

В. Ф. Травень, И. И. Сахарук, Д. В. Кравченко,
А. В. Иващенко

**ДИГИДРОФУРО[2,3-*h*]КУМАРИН-9-ОН –
СИНТОН В СИНТЕЗЕ 6-ЗАМЕЩЕННЫХ
АНГЕЛИЦИНОВ**

Восстановлением 6-фенилазо-4-метилдигидрофуоро[2,3-*h*]кумарин-9-она получен соответствующий 6-аминокумарин-9-он, проведены реакции его диазотирования, N-ацилирования и N-формилирования. Диазогруппа в положении 6 замещена на атом хлора, азидную группу и восстановлена до гидразиногруппы. Синтезированные 6-замещенные 4-метилдигидрофуоро[2,3-*h*]кумарин-9-оны переведены в соответствующие ангелицины восстановлением карбонильной группы дигидрофуранонового кольца и последующей дегидратацией образующегося при этом спирта, а также реакцией ацилирования с закреплением енольной формы дигидро-фуранонового кольца.

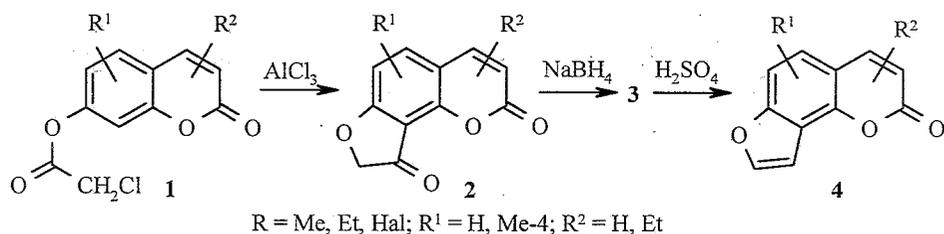
Ключевые слова: дигидро[2,3-*h*]кумарин-9-он, 6-замещенный ангелицин, синтон, фурукумарин.

Фурукумарины – класс природных соединений, традиционно применяемых для лечения ряда кожных заболеваний (витилиго, псориаза, грибкового микоза, гнездной плешивости) [1, 2] и являющихся эффективными для лечения методом фотофореза таких заболеваний, как кожная лимфома, прогрессивный систематический склероз (склеродерма), красная волчанка и ревматоидный артрит [3]. Фурукумарины могут выступать как моно- и бифункциональные реагенты по отношению к ДНК вирусов и микроорганизмов.

При изучении фотохемотерапевтических свойств замещенных фурукумаринов показано, что монофункциональные фурукумарины, например некоторые метилзамещенные ангелицины, более активны, чем бифункциональные (в том числе 8-метоксипсорален) при их меньшей генной токсичности [2]. В связи с этим изучение схемы синтеза новых ангелицинов и псораленов продолжается [4–9].

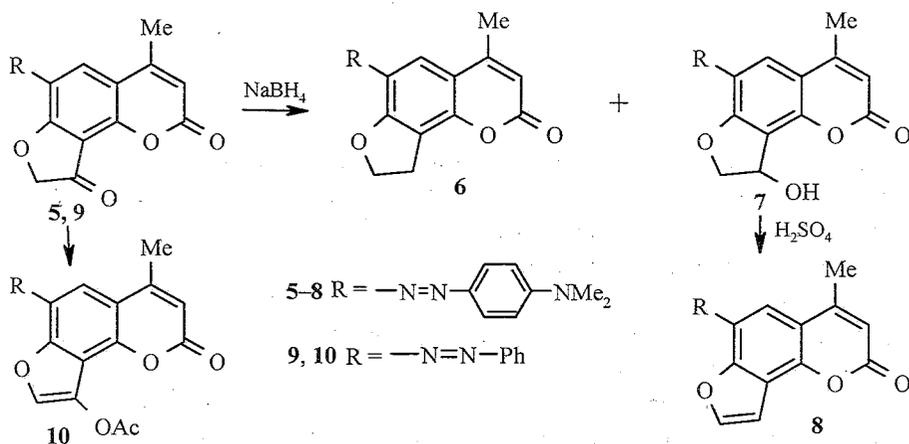
Ранее мы установили факт необычного протекания перегруппировки Фриса хлорацетоксикумаринов в дигидрофурукумарины [5], которые оказались удобными синтонами для получения замещенных фурукумаринов. Вследствие выраженной склонности к енолизации они способны легко реагировать по положению 8, а при взаимодействии с уксусным ангидридом – образовывать О-ацетиленолы. Замещенные фурукумарины оказались доступными также при восстановлении дигидрофурукумаринов борогидридом натрия в диоксане и последующей дегидратации образующихся при этом спиртов (схема 1) [5, 6].

