

А. С. Тихомиров<sup>1,2</sup>, А. Е. Щекотихин<sup>1,2\*</sup>, М. Н. Преображенская<sup>1</sup>

**МЕТОДЫ СИНТЕЗА И МОДИФИКАЦИИ  
ЛИНЕЙНЫХ АНТРАФУРАНДИОНОВ  
(ОБЗОР)**

Производные антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов перспективны для применения в различных сферах науки и технологии, особенно для поиска биологически активных соединений. В обзоре рассмотрены все известные к настоящему времени методы циклизации линейных антрафурандионов, первые представители которых были синтезированы около 30 лет назад. Материал преимущественно систематизирован по мере увеличения степени замещения антрафурандионов. Отдельно рассмотрены все описанные в литературе методы трансформации функциональных групп, позволяющие получить ряд антрафурандионов, недоступных путём прямой гетероциклизации.

**Ключевые слова:** антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион, гетероциклизация, модификация, синтез.

Антрахиноны (9,10-антрацендионы) широко используются в различных областях химии, химической технологии, медицины и других отраслях науки и техники [1].  $\alpha$ -Арилоксипроизводные антрахинона и нафтаценхинона, обладающие фотохромными свойствами, перспективны для использования в нанотехнологиях, микроэлектронике, лазерной технике, для создания средств записи, хранения и воспроизведения информации [2]. Производные 1,4-диаминоантрахинона применяются для лечения онкологических заболеваний [3]. Аннелирование гетероциклического фрагмента с антрахиноновым хромофором существенно влияет на спектральные, фотохимические и биологические свойства подобных соединений [4, 5, 6, 7, 8].

В ряду производных антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона были получены ингибиторы топоизомеразы I, обладающие высокой антипролиферативной активностью, способные преодолевать множественную лекарственную устойчивость опухолевых клеток [5], а некоторые производные запатентованы в качестве потенциальных противоопухолевых средств [9]. В результате исследований связи структура–активность линейных гетаренантрахинонов с одним гетероатомом показано, что производные антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона превосходят по антипролиферативной активности соответствующие тиофеновые и пиррольные аналоги – антра[2,3-*b*]тиофен-5,10-дионы и нафто[2,3-*a*]индол-5,10-дионы [4, 5, 6]. Таким образом, линейные фурансодержащие производные антрахинонов – перспективный класс для поиска лекарственных средств с улучшенными химиотерапевтическими свойствами.

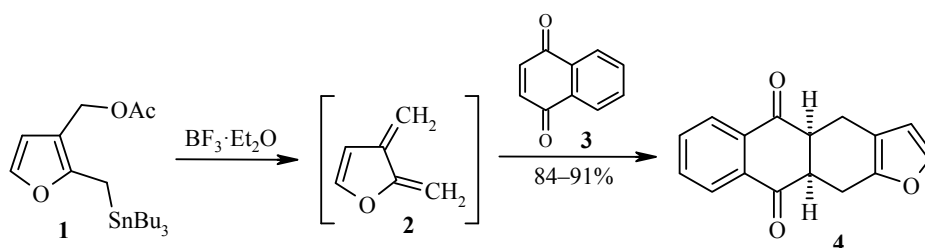
Для дальнейшего поиска биологически активных соединений в ряду антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона необходимо систематизировать имеющийся в литературе материал и оценить синтетический потенциал существующих методов их получения и модификации. Известно, что антрахиноны, замещённые по *пери*-положению хинонового ядра, обладают интересными фотохимическими свойствами и высокой биологической активностью [1, 2, 10]. В связи с этим в обзоре особое внимание уделено рассмотрению методов синтеза

и трансформации антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов, содержащих в *peri*-положениях различные заместители. Кроме того, перспективными скаффолдами для поиска потенциальных химиотерапевтических средств являются антрафурандионы, содержащие в гетероциклическом ядре заместители, пригодные для введения фармакофорных групп. Поэтому литературный материал преимущественно систематизирован по мере увеличения степени замещения описанных антрафурандионов.

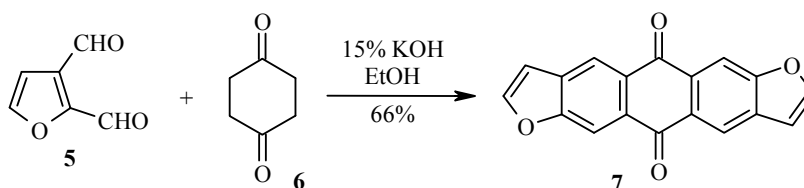
### МЕТОДЫ СИНТЕЗА ПРОИЗВОДНЫХ АНТРА[2,3-*b*]ФУРАН-5,10-ДИОНА

Анализ литературы, касающейся синтеза антрафурандионов, показал, что на сегодняшний день разработан ряд методов, которые могут быть успешно использованы для синтеза линейных производных антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона.

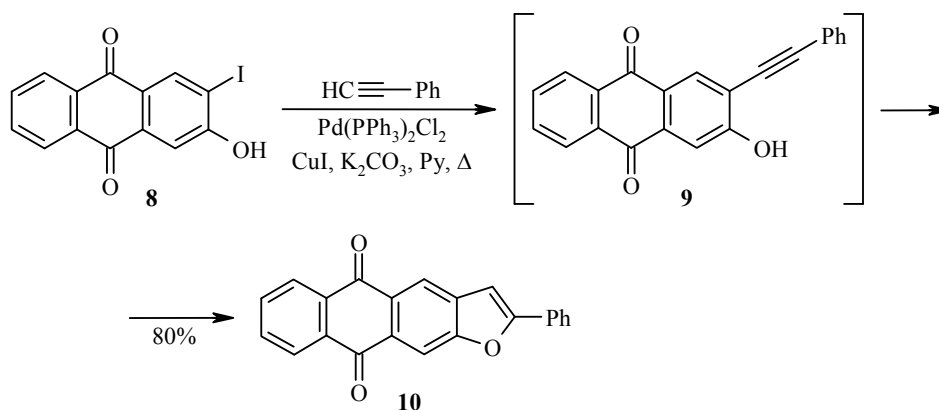
Оказалось, что незамещённый линейный фураноантрахинон до настоящего времени не описан, однако по реакции Дильса–Альдера было синтезировано его тетрагидропроизводное **4** [11]. Для его получения использовался 3-(ацетоксиметил)-2-(трибутилстаннилметил)фуран (**1**), из которого при действии эфирата трифторида бора генерируется неустойчивый 2,3-диметилиден-2,3-дигидрофуран (**2**). Дальнейшее циклоприсоединение диена **2** к 1,4-нафтохинону (**3**) даёт 4,4а,10а,11-тетрагидроантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион (**4**) с хорошим выходом.



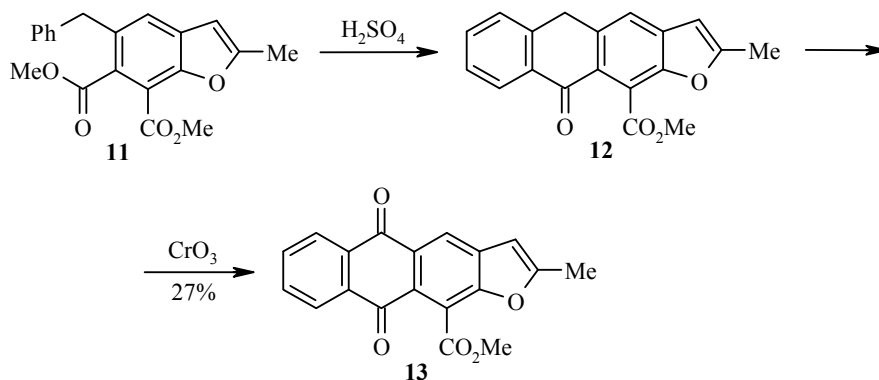
Тайваньские ученые, изучая возможности применения конденсированных систем аценов с гетероциклами в оптоэлектронике, предложили метод синтеза линейных антрадифуранов, основанный на альдольно-кетоновой конденсации. В результате обработки фуран-2,3-дикарбальдегида (**5**) и циклогексан-1,4-диона (**6**) гидроксидом калия в этаноле образуется смесь *син*-/*анти*-изомеров дифуранантрацен-5,11-диона **7** с удовлетворительным выходом, однако соотношение изомеров в работе не указано [12].



