

## Синтез заміщених бензо[с]фууро[3,2-*g*]хромен-5-онів

Я. Л. Гаразд, О. С. Огороднійчук<sup>1</sup>, М. М. Гаразд<sup>1\*</sup>, В. П. Хиля

Київський національний університет імені Тараса Шевченка  
вул. Володимирська, 64, Київ, 01033, Україна

<sup>1</sup>Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України  
вул. Мурманська, 1, Київ, 02094, Україна

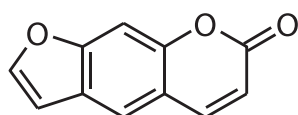
**Резюме.** На основі 3-гідрокси-8-метоксибензо[с]хромен-6-ону синтезовано заміщені бензо[с]фууро[3,2-*g*]хромен-5-они — модифіковані аналоги псоралену, які містять анельоване за положеннями 5,6 системи фууро[3,2-*g*]хромен-7-ону бензольне кільце.

**Ключові слова:** кумарини, фуурокумарини, псорален, дибензо[*b, d*]піран-6-он, гетероциклізація.

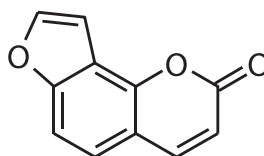
**Вступ.** Фуурокумарини — різноманітна за будовою група низькомолекулярних біорегуляторів рослинного походження, в основу яких покладено скелет бензопіран-2-ону. Сполуки, що містять фуурокумариновий фрагмент, продикуються великою кількістю рослин, які належать головним чином до родин *Rutaceae*, *Moraceae*, *Ariaceae* та *Leguminosae* [1, 2]. Більшість фуурокумаринів, виділених із природних джерел, містить анельований фурановий цикл за положеннями 6,7 кумаринового ядра, тобто є лінеарними фуурокумаринами (псорален і його заміщені похідні) (рис. 1). Ангулярні фуурокумарини, що містять анельований фурановий цикл за положеннями 7,8 (ангеліцин) або 5,6 (алопсорален) системи бен-

зопіранону-2, в меншій мірі розповсюджені в природі (рис. 1).

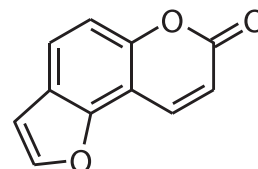
Інтерес до фуурокумаринів зумовлений їхніми різноманітними фармакологічними властивостями [3]. В залежності від хімічної будови природні фуурокумарини та їх синтетичні аналоги виявляють різноманітну фізіологічну активність. Зокрема, вони підвищують чутливість організмів людей і тварин до сонячних променів, проявляючи фотосенсибілізуючу дію. Тому в медицині фуурокумарини застосовують при лікуванні вітіліго (лейкодермії) та ряду інших захворювань шкіри [4]. Фуурокумарини інгібують патологічний ріст тканин, тому їх можна використовувати як протипухлинні агенти [5].



псорален



ангеліцин



алопсорален

Рис. 1.

\*Corresponding author.

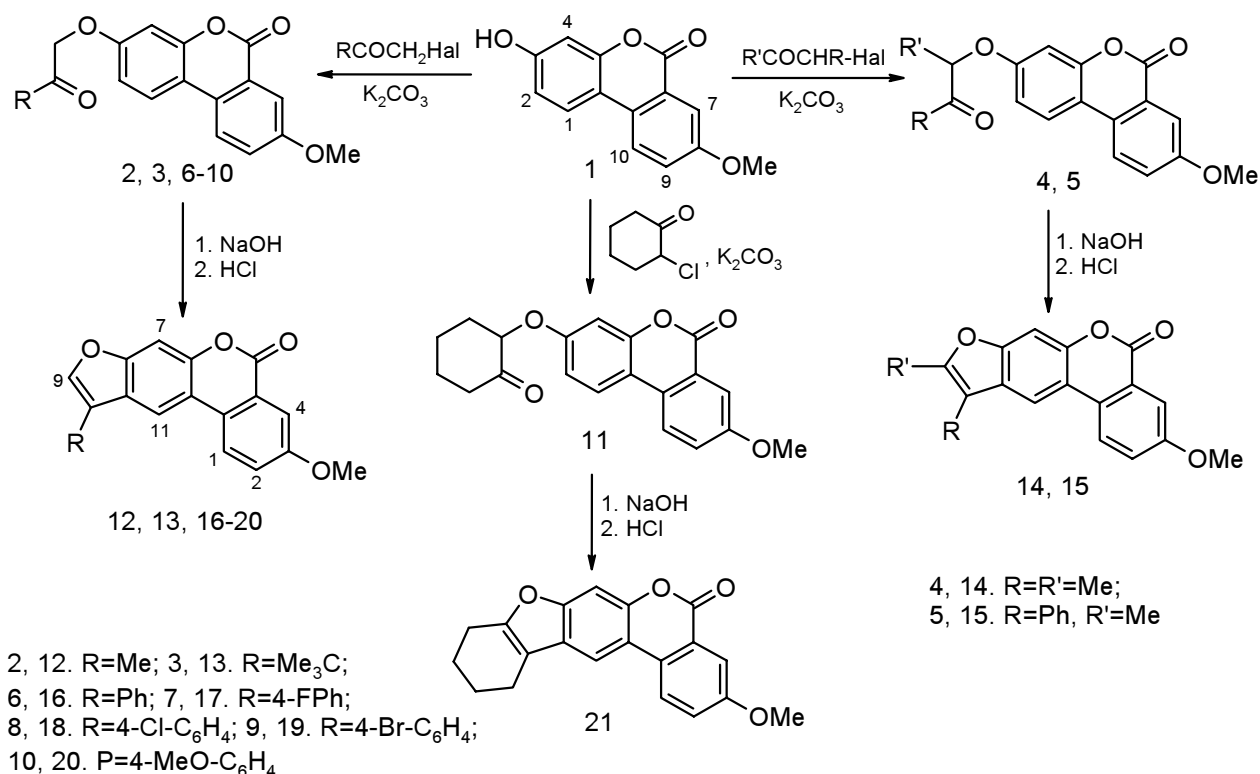
Tel.: +38044-5592654; fax: +38044-5591654

