

А. С. Тихомиров¹, А. Е. Щекотихин^{1*}, Ю. Н. Лузиков¹,
А. М. Королев¹, М. Н. Преображенская¹

ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ 5,12-НАФТАЦЕНХИНОНА

11*. НОВЫЙ МЕТОД ПОЛУЧЕНИЯ

4,11-ДИМЕТОКСИАНТРА[2,3-*b*]ФУРАН-5,10-ДИОНА

Разработан новый метод синтеза 4,11-диметоксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона и его некоторых ранее неизвестных производных. В его основу положена гетероциклизация производных 2-(3-галогенантрахинон-2-ил)формилуксусных кислот под действием оснований, приводящая к метиловому эфиру 4,11-диметокси-5,10-диоксиантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты. Дальнейший кислотный гидролиз сложноэфирной группы и декарбоксилирование полученной кислоты даёт 4,11-диметоксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион. Низкий выход целевого соединения, по-видимому, связан с обнаруженной неустойчивостью гетероцикла производных 5,10-диоксиантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты в основной среде.

Ключевые слова: производные 2,5-дигидрокси-6,11-диокси-6,11-дигидроантра[1,2-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты, производные 4,11-диметоксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона.

Для продолжения работ по исследованию связи структура – биологическая активность в ряду производных антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона [2] ранее был разработан метод получения 4,11-диметоксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона [1], однако многостадийность синтеза (12 стадий) и низкий выход целевого соединения (<5%) затрудняют исследование его производных. Поэтому для дальнейшего поиска потенциальных противоопухолевых веществ в этом ряду соединений необходима разработка более эффективного способа получения 4,11-диметоксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона.

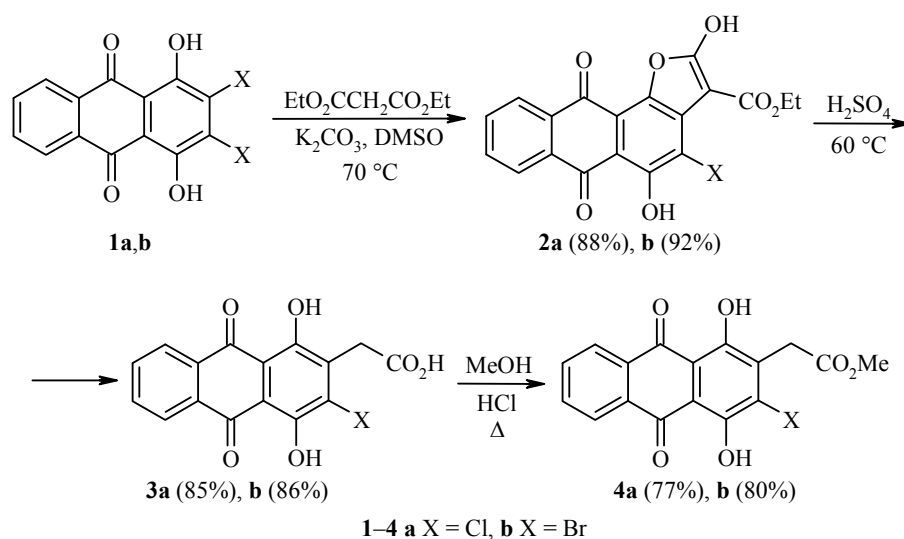
Первоначально синтез целевого соединения планировалось осуществить, используя для аннелирования фуранового ядра к антрахиноновому фрагменту метод, разработанный М. В. Гореликом [3]. Конденсация 2,3-дихлорхинизарина (**1a**) с ацетоуксусным эфиром и его аналогами позволяет получать производные фуранохинизарина с хорошими выходами [3]. Однако нам не удалось осуществить аналогичную реакцию 2,3-дихлорхинизарина (**1a**) ни с этиловым, ни с *трет*-бутиловым эфирами формилуксусной кислоты, синтезированными по методу [4].

Поэтому мы разработали иную схему получения производных антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона, основанную на схожем способе аннелирования гетероцикла. В основу этого метода гетероциклизации, недавно предложенного для получения производных бензофуран-3-карбоновых кислот, положена внутримолекулярная циклизация эфиров 2-(*o*-галогенарил)формилуксусных кислот под действием оснований [5]. Исследование реакционной способности 2-(*o*-галогенарил)формилацетатов показало, что бромпроизводные на стадии циклизации существенно превосходят хлорпроизводные как по скорости реакции, так и по выходу целевых бензофуранов [5]. Поскольку в ряду производных антрахинона за счёт электроноакцепторного влияния хинонового ядра

* Сообщение 10 см. [1].