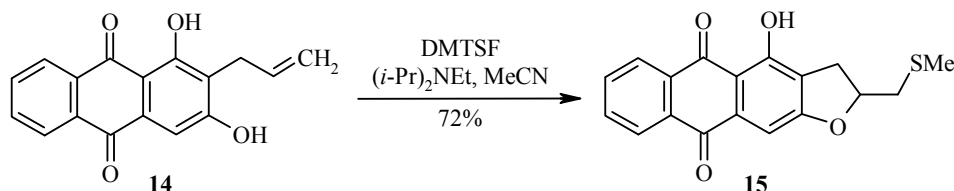
Шварцбергом и сотр. разработана схема синтеза 2-фенилантра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона (**10**), основанная на реакции Соногаширы [13]. Показано, что в замещённых антрахинонах, содержащих атом иода в *орто*-положении к гидроксигруппе, реакция с алкинами сопровождается внутримолекулярным присоединением фенолят-иона к тройной связи и приводит к антрафурандионам с высокими выходами. Так, кросс-сочетанием 2-гидрокси-3-иодантрахинона (**8**) с фенилацетиленом получен 2-фенилантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион (**10**).



Для синтеза метилового эфира антрафурандион-11-карбоновой кислоты французскими учёными был модифицирован *o*-бензилбензойный метод синтеза антрахинонов [14]. Циклизацией диметилового эфира 5-бензилбензофуран-6,7-дикарбоновой кислоты (**11**) в серной кислоте получен фураноантрон **12**, окисление которого оксидом хрома даёт соответствующий фураноантрахинон **13** [15].

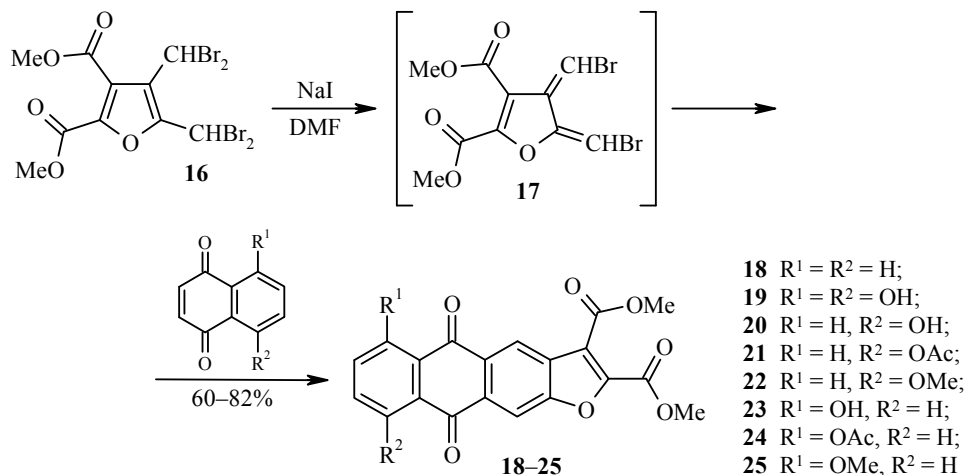


Для получения 2,3-дигидробензофуранов использована внутримолекулярная циклизация *o*-аллилфенолов под действием тетрафторбората диметил-(метилтио)сульфония (DMTSF) в присутствии оснований (диизопропилэтиламина или пиридина) [16], которая оказалась применима для синтеза антрафурандионов. Так, например, из 2-аллил-1,3-дигидроксиантрахинона (**14**) был получен 2,3-дигидроантрафурандион **15**.

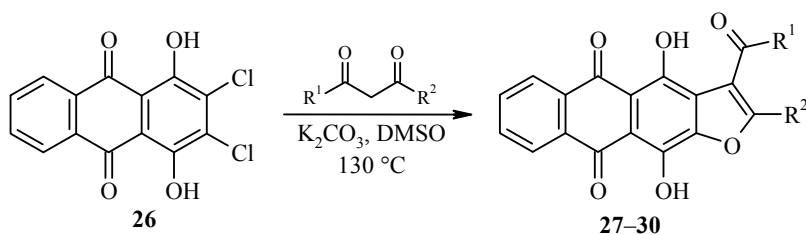


По реакции Дильса–Альдера синтезированы некоторые производные антра-[2,3-*b*]фуран-5,10-дион-2,3-дикарбоновой кислоты [17]. При этом в качестве диена использовался неустойчивый диметилвый эфир 4,5-бис(бромметил)фуран-2,3-дикарбоновой кислоты (**17**), генерируемый из диметилового эфира 4,5-бис(дибромметил)фуран-2,3-дикарбоновой кислоты (**16**) обработкой иодидом натрия [18, 19]. Циклоприсоединением диена **17** к нафто-

хинону и его производным в ДМФА при 50–55 °С с выходами 60–82% получены диметилловый эфир антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион-2,3-дикарбоновой кислоты (**18**) и ряд аналогов **19–25**, содержащих гидрокси-, ацетокси- и метоксигруппы в положениях 6 и 9.

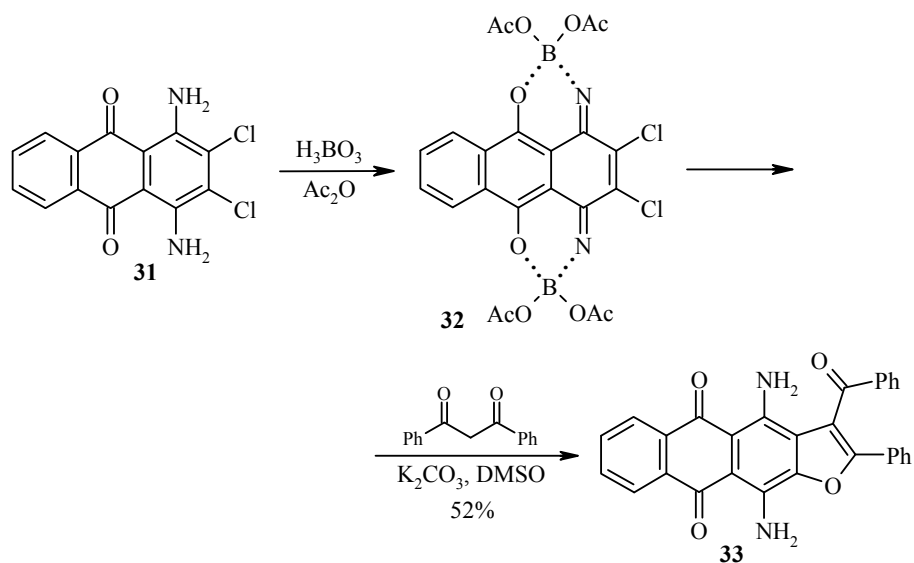


Гореликом и сотр. разработан удобный метод синтеза производных фуранохинизарина, основанный на конденсации 2,3-дихлорхинизарина (**26**) с 1,3-дикарбонильными соединениями в присутствии оснований при 100–150 °С. При взаимодействии антрахинона **26** с 1,3-дикетонами или эфирами β-кетокислот в присутствии оснований атака карбаниона приводит к замещению атома хлора, после чего в результате внутримолекулярной нуклеофильной атаки атома кислорода енолятной формы β-дикарбонильной группы замещается второй атом галогена и образуются антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионы **27–30** [20]. Полученные таким образом производные фуранохинизарина **27–30** были запатентованы как жёлто-оранжевые дисперсные красители, обладающие высокой чистотой тона и хорошими прочностными показателями [21].