Схема 1



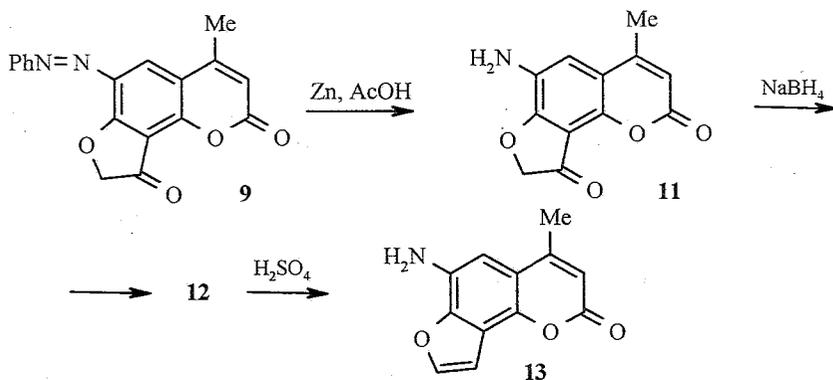
Мы сообщали о новых реакциях 6-арилазо-4-метилдигидрофуоро[2,3-*h*]-кумарин-9-онов, получаемых азосочетанием соответствующих кумаринонов [9]. Как и другие дигидрофуорокумариноны, соединения **5** и **11** легко подвергаются ароматизации. Восстановлением карбонильной группы дигидрофуранонового кольца с последующей дегидратацией спирта **7** получен ангелицин **8** (схема 2), а при восстановлении соединения **5** боргидридом натрия образуются 6-(*n*-диметиламинофенилазо)-4-метилдигидрофуоро[2,3-*h*]кумарин-9-ол (**7**) и кумарин **6** в соотношении 9:1. О енолизации 6-арилазо-4-метилдигидрофуоро[2,3-*h*]кумарин-9-онов переводом их в соответствующие 9-енолацетаты сообщалось ранее [9].

Схема 2



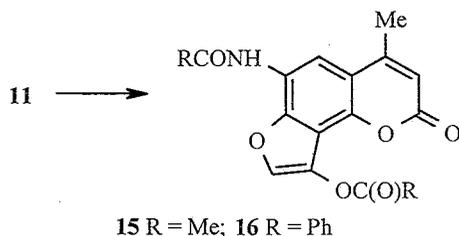
Превращениями фенилазогруппы соединения **9** оказалось возможным ввести новые заместители в положение 6 дигидрофуоро[2,3-*h*]кумарин-9-онов. При применении цинка в уксусной кислоте восстановление 6-фенилазокумарин-9-она **9** проходит не по карбонильной, а по азогруппе, что приводит к 6-аминокумарин-9-ону (**11**) (схема 3).

Как и ожидалось, 6-амино-4-метилдигидрофуоро[2,3-*h*]кумарин-9-он (**11**) обладает типичными для ароматических аминов свойствами, а из-за наличия достаточно реакционноспособной метиленовой группы дигидрофуранонового кольца и склонности дигидрофуранонового фрагмента к енолизации имеет свойства, типичные для дигидрофуорокумаринонов **2**.



В частности, 6-аминокумарин-9-он **11** при нагревании с уксусным ангидридом легко ацетируется, образуя 6-ацетамидокумарин-9-он **14**. При использовании пиридина в качестве катализатора амин **11** ацетируется как по аминогруппе, так и с одновременным закреплением соответствующей енольной формы. Таким образом получен 6-ацетамидо-9-ацетокси-4-метилангелицин (**15**). Аналогично проходит бензоилирование соединения **11** бензоилхлоридом (схема 4), приводящее к 6-бензамидо-9-бензоилокси-4-метилангелицину (**16**).

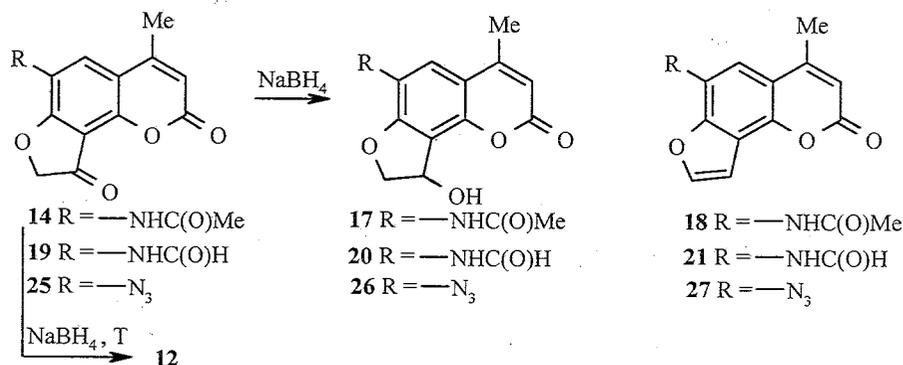
Схема 4



6-Замещенные фурукумариноны, как и другие соединения этого класса [5, 6], подвергаются ароматизации восстановлением карбонильной группы дигидрофуранонового кольца соединения **11** с помощью боргидрида натрия и последующей дегидратацией продукта восстановления. Из спирта **12** таким образом получен 6-амино-4-метилангелицин (**13**) (схема 3).

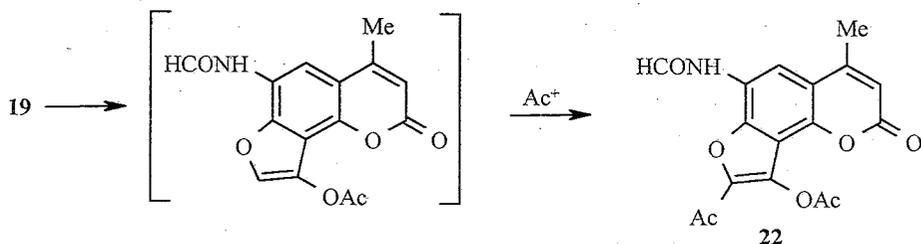
Ацетамид **14** избирательно восстанавливается боргидридом натрия по карбонильной группе дигидрофуранонового кольца. Сохранение ацетильной защиты на аминогруппе или ее удаление зависят от температурных условий. При 20 °С восстановление приводит к получению 6-ацетамидо-4-метилдигидрофурано[2,3-*h*]кумарин-9-ола (**17**), при 80 °С – 6-аминокумарин-9-ола **12**. 6-Ацетамидо-4-метилангелицин **18** получен дегидратацией спирта **17** нагреванием в уксусной кислоте (схема 5), применение которой позволяет избежать удаления ацетильной защиты.

