

Научно-исследовательский институт по изысканию
новых антибиотиков имени Г. Ф. Гаузе

Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева

На правах рукописи

Тихомиров Александр Сергеевич

**Синтез и биологическая активность новых
производных антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона**

02.00.03 – ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
доктор химических наук, доцент
профессор РАН Щекотихин А.Е.

Москва – 2016

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1. Методы синтеза производных антра[2,3- <i>b</i>]фуран-5,10-диона	11
1.2. Методы модификации антра[2,3- <i>b</i>]фуран-5,10-дионов	20
1.3. Методы синтеза производных антра[1,2- <i>b</i>]фуран-6,11-диона.....	27
1.4. Методы синтеза производных антра[2,1- <i>b</i>]фуран-6,11-диона.....	34
1.5. Методы синтеза производных антра[2,3- <i>c</i>]фуран-6,11-диона.....	35
ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	38
2.1. Синтез производных 4,11-диметокси-5,10-диоксоантра[2,3- <i>b</i>]-фуран-2-карбоновой кислоты.....	38
2.2. Синтез производных 4,11-диметокси-5,10-диоксоантра[2,3- <i>b</i>]фуран-3-карбоновой кислоты.....	41
2.3. Синтез 2-замещенных производных 4,11-диметоксиантра[2,3- <i>b</i>]фуран-5,10-диона.....	62
2.4. Модификация 4,11-диметоксиантра[2,3- <i>b</i>]фуран-5,10-дионов	64
2.5. Синтез амидов 5,10-диоксоантра[2,3- <i>b</i>]фуран-3- и 2-карбоновых кислот.....	74
2.6. Синтез производных 4,11-диаминоантра[2,3- <i>b</i>]фуран-5,10-диона	78
2.7. Антипролиферативная активность производных антра[2,3- <i>b</i>]фуран-5,10-диона.....	84
2.8. Действие производных антра[2,3- <i>b</i>]фуран-5,10-диона на внутриклеточные мишени	90
ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	99
ВЫВОДЫ	147
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	148

Список сокращений

- ДБУ – 1,8-диазабцикло[5.4.0]ундец-7-ен
- ДМАА – *N,N*-диметилацетамид
- ДМСО – диметилсульфоксид
- ДМФА – диметилформаид
- ДХБ – *o*-дихлорбензол
- ТГФ – тетрагидрофуран
- ТФУ – трифторуксусная кислота
- КДИ – карбонилдиимидазол
- Вос – *трет*-бутоксикарбонил
- ВОР – (бензотриазол-1-илокси)три(диметиламино)фосфония гексафторфасфат
- CAN – церия (IV) аммоний нитрат
- DIBAL-H – диизобутилаллюминия гидрид
- DMAP – *N,N*-диметиламинопиридин
- DMEDA – *N,N'*-диметилэтилендиамин
- DMTSF – диметил(метилтио)сульфония тетрафторборат
- DRPA – дифенилфосфорилазид
- НАТУ – 1-[бис(диметиламино)метилен]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридин 3-оксид гексафторфасфат
- НВТУ – *N,N,N',N'*-Тетраметил-*O*-(1*H*-бензтриазол-1-ил)урония гексафторфасфат
- Ms – метансульфонил
- Py – пиридин
- PyBOR – бензтриазол-1-илокситрипирролидинофосфония гексафторфасфат
- rt – комнатная температура
- TBS – *трет*-бутилдиметилсилил
- НВТУ – *N,N,N',N'*-Тетраметил-*O*-(1*H*-бензтриазол-1-ил)урония тетрафторборат
- TBAF – тетрабутиламмония фторид

TDAE – тетраakis(диметиламино)этилен

Tf – трифторметансульфонил

THP – 2-тетрагидропиранил

TMM – *n*-метоксифенилдифенилметил

TMS – триметилсилил

Ts – *n*-толуолсульфонил

ВВЕДЕНИЕ¹

Актуальность темы. Антрахиноны (9,10-антрацендионы) находят широкое применение в различных областях химии, химической технологии, медицины и других отраслях науки и техники [1-3]. Производные антрахинона, обладающие фотохромными свойствами, перспективны для разработки новых устройств оптоэлектроники [4] и органических светодиодов [5], хемосенсоров на ионы металлов [6] и различные пептиды [7], а также в качестве инициаторов фотополимеризации [8] и т.п. Важнейшим направлением изучения производных антрахинона является поиск веществ, обладающих противоопухолевой активностью [9]. Доксорубицин (**1**, Рис. 1) – полусинтетический антибиотик, производное 9,10-антрацендиона, с успехом применяется в химиотерапии рака уже более 40 лет. Препарат митоксантрон, являющийся производным 1,4-диаминоантрахинона, (**2**, Рис. 1) используется для лечения лейкозов и солидных опухолей [8]. Аметантрон (**3**, Рис. 1) и его аза-аналог пиксантрон (**4**, Рис. 1) продемонстрировали высокую противоопухолевую эффективность и низкое кардиотоксическое действие в ходе клинических испытаний [10, 11].

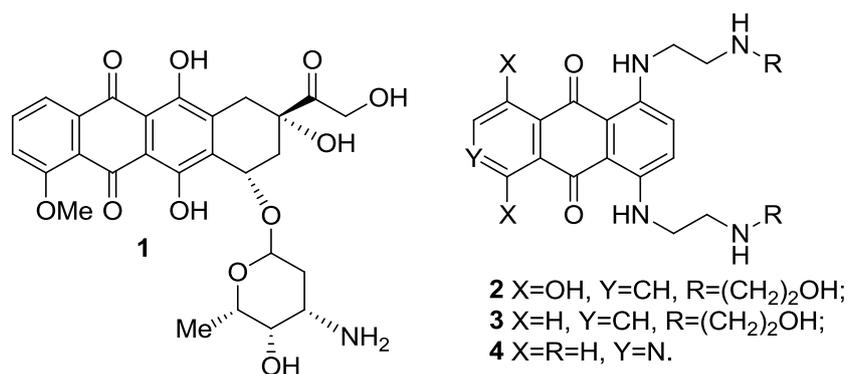


Рисунок 1. Противоопухолевые производные антрахинона.

Аннелирование гетероциклического фрагмента с антрахиноновым хромофором существенно влияет на спектральные, фотохимические и биологические свойства подобных соединений [12]. Гетарен-конденсированные

¹ Введение, обзор литературы и обсуждение результатов имеют независимую нумерацию химических соединений и схем.

9,10-антрацендионы (гетаренантрахиноны) продемонстрировали значительные перспективы для разработки новых противоопухолевых средств [13-15]. В результате целенаправленных исследований связи структура-активность линейных гетаренантрахинонов с одним гетероатомом показано, что производные антрафурандиона [16] превосходят по активности соответствующие тиофеновые и пиррольные аналоги [17, 18]. Таким образом, среди гетаренантрахинонов производные антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона являются наиболее перспективным классом соединений для дальнейшего поиска химиотерапевтических средств и изучения механизмов действия.

Ранее на основе производных 4,11-диаминофураноантрахинонов были разработаны высокоактивные цитотоксические ингибиторы топоизомеразы 1 (топо 1) [16, 19], а также обнаружены производные (например, ЛХТА-1407, Рис. 2) с высокой антипролиферативной активностью, способные преодолевать множественную лекарственную устойчивость опухолевых клеток. При этом было показано существенное влияние заместителя в положении 2 на цитотоксические свойства и способность соединений блокировать работу внутриклеточных мишеней, в частности, топо 1 [16].

Другим перспективным хемотипом в ряду противоопухолевых фураноантрахинонов являются производные 4,11-дигидрокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоксамиды [20, 21]: соединение-лидер ЛХТА-2034 (Рис. 2) успешно прошло углубленные доклинические исследования и рекомендовано для передачи на фазу I клинических исследований в качестве средства для лечения гемобластозов.

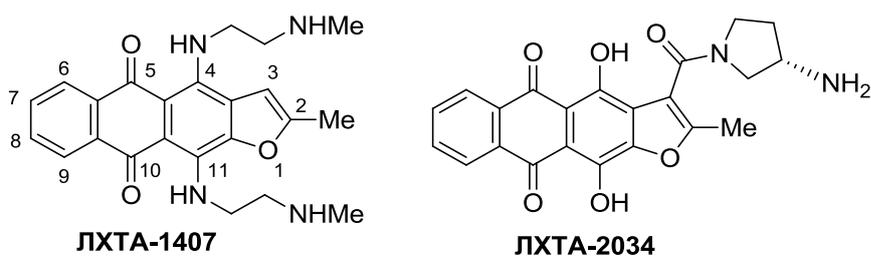


Рисунок 2. Противоопухолевые антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионы.

Несмотря на достигнутые успехи поиска противоопухолевых агентов в ряду антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов, целесообразно дальнейшее исследование производных данного класса и проведение сфокусированного анализа закономерностей между структурой соединений и их биологической активностью. Наиболее перспективными биологическими свойствами обладают производные антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона, содержащие заместители в положениях 2, 3, 4 и 11. Однако существующие в настоящее время методы синтеза и модификации антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов ограничены, а получаемые производные малоприспособны для диверсификации структуры соединений за счет последующего введения фармакофорных групп в указанные позиции, что сильно затрудняет проведение направленного поиска новых соединений-кандидатов для изучения биологической активности и идентификации их мишеней.

Цель работы заключается в развитии методологии синтеза антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов для целенаправленного получения противоопухолевых соединений.

Для достижения поставленной цели были сформулированы и решены следующие **основные задачи**:

- разработка препаративных схем гетероциклизации антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов, содержащих заместители в положениях 2 и 3 гетероцикла и *peri*-положениях антрахинона;

- поиск и оптимизация методов химической модификации производных антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона, прежде всего содержащих заместители в положениях 2, 3, 4 и 11 с целью получения соединений с противоопухолевой активностью;

- оценка биологических свойств и выявление закономерностей структура-биологическая активность производных антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов.

Научная новизна. 1. Разработаны схемы синтеза производных 4,11-диметокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-2(3)-карбоновых кислот и изучена

возможность их декарбоксилирования с образованием 2(3)-незамещенных производных антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона.

2. Разработана эффективная схема получения антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов, содержащих в положении 2 различные заместители, основанная на Pd(0)-катализируемой каскадной реакции кросс-сочетания/гетероциклизации.

3. Предложен ряд эффективных путей химической модификации производных антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона, в частности гидролиз сложноэфирных групп в положениях 2 и 3 фуранового ядра; дезалкилирование 4,11-диалкоксигрупп; замена триметилсилильной группы в положении 2 на атомы водорода и брома; восстановление карбоксильной группы до формильной группы и карбинола; декарбоксилирование антрафуран-2(3)-карбоновых кислот.

4. Получены серии новых производных антра[2,3-*b*]фуран-3-карбоксамидов и 4,11-диаминоантра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона и изучено влияние их структурных фрагментов на антипролиферативную активность и способность воздействовать на внутриклеточные мишени, например топоизомеразу 1.

5. Впервые показано, что цитотоксические свойства 4,11-диаминоантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов связаны с ингибированием опухоль-ассоциированной NADH оксидазы (tNOX) и NAD-зависимой деацетилазы Sirtuin 1.

Практическая значимость работы состоит, прежде всего, в разработке новых методов гетероциклизации, схем получения и химических модификаций антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона, а также синтезе его новых производных, обладающих противоопухолевой активностью. Полученные в работе данные о связи структуры антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов и их действии на внутриклеточные мишени будут способствовать дальнейшему развитию целенаправленного дизайна мультитаргетных химиотерапевтических средств. Отобраны соединения-кандидаты для углубленного доклинического изучения,

которые эффективно блокируют рост опухолевых клеток с лекарственной устойчивостью.

Публикации. По теме диссертации опубликованы 7 статей в журналах из перечня ВАК, 30 тезисов докладов на научных конференциях и получено 3 патента РФ на изобретения.

Апробация работы. Результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на ряде конференций, включая I Российскую конференцию «MedChem Russia» (Москва, 2013); International conference "Molecular Complexity in Modern Chemistry-2014 (Москва, 2014); XV Conference on Heterocycles in Bio-organic Chemistry (Рига, Латвия, 2013); «JCF-Frühjahrssymposium» (Jena, 2014; Münster, 2015, Kiel, 2016 (Germany)); XXV, XXVI конференции молодых ученых МКХТ (Москва, 2012, 2013); XX, XXI, XXII Международные молодежные конференции «Ломоносов» (Москва, 2013-2015); II и III Международные конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (Железноводск, 2011; Пятигорск, 2013).

Личный вклад автора. Для достижения поставленной цели научного исследования автором были проведены синтезы целевых химических соединений и установлено их строение, выполнена интерпретация и описание полученных результатов, сформулированы выводы диссертационной работы.

Автор выражает глубокую признательность проф. Преображенской М.Н., д.х.н. Королеву А.М., к.х.н. Лузикову Ю.Н., к.х.н. Деженковой Л.Г., Малютиной Н.М., м.н.с. Омельчук О.А. (ФГБНУ «НИИНА»); д.м.н. Штилю А.А., к.б.н. Татарскому В.В. (РОНЦ им. Н.Н. Блохина); к.б.н. Д.Н. Калюжному (ИМБ им. В.А. Энгельгардта РАН); к.х.н. Цветкову В.Б. (ИНХС РАН им. А.В. Топчиева); проф. Balzarini J., проф. Schols D. (Rega Institute of Medical Research, Leuven, Belgium); проф. Chueh P.J. (National Chung Hsing University, Taichung, Taiwan).

Отдельные этапы работы были выполнены при финансовой поддержке стипендии Президента РФ СП-1871.2015.4 и гранта РФФИ 16-33-00908 мол_а.

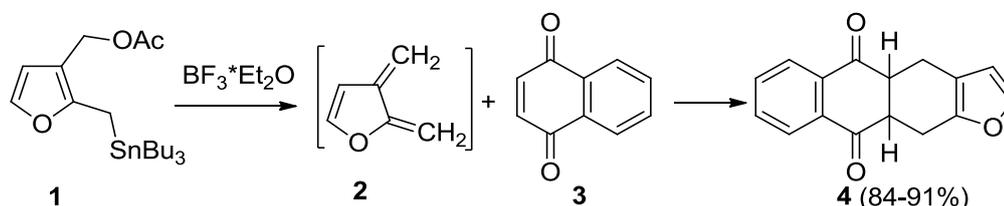
Структура и объем работы. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы из 138 наименований. Работа изложена на 163 страницах машинописного текста, включает 19 рисунков, 86 схем, 2 таблицы.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Методы синтеза производных антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона

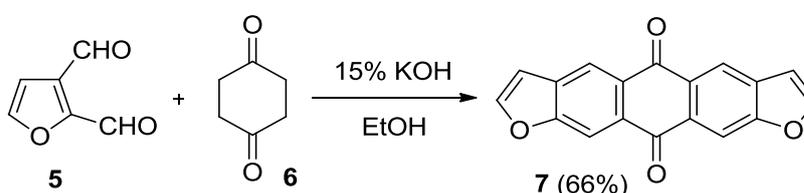
Анализ литературы, касающейся синтеза антрафурандионов, показал, что на сегодняшний день разработан ряд методов, которые могут быть успешно использованы для синтеза линейных производных антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона. Оказалось, что незамещённый линейный фураноантрахинон до настоящего времени не описан, однако по реакции Дильса-Альдера было синтезировано его тетрагидропроизводное **4** [22]. Для его получения использовался 3-(ацетоксиметил)-2-(трибутилстаннилметил)фуран (**1**), из которого при действии эфира 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 (Схема 1).

Схема 1

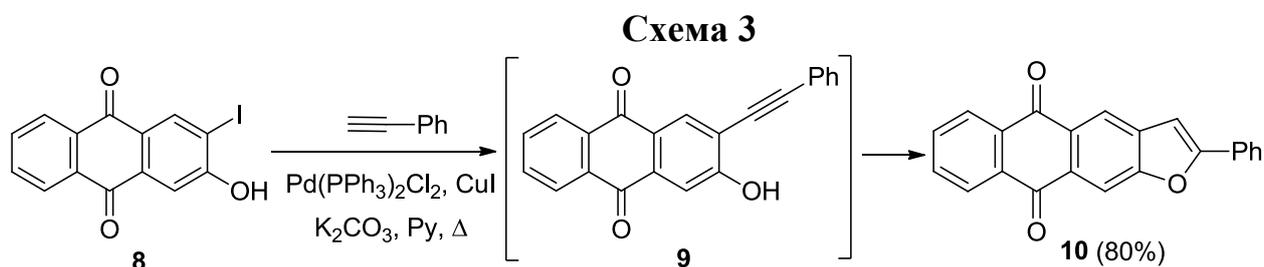


Ученые из Тайваня, изучая возможности применения конденсированных систем аценов с гетероциклами в оптоэлектронике, предложили метод синтеза линейных антрадифуранов, основанный на альдольно-кетоновой конденсации. В результате обработки фуран-2,3-дикарбальдегида (**5**) и циклогексан-1,4-диона (**6**) гидроксидом калия в этаноле образуется смесь *син*-/*анти*-изомеров дифуранантрацен-5,11-диона **7** с удовлетворительным выходом (Схема 2), однако соотношение изомеров в работе не указано [23, 24].