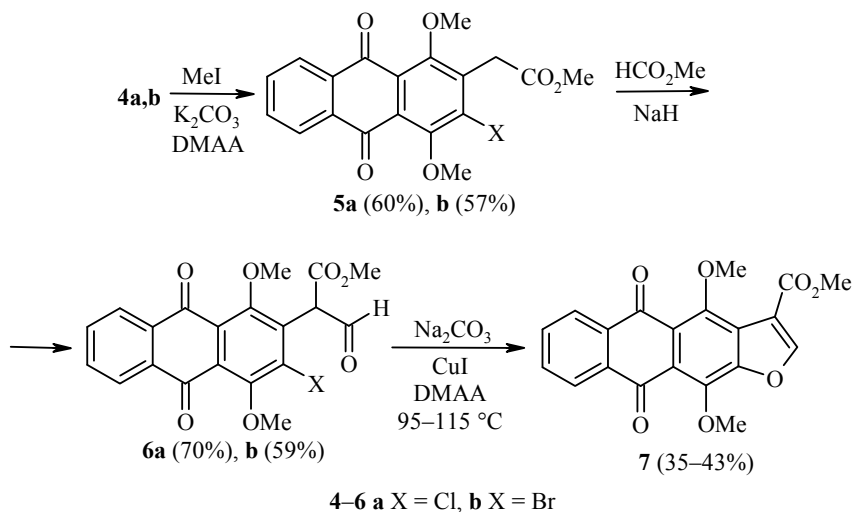
реакционная способность галогенов в реакциях нуклеофильного замещения существенно повышена, для сравнения реакционной способности и выбора оптимальной схемы синтеза целевой конденсированной системы представлялось целесообразным синтезировать как бром-, так и хлорпроизводные антрахиноновых аналогов 2-(2-галогенарил)формилацетатов. Препаративный метод получения исходных 2-(*o*-галогенарил)формилуксусных эфиров основан на формилировании 2-(*o*-галогенарил)ацетатов по методу Кляйзена [5]. Поэтому первым этапом работы ставился синтез аналогичных производных 2-(3-галогенантрахинон-2-ил)формилуксусных кислот, получить которые можно модификацией соответствующих 2-(3-галогенантрахинон-2-ил)уксусных кислот.

В ряду (антрахинон-2-ил)уксусных кислот описана 2-(3-хлорантрахинон-2-ил)уксусная кислота (**3a**), полученная М. В. Гореликом в две стадии из 2,3-дихлорхинизарина (**1a**) [3]. Однако в работе [3] не уточнена структура промежуточного продукта, образующегося на первой стадии при конденсации соединения **1a** с диэтилмалонатом. Этот промежуточный продукт нами был выделен и охарактеризован, и было установлено, что при нагревании антрахинона **1a** с диэтилмалонатом в присутствии K_2CO_3 в ДМСО происходит нуклеофильное замещение атома хлора и дальнейшая внутримолекулярная циклизация, приводящая к ранее неопisanному этиловому эфиру ангулярной 2,5-дигидрокси-6,11-диоксо-6,11-дигидро-4-хлорантра[1,2-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты (**2a**) с высоким выходом. Аналогично конденсацией 2,3-дибромхинизарина (**1b**) [6] с малоновым эфиром получено бромпроизводное **2b** также с высоким выходом.



Гетероциклическое ядро ангулярных антра[1,2-*b*]фуран-6,11-дионов **2a,b**, в отличие от линейных антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов [3, 7], оказалось устойчивым к действию сильных кислот. Поэтому обработка 4-галогенантрафурандионов **2a,b** серной кислотой при 60 °С по методу [3] вызывает расщепление гетероцикла, и в результате последующего декарбоксилирования и гидролиза карбоэтоксигруппы образуется 2-(3-хлорантрахинон-2-ил)уксусная кислота (**3a**) и её ранее неописанный 3-броманалог **3b**. Этерификаций 2-(3-галогенантрахинон-2-ил)уксусных кислот **3a,b** по методу Фишера при кипячении в метаноле, насыщенном HCl, синтезированы метиловые эфиры 2-(3-галоген-1,4-дигидрокси-9,10-диоксоантрацен-2-ил)уксусных кислот **4a,b**.

Очевидно, что для последующего формилирования эфиров 2-(антрахинон-2-ил)уксусных кислот **4a,b** по метиленовой группе требуется защита гидроксигрупп, поэтому алкилированием антрахинонов **4a,b** метилиодидом в присутствии K_2CO_3 в *N,N*-диметилацетамиде (ДМАА, DMAA) синтезированы их соответствующие *O,O*-диметильные производные **5a,b** с удовлетворительными выходами.

