

В. Ф. Травень, Н. Я. Подхалюзина, Д. С. Каневский

СИНТЕЗ НОВЫХ ДИФУРОКУМАРИНОВ

4-Метил-5,7-дигидрокси- и 4-трифторметил-5,7-дигидроксикумарины являются исходными соединениями в синтезе новых 10-метил-8Н-дифуро[2,3-*f*:2,3-*h*]хромен-8- и 10-трифторметил-8Н-дифуро[2,3-*f*:2,3-*h*]хромен-8-онов с высокими выходами.

Ключевые слова: дифурокумарины, 10-метил-8Н-дифуро[2,3-*f*:2,3-*h*]хромен-8-он, перегруппировка Фриса, циклизация.

Препараты на основе фурукумаринов и их производных успешно применяются при лечении различных заболеваний кожи [1]. Некоторые фурукумарины, имеющие в составе молекулы ангелициновый и аллопсораленовый фрагменты, образуют с молекулами ДНК только моноаддукты [2], и, предположительно, могут проявлять меньшую фото- и генотоксичность, свойственную этому классу [3–5].

В этой работе мы сообщаем о синтезе новых фурукумаринов, имеющих в своем составе не только ангелициновый и аллопсораленовый фрагменты, но также углеводородные и сложноэфирные заместители.

Известно весьма ограниченное число работ, посвященных синтезу дифуро[2,3-*f*:2,3-*h*]хромен-8-онов.

Так, Сингху с сотрудниками удалось синтезировать 2,5,10-триметил-8Н-дифуро[2,3-*f*:2,3-*h*]хромен-8-он и 2,5-диметил-8Н-дифуро[2,3-*f*:2,3-*h*]хромен-8-он [6]. В качестве исходных соединений были применены 5,7-дигидрокси- и 4-метил-5,7-дигидроксикумарины, которые алкилировали бромистым аллилом, полученные эфиры подвергали перегруппировке Клайзена с последующей циклизацией продуктов перегруппировки в присутствии кислоты. Синтезированные соединения были дегидрированы с помощью Pd/C в дифениловом эфире в соответствующие 2,5-диметил-8Н-дифуро[2,3-*f*:2,3-*h*]хромен-8-оны. Общий выход дифурокумаринов с учетом четырех стадий составил 15% [6].

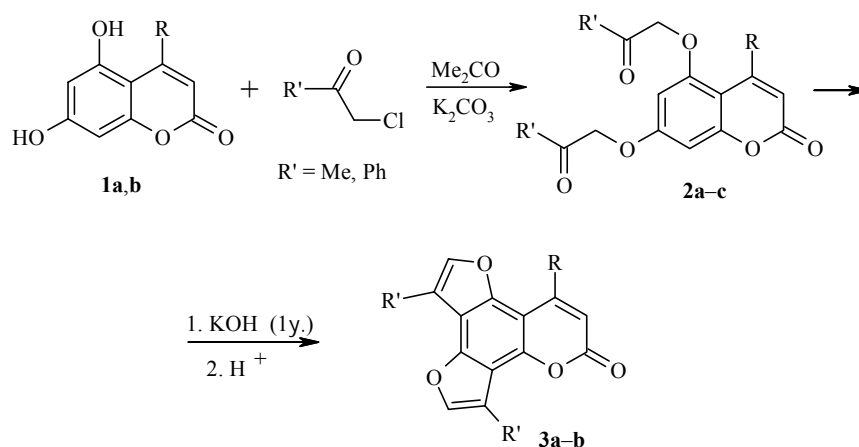
В работе [2] предложен иной путь циклизации продукта перегруппировки Клайзена: защита гидроксильных групп ацилированием, бромирование образующегося соединения с последующей щелочной циклизацией 6,8-бисдибромпропилпроизводного в дифурокумарин с общим выходом 2%.