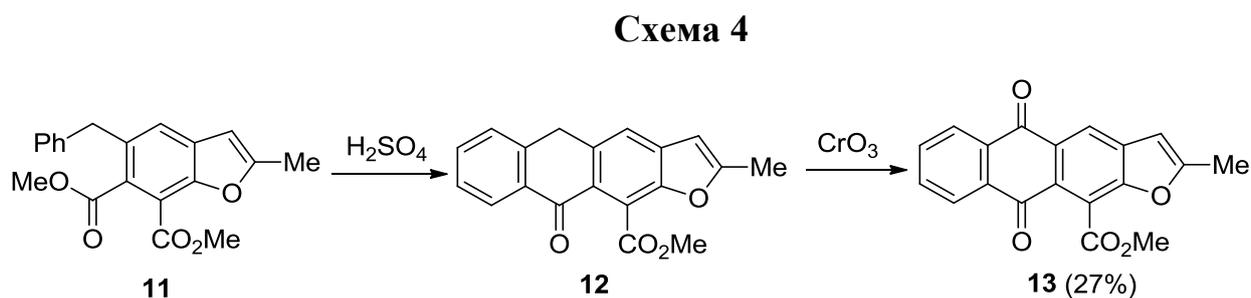
Схема 2



М. Шварцбергом и сотр. разработана схема синтеза 2-фенилантра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона (**10**), основанная на реакции Соногаширы [25]. Показано, что в замещённых антрахинонах, содержащих атом иода в *орто*-положении к гидроксигруппе, реакция с алкинами сопровождается внутримолекулярным присоединением фенолят-аниона 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**, Схема 3).



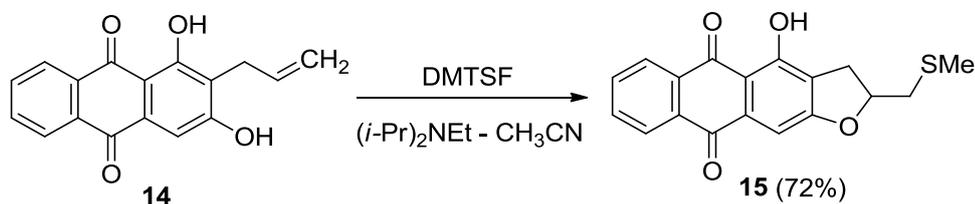
Для синтеза метилового эфира антрафурандион-11-карбоновой кислоты французскими учёными был модифицирован *o*-бензилбензойный метод синтеза антрахинонов [26]. Циклизацией диметилового эфира 5-бензилбензофуран-6,7-дикарбоновой кислоты (**11**) в серной кислоте получен фураноантрон **12**, окисление которого оксидом хрома даёт соответствующий фураноантрахинон **13** (Схема 4) [27].



Для получения 2,3-дигидробензофуранов использована внутримолекулярная циклизация *o*-аллилфенолов под действием тетрафторбората диметил(метилтио)сульфония (DMTFSF) в присутствии оснований (диизопропилэтиламина или пиридина) [28], которая оказалась

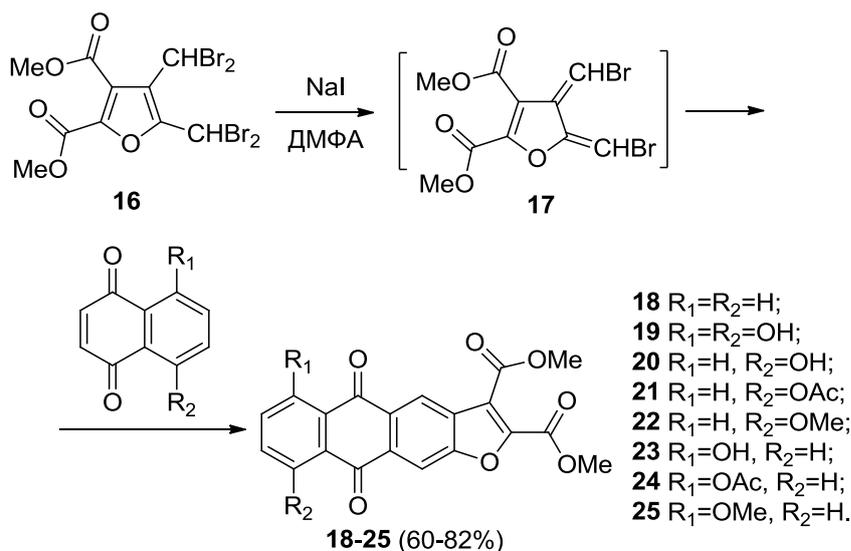
применима для синтеза антрафурандионов. Так, из 2-аллил-1,3-дигидроксиантрахинона (**14**) получен 2,3-дигидроантрафурандион **15** (Схема 5).

Схема 5



По реакции Дильса-Альдера синтезированы некоторые производные антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион-2,3-дикарбоновой кислоты [29]. При этом в качестве диена использовался неустойчивый диметилловый 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 (Схема 6) [30, 31]. Циклоприсоединением диена **17** к нафтохинону 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 гидроксигруппы, ацетокси- и метоксигруппы в положениях 6 и 9 (Схема 6).

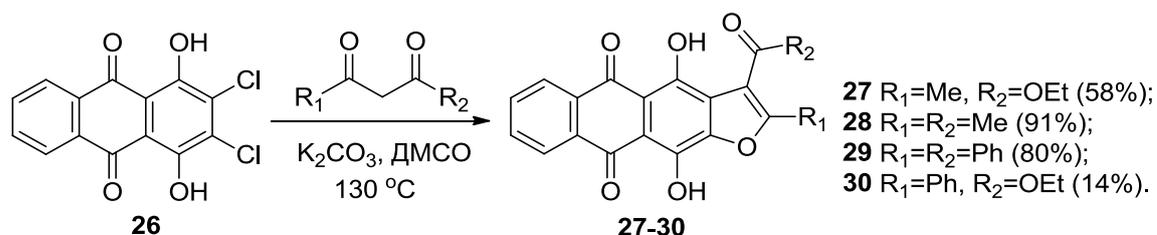
Схема 6



М.В. Гореликом и сотр. разработан удобный метод синтеза производных фуранохинизарина, основанный на конденсации 2,3-дихлорхинизарина (**26**) с

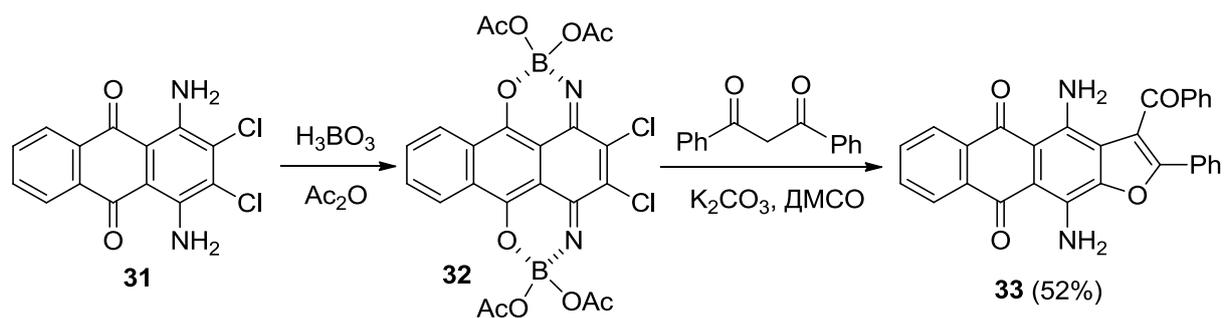
1,3-дикарбонильными соединениями в присутствии оснований при 100-150 °С. При взаимодействии антрахинона **26** с 1,3-дикетонами или эфирами β -кетокислот в присутствии оснований атака карбаниона приводит к замещению атома хлора, после чего в результате внутримолекулярной нуклеофильной атаки атома кислорода енолятной формы β -дикарбонильной группы замещается второй атом галогена и образуются антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионы **27-30** (Схема 7) [32]. Полученные таким образом производные фуранохинизарина **27-30** были запатентованы как жёлто-оранжевые дисперсные красители, обладающие высокой чистотой тона и хорошими прочностными показателями [33].

Схема 7



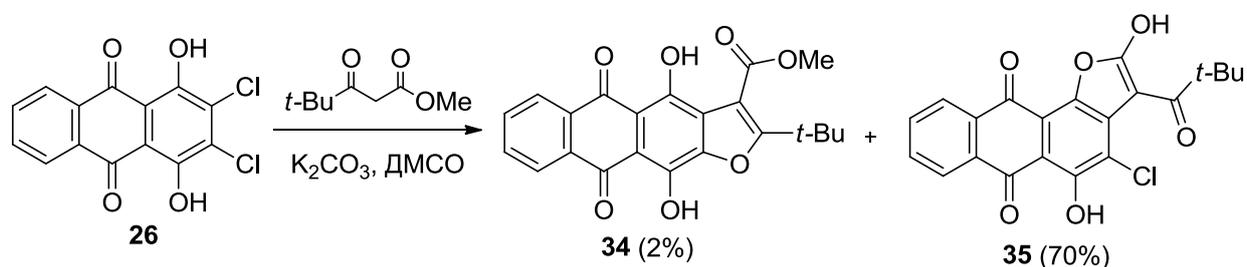
Продолжая поиск красителей для полиэфирных волокон, М. В. Горелик и Е. В. Мишина аналогичным методом из диамина **31** получили производное 4,11-диаминоантра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона **33** [34]. Оказалось, что в отличие от 2,3-дихлорхинизарина (**26**), 1,4-диамино-2,3-дихлорантрахинон (**31**) реагирует с СН-кислотами только в виде диборацетата **32** (Схема 8). 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.

Схема 8



Хотя метод Горелика имеет явные достоинства (доступность исходных соединений и малостадийность схем синтеза целевых антрафурандионов), при получении ряда производных фуранохинизарина были выявлены его ограничения [35]. 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% (Схема 9). Основным компонентом (70%) реакционной смеси оказалось производное ангулярного 3-пивалоилантра[1,2-*b*]фуран-6,11(3*H*)-диона **35** [35].

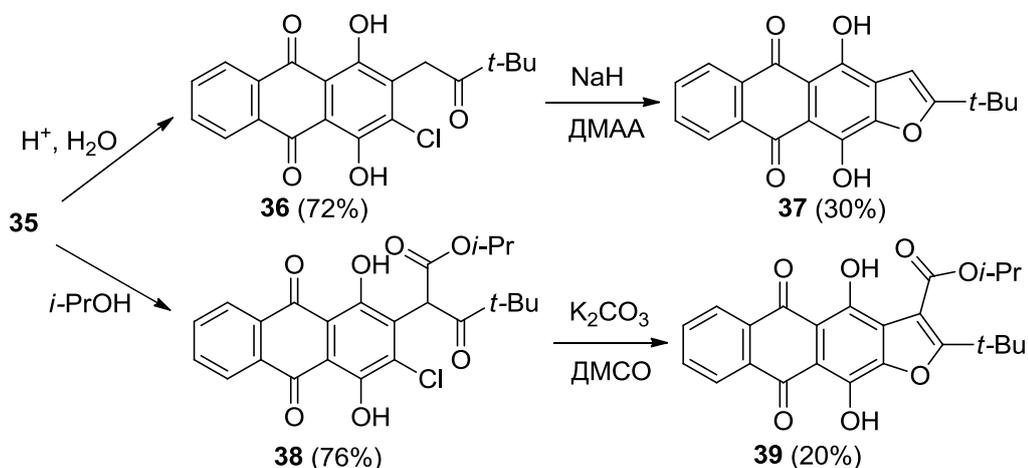
Схема 9



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-

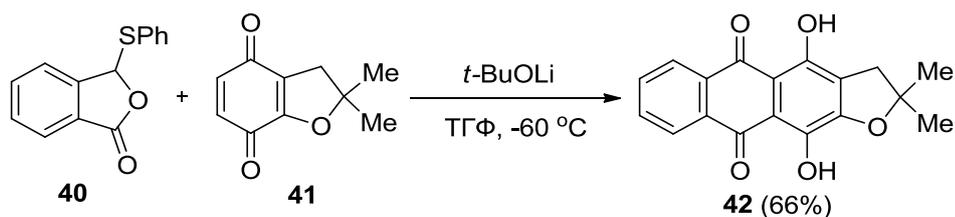
ил)метил-*трет*-бутилкетону **36** (Схема 10) [35]. Циклизацию кетона **36** в 2-*трет*-бутилфуранохинизарин **37** удалось провести при нагревании в присутствии избытка NaH в *N,N*-диметилацетамиде (ДМАА). В результате расщепления гетероцикла соединения **35** при кипячении в изопропиловом спирте в 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% (Схема 10) [35].

Схема 10



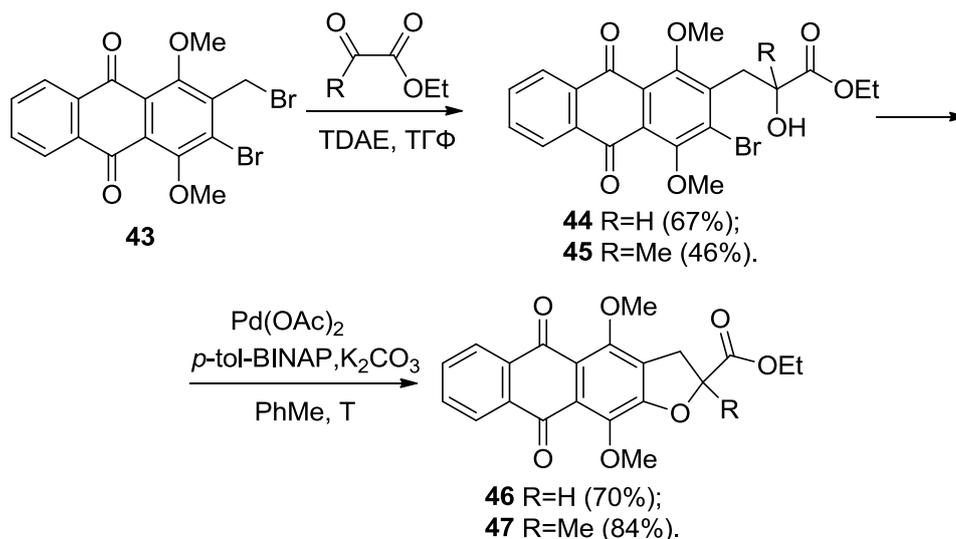
При разработке аналогов антрациклиновых антибиотиков второго поколения индийскими исследователями был предложен метод синтеза производных антрахинона, конденсированных с различными карбо- и гетероциклами, в том числе с дигидрофураном, в основе которого лежит аннелирование по методу Хаузера [36]. Продемонстрировано, что 3-фенилсульфонилфталид **40** в присутствии *трет*-бутоксид лития взаимодействует с 2,2-диметил-2,3-дигидробензофуран-4,7-дионом (**41**) с образованием 2,3-дигидропроизводного антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона **42** с удовлетворительным выходом (Схема 11).

Схема 11



Р. Vanelle и соавт. недавно 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 (43) генерируется анион, способный присоединяться к карбонильным соединениям с образованием 2-(β-гидроксиалкил)антрахинонов 44, 45 (схема 12) с выходами 46-67% [37]. Эти соединения были использованы для внутримолекулярного палладий-катализируемого кросс-сочетания. Гетероциклизацией полупродуктов 44, 45 при нагревании с поташом в присутствии Pd(OAc)₂ и 2,2'-бис(ди-*n*-толилфосфино)-1,1'-бинафтила (*p*-tol-BINAP) в толуоле получена серия 2,3-дигидроантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов (например, эфиры 46, 47) с выходами 70-84%.

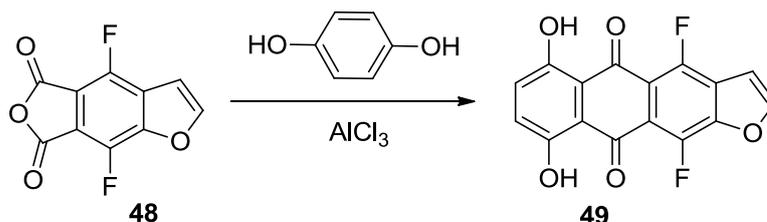
Схема 12



Линейные фурансодержащие производные 5,8-диамино-1,4-дигидроксиантрахинона запатентованы в качестве противоопухолевых средств

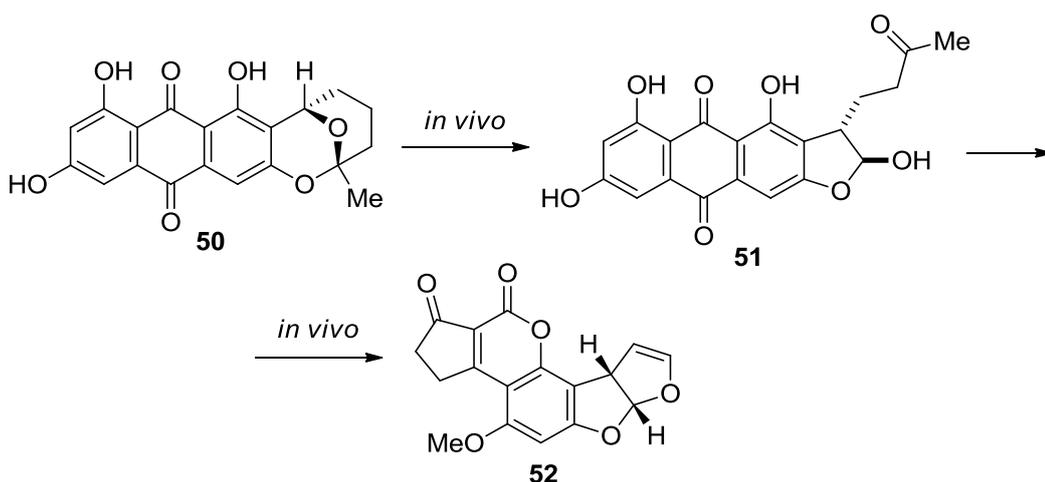
компанией Novasea [19]. Исходным субстратом для их синтеза является 6,9-дигидрокси-4,11-дифторантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион (**49**), полученный по реакции Фриделя-Крафтса взаимодействием 3,6-дифторфталевого ангидрида **48** с гидрохиноном (схема 13), однако в патенте отсутствует экспериментальный материал по синтезу диона **49**.

