

**А. В. Васильев, Н. П. Соловьева^а, Н. Я. Подхалюзина,
А. Ю. Толмачев, В. Ф. Травень**

**УДОБНЫЙ СПОСОБ
ПОЛУЧЕНИЯ ЛИНЕЙНЫХ ФУРОХИНОЛИН-2-ОНОВ**

Перегруппировкой Фриса 7-ацетокси-4-метилхинолин-2-она и последующей конденсацией полученного 6-ацетил-7-гидрокси-4-метилхинолин-2-она с α -хлоркетонами осуществлен синтез ряда фууро[3,2-*g*]хинолин-7-онов.

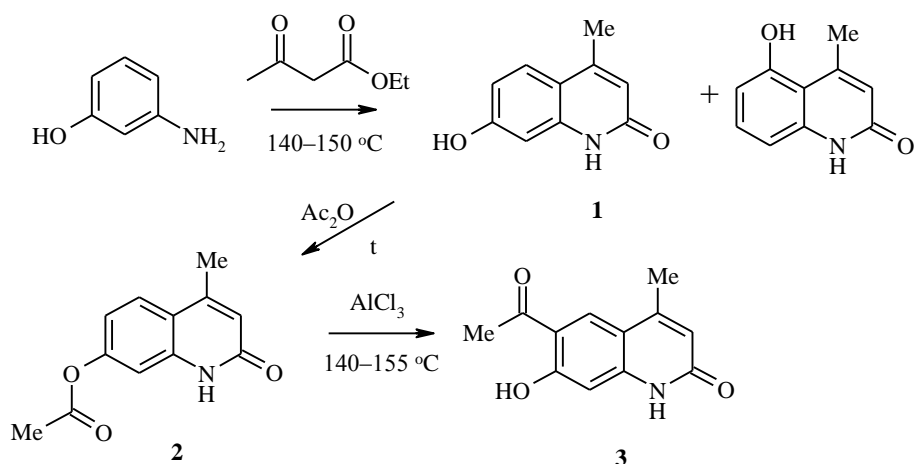
Ключевые слова: 6-ацетил-7-гидрокси-4-метилхинолин-2-он, 3,5-диметилфууро[3,2-*g*]хинолин-7-он, перегруппировка Фриса.

Широко известно использование производных фуурокумарина при лечении различных заболеваний кожи [1]. Однако, несмотря на высокую эффективность фуурокумаринов, их применение осложняется рядом побочных эффектов, таких как значительная фототоксичность, риск возникновения раковых заболеваний, снижение иммунной функции [2–4]. Если принять во внимание то обстоятельство, что терапевтическое действие фуурокумаринов обычно связывают с интеркаляцией этих соединений на поверхности кожи, то нежелательные эффекты относят за счет образования межнитевых сшивок псорален–ДНК [5]. Предполагают, что образование монофункциональных аддуктов позволяет в значительной мере избежать побочного действия препаратов [6]. В настоящее время синтезирован и изучен ряд азотсодержащих аналогов фуурокумаринов [6–8], в том числе и тех, которые способны к монофункциональному связыванию с ДНК [9]. Недавно появились публикации по синтезу фуурохинолинонов линейного [10] и ангулярного строения [11]. Имеются данные об отсутствии межнитевых сшивок с ДНК при применении ангулярных фуурохинолинонов.

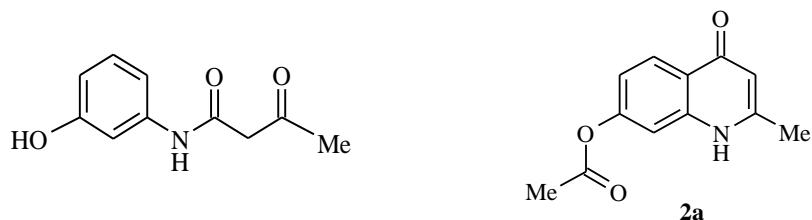
В этой работе мы сообщаем об удобном методе синтеза фуурохинолинонов линейного строения, позволяющем ввести карбонильную функцию в фурановое кольцо. Последнее обстоятельство особенно важно, так как до настоящего времени были получены фуурохинолиноны только с алкильными заместителями в фурановом цикле. При введении электроноакцепторных заместителей (каковым является ацильная группа) в фурановое кольцо, можно ожидать понижения его активности в реакции [2+2]фотоциклоприсоединения и как следствие – усиления монофункциональности соответствующего субстрата.

Синтез фуурохинолинонов был осуществлен по следующей схеме, ранее подробно изученной нами в ряду производных кумарина [12].

