–112 °С (PhMe) [5]). Найдено, m/z : 395.1104 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{O}_7$. Вычислено, m/z : 395.1125.

Этиловый эфир 4,11-диметокси-5,10-диоксо-2-фенил-5,10-дигидроантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты (4b) синтезируют из 2,3-дибром-1,4-диметоксиантрахинона (**3**) и этилбензоилацетата аналогично соединению **4a**. Выход 82 мг (40%). Жёлтые кристаллы. Т. пл. 184–186 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 8.21–8.18 (2H, м, H-6,9); 7.89–7.86 (2H, м, H-2,6 Ph); 7.74–7.72 (2H, м, H-7,8); 7.52–7.50 (3H, м, H-3,4,5 Ph); 4.49 (2H, к, $J = 7.1$, OCH_2CH_3); 4.32 (3H, с, OCH_3); 4.02 (3H, с, OCH_3); 1.40 (3H, т, $J = 7.1$, OCH_2CH_3). Найдено, m/z : 457.1302 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{O}_7$. Вычислено, m/z : 457.1282.

* Здесь и далее в спектрах ЯМР ^{13}C все сигналы без отнесений принадлежат четвертичным атомам углерода.

Метилловый эфир 2-трет-бутил-4,11-диметокси-5,10-диоксо-5,10-дигидроантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты (4с) синтезируют из 2,3-дибром-1,4-диметоксиантрахинона (3) и метилпивалоилацетата аналогично соединению 4а. Выход 30 мг (16%). Жёлтые кристаллы. Т. пл. 86–88 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 8.20–8.17 (2H, м, H-6,9); 7.72–7.70 (2H, м, H-7,8); 4.26 (3H, с, OCH₃); 3.96 (3H, с, OCH₃); 3.94 (3H, с, OCH₃); 1.44 (9H, с, C(CH₃)₃). Найдено, *m/z*: 423.1415 [M+H]⁺. C₂₄H₂₃O₇. Вычислено, *m/z*: 423.1438.

4,11-Диметокси-5,10-диоксо-2-фенил-5,10-дигидроантра[2,3-*b*]фуран-3-карбонитрил (4d) синтезируют из 2,3-дибром-1,4-диметоксиантрахинона (3) и бензоил-ацетонитрила аналогично соединению 4а. Выход 83 мг (45%). Жёлтые кристаллы. Т. пл. 259–261 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 8.27–8.24 (2H, м, H-2,6 Ph); 8.22–8.19 (2H, м, H-6,9); 7.76–7.74 (2H, м, H-7,8); 7.61–7.59 (3H, м, H-3,4,5 Ph); 4.33 (3H, с, OCH₃); 4.19 (3H, с, OCH₃). Найдено, *m/z*: 410.1051 [M+H]⁺. C₂₅H₁₆NO₅. Вычислено, *m/z*: 410.1023.

4,11-Диметокси-5,10-диоксо-2-(3-фторфенил)-5,10-дигидроантра[2,3-*b*]фуран-3-карбонитрил (4е) синтезируют из 2,3-дибром-1,4-диметоксиантрахинона (3) и 3-фторбензоилацетонитрила [21] аналогично соединению 4а. Выход 60 мг (31%). Жёлтые кристаллы. Т. пл. >270 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 8.23–8.19 (2H, м, H-6,9); 8.10 (1H, д, *J* = 7.1, H-2 Ar); 7.91 (1H, д, *J* = 8.5, H-4 Ar); 7.77–7.75 (2H, м, H-7,8); 7.61–7.58 (1H, м, H-6 Ar); 7.33–7.30 (1H, м, H-5 Ar); 4.32 (3H, с, OCH₃); 4.19 (3H, с, OCH₃). Найдено, *m/z*: 428.0906 [M+H]⁺. C₂₅H₁₅FNO₅. Вычислено, *m/z*: 428.0929.

