

П. Арсенян,* Е. Васильева, С. Беляков

СИНТЕЗ И МОЛЕКУЛЯРНАЯ СТРУКТУРА
МЕТИЛОВОГО ЭФИРА 3-БРОМ-2-(2-ГИДРОКСИ-2-ПРОПИЛ)-7-ОКСО-
7Н-СЕЛЕНОЛО[2,3-*f*]ХРОМЕН-8-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Разработан двухстадийный метод синтеза метилового эфира 3-бром-2-(2-гидрокси-2-пропил)-7-оксо-7Н-селеноло[2,3-*f*]хромен-8-карбоновой кислоты – нового представителя класса селенофенсодержащих полициклических гетероциклов. Молекулярная структура подтверждена методом РСА.

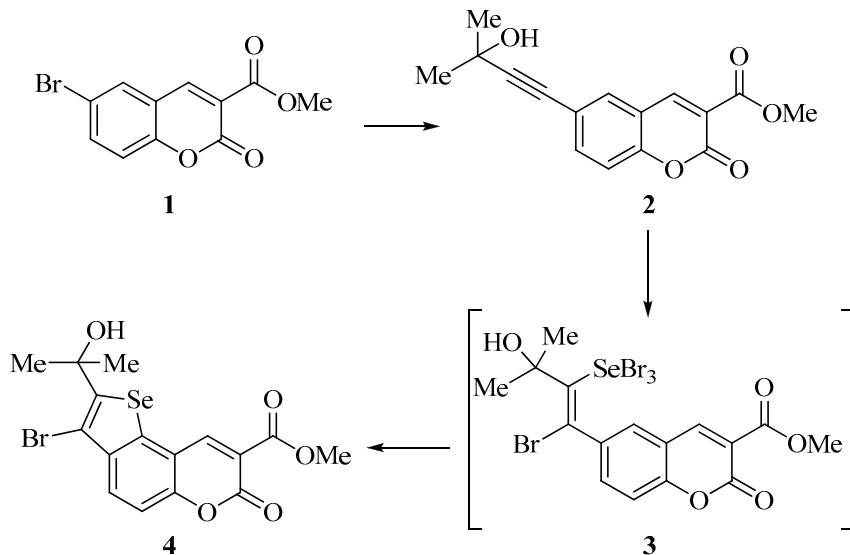
Ключевые слова: кумарин, селен, селенофен, хромен, внутримолекулярная циклизация, РСА, электрофильное присоединение.

Поскольку система кумарина входит в состав многих природных соединений, производные кумарина вызывают повышенный интерес. На их основе уже получены и разрабатываются медицинские препараты с широким спектром биологической активности, в частности такие препараты как Псорален, Ангелицин, Ксантотоксин, Бергаптен и Нодакнетин. Перечисленные выше препараты содержат фурановое кольцо в своей структуре и их используют для лечения псориаза, экземы и поражений кожной пигментации.

Фурукумарины так же используют для лечения некоторых видов рака, например клеточной Т-лимфомы [1–3]. Основным недостатком фурукумаринов является их высокая фототоксичность. С другой стороны, синтез и исследования в ряду селеноорганических и неорганических соединений во многом обусловлены широким спектром биологической активности, в частности селенсодержащие производные показали возможность их применения при лечении злокачественных опухолей [4–6].

С целью получения новых потенциально биологически активных гетероциклических систем нами разработан препаративный метод синтеза метилового эфира 3-бром-2-(2-гидрокси-2-пропил)-7-оксо-7Н-селеноло[2,3-*f*]хромен-8-карбоновой кислоты – нового представителя класса селенофенсодержащих полициклических гетероциклов. Метилвый эфир 6-(3-гидрокси-3-метилбутил-1-ил)кумарин-3-карбоновой кислоты (**2**) был получен с удовлетворительным выходом в результате взаимодействия исходного кумарина **1** с 3-гидрокси-3-метилбутином в присутствии дихлорида бис(трифенилфосфино)палладия и иодида меди(I). Реакцию проводили в смеси ДМФА–диизопропиламин при 80 °С и контролировали по ТСХ. Далее раствор кумарина **2** в диоксане медленно прибавляют по каплям к раствору *in situ* приготовленного тетрабромид селена(IV) в бромоводородной кислоте. В результате происходит присоединение SeBr₄ по кратной связи с образованием интермедиата **3**.