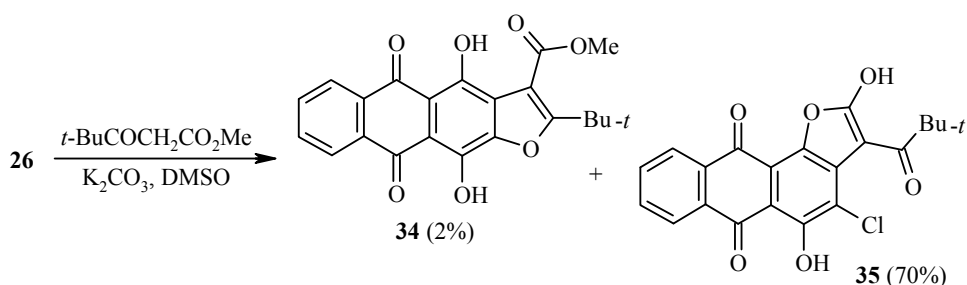


**27** R<sup>1</sup> = OEt, R<sup>2</sup> = Me (58%); **28** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Me (91%); **29** R<sup>1</sup> = OEt, R<sup>2</sup> = Ph (14%); **30** R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = Ph (80%)

Продолжая поиск красителей для полиэфирных волокон, Горелик и Мишина аналогичным методом из диамина **31** получили производное 4,11-диаминоантра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона **33** [20]. Оказалось, что, в отличие от 2,3-дихлорхинизарина (**26**), 1,4-диамино-2,3-дихлорантрахинон (**31**) реагирует с СН-кислотами только в виде диборацетата **32**. Наличие в молекуле СН-кислоты енолизирующейся кетогруппы позволяет провести линейное аннелирование фуранового цикла за счёт нуклеофильного замещения второго атома хлора при нагревании в апротонном полярном растворителе (ДМСО, сульфолане, *N*-метилпирролидоне) в присутствии поташа.

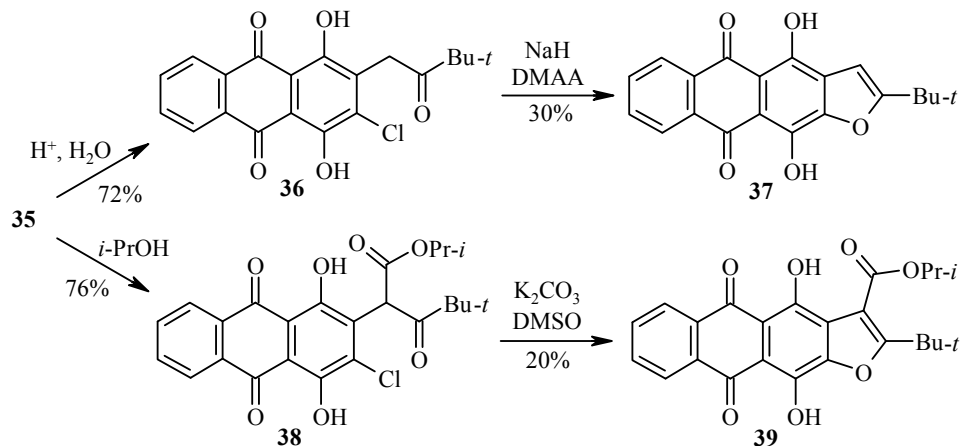


Хотя метод Горелика имеет явные достоинства (доступность исходных соединений и малостадийность схем синтеза целевых антрафурандионов), при получении ряда производных фуранохинизарина были выявлены его ограничения [22]. Так, несмотря на то, что конденсация дихлорхинизарина **26** с ацетоуксусным эфиром даёт эфир **27** с хорошим выходом, получить его 2-незамещённый аналог реакцией с формилуксусным эфиром не удалось [23]. Кроме того, введение объёмного заместителя в молекулу 1,3-дикарбонильного соединения, используемого для конденсации с дихлорхинизарином **26**, приводит к существенному снижению выходов производных фуранохинизарина. При проведении конденсации дихлорхинизарина **26** с метилпивалоилацетатом в условиях, аналогичных получению линейных антрафурандионов **27–30**, образуется смесь продуктов, из которой линейный 2-*трет*-бутил-4,11-дигидрокси-3-карбометоксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион (**34**) был выделен с выходом менее 2% [22]. Основным компонентом (70%) реакционной смеси оказалось производное ангулярного 3-пивалоилантра[1,2-*b*]фуран-6,11(3*H*)-диона **35**.

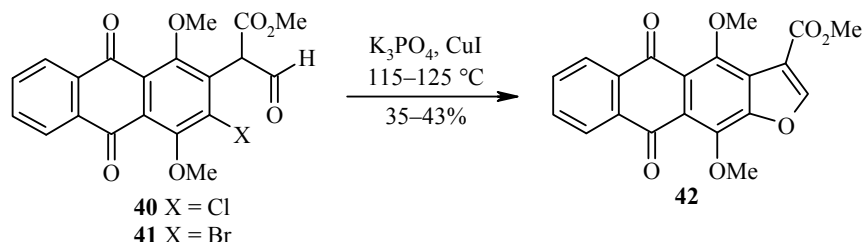


Обнаружено, что фурановое ядро ангулярного антрафурандиона **35** легко разрушается при действии кислот. Так, в условиях кислотного гидролиза антрафурантриона **35**, при кипячении в 1,4-диоксане, происходит декарбоксилирование образующейся кетокислоты, приводящее к (хинизан-2-ил)метил-*трет*-бутилкетону **36**. Циклизацию кетона **36** в 2-*трет*-бутилфуранохинизарин **37** удалось провести при нагревании в присутствии избытка NaH в *N,N*-диметилацетамиде (DMAA). В результате расщепления гетероцикла

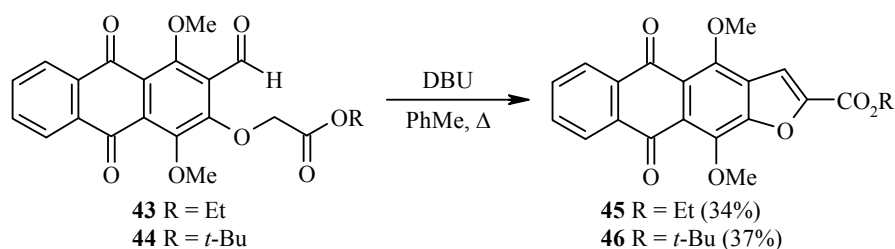
соединения **35** при кипячении в изопропиловом спирте в присутствии кислоты образуется хинизариновое производное изопропилового эфира пивалоилуксусной кислоты **38**. Циклизация соединения **38** при нагревании в присутствии поташа в ДМСО приводит к производному фуранохинизарина **39** с выходом 20% [22].



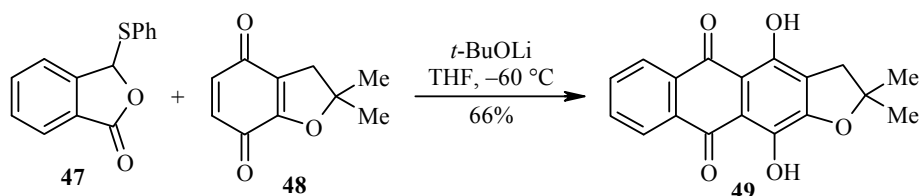
Позднее аналогичный метод гетероциклизации был применён для синтеза производных 2-незамещённой 5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты [23]. Нагревание полученных конденсацией Кляйзена эфиров 2-(3-галогенантрахинон-2-ил)формилуксусных кислот **40**, **41** в ДМАА в присутствии  $\text{K}_3\text{PO}_4$  или  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  и каталитических количеств  $\text{CuI}$  приводит к образованию метилового эфира 4,11-диметокси-5,10-диоксо-5,10-дигидроантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты (**42**).