Нагреванием соединения **11** с муравьиной кислотой получено формамидное производное **19**. Аналогично ацетамидному производному **14** формамид **19** восстанавливается боргидридом натрия по двум направлениям: с образованием 6-формамидокумарин-9-ола (**20**) и (при более высокой температуре) 6-аминокумарин-9-ола **12**. Формамид **20** был переведен в 6-формамидангелицин **21** дегидратацией в муравьиной кислоте (схема 5).



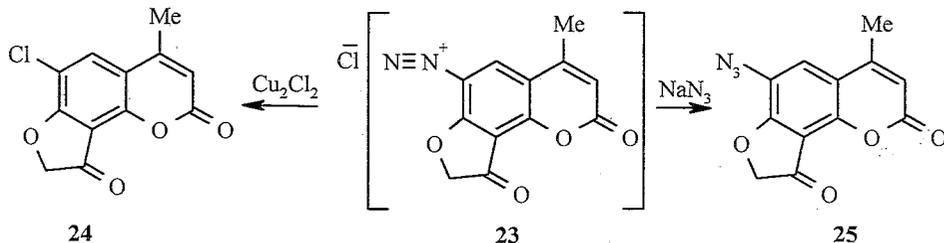
Енолизация дигидрофуранонового кольца соединения **19** проведена также реакцией О-ацетилирования, однако при использовании уксусного ангидрида в пиридине одновременно протекает и С-ацетилирование фуранонового кольца с образованием 8-ацетил-9-ацетоксиформаида (**22**) (схема 6).

Схема 6



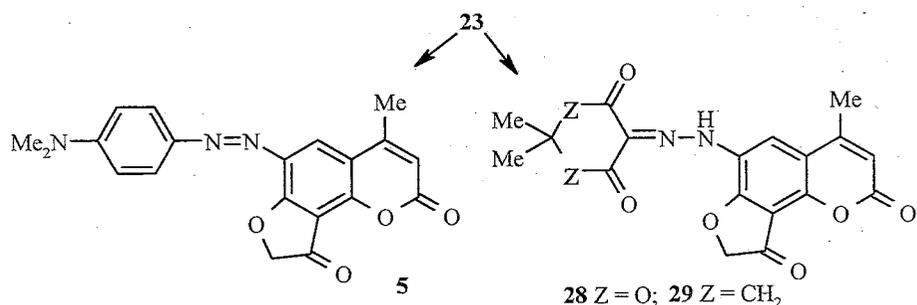
При диазотировании 6-аминокумарин-9-она **11** получены соли 4-метилдигидрофуоро[2,3-*h*]кумарин-9-он-6-илдизония (**23**). Оказалось, что диазогруппа в положении 6 замещается на хлор по реакции Зандмейера и на азидную группу в реакции с азидом натрия. В последнем случае получен 6-азидо-4-метилдигидрофуоро[2,3-*h*]кумарин-9-он (**25**) (схема 7).

Схема 7



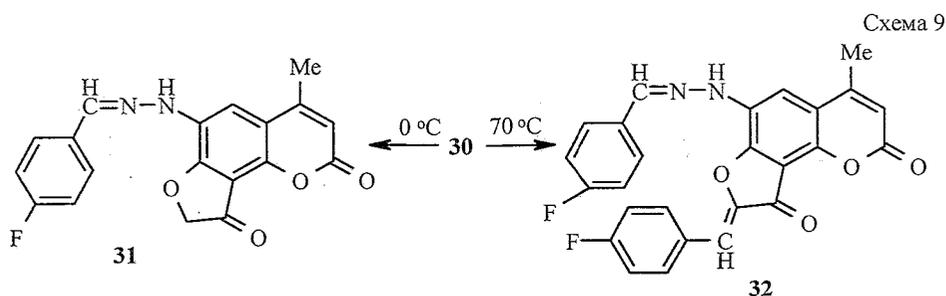
Азид **25** легко восстанавливается боргидридом натрия в диоксане по двум направлениям (схема 5): при 20 °С восстановление идет региоспецифично лишь по карбонильной группе дигидрофуранонового кольца, приводя к 6-азидокумарин-9-олу (**26**), а при 60 °С и по карбонильной и по азидной группе с получением 6-аминокумарин-9-ола **12**. Дегидратацией спирта **26** в серной кислоте получен 6-азидоангелицин (**27**).

Диазосоединение **23** легко вступает в реакции азосочетания с активными субстратами, в частности с *N,N*-диметиланилином, кислотой Мельдрума и димедоном (схема 8).



По данным спектра ЯМР ¹H, продукты азосочетания **28** и **29** имеют хинон-гидразоно-кетонную форму, которая, по-видимому, более стабильна, чем другие возможные таутомерные формы – азоенольная или азокетонная. Хинон-гидразоно-кетонная форма подтверждается характерным сигналом протона NH при 15 м. д. в спектрах ЯМР ¹H этих соединений [9]; в то же время не наблюдается сигнала протона CH азокетонной формы и протона OH азоенольной формы. Кроме того, соединения **28** и **29** не дают характерного окрашивания с раствором хлорида железа, что также говорит об отсутствии азоенольной формы.