Следует отметить, что описанными выше способами были получены дифурокумарины только с метильными заместителями и только в α -положениях фурановых колец. Кроме того, выход конечных продуктов оказался невелик.

Мы разработали новые пути синтеза дифуро[2,3-*f*:2,3-*h*]хромен-8-она и его замещенных. В частности, используя метод основно-катализируемой циклизации ацилметиловых эфиров дигидроксикумаринов **2** и перегруппировку Фриса хлорацетатов дигидроксикумаринов, мы получили с хорошими выходами 10-метил-8Н-дифуро[2,3-*f*:2,3-*h*]хромен-8-он и его замещенные **3–5**.

Исходные 5,7-дигидроксикумарины **1** мы синтезировали по известной методике из флороглюцина и соответствующих ацетоуксусных эфиров [7, 8].

Для получения дифурокумаринов, содержащих метильные и фенильные заместители в β-положениях фурановых колец, мы использовали метод и условия, ранее успешно примененные нами в синтезе различных монофурокумаринов [9]. 5,7-Дигидроксикумарины алкилировали хлорацетоном и α-хлорацетофеноном в присутствии поташа и образующиеся ацилметиловые эфиры подвергали основно-катализируемой циклизации в водно-спиртовом растворе КОН. Следует отметить, что выходы полученных по этой схеме дифурокумаринов практически не отличались от выходов монофурокумаринов, синтезированных данным способом нами ранее (65–85%).



1 a R = Me, **b** R = CF₃; **2, 3 a** R = R' = Me, **b** R = Me, R' = Ph, **c** R = CF₃, R' = Me

Синтез диацетоксизамещенного дифурокумарина **6** мы осуществили в соответствии со схемой 1. Ацилирование дигидроксикумарина **1a** хлорацетилхлоридом проводили из-за сильного осмоления реакционной смеси в мягких условиях при слабом нагревании в ДМФА, в то время как при ацилировании моногидроксикумаринов реакцию проводят при кипячении в хлорацетилхлориде. Бис(хлорацетат)дигидроксикумарина **4** далее подвергали перегруппировке Фриса, а продукт реакции обрабатывали раствором ацетата натрия в уксусном ангидриде. Такой способ получения ацетоксипроизводных мы применяли ранее при синтезе различных монофурокумаринов [10]. Целевое соединение **6** синтезировали с выходом 61%, считая на исходный дигидроксикумарин.

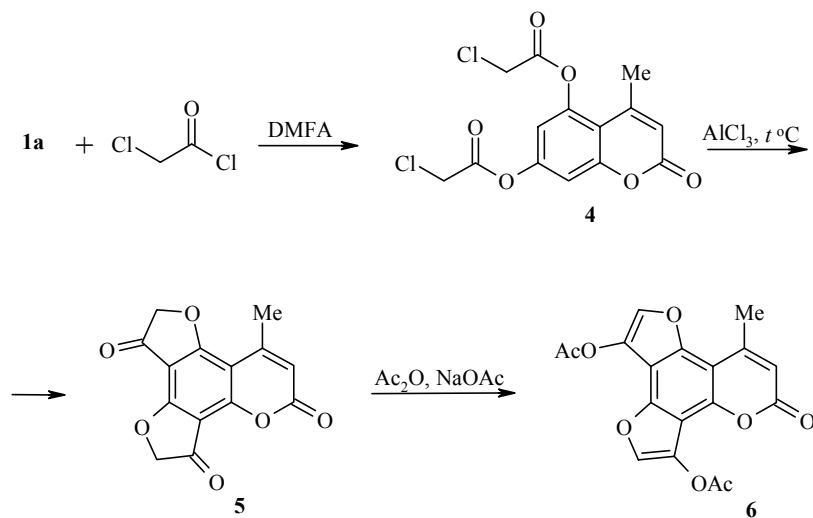
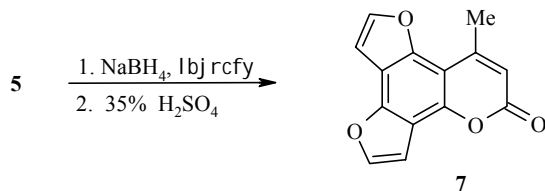