Схема 13



Изучение биосинтеза афлатоксина В₁ (**52**), продуцируемого *Aspergillus flavus*, показало, что его предшественниками являются производные антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона (например, гидроксиверсиколорон **51**), которые, так же как и афлатоксины, обладают высокой биологической активностью (схема 14) [38]. Исходным соединением для образования этих метаболитов является аверуфин **50**.

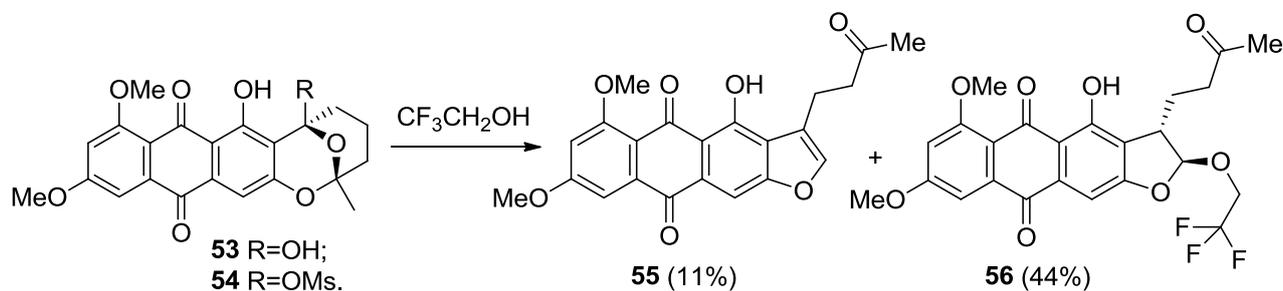
Схема 14



Было найдено, что для получения полусинтетических антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов могут быть использованы 6,8-*O,O*-диметильные производные нидируфина **53** ($\text{R} = \text{OH}$) и его *O*-мезилата **54** ($\text{R} = \text{OMe}$) [39]. При действии 3,3,3-трифторэтанола на соединение **53** получена смесь линейных

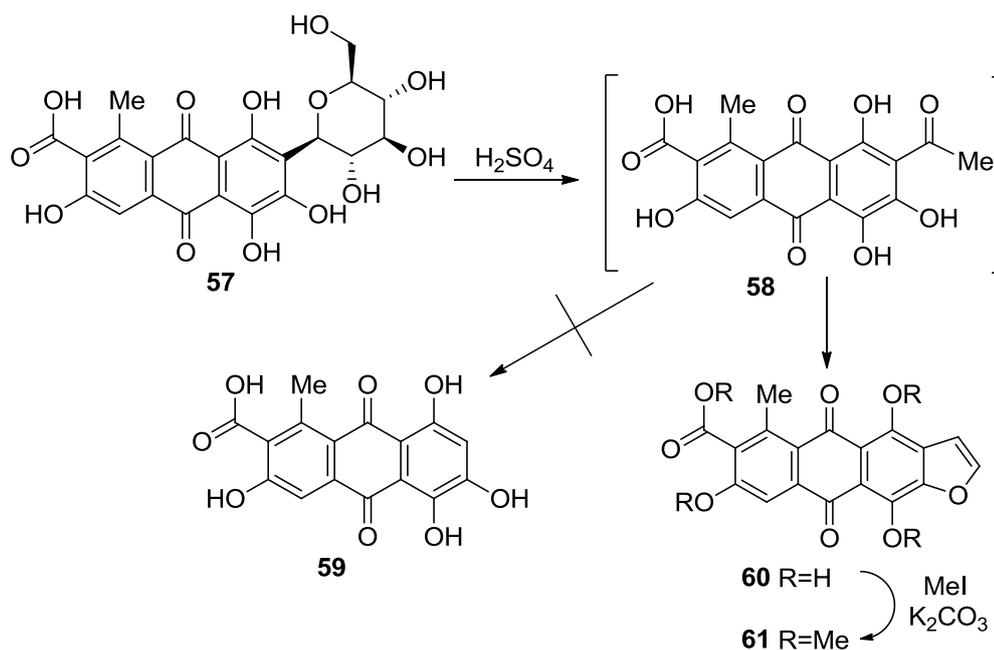
антрафурандионов **55** и **56** – аналогов гидроксиверсиколорона **51**, участвующего в биосинтезе афлатоксина В₁ (схема 15).

Схема 15



Карминовая кислота **57** является основной составляющей пищевого красителя кармина, добываемого из кошениля (*Dactylopius coccus*). Её агликоном является кермесовая кислота **59**, один из пигментов кермеса, древнейшего из описанных красителей. Заинтересованность в изучении биологических свойств кермесовой кислоты **59** стимулировала исследователей на поиск способов превращения более доступной карминовой кислоты **57** в кермесовую **59** (схема 16) [40]. Авторы ожидали, что расщепление С-гликозида в серной кислоте должно привести к кетону **58**, дальнейшая модификация которого давала бы целевую кермесовую кислоту **59**. Однако образующийся из карминовой кислоты кетон **58** в реакционной среде циклодегидратируется, и основным продуктом является антрафурандион **60**, охарактеризованный в виде производного **61**, полученного в результате исчерпывающего метилирования метилиодидом в присутствии поташа в ДМФА (схема 16).

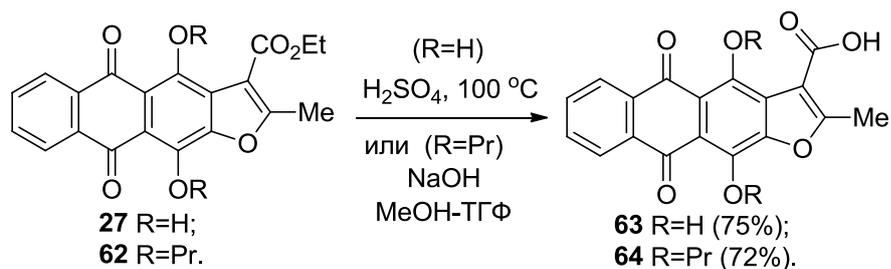
Схема 16

1.2. 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.

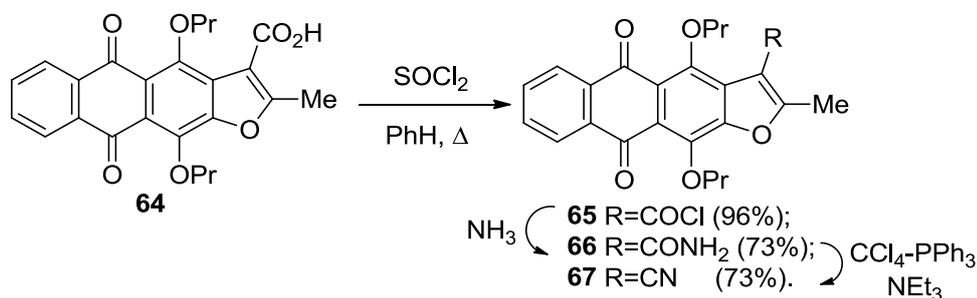
Гидролизом эфира 4,11-дигидроксиантрафурандион-3-карбоновой кислоты **27** в серной кислоте при 100 °С получена 4,11-дигидрокси-2-метил-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновая кислота (**63**, схема 17) [32]. Следует отметить, что эфир **27** устойчив в условиях щелочного гидролиза при многочасовом кипячении, в то время как его *O,O*-дипропильное производное **62** легко гидролизуется щёлочью в системе метанол-ТГФ до кислоты **64** [41].

Схема 17



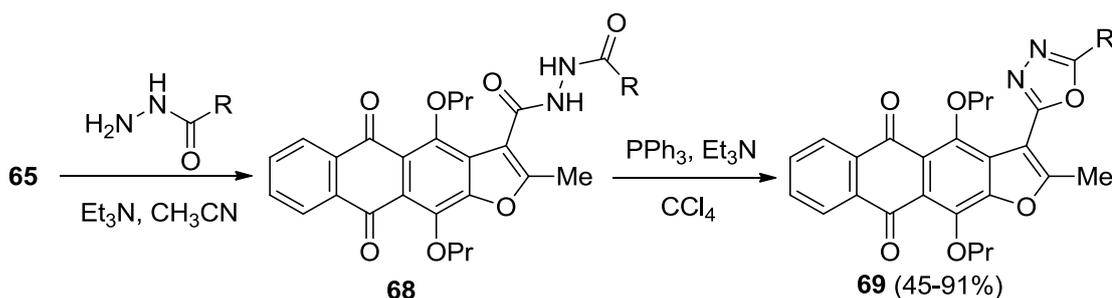
На примере антрафурандион-3-карбоновой кислоты **64** были апробированы методы трансформации карбоксильной группы, расположенной в гетероциклическом ядре, которые позволили провести функционализацию антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов по положению 3 [41]. Обработкой кислоты **64** тионилхлоридом получен хлорангидрид **65**, реакцией которого с аммиаком в метаноле синтезирован амид **66** (схема 18). Дегидратацией последнего действием $\text{CCl}_4\text{-PPh}_3$ в присутствии основания получен нитрил **67**.

Схема 18



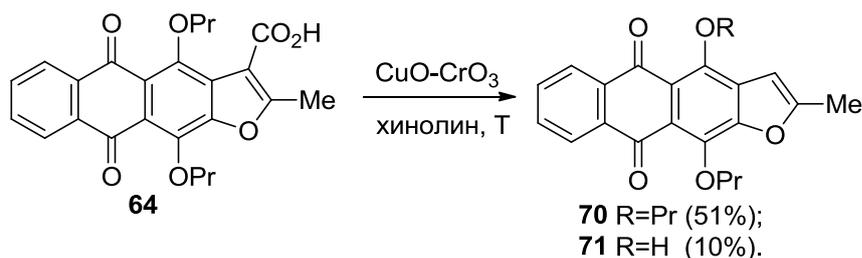
Поскольку 2,5-диарил-1,3,4-оксадиазолы известны как эффективные флуорофоры, на основе кислоты **64** синтезирована серия производных 1,3,4-оксадиазола. При ацилировании хлорангидридом **65** различных гидразидов (R = Ph, CF₃ и т.д.) получены *N,N'*-диацилгидразины **68** [41]. Последующей циклодегидратацией *N,N'*-диацилгидразидов **68** в относительно мягких условиях при действии $\text{CCl}_4\text{-PPh}_3$ в присутствии Et₃N получена серия производных 3-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона **69** с приемлемыми выходами (45-91%, схема 19). В работах [41, 42] показано, что антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионы, содержащие гидрокси-, алкокси- или аминогруппы в *пери*-положениях хинонового фрагмента, обладают флуоресценцией в растворах, причём практически для всех 4,11-диалкоксипроизводных зафиксированы аномально высокие значения Стоксова сдвига. Так, для производных **68** (R=Ph) и **69** (R=CF₃) Стоксов сдвиг достигает 194-200 нм [41].

Схема 19



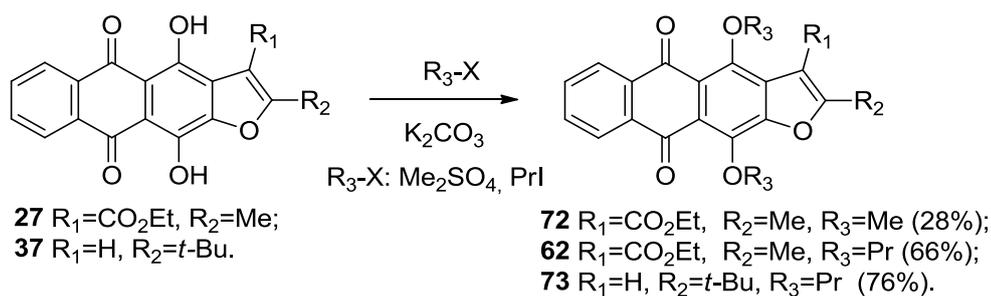
Декарбоксилированием 2-метилантрафуран-3-карбоновой кислоты **64** при нагревании в хинолине в присутствии хромита меди с удовлетворительным выходом получен 2-метилантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион **70** и побочного продукта его дезалкилирования **71** (схема 20) [41]. Положение гидроксигруппы в положении 4 соединения **71** было доказано использованием ядерного эффекта Оверхаузера (NOE).

Схема 20



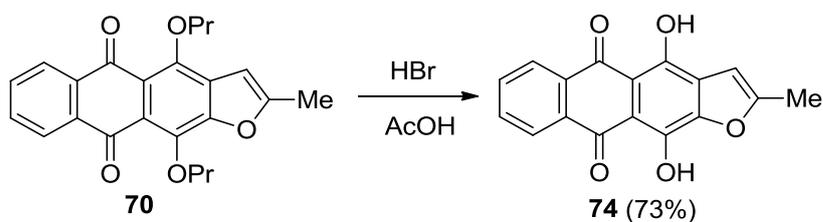
Гидроксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионы могут быть превращены в соответствующие алкоксипроизводные, причём эффективность трансформации существенным образом зависит от выбора алкилирующего агента и условий проведения реакции. Например, алкилирование соединения **27** диметилсульфатом в присутствии поташа в ацетоне даёт его *O,O*-диметильное производное **72** с умеренным выходом (схема 21) [41]. Более высокие выходы (66-76%) *O*-алкильных производных **62**, **73** достигнуты при применении пропилиодида в присутствии поташа.

Схема 21



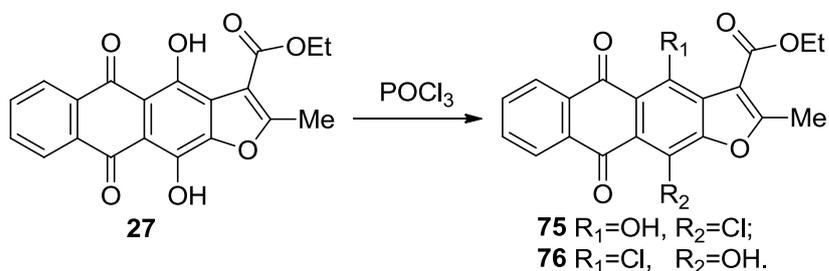
Описаны методы дезалкилирования алкоксигрупп антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов, позволяющие получать их гидроксипроизводные. Например, дезалкилированием соединения **70** нагреванием с HBr в уксусной кислоте был синтезирован 2-метилантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион (**74**, схема 22) [35].

Схема 22



Показано, что гидроксигруппы в *перу*-положениях антрафурандионов могут быть трансформированы в соответствующие хлорпроизводные. При нагревании эфира **27** в POCl_3 в течение 6 ч происходит замещение одной из гидроксигрупп на хлор, в результате чего образуется смесь хлорпроизводных **75**, **76** с общим выходом 35-40%, однако даже при длительном нагревании 4,11-дихлорпроизводное не образуется (схема 23) [35].

Схема 23

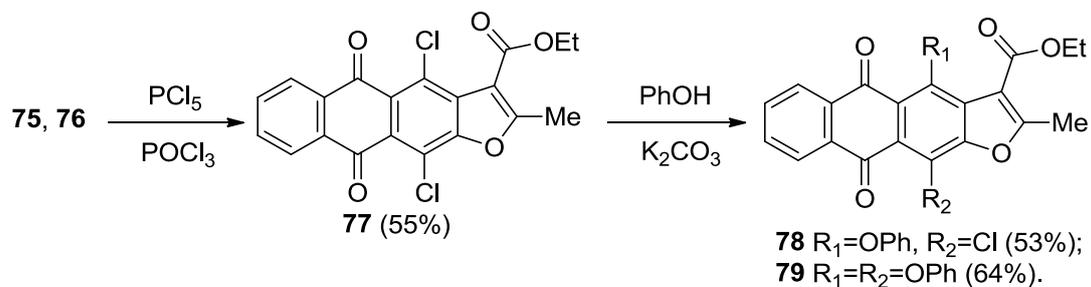


Замещение OH-группы на хлор в моногалогенопроизводных **75**, **76** удалось провести в более жёстких условиях при кипячении в смеси $\text{PCl}_5\text{-POCl}_3$,

в результате чего получен этиловый эфир 2-метил-5,10-диоксо-4,11-дихлорантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты (**77**, схема 24) [42].

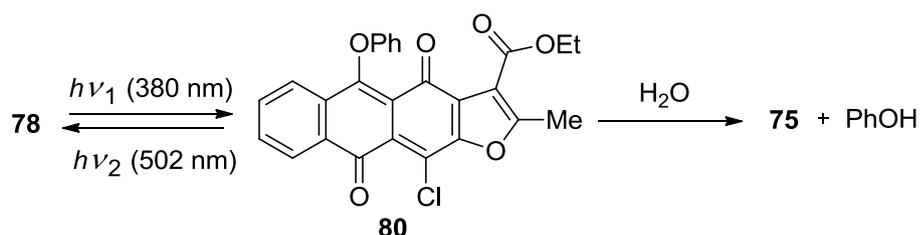
Атомы галогенов в *пери*-положениях к хиноновому фрагменту антрафурандионов могут быть легко замещены действием *O*- и *N*-нуклеофилов. В 4,11-дихлорпроизводном **77** оказалось возможным, в зависимости от условий, заместить фенокси группой один или оба атома галогена. Так, при нагревании соединения **77** в расплаве фенола в присутствии поташа при 60 °С преимущественно образуется монофеноксипроизводное **78**, а при более высокой температуре (80 °С) образуется этиловый эфир 2-метил-5,10-диоксо-4,11-дифеноксиантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты (**79**, схема 24) [42].