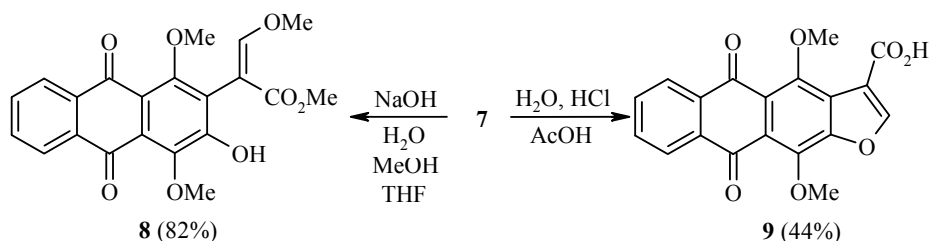


Следующим этапом стало получение производных 2-(3-галогенантрахинон-2-ил)формилуксусных кислот – ключевых полупродуктов для последующей гетероциклизации. Формилирование по активированной метиленовой группе эфиров 2-(3-галогенантрахинон-2-ил)уксусной кислоты **5a,b** осуществлено сложноэфирной конденсацией Кляйзена с метилформиатом по методу [5]. Установлено, что наибольший выход (70%) целевого метил-2-(1,4-диметокси-9,10-диоксо-3-хлорантрацен-2-ил)-3-оксипропионата (**6a**) получен при постепенном добавлении к раствору эфира **5a** в метилформиате практически стократного избытка NaH . Следует отметить, что формилирование антрахинона **5a** этилформиатом в аналогичных условиях провести не удалось. Конденсация эфира **5b** с метилформиатом протекает с несколько меньшим выходом целевого 2-(3-бром-1,4-диметокси-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-ил)-3-оксипропионата (**6b**) и требует больше времени, чем конденсация его хлораналога **6a**. Очевидно, наблюдаемое снижение реакционной способности бромпроизводного **5b**, по сравнению с хлорпроизводным **5a**, в реакции формилирования обусловлено стерическими и электронными факторами.

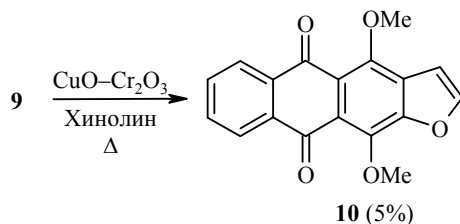
Производные формилуксусного эфира **6a,b** являются ключевыми полупродуктами для аннелирования фуранового ядра к антрахиноновому хромофору. Так, циклизация эфира **6a** при нагревании в ДМАА в присутствии оснований (Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , K_3PO_4) и каталитических количеств CuI приводит к целевому метиловому эфиру 4,11-диметокси-5,10-диоксо-5,10-дигидроантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты (**7**). Аннелирование гетероцикла сопровождается значительным осмолением и образованием нескольких побочных продуктов, из-за чего целевое соединение **7** получено с умеренным выходом. Наибольший выход эфира **7** (35%) достигнут при использовании в качестве оснований безводных Na_2CO_3 или K_3PO_4 при температуре реакции $115\text{ }^\circ\text{C}$. Гетероциклизация эфира 2-(3-бромантрахинон-2-ил)формилуксусной кислоты **6b** протекает в немного более мягких условиях, чем хлораналога **6a**

и даёт антрафурандион **7** с несколько большим выходом (43%). Однако суммарные выходы целевого соединения **7** при получении из обоих исходных хлор- и бромпроизводных **1a,b** близки, поскольку увеличение выхода на стадии циклизации бромпроизводного **6b** компенсируется снижением выхода на стадиях алкилирования и формилирования при его получении. Таким образом, если в синтезе бензофуран-3-карбоксилатов *o*-бромпроизводные арилуксусных кислот существенно превосходят хлорпроизводные по выходу целевых соединений [5], применительно к синтезу эфира антра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты **7** эффективность использования исходных 3-хлор- и 3-бромпроизводных 2-(антрахинон-2-ил)уксусной кислоты практически одинакова.

Ранее было показано, что 2-метильный аналог эфира **7** легко омыляется при действии щелочи, давая производное 2-метил-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты [8]. Однако, в отличие от 2-метильного аналога, сложноэфирную группу эфира **7** нам не удалось трансформировать в соответствующую кислоту в условиях щелочного гидролиза. Установлено, что при обработке соединения **7** щёлочью в водном метаноле в мягких условиях с высоким выходом образуется продукт раскрытия фуранового ядра **8**. Обнаруженная низкая устойчивость гетероциклического ядра в основной среде объясняет низкий выход эфира антра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты **7** на стадии циклизации, протекающей в присутствии оснований. Целевую 4,11-диметокси-5,10-диоксо-5,10-дигидроантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновую кислоту (**9**) удалось получить кислотным гидролизом – кипячением эфира **7** в уксусной кислоте в присутствии HCl.



Как было показано ранее, декарбоксилирование 5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-2- и 5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновых кислот может быть использовано для препаративного получения соответствующих 2- или 3-незамещённых антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов [1, 7, 8]. Однако декарбоксилирование кислоты **9** в аналогичных условиях при нагревании в хинолине в присутствии хромита меди сопровождается значительным осмолением и приводит к образованию лишь следовых количеств 4,11-диметоксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона (**10**). Его физико-химические и спектральные характеристики соответствуют ранее описанным [1]. Низкий выход целевого соединения **10** из кислоты **9** очевидно связан с низкой устойчивостью гетероцикла производных 2-незамещённой 5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты **9** в основных условиях реакции декарбоксилирования.