Схема 1



Циклизацию *m*-аминофенола и ацетоуксусного эфира проводили, нагревая смесь при 140–150 °С до затвердевания [18]. Помимо целевого 7-гидрокси-4-метилхинолин-2-она (**1**), был обнаружен еще один продукт циклизации – 5-гидрокси-4-метилхинолин-2-он в достаточно большом количестве (около 40%). По-видимому образование цикла представляет собой внутримолекулярное электрофильное ароматическое замещение в промежуточном анилиде и побочно образующийся 5-гидрокси-4-метилхинолин-2-он является результатом замыкания цикла в *орто*-положение по отношению к гидроксильной группе. Интересно отметить, что в процессе синтеза кислородсодержащего аналога хинолинона – 7-гидрокси-4-метилкумарина – путем взаимодействия резорцина с ацетоуксусным эфиром образования заметных количеств соответствующего 5-гидрокси-4-метилкумарина не наблюдалось [13].



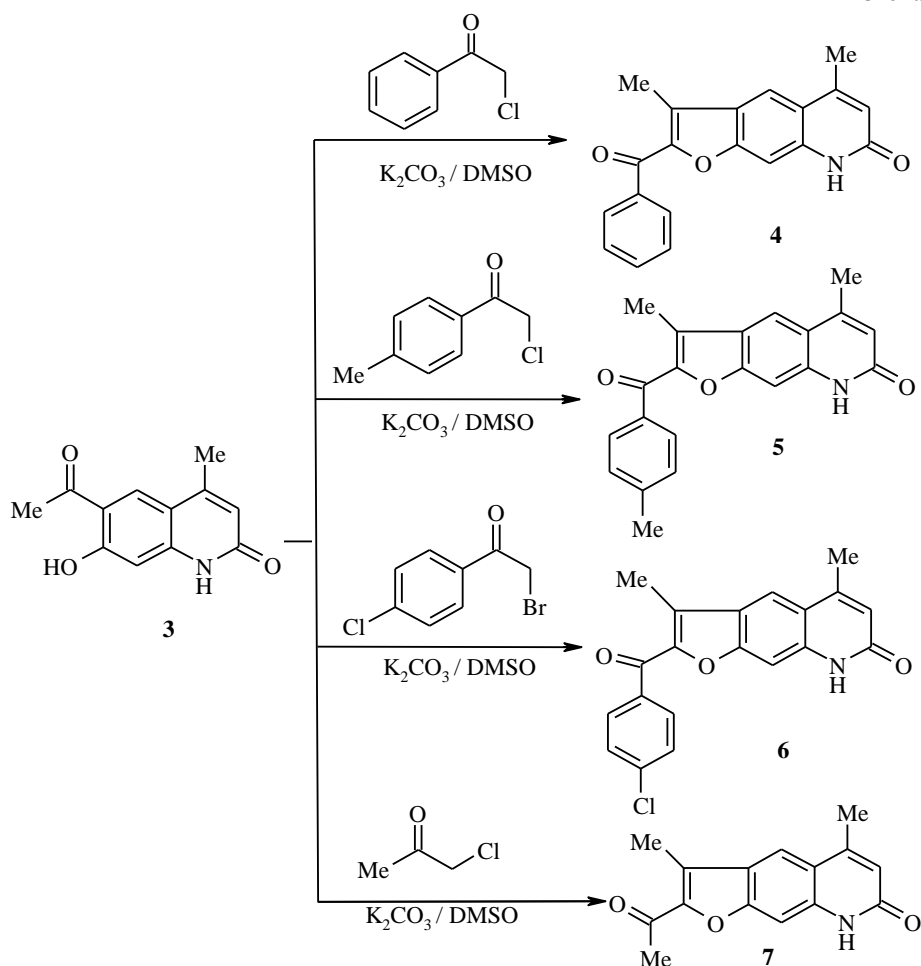
В литературе известен ряд работ, в которых описаны синтезы 4-метилхинолин-2-онов, причем особо отмечается возможность образования в процессе циклизации, наряду с 4-метилхинолин-2-оном, его структурного изомера 2-метилхинолин-4-она (**2a**). Было высказано предположение о том, что оба продукта связаны равновесными превращениями [14], поэтому особо важным было четко установить структуру полученного продукта циклизации.

Соединение **2** синтезировали кипячением **1** в уксусном ангидриде, анализ его строения выполнен нами по спектрам ЯМР с применением методики ЯЭО. Проведение эксперимента по ЯЭО для соединения **2** показало, что облучение сигнала метильной группы при 2.41 м. д. вызвало увеличение интенсивности синглета протона 3-СН (6.36 м. д.) на 17% и

дублета протона 5-СН (7.73 м. д.) на 10%, что однозначно свидетельствует в пользу структуры **2**.