Таблица 1

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %		Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н		
2a	C ₁₆ H ₁₆ O ₆	<u>63.11</u>	<u>5.22</u>	154–155	67
		63.15	5.30		
2b	C ₂₆ H ₂₀ O ₆	<u>72.79</u>	<u>4.68</u>	225–226	71
		72.89	4.71		
2c	C ₁₆ H ₁₃ F ₃ O ₆	<u>53.58</u>	<u>3.63</u>	175	64
		53.64	3.66		
3a	C ₁₆ H ₁₂ O ₄	<u>71.60</u>	<u>4.57</u>	271–273	73
		71.64	4.51		
3b	C ₂₆ H ₁₆ O ₄	<u>79.47</u>	<u>4.08</u>	220–221	76
		79.58	4.11		
3c	C ₁₆ H ₉ F ₃ O ₄	<u>59.56</u>	<u>2.85</u>	203	70
		59.64	2.82		
4	C ₁₄ H ₁₀ Cl ₂ O ₆	<u>48.66</u>	<u>2.96</u>	174–175	84
		48.72	2.92		
5	C ₁₄ H ₈ O ₆	<u>61.65</u>	<u>2.98</u>	285–286	85
		61.77	2.96		
6	C ₁₈ H ₁₂ O ₈	<u>60.65</u>	<u>3.35</u>	235–236	86
		60.68	3.39		
7	C ₁₄ H ₈ O ₄	<u>69.88</u>	<u>3.38</u>	242–243	34
		70.00	3.36		

Для синтеза незамещенного дифурокумарина **7** мы восстанавливали дифуранон **5**, а затем дегидратировали полученный продукт. Целевое соединение выделяли с выходом 35%.



Выходы и спектральные характеристики синтезированных веществ представлены в таблицах 1–3.