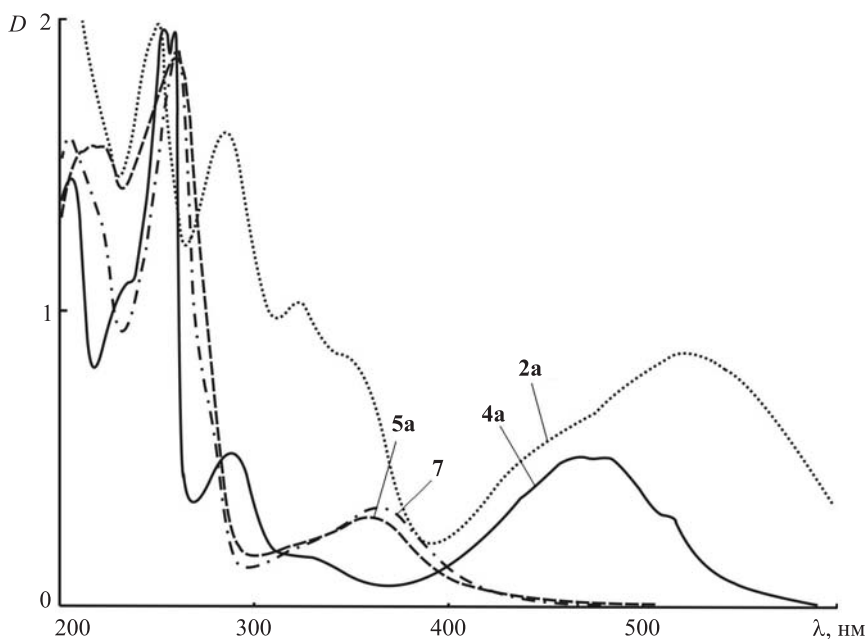


Строение соединений **2–10** подтверждено методами спектроскопии ЯМР, масс-спектрометрии высокого разрешения и электронной спектроскопии. Так, в масс-спектрах высокого разрешения соединений **2–10** зафиксированы пики молекулярных ионов, соответствующие их расчётным значениям.

Следует отметить, что в спектрах ЯМР ^1H в ДМСО- d_6 эфиров 4-галоген-2,5-дигидрокси-6,11-диоксоантра[1,2-*b*]фуран-3-карбоновых кислот **2a,b** наблюдаются синглетные сигналы только одной ОН-группы, химический сдвиг которой ($\delta \sim 15$ м. д.) соответствует гидроксигруппе, находящейся в *пери*-положении к карбонильной группе хинонового цикла ангулярных антра[1,2-*b*]фуран-6,11-дионов [9]. Отсутствие сигнала протона второй ОН-группы (в положении 2 гетероцикла) объясняется его высокой скоростью обмена с водой, содержащейся в растворителе. Наблюдаемое различие в скорости обмена водорода ОН-групп соединений **2a,b** объясняется, по-видимому, различной энергией внутримолекулярных водородных связей с карбоэтокси- и карбонильной группами заместителей в положениях 3 и 6. Наличие двух гидроксигрупп в соединениях **2a,b** косвенно подтверждается спектрами ЯМР ^{13}C , в которых наблюдаются два сигнала СОН-групп в области 160–170 м. д.

Интересно, что в спектрах ЯМР ^1H 2-(*o*-галогенарил)формилуксусных эфиров, описанных ранее [5], зафиксировано наличие двух или трёх таутомерных форм, в то время как спектры ЯМР ^1H эфиров 2-(3-галогенантрахинон-2-ил)формилуксусных кислот **6a,b** свидетельствуют о том, что эти производные в растворе CDCl_3 находятся преимущественно в енольной форме. Это подтверждается наличием двух дублетных сигналов с 12.1 и 7.3 м. д. с характерной константой спин-спинового взаимодействия 12.7 Гц [5]. В спектре хлорпроизводного **6a**, помимо сигналов енольной формы, наблюдаются сигналы альдегидной формы фрагмента формилуксусного эфира (синглетные сигналы с 10.3 и 5.3 м. д.), доля которой менее 5%. Броманалог **6b** в растворе CDCl_3 практически полностью существует в енольной форме.

Поскольку производные антрахинона широко используются в химии красителей [10], представлялось интересным исследовать электронные спектры поглощения полученных хромофорных систем. Спектры ангулярных 2,5-дигидроксиантра[1,2-*b*]фуран-6,11-дионов **2a,b**, растворы которых имеют интенсивную тёмно-фиолетовую окраску, схожи со спектром описанного ранее 2,5-дигидрокси-3-пивалоил-4-хлорантра[1,2-*b*]фуран-6,11-диона [7], отличаясь лишь небольшим (~ 20 нм) гипсохромным смещением длинноволнового максимума поглощения (рисунок). Раскрытие фуранового цикла ангулярных антрафурандионов **2a,b** приводит к гипсохромному смещению (на 50–60 нм) и снижению интенсивности длинноволновых максимумов поглощения в спектрах эфиров 2-(антрахинон-2-ил)уксусных кислот **4a,b** в область 480 нм, в результате чего спектры этих соединений становятся близки к спектру поглощения хинизарина [11]. Метилирование гидроксигрупп в производных хинизарина **4a,b** вызывает дальнейшее гипсохромное смещение в область 380 нм и уменьшение интенсивности длинноволновых максимумов поглощения (на 100 нм) соединений **5a,b**. Формилирование метиленовой группы соединений **5a,b** и гетероциклизация слабо влияют на электронные спектры поглощения хромофорной системы и, таким образом, спектр сложного эфира **7** близок к спектру исходного антрахинона **5a** и слабо отличается от спектров ранее описанных аналогов [1, 7, 8].