Перегруппировка Фриса широко используется для получения *орто*-гидроксикетонов, в том числе в ряду кумаринов и их аналогов [15–17]. Особенности перегруппировки Фриса соединения **2** при получении соединения **3** были описаны нами ранее [19]. Поскольку ароматические протоны соединения **3** представлены в спектре двумя синглетами, оба заместителя должны находиться в *орто*-положении друг к другу. Для уточнения положения заместителя в цикле и положения метильной группы был осуществлен эксперимент по ЯЭО, который показал, что облучение сигнала при 2.43 м. д. вызывает как отклик сигнала протона 3-СН (увеличение интенсивности на 9%), так и отклик синглета ароматического протона при 8.14 м. д. (увеличение интенсивности на 19%). Кроме того, облучение сигнала ацетильной группы при 2.69 м. д. вызвало увеличение интенсивности того же синглета ароматического протона при 8.14 м. д. на 17%. Совокупность этих данных позволила однозначно приписать соединению **3** структуру 6-ацетил-7-гидрокси-4-метилхинолин-2-она.

Схема 2



Физико-химические и спектральные характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено % Вычислено %		Т. пл., °С	Химический сдвиг, δ, м. д. (J, Γц)*	Выход, %
		С	Н			
4	C ₂₀ H ₁₅ NO ₃	74.23 75.70	4.61 4.76	316–318	2.55 (3H, c, 5-CH ₃); 2.62 (3H, c, 3-CH ₃); 6.41 (1H, c, 6-H); 7.44 (1H, c, 9-H); 7.74–7.56 (1H, c, P-H); 7.62 (2H, д, J _{mc, o-H} = 7.8, 2m-H); 8.00 (2H, д, J _{o, m-H} = 7.8, 2o-H); 8.20 (1H, c, 4-H); 11.68 (1H, c, NH)	52
5	C ₂₁ H ₁₇ NO ₃	75.46 76.12	5.10 5.17	317–319	2.62 (3H, c, 5-CH ₃); 2.71 (3H, c, 3-CH ₃); 6.58 (1H, c, 6-H); 7.44 (1H, c, 9-H); 7.49 (2H, д, J _{2,3'} = 7.88, H); 7.97 (1H, c, 4-H); 8.11 (2H, д, J _{3,2'} = 7.88, 3'-H); 11.07 (1H, c, NH)	62
6	C ₂₀ H ₁₄ ClNO ₃	66.13 68.29	3.99 4.01	309–311	2.62 (3H, c, 5-CH ₃); 2.71 (3H, c, 3-CH ₃); 6.58 (1H, c, 6-H); 7.44 (1H, c, 9-H); 7.49 (2H, д, J _{2,3'} = 7.88, 2'-H); 7.97 (1H, c, 4-H); 8.11 (2H, д, J _{3,2'} = 7.88, 3'-H); 11.07 (1H, c, NH)	84
7	C ₁₅ H ₁₃ NO ₃	70.08 70.58	5.11 5.13	280 (возг.)	2.55 (3H, c, 5-CH ₃); 2.59 (3H, c, CH ₃ CO); 2.63 (3H, c, 3-CH ₃); 6.38 (1H, c, 6-H); 7.43 (1H, c, 9-H); 8.14 (1H, c, 4-H); 11.64 (1H, c, NH)	59

* Соединения 4 и 7 снимали в ДМСO-d₆, соединения 5 и 6 – в CDCl₃.

Соединения **4–7** были получены нами при слабом нагревании в ДМСО соединения **3** с фенацилхлоридом, 4-метилфенацилхлоридом, 4-хлорфенацилбромидом и хлорацетоном соответственно. Такой способ образования фуранового цикла уже был ранее использован нами в синтезе фурокумаринов [12]. Вероятно, образование фурохинолинонов, так же как и в случае фурокумаринов, осуществляется в две стадии: алкилирование гидроксильной группы фенацилбромидом и последующая циклизация полученного продукта в присутствии основания, каковым является поташ. Бесспорным преимуществом способа является удобство проведения (алкилирование и циклизация проводятся без выделения промежуточных продуктов), а также возможность введения карбонильной группы в фурановое кольцо. До настоящего времени удавалось синтезировать фурохинолиноны только с алкильными заместителями в фурановом цикле.

Выходы и спектральные характеристики синтезированных веществ представлены в таблице.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H были записаны на приборе Bruker AC 200 (200 МГц), внутренний стандарт ТМС. Ход реакций контролировали с помощью ТСХ на пластинах Silufol UV-254. Методики получения исходных соединений **1–3** описаны в [18, 19].