2-(2,4-Диметоксифенил)-4,11-диметокси-5,10-диоксо-2-фенил-5,10-дигидроантра[2,3-*b*]фуран-3-карбонитрил (4f) синтезируют из 2,3-дибром-1,4-диметоксиантрахинона (3) и 2-(2,4-диметоксифенил)-3-оксопропионитрила [22] аналогично соединению 4а. Выход 108 мг (51%). Жёлтые кристаллы. Т. пл. 237–239 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 8.23–8.18 (2H, м, H-6,9); 7.80 (1H, д, *J* = 8.7, H-6 Ar); 7.75–7.73 (2H, м, H-7,8); 6.65 (1H, д, *J* = 8.7, *J* = 2.4, H-5 Ar); 6.45 (1H, д, *J* = 2.4, H-3 Ar); 4.29 (3H, с, OCH₃); 4.18 (3H, с, OCH₃); 4.01 (3H, с, OCH₃); 3.90 (3H, с, OCH₃). Найдено, *m/z*: 470.1228 [M+H]⁺. C₂₇H₂₀NO₇. Вычислено, *m/z*: 470.1234.

4,11-Диметокси-5,10-диоксо-2-(2-пиридил)-5,10-дигидроантра[2,3-*b*]фуран-3-карбонитрил (4g) синтезируют из 2,3-дибром-1,4-диметоксиантрахинона (3) и 3-оксо-3-(пиридин-2-ил)пропионитрила [23] аналогично соединению 4а. Выход 68 мг (37%). Жёлтые кристаллы. Т. пл. >270 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 8.89 (1H, д, *J* = 4.8, H-6 Py); 8.24–8.20 (2H, м, H-6,9); 8.13 (1H, д, *J* = 8.0, *J* = 1.1, H-3 Py); 7.95–7.92 (1H, м, H-4 Py); 7.77–7.75 (2H, м, H-7,8); 7.49 (1H, д, *J* = 4.8, *J* = 1.1, H-5 Py); 4.33 (3H, с, OCH₃); 4.21 (3H, с, OCH₃). Найдено, *m/z*: 411.0956 [M+H]⁺. C₂₄H₁₅N₂O₅. Вычислено, *m/z*: 411.0975.

Этиловый эфир 4,11-диметокси-5,10-диоксо-2-(трифторметил)-5,10-дигидроантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты (4h) и этиловый эфир (3-бром-1,4-диметокси-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-ил)уксусной кислоты (5).

А. Смесь 400 мг (0.9 ммоль) 2,3-дибром-1,4-диметоксиантрахинона (3), 500 мг (1.8 ммоль) безводного K₂CO₃ и 0.740 мл (5.0 ммоль) 4,4,4-трифторацетоуксусного эфира в 5 мл ДМСО перемешивают при 125 °С в течение 15 мин. Реакционную смесь выливают в воду, добавляют водный раствор 5% HCl до pH 6, экстрагируют продукты тёплым PhMe, экстракт промывают H₂O, сушат и упаривают. Смесь продуктов разделяют колоночной хроматографией (элюент PhMe–EtOAc, 10:0 → 5:1), последовательно элюируя соединения 5 и 4h (*R_f* 0.6 и 0.5 соответственно, элюент PhMe–EtOAc, 5:1). Полученные соединения перекристализовывают из смеси PhMe–гексан, 1:1.

Б. Смесь 200 мг (0.48 ммоль) этилового эфира 4,11-дигидрокси-5,10-диоксо-2-(трифторметил)-5,10-дигидроантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты (2f), 0.185 мл (3.00 ммоль) MeI и 200 мг (1.50 ммоль) безводного K₂CO₃ в 10 мл ДМАА перемешивают при 40 °С в течение 6 ч. Реакционную смесь выливают в воду и добавляют 5% водный раствор HCl до pH 5. Продукт экстрагируют EtOAc, экстракт промывают H₂O, сушат, растворитель отгоняют в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией (PhMe–EtOAc, 10:0 → 5:1).