Т а б л и ц а 2

Спектры ЯМР ^1H соединений 2–7

Соединение	Химический сдвиг, δ , м. д. (J , Гц)*
2a	2.16 (3H, с, 7-OCH ₂ -CO-CH ₃); 2.17 (3H, с, 5-OCH ₂ -CO-CH ₃); 2.57 (3H, д, $J = 0.9$, 4-CH ₃); 4.92 (2H, с, 7-OCH ₂ -CO-CH ₃); 4.98 (2H, с, 5-OCH ₂ -CO-CH ₃); 6.02 (1H, д, д, $J = 0.9$, 3-H); 6.44 (1H, д, $J_{6,8} = 2.5$, 6-H); 6.53 (1H, д, $J_{8,6} = 2.5$, 8-H)
2b	2.83 (3H, д, $J_{\text{CH}_3, 3\text{-H}} = 1.1$, 4-CH ₃); 5.66 (2H, с, 7-O-CH ₂ -); 5.72 (2H, с, 5-O-CH ₂ -); 6.03 (1H, д, д, $J_{3\text{-H}, 4\text{-CH}_3} = 1.1$, 3-H); 6.69 (1H, д, $J_{8,6} = 1.8$, 8-H); 6.73 (1H, д, $J_{6,8} = 1.8$, 6-H); 7.52–7.73 (6H, м, 2×(<i>m</i> -, <i>p</i> -Ph)); 7.99–8.06 (4H, м, 2×(<i>o</i> -Ph))
2c	2.27 (3H, с, 7-OCH ₂ -CO-CH ₃); 2.28 (3H, с, 5-OCH ₂ -CO-CH ₃); 4.63 (2H, с, 7-OCH ₂ -CO-CH ₃); 4.67 (2H, с, 5-OCH ₂ -CO-CH ₃); 6.26 (1H, д, $J_{8,6} = 2.5$, 8-H); 6.43 (1H, д, $J_{6,8} = 2.5$, 6-H); 6.71 (1H, с, 3-H)
3a	2.45 (3H, д, $J_{6\text{-CH}_3, 5\text{-H}} = 1.3$, 6-CH ₃); 2.47 (3H, д, $J_{3\text{-CH}_3, 2\text{-H}} = 1.3$, 3-CH ₃); 2.74 (3H, д, $J_{10\text{-CH}_3, 9\text{-H}} = 1.2$, 10-CH ₃); 6.33 (1H, д, д, $J_{9\text{-H}, 10\text{-CH}_3} = 1.2$, 9-H); 7.87 (1H, д, д, $J_{5\text{-H}, 6\text{-CH}_3} = 1.2$, 5-H); 7.93 (1H, д, д, $J_{2\text{-H}, 3\text{-CH}_3} = 1.2$, 2-H)
3b	2.79 (3H, д, $J_{10\text{-CH}_3, 9\text{-H}} = 1.2$, 10-CH ₃); 6.36 (1H, д, д, $J_{9\text{-H}, 10\text{-CH}_3} = 1.2$, 9-H); 7.44–7.54 (6H, м, <i>m</i> -, <i>p</i> -Ph); 7.66–7.68 (2H, м, <i>o</i> -Ph); 7.88–7.91 (2H, м, <i>o</i> -Ph); 8.22 (1H, с, 5-H); 8.49 (1H, с, 2-H)
3c	2.42 (3H, д, $J = 1.3$, 6-CH ₃); 2.43 (3H, д, $J = 1.3$, 3-CH ₃); 6.98 (1H, с, 9-CH ₃); 7.88 (1H, д, $J = 1.3$, 5-CH ₃); 7.94 (1H, д, $J = 1.3$, 2-CH ₃)
4	2.51 (3H, д, $J_{\text{CH}_3, 3\text{-H}} = 1.2$, 4-CH ₃); 4.30 (2H, с, 7-CO-CH ₂ -Cl); 4.33 (2H, с, 5-CO-CH ₂ -Cl); 6.24 (1H, д, д, $J_{3\text{-H}, 4\text{-CH}_3} = 1.2$, 3-H); 6.97 (1H, д, $J_{8,6} = 2.0$, 8-H); 7.16 (1H, д, $J_{6,8} = 2.0$, 6-H)
5	2.55 (3H, д, $J = 1.2$, 10-CH ₃); 5.01 (2H, с, 5-H); 5.07 (2H, с, 2-H); 6.28 (1H, д, д, $J = 1.2$, 9-H)
6	2.42 (3H, с, 6-OC(O)CH ₃); 2.43 (3H, с, 3-OC(O)CH ₃); 2.75 (3H, д, $J = 0.2$, 10-CH ₃); 6.41 (1H, д, д, $J = 0.2$, 9-H); 8.28 (1H, с, 5-H); 8.38 (1H, с, 3-H)
7	2.87 (3H, д, $J = 1.9$, 10-CH ₃); 6.26 (1H, д, д, $J = 1.9$, 9-CH ₃); 7.11 (1H, д, $J = 2.0$, 6-CH ₃); 7.21 (1H, д, $J = 2.0$, 3-CH ₃); 7.70 (1H, д, $J = 2.0$, 5-CH ₃); 7.70 (1H, д, $J = 2.0$, 2-CH ₃)

* Спектры ЯМР ^1H снимали в ДМСО-*d*₆ (соединения **2a,b**, **3a–c**, **5** и **6**) и CDCl₃ (соединения **2c**, **4** и **7**).