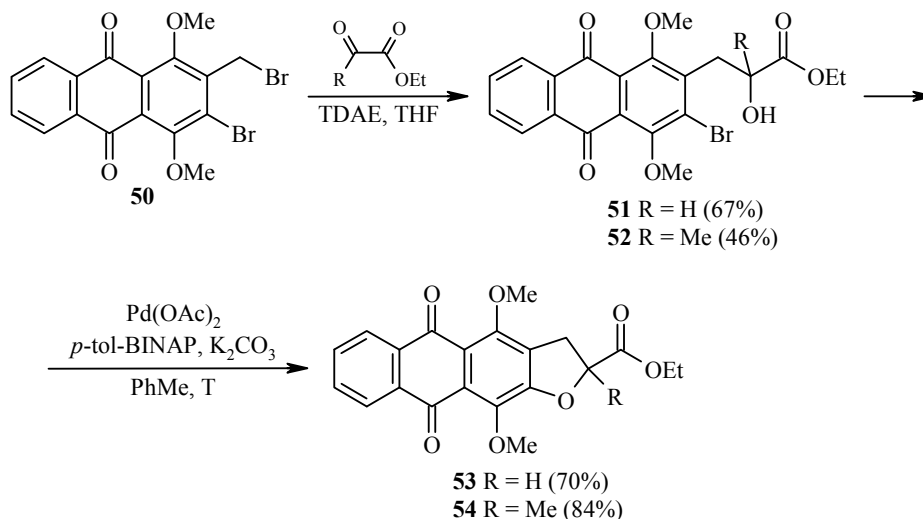
Для синтеза производных 5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-2-карбоновой кислоты предложен метод, основанный на циклизации эфиров (3-формилантрахинон-2-ил)оксиуксусной кислоты в присутствии оснований [24]. Внутримолекулярная циклодегидратация эфиров **43**, **44** под действием диазобицикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU) при кипячении в толуоле даёт этиловый и *трет*-бутиловый эфиры 5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-2-карбоновой кислоты **45**, **46** с близкими выходами.



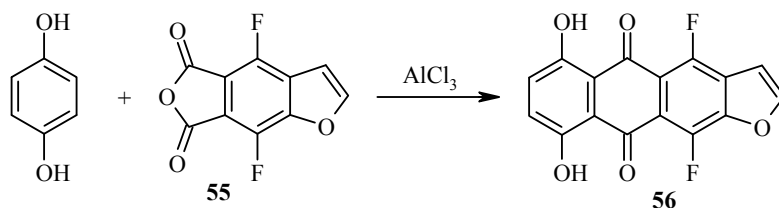
В ходе синтеза аналогов антрациклиновых антибиотиков второго поколения индийскими исследователями была предложена методика синтеза производных антрахинона, конденсированных с различными карбо- и гетероциклами, в том числе дигидрофураном, в основе которой лежит анелирование по методу Хаузера [25]. Продемонстрировано, что 3-фенилсульфонилфталид **47** в присутствии *tert*-бутоксиды лития взаимодействует с 2,2-диметил-2,3-дигидробензофуран-4,7-дионом (**48**) с образованием 2,3-дигидропроизводного антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона **49** с удовлетворительным выходом.



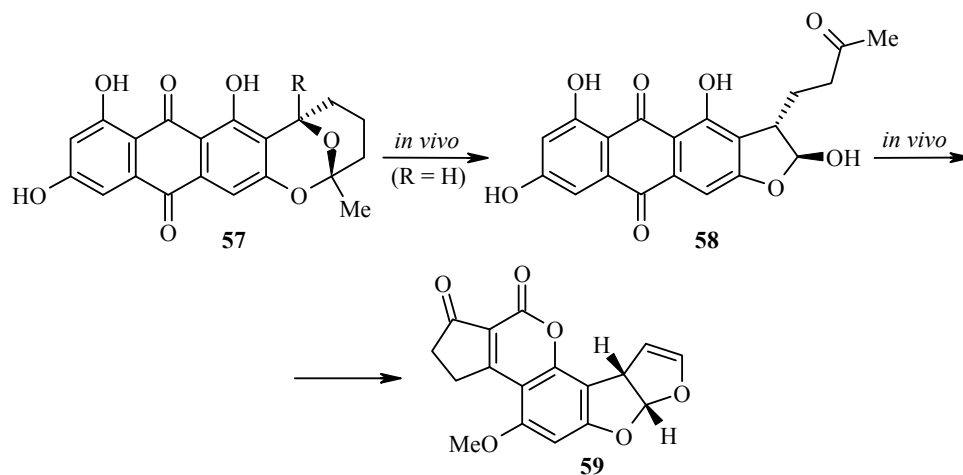
Ванелле и сотр. разработали метод получения 2-замещённых 2,3-дигидроантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов, основанный на внутримолекулярной реакции Бухвальда–Хартвига. Так, при действии тетраакис(диметиламино)этилена (TDAE) из 2-бром-3-бромметил-1,4-диметоксиантрахинона (**50**) генерируется анион, способный присоединяться к карбонильным соединениям с образованием 2-(β-гидроксиалкил)антрахинонов **51**, **52** с выходами 46–67% [26]. Эти соединения были использованы для внутримолекулярного палладий-катализируемого кросс-сочетания. Гетероциклизацией полупродуктов **51**, **52** при нагревании с поташом в присутствии Pd(OAc)<sub>2</sub> и 2,2'-бис(ди-*p*-толилфосфино)-1,1'-бинафтила (*p*-tol-BINAP) в толуоле получена серия 2,3-дигидроантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов (например эфиры **53**, **54**) с выходами 70–84%.



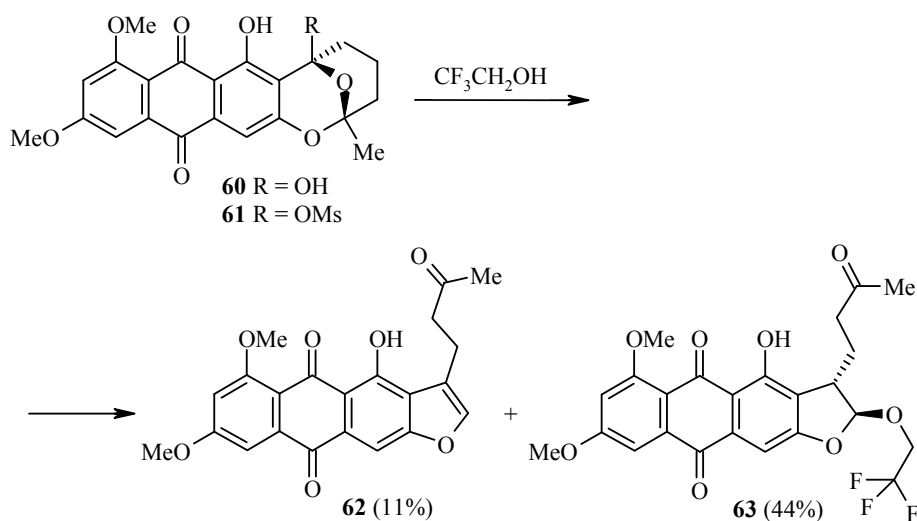
Линейные фурансодержащие производные 5,8-диамино-1,4-дигидроксиантрахинона запатентованы в качестве противоопухолевых средств компанией Novasea [9]. Исходным для их синтеза является 6,9-дигидрокси-4,11-дифторантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион (**56**), полученный по реакции Фриделя–Крафтса взаимодействием гидрохинона с 3,6-дифторфталевым ангидридом **55**, однако в патенте отсутствует экспериментальный материал по синтезу диона **56**.



Изучение биосинтеза афлатоксина В<sub>1</sub> (**59**), продуцируемого *Aspergillus flavus*, показало, что его предшественниками являются производные антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона (например гидроксиверсиколорон **58**), которые, так же как и афлатоксины, обладают высокой биологической активностью. Исходным соединением для образования этих метаболитов является аверуфин **57** (R = H).