Соль диазония **23** восстанавливается с образованием гидразинопроизводного **30**. Получение гидразонов взаимодействием с бензальдегидами не проходит однозначно ввиду наличия активной метиленовой группы дигидрофуранонового кольца. Например, гидразон **31** удалось получить лишь при 0 °С. При более высокой температуре одновременно образуется бензилиденное производное **32**. Таким образом, гидразиновый фрагмент оказывается более нуклеофилен, чем метиленовая группа дигидрофуранонового кольца (схема 9).



Полученные данные можно сравнить с результатами конденсации амина **11** с бензальдегидами. При попытке получить основание Шиффа в кислой среде в качестве продукта было обнаружено бензилиденное производное **33**, аналогичное полученным ранее [6] (схема 10).

Спектральные характеристики 4-метилдигидрофуро[2,3-*h*]кумарин-9-онов

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. ($J_{\text{Me},3} = 1.1$ Гц)						M^+ , m/z (I , %)
		C	H	N	3-H	4-Me	5-H	CH ₂	6-R	растворитель	
5*	C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O ₄	<u>66.32</u>	<u>4.65</u>	<u>11.63</u>	6.27	2.50	8.18	4.90	3.13 (NMe ₂); 6.75 (3'-H, 5'-H); 7.91 (2'-H, 6'-H)	DMCO-d ₆	363 (100)
		66.11	4.72	11.56							
9	C ₁₈ H ₁₂ N ₂ O ₄	<u>67.32</u>	<u>3.90</u>	<u>8.80</u>	6.29	2.52	8.25	4.93	7.55-7.97 (Ph)	CDCl ₃	320 (78)
		67.50	3.78	8.75							
11	C ₁₂ H ₉ NO ₄	<u>62.32</u>	<u>3.90</u>	<u>6.00</u>	6.25	2.36	7.16	4.93	5.42 (NH ₂)	DMCO-d ₆	231 (100)
		62.34	3.92	6.06							
14	C ₁₄ H ₁₁ NO ₅	<u>61.50</u>	<u>4.15</u>	<u>5.19</u>	6.33	2.38	8.52	4.98	2.13 (Ac); 9.99 (NH)	CDCl ₃	273 (90)
		61.54	4.06	5.13							
19	C ₁₃ H ₉ NO ₅	<u>60.20</u>	<u>3.55</u>	<u>5.39</u>	6.35	2.40	8.69	5.01	8.38 (CH); 10.32 (NH)	DMCO-d ₆	259 (100)
		60.24	3.50	5.40							
25	C ₁₂ H ₇ N ₃ O ₄	<u>56.10</u>	<u>2.81</u>	<u>16.27</u>	6.25	2.41	7.37	4.82	—	DMCO-d ₆	257 (15)
		56.04	2.74	16.34							
26* ³	C ₁₂ H ₇ ClO ₄	<u>57.43</u>	<u>2.71</u>		6.25	2.41	7.81	4.82	—	CDCl ₃	252/250 (100)
		57.51	2.82								
28	C ₁₈ H ₁₄ N ₂ O ₈	<u>55.73</u>	<u>3.41</u>	<u>7.49</u>	6.28	2.51	8.29	4.88	1.16 (Me ₂ C); 15.45(NH)	DMCO-d ₆	386 (0.5)
		55.96	3.65	7.25							
29	C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₆	<u>62.73</u>	<u>4.41</u>	<u>7.42</u>	6.04	2.50	8.10	5.01	1.06 (Me ₂ C); 2.65 (CH ₂); 15.15(NH)	DMCO-d ₆	382 (68)
		62.82	4.74	7.83							
31* ⁴	C ₁₉ H ₁₃ FN ₂ O ₄	<u>64.43</u>	<u>3.71</u>	<u>7.68</u>	6.31	2.50	7.74	5.01	10.50 (NH); 7.26 (3'-H, 5'-H); 7.73 (2'-H, 6'-H)	DMCO-d ₆	* ²⁵
		64.77	3.72	7.95							

* $J_{3',2'} = J_{5',6'} = 9.2$.*² Нет пика молекулярного иона.*³ Найдено Cl, %: 14.36, вычислено Cl, %: 14.14.*⁴ Найдено F, %: 5.41, вычислено F, %: 5.39.

Спектральные характеристики 8-бензилидено-4-метилдигидрофуро[2,3-*h*]кумарин-9-онов

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Спектр ЯМР ¹ H (DMCO-d ₆), δ, м. д. (J _{Me,3} = 1.1 Гц)						M ⁺ , m/z (I, %)
		C	H	N	3-H	4-Me	5-H	6-R	8-R		
32*	C ₂₆ H ₁₆ F ₂ N ₂ O ₄	<u>68.43</u> 68.12	<u>3.71</u> 3.52	<u>6.28</u> 6.11	6.34	2.48	8.27	7.82 (CH=N); 7.78 (3'-H, 5'-H); 8.21 (2'-H, 6'-H); 10.49 (NH)	6.00 (CH=C); 7.27-7.28(Ph)	458 (75)	
33	C ₁₉ H ₁₃ NO ₄	<u>71.32</u> 71.47	<u>3.90</u> 4.10	<u>4.18</u> 4.39	6.33	2.39	7.37	* ²	6.99 (CH=C); 7.50-8.14(Ph)	319 (100)	
34* ³	C ₁₉ H ₈ F ₅ NO ₄	<u>55.43</u> 55.76	<u>1.71</u> 1.97	<u>3.18</u> 3.42	6.33	2.38	7.34	5.45 (NH ₂)	6.78 (CH=C)	409 (100)	
35	C ₂₀ H ₁₃ NO ₅	<u>63.73</u> 69.16	<u>4.31</u> 3.77	<u>3.18</u> 4.03	6.42	2.45	8.71	8.54 (CHO); 10.49 (NH)	7.04 (CH=C); 7.52-8.12 (Ph)	347 (100)	
36	C ₂₁ H ₁₅ NO ₅	<u>69.73</u> 69.80	<u>4.21</u> 4.18	<u>3.78</u> 3.88	6.42	2.43	8.35	2.22 (OAc); 10.13 (NH)	7.04 (CH=C); 7.52-8.10 (Ph)	361 (98)	

* Найдено F, %: 8.47, вычислено F, %: 8.29.