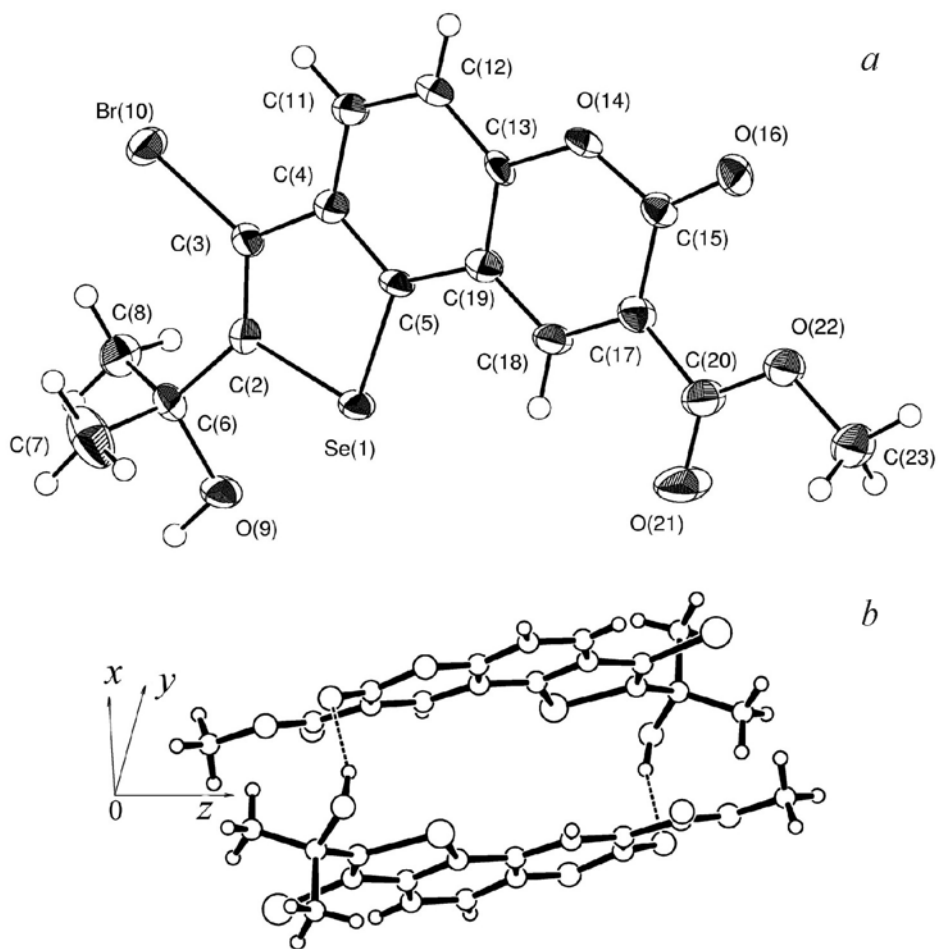
Метилвый эфир 3-бром-2-(2-гидрокси-2-пропил)-7-оксо-7Н-селеноло[2,3-*f*]-хромен-8-карбоновой кислоты (**4**) образуется в результате электрофильной атаки на атом С(5) с последующим отщеплением молекулы брома.