E-mail address:

gmm@i.com.ua

© Я. Л. Гаразд, О. С. Огороднійчук, М. М. Гаразд, В. П. Хиля, 2004

Для похідних псоралену та ангеліцину характерні спазмолітична та коронаророзширююча активність, оскільки вони мають папавериноподібний механізм дії на мускулатуру



внутрішніх органів та коронарних судин [6]. Природні фурукумарини та їх синтетичні аналоги показали також антиконвульсивну, заспокійливу, гіпотензивну, контрацептивну, естрогенну, бактерицидну, фунгіцидну [2] та анти-ВІЛ [7, 8] активності.

Попередні наші дослідження були присвячені синтезу та вивченню властивостей конденсованих фурукумаринів [9—11]. Мета даної роботи полягає в отриманні синтетичних аналогів псоралену шляхом направленої модифікації структури дибензо- $\alpha$ -пірону за рахунок побудови фуранового циклу за положеннями 2,3 системи бензо[с]хромен-6-ону.

**Результати і обговорення.** У літературі описано різноманітні підходи до побудови молекул фурукумаринів, більшість з них можна розділити на два типи: 1) побудова фуранового циклу до похідних кумарину, 2) анелювання піренового кільця до бензофуранів. Зокрема, псорален та його ізомери отримують з допомогою методу Шпета [12], способами, в основі яких лежить конденсація за Дікманом [13], реакція Перкіна [14] та перегруповання Кляйзена [15]. Для зазначених вище методів характерні багатостадійність, невисокі виходи та обмежені можливості модифікації як кумаринового, так і фуранового фрагментів. Відо-

мий інший підхід до формування системи псоралену — метод Маклеода, який базується на циклізації в лужних умовах похідних 7-(2-оксоетил)кумаринів [16]. У цьому випадку циклізація призводить виключно до лінійних фурукумаринів (фурукумаринів псораленового типу), оскільки положення 6 кумаринового циклу порівняно з положенням 8 є більш активним [16]. Цей підхід, на наш погляд, є найзручнішим, оскільки дає змогу без обмежень модифікувати фурукумарини з достатньо високими виходами.

Необхідний для подальших перетворень 3-гідрокси-8-метоксибензо[с]хромен-6-он (1) було синтезовано за реакцією Хартлі [17] — конденсацією 5-метокси-2-бромбензойної кислоти та резорцину в розчині гідроксиду натрію в присутності каталізатора — 10 %-го розчину сульфату міді.

Реакція Вільямсона — ацетонового розчину гідроксикумарину 1 з  $\alpha$ -галогенкетонами в присутності безводного поташу призводить до утворення відповідним чином заміщених оксоестерів 2—11 (схема 1). У вказаній реакції як алкілювальні агенти застосовували  $\alpha$ -бром-ацетон (сполука 2), 1-хлорпінаколон (3), 3-хлор-2-бутанон (4),  $\alpha$ -бромпропіофенон (5),  $\alpha$ -бромацетофенон (6),  $\alpha$ -хлор-4-фторацето-

фенон (7),  $\alpha$ -бром-4-хлорацетофенон (8), 4-бромфенацилбромід (9), 4-метоксифенацилбромід (10) та 2-хлороциклогексанон (11). У спектрах ПМР отриманих кетонів 2—11 присутні сигнали, які характерні для дибензо[*b,d*]піронового циклу та алкоксильного залишку. У ІЧ-спектрах синтезованих сполук спостерігалися дві смуги поглинання в області 1690—1730  $\text{cm}^{-1}$ , які є типовими для валентних коливань зв'язку  $\text{C}=\text{O}$  кумаринового циклу та карбонільної групи кетоалкоксильного залишку [18].

Отримані кетони 2—11 при нагріванні з 1 *n*. розчином гідроксиду натрію та наступним ацидолизом з високими виходами (76—95 %) циклізувалися у відповідні 3-метоксибензо[с]фууро[3,2-*g*]хромен-5-они 12—21 — фуурокумарини псораленового типу (схема 1). Аелювання фуранового циклу виключно за положеннями 2,3 системи бензо[с]хромен-6-ону однозначно підтверджувалися даними спектроскопії ПМР. У спектрах ПМР отриманих фуурокумаринів 12—21 спостерігалася спрощене розщеплення в області ароматичних протонів за рахунок виключення із взаємодії протону Н-2 циклу дибензо- $\alpha$ -пірону, в результаті чого ароматичні протони Н-7 та Н-11 системи бензо[с]фууро[3,2-*g*]хромен-5-ону утворювали синглети при 7,39—7,74 та 8,17—8,51 м.ч. відповідно. Крім того, у випадку фуурокумаринів 12, 13 та 16—20, які не містять замісників у положенні 9 бензо[с]фууро[3,2-*g*]хромен-5-онової системи, у спектрах ПМР був присутній однопротонний синглет ядра Н-9, що також є характерною ознакою аелювання фуранового циклу. За наявності в положенні 10 синтезованих фуурокумаринів замісників алкільного типу (12 та 13) синглет протону Н-9 знаходився в області 7,67—7,78 м.ч., присутність у положенні 10 арилних замісників (16—20) зумовлювала зміщення сигналу протону Н-10 у більш слабе поле (8,49—8,62 м.ч.).

В УФ-спектрах синтезованих фуурокумаринів 12—21, на відміну від УФ-спектрів вихідних оксикетонів 2—11, спостерігався інтенсивний максимум поглинання в області 245—260 нм, який є більш інтенсивним, ніж довгохвильові смуги. Цей факт також є підтвердженням добудови фуранового циклу до системи дибензо- $\alpha$ -пірону [18].