Электронные спектры поглощения соединений **2a**, **4a**, **5a**, **7** в этаноле ($8 \cdot 10^{-5}$ M)

Таким образом, новая схема синтеза антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона, основанная на циклизации 2-(3-галогенантрахинон-2-ил)формилуксусных кислот, имеет на 4 стадии меньше, чем описанная ранее [1], однако её эффективность гораздо ниже, поскольку ряд стадий этой схемы протекает с низкими выходами. Очевидно, это связано с неожиданно низкой устойчивостью гетероциклического ядра в основной среде, обнаруженной у производных 2-незамещённой антрафурандион-3-карбоновой кислоты. Несмотря на то, что целевой антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион получен с низким выходом, новая схема синтеза позволяет получать ранее недоступные производные 5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты, которые также, несомненно, перспективны для поиска биологически активных соединений.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометре Varian VXR 400 (400 и 100 МГц соответственно), внутренний стандарт ТМС. Отнесение сигналов в спектрах ЯМР ^{13}C проведено с помощью метода АРТ. Масс-спектры высокого разрешения ESI зарегистрированы на спектрометре micrOTOF-Q II (Bruker Daltonics GmbH). Точность измерений 0.25–0.38 м. д. в интервале масс 118.086255–2721.894829. Растворы образцов (0.1 мг/мл) в смеси MeCN–HCOOH, 2000:1, прямо вводили в ESI-источник. Спектры поглощения записаны на спектрометре Hitachi-U2000. Температуры плавления определены на приборе Buchi-SMP20. Протекание реакций и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинах Silica Gel 60 F₂₅₄ (Merck). Препаративную хроматографию соединений проводили на силикагеле марки Merck 60 (SiO₂).

Этиловый эфир 2,5-дигидрокси-6,11-диоксо-4-хлор-6,11-дигидроантра[1,2-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты (2a). Смесь 2.0 г (6.4 ммоль) дихлорхинизарина **1a** [3], 6.8 г (50 ммоль) безводного поташа и 3.6 мл (24 ммоль) диэтилмалоната в 30 мл ДМСО выдерживают при перемешивании в течение 1 ч в токе аргона при 70 °С. Тёмно-фиолетовую реакционную смесь выливают в воду и осторожно нейтрализуют эквивалентным количеством 10% раствора HCl. Выпавший осадок отфильтровывают,

промывают водой, сушат. Осадок промывают теплым CH_2Cl_2 . Выход 2.2 г (88%). Тёмно-коричневый порошок. Т. пл. >255 °С. Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 14.82 (1H, с, OH); 8.18–8.10 (2H, м, H-7,10); 7.87–7.79 (2H, м, H-8,9); 4.11 (2H, к, $J = 7.1$, CH_2); 1.24 (3H, т, $J = 7.1$, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 183.4 (C=O); 180.4 (C=O); 168.4 (C–O); 163.7 (C–O); 157.4 (O–C=O); 142.1*; 142.0; 133.6; 133.9 (CH); 133.5; 133.4 (CH); 126.4 (CH); 125.8 (CH); 108.2; 108.1; 104.7; 81.6; 58.6 (CH_2); 14.6 (CH_3). Найдено, m/z : 385.0133 [M–H] $^-$. $\text{C}_{19}\text{H}_{10}\text{ClO}_7$. Вычислено, m/z : 385.0115.

Этиловый эфир 4-бром-2,5-дигидрокси-6,11-диоксо-6,11-дигидроантра[1,2-*b*]-фуран-3-карбоновой кислоты (2b). Соединение **2b** получено из 2,3-дибромхинизарина (**1b**) [6] аналогично соединению **2a**. Выход 2.5 г (92%). Тёмно-коричневый порошок. Т. пл. >255 °С. Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6), δ , м. д. (J , Гц): 15.02 (1H, с, OH); 8.10–8.18 (2H, м, H-7,10); 7.84–7.76 (2H, м, H-8,9); 4.13 (2H, к, $J = 7.1$, CH_2); 1.26 (3H, т, $J = 7.1$, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 183.0 (C=O); 180.5 (C=O); 168.5 (C–O); 163.8 (C–O); 158.3 (O–C=O); 144.0; 142.0; 133.9 (CH); 133.6; 133.5; 133.4 (CH); 126.3 (CH); 125.9 (CH); 108.5; 104.4; 97.9; 82.8; 58.7 (CH_2); 14.6 (CH_3). Найдено, m/z : 428.9623 [M–H] $^-$. $\text{C}_{19}\text{H}_{10}\text{BrO}_7$. Вычислено, m/z : 428.9610.