Соединение 4h. Выход 12 мг (3%, метод А), 168 мг (78%, метод Б). Жёлтые кристаллы. Т. пл. 99–101 °С (метод А), т. пл. 99–101 °С (метод Б). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 8.22–8.18 (2H, м, H-6,9); 7.77–7.73 (2H, м, H-7,8); 4.49 (2H, к, $J = 7.1$, OCH_2CH_3); 4.27 (3H, с, OCH_3); 4.01 (3H, с, OCH_3); 1.42 (3H, т, $J = 7.1$, OCH_2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 182.7 (C=O); 182.1 (C=O); 160.9 (C–O); 152.1 (C–O); 149.5 (COO); 143.9; 143.0 (к, $J = 40$, CCF_3); 134.3; 134.0; 133.8 (2CH); 126.8 (CH); 126.7 (CH); 126.3; 125.1; 123.0; 118.0 (к, $J = 271$, CF_3); 117.1; 63.6 (OCH_3); 63.0 (OCH_3); 62.3 (CH_2); 13.9 (CH_3). Найдено, m/z : 449.0798 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{O}_7$. Вычислено, m/z : 449.0843.

Соединение 5. Выход 86 мг (22%, метод А). Жёлтые кристаллы. Т. пл. 161–163 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 8.22–8.19 (2H, м, H-6,9); 7.75–7.72 (2H, м, H-7,8); 4.19 (2H, к, $J = 7.1$, OCH_2CH_3); 4.07 (3H, с, OCH_3); 4.01 (3H, с, OCH_3); 3.92 (2H, с, CH_2COO); 1.29 (3H, т, $J = 7.1$, OCH_2CH_3). Найдено, m/z : 433.0304 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{BrO}_6$. Вычислено, m/z : 433.0281.

Этиловый эфир 4,11-дигидрокси-5,10-диоксо-2-(трифторметил)-5,10-дигидроантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты (2f) и этиловый эфир (3-бром-1,4-дигидрокси-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-ил)уксусной кислоты (6). Смесь 2.00 г (5.0 ммоль) дибромхинизарина **1b** [8], 2.24 мл (15.0 ммоль) ДБУ и 4.42 мл (30.0 ммоль) 4,4-трифторацетоуксусного эфира в 30 мл ДМСО перемешивают при 125 °С в течение 0.5 ч. Тёмно-фиолетовую реакционную смесь выливают в воду и осторожно нейтрализуют добавлением 10% водного раствора HCl до pH 4. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Смесь продуктов разделяют колоночной хроматографией (элюент PhMe–EtOAc, 10:0→6:1), последовательно элюируя соединения **2f** и **6** (R_f 0.65 и 0.55 соответственно, элюент PhMe–EtOAc, 6:1). Полученные соединения перекристализовывают из толуола.

Соединение 2f. Выход 0.44 г (21%). Светло-оранжевый порошок. Т. пл. 193–195 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 14.19 (1H, с, OH); 13.70 (1H, с, OH); 8.35–8.31 (2H, м, H-6,9); 7.86–7.83 (2H, м, H-7,8); 4.51 (2H, к, $J = 7.1$, OCH_2CH_3); 1.45 (3H, т, $J = 7.1$, OCH_2CH_3). Найдено, m/z : 419.0402 $[\text{M}-\text{H}]^-$. $\text{C}_{20}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{O}_7$. Вычислено, m/z : 419.0384.

Соединение 6. Выход 0.21 г (10%). Красный порошок. Т. пл. 198–201 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 13.71 (1H, с, OH); 13.44 (1H, с, OH); 8.34–8.31 (2H, м, H-6,9); 7.84–7.81 (2H, м, H-7,8); 4.20 (2H, к, $J = 7.1$, OCH_2CH_3); 4.11 (2H, с, CH_2COO); 1.29 (3H, т, $J = 7.1$, OCH_2CH_3). Найдено, m/z : 404.9982 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{BrO}_6$. Вычислено, m/z : 404.9968.