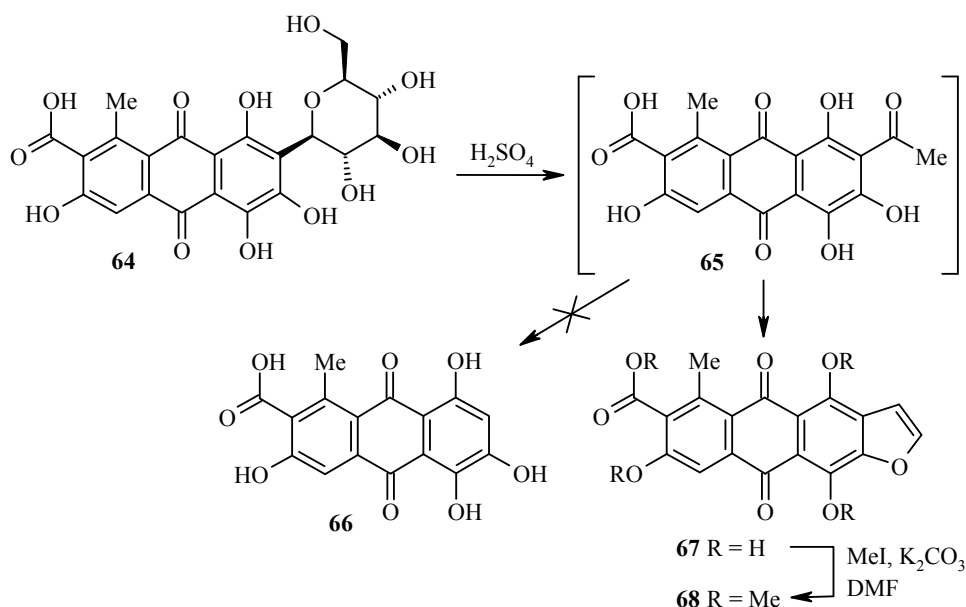


Было найдено, что для получения полусинтетических антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов могут быть использованы 6,8-ди-*O*-метильные производные нидируфина **60** (R = OH) и его *O*-мезилата **61** (R = OMs) [27, 28]. Так, при действии 3,3,3-трифторэтанола на соединение **61** получена смесь линейных антрафурандионов **62** и **63** – аналогов гидроксиверсиколорона **58**, участвующего в биосинтезе афлатоксина В<sub>1</sub>.





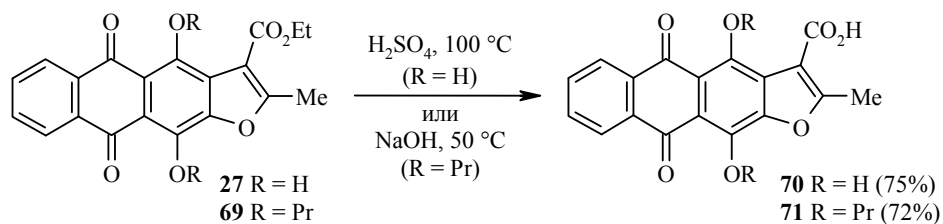
Карминовая кислота **64** является основной составляющей пищевого красителя кармина, добываемого из кошениля (*Dactylopius coccus*). Её агликоном является кермесовая кислота **66**, один из пигментов кермеса, древнейшего из описанных красителей. Заинтересованность в изучении биологических свойств кермесовой кислоты **66** стимулировала исследователей на поиск способов превращения более доступной карминовой кислоты **64** в кермесовую **66** [29]. Авторы ожидали, что расщепление С-гликозида в серной кислоте должно привести к кетону **65**, дальнейшая модификация которого давала бы целевую кермесовую кислоту **66**. Однако образующийся из карминовой кислоты кетон **65** в реакционной среде циклодегидратируется, и основным продуктом является антрафурандион **67**, охарактеризованный в виде производного **68**, полученного в результате исчерпывающего метилирования метилиодидом в присутствии поташа в ДМФА.



### МЕТОДЫ МОДИФИКАЦИИ АНТРА[2,3-*b*]ФУРАН-5,10-ДИОНОВ

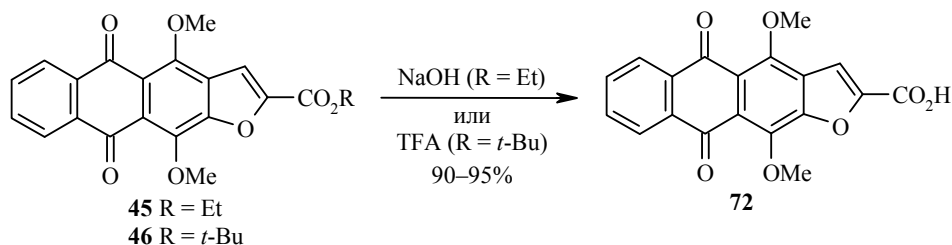
В ряде работ были изучены химические свойства некоторых производных антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона и разработаны эффективные методы их модификации.

Гидролизом эфира 4,11-дигидроксиантрафурандион-3-карбоновой кислоты **27** в серной кислоте при 100 °С получена 4,11-дигидрокси-2-метил-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновая кислота (**70**) [20]. Следует отметить, что эфир **27** устойчив в условиях щелочного гидролиза при многочасовом кипя-

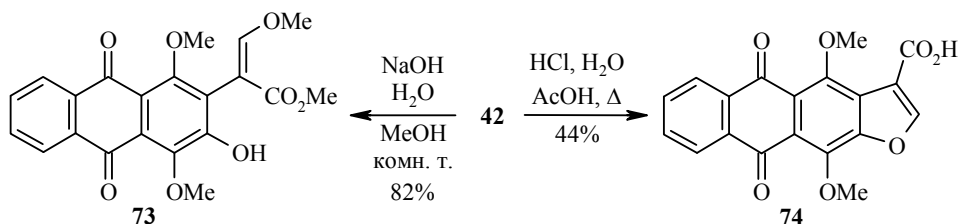


чении, в то время как его *O,O*-дипропильное производное **69** легко гидролизуется щёлочью в водном метаноле до кислоты **71** [7].

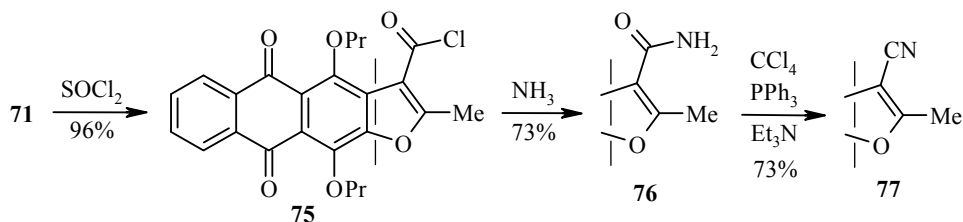
Эфиры **45**, **46** также легко трансформируются в антрафуран-2-карбоновую кислоту **72**. Расщепление этилового эфира **45** щёлочью или *tert*-бутилового эфира **46** трифторуксусной кислотой (TFA) даёт кислоту **72** с высоким выходом [24].



В отличие от 2-метильного аналога **69** и эфира изомерной кислоты **45**, сложноэфирную группу 2-незамещённой 4,11-диметокси-5,10-диоксо-5,10-дигидроантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты (**42**) не удалось трансформировать в карбоксильную группу в условиях щелочного гидролиза. Обнаружено, что при обработке диоксоантрафуран-3-карбоксилата **42** щёлочью в водном метаноле в мягких условиях с высоким выходом образуется продукт раскрытия фуранового цикла **73** [23]. Целевую 4,11-диметокси-5,10-диоксо-антра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновую кислоту (**74**) удалось получить кислотным гидролизом – кипячением эфира **42** в уксусной кислоте в присутствии HCl.

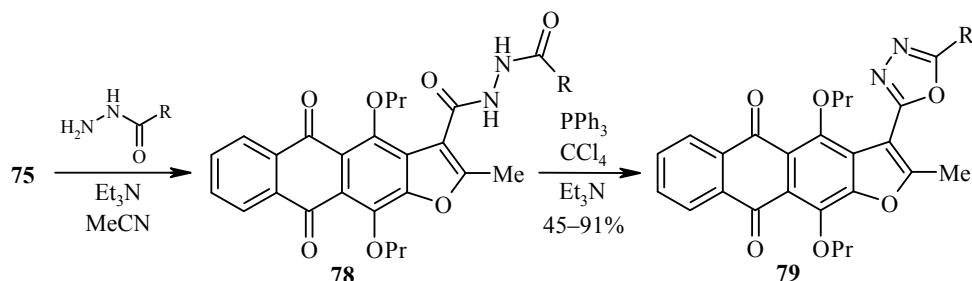


На примере антрафурандион-3-карбоновой кислоты **71** были апробированы методы трансформации карбоксильной группы, расположенной в гетероциклическом ядре, которые позволили провести функционализацию антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов по положению 3 [7]. Обработкой кислоты **71** тионилхлоридом получен хлорангидрид **75**, реакцией которого с аммиаком в метаноле синтезирован амид **76**. Дегидратацией последнего действием  $\text{CCl}_4\text{-PPh}_3$  в присутствии основания получен нитрил **77**.