2-(1,4-Дигидрокси-9,10-диоксо-3-хлор-9,10-дигидроантрацен-2-ил)уксусная кислота (3a). Раствор 2.2 г (5.6 ммоль) эфира **2a** в 40 мл концентрированной серной кислоты перемешивают в течение 30 мин при 60 °С. Реакционную смесь охлаждают и выливают на лёд, выпавший осадок отфильтровывают, тщательно промывают водой и сушат. Выход 1.6 г (85%). Красные кристаллы. Т. пл. >255 °С (диоксан) (т. пл. 231–232 °С (уксусная кислота) [3]). Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6), δ , м. д.: 13.24 (1H, с, OH); 13.18 (1H, с, OH); 8.27–8.18 (2H, м, H-5,8); 7.99–7.92 (2H, м, H-6,7); 3.84 (2H, с, CH_2). Найдено, m/z : 331.0023 [M–H] $^-$. $\text{C}_{16}\text{H}_8\text{ClO}_6$. Вычислено: 331.0010.

2-(3-Бром-1,4-дигидрокси-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-ил)уксусная кислота (3b). Соединение **3b** синтезировано из эфира **2b** аналогично соединению **3a**. Выход 1.8 г (86%). Красные кристаллы. Т. пл. >255 °С. Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6), δ , м. д.: 13.43 (1H, с, OH); 13.23 (1H, с, OH); 8.29–8.21 (2H, м, H-5,8); 8.03–7.96 (2H, м, H-6,7); 3.89 (2H, с, CH_2). Найдено, m/z : 374.9523 [M–H] $^-$. $\text{C}_{16}\text{H}_8\text{BrO}_6$. Вычислено, m/z : 374.9505.

Метилловый эфир 2-(1,4-дигидрокси-9,10-диоксо-3-хлор-9,10-дигидроантрацен-2-ил)уксусной кислоты (4a). К суспензии 1.2 г (3.6 ммоль) кислоты **3a** в 50 мл метанола прибавляют 20 мл раствора 6.5 н. HCl в метаноле и кипятят смесь при перемешивании в течение 1.5 ч. Реакционную смесь охлаждают, разбавляют этилацетатом, промывают водой, сушат и упаривают в вакууме. Остаток очищают методом колоночной хроматографии (толуол) и перекристаллизовывают из CH_2Cl_2 . Выход 0.96 г (77%). Красные кристаллы. Т. пл. 178–180 °С. Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6), δ , м. д.: 13.69 (1H, с, OH); 13.45 (1H, с, OH); 8.39–8.31 (2H, м, H-5,8); 7.89–7.82 (2H, м, H-6,7); 4.09 (2H, с, CH_2); 3.75 (3H, с, CH_3). Найдено, m/z : 347.0322 [M+H] $^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{ClO}_6$. Вычислено, m/z : 347.0323.

Метилловый эфир 2-(3-бром-1,4-дигидрокси-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-ил)уксусной кислоты (4b). Соединение **4b** синтезировано из кислоты **3b** аналогично соединению **4a**. Выход 1.1 г (80%). Красные кристаллы. Т. пл. 203–205 °С. Спектр ЯМР ^1H (DMCO-d_6), δ , м. д.: 13.70 (1H, с, OH); 13.45 (1H, с, OH); 8.39–8.30 (2H, м, H-5,8); 7.89–7.80 (2H, м, H-6,7); 4.10 (2H, с, CH_2); 3.75 (3H, с, CH_3). Найдено, m/z : 390.9797 [M+H] $^+$. $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{BrO}_6$. Вычислено, m/z : 390.9818.

Метилловый эфир 2-(1,4-диметокси-9,10-диоксо-3-хлор-9,10-дигидроантрацен-2-ил)уксусной кислоты (5a). Смесь 1.0 г (2.9 ммоль) эфира **4a**, 1.0 мл (16.0 ммоль) метилиодида и 0.9 г (6.5 ммоль) безводного поташа в 30 мл ДМАА перемешивают при 40 °С в течение 2 ч. Затем реакционную смесь выливают в воду и добавляют водный раствор 5% HCl до pH 5. Продукт экстрагируют этилацетатом, экстракт промывают водой, сушат и отгоняют растворитель в вакууме. Остаток очищают методом колоночной хроматографии (толуол–этилацетат, 10:0→4:1). Выход 0.65 г (60%).

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

Жёлтые кристаллы. Т. пл. 164–166 °С. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 8.23–8.14 (2H, м, H-5,8); 7.79–7.72 (2H, м, H-6,7); 4.03 (6H, с, 2CH₃); 3.93 (2H, с, CH₂); 3.75 (3H, с, CH₃). Найдено, m/z : 375.0632 [M+H]⁺. C₁₉H₁₆ClO₆. Вычислено, m/z : 375.0630.