Этиловый эфир (3-гидрокси-1,4-диметокси-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-ил)уксусной кислоты (7a) и (3-гидрокси-1,4-диметокси-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-ил)уксусная кислота (7b). К раствору 200 мг (0.44 ммоль) 2-(трифторметил)антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона **4h** в 10 мл ТГФ добавляют раствор 100 мг (2.50 ммоль) NaOH в смеси 5 мл MeOH и 1 мл H₂O, перемешивают раствор при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь выливают в воду и нейтрализуют 5% раствором HCl, продукт экстрагируют тёплым EtOAc, экстракт промывают H₂O, сушат и упаривают. Смесь продуктов разделяют колоночной хроматографией (элюент PhMe–EtOAc–MeOH, 10:0:0→4:1:0→0:8:1), последовательно элюируя соединения **7a** и **7b** (R_f 0.42 и 0.05 соответственно, элюент PhMe–EtOAc, 5:1). Полученные соединения перекристализовывают из толуола.

Соединение 7a. Выход 57 мг (35%). Жёлтый порошок. Т. пл. 183–185 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 8.22–8.18 (2H, м, H-6,9); 7.72–7.69 (2H, м, H-7,8); 7.04 (1H, уш. с, OH); 4.18 (2H, к, $J = 7.1$, OCH_2CH_3); 3.99 (3H, с, OCH_3); 3.91 (3H, с, OCH_3); 3.85 (2H, с, CH_2COO); 1.27 (3H, т, $J = 7.1$, OCH_2CH_3). Найдено, m/z : 371.1114 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{O}_7$. Вычислено, m/z : 371.1125.

Соединение 7b. Выход 62 мг (41%). Жёлтый порошок. Т. пл. >270 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 8.24–8.21 (2H, м, H-6,9); 7.82–7.79 (2H, м, H-7,8); 6.97 (1H, уш. с, OH); 4.29 (2H, с, CH_2COO); 4.01 (3H, с, OCH_3); 3.93 (3H, с, OCH_3). Найдено, m/z : 341.0634 $[\text{M}-\text{H}]^-$. $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{O}_7$. Вычислено, m/z : 341.0667.

4,11-Дигидрокси-5,10-диоксо-2-(трифторметил)-5,10-дигидроантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновая кислота (2g). А. Растворяют 0.2 г (0.48 ммоль) эфира **2f** в 2 мл конц. H₂SO₄ и перемешивают смесь при 100 °С в течение 1 ч. Раствор охлаждают и выливают в воду. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход 179 мг (95%). Тёмно-красные кристаллы. Т. пл. >270 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 8.32–8.28 (2H, м, H-6,9); 7.96–7.92 (2H, м, H-7,8). Найдено, *m/z*: 391.0034 [M–H][–]. C₁₈H₆F₃O₇. Вычислено, *m/z*: 391.0071.

Б. Соединение **2g** получают из эфира **4h** аналогично методу А, перемешивая реакционную смесь при 100 °С в течение 5 ч. Выход 169 мг (90%), тёмно-красные кристаллы. Т. пл. >260 °С. Найдено, *m/z*: 391.0042 [M–H][–]. C₁₈H₆F₃O₇. Вычислено, *m/z*: 391.0071.