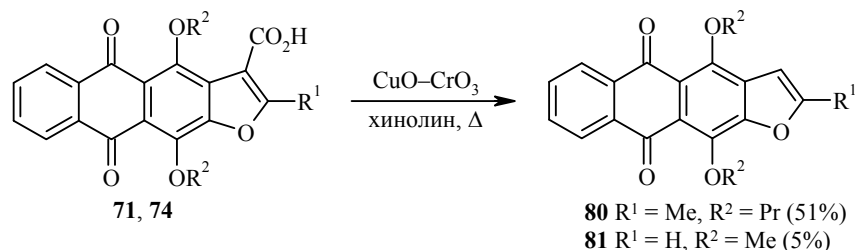
Поскольку 2,5-диарил-1,3,4-оксадиазолы известны как эффективные флуорофоры, на основе кислоты **71** синтезирована серия производных 1,3,4-оксадиазола. При ацилировании хлорангидридом **75** различных гидразидов

(R = Ph, CF<sub>3</sub> и т. д.) получены *N,N*-диацилгидразины **78** [7]. Последующей циклодегидратацией *N,N*-диацилгидразидов **78** в относительно мягких условиях при действии CCl<sub>4</sub>-PPh<sub>3</sub> в присутствии Et<sub>3</sub>N получена серия производных 3-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона **79** с приемлемыми выходами (45–91%).

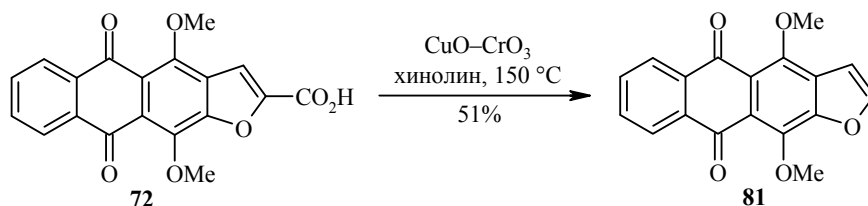


В работах [7, 8] показано, что антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионы, содержащие гидрокси-, алкокси- или аминогруппы в *peri*-положениях хинонового фрагмента, обладают флуоресценцией в растворах, причём практически для всех 4,11-диалкоксипроизводных зафиксированы аномально высокие значения Стоксова сдвига. Так, для производных **78** (R = Ph) и **79** (R = CF<sub>3</sub>) Стоксов сдвиг достигает 194–200 нм [7].

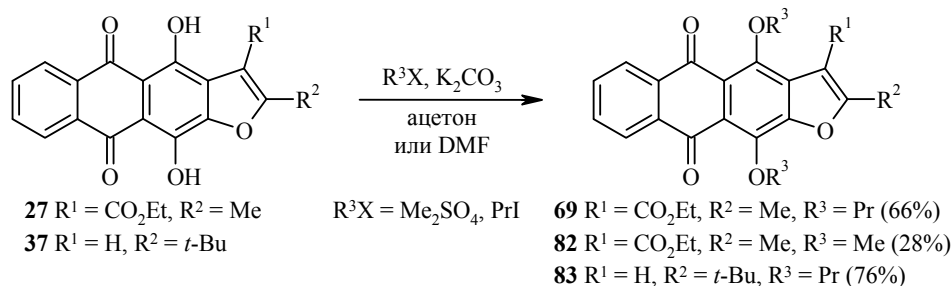
Декарбоксилированием 2-метил-4,11-диоксоантрафуран-3-карбоновой кислоты **71** при нагревании в хинолине в присутствии хромита меди получен 2-метилантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион **80** с удовлетворительным выходом [7]. В то же время декарбоксилирование 2-незамещённой антра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты **74** в аналогичных условиях сопровождается значительным осмолением и приводит к образованию лишь следовых количеств антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона **81**, что, видимо, связано с выявленной неустойчивостью 2-незамещённой антра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты **74** и её производных в основных условиях [23].



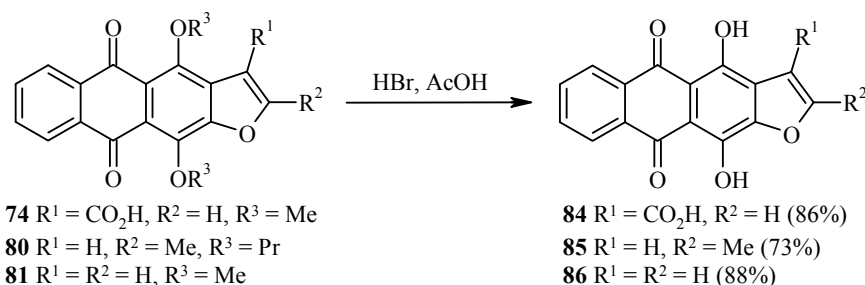
Декарбоксилирование 4,11-диметоксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион-2-карбоновой кислоты (**72**) в аналогичных условиях протекает с удовлетворительным выходом, позволяя получить незамещённый по гетероциклическому ядру 4,11-диметоксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион (**81**) [24].



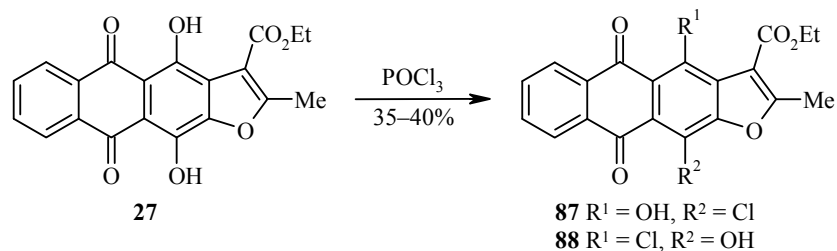
Гидроксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионы могут быть превращены в соответствующие алкоксипроизводные, причём эффективность трансформации существенным образом зависит от выбора алкилирующего агента и условий проведения реакции. Например, алкилирование соединения **27** диметилсульфатом в присутствии поташа в ацетоне даёт его *O,O*-диметильное производное **82** с умеренным выходом [7]. Более высокие выходы (66–76%) *O*-алкильных производных **69**, **83** достигнуты при применении пропилиодида в присутствии поташа.



Найдены методы дезалкилирования алкоксигрупп антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов, которые позволяют получать их гидроксипроизводные. Дезалкилированием антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов **74**, **80** и **81** при нагревании с HBr в уксусной кислоте с хорошими выходами был синтезирован фуранохинизарин **86** и его производные **84**, **85** [22–24].

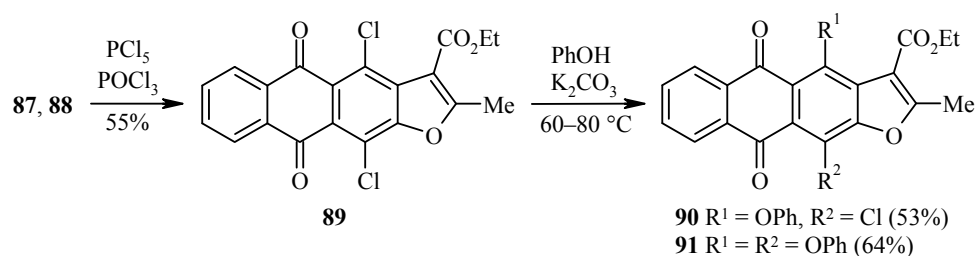


Показано, что гидроксигруппы в *пери*-положениях антрафурандионов могут быть трансформированы в соответствующие хлорпроизводные. Так, при нагревании эфира **27** в POCl<sub>3</sub> в течение 6 ч происходит замещение одной из гидроксигрупп на хлор, в результате чего образуется смесь хлорпроизводных **87**, **88** с общим выходом 35–40%, однако даже при длительном нагревании 4,11-дихлорпроизводное не образуется [8].