Схема 24



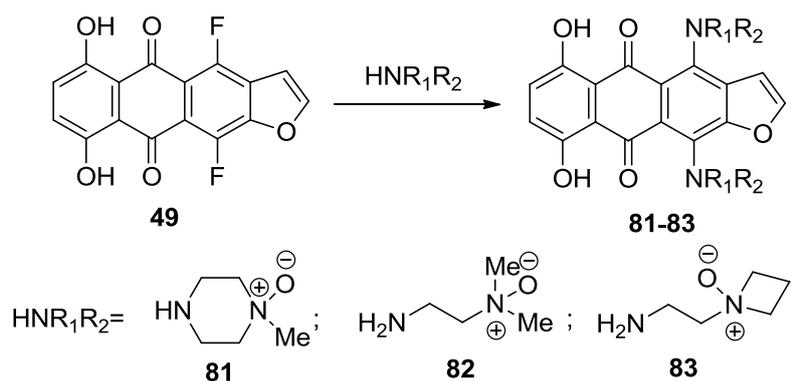
Феноксипроизводные антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона **78**, **79** обладают фотохромными свойствами [42]. При облучении раствора 4-фенокси-11-хлорантра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона **78** фильтрованным светом с длиной волны 380 нм в результате фотоиндуцируемой арилотропной перегруппировки образуется соответствующая *ана*-форма – 5-фенокси-11-хлорантра[2,3-*b*]фуран-4,10-дион **80** (схема 25). Повторное облучение растворов фотоиндуцируемой *ана*-формы **80** светом с длиной волны 502 нм вызывает релаксацию в исходное состояние. Обнаружено, что фотоиндуцируемая форма **80** гидролитически нестабильна и легко разрушается водой, давая эквивалентное количество гидроксипроизводного **75** и фенола.

Схема 25



Нуклеофильным замещением атомов фтора при действии диаминов на 4,11-дифторантрафурандион **49** получена серия 4,11-диаминопроизводных **81-83** (схема 26) [19]. Соединения **81-83** запатентованы как пролекарства, поскольку *N*-оксиды боковых цепей способны восстанавливаться экспрессированными в опухолевых клетках редуктазами до соответствующих аминоалкиламинов.

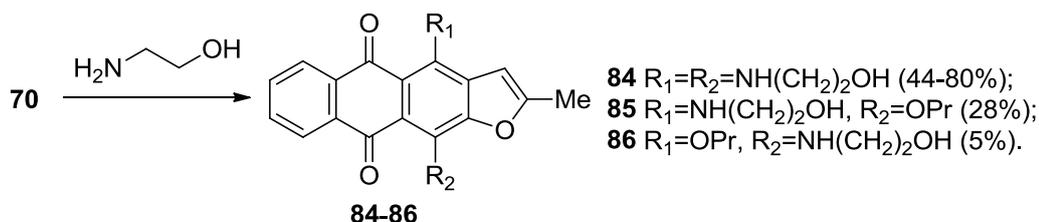
Схема 26



перу-Алкоксигруппы в гетаренантрахинонах активированы для нуклеофильного замещения за счёт акцепторного влияния хинонового фрагмента, поэтому наряду с галогенопроизводными они могут быть использованы для препаративного синтеза аминоантрафурандионов [16-18]. Этот метод оказался эффективным и для получения аминоантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов. Так, в дипропоксипроизводном **70** алкоксигруппы легко замещаются на фрагменты первичных или вторичных аминов с образованием соответствующих аминоантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов (схема 27). Обнаружено, что в антрафурандионе **70** алкоксигруппа в положении 4 более реакционноспособна, чем в положении 11. При слабом нагревании соединения **70** с этаноламином в течение 1 ч образуется смесь аминопредварителей,

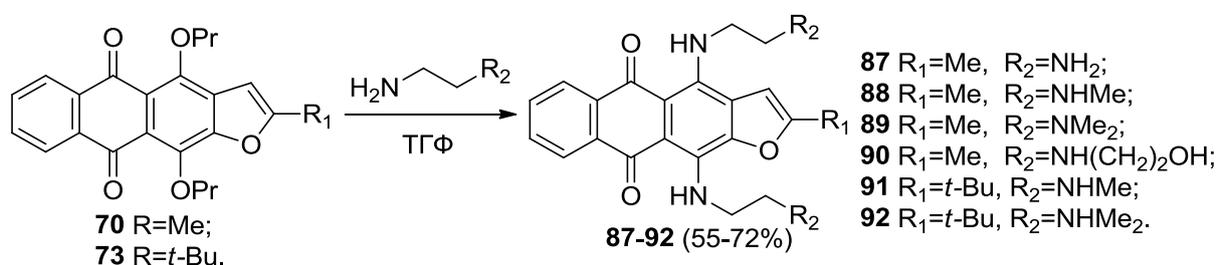
основным продуктом в которой является диамин **84**, а из продуктов монозамещения преобладает 4-аминопроизводное **85**, в то время как его изомер **86** образуется в следовых количествах [42]. Увеличение продолжительности реакции приводит к образованию диамина **84** с выходом 80%. Схожие результаты получены в реакции антрафурандиона **70** с пирролидином.

Схема 27



Подобным замещением алкоксигрупп антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов **70**, **73** производными этилендиамина была получена серия фурановых аналогов противоопухолевого препарата аметантрона **87-92** с различной структурой боковых аминогрупп и алкильной группы в положении 2 гетероцикла (схема 28) [16].

Схема 28

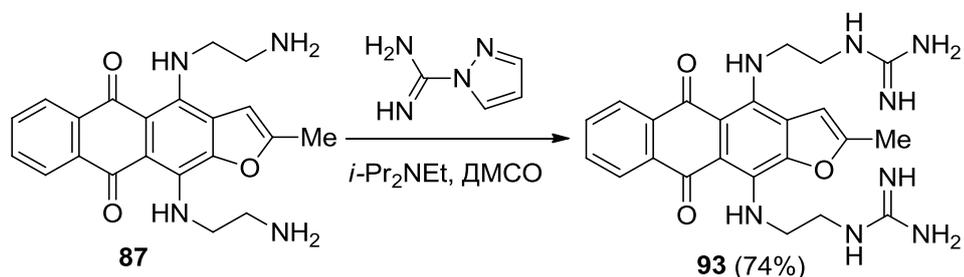


Антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионы **87-92** продемонстрировали высокую антипролиферативную активность в отношении различных типов опухолевых клеток, включая сублинии с активированными механизмами множественной лекарственной устойчивости [16]. Как уже отмечалось выше, 4,11-диаминопроизводные антрафурандиона **87-92** по цитотоксичности на порядок превосходят аналогичные антра[2,3-*b*]тиофен-5,10-дионы и нафто[2,3-*f*]индол-5,10-дионы [16-18]. Наиболее активное соединение **88** ингибирует пролиферацию опухолевых клеток в субмикромольных концентрациях и превосходит препарат сравнения (доксорубицин) в отношении резистентных

клеток. Отмечено, что замена метильной группы в антрафурандионе **88** на *трет*-бутильную (производное **91**) приводит к снижению цитотоксических свойств практически на порядок.

Трансформацией боковых аминогрупп антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона **87** в гуанидиногруппы действием пиразолокарбоксамидина получен бисгуанидин **93** (схема 29), оказавшийся в серии 4,11-диаминоантрафурандионов наиболее активным ингибитором топоизомеразы 1 – одной из важнейших внутриклеточных мишеней противоопухолевой химиотерапии [16]. Полученный бисгуанидин **93** является фурановым аналогом 4,11-бис(гуанидиноэтиламино)антра[2,3-*b*]тиофен-5,10-диона, высокоаффинного лиганда G-квадруплексных структур ДНК и РНК, который способен ингибировать активность теломеразы и блокировать транскрипцию ряда онкогенов [18, 43].

Схема 29



1.3. Методы синтеза производных антра[1,2-*b*]фуран-6,11-диона

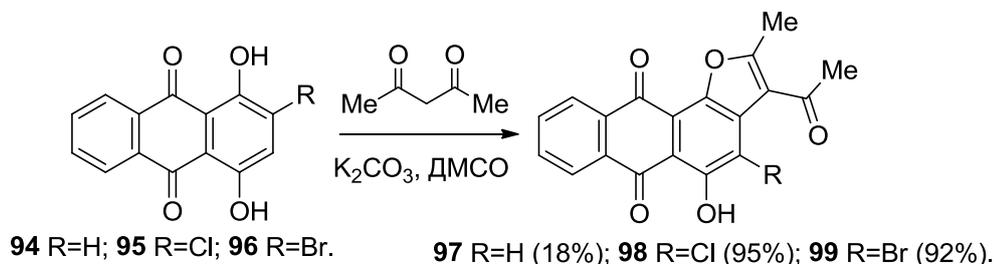
М.В. Гореликом с сотр. разработан удобный метод синтеза ангулярных производных фуранохинизарина, основанный на конденсации хинизарина **94** и его галогенпроизводных с 1,3-дикарбонильными соединениями в присутствии оснований при 60-80 °С. В качестве 1,3-дикарбонильных соединений были использованы ацетилацетон, диэтилмалонат, цианоуксусный эфир и динитрил малоновой кислоты.

Установлено, что при действии анионов β -дикарбонильных соединений на хинизарин **94** и его галогенопроизводные **95**, **96** происходит нуклеофильное

замещение водорода в β -положении хинизарина [32] и последующее аннелирование ангулярного гетероцикла. Например, взаимодействием соединений **94-96** с ацетилацетоном в присутствии K_2CO_3 в ДМСО получены ангулярные фураноантрахиноны **97-99** (схема 30).

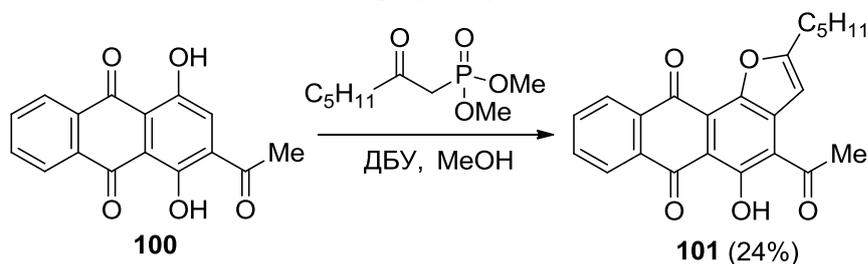
Синтез ангулярного фураноантрахинона **97** с высоким выходом (95%), был независимо проведен другой группой авторов из аналогичных исходных веществ, но с использованием микроволнового излучения и диметиламинопиридина (DMAP) [44]. Строение целевого антра[1,2-*b*]фуран-6,11-диона **97** в этой работе подтверждено методом рентгеноструктурного анализа.

Схема 30



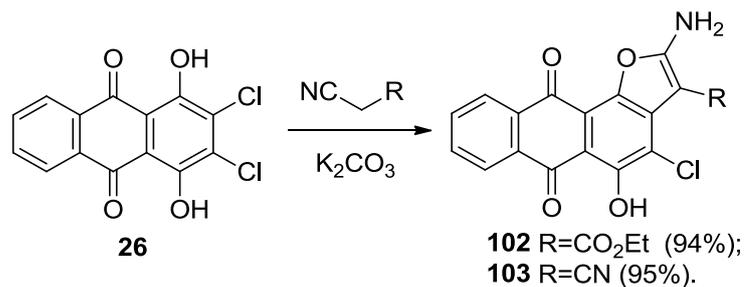
Аналогично, с нуклеофильным замещением атома водорода, протекает конденсация 2-ацетилхинизарина (**100**) с диметил-(2-оксогептил)фосфонатом в присутствии 1,8-диазацикло[5.4.0]ундец-7-ена (ДБУ), приводящая к 2-замещенному антра[1,2-*b*]фуран-6,11-диону **101** (схема 31) [45].

Схема 31



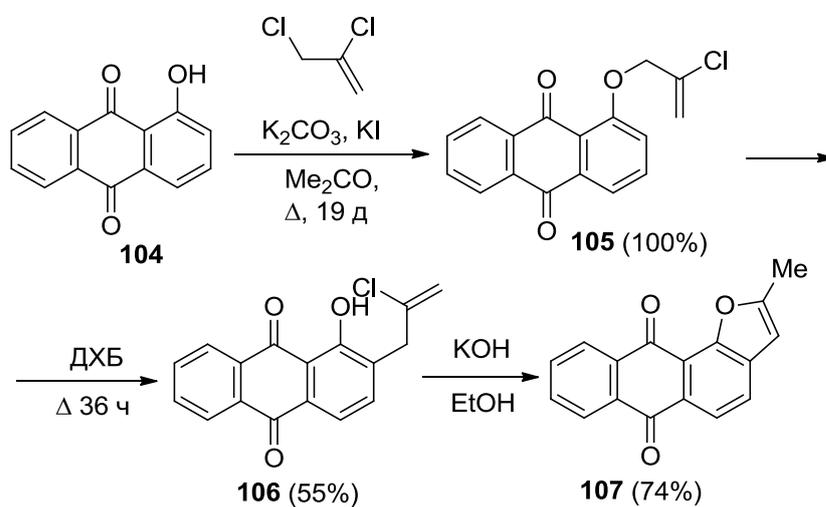
При взаимодействии дихлорхинизарина **26** с анионами циануксусного эфира и динитрила малоновой кислоты нуклеофильное замещение атома хлора и последующая циклизация приводят к ангулярным 2-аминопроизводным антра[1,2-*b*]фуран-6,11-диона **102**, **103** с высоким выходом (схема 32) [46].

Схема 32



Р. Кемби и соавт. описана схема получения 2-метилантра[1,2-*b*]фуран-6,11-диона (**107**), основанная на перегруппировке Кляйзена [47]. На первой стадии синтеза проведено алкилирование гидроксиантрахинона **104** 2,3-дихлорпроп-1-еном при кипячении в ацетоне в присутствии K₂CO₃ (схема 33). В результате последующей перегруппировки Кляйзена антрахинона **105** получен ключевой полупродукт для гетероциклизации – 2-(2-хлораллил)-1-гидроксиантрацен-9,10-дион (**106**). Внутримолекулярная циклизация под действием гидроксида калия, сопровождающаяся ароматизацией гетероцикла, приводит к 2-метилантра[1,2-*b*]фуран-6,11-диону (**107**) с хорошим выходом.

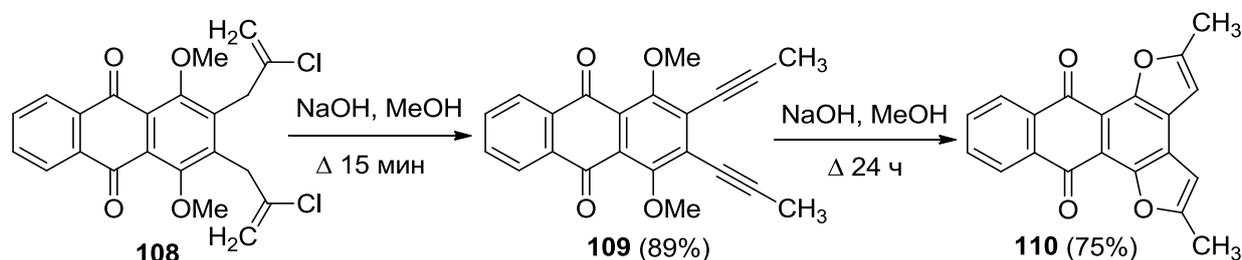
Схема 33



В ходе дальнейших исследований Р. Кемби и соавт. двойным дегидрогалогенированием 2,3-бис(2-хлораллил)антрахинона **108** с хорошим выходом получили 2,3-дипропинилантрахинон **109** [48]. Предполагалось, что 2,3-дипропинилантрахинон **109** при деметелировании способен претерпевать циклизацию по реакции Бергмана. Однако при кипячении в метаноле соединения **109** с гидроксидом натрия происходит деметилирование и

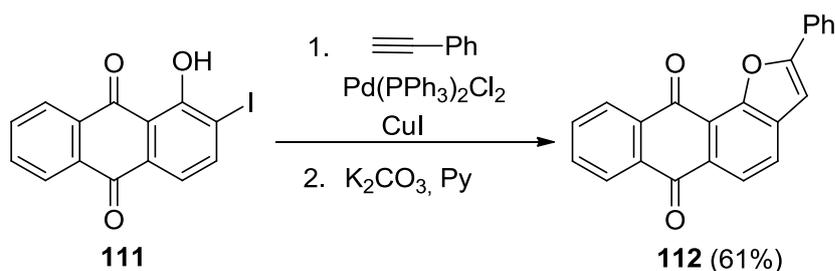
гетероциклизация, в результате чего основным продуктом реакции является энергетически более выгодный дифураноантрахинон **110** (схема 34).

Схема 34

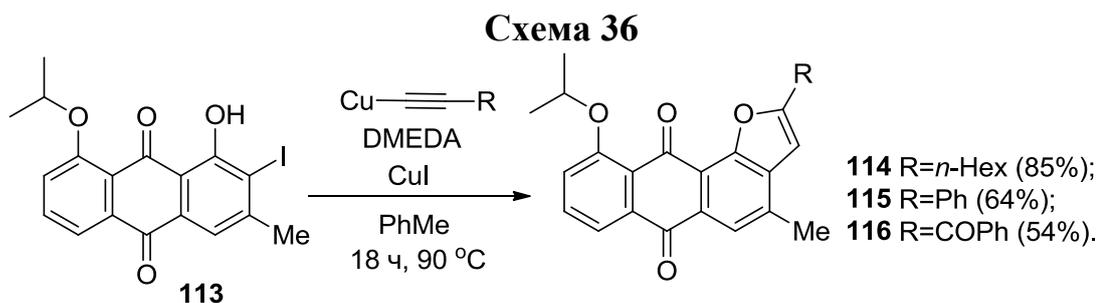


М.С. Шварцбергом с сотр. разработана схема получения ангулярных антрафурандионов, в основу которой положена реакция Соногаширы. Так, кросс-сочетанием 2-гидрокси-1-иодантрахинона (**111**) с фенилацетиленом был получен 2-фенилантра[1,2-*b*]фуран-6,11-дион (**112**, схема 35) [49].