Метилловый эфир 2-(3-бром-1,4-диметокси-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-ил)уксусной кислоты (5b). Соединение **5b** синтезировано из эфира **4b** аналогично соединению **5a**. Выход 0.69 г (57%). Жёлтые кристаллы. Т. пл. 167–169 °С. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 8.22–8.14 (2H, м, H-5,8); 7.79–7.71 (2H, м, H-6,7); 4.09 (3H, с, CH₃); 4.01 (3H, с, CH₃); 3.93 (2H, с, CH₂); 3.75 (3H, с, CH₃). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl₃), δ , м. д.: 182.1 (C=O); 181.9 (C=O); 167.0 (O–C=O); 155.8 (C–O); 153.7 (C–O); 138.9; 133.8 (2CH); 133.5 (2C); 131.4; 127.5; 126.5 (2CH); 125.6; 52.4 (CH₂); 62.6 (OCH₃); 61.9 (OCH₃); 36.5 (CH₃). Найдено, m/z : 419.0132 [M+H]⁺. C₁₉H₁₆BrO₆. Вычислено, m/z : 419.0131.

Метилловый эфир 2-(1,4-диметокси-9,10-диоксо-3-хлор-9,10-дигидроантрацен-2-ил)-3-оксипропионовой кислоты (6a). К раствору 1.0 г (2.7 ммоль) эфира (антрахинон-2-ил)уксусной кислоты **5a** в 200 мл метилформиата при перемешивании порциями в течение 4 ч добавляют 10 г (0.25 моль) NaN (60% суспензия в вазелиновом масле). Реакционную смесь осторожно выливают в воду со льдом и подкисляют 5% раствором HCl до pH 6. Продукт экстрагируют этилацетатом, экстракт промывают водой, сушат и отгоняют растворитель в вакууме. Остаток очищают методом колоночной хроматографии (толуол–этилацетат, 10:0→3:1). Выход 0.76 г (70%). Жёлтые кристаллы. Т. пл. 176–178 °С. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 12.10 (1H, д, $J = 12.7$, HCO); 8.22–8.15 (2H, м, H-5,8); 7.79–7.71 (2H, м, H-6,7); 7.31 (1H, д, $J = 12.7$, CH); 4.02 (3H, с, CH₃); 3.79 (3H, с, CH₃); 3.74 (3H, с, OCH₃). Найдено, m/z : 403.0552 [M+H]⁺. C₂₀H₁₆ClO₇. Вычислено, m/z : 403.0585.

Метилловый эфир 2-(3-бром-1,4-диметокси-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-ил)-3-оксипропионовой кислоты (6b). Соединение **6b** синтезировано из эфира **5b** аналогично соединению **6a**. Выход 0.71 г (59%). Жёлтые кристаллы. Т. пл. 151–153 °С. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д. (J , Гц): 12.10 (1H, д, $J = 12.9$, HCO); 8.24–8.16 (2H, м, H-6,9); 7.82–7.74 (2H, м, H-7,8); 7.22 (1H, д, $J = 12.9$, CH); 4.03 (3H, с, CH₃); 3.81 (3H, с, CH₃); 3.76 (3H, с, OCH₃). Найдено, m/z : 444.9949 [M–H][–]. C₂₀H₁₄BrO₇. Вычислено, m/z : 444.9923.

Метилловый эфир 4,11-диметокси-5,10-диоксо-5,10-дигидроантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты (7). А. Смесь 400 мг (1.0 ммоль) оксипропионата **6a**, 120 мг (1.2 ммоль) безводного Na₂CO₃, 20 мг (0.12 ммоль) CuI и 12 мг (0.1 ммоль) порошка меди в 12 мл ДМАА выдерживают в токе аргона при перемешивании при 115 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь выливают в воду и экстрагируют продукт этилацетатом, экстракт промывают водой, сушат и отгоняют растворитель в вакууме. Остаток очищают методом колоночной хроматографии (толуол–этилацетат, 10:0→3:1). Выход 130 мг (35%). Жёлтые кристаллы. Т. пл. 211–213 °С.

Б. Соединение **7** синтезировано из эфира **6b** аналогично методу А, температура проведения реакции 95 °С. Выход 128 мг (43%). Жёлтые кристаллы. Т. пл. 211–213 °С. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 8.35 (1H, с, CH); 8.24–8.16 (2H, м, H-6,9); 7.76–7.69 (2H, м, H-7,8); 4.23 (3H, с, OCH₃); 4.06 (3H, с, OCH₃); 3.95 (3H, с, OCH₃). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl₃), δ , м. д.: 183.1 (C=O); 182.6 (C=O); 161.7 (O–C=O); 153.6 (CH); 152.4 (C–O); 152.2 (C–O); 143.8; 134.6; 134.5; 133.7 (CH); 133.5 (CH); 126.7 (CH); 126.5 (CH); 125.8; 123.8; 116.4; 97.7; 62.5 (OCH₃); 62.3 (OCH₃); 52.4 (CH₃). Найдено, m/z : 367.0800 [M+H]⁺. C₂₀H₁₅O₇. Вычислено, m/z : 367.0818.