*² Сигнал отсутствует из-за дейтерообмена.*³ Найдено F, %: 23.41, вычислено F, %: 23.21.

Таблица 3

Спектральные характеристики 4-метилдигидрофуро[2,3-*h*]кумарин-9-олов

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Спектр ЯМР ¹ H (DMCO-d ₆), м. д.									M ⁺ , m/z (I, %)
		C	H	N	3-H	4-Me	5-H	8a-H	8b-H	9-H	9-OH	6-R	J, Гц	
7	C ₂₀ H ₁₉ N ₃ O ₄	<u>65.32</u> 65.74	<u>5.45</u> 5.24	<u>11.63</u> 11.50	6.23	2.48	7.95	4.83	4.86	5.86	*	3.10 (Me ₂ N), 6.74 (2'-H, 6'-H), 7.89 (3'-H, 5'-H)	J _{Me,3} = 1.1; J _{gem} = 16.0; J _{8a,9} = 3.0; J _{8b,9} = 6.5; J _{2,3'} = 9.2; J _{6',5'} = 9.2	365 (16)
12	C ₁₂ H ₁₁ NO ₄	<u>61.84</u> 61.80	<u>4.82</u> 4.75	<u>6.06</u> 6.01	6.06	2.27	6.84	4.37	4.56	5.43	*	4.83 (NH ₂)	J _{Me,3} = 1.1; J _{gem} = 15.0; J _{8a,9} = 2.0; J _{8b,9} = 7.0	233 (100)
17	C ₁₄ H ₁₃ NO ₅	<u>61.20</u> 61.09	<u>4.65</u> 4.76	<u>5.19</u> 5.09	6.20	2.36	8.16	4.48	4.68	5.54	5.85	2.07 (Ac) 9.58 (NH)	J _{Me,3} = 1.1; J _{gem} = 14.0; J _{8a,9} = 2.2; J _{8b,9} = 6.3; J _{9,9-OH} = 6.2	275 (75)
20	C ₁₃ H ₁₁ NO ₅	<u>59.60</u> 59.77	<u>4.55</u> 4.24	<u>5.39</u> 5.36	6.10	2.23	6.87	4.42	4.61	5.48	5.69	4.85 (CHO) 4.85 (NH)	J _{Me,3} = 1.1; J _{gem} = 14.0; J _{8a,9} = 2.2; J _{8b,9} = 6.3; J _{9,9-OH} = 6.2	261 (5)
25	C ₁₂ H ₉ N ₃ O ₄	<u>56.50</u> 55.60	<u>3.45</u> 3.50	<u>16.27</u> 16.21	6.23	2.39	7.34	4.53	4.72	5.52	*	-	J _{Me,3} = 1.1; J _{gem} = 15.0; J _{8a,9} = 2.2; J _{8b,9} = 7.0	259 (15)

* Сигнал отсутствует из-за дейтерообмена.

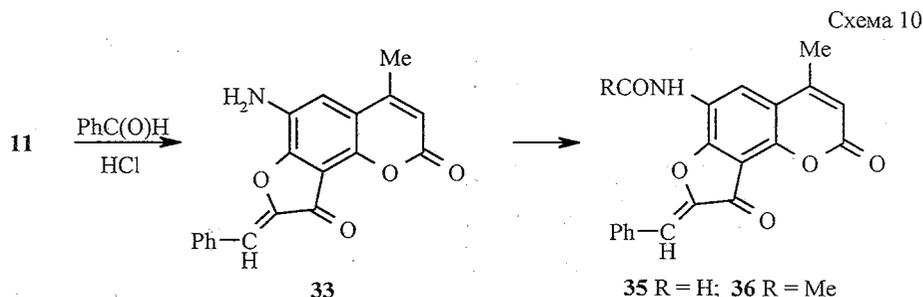
Спектральные характеристики 6-замещенных-4-метилангелицинов

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Спектр ЯМР ¹ H (DMCO-d ₆), м. д.							M ⁺ , m/z (I, %)
		C	H	N	3-H	4-Me	5-H	8-H	9-H	6-R	J, Гц	
8	C ₂₀ H ₁₇ N ₃ O ₃	<u>69.25</u> 69.15	<u>4.73</u> 4.93	<u>12.18</u> 12.10	6.63	2.57	7.90	7.82	7.22	3.12 (Me ₂ N); 6.79 (3'-H, 5'-H); 7.95 (2'-H, 6'-H)	J _{Me,3} = 1.1; J _{8,9} = 2.1; J _{2',3'} = 9.1; J _{6',5'} = 9.1	347 (32)
13	C ₁₂ H ₉ NO ₃	<u>66.84</u> 66.97	<u>4.42</u> 4.22	<u>6.16</u> 6.51	6.26	2.40	6.83	8.05	7.15	5.43 (NH ₂)	J _{Me,3} = 1.1; J _{8,9} = 2.1	215 (100)
18	C ₁₄ H ₁₁ NO ₄	<u>65.20</u> 65.37	<u>5.55</u> 4.31	<u>5.39</u> 5.44	6.38	2.45	8.09	8.17	7.27	2.16 (NAc); 10.14 (NH)	J _{Me,3} = 1.1; J _{8,9} = 2.1	257 (47)
21	C ₁₃ H ₉ NO ₄	<u>64.60</u> 64.20	<u>3.55</u> 3.73	<u>5.69</u> 5.76	6.32	2.50	8.11	8.41	7.23	8.35 (CHO); 10.51 (NH)	J _{Me,3} = 1.1; J _{8,9} = 2.1	243 (100)
27	C ₁₂ H ₇ N ₃ O ₃	<u>59.50</u> 59.76	<u>2.85</u> 2.93	<u>17.27</u> 17.42	6.41	2.48	7.37	8.23	7.32	—	J _{Me,3} = 1.1; J _{8,9} = 2.1	241 (3)