Масс-спектральный распад синтезированных соединений

Соединение	m/z ($I_{\text{отн}}$, %)
2a	304 [M ⁺] (100), 261 [M ⁺ -CH ₃ CO] (45)
2b	428 [M ⁺] (32), 105 [M ⁺ -PhCO] (100)
2c	358 [M ⁺] (46), 315 [M ⁺ -CH ₃ CO] (28), 287 [M ⁺ -CH ₃ CO, -CO] (21), 247 [M ⁺ -CH ₃ CO, -CO, -C ₂ O] (100)
3a	268 [M ⁺] (77), 240 [M ⁺ -CO] (100)
3b	392 [M ⁺] (100), 364 [M ⁺ -CO] (88)
3c	322 [M ⁺] (83), 294 [M ⁺ -CO] (100), 265 [M ⁺ -CO, -HCO] (20)
4	349 [M ⁺ +1] (4), 317 [M ⁺ -CO] (3)
5	272 [M ⁺] (100), 244 [M ⁺ -CO] (65), 215 [M ⁺ -CO, -HCO] (79)
6	356 [M ⁺] (5), 314 [M ⁺ -CH ₂ CO] (28), 272 [M ⁺ -CH ₂ CO, -CH ₂ CO] (100)
7	240 [M ⁺] (75), 212 [M ⁺ -CO] (100)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H получали на спектрометре Bruker AC-200 (200 МГц), внутренний стандарт ТМС, масс-спектры – на приборе Finnigan MAT SSQ-710 с энергией ионизирующего излучения 70 эВ. Ход реакций контролировали с помощью ТСХ на пластинах Silufol UV-254. Хроматографическое разделение проводили на силикагеле 60 (Merck), элюент СНСl₃.

5,7-Бис(ацетонилокси)-4-метил-2Н-хромен-2-он (2a). К раствору 3.0 г (15.6 ммоль) 4-метил-5,7-дигидроксикумарина **1a** в минимальном количестве ДМФА добавляют 3.0 г (32.8 ммоль) хлорацетона и 5 г безводного поташа. Смесь перемешивают 5 ч. Реакционную массу выливают в 250 мл воды, интенсивно перемешивая в течение 15 мин. Выпавший продукт отфильтровывают, промывают несколькими порциями воды. Вещество очищают кипячением в этаноле. После высушивания получают 3.18 г продукта.

5,7-Бис(бензоилметокси)-4-метил-2Н-хромен-2-он (2b) получают из соединения **1a** и α-хлорацетофенона аналогично соединению **2a**.

5,7-Бис(ацетонилокси)-4-(трифторметил)-2Н-хромен-2-он (2c) получают из соединения **1b** и хлорацетона аналогично соединению **2a**, очищают на хроматографической колонке.

3,6,10-Триметил-8Н-дифуро[2,3-*f*:2,3-*h*]хромен-8-он (3a). Кипятят 2 г (6.58 ммоль) соединения **2a** 6 ч с обратным холодильником при перемешивании в 75 мл 1 н. раствора КОН, охлаждают до комнатной температуры. Затем при перемешивании реакционную массу подкисляют 1 н. НСl до рН 3. Смесь оставляют на 1 ч для завершения кристаллизации. Выпавший осадок отфильтровывают, отмывают кипячением в 15 мл СН₃ОН. Получают 1.29 г продукта **3a**.

10-Метил-3,6-дифенил-8Н-дифуро[2,3-*f*:2,3-*h*]хромен-8-он (3b) получают из соединения **2b** аналогично соединению **3a**.

3,6-Диметил-10-(трифторметил)-8Н-дифуро[2,3-*f*:2,3-*h*]хромен-8-он (3c) получают из соединения **2c** аналогично соединению **2a**. После подкисления реакционную массу экстрагируют хлороформом, растворитель упаривают. Продукт очищают на хроматографической колонке.

4-Метил-5,7-бис(хлорацетокси)-2Н-хромен-2-он (4). К раствору 3 г (15.6 ммоль) соединения **1a** в 10 мл ДМФА добавляют 4 мл (47.96 ммоль) хлорацетилхлорида. Смесь перемешивают при нагревании 5 ч при 65–70 °С. Реакционную массу выливают на лед. Выпавший осадок перемешивают 15 мин на магнитной мешалке для полного гидролиза

хлорацетилхлорида, отфильтровывают, промывая несколькими порциями воды. После высушивания получают 4.52 г продукта, который можно использовать в последующей реакции без дополнительной очистки.