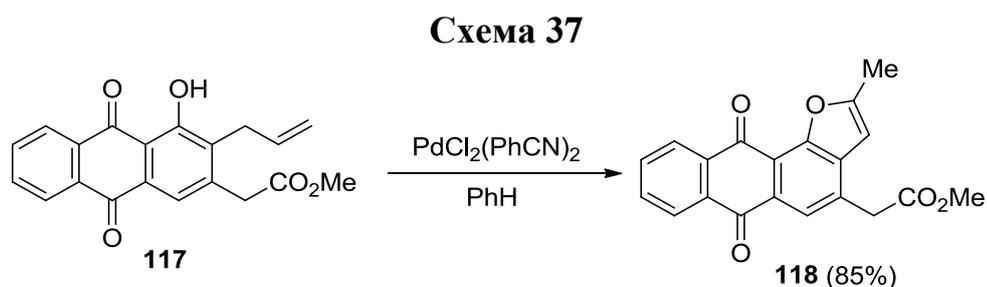
Схема 35



Совсем недавно похожий субстрат был использован для синтеза серии биологически активных ангулярных фураноантрахинонов. В данном случае авторы провели более ранний вариант кросс-сочетания/гетероциклизации по методу Кастро-Стивенса, взяв 1-гидрокси-2-иодантрахинон **113**, различные ацетилениды меди и лиганд *N,N'*-диметиламиноэтилендиамин (DMEDA), повышающий растворимость ацетиленидов (схема 36) [50]. Следует отметить, что авторы не дают обоснования выбора ацетиленидов меди, по сравнению с более удобной методологией Pd-катализируемой гетероциклизации, которую они также применяют в своей работе для синтеза других структур. Полученные производные антра[1,2-*b*]фуран-6,11-диона **114-116** обладают высокой антипролиферативной активностью и перспективны для дальнейшей оптимизации структуры [50].

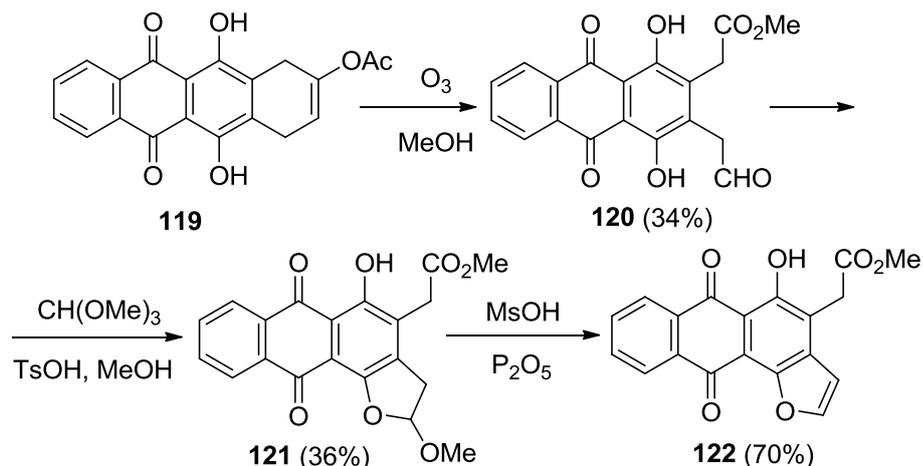


Для полного синтеза аклавинона Ю. Киши и соавт. использовали в качестве ключевого полупродукта антрафуран **118**, полученный по реакции оксипалладирования соединения **117** [51]. Так, окислительная циклизация 3-аллил-4-гидроксиантрахинона **117** под действием стехиометрического количества комплекса Pd(II) дает целевой ангулярный фуран **118** с высоким выходом (схема 37).



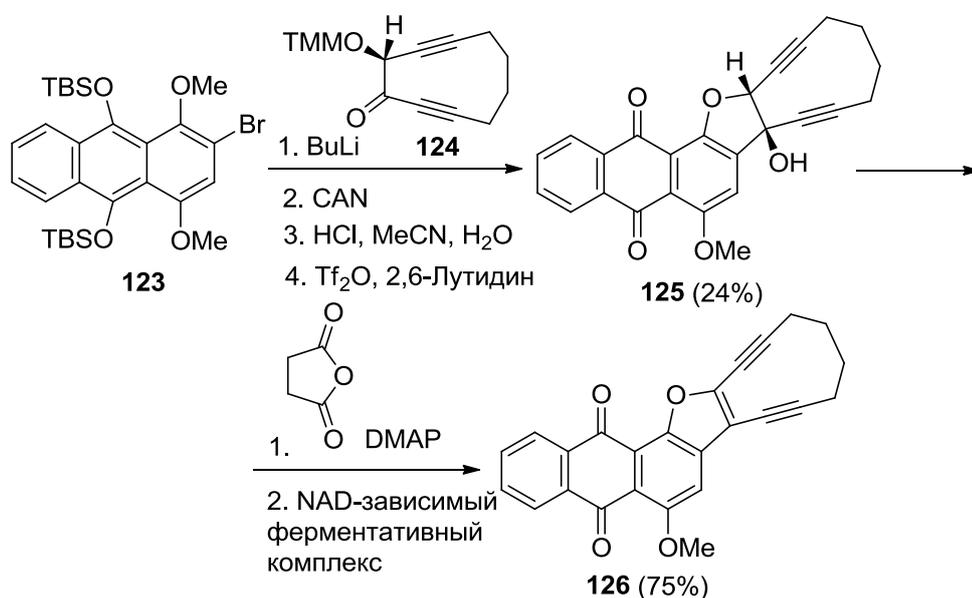
Продолжая исследования в области химических модификаций производных хинизарина, Р. Кемби и соавт. разработали ещё один подход к синтезу антра[1,2-*b*]фуран-6,11-дионов [52]. В результате озонлиза циклогексенового фрагмента антрахинона **119** был получен продукт расщепления **120**, последующая обработка которого триметилортоформиатом в присутствии *n*-толуолсульфокислоты (TsOH) приводит к производному 2,3-дигидроантра[1,2-*b*]фуран-6,11-диона **121** (схема 38). Действие на соединение **121** реагента Итона (P₂O₅ в метансульфоновой кислоте) дает метил-2-(5-гидроски-6,11-диоксо-6,11-дигидроантра[1,2-*b*]фуран-4-ил)ацетат (**122**).

Схема 38



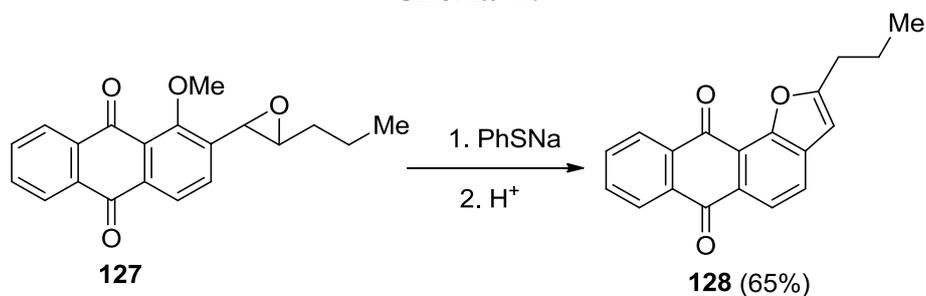
С целью получения синтетических аналогов эндиновых антибиотиков динемидинов А. Меерс и сотр. разработали схему получения антра[1,2-*b*]фуран-6,11-диона **126**, конденсированного *d*-ребром с циклодека-3-ен-1,5-дином [53]. В основе схемы лежит нуклеофильное присоединение литированного производного **123** по карбонильной группе кетона **124**, последующее окисление гидрохинона действием $[\text{Ce}(\text{NH}_4)_2](\text{NO}_3)_6$ (CAN), снятие метокситритильной защиты (TMM) и циклизация под действием ангидрида трифторметансульфокислоты в присутствии 2,6-лутидина (схема 39). Полупродукт **125** был трансформирован в гемисукцинат, который под действием NAD-зависимого мультиферментного комплекса превращается в целевой эндин **126**, конденсированный с антрафурандионом.

Схема 39



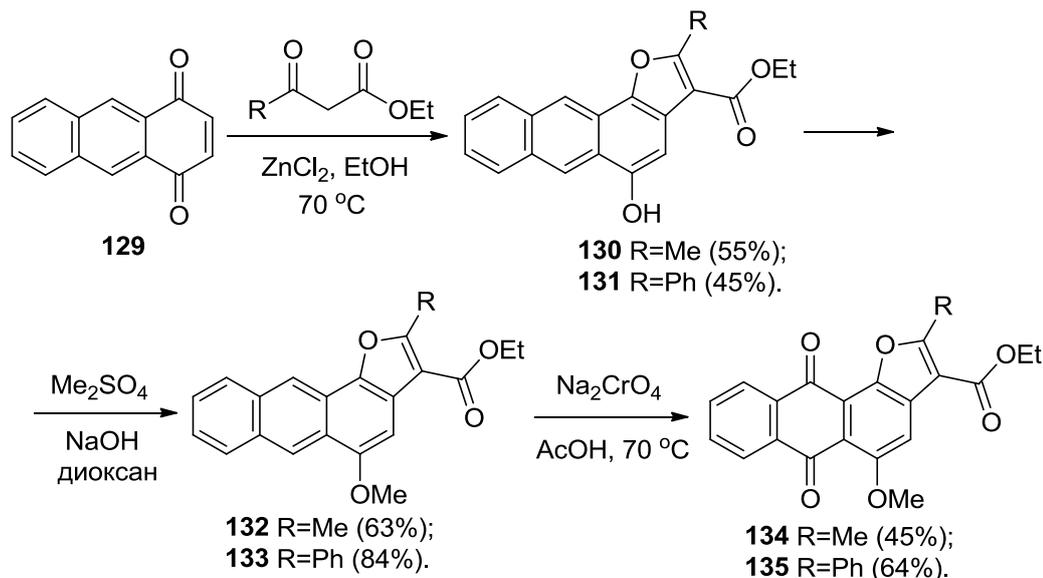
В процессе изучения биосинтеза канцерогенного микотоксина – афлатоксина В₁, продуцируемого *Aspergillus flavus*, М. Кава и соавт. синтезировали производное антра[1,2-*b*]фуран-6,11-диона, содержащее алифатическую группу в положении 2 гетероцикла [54]. Исходным соединением для циклизации является эпоксид **127**, полученный эпоксидированием соответствующего алкена *m*-хлорпероксибензойной кислотой. Показано, что эпоксид **127** под действием тиофенолята натрия претерпевает деметилирование, раскрытие эпоксидного цикла и последующую дегидратацию кислотой с образованием 2-пропилантра[1,2-*b*]фуран-6,11-диона **128** (схема 40).

Схема 40



Изучая влияние катализаторов на реакцию производных хинонов с енаминами или енолами (реакция Неницеску), А. Гринев и сотр. синтезировали ряд производных антра[1,2-*b*]фуран-6,11-дионов [55]. При взаимодействии 1,4-антрахинона (**129**) с ацетоуксусным или бензоилуксусным эфирами нагреванием в присутствии ZnCl₂ образуются соответствующие производные 5-гидроксиантра[1,2-*b*]фурана **130** и **131** (схема 41). Метилированием гидроксигруппы диметилсульфатом дает 2-метил и 2-фенил-3-этоксикарбонил-5-метоксиантра[1,2-*b*]фураны (**132**, **133**), окисление которых бихроматом натрия в AcOH дает целевые 2-метил и 2-фенил 3-этоксикарбонил-5-метоксиантра[1,2-*b*]фураны-6,11-дионы (**134**, **135**).

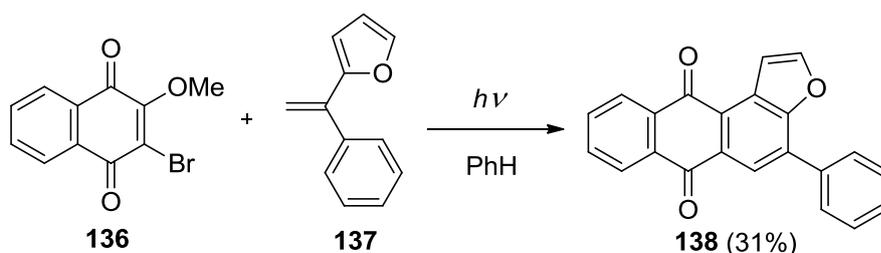
Схема 41

1.4. Методы синтеза производных антра[2,1-*b*]фуран-6,11-диона

Анализ литературы показал, что производные антра[2,1-*b*]фуран-6,11-диона изучены в значительно меньшей степени, чем производные антра[1,2-*b*]фуран-6,11-дионов. На сегодняшний день в литературе описаны только два метода синтеза антра[2,1-*b*]фуран-6,11-дионов.

К. Маруяма и соавт. предложили метод получения ряда 4-замещённых [2,1-*b*]-аннелированных гетероаренантрахинонов, основанный на фотохимическом присоединении [56]. Так, циклоприсоединение 2-бром-3-метоксинафтохинона (**136**) к фенилфуранилэтилену **137** протекает с участием двойной связи гетероцикла, что приводит к образованию 4-фенилантра[2,1-*b*]фуран-6,11-диона (**138**, схема 42).

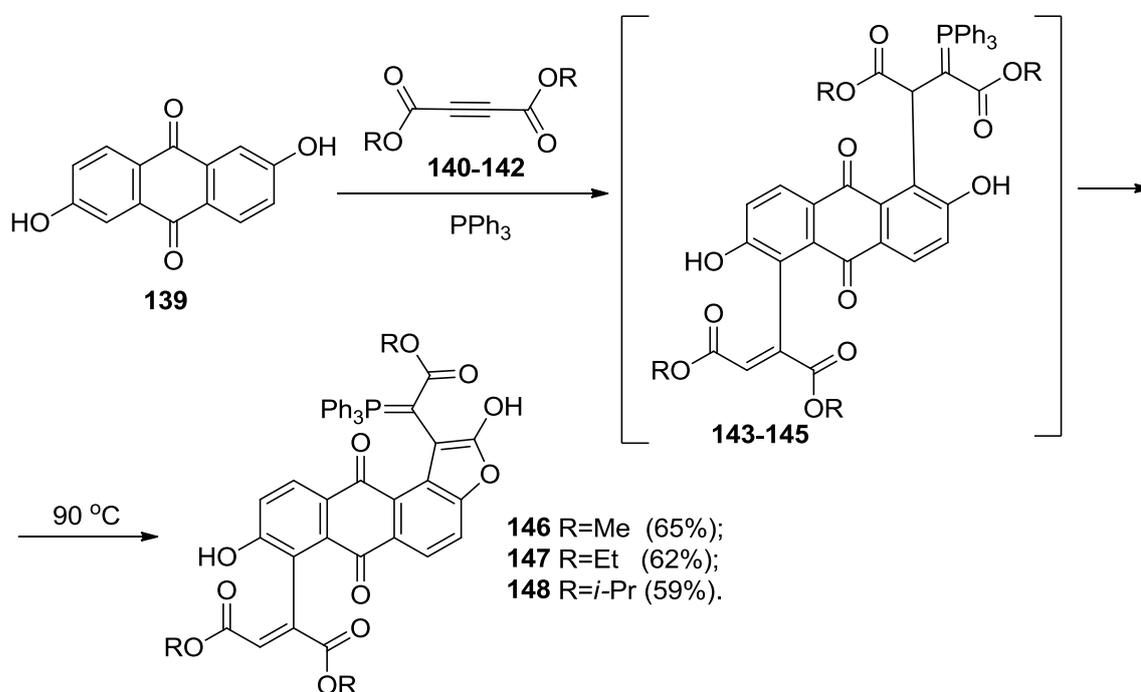
Схема 42



Учеными из Индии описан метод синтеза фосфонилден-производных антра[2,1-*b*]фуран-6,11-дионов, основанный на взаимодействии эфиров

ацетилендикабоновых кислот с активированными 1,5-положениями 2,6-дигидрокси-9,10-антрахинона и трифенилфосфина, с последующей внутримолекулярной гетероциклизацией образующегося интермедиата [57]. Конденсацией 2,6-дигидрокси-9,10-антрахинона (**139**) с эфирами ацетилендикарбоновой кислоты **140-142** и PPh_3 при комнатной температуре без растворителя образуются интермедиаты **143-145**, которые трансформируются в фосфонилиден-производные антра[2,1-*b*]фуран-6,11-диона **146-148** при нагревании до $90\text{ }^\circ\text{C}$ с хорошим выходом (схема 43).