Таким чином, з допомогою реакції Вільямсона та циклізації за Маклеодом на основі 3-гідрокси-8-метоксибензо[с]хромен-6-ону було отримано заміщені бензоанельовані аналоги псоралену.

**Експериментальна частина.** Хід реакцій та чистоту синтезованих сполук контролювали методом ТШХ на пластинках Merck 60 F254. Як елюент використовували суміші хлороформ-метанол (9:1) і (95:5). ІЧ- та УФ-спектри реєстрували на спектрометрі Nicolet FTIR Nexus 475 та спектрофотометрі Specord M40 відповідно. Спектри ПМР записували на спектрометрі Varian Mercury 400 відносно ТМС (внутрішній стандарт). Дані елементного аналізу всіх сполук відповідали вирахованим.

**3-Гідрокси-8-метокси-6Н-бензо[с]хромен-6-он (1).** Розчин 11,55 г (50 ммоль) 5-метокси-2-бромбензойної кислоти, 11,01 г (100 ммоль) резорцину та 4,00 г (100 ммоль) гідроксиду натрію в 50 мл води нагрівали до температури 60 °С та додавали 5 мл 10 %-го розчину сульфату міді. Реакційну суміш витримували при температурі 80—90 °С, інтенсивно перемішуючи до повного загустіння, після чого залишали на ніч при кімнатній температурі. Утворений осад фільтрували, промивали водою та після висушування кристалізували з крижаної оцтової кислоти. Вихід 7,51 г (62 %), брутто-формула  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_4$ , т. пл. 242 °С (літ. 271—280 °С [19]). ІЧ-спектр (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3345, 1694, 1633, 1620, 1495, 1460, 1321, 1295, 1278, 1173, 1034, 810. УФ-спектр (діоксан,  $\lambda_{\text{max}}$ , нм, lg $\epsilon$ ): 215 (4,43), 221 (4,46), 235 (4,39), 272 (4,11), 282 (4,21), 296 (4,07), 311 (4,03), 349 (3,75). Спектр ПМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ , м.ч., J, Гц): 3,89 (3H, с, OMe-8), 6,75 (1H, д, J=2,0, H-4), 6,83 (1H, дд, J=1,2, J=8,8, H-2), 7,49 (1H, дд, J=2,8, J=8,8, H-9), 7,60 (1H, д, J=2,8, H-7), 8,09 (1H, д, J=8,8, H-1), 8,21 (1H, д, J=8,8, H-10), 10,25 (1H, с, OH-3).

**Загальна методика синтезу оксикетонів 2—11.** До розчину 3 ммоль гідроксикумарину 1 у 30 мл абсолютного ацетону вносили 1,24 г (9 ммоль) безводного поташу, після чого при інтенсивному перемішуванні та нагріванні при температурі 50—56 °С додавали 3,1 ммоль відповідного  $\alpha$ -галогенкетону. Реакційну суміш кип'ятили упродовж 1—2 годин, інтенсивно перемішуючи (хід реакції контролювали методом ТШХ). Після завершення реакції

суміш переносили в 100 мл 1 н. розчину сульфатної кислоти. Утворений осад відфільтровували та кристалізували із пропанолу-2.

**8-Метокси-3-(2-оксопропокси)-6Н-бензо[с]хромен-6-он (2):** вихід 75 %, брутто-формула  $C_{17}H_{14}O_5$ , т. пл. 174 °С. ІЧ-спектр (KBr,  $cm^{-1}$ ): 1724, 1699, 1624, 1612, 1489, 1353, 1319, 1298, 1275, 1164, 1150, 1059, 1035. УФ-спектр ( $CH_3CN$ ,  $\lambda_{max}$ , нм, lg $\epsilon$ ): 202 (4,62), 221 (4,68), 234 (4,61), 274 (4,36), 282 (4,47), 298 (4,26), 308 (4,29), 346 (3,98). Спектр ПМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.ч., J, Гц): 2,18 (3H, с, CH<sub>3</sub>-3'), 3,89 (3H, с, OMe-8), 4,96 (2H, с, CH<sub>2</sub>-1'), 6,96 (1H, д, J=2,8, H-4), 6,98 (1H, дд, J=2,8, J=9,2, H-2), 7,50 (1H, дд, J=2,8, J=8,8, H-9), 7,60 (1H, д, J=2,8, H-7), 8,17 (1H, д, J=9,2, H-1), 8,26 (1H, д, J=8,8, H-10).

**3-(3,3-Диметил-2-оксобутокси)-8-метокси-6Н-бензо[с]хромен-6-он (3):** вихід 84 %, брутто-формула  $C_{20}H_{20}O_5$ , т. пл. 179—180 °С. ІЧ-спектр (KBr,  $cm^{-1}$ ): 1720, 1621, 1489, 1435, 1349, 1277, 1180, 1105, 1053, 1040, 808, 774. УФ-спектр (EtOH,  $\lambda_{max}$ , нм, lg $\epsilon$ ): 202 (4,53), 221 (4,60), 234 (4,56), 272 (4,30), 282 (4,42), 298 (4,22), 308 (4,25), 350 (3,96). Спектр ПМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.ч., J, Гц): 1,20 (9H, с, *t*-Bu-3'), 3,89 (3H, с, OMe-8), 5,31 (2H, с, CH<sub>2</sub>-1'), 6,96 (1H, д, J=2,8, H-4), 6,98 (1H, дд, J=2,8, J=9,2, H-2), 7,50 (1H, дд, J=2,8, J=8,8, H-9), 7,60 (1H, д, J=2,8, H-7), 8,17 (1H, д, J=9,2, H-1), 8,26 (1H, д, J=8,8, H-10).