Таблица 5

Спектральные характеристики 6-замещенных 9-ацетокси-4-метилангелицинов

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Спектр ЯМР ¹ H (DMCO-d ₆), м. д. (J _{Me,3} = 1.1)						M ⁺ , m/z (I, %)
		C	H	N	3-H	4-Me	5-H	8-R ₁	9-OR	6-R	
15	C ₁₆ H ₃₁ NO ₆	<u>60.72</u> 60.95	<u>3.90</u> 4.16	<u>4.58</u> 4.44	6.39	2.44	5.09	8.32 (H)	2.41 (OAc)	2.16 (NAc); 10.16 (NH)	315 (24)
16	C ₂₆ H ₁₇ NO ₆	<u>71.22</u> 71.07	<u>3.90</u> 3.90	<u>3.18</u> 3.19	6.36	2.48	8.50	7.91 (H)	8.30-7.57(Ph)	8.30-7.57(Ph); 10.60 (NH)	439 (100)
22	C ₁₇ H ₁₃ NO ₇	<u>59.42</u> 59.48	<u>3.90</u> 3.82	<u>4.18</u> 4.08	6.46	2.46	8.32	2.41 (Ac)	2.42 (OAc)	7.77 (CHO); 9.51 (NH)	343(66)



Связь С—Н в положении 8 соединения **11**, по-видимому, оказывается более нуклеофильной, чем аминогруппа в положении 6 кумарина, возможно, вследствие протонирования последней. Даже в случае активного пентафторбензальдегида реакция проходит исключительно по положению 8 дигидрофуранового кольца с образованием пентафторбензилиденного производного **34**. По аминогруппе бензилидена **33** было проведено формилирование и ацетилирование в стандартных условиях с получением соответствующих производных **35** и **36** (схема 10).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H записаны на приборе Bruker WP-200 при использовании DMCO-d_6 или CDCl_3 в качестве растворителей и TMC в качестве внутреннего стандарта. Масс-спектры записаны на приборе Finnigan MAT SSQ-710 при ионизирующем напряжении 70 эВ.

Спектральные характеристики синтезированных соединений приведены в таблицах 1–5.

6-(*n*-Диметиламинофенилазо)-4-метилдигидрофуро[2,3-*h*]кумарин-9-он (5). Получен по методике [9]. Выход 80 %, т. пл. 190 °С (из хлороформа).

6-Фенилазо-4-метилдигидрофуро[2,3-*h*]кумарин-9-он (9). Получен по методике [9]. Выход 90 %, т. пл. 248–250 °С (из ДМСО).

6-Амино-4-метилдигидрофуро[2,3-*h*]кумарин-9-он (11). Смесь 1 г (3 ммоль) соединения **9**, 200 мл изопропилового спирта, 20 мл ледяной уксусной кислоты с избытком цинка (15 ммоль) перемешивают 2 ч при 60 °С, затем выливают в воду. Полученный осадок отфильтровывают. Выход 0.03 г (40 %), т. разл. 280 °С (из ДМФА).

6-Ацетиламино-4-метилдигидрофуро[2,3-*h*]кумарин-9-он (14). Смесь 0.1 г (0.4 ммоль) соединения **11** и 5 мл уксусного ангидрида нагревают 10 мин и охлаждают до выпадения осадка. Полученный осадок перекристаллизовывают из уксусной кислоты. Выход 0.1 г (90 %), т. пл. 279–281 °С.

6-Формамино-4-метилдигидрофуро[2,3-*h*]кумарин-9-он (19). Растворяют 0.1 г (0.4 ммоль) соединения **11** в 5 мл муравьиной кислоты. Выпавший через два дня осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из уксусной кислоты. Выход 0.1 г (90 %), т. пл. 279–281 °С.

4-Метилдигидрофуро[2,3-*h*]кумаринил-9-он-6-илдiazонийхлорид (23). Растворяют 2.31 г (10.0 ммоль) 6-аминокумарин-9-она **11** при нагревании в 20 мл концентрированной соляной кислоты, охлаждают до 0–2 °С и при перемешивании добавляют 0.77 г (12.0 ммоль) нитрита натрия в виде 30 % раствора. Перемешивают 30 мин, фильтруют и используют раствор для дальнейших реакций.

6-Азидо-4-метилдигидрофуро[2,3-*h*]кумарин-9-он (25). К полученному по приведенному методу хлориду диазония **23** добавляют 0.72 г (11 ммоль) азидата натрия в виде 30 % водного раствора. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают несколько раз водой, высушивают и перекристаллизовывают из ДМФА. Выход 0.3 г (40 %), т. разл. 204 °С.