4,11-Дигидрокси-2-метил-5,10-диоксо-5,10-дигидроантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновая кислота (2h). Соединение **2h** синтезируют из эфира **4a** аналогично соединению **2g** (метод Б). Выход 149 мг (92%). Тёмно-красные кристаллы. Т. пл. >270 °С (т. пл. 299–301 °С (AcOH) [6]). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 8.22–8.18 (2H, м, H-6,9); 7.93–7.88 (2H, м, H-7,8); 2.69 (3H, с, CH₃). Найдено, *m/z*: 339.0504 [M+H]⁺. C₁₈H₁₁O₇. Вычислено, *m/z*: 339.0499.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства промышленности и торговли РФ (государственный контракт 12411.1008799.13.007).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. С. Тихомиров, А. Е. Щекотихин, Ю. Н. Лузиков, А. М. Королев, М. Н. Преображенская, *ХГС*, 264 (2013). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **49**, 241 (2013).]
2. S. Cogoï, A. E. Shchekotikhin, A. Membrino, Y. B. Sinkevich, L. E. Xodo, *J. Med. Chem.*, **56**, 2764 (2013).
3. A. E. Shchekotikhin, V. A. Glazunova, L. G. Dezhenkova, E. K. Shevtsova, V. F. Traven', J. Balzarini, H.-S. Huang, A. A. Shtil, M. N. Preobrazhenskaya, *J. Eur. Med. Chem.*, **46**, 423 (2011).
4. А. С. Тихомиров, А. Е. Щекотихин, Ю. Н. Лузиков, А. М. Королев, М. Н. Преображенская, *ХГС*, 1464 (2011). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **47**, 1206 (2012).]
5. А. Е. Щекотихин, Ю. Н. Лузиков, В. Н. Буянов, М. Н. Преображенская, *ХГС*, 191 (2009). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **45**, 151 (2009).]
6. М. В. Горелик, Е. В. Мишина, *Журн. орган. химии*, **19**, 2185 (1983).
7. B. Lu, B. Wang, Y. Zhang, D. Ma, *J. Org. Chem.*, **72**, 5337 (2007).
8. S. Kim, M. Matsuoka, Y. Kubo, T. Yodoshi, T. Kitao, *Dyes Pigm.*, **7**, 93 (1986).
9. М. В. Горелик, *Химия антрахинонов и их производных*, Химия, Москва, 1983, с. 241.
10. *Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology*, I. Ojima (Ed.), Blackwell Publishing, 2009, p. 7–25.
11. C. Isanbor, D. O'Hagan, *J. Fluorine Chem.*, **127**, 303 (2006).
12. W. K. Hagmann, *J. Med. Chem.*, **51**, 4359 (2008).
13. P. Shah, A. D. Westwell, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, **22**, 527 (2007).
14. П. П. Онисько, Н. В. Проклина, В. П. Прокопенко, Ю. Г. Гололобов, *Журн. орган. химии*, **23**, 606 (1987).
15. C. F. Carvalho, M. V. Sargent, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1605 (1984).
16. T. Nguyen, E. Negishi, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 5903 (1991).
17. R. J. Abraham, M. Reid, *Magn. Reson. Chem.*, **38**, 570 (2000).
18. В. Я. Файн, *Таблицы электронных спектров антрахинона и его производных*, Химия, Ленинград, 1970, с. 82.
19. В. Я. Файн, *Электронные спектры поглощения и строение антрахинонов*, Спутник+, Москва, 2003, т. 1, с. 149.

20. А. Е. Щекотихин, *Гетероциклические аналоги 5,12-нафтаценхинона. Синтез, химические свойства и биологическая активность*, Lambert Academic Publishing, 2011, с. 474.
21. I. Kim, J. H. Song, C. M. Park, J. W. Jeong, H. R. Kim, J. R. Ha, Z. No, Y.-L. Hyun, Y. S. Cho, N. S. Kang, D. J. Jeon, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **20**, 922 (2010).
22. N. Al-Rifai, S. Amslinger, H. Ruecker, *Chem.–Eur. J.*, **19**, 15384 (2013).
23. K. D. Camm, M. A. Halcrow, C. A. Kilner, C. M. Pask, *Tetrahedron Lett.*, **47**, 2531 (2006).

¹ *НИИ по изысканию новых антибиотиков
им. Г. Ф. Гаузе РАМН,
ул. Б. Пироговская, 11, Москва 119021, Россия
e-mail: shchekotikhin@mail.ru*

Поступило 15.01.2014

² *Российский химико-технологический
университет им. Д. И. Менделеева,
Миусская пл., 9, Москва 125047, Россия*