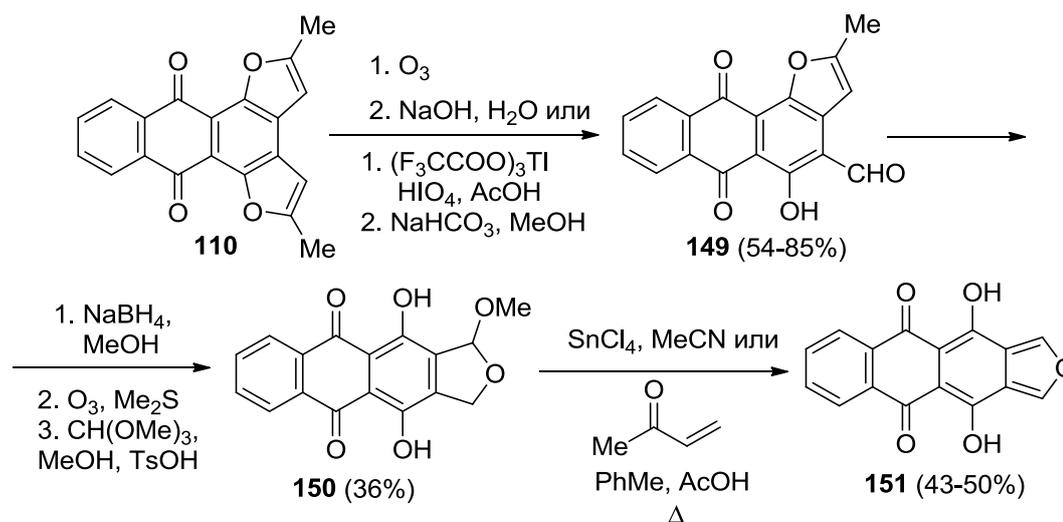
Схема 43



1.5. Методы синтеза производных антра[2,3-*c*]фуран-6,11-диона

При изучении озонлиза фурановых ядер в ангулярном дифуране **110**, группа Р. Кемби получила единственное из описанных к настоящему времени производных линейного антра[2,3-*c*]фуран-5,10-диона [58]. Озонлиз дифурана **110** и последующий *one pot* щелочной гидролиз дает 4-гидрокси-5-формилантра[1,2-*b*]фуран-6,11-дион **149** с хорошим выходом (85%, схема 44). Альтернативное расщепление гетероцикла проведено действием периодной кислоты в присутствии трифторацетата таллия (III) в уксусной кислоте.

Схема 44



Последующее восстановление боргидридом натрия формильной группы ангулярного фурана **149**, озонлиз гетероцикла и *one pot* обработка триметилортоформиатом в MeOH дает циклический ацеталь **150**. Элиминирование метоксигруппы соединения **150**, приводящее к целевому гетероциклу **151**, осуществлено несколькими вариантами. При обработке соединения **150** хлоридом олова (IV) в ацетонитриле или при его кипячении с метилвинилкетонном в толуоле с добавкой AcOH образуется целевой антра[2,3-с]фуран-5,10-дион **151** с близкими выходами.

Таким образом, к настоящему времени разработан ряд эффективных способов получения линейных фураноантрахинонов. Однако большинство из схем не пригодны для синтеза производных 4,11-дизамещенных антрафурандионов из-за труднодоступности исходных реагентов или низкой эффективности методов. Для некоторых антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов были исследованы химические свойства и найдены универсальные методы модификации заместителей, расположенных как в антрахиноновом хромофоре, так и гетероциклическом ядре. Важнейшими из них являются трансформации гидроксигрупп, алкоксигрупп и галогенов в *пери*-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 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. С другой стороны, заместители в положении 2 фурана, вероятно, также влияют на антипролиферативную активность второго важного хемотипа – 4,11-дигидрокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоксамидов.

Разработка новых методов гетероциклизации ангулярных антрафурандионов и изучение их биологических и химических свойств, которые к настоящему времени остаются малоизученными, выглядит также перспективным направлением исследований. Анализ схем получения ангулярных антрафурандионов показывает, что лишь немногие методы циклизации, лежащие в их основе, могут быть использованы для синтеза линейных производных. 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 2, 3, 4, 11 и изучение их биологической активности – другое перспективное направление поиска новых потенциальных химиотерапевтических средств в ряду антрафурандионов.

Следовательно, для углубленного изучения связи структура – биологическая активность и синтеза ранее неизвестных производных антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона целесообразен поиск новых методов получения 2-замещённых линейных антрафурандионов и изучение путей их химической модификации.

ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Имеющиеся данные о высокой противоопухолевой активности описанных ранее производных антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона говорят о перспективах поиска новых химиотерапевтических средств с улучшенными свойствами в ряду этих соединений. Обзор литературы показал, что существующие в настоящее время методы синтеза и модификации антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов ограничены и малопригодны для получения расширенной серии производных и углубленного изучения связи структура-активность. Поэтому для достижения поставленной цели необходимо развитие методологии синтеза производных фураноантрахинона, включая разработку препаративных схем гетероциклизации антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов, а также поиск и оптимизацию методов химической модификации.

2.1. Синтез производных 4,11-диметокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]-фуран-2-карбоновой кислоты [59]

Производные 4,11-диаминоантра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона способны ингибировать топоизомеразу 1 и обладают высокой антипролиферативной активностью [16]. Тестирование биологических свойств антрафурандионов показало, что заместитель в положении 2 гетероциклического ядра существенно влияет на взаимодействие с биомишенями и цитотоксические свойства соединений. 4,11-Аминопроизводные гетаренантрахинонов могут быть препаративно получены реакцией нуклеофильного замещения *peri*-алкоксигрупп, которые активированы за счёт акцепторного влияния хинонового фрагмента [16-18]. В литературе, однако, описаны лишь методы синтеза, пригодные для получения лишь 2-алкильных производных 4,11-диалкоксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов. Поэтому для выявления связей структура-активность была разработана схема получения 4,11-диметокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-2-карбоновой кислоты, с целью модификаций по карбоксильной группе и последующего синтеза 4,11-диаминопроизводных. За

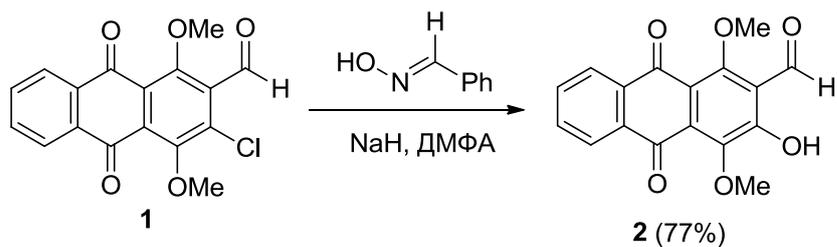
основу новой схемы синтеза эфиров 4,11-диалкокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-2-карбоновой кислоты был взят метод аннелирования фуранового ядра по Эммотту-Ливингстону [60], путем конденсации салицилового альдегида с эфирами бромуксусной кислоты.

Ранее для получения некоторых гетероциклических аналогов 5,12-нафтаценхинона был использован 1,4-диметокси-2-формил-3-хлорантрахинон (**1**). Синтез полупродукта **1** для проведения дальнейших модификаций был воспроизведен из исходного 2-метилхинизарина по разработанной ранее шестистадийной схеме [61].

Очевидно, что замещение галогена на гидроксигруппу в альдегиде **1** может привести к 2-гидрокси-1,4-диметокси-3-формилантрахинону (**2**). Этот аналог салицилового альдегида является перспективным полупродуктом для синтеза различных классов гетероаренантрахинонов, например, для аннелирования фуранового ядра [62, 63]. Однако провести прямое замещение хлора на гидроксигруппу в антрахиноне **1** при действии гидроксид-иона в различных растворителях не удалось.

Поскольку ранее было показано, что в альдегиде **1** атом галогена легко замещается при действии *O*-нуклеофила – аниона оксима ацетона [62], то для замещения хлора на гидроксигруппу был адаптирован метод Миллера-Лоудона-Шнайдера, также основанный на использовании “защищенного гидроксиламина” [64]. В основе этого метода лежит реакция, предложенная М. Шнайдером для нуклеофильного замещения активированных уходящих групп в ароматическом ядре на гидроксигруппу действием аниона оксима бензальдегида [65]. Оказалось, что обработка *o*-хлоральдегида **1** анионом бензальдоксима, генерированного действием NaH на оксим бензальдегида в ДМФА, дает соответствующий *o*-гидроксиальдегид **2** с хорошим выходом (Схема 1).

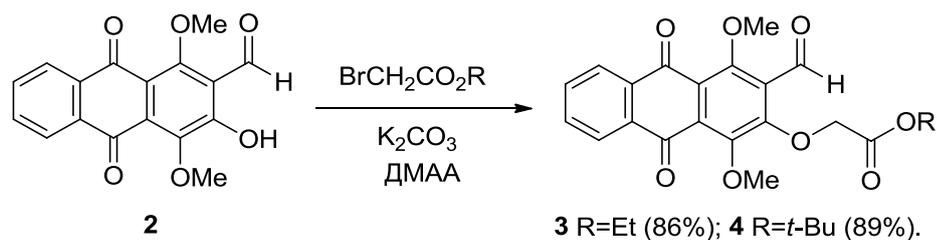
Схема 1



o-Гидроксикарбонильные соединения являются удобными полупродуктами для получения конденсированных производных фурана, содержащих в положении 2 карбонильную или алкоксикарбонильную группы [66]. Гетероциклизацию фуранового ядра на основе аналогов салицилового альдегида осуществляют последовательным алкилированием α -галогенкарбонилсодержащими соединениями с последующей циклодегидратацией в присутствии основания [67, 68], причем в некоторых случаях обе стадии удается совместить в одну [69, 70].

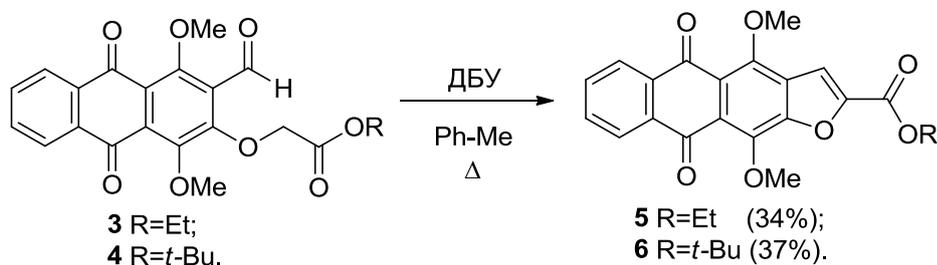
Поэтому первоначально были предприняты попытки аннелирования фуранового цикла к аналогу салицилового альдегида **2** в одну стадию, действием эфиров бромуксусной кислоты в присутствии основания. Так, были опробованы некоторые основания (K_2CO_3 , *t*-BuOK, NaOEt, NaH) в различных растворителях (ДМФА, ДМАА, PhH, EtOH), однако подобрать условия для эффективного проведения одностайной гетероциклизации не удалось. Целевое производное антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона было выделено в следовых количествах при нагревании антрахинона **2** с *tert*-бутиловым эфиром бромуксусной кислоты в ДМФА в присутствии безводного поташа. После ряда неудачных попыток циклизации *in situ* была предпринята попытка проведения аннелирования фуранового цикла в две стадии с выделением промежуточного продукта. На первой стадии было проведено *O*-алкилирование альдегида **2** эфирами бромуксусной кислоты при нагревании в присутствии поташа в *N,N*-диметилацетамиде (ДМАА). Так были получены этиловый и *tert*-бутиловый эфиры 2-((1,4-диметокси-5,10-диоксо-3-формилантрацен-2-ил)оксиуксусной кислоты (**3**, **4**, Схема 2).

Схема 2



На следующей стадии были предприняты попытки внутримолекулярной циклодегидратации антрахинонов **3**, **4** в соответствующие производные антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона. Для циклизации были опробованы различные основания (NaH, *t*-BuOK, K₂CO₃, ДБУ) и растворители (ДМАА, Ph-Me, EtOH). Наиболее эффективно циклизация протекает при нагревании соединений **3**, **4** в присутствии безводного поташа в ДМАА, а также действием ДБУ в толуоле. Максимальный выход (34-37%) эфиров 4,11-диметоксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион-2-карбоновой кислоты **5**, **6** был получен при использовании в качестве основания ДБУ (Схема 3).

Схема 3



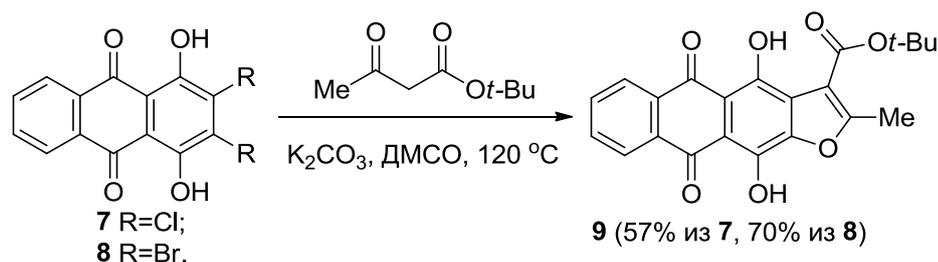
2.2. Синтез производных 4,11-диметокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты [71, 72]

Производные 2-метил-4,11-дигидрокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоксамиды обладают высокой цитотоксичностью и запатентованы в качестве потенциальных противоопухолевых агентов [20, 21]. Поэтому для продолжения работ по исследованию связи структура-биологическая активность в ряду антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона целесообразна разработка метода синтеза

производных 4,11-диметокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты, содержащих различные заместители в положении 2 гетероцикла.

Для получения производных фуранохинизарина М. В. Гореликом предложен оригинальный метод гетероциклизации, основанный на конденсации 2,3-дихлорхинизарина с β -дикарбонильными соединениями (см. схему 7 обзора литературы). Позднее аналогичная методика была апробирована для синтеза 2-замещённых бензофуран-3-карбоксилатов [73]. Хотя метод, разработанный М. В. Гореликом, имеет явные достоинства (доступность исходных реагентов и небольшое число стадий синтеза целевых антрафурандионов), при получении ряда производных фуранохинизарина были выявлены его ограничения. Важнейшим фактором, лимитирующим возможности введения функциональных групп в гетероциклическое ядро антрафурандионов и влияющим на их выход, является структура β -дикарбонильных соединений, которые используются для гетероциклизации. Так, в реакции 2,3-дихлорхинизарина с ацетоуксусным эфиром, ацетилацетоном или бензоилацетофеноном целевые производные фуранохинизарина получены с хорошими выходами (58-91%, см. схему 7 обзора литературы), в то время как при использовании эфиров β -кетокислот с объёмными заместителями (бензоилуксусный и пивалоилуксусный эфиры) наблюдается значительное снижение выхода антрафурандионов (14% и 2%, соответственно, см. схемы 7 и 9 обзора литературы). Ранее при оптимизации препаративного синтеза препарата ЛХТА-2034 (см. Рис 1. во введении) было показано, что замена 2,3-дихлорхинизарина (7) на 2,3-дибромхинизарин (8) [74], приводит к увеличению выхода продукта и уменьшению времени реакции (Схема 4) [75].

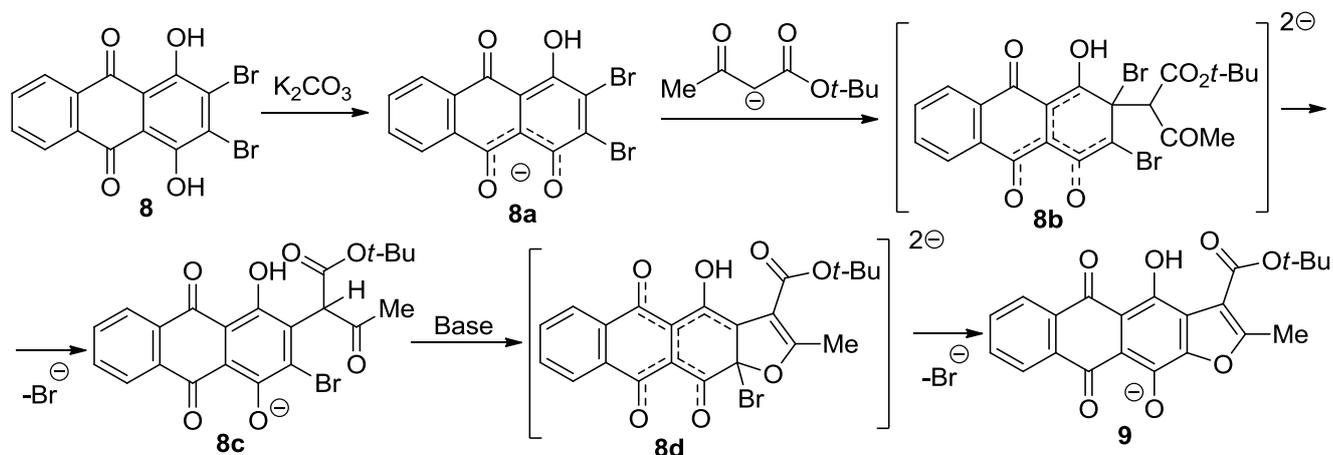
Схема 4



Однако использование 2,3-дибромхинизарина (**8**) для гетероциклизации с бензоилуксусным и пивалоилуксусным эфирами, хотя и позволяет существенно сократить время гетероциклизации (с 2-3 ч до 15-20 мин), всё же не приводит к увеличению выхода труднодоступных антрафурандионов.

В основе метода аннелирования фуранового ядра, разработанного М.В. Гореликом, лежит каскадное превращение, ключевой стадией которого является последовательное нуклеофильное ароматическое замещение двух атомов галогена в дигалогенхинизаринах **7**, **8**. Очевидно, что наличие в соединениях **7**, **8** гидроксигрупп, ионизируемых в основных условиях, приводит к снижению реакционной способности субстрата. Предполагаемый механизм гетероциклизации протекает через образование двух дианионных интермедиатных комплексов, стабильность которых ниже классических анионных комплексов Мейзенгеймера. (Схема 5). Кроме того, ионизация гидроксигрупп может являться причиной снижения выхода линейных антрафурандионов за счёт увеличения доли конкурентных реакций, приводящих, например, к образованию ангулярных аналогов [32, 35].

Схема 5. Предложенный механизм гетероциклизации дибромхинизарина (8) с *tert*-бутил ацетоуксусным эфиром.