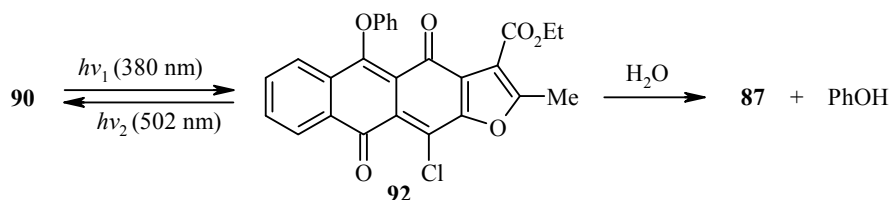


Замещение группы OH на хлор в моногалогенопроизводных **87**, **88** удалось провести в более жёстких условиях при кипячении в смеси PCl<sub>5</sub>–POCl<sub>3</sub>, в результате чего получен этиловый эфир 5,10-диоксо-4,11-дихлор-2-метилантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты (**89**) [8].

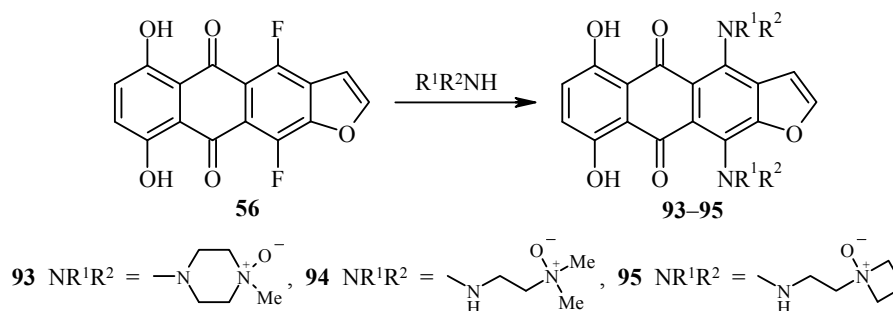
Атомы галогенов в *peri*-положениях к хиноновому фрагменту антрафурандионов могут быть легко замещены действием *O*- и *N*-нуклеофилов. В 4,11-дихлорпроизводном **89** оказалось возможным, в зависимости от условий, заместить фенокси группой один или оба атома галогена. Так, при нагревании соединения **89** в расплаве фенола в присутствии поташа при 60 °С преимущественно образуется монофеноксипроизводное **90**, а при более высокой температуре (80 °С) образуется 3-карбоэтокси-2-метил-4,11-дифеноксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион (**91**) [8].



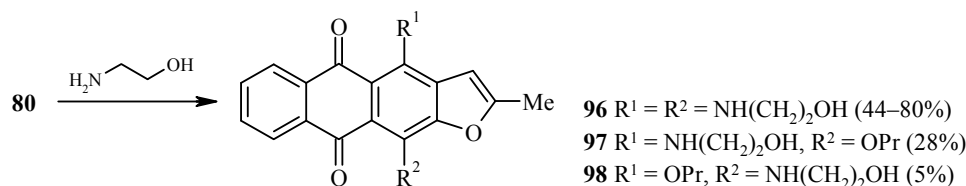
Феноксипроизводные антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона **90**, **91** обладают фотохромными свойствами [8]. При облучении раствора 4-фенокси-11-хлорантра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона **90** фильтрованным светом с длиной волны 380 нм в результате фотоиндуцируемой арилтропной перегруппировки образуется соответствующая *ана*-форма – 5-фенокси-11-хлорантра[2,3-*b*]фуран-4,10-дион **92**. Повторное облучение растворов фотоиндуцируемой *ана*-формы **92** светом с длиной волны 502 нм вызывает релаксацию в исходное состояние. Обнаружено, что фотоиндуцируемая форма **92** гидролитически нестабильна и легко разрушается водой, давая эквивалентное количество гидроксипроизводного **87** и фенола.



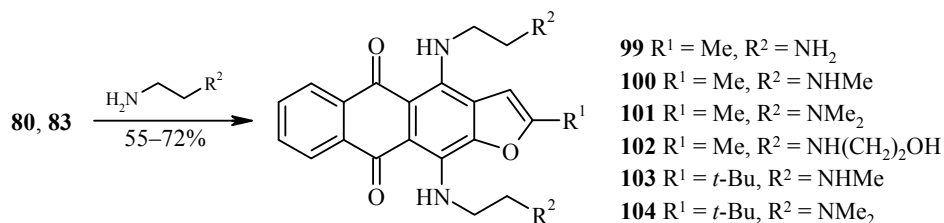
Нуклеофильным замещением атомов фтора при действии диаминов на 4,11-дифторантрафурандион **56** получена серия 4,11-диаминопроизводных **93–95** [9]. Соединения **93–95** запатентованы как пролекарства, поскольку *N*-оксиды боковых цепей способны восстанавливаться редуктазами, экспрессированными в опухолевых клетках, до соответствующих аминоалкиламинов.



*peri*-Алкоксигруппы в гетаренантрахинонах активированы для нуклеофильного замещения за счёт акцепторного влияния хинонового фрагмента, поэтому наряду с галогенопроизводными они могут быть использованы для препаративного синтеза соответствующих аминопроизводных [5, 6]. Этот метод оказался эффективным и для получения аминоантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов. Так, в дипропоксипроизводном **80** алкоксигруппы легко замещаются на фрагменты первичных или вторичных аминов с образованием соответствующих аминоантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов. При этом обнаружено, что в антрафурандионе **80** алкоксигруппа в положении 4 более реакционноспособна, чем в положении 11. При слабом нагревании соединения **80** с этаноламином в течение 1 ч образуется смесь аминопроизводных, основным продуктом в которой является диамин **96**, а из продуктов монозамещения преобладает 4-аминопроизводное **97**, в то время как его изомер **98** образуется в следовых количествах [8]. Увеличение продолжительности реакции приводит к образованию диамина **96** с выходом 80%. Схожие результаты получены в реакции антрафурандиона **80** с пирролидином.



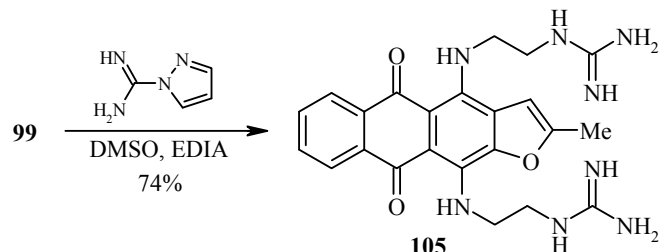
Подобным замещением алкоксигрупп антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов **80**, **83** производными этилендиамина была получена серия фурановых аналогов противоопухолевого препарата аметантрона **99–104** с различной структурой боковых аминогрупп и алкильной группы в положении 2 гетероцикла [4].



Антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионы **99–104** продемонстрировали высокую антипролиферативную активность в отношении различных типов опухолевых клеток, включая сублинии с активированными механизмами множественной лекарственной устойчивости [4]. Как уже отмечалось выше, 4,11-диаминопроизводные антрафурандиона **99–104** по цитотоксичности на порядок превосходят аналогичные антра[2,3-*b*]тиофен-5,10-дионы и нафто[2,3-*a*]индол-5,10-дионы [4, 5, 6]. Наиболее активное соединение **100** ингибирует пролиферацию опухолевых клеток в субмикромольных концентрациях и превосходит препарат сравнения (доксорубин) в отношении резистентных клеток. Отмечено, что замена метильной группы в антрафурандионе **100** на *tert*-бутильную (производное **103**) приводит к снижению цитотоксических свойств практически на порядок.