**8-Метокси-3-(1-метил-2-оксопропокси)-6Н-бензо[с]хромен-6-он (4):** вихід 73 %, брутто-формула  $C_{18}H_{16}O_5$ , т. пл. 147 °С. ІЧ-спектр (KBr,  $cm^{-1}$ ): 1726, 1698, 1618, 1489, 1434, 1349, 1265, 1180, 1120, 1096, 1042. УФ-спектр ( $CH_3CN$ ,  $\lambda_{max}$ , нм, lg $\epsilon$ ): 202 (4,62), 221 (4,69), 234 (4,62), 273 (4,36), 282 (4,48), 298 (4,26), 308 (4,30), 346 (3,99). Спектр ПМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.ч., J, Гц): 1,47 (3H, д, J=6,8, CH<sub>3</sub>-1'), 2,21 (3H, с, CH<sub>3</sub>-3'), 3,88 (3H, с, OMe-8), 5,12 (1H, к, J=6,8, H-1'), 6,91 (1H, д, J=2,8, H-4), 6,94 (1H, дд, J=2,8, J=8,8, H-2), 7,49 (1H, дд, J=2,8, J=8,8, H-9), 7,59 (1H, д, J=2,8, H-7), 8,16 (1H, д, J=8,8, H-1), 8,24 (1H, д, J=8,8, H-10).

**8-Метокси-3-(1-метил-2-оксо-2-фенілетокси)-6Н-бензо[с]хромен-6-он (5):** вихід 85 %, брутто-формула  $C_{23}H_{18}O_5$ , т. пл. 117 °С. ІЧ-спектр (KBr,  $cm^{-1}$ ): 1729, 1700, 1619, 1597, 1485, 1346, 1266, 1229, 1177, 1142, 1119, 1036, 823.

УФ-спектр ( $CH_3CN$ ,  $\lambda_{max}$ , нм, lg $\epsilon$ ): 201 (4,76), 222 (4,60), 238 (4,64), 274 (4,32), 282 (4,41), 298 (4,21), 308 (4,21), 348 (3,91). Спектр ПМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.ч., J, Гц): 1,57 (3H, д, J=6,8 Hz, CH<sub>3</sub>-2'), 3,88 (3H, с, OMe-8), 6,21 (1H, к, J=6,8, H-2'), 6,92 (1H, д, J=2,8, H-4), 6,95 (1H, дд, J=2,8, J=8,8, H-2), 7,49 (1H, дд, J=2,8, J=8,8, H-9), 7,60 (3H, м, H-7, H-3'', H-5''), 7,72 (1H, м, H-4''), 8,11 (2H, д, J=7,2, H-2'', H-6''), 8,17 (1H, д, J=8,8, H-1), 8,23 (1H, д, J=8,8, H-10).

**8-Метокси-3-(2-оксо-2-фенілетокси)-6Н-бензо[с]хромен-6-он (6):** вихід 76 %, брутто-формула  $C_{22}H_{16}O_5$ , т. пл. 191—192 °С. ІЧ-спектр (KBr,  $cm^{-1}$ ): 1718, 1702, 1618, 1486, 1439, 1287, 1235, 1175, 1120, 1065, 1037, 968, 833. УФ-спектр (діоксан,  $\lambda_{max}$ , нм, lg $\epsilon$ ): 215 (4,71), 221 (4,73), 236 (4,75), 272 (4,41), 282 (4,50), 298 (4,29), 309 (4,32), 346 (4,02). Спектр ПМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.ч., J, Гц): 3,89 (3H, с, OMe-8), 5,73 (2H, с, CH<sub>2</sub>-2'), 7,05 (1H, дд, J=2,4, J=8,8, H-2), 7,09 (1H, д, J=2,4, H-4), 7,50 (1H, дд, J=2,8, J=8,8, H-9), 7,60 (3H, м, H-7, H-3'', H-5''), 7,71 (1H, м, H-4''), 8,05 (2H, д, J=7,2, H-2'', H-6''), 8,19 (1H, д, J=8,8, H-1), 8,27 (1H, д, J=8,8, H-10).

**3-[2-(4-Фторфеніл)-2-оксоетокси]-8-метокси-6Н-бензо[с]хромен-6-он (7):** вихід 81 %, брутто-формула  $C_{22}H_{15}FO_5$ , т. пл. 195—196 °С. ІЧ-спектр (KBr,  $cm^{-1}$ ): 1729, 1700, 1620, 1599, 1489, 1314, 1295, 1235, 1174, 1157, 1140, 1037, 832. УФ-спектр ( $CH_3CN$ ,  $\lambda_{max}$ , нм, lg $\epsilon$ ): 201 (4,82), 221 (4,67), 239 (4,69), 272 (4,39), 282 (4,48), 298 (4,27), 307 (4,29), 348 (3,97). Спектр ПМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.ч., J, Гц): 3,89 (3H, с, OMe-8), 5,69 (2H, с, CH<sub>2</sub>-2'), 7,04 (1H, дд, J=1,2, J=8,8, H-2), 7,08 (1H, д, J=2,4, H-4), 7,42 (2H, м, H-3'', H-5''), 7,50 (1H, дд, J=2,8, J=8,8, H-9), 7,60 (1H, д, J=2,8, H-7), 8,05 (2H, м, H-2'', H-6''), 8,17 (1H, д, J=8,8, H-1), 8,25 (1H, д, J=8,8, H-10).