Т а б л и ц а 1

Кристаллографические данные для соединения **4**

Брутто-формула	$C_{16}H_{13}BrO_5Se$
Молекулярная масса, M_r	444.13
Кристаллическая сингония	Триклинная
Пространственная группа	$P\bar{1}$
Параметры элементарной ячейки:	
a , Å	7.7830(2)
b , Å	8.7070(3)
c , Å	12.5600(5)
α , град.	92.001(1)
β , град.	105.092(1)
γ , град.	109.234(2)
Объём элементарной ячейки, V , Å ³	769.09(5)
Число молекул в элементарной ячейке, Z	2
Плотность кристаллов, d , г/см ³	1.918
Коэффициент поглощения, μ , мм ⁻¹	5.062
Число независимых рефлексов	3488
Число рефлексов с $I > 2\sigma(I)$	2926
Число уточняемых параметров	208
Окончательный фактор расходимости, R	0.069
Используемые программы	SIR97 [7], SHELXL97 [8]



Пространственные модели молекулы соединения 4 с обозначениями атомов и эллипсоидами тепловых колебаний (а) и димера молекул соединения 4 (b) в кристаллической структуре

Т а б л и ц а 2

Основные длины связей (l) и валентные углы (ω) в молекуле соединения 4

Связь	$l, \text{Å}$	Угол	$\omega, \text{град.}$
Se(1)–C(2)	1.903(6)	C(2)–Se(1)–C(5)	87.3(3)
Se(1)–C(5)	1.879(6)	Se(1)–C(2)–C(3)	110.3(5)
C(2)–C(3)	1.341(9)	Se(1)–C(5)–C(4)	112.1(4)
C(3)–C(4)	1.454(9)	C(2)–C(3)–C(4)	117.8(6)
C(4)–C(5)	1.388(9)	C(3)–C(4)–C(5)	112.5(6)
C(13)–O(14)	1.366(7)	C(13)–O(14)–C(15)	123.4(5)
C(15)–O(14)	1.393(8)		

С целью объективного доказательства строения полученного соединения для производного **4** было проведено рентгеноструктурное исследование его кристаллов, выращенных из смеси растворителей петролейный эфир–этилацетат. В табл. 2 даны основные длины связей и валентные углы. Гетероциклическая система молекулы **4**, состоящая из конденсированных циклов, является плоской в пределах ошибки. Атомы С(6), Вг(10), О(16), а также неводородные атомы сложноэфирной группы лежат в этой плоскости.

В кристаллической структуре обнаружены межмолекулярные водородные связи О(9)–Н···О(16), длина которых составляет 2.877(7) Å (Н···О(16) 1.94 Å, угол О(18)–Н···N(2) 160°). Посредством этих связей в кристаллической структуре образуются показанные на рисунке centrosymmetric димеры.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на приборе Varian Mercury-400 (400 и 100 МГц соответственно), растворитель CDCl_3 , внутренний стандарт ГМДС (δ 0.05 м. д.). Элементный анализ выполнен на анализаторе Carlo Erba 1108. Контроль над ходом реакции и чистотой продукта осуществлялся методом ТСХ на пластинках Merck Kieselgel с проявлением в УФ свете. Для колоночной хроматографии использовался силикагель Kieselgel (60–200 мкм). Температуры плавления определялись на приборе Optimeit и не подвергались коррекции.

Для РСА дифракционная картина с монокристалла соединения **4** снята при температуре $-100\text{ }^\circ\text{C}$ на автоматическом дифрактометре Bruker-Nonius KappaCCD до $2\theta_{\text{max}}\ 55^\circ$ (λ_{Mo} 0.71073 Å). Основные кристаллографические характеристики соединения **4**, а также параметры уточнения кристаллической структуры даны в табл. 1. Полный набор рентгеноструктурных данных соединения **4** депонирован в Кембриджском банке структурных данных (CCDC 801433).