6-Хлор-4-метилдигидрофуро[2,3-*h*]кумарин-9-он (24). К раствору ~10 ммоль хлорида диазония **23** при перемешивании медленно приливают раствор 2 г (10.0 ммоль) однохлористой меди. Полученный осадок отфильтровывают, высушивают. Выход 0.5 г (20 %), 258–260 °С (из хлороформа).

Восстановление дигидрофуро[2,3-*h*]кумарин-9-онов (общая методика). К суспензии 10 ммоль соответствующего дигидрофуро[2,3-*h*]кумарин-9-она в 200 мл метанола добавляют 0.74 г (20 ммоль) NaBH_4 и перемешивают 2 ч при комнатной температуре, после чего реакционную смесь выливают в воду. Полученный осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают.

6-(*h*-Диметиламинофенилазо)-4-метилдигидрофуро[2,3-*h*]кумарин-9-ол (7). Выход 80 %, т. разл. 200 °С (из спирта).

6-(*h*-Диметиламинофенилазо)-4-метилдигидрофуро[2,3-*h*]кумарин (6). Получают одновременно с соединением 7, выделяют методом колоночной хроматографии на оксиде алюминия, элюент хлороформ. Выход 10 %, т. разл. 230 °С (из спирта). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д., J (Гц): 1.45 (2H, м, 9- CH_2); 2.47 (3H, д, 4-Ме, $J_{\text{Me},3} = 1.1$); 3.13 (6H, с, Me_2N); 2.52 (2H, м, 8- CH_2); 6.18 (1H, д, 3-Н, $J_{3,\text{Me}} = 1.1$); 6.75 (2H, д, 2'-Н, 6'-Н, $J_{2',3'} = J_{6',5'} = 9.2$); 7.78 (2H, д, 3'-Н, 5'-Н, $J_{3',2'} = J_{5',6'} = 9.2$); 8.05 (1H, с, 5-Н). Найдено, %: С 68.70; Н 5.40; N 12.00. M^+ 349 (45%) $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: С 68.75; Н 5.48; N 12.03.

6-Амино-4-метилдигидрофуро[2,3-*h*]кумарин-9-ол (12). Выход 90 %, т. разл. 219–221 °С (из спирта).

6-Ацетида-4-метилдигидрофуро[2,3-*h*]кумарин-9-ол (17). Выход 60 %, т. пл. 238–240 °С (из спирта).

6-Формаида-4-метилдигидрофуро[2,3-*h*]кумарин-9-ол (20). Выход 55 %, т. пл. 207–210 °С (из спирта).

6-Азида-4-метилдигидрофуро[2,3-*h*]кумарин-9-ол (26). Выход 70 %, т. разл. 205 °С (из спирта).

6-(*h*-Диметиламинофенилазо)-4-метилангелицин (8). К раствору 0.5 г (1.37 ммоль) соединения 7 в 10 мл диоксана добавляют избыток 20 % серной кислоты и нагревают 1 ч, после чего раствор выливают в воду. Полученный осадок отфильтровывают. Выход 0.31 г (65 %), т. пл. 230–232 °С (из хлороформа).

6-Амино-4-метилангелицин (13). Раствор 2.33 г (1 ммоль) соединения 12 в избытке 20 % серной кислоты нагревают 1 ч, добавляют раствор карбоната натрия до выпадения осадка. Полученный осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из ДМФА. Выход 1.54 г (70 %), т. пл. 229–231 °С.

6-Ацетида-4-метилангелицин (18). Раствор 0.5 г (1.8 ммоль) соединения 17 в избытке уксусной кислоты нагревают 1 ч, выливают в холодную воду. Полученный осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из ДМФА. Выход 0.33 г (70 %), т. пл. 276–278 °С.

6-Формаида-4-метилангелицин (21). Раствор 0.5 г (1.9 ммоль) соединения 20 в избытке муравьиной кислоты нагревают 1 ч, выливают в холодную воду. Полученный осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из ДМФА. Выход 0.3 г (65 %), т. пл. 238–240 °С.

6-Азида-4-метилангелицин (27). К раствору 2.6 г (10 ммоль) соединения 26 в 20 мл диоксана добавляют избыток уксусной кислоты и нагревают 1 ч, раствор выливают в воду. Полученный осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из ДМФА. Выход 1.45 г (60 %), т. разл. 205 °С.

9-Ацетокси-6-ацетида-4-метилангелицин (15). Смесь 0.1 г (0.4 ммоль) соединения 11, 10 мл уксусного ангидрида и 5 мл пиридина нагревают 20 мин, а затем охлаждают до выпадения осадка. Полученный осадок перекристаллизовывают из уксусного ангидрида. Выход 0.1 г (80 %), т. пл. 228–230 °С.

9-Бензоилокси-6-бензамидо-4-метилангелицин (16). Смесь 6.93 г (3 ммоль) соединения 11, 1 г (7 ммоль) бензоилхлорида, 0.5 мл пиридина, 8 мл хлороформа нагревают с обратным холодильником 1 ч. Выпавшие при охлаждении кристаллы отфильтровывают и высушивают. Выход 2.0 г (75 %), т. пл. 208–210 °С (из хлороформа).

9-Ацетокси-8-ацетил-6-формаида-4-метилангелицин (22). Смесь 0.5 г (1.9 ммоль) соединения 19, 30 мл уксусного ангидрида и 5 мл пиридина нагревают 20 мин, а затем охлаждают до выпадения осадка. Полученный продукт перекристаллизовывают из уксусного ангидрида. Выход 0.5 г (75 %), т. пл. 184–186 °С.