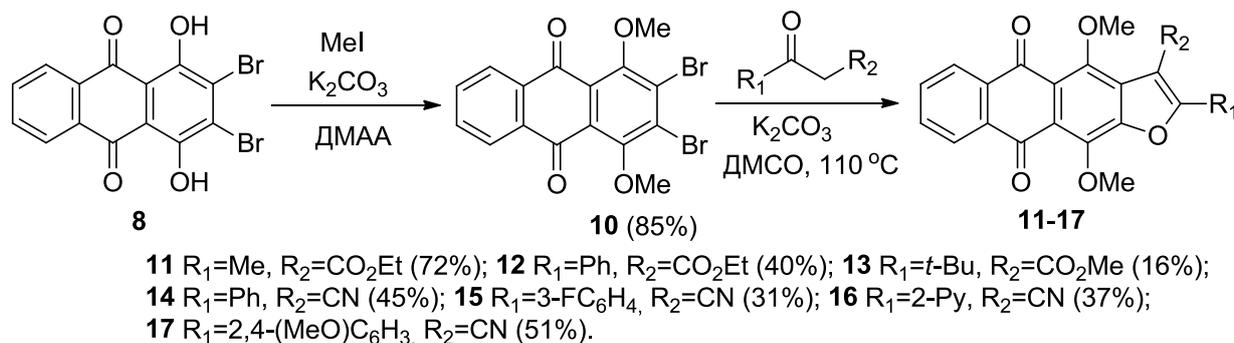


Поэтому перспективным представлялось исследовать эффективность гетероциклизации линейных антрафурандионов по методу Горелика, защитив гидроксигруппы субстрата. Предварительная трансформация гидроксигрупп исходных хинизаринов **7**, **8** в алкоксигруппы может не только повысить выходы целевых антрафурандионов, но и упростить выделение и очистку за счёт их лучшей растворимости в органических растворителях. Кроме того, примечательно, что алкоксиантрафурандионы являются удобными промежуточными продуктами для получения других производных антрафурандионов, поскольку они легко могут быть трансформированы в гидрокси- или аминопроизводные [16, 35].

В качестве исходного соединения для аннелирования гетероциклического ядра было выбрано ранее неопианное *O,O*-диметильное производное 2,3-дибромхинизарина **10**, полученное алкилированием 2,3-дибромхинизарина (**8**) метилиодидом в присутствии поташа в ДМАА (Схема 6). Первоначально была исследована циклизация дибромидов **10** с ацетоуксусным эфиром в линейный антрафурандион **11**. В результате оптимизации условий гетероциклизации, варьируя температуру, растворитель и основание, было найдено, что наибольший выход (72%) целевого этил 2-метил-4,11-диметокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоксилата (**11**) получен при взаимодействии

антрахинона **10** с ацетоуксусным эфиром в присутствии K_2CO_3 в ДМСО при $110\text{ }^\circ\text{C}$ (Схема 6). Таким образом, защита гидроксигрупп субстрата позволяет снизить температуру, даёт увеличение выхода (на 14%) целевого антрафурандиона и позволяет упростить его выделение и очистку.

Схема 6

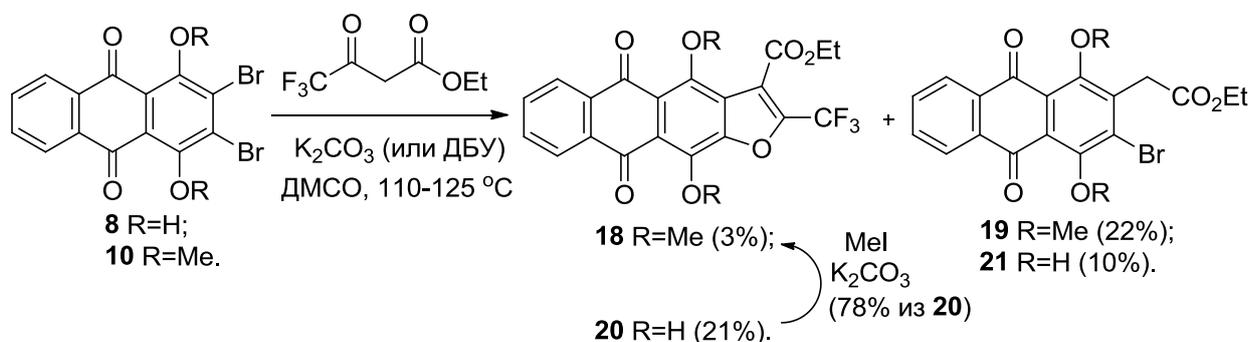


Аналогично была проведена гетероциклизация антрахинона **10** с бензоилуксусным и пивалоилуксусным эфирами, реакция которых с 2,3-дигалогенопроизводными хинизарина **7**, **8** протекает с наименьшими выходами [32, 35]. В условиях синтеза антрафурандиона **11** были получены производные 2-замещённых 4,11-диметокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновых кислот **12**, **13** с выходами, существенно превышающими выходы их дигидроксианалогов из производных хинизарина **7**, **8** (Схема 6). Кроме того, защита гидроксигрупп в антрахиноне **8** позволила провести его циклизацию с β -кетопропионитрилами в линейные 2-арилантрафурандион-3-карбонитрилы **14-17** (Схема 6). При отсутствии защиты реакция 2,3-дихлорхинизарина с CN -кислотами, содержащими нитрильную группу, приводит к образованию 2-аминопроизводных ангулярных антрафурандионов уже при комнатной температуре с высокими выходами [32].

Известно, что трифторметильная группа, благодаря ряду уникальных свойств (например, молекулярный объем, липофильность и способность к формированию водородных связей), является одним из привилегированных структурных фрагментов в медицинской химии [76-79]. Поэтому введение трифторметильной группы в положение 2 антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов может

существенно повлиять как на связывание с клеточными биомишенями, так и на растворимость и внутриклеточное проникновение соединений. Использование для гетероциклизации β -дикарбонильных соединений, содержащих трифторметильную группу, представлялось наиболее простым методом получения 2-трифторметилантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов. Аналогичный метод был успешно использован ранее для получения эфиров 2-(трифторметил)бензофуран-3-карбоновых кислот из пикрилхлорида [80]. Однако взаимодействие дибромида **10** с 4,4,4-трифторацетоуксусным эфиром протекает значительно хуже, чем с ацетоуксусным эфиром, а целевой этил 4,11-диметокси-5,10-диоксо-2-(трифторметил)антра[2,3-*b*]фуран-3-карбоксилат (**18**) образуется лишь при 125 °С с выходом 3% (Схема 7). При действии избытка 1,3-дикарбонильного соединения основным продуктом реакции является этил (3-бром-1,4-диметокси-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-ил)ацетат (**19**), образующийся в результате ретрореакции Кляйзена промежуточного продукта арилирования. Аналогичный продукт дезацилирования был выделен и при использовании ацетоуксусного эфира в случае синтеза бензофуранов [73]. Подбор оснований (K_3PO_4 , Cs_2CO_3 , NaN , *t*-BuOK) и растворителя (ДМАА, ДМФА, толуол, диоксан) для проведения циклизации с 4,4,4-трифторацетоуксусным эфиром не дал увеличения выхода антрафурандиона **18**. Провести синтез антрафурандионовой системы циклизацией 1,1,1,5,5,5-гексафторацетилацетона и дибромантрахинона **10** не удалось.

Схема 7



Действием избытка трифторацетоуксусного эфира на 2,3-дибромхинизарин (**8**) в присутствии K_2CO_3 в ДМСО при 125 °С удалось получить несколько больший выход (12%) линейного 2-(трифторметил)антрафуран-3-карбоксилата **20**, нежели в случае диметоксипроизводного **10** (Схема 7). При этом основным продуктом (28%) также является дезацилированный интермедиат – этиловый эфир (3-бром-1,4-дигидрокси-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-ил)уксусной кислоты (**21**). В ходе оптимизации условий циклизации антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона **20** были опробованы такие основания, как K_3PO_4 , Cs_2CO_3 и ДБУ. При использовании ДБУ в безводном ДМСО и шестикратного избытка трифторацетоуксусного эфира выход целевого эфира 2-(трифторметил)антрафуран-3-карбоновой кислоты **20** удалось повысить до 21%. Попытки циклизации дибромхинизарина **8** с 1,1,1,5,5,5-гексафторацетилацетоном в аналогичных условиях оказались неудачными. Алкилированием эфира 4,11-дигидроксиантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты **20** метилиодидом в присутствии K_2CO_3 получено соответствующее *O,O*-диметильное производное **18**, которое по физико-химическим и спектральным свойствам оказалось идентичным соединению **18**, синтезированному из антрахинона **10**. Таким образом, в отличие от большинства производных 4,11-диметокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновых кислот **11-17**, для синтеза которых предпочтительнее исходить из диметоксиантрахинона **10**, для получения антрафурандиона **18** лучше использовать циклизацию *O,O*-незащищённого хинизарина **8** с последующим метилированием гидроксигрупп антрафурандиона **20**.

В спектрах ЯМР 1H нитрилов **14-17**, по сравнению со спектрами эфиров антрафурандион-3-карбоновых кислот **11**, **12**, **18**, наблюдается смещение синглетного сигнала 4-метоксигруппы в область слабого поля на 0.2 м. д (Рис. 3). Подобное смещение отмечено и для сигналов протонов Н-2,6 фенильного заместителя в спектре ЯМР 1H нитрила **14** (8.27-8.24 м. д.) по сравнению с аналогичными сигналами в спектре соответствующего эфира **12** (7.89-7.86 м.

д.). Наблюдаемые смещения сигналов в спектрах нитрилов **14-17**, вероятно, объясняются влиянием магнитной анизотропии нитрильной группы [81]. Наличие трифторметильной группы в этил-4,11-диметокси-2-(трифторметил)антра[2,3-*b*]фуран-3-карбоксилате **18** подтверждается двумя квадруплетными сигналами в спектре ЯМР ^{13}C при 143.0 м. д. ($J = 40$ Гц) и при 118.0 м. д. ($J = 271$ Гц) (Рис. 4). В масс-спектрах полученных соединений обнаружены пики молекулярных ионов, соответствующие расчетным значениям.

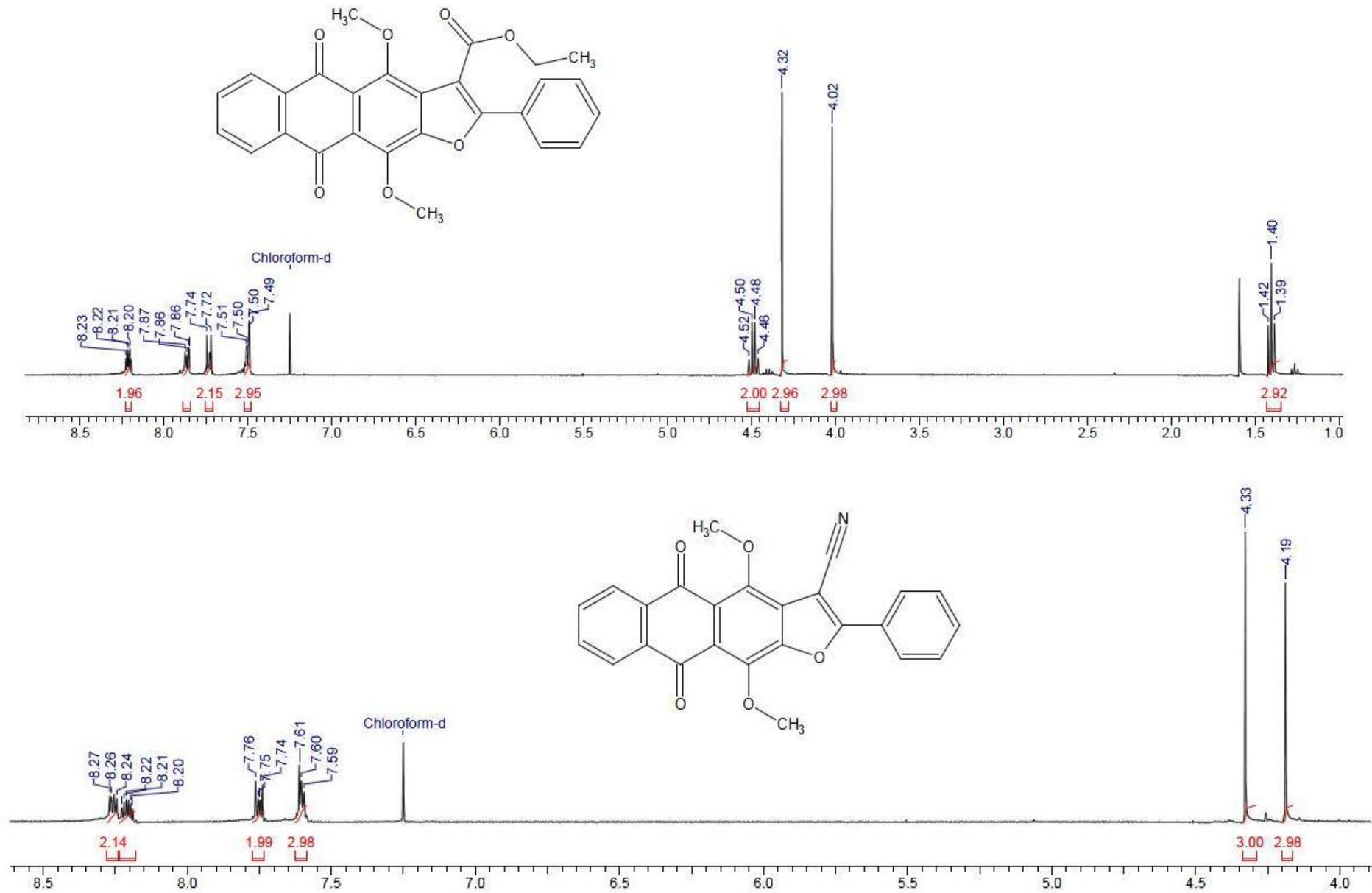


Рисунок 3. ¹H ЯМР спектры антрафурандионов **12** и **14**, соответственно.

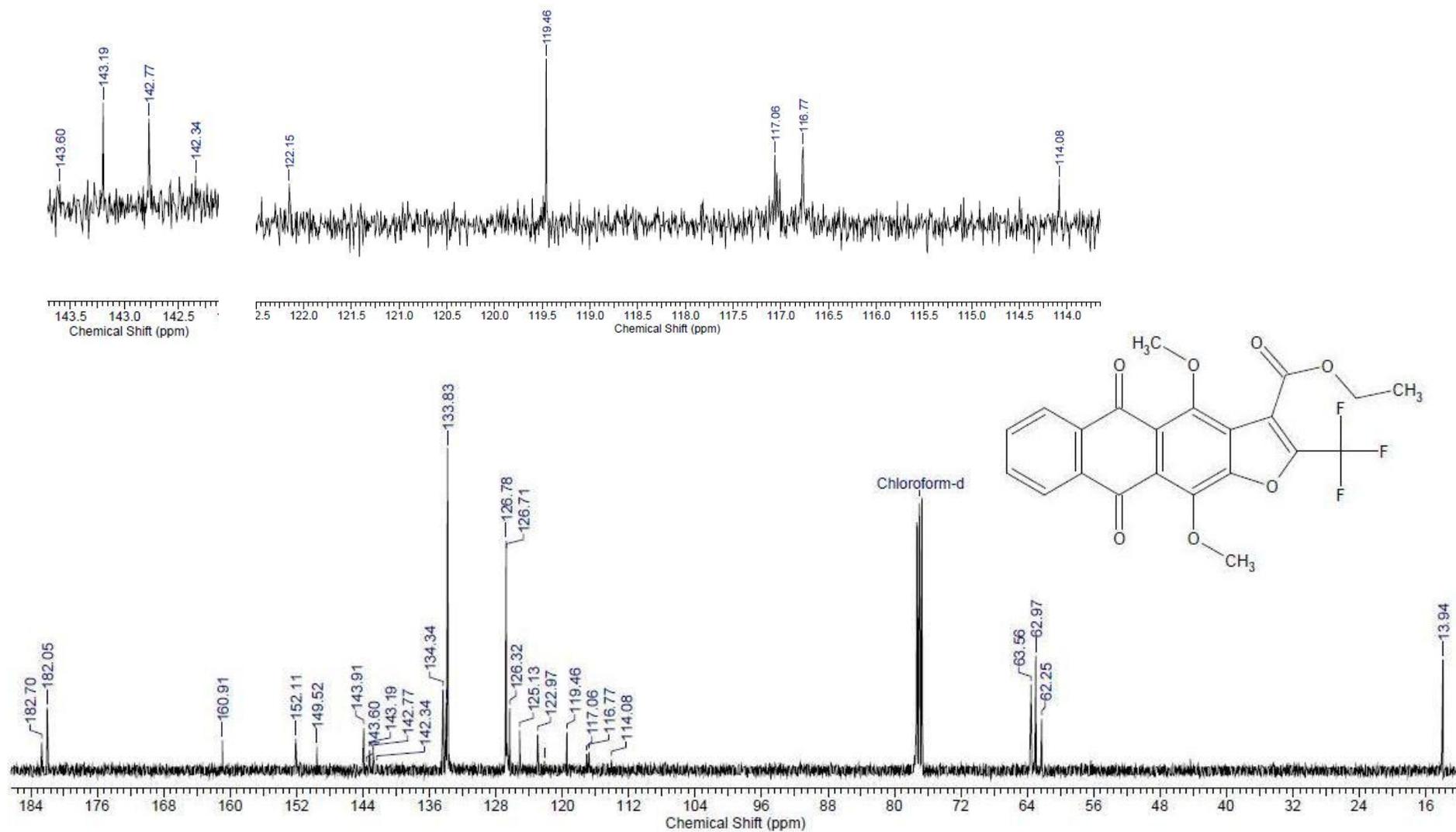


Рисунок 4. ^{13}C ЯМР спектр антрафурандиона **18**.