Метилловый эфир 6-(3-гидрокси-3-метилбутин-1-ил)-кумарин-3-карбоновой кислоты (2). К раствору 0.07 г (0.1 ммоль) хлорида бис(трифенилфосфин)-палладия(II) и 0.019 г (0.1 ммоль) иодида меди(I) в 2 мл сухого ДМФА прибавляют смесь 0.566 г (2.0 ммоль) метилового эфира 6-бромкумарин-3-карбоновой кислоты и 0.255 г (3.0 ммоль) 2-метил-3-бутин-2-ола в 10 мл сухого диизопропиламина. Полученную реакционную смесь нагревают до $80\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 24 ч. Далее смесь выливают в 100 мл этилацетата, органический слой промывают водой и сушат над сульфатом магния. После упаривания растворителя при пониженном давлении чистое соединение с выходом 32% получают при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир–дихлор- метан–этилацетат, 10:1:1) в виде аморфного порошка с т. пл. $179\text{--}180\text{ }^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.61 (6H, с, 2CH_3); 3.94 (3H, с, OCH_3); 7.24–7.28 (2H, м, аром.); 7.61–7.64 (2H, м, аром.); 8.45 (1H, с, H-5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 31.4; 53.0; 65.6; 79.9; 95.1; 117.0; 117.7; 118.7; 119.9; 132.4; 137.3; 148.3; 154.5; 156.2; 163.5. Найдено, %: С 66.95; Н 4.99. $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_5$. Вычислено, %: С 67.13; Н 4.93.

Метилловый эфир 3-бром-2-(2-гидрокси-2-пропил)-7-оксо-7Н-селеноло[2,3-*f*]-хромен-8-карбоновой кислоты (4). К раствору 0.398 г (1 ммоль) тетрабромселена в 1 мл концентрированной бромоводородной кислоты прибавляют 0.258 г (0.9 ммоль) соединения **2** в 3 мл диоксана и перемешивают при комнатной темпе-

ратуре 24 ч. Далее смесь выливают в 80 мл этилацетата, повышают рН до 7.0 с помощью насыщенного раствора карбоната натрия, органический слой промывают

водой и сушат над сульфатом магния. После упаривания чистое соединение с выходом 79% получают после перекристаллизации из смеси петролейный эфир–этилацетат в виде желтых кристаллов с т. пл. 201–202 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.86 (6H, с, 2CH₃); 3.99 (3H, с, OCH₃); 7.39 (1H, д, J = 8.8, H-4); 7.99 (1H, д, J = 8.8, H-5); 8.64 (1H, с, H-1). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д. (J, Гц): 29.1; 53.1; 74.3; 101.5; 114.6; 115.0; 117.6; 130.7; 138.5; 139.3; 146.4; 153.7; 154.9; 156.6; 163.6. Найдено, %: С 43.22; Н 2.94. С₁₆H₁₃BrO₃Se. Вычислено, %: С 43.27; Н 2.95.

Работа выполнена при содействии Европейского социального фонда (ESF No. 2009/0197/IDP/1.1.1.2.0/09/APIA/VIAA/014), а также гранта Латвийского совета по науке (No. 09.1588).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. B. Poligone, P. Heald, *Dermatol. Clin.*, **28**, 501 (2010).
2. S. Z. Pothiwala, B. T. Baldwin, B. S. Cherpelis, M. H. Lien, N. A. Fenske, *J. Drugs Dermatol.*, **9**, 764 (2010).
3. R. Tamagawa, N. Katoh, Ch. Shimazaki, A. Okano, Sh. Yamada, K. Ichihashi, K. Masuda, S. Kishimoto, *Eur. J. Dermatol.*, **15**, 265 (2005).
4. P. Arsenyan, I. Shestakova, K. Rubina, I. Domracheva, A. Nesterova, K. Vosele, O. Pudova, E. Lukevics, *Eur. J. Pharmacol.*, **465**, 229 (2003).
5. P. Arsenyan, K. Rubina, I. Shestakova, E. Abele, R. Abele, I. Domracheva, A. Nesterova, J. Popelis, E. Lukevics, *Appl. Organomet. Chem.*, **17**, 825 (2003).
6. P. Arsenyan, K. Rubina, I. Shestakova, I. Domracheva, *Eur. J. Med. Chem.*, **42**, 635 (2007).
7. A. Altomare, M. Burla, M. Camalli, G. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, A. Moliterni, R. Spagna, *J. Appl. Crystallogr.*, **32**, 115 (1999).
8. G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr.*, **A64**, 112 (2008).

*Латвийский институт органического синтеза,
Айзкрауклес, 21, Рига LV-1006, Латвия
e-mail: pavel@osi.lv*

Поступило 22.11.2010