Трансформацией боковых аминогрупп антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона **99** в гуанидиногруппы действием пиразолокарбоксамидина получен бисгуанидин **105**, оказавшийся в серии 4,11-диаминоантрафурандионов наиболее активным ингибитором топоизомеразы I – одной из важнейших внутрикле-

точных мишеней противоопухолевой химиотерапии [4]. Следует отметить, что полученный бисгуанидин **105** является фурановым аналогом 4,11-бис-(гуанидиноэтиламино)антра[2,3-*b*]тиофен-5,10-диона, высокоаффинного лиганда G-квруплексных структур ДНК и РНК, способного ингибировать активность теломеразы и блокировать транскрипцию ряда онкогенов [6, 30].



Таким образом, к настоящему времени разработан ряд эффективных способов получения линейных фураноантрахинонов. Для некоторых антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов были исследованы химические свойства и найдены эффективные методы модификации заместителей, расположенных как в антрахиноновом хромофоре, так и гетероциклическом ядре. Важнейшими из них являются трансформации гидроксигрупп, алкоксигрупп и галогенов в *peri*-положениях хинонового ядра. Это делает производные фуранохинизарина ценными полупродуктами для получения антрафурандионов с заданными свойствами, например биологически активных или фотохромных соединений.

Выявленная в ряду фурановых аналогов противоопухолевого препарата аметантрон важная роль заместителей в положении 2 гетероциклического ядра говорит о перспективности синтеза и исследования новых линейных 4,11-диаминоантрафурандионов. Однако отсутствие универсальных схем синтеза антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона, позволяющих проводить диверсификацию этого скаффолда по положению 2, затрудняет задачу оптимизации структуры данного класса противоопухолевых веществ. Следовательно, для более глубокого изучения связи структура – биологическая активность и синтеза ранее неизвестных производных целесообразен поиск новых методов получения 2-замещённых линейных антрафурандионов. Кроме того, в литературе описано ограниченное число эффективных методов получения и модификации производных антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона, полизамещённых по антрахиноновому ядру, что делает эти соединения труднодоступными и малоизученными. Поэтому разработка новых путей синтеза полизамещённых антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов, прежде всего, содержащих функциональные группы в положениях 4, 6, 9, 10, и изучение их биологической активности – другое перспективное направление поиска новых потенциальных химиотерапевтических средств в ряду антрафурандионов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. В. Я. Файн, *9,10-антрахиноны и их применение*, Химия, М.: Центр фотохимии РАН, 1999, 92 с.
2. V. A. Barachevsky, in *Organic Photochromic and Thermochromic Compounds*, J. C. Crano, R. J. Guglielmetti (Eds.), Plenum Press, New York, London, 1999, p. 267.
3. B. G. Katzung, *Basic and Clinical Pharmacology, Ch. 55, Cancer Chemotherapy*, McGraw-Hill Medical Publishing Division, New York, 2006, 10th ed., p. 905.

4. A. E. Shchekotikhin, V. A. Glazunova, L. G. Dezhenkova, E. K. Shevtsova, V. F. Travençol, J. Balzarini, H. S. Huang, A. A. Shtil, M. N. Preobrazhenskaya, *Eur. J. Med. Chem.*, **46**, 423 (2011).
5. A. E. Shchekotikhin, V. A. Glazunova, Y. N. Luzikov, V. N. Buyanov, O. Y. Susova, A. A. Shtil, M. N. Preobrazhenskaya, *Bioorg. Med. Chem.*, **14**, 5241 (2006).
6. A. E. Shchekotikhin, V. A. Glazunova, L. G. Dezhenkova, Y. N. Luzikov, Y. B. Sinkevich, L. V. Kovalenko, V. N. Buyanov, J. Balzarini, F. C. Huang, J. J. Lin, H. S. Huang, A. A. Shtil, M. N. Preobrazhenskaya, *Bioorg. Med. Chem.*, **17**, 1861 (2009).
7. A. E. Щекотихин, Е. К. Шевцова, В. Ф. Травень, *Журн. орган. химии*, **43**, 1687 (2007). [*Russ. J. Org. Chem.*, **43**, 1686 (2007).]
8. A. E. Щекотихин, Е. К. Шевцова, Ю. Н. Лузиков, В. А. Барачевский, В. Ф. Травень, *Журн. орган. химии*, **44**, 864 (2008). [*Russ. J. Org. Chem.*, **44**, 855 (2007).]
9. J. G. Curd, R. L. Capizzi, J. F. W. Keana, WO Pat. Appl. 2006031719.
10. М.В. Горелик. *Химия антрахинонов и их производных*. М.: Химия, 241-243 (1983).
11. G. B. Liu, H. Mori, S. Katsumura, *Chem. Commun.*, 2251 (1996).
12. M. Watanabe, W.-T. Su, Y. J. Chang, T.-H. Chao, Y.-S. Wen, T. J. Chow, *Chem. Asian J.*, **8**, 60 (2013).
13. А. А. Мороз, Т. П. Галевская, М. С. Шварцберг, *Журн. Всесоюз. хим. о-ва им. Д. И. Менделеева*, **32**, 711 (1987).
14. L. Mavoungou-Gomes, J. Cabares, *C. R. Seances Acad. des Sci., Ser. C*, **287** (3), 73 (1978).
15. L. Mavoungou-Gomes, J. Cabares, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **3**, 401 (1986).
16. G. J. O'Malley, M. P. Cava, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 6159 (1985).
17. J. Mann, H. J. Holland, T. Lewis, *Tetrahedron*, **43**, 2533 (1987).
18. M. Al Hariri, F. Pautet, H. Fillion, *Synlett*, **6**, 459 (1994).
19. M. Al Harin, F. Pautet, H. Fillion, M. Domard, B. Fenet, *Tetrahedron*, **51**, 9595 (1995).
20. М. В. Горелик, Е. В. Мишина, *Журн. орган. химии*, **19**, 2185 (1983).
21. М. В. Горелик, Е. В. Мишина, Пат. SU 973577; *Chem. Abstr.*, **98**, 108875 (1983).
22. А. Е. Щекотихин, Ю. Н. Лузиков, В. Н. Буянов, М. Н. Преображенская, *ХТС*, 191 (2009). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **45**, 151 (2009).]
23. А. С. Тихомиров, А. Е. Щекотихин, Ю. Н. Лузиков, А. М. Королев, М. Н. Преображенская, *ХТС*, 264 (2013). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **49**, 241 (2013).]
24. А. С. Тихомиров, А. Е. Щекотихин, Ю. Н. Лузиков, А. М. Королев, М. Н. Преображенская, *ХТС*, 1464 (2011). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **47**, 1206 (2012).]
25. D. Mal, S. Ray, I. Sharma, *J. Org. Chem.*, **72**, 4981 (2007).
26. O. Khoumeri, M. D. Crozet, T. Terme, P. Vanelle, *Tetrahedron Lett.*, **50**, 6372 (2009).
27. C. A. Townsend, S. G. Davis, M. Koreeda, B. Hulin, *J. Org. Chem.*, **50**, 5428 (1985).
28. C. A. Townsend, Y. Isomura, S. G. Davis, J. A. Hodge, *Tetrahedron*, **45**, 2263 (1989).
29. P. Allevi, M. Anastasia, P. Ciuffreda, A. Fiecchi, A. Scala, *J. Org. Chem.*, **52**, 5469 (1987).
30. S. Cogoi, A. E. Shchekotikhin, A. Membrino, Y. B. Sinkevich, L. E. Xodo, *J. Med. Chem.*, **56**, 2764 (2013).

<sup>1</sup> НИИ по изысканию новых антибиотиков  
им. Г. Ф. Гаузе РАМН,  
ул. Б. Пироговская, 11, Москва 119021, Россия  
e-mail: shchekotikhin@mail.ru

Поступило 12.11.2013

<sup>2</sup> Российский химико-технологический  
университет им. Д. И. Менделеева,  
Миусская пл., 9, Москва 125047, Россия