**3-[2-(4-Хлорофеніл)-2-оксоетокси]-8-метокси-6Н-бензо[с]хромен-6-он (8):** вихід 91 %, брутто-формула  $C_{22}H_{15}ClO_5$ , т. пл. 201—202 °С. ІЧ-спектр (KBr,  $cm^{-1}$ ): 1726, 1700, 1619, 1594, 1489, 1295, 1172, 1094, 1039, 991, 809. УФ-спектр (діоксан,  $\lambda_{max}$ , нм, lg $\epsilon$ ): 215 (4,77), 220 (4,74), 235 (4,71), 271 (4,46), 282 (4,50), 299 (4,28), 309 (4,30), 346 (4,00). Спектр ПМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.ч., J, Гц): 3,90 (3H, с, OMe-8), 5,69 (2H, с, CH<sub>2</sub>-2'), 7,05 (1H, дд, J=2,4, J=8,8, H-2), 7,09 (1H,

д,  $J=2,4$ , Н-4), 7,50 (1Н, дд,  $J=2,8$ ,  $J=8,8$ , Н-9), 7,61 (1Н, д,  $J=2,8$ , Н-7), 7,66 (2Н, д,  $J=7,6$ , Н-3", Н-5"), 8,06 (2Н, д,  $J=7,6$ , Н-2", Н-6"), 8,17 (1Н, д,  $J=8,8$ , Н-1), 8,26 (1Н, д,  $J=8,8$ , Н-10).

**3-[2-(4-Бромобеніл)-2-оксоетокси]-8-метокси-6Н-бензо[с]хромен-6-он (9):** вихід 94 %, брутто-формула  $C_{22}H_{15}BrO_5$ , т. пл. 212—213 °С. ІЧ-спектр (KBr,  $cm^{-1}$ ): 1722, 1700, 1612, 1586, 1484, 1350, 1315, 1284, 1225, 1144, 1069, 986, 804. УФ-спектр (діоксан,  $\lambda_{max}$ , нм,  $lg\epsilon$ ): 216 (4,73), 235 (4,64), 269 (4,54), 282 (4,54), 298 (4,29), 310 (4,31), 346 (3,84). Спектр ПМР (400 МГц, DMSO- $d_6$   $\delta$ , м.ч.,  $J$ , Гц): 3,90 (3Н, с, OMe-8), 5,68 (2Н, с, CH<sub>2</sub>-2'), 7,05 (1Н, дд,  $J=2,4$ ,  $J=8,8$ , Н-2), 7,10 (1Н, д,  $J=2,4$ , Н-4), 7,51 (1Н, дд,  $J=2,8$ ,  $J=8,8$ , Н-9), 7,61 (1Н, д,  $J=2,8$ , Н-7), 7,80 (2Н, д,  $J=8,4$ , Н-3", Н-5"), 8,06 (2Н, д,  $J=8,4$ , Н-2", Н-6"), 8,18 (1Н, д,  $J=8,8$ , Н-1), 8,26 (1Н, д,  $J=8,8$ , Н-10).

**8-Метокси-3-[2-(4-метоксибеніл)-2-оксоетокси]-6Н-бензо[с]хромен-6-он (10):** вихід 81 %, брутто-формула  $C_{23}H_{18}O_6$ , т. пл. 203 °С. ІЧ-спектр (KBr,  $cm^{-1}$ ): 1716, 1693, 1618, 1604, 1488, 1315, 1288, 1240, 1170, 1157, 1033, 990, 825, 806. УФ-спектр (діоксан,  $\lambda_{max}$ , нм,  $lg\epsilon$ ): 215 (4,69), 221 (4,74), 235 (4,57), 275 (4,59), 283 (4,66), 309 (4,32), 347 (3,95). Спектр ПМР (400 МГц, DMSO- $d_6$   $\delta$ , м.ч.,  $J$ , Гц): 3,87 (3Н, с, OMe-4"), 3,89 (3Н, с, OMe-8), 5,69 (2Н, с, CH<sub>2</sub>-2'), 7,03 (1Н, дд,  $J=2,4$ ,  $J=8,8$ , Н-2), 7,06 (1Н, д,  $J=2,4$ , Н-4), 7,10 (2Н, д,  $J=8,8$ , Н-3", Н-5"), 7,50 (1Н, дд,  $J=2,8$ ,  $J=8,8$ , Н-9), 7,61 (1Н, д,  $J=2,8$ , Н-7), 8,03 (2Н, д,  $J=8,8$ , Н-2", Н-6"), 8,18 (1Н, д,  $J=8,8$ , Н-1), 8,26 (1Н, д,  $J=8,8$ , Н-10).

**8-Метокси-3-(2-оксоциклогексилокси)-6Н-бензо[с]хромен-6-он (11):** вихід 62 %, брутто-формула  $C_{20}H_{18}O_5$ , т. пл. 183—185 °С. ІЧ-спектр (KBr,  $cm^{-1}$ ): 1746, 1728, 1719, 1621, 1599, 1486, 1470, 1433, 1343, 1316, 1267, 1181, 1110, 1064, 1034, 807. УФ-спектр (EtOH,  $\lambda_{max}$ , нм,  $lg\epsilon$ ): 204 (4,25), 221 (4,32), 235 (4,24), 272 (4,00), 282 (4,10), 299 (3,94), 308 (3,96), 352 (3,66). Спектр ПМР (400 МГц, DMSO- $d_6$   $\delta$ , м.ч.,  $J$ , Гц): 1,68—2,65 (8Н, м, CH<sub>2</sub>-3', CH<sub>2</sub>-4', CH<sub>2</sub>-5', CH<sub>2</sub>-6'), 3,88 (3Н, с, OMe-8), 5,10 (1Н, м, Н-2'), 6,91 (1Н, д,  $J=2,8$ , Н-4), 6,94 (1Н, дд,  $J=2,8$ ,  $J=8,8$ , Н-2), 7,49 (1Н, дд,  $J=2,8$ ,  $J=8,8$ , Н-9), 7,59 (1Н, д,  $J=2,8$ , Н-7), 8,16 (1Н, д,  $J=8,8$ , Н-1), 8,24 (1Н, д,  $J=8,8$ , Н-10).