2-(4'-Бензоил)-3, 5-диметилфуро[3,2-g]хинолин-7-он (4). К раствору 1 г (2.84 ммоль) **3** в минимальном количестве ДМСО добавляют 0.44 г (2.84 ммоль) фенацилхлорида и 1 г прокаленного поташа. Смесь энергично перемешивают 6–8 ч. Затем реакционную массу выливают в воду и полученный осадок отфильтровывают. Сухой продукт перекристаллизовывают из смеси этанол–ДМСО.

По этой методике получены соединения **5** и **6** (перекристаллизация из уксусной кислоты).

2-(4'-Ацетил)-3,5-диметилфуро[3,2-g]хинолин-7-он (7). К раствору 1 г (2.84 ммоль) **3** в минимальном количестве ДМСО добавляют 0.26 г (2.84 ммоль) хлорацетона и 1 г прокаленного поташа. Смесь энергично перемешивают при слабом нагревании 6–8 ч. Затем реакционную массу выливают в воду и полученный осадок отфильтровывают. Сухой продукт перекристаллизовывают из смеси этанол–ДМСО.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. J. A. Parrish, R. S. Stern, M. A. Pathak, T. B. Fitzpatrick, *The Science of Photomedicine*, Eds. J. D. Regan, J. A. Parrish, Plenum Press, New York, 1982, 595.
2. M. P. Mullen, M. A. Pathak, J. D. West, T. J. Harrist, F. Dall'Acqua, *Natl. Cancer Inst. Monogr.*, **66**, 205 (1984).
3. R. S. Stern, N. Laird, J. Melski, J. A. Parrish, T. B. Fitzpatrick, H. L. Bleich, *Engl. J. Med.*, **310**, 1156 (1984).
4. B. Bridges, G. Strauss, *Nature*, **283**, 523 (1980).
5. G. Rodighiero, F. Dall'Acqua, M. A. Pathak, *Topics in Photomedicine*, Ed. K. C. S. Smith, Plenum Press, New York, **319** (1984).
6. F. C. De Schryver, PCT Int. Appl. WO8402, 133 (1984); *Chem. Abstr.*, 102:24610 (1985).
7. P. Rodighiero, A. Chilin, G. Pastorini, A. Guiotto, *J. Heterocycl. Chem.*, **24**, 1041 (1987).
8. A. Chilin, P. Rodighiero, G. Pastorini, A. Guiotto, *Gazz. Chim. Ital.*, **118**, 513 (1988).
9. N. K. Gibbs, E. Quanten, S. Baydonn, C. N. Knox, R. Roelandts, F. C. De Schryver,

- T. G. Truscott, A. R. Yound, *J. Photochem. Photobiol. B: Biology*, **2**, 109 (1988).
10. A. Guiotto, A. Chilin, G. Pastorini, *J. Heterocycl. Chem.*, **26**, 917 (1989).
 11. F. Bordin, C. Marzano, F. Carlasse, P. Rodighiero, A. Guiotto, S. Caffieri, F. Vaccichetti, *J. Photochem. Photobiol.*, **34**, 159 (1996).
 12. А. Ю. Толмачев, Н. Я. Подхалюзина, Н. А. Кузнецова, В. Ф. Травень, *ЖОрХ*, **37**, 1008 (2001).
 13. *Синтезы органических препаратов*, под ред. Б. А. Казанского, сб. 3, ИЛ, Москва, 218 (1952).
 14. C. R. Hauser, G. A. Reynolds, *J. Am. Chem. Soc.*, **70**, 2402 (1948).
 15. D. B. Limaye, *Ber.*, **65**, 375 (1932).
 16. J. N. Ray, S. S. Silooia, V. R. Vaid, *J. Chem. Soc.*, **37**, 813 (1935).
 17. D. N. Shah, V. N. Shah, *J. Org. Chem.*, **19**, 1681 (1954).
 18. A. Chilin, P. Rodighiero, G. Pastorini, A. Guiotto, *J. Org. Chem.*, **56**, 980 (1991).
 19. V. F. Traven, N. Ya. Podhaluzina, A. V. Vasilyev, A. V. Manaev, *Arkivoc*, **1**, Pt 6, ms 0089 (2000). (<http://www.arkat.org/arkat/journal/Issue6/ms0089/ms0089.pdf>)

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

Поступило в редакцию 12.03.2001

*^aГосударственное Унитарное предприятие,
Центр химии лекарственных средств
ВНИХФИ, Москва 119815, Россия*