Реакции азосочетания хлорида 4-метилдигидрофуро[2,3-*h*]кумаринил-9-он-6-илдiazония (23) (общая методика). Добавляют 10 ммоль соответствующей азосоставляющей в раствор хлорида diaзония 23 и при 0 °С перемешивают 10 ч. Полученный осадок отфильтровывают, промывают несколько раз водой, высушивают и перекристаллизовывают.

6-(*n*-Диметиламинофенилазо)-4-метилдигидрофуро[2,3-*h*]кумарин-9-он (5). Выход 80 %, т. пл. 190 °С (из хлороформа).

Гидразон (29). Выход 72 %, т. пл. 228–230 °С (из хлороформа).

Гидразон (23). Выход 70 %, т. пл. 263–265 °С (из хлороформа).

6-Гидразино-4-метилдигидрофуро[2,3-*h*]кумарин-9-он (30). К раствору 2.9 г (15.0 ммоль) дихлорида олова в 15 мл концентрированной соляной кислоты, охлажденному до –15 °С, при перемешивании медленно добавляют раствор хлорида диазония **23** так, чтобы температура не превышала –10 °С. Выпавший осадок соли гидразина отфильтровывают и высушивают. Выход 2.84 г (70 %).

6-(*n*-Фторфенилгидразоно)-4-метилдигидрофуро[2,3-*h*]кумарин-9-он (31). Растворяют 0.5 г (0.61 ммоль) гидразина **30** при комнатной температуре в 10 мл уксусной кислоты и при перемешивании добавляют 0.077 г (0.61 ммоль) *n*-фторфенилбензальдегида. Реакционную смесь перемешивают 2 ч при 0 °С, после чего осадок отфильтровывают, промывают водой и высушивают. Выход 0.17 г (80 %), т. пл. 233–245 °С (из уксусной кислоты).

8-*n*-Фторбензилидено-6-(*n*-фторфенилгидразон)-4-метилдигидрофуро[2,3-*h*]кумарин-9-он (32). К раствору 0.5 г (0.62 ммоль) гидразина **30** в 10 мл уксусной кислоты при перемешивании добавляют 0.15 г (1.24 ммоль) *n*-фторфенилбензальдегида. Реакционную смесь нагревают с обратным холодильником 1.5 ч. Полученный осадок отфильтровывают, промывают водой и высушивают. Выход 0.24 г (85 %), т. пл. 272–273 °С (из уксусной кислоты).

Синтез 6-амино-8-бензилидено-4-метилдигидрофуро[2,3-*h*]кумарин-9-онов (общая методика). Смесь 0.2 г (0.87 ммоль) соединения **11**, 0.87 ммоль соответствующего ароматического альдегида, 10 мл уксусной кислоты и 10 мл концентрированной соляной кислоты нагревают 40 мин, после чего охлаждают до выпадения продукта.

6-Амино-8-бензилидено-4-метилдигидрофуро[2,3-*h*]кумарин-9-он (33). Выход 70 %, т. разл. 300 °С (из ацетона).

6-Амино-8-пентафторбензилидено-4-метилдигидрофуро[2,3-*h*]кумарин-9-он (34). Выход 60 %, т. разл. 190 °С (из ацетона).

8-Бензилидено-6-формамидо-4-метилдигидрофуро[2,3-*h*]кумарин-9-он (35). Добавляют 0.5 г (1.57 ммоль) соединения **33** к 10 мл муравьиной кислоты и нагревают до растворения. Выпавший при охлаждении осадок отфильтровывают и перекристаллизуют из уксусной кислоты. Выход 0.41 г (70 %), т. разл. 280 °С.

6-Ацетамидо-8-бензилидено-4-метилдигидрофуро[2,3-*h*]кумарин-9-он (36). Смесь 0.5 г (1.57 ммоль) соединения **33** и 10 мл уксусного ангидрида нагревают 20 мин, охлаждают до выпадения осадка. Продукт отфильтровывают и перекристаллизуют из уксусного ангидрида. Выход 0.29 г (80 %), т. разл. 283–285 °С.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. F. Dall'Acqua, D. Vedaldi, S. Caffieri, A. Guiotto, P. Rodighiero, F. Carlassare, F. Bordin, *J. Med. Chem.*, **24**, 178 (1981).
2. A. Guiotto, P. Rodighiero, P. Manzini, G. Pfstorini, F. Carlassare, D. Vedaldi, F. Dall'Acqua, M. Tamaro, G. Recchia, M. Cristofolini, *J. Med. Chem.*, **27**, 959 (1984).
3. R. L. Edelson, *J. Photochem. Photobiol., B: Biology*, **10**, 165 (1991).
4. V. F. Traven, D. V. Kravtchenko, T. A. Chibisova, *Mendeleev Commun.*, No. 1, 21 (1995).
5. V. F. Traven, D. V. Kravtchenko, T. A. Chibisova, S. V. Shorshnev, R. Eliason, D. H. Wakefield, *Heterocycl. Commun.*, **2**, 345 (1996).
6. V. F. Traven, D. V. Kravtchenko, T. A. Chibisova, *Mendeleev Commun.*, No. 3, 249 (1997).
7. D. V. Kravtchenko, V. F. Traven, T. A. Chibisova, *Heterocycl. Commun.*, **3**, 331 (1997).
8. V. F. Traven, R. V. Rozhkov, A. Y. Tolmachev, N. F. Kuznezova, N. Y. Podhaluzina, E. A. Carberry, *Heterocycl. Commun.*, **3**, 4 (1997).
9. V. F. Traven, I. I. Saharuk, D. V. Kravtchenko, *Heterocycl. Commun.*, **4**, 429 (1998).

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

Поступило в редакцию 08.04.99