**Загальна методика синтезу бензо[с]фуоро[3,2-*g*]хромен-5-онів 12—21.** До розчину або

суспензії 2 ммоль кетону 2—11 у 10 мл пропанолу-2 додавали 10 мл 1 н розчину гідроксиду натрію. Реакційну суміш кип'ятили упродовж 3—4 годин (хід реакції контролювали методом ТПХ). Після завершення реакції суміш підкисляли до рН=4. Утворений осад відфільтровували та кристалізували із пропанолу-2.

**3-Метокси-10-метил-5Н-бензо[с]фуоро[3,2-*g*]хромен-5-он (12):** вихід 79 %, брутто-формула  $C_{17}H_{12}O_4$ , т. пл. 221—222 °С. ІЧ-спектр (KBr,  $cm^{-1}$ ): 1722, 1700, 1615, 1517, 1460, 1354, 1344, 1298, 1269, 1141, 1047, 1033, 827. УФ-спектр (CH<sub>3</sub>CN,  $\lambda_{max}$ , нм,  $lg\epsilon$ ): 205 (4,38), 235 (4,96), 246 (4,69), 253 (4,61), 286 (4,19), 313 (4,08), 326 (4,13), 340 (4,10), 350 (4,04). Спектр ПМР (400 МГц, DMSO- $d_6$   $\delta$ , м.ч.,  $J$ , Гц): 2,25 (3Н, с, Me-10), 3,88 (3Н, с, OMe-3), 7,45 (1Н, дд,  $J=2,4$ ,  $J=9,2$ , Н-2), 7,48 (1Н, с, Н-7), 7,52 (1Н, д,  $J=2,4$ , Н-4), 7,78 (1Н, с, Н-9), 8,33 (1Н, с, Н-11), 8,35 (1Н, д,  $J=9,2$ , Н-1).

**10-(Трет-бутил)-3-метокси-5Н-бензо[с]фуоро[3,2-*g*]хромен-5-он (13):** вихід 79 %, брутто-формула  $C_{20}H_{18}O_4$ , т. пл. 205—206 °С. ІЧ-спектр (KBr,  $cm^{-1}$ ): 1720, 1615, 1512, 1479, 1464, 1350, 1270, 1251, 1134, 1078, 1014, 840. УФ-спектр (CH<sub>3</sub>CN,  $\lambda_{max}$ , нм,  $lg\epsilon$ ): 204 (4,27), 236 (4,65), 248 (4,55), 255 (4,45), 288 (3,98), 313 (3,94), 326 (4,02), 338 (3,97), 356 (3,84). Спектр ПМР (400 МГц, DMSO- $d_6$   $\delta$ , м.ч.,  $J$ , Гц): 1,48 (9Н, с, *t*-Bu-10), 3,93 (3Н, с, OMe-3), 7,48 (1Н, дд,  $J=2,4$ ,  $J=9,2$ , Н-2), 7,55 (1Н, с, Н-7), 7,64 (1Н, д,  $J=2,4$ , Н-4), 7,67 (1Н, с, Н-9), 8,51 (1Н, с, Н-11), 8,59 (1Н, д,  $J=9,2$ , Н-1).

**3-Метокси-9,10-диметил-5Н-бензо[с]фуоро[3,2-*g*]хромен-5-он (14):** вихід 76 %, брутто-формула  $C_{18}H_{14}O_4$ , т. пл. 214—215 °С. ІЧ-спектр (KBr,  $cm^{-1}$ ): 1717, 1615, 1513, 1458, 1428, 1345, 1300, 1265, 1151, 1045, 841. УФ-спектр (діоксан,  $\lambda_{max}$ , нм,  $lg\epsilon$ ): 215 (4,53), 237 (4,80), 255 (4,80), 278 (4,27), 287 (4,25), 317 (4,20), 329 (4,27), 340 (4,23), 359 (4,06). Спектр ПМР (400 МГц, DMSO- $d_6$   $\delta$ , м.ч.,  $J$ , Гц): 2,19 (3Н, с, Me-10), 2,37 (3Н, с, Me-9), 3,90 (3Н, с, OMe-3), 7,47 (1Н, с, Н-7), 7,51 (1Н, дд,  $J=3,2$ ,  $J=8,4$ , Н-2), 7,59 (1Н, д,  $J=3,2$ , 1Н, Н-4), 8,28 (1Н, с, Н-11), 8,41 (1Н, д,  $J=8,4$ , Н-1).

**3-Метокси-9-метил-10-феніл-5Н-бензо[с]фуоро[3,2-*g*]хромен-5-он (15):** вихід 81 %, брутто-формула  $C_{23}H_{16}O_4$ , т. пл. 233—235 °С. ІЧ-спектр (KBr,  $cm^{-1}$ ): 1717, 1616, 1518, 1456,

1431, 1360, 1346, 1301, 1268, 1148, 1064, 1037, 834. УФ-спектр (діоксан,  $\lambda_{\max}$ , нм, lg $\epsilon$ ): 215 (4,55), 237 (4,76), 255 (4,75), 287 (4,21), 316 (4,12), 329 (4,21), 340 (4,18), 353 (4,06). Спектр ПМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.ч., J, Гц): 2,55 (3H, с, Me-9), 3,90 (3H, с, OMe-3), 7,45 (1H, м, H-4'), 7,47 (1H, дд, J=2,4, J=8,8, H-2), 7,59 (3H, м, H-4, H-3', H-5'), 7,63 (2H, м, H-2', H-6'), 7,67 (1H, с, H-7), 8,29 (1H, с, H-11), 8,42 (1H, д, J=8,8, H-1).