Метил 2-(1,4-диметокси-3-гидрокси-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-ил)-3-метоксиакрилат (8). К раствору 50 мг (0.27 ммоль) антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона **7** в 10 мл ТГФ прибавляют раствор 100 мг (2.50 ммоль) NaOH в смеси 5 мл MeOH и 1 мл воды, перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь выливают в воду и нейтрализуют 5% раствором HCl, продукт экстрагируют тёплым этилацетатом, экстракт промывают водой, сушат и упаривают. Остаток перекристаллизовывают из смеси *n*-гексан–CH₂Cl₂, 5:1. Выход 44 мг (82%). Жёлтые кристаллы. Т. пл. 189–191 °С. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 8.24–8.16 (2H, м, H-5,8); 7.77–

7.70 (2H, м, Н-6,7); 7.65 (1H, с, СН); 6.83 (1H, уш. с., ОН); 4.01 (3H, с, ОСН₃); 3.85 (3H, с, ОСН₃); 3.81 (3H, с, ОСН₃); 3.70 (3H, с, ОСН₃). Найдено, *m/z*: 399.1063 [M+H]⁺. C₂₁H₁₉O₈. Вычислено, *m/z*: 399.1080.

4,11-Диметокси-5,10-диоксо-5,10-дигидроантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновая кислота (9). В 10 мл горячей уксусной кислоты растворяют 0.2 г (0.5 ммоль) эфира **7** и добавляют 2 мл 5% водного раствора HCl. Реакционную смесь перемешивают в течение 5–6 ч, постепенно увеличивая температуру до температуры кипения. После исчезновения исходного вещества реакционную смесь охлаждают и отгоняют растворитель в вакууме. Остаток очищают методом колоночной хроматографии (CHCl₃–MeOH, 10:0→3:1). Выход 64 мг (44%). Оранжевые кристаллы. Т. пл. >255 °С. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ, м. д.: 8.78 (1H, с, Н-2); 8.16–8.07 (2H, м, Н-6,9); 7.90–7.82 (2H, м, Н-7,8); 4.09 (3H, с, СН₃); 3.92 (3H, с, СН₃). Найдено, *m/z*: 351.0491 [M–H][–]. C₁₉H₁₁O₇. Вычислено, *m/z*: 351.0505.

4,11-Диметоксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион (10). К раствору 0.1 г (0.28 ммоль) кислоты (**9**) в 3 мл хинолина добавляют 0.2 г (1.10 ммоль) хромита меди и перемешивают смесь при 150 °С в токе аргона в течение 40 мин. Реакционную смесь выливают в воду, прибавляют раствор 5% HCl до слабокислой реакции, и экстрагируют продукт этилацетатом. Экстракт дважды промывают водой, сушат и упаривают. Остаток очищают хроматографически (Al₂O₃, толуол–петролейный эфир, 9:1) и кристаллизуют продукт из *n*-гексана. Выход 4.4 мг (5%). Жёлтые кристаллы. Т. пл. 148–150 °С (т. пл. 148–150 °С (из *n*-гексана) [1]). Найдено, *m/z*: 309.0729 [M+H]⁺. C₁₈H₁₃O₅. Вычислено, *m/z*: 309.0763.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. С. Тихомиров, А. Е. Щекотихин, Ю. Н. Лузиков, А. М. Королев, М. Н. Преображенская, *ХГС*, 1464 (2011). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **47**, 1206 (2011).]
2. А. Е. Shchekotikhin, V. A. Glazunova, L. G. Dezhenkova, E. K. Shevtsova, V. F. Traven', J. Balzarini, H.-S. Huang, A. A. Shtil, M. N. Preobrazhenskaya, *Eur. J. Med. Chem.*, **46**, 423 (2011).
3. М. В. Горелик, Е. В. Мишина, *Журн. орган. химии*, **19**, 2185 (1983).
4. М. Sato, N. Yoneda, N. Katagiri, H. Watanabe, C. Kaneko, *Synthesis*, 672 (1986).
5. F. S. Melkonyan, N. E. Golanstov, A. V. Karchava, *Heterocycles*, **75**, 2973 (2008).
6. S. H. Kim, M. Matsuoka, Y. Kubo, T. Yodoshi, T. Kitao, *Dyes Pigm.*, **7**, 93 (1986).
7. А. Е. Щекотихин, Ю. Н. Лузиков, В. Н. Буянов, М. Н. Преображенская, *ХГС*, 191 (2009). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **45**, 151 (2009).]
8. А. Е. Щекотихин, Е. К. Шевцова, В. Ф. Травень, *Журн. орган. химии*, **43**, 1687 (2007).
9. J. K. Sutherland, P. Towers, C. W. Greenhalgh, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 740 (1981).
10. М. В. Горелик, *Химия антрахинонов и их производных*, Химия, Москва, 1983, с. 85.
11. В. Я. Файн, *Электронные спектры поглощения и строение антрахинонов*, Спутник⁺, 2003, т. 2, с. 34.

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

Поступило 2.07.2012