10-Метил-2,3,5,6-тетрагидро-(8H)-дифуро[2,3-*f*:2,3-*h*]хромен-3,6,8-трион (5). В сухой плоскодонной колбе смешивают тщательно растертые 4 г (11.6 ммоль) дихлорацетата **4** и 6.20 г (46.4 ммоль) безводного $AlCl_3$, нагревают на масляной бане 1 ч при 120–130 °С (температура бани). После охлаждения темно-бурой реакционной смеси в колбу добавляют 100 г колотого льда и затем 20 мл 1 н. HCl , энергично перемешивают на магнитной мешалке до образования однородного осадка. Отфильтровывают, промывают несколькими порциями воды, сушат и очищают кипячением в C_2H_5OH . Получают 2.37 г сухого продукта.

3,6-Диацетокси-10-метил-8H-дифуро[2,3-*f*:2,3-*h*]хромен-8-он (6). Нагревают на водяной бане 0.5 г (1.84 ммоль) триона **5** и 5 мл уксусного ангидрида в присутствии избытка CH_3COONa в течение 1 ч. Реакционную массу выливают в стакан со льдом. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой. Получают 0.56 г сухого продукта аналитической чистоты.

10-Метил-8H-дифуро[2,3-*f*:2,3-*h*]хромен-8-он (7). К суспензии 1 г (3.68 ммоль) дифурокумарина **5** в 15 мл диоксана и 0.5 мл метанола прибавляют порциями избыток $NaBH_4$ при перемешивании на магнитной мешалке. Реакционную массу перемешивают 6 ч, добавляя свежие порции $NaBH_4$. Отгоняют растворитель, прибавляют 25 мл 35% серной кислоты, нагревают на водяной бане 2 ч, после чего выливают в 50 мл холодной воды. Осадок отфильтровывают, промывают водой, высушивают и очищают возгонкой в вакууме. Получают 0.3 г продукта.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Psoralen DNA Photobiol.*, Ed. F. P. Gasparro, CRC Press. Boca Raton, 1988, **1**, **2**.
2. S. Caffieri, A. Moor, G. Beijersbergen, F. Dall'Acua, A. Guiotto, A. Chilin, P. Rodighiero, *Z. Naturforsch.*, **50B**, 1257 (1995).
3. H. Honigsmann, E. Jaschke, F. Gschnait, W. Brenner, P. Fritsch, K. Wolff, *Rr. J. Dermatol.*, **101**, 369 (1979).
4. A. Tanew, B. Ortel, K. Rappersberger, H. Honigsmann, *J. Am. Acad. Dermatol.*, **18**, 333 (1988).
5. D. Averbek, *Photochem. Photobiol.*, **50**, 859 (1989).
6. K. Singh, S. K. Banerjee, C. K. Atal, *Indian J. Chem.*, **20B**, 108 (1981).
7. H. Von Pechman, J. B. Cohen, *Ber.*, **17**, 2187 (1884).
8. V. Bayer, R. Pastor, A. Cambon, *J. Fluorine Chem.*, **20**(2), 187 (1982).
9. V. F. Traven, R. V. Rozhkov, A. Yu. Tolmachev, N. A. Kuznezova, N. Ya. Podhaluzina, E. A. Carbery, *Heterocycl. Commun.*, **3**, 339 (1997).
10. V. F. Traven, D. V. Kravtchenko, T. A. Chibisova, S. V. Shorshnev, R. Eliason, D. H. Wakerfield, *Heterocycl. Commun.*, **2**, 345 (1996).

Российский химико-технологический
университет им. Д. И. Менделеева,
Москва 125047
e-mail: traven@muctr.edu.ru

Поступило в редакцию 12.03.2001