**3-Метокси-10-феніл-5H-бензо[с]фуоро[3,2-g]хромен-5-он (16):** вихід 88 %, брутто-формула C<sub>22</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>, т. пл. 195 °С. ІЧ-спектр (KBr, см<sup>-1</sup>): 1740, 1618, 1517, 1454, 1294, 1156, 1115, 1056, 1032, 820. УФ-спектр (CH<sub>3</sub>CN,  $\lambda_{\max}$ , нм, lg $\epsilon$ ): 236 (4,69), 248 (4,57), 279 (4,15), 333 (4,03), 340 (4,04), 352 (3,95). Спектр ПМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.ч., J, Гц): 3,90 (3H, с, OMe-3), 7,44 (1H, м, H-4'), 7,50 (1H, дд, J=2,4, J=8,8, H-2), 7,55 (2H, м, H-3', H-5'), 7,62 (1H, д, J=2,4, H-4), 7,74 (1H, с, H-7), 7,85 (2H, м, H-2', H-6'), 8,45 (1H, с, H-11), 8,54 (1H, д, J=8,8, H-1), 8,62 (1H, с, H-9).

**10-(4-Фторфеніл)-3-метокси-5H-бензо[с]фуоро[3,2-g]хромен-5-он (17):** вихід 79 %, брутто-формула C<sub>22</sub>H<sub>13</sub>FO<sub>4</sub>, т. пл. 254—255 °С. ІЧ-спектр (KBr, см<sup>-1</sup>): 1726, 1617, 1517, 1506, 1453, 1348, 1293, 1223, 1158, 1113, 1034, 826. УФ-спектр (діоксан,  $\lambda_{\max}$ , нм, lg $\epsilon$ ): 215 (4,76), 237 (4,89), 250 (4,76), 280 (4,41), 313 (4,26), 329 (4,29), 336 (4,27), 353 (4,16). Спектр ПМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.ч., J, Гц): 3,89 (3H, с, OMe-3), 7,35 (2H, м, H-3', H-5'), 7,47 (1H, дд, J=2,4, J=8,8, H-2), 7,57 (1H, д, J=2,4, H-4), 7,68 (1H, с, H-7), 7,87 (2H, м, H-2', H-6'), 8,41 (1H, с, H-11), 8,49 (1H, д, J=8,8, H-1), 8,53 (1H, с, H-9).

**10-(4-Хлорофеніл)-3-метокси-5H-бензо[с]фуоро[3,2-g]хромен-5-он (18):** вихід 86 %, брутто-формула C<sub>22</sub>H<sub>13</sub>ClO<sub>4</sub>, т. пл. 244 °С. ІЧ-спектр (KBr, см<sup>-1</sup>): 1735, 1618, 1517, 1491, 1452, 1342, 1294, 1157, 1111, 1092, 1033, 824. УФ-спектр (діоксан,  $\lambda_{\max}$ , нм, lg $\epsilon$ ): 215 (4,60), 237 (4,76), 253 (4,68), 280 (4,32), 327 (4,23), 336 (4,22), 351 (4,10). Спектр ПМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.ч., J, Гц): 3,92 (3H, с, OMe-3), 7,51 (1H, дд,

J=2,4, J=8,8, H-2), 7,58 (1H, д, J=8,4, H-3', H-5'), 7,63 (1H, д, J=2,4, H-4), 7,73 (1H, с, H-7), 7,88 (2H, д, J=8,4, H-2', H-6'), 8,47 (1H, с, H-11), 8,54 (1H, д, J=8,8, H-1), 8,61 (1H, с, H-9).

**10-(4-Бромфеніл)-3-метокси-5H-бензо[с]фуоро[3,2-g]хромен-5-он (19):** вихід 95 %, брутто-формула C<sub>22</sub>H<sub>13</sub>BrO<sub>4</sub>, т. пл. 262—263 °С. ІЧ-спектр (KBr, см<sup>-1</sup>): 1732, 1616, 1518, 1451, 1346, 1292, 1158, 1112, 1034, 829. УФ-спектр (CH<sub>3</sub>CN,  $\lambda_{\max}$ , нм, lg $\epsilon$ ): 237 (4,70), 251 (4,60), 282 (4,25), 328 (4,09), 338 (4,09), 352 (3,99). Спектр ПМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.ч., J, Гц): 3,92 (3H, с, OMe-3), 7,52 (1H, дд, J=2,4, J=8,4, H-2), 7,63 (1H, д, J=2,4, H-4), 7,70 (1H, с, H-7), 7,74 (2H, д, J=8,4, H-3', H-5'), 7,82 (2H, д, J=8,4, H-2', H-6'), 8,49 (1H, с, H-11), 8,56 (1H, д, J=8,4, H-1), 8,61 (1H, с, H-9).

**3-Метокси-10-(4-метоксифеніл)-5H-бензо[с]фуоро[3,2-g]хромен-5-он (20):** вихід 83 %, брутто-формула C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub>, т. пл. 219 °С. ІЧ-спектр (KBr, см<sup>-1</sup>): 1727, 1615, 1510, 1453, 1343, 1307, 1291, 1274, 1254, 1159, 1082, 1032, 827. УФ-спектр (діоксан,  $\lambda_{\max}$ , нм, lg $\epsilon$ ): 214 (4,65), 237 (4,79), 250 (4,68), 266 (4,56), 283 (4,26), 338 (4,16), 351 (4,05). Спектр ПМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.ч., J, Гц): 3,84 (3H, с, OMe-4'), 3,88 (3H, с, OMe-3), 7,09 (2H, д, J=8,4, H-3', H-5'), 7,45 (1H, дд, J=2,4, J=8,4, H-2), 7,56 (1H, д, J=2,4, H-4), 7,63 (1H, с, H-7), 7,74 (2H, д, J=8,4, H-2', H-6'), 8,30 (1H, с, H-11), 8,44 (1H, д, J=8,4, H-1), 8,49 (1H, с, H-9).

**3-Метокси-9,10,11,12-тетрагідро-5H-бензо[с]бензо[4,5]фуоро[3,2-g]хромен-5-он (21):** вихід 82 %, брутто-формула C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>, т. пл. 209—211 °С. ІЧ-спектр (KBr, см<sup>-1</sup>): 2930, 1722, 1619, 1512, 1454, 1438, 1346, 1311, 1287, 1265, 1143, 1042, 834. УФ-спектр (EtOH,  $\lambda_{\max}$ , нм, lg $\epsilon$ ): 205 (4,29), 238 (4,52), 256 (4,53), 290 (3,95), 351 (3,89). Спектр ПМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$ , м.ч., J, Гц): 1,85 (2H, м, CH<sub>2</sub>-11), 1,94 (2H, м, CH<sub>2</sub>-10), 2,65 (2H, м, CH<sub>2</sub>-12), 2,73 (2H, м, CH<sub>2</sub>-9), 3,90 (3H, с, OMe-3), 7,39 (1H, с, H-7), 7,45 (1H, дд, J=3,2, J=8,4, H-2), 7,61 (1H, д, J=3,2, H-4), 8,17 (1H, с, H-13), 8,31 (1H, д, J=8,4, H-1).

Synthesis of substituted benzo[с]фуоро[3,2-*g*]chromen-5-onesYa. L. Garazd, O. S. Ogorodniychuk<sup>1</sup>, M. M. Garazd<sup>1</sup>, V. P. KhilyaDepartment of Chemistry, Taras Shevchenko National University (Kyiv)  
64 Volodymyrska Str., Kyiv, 01033, Ukraine<sup>1</sup>Institute of Bioorganic Chemistry and Petroleum Chemistry, NAS of Ukraine  
1 Murmanska Str., Kyiv, 02094, Ukraine

**Abstract.** Substituted benzo[с]фуоро[3,2-*g*]chromen-5-ones, the modified analogs of psoralen containing a benzene ring annelated at the 5,6-position of a фуоро[3,2-*g*]chromen-7-one system, were synthesized from 3-hydroxy-8-methoxybenzo[с]chromen-6-one.

**Keywords:** coumarins, furocoumarins, psoralen, dibenzo[*b,d*]pyran-6-one, heterocyclization.

## Перелік літератури

1. Murray R.D.H. Progress in the Chemistry of Organic Natural Products. Vol. 83. The Naturally Occurring Coumarins // Springer Wien, NewYork. — 2002. — 673 p.
2. Головкин Б.Н., Руденская Р.Н., Трофимова И.А., Шретер А.И. Биологически активные вещества растительного происхождения: В 3 т. — М.: Наука, 2001. — 501 с.
3. O'Kennedy R., Thornes R.D. Coumarins — Biology, Applications and Mode of Action // John Wiley & Sons Ltd. — Chichester. — 1997. — 358 p.
4. Машковский М.Д. Лекарственные средства. — Вильнюс: Гамта, 1994. — Т. 2. — С. 170.
5. Солдатенков А.Т., Колядина Н.М., Шендрик И.В. Основы органической химии лекарственных веществ. — М.: Химия, 2001. — С. 115.
6. Максютин Н.П., Комисаренко Н.Ф., Прокопенко А.Ф. Растительные лекарственные средства // К.: Здоровье, 1985. — С. 117.
7. Zhou P., Takaishi Y., Duan H., Chen B., Honda G., Itoh M., Takeda Y., Kodzimatov O. K., Lee K.-H. Coumarin and bicoumarin from *Ferula sumbul*: anti-HIV activity and inhibition of cytokine release // Phytochemistry. — 2000. — 53. — P. 689—697.
8. Shikishima Y., Takaishi Y., Honda G., Ito M., Takeda Y., Kodzimatov O. K., Ashurmetov O., Lee K.-H. Chemical Constituents of *Prangos tschimganika*; structure elucidation and absolute configuration of coumarin and furocoumarin derivatives with anti-HIV activity // Chem. Pharm. Bull. — 2001. — 49, N 7. — P. 877—880.
9. Гаразд Я.Л., Гаразд М.М., Шилин С.В., Хилья В.П. Модифицированные кумарины. 3. Аналоги псоралена и аллопсоралена // ХПС. — 2001. — № 5. — С. 349—358.
10. Гаразд Я.Л., Огородниичук А.С., Гаразд М.М., Хилья В.П. Модифицированные кумарины. 6. Синтез замещенных 5,6-бензопсораленов // ХПС. — 2002. — № 5. — С. 345—353.
11. Garazd Ya.L., Garazd M.M., Ogorodniychuk O.S., Khilya V.P. Synthesis of modified furocoumarins // Proceedings of the 5-th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. — Tashkent, Uzbekistan. — May 20—23, 2003. — P. 120.
12. Horning E.C., Reisner D.E. Furocoumarins. Synthesis of 2,3-dihydropsoralene // J. Amer. Chem. Soc. — 1948. — P. 3619.
13. MacLeod J.K., Worth B.R. Synthesis of benzofuranoid systems. I. Furocoumarins, benzofurans and dibenzofurans // Tetrahedron Letters. — 1972. — P. 237—240.
14. Naik R.M., Thakor V.M. Synthetic experiments in the furocoumarin series // J. Org. Chem. — 1957. — 22. — P. 1696.
15. Kaufman K.D., Gaiser F.J., Leth T.D., Worden L.R. Synthetic furocoumarins. II. Synthesis of several alkylated psoralenes and of a dihydroisopsoralene // J. Org. Chem. — 1961. — 26. — P. 2443—2446.
16. MacLeod J.K., Worth B.R., Wells R.J. Synthesis of benzofuranoid systems // Aust. J. Chem. — 1978. — 31. — P. 1533—1542.
17. Hurlley W.R.H. Replacement of halogen in ortho-bromobenzoic acid // J. Chem. Soc. — 1929. — P. 1870—1873.
18. Перельсон М.Е., Шейнкер Ю.Н., Савина А.А. Спектры и строение кумаринов, хромонов и ксантонов. — М.: Медицина, 1975. — 231 с.
19. Devlin J.P. 6H-Dibenzo[*b,d*]pyrans. I. Synthesis // Can. J. Chem. — 1975. — 53. — P. 343—349.