Представлялось интересным изучить влияние структуры новых хромофорных производных антрахинона на электронные спектры поглощения (ЭСП). Сопоставление ЭСП 1,4-диметоксиантрахинона ($\lambda_{\text{макс}}$ 428 нм [82]) и его 2,3-дибромпроизводного **10** показывает значительное (на 67 нм) гипсохромное смещение длинноволнового максимума (Рис. 5). Это свидетельствует о значительном стерическом влиянии атомов брома в антрахиноне **10**, приводящем к отклонению от плоскости хромофорной системы и выводу из сопряжения одной или обеих метоксигрупп [83]. Аннелирование фуранового ядра к антрахинону **10** вызывает в ЭСП 2-замещённых производных 4,11-диметокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновых кислот **11-17** батохромное смещение длинноволнового максимума поглощения на 15-30 нм. Сравнение спектров 2-(трифторметил)антра[2,3-*b*]фурандиона **18** и его 2-метильного аналога **11** ($\lambda_{\text{макс}}$ 381 нм [81]) показывает небольшое снижение интенсивности и гипсохромное смещение длинноволновой полосы (на 12 нм), что согласуется с электроноакцепторным влиянием трифторметильной группы. Введение арильного заместителя в положение 2 антрафурандионов вызывает необычно большое батохромное смещение (на 35-40 нм) хиноидной полосы ($\lambda_{\text{макс}}$ 260 нм) в спектрах производного **14** (Рис. 5), что, по-видимому, объясняется появлением новой цепи сопряжения между хиноновой фрагментом и ароматическим ядром, связанным с гетероциклом.

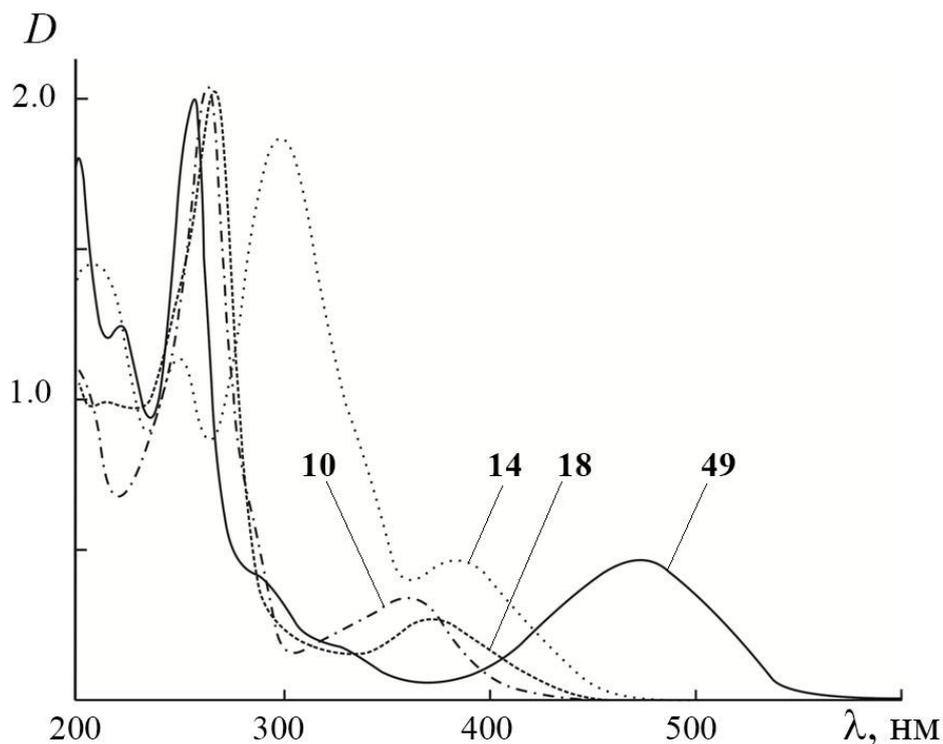


Рисунок 5. Электронные спектры поглощения производных соединений **10**, **14**, **18**, **49** в этаноле (10^{-5} M).

Несмотря на свою эффективность, модифицированный метод М.В. Горелика оказался непригодным для получения эфиров 2-незамещенной 4,11-диметокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты, чьи производные интересны для дальнейшего поиска потенциальных противоопухолевых веществ в ряду антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона. Тем не менее аналогичную реакцию 2,3-дибромхинизарина (**8**) и его метилированного аналога **10** не удалось осуществить ни с этиловым, ни с *tert*-бутиловым эфирами формилуксусной кислоты, синтезированными по методу [84].

Поэтому была разработана альтернативная схема получения производных антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона, основанная на схожем способе аннелирования гетероцикла. В основу этого метода гетероциклизации, недавно предложенного для получения производных бензофуран-3-карбоновых кислот, положена внутримолекулярная циклизация эфиров 2-(*o*-галогенарил)формилуксусных

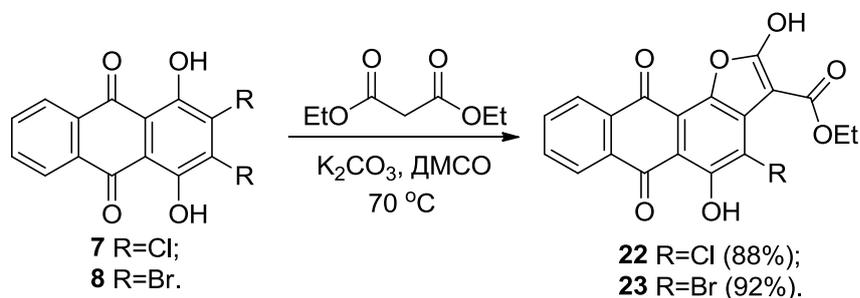
кислот под действием оснований [85]. Препаративный метод получения исходных 2-(*o*-галогенарил)формилуксусных эфиров основан на формилировании 2-(*o*-галогенарил)ацетатов по методу Кляйзена. Поэтому необходимым являлся синтез аналогичных производных 2-(3-галогенантрахинон-2-ил)формилуксусных кислот, получить которые можно модификацией соответствующих 2-(3-галогенантрахинон-2-ил)уксусных кислот.

Исследование реакционной способности 2-(*o*-галогенарил)формилацетатов показало, что бромпроизводные на стадии циклизации существенно превосходят хлораналоги как по скорости реакции, так и по выходу целевых бензофуранов [85]. Однако поскольку в ряду производных антрахинона за счет электроноакцепторного влияния хинонового ядра реакционная способность галогенов в реакциях нуклеофильного замещения существенно повышена, для сравнения реакционной способности и выбора оптимальной схемы синтеза целевой конденсированной системы представлялось целесообразным синтезировать как хлор-, так и бромпроизводные антрахиноновых аналогов 2-(2-галогенарил)формилацетатов.

В ряду (антрахинон-2-ил)уксусных кислот ранее была описана 2-(3-хлорхинизанин-2-ил)уксусная кислота, полученная М.В. Гореликом в две стадии из 2,3-дихлорхинизарина (**7**) [32]. Однако в работе [32] не уточнена структура промежуточного продукта, образующегося на первой стадии при конденсации соединения **7** с диэтилмалонатом. Этот промежуточный продукт был выделен и охарактеризован, в результате чего было установлено, что при нагревании антрахинона **7** с диэтилмалонатом в присутствии K_2CO_3 в ДМСО происходит нуклеофильное замещение атома хлора и дальнейшая внутримолекулярная циклизация, приводящая к ранее неопisanному этиловому эфиру ангулярного 2,5-дигидрокси-6,11-диоксо-4-хлорантра[1,2-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты (**22**) с высоким выходом (Схема 8). Аналогично,

конденсацией 2,3-дибромхинизарина (**8**) с малоновым эфиром получен броманалог **23** с близким выходом.

Схема 8



Следует отметить, что в спектрах ЯМР ^1H в $\text{DMSO-}d_6$ эфиров 4-галоген-2,5-дигидрокси-6,11-диоксоантра[1,2-*b*]фуран-3-карбоновых кислот **22**, **23** наблюдаются синглетные сигналы только одной ОН-группы, химический сдвиг которой ($\delta \sim 15$ м.д.) соответствует гидроксигруппе, находящейся в *peri*-положении к карбонильной группе хинонового цикла ангулярных антра[1,2-*b*]фуран-6,11-дионов [86] (Рис. 6). Отсутствие сигнала второй ОН-группы (расположенной в положении 2 гетероцикла) объясняется высокой скоростью обмена с водой, содержащейся в растворителе. Наблюдаемое различие в скорости обмена водорода ОН-групп соединений **22**, **23** объясняется, по-видимому, различной энергией внутримолекулярных водородных связей с карбоэтокси- и карбонильной группами заместителей в положениях 3 и 6. Наличие двух гидроксигрупп в соединениях **22**, **23** косвенно подтверждается спектрами ЯМР ^{13}C , в которых в области δ 160-170 м.д. наблюдаются два сигнала С-ОН групп (Рис. 6).

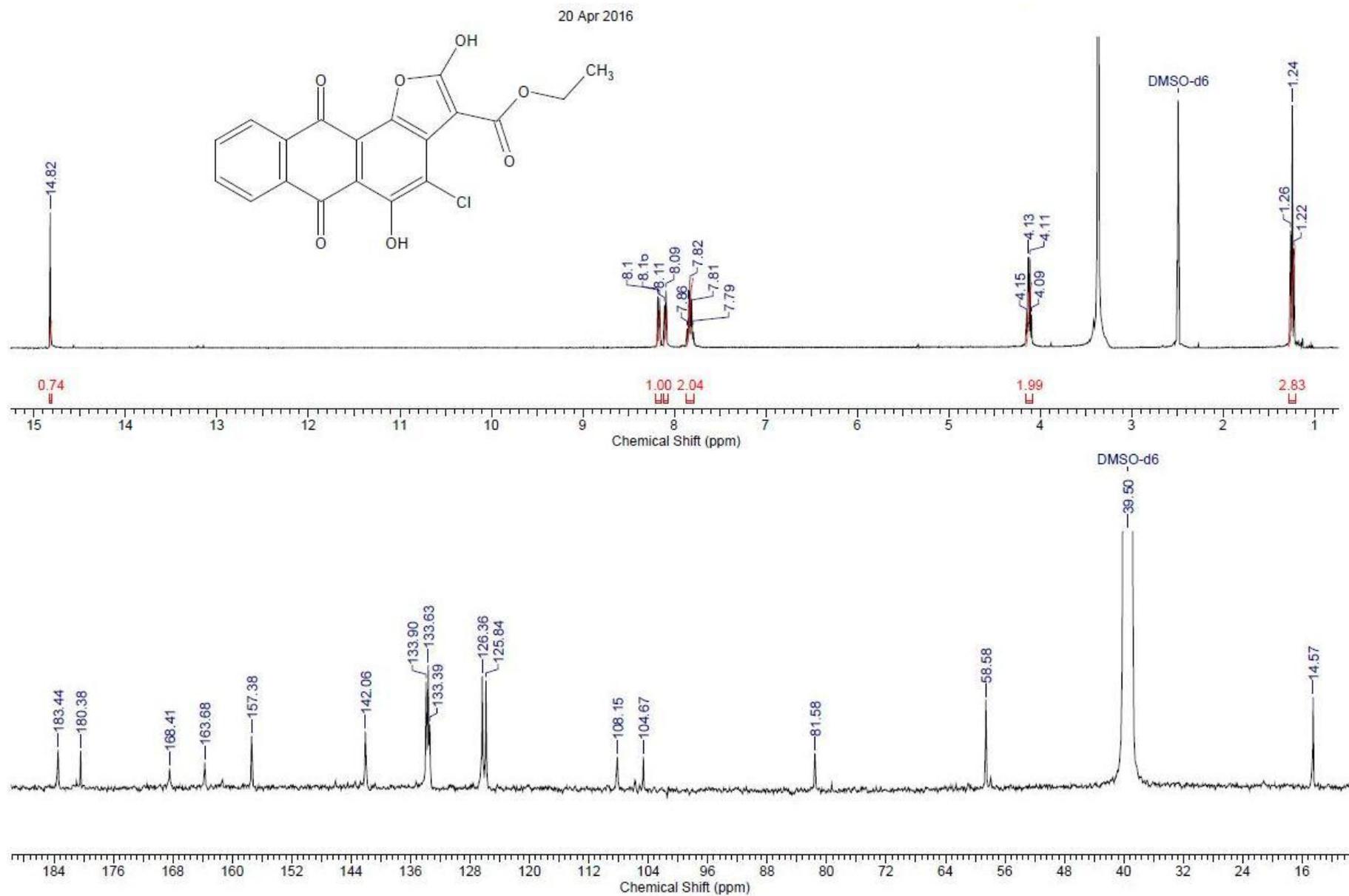
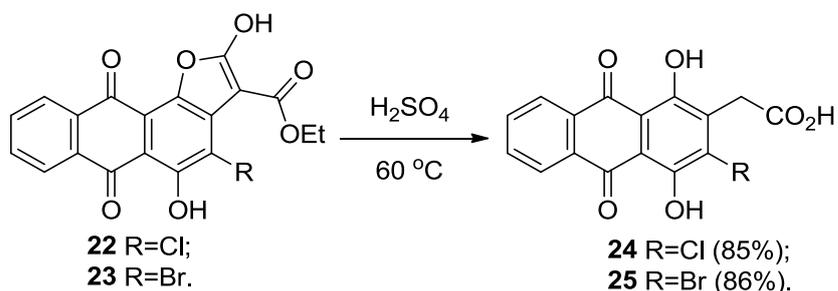


Рисунок 6. ^1H и ^{13}C ЯМР спектры ангулярного антрафурандиона **22**.

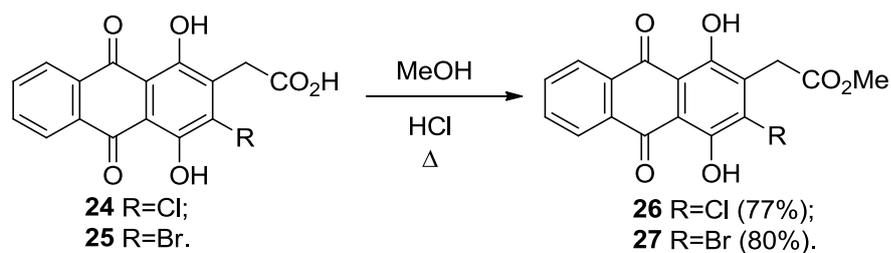
Гетероциклическое ядро ангулярных антра[1,2-*b*]фуран-6,11-дионов **22**, **23**, в отличие от линейных антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов [32, 35], оказалось неустойчивым к действию сильных кислот. Поэтому обработка соединений **22**, **23** серной кислотой при 60 °С по методу [32] вызывает расщепление гетероцикла, и в результате последующего декарбоксилирования и гидролиза карбоэтоксигруппы образуется 2-(3-хлорхинизарин-2-ил)уксусная кислота **24** и её ранее неописанный 3-броманалог **25** (Схема 9).

Схема 9



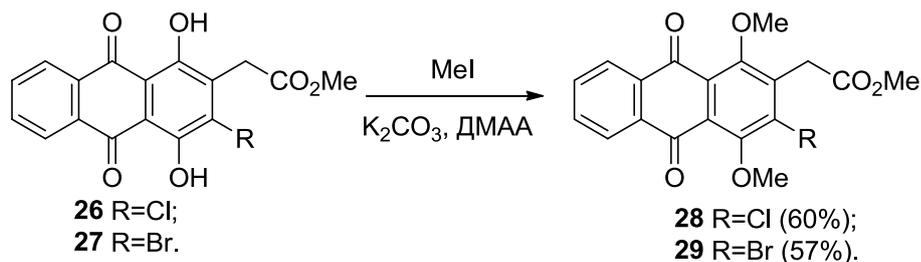
Этерификаций 2-(3-галогенантрахинон-2-ил)уксусных кислот **24**, **25** по методу Фишера при кипячении в метаноле, насыщенном HCl, синтезированы метиловые эфиры 2-(3-галоген-1,4-дигидрокси-9,10-диоксоантрацен-2-ил)уксусных кислот **26**, **27** (Схема 10).

Схема 10



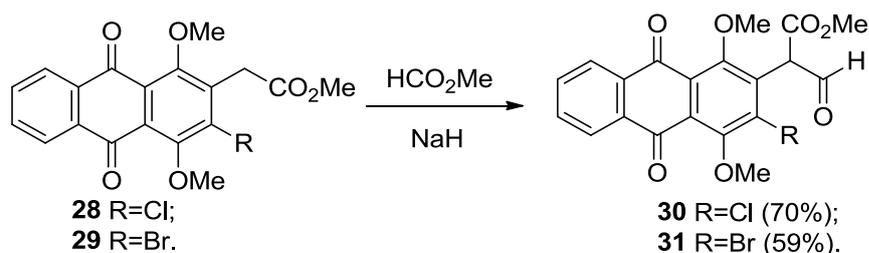
Очевидно, что для последующего формилирования эфиров (хинизарин-2-ил)уксусных кислот **26**, **27** по метиленовой группе требуется защита гидроксигрупп, поэтому алкилированием антрахинонов **26**, **27** метилиодидом в присутствии K_2CO_3 в ДМАА синтезированы их соответствующие *O,O*-диметильные производные **28**, **29** с умеренными выходами (Схема 11).

Схема 11



Следующим этапом стало получение производных 2-(3-галогенантрахинон-2-ил)-2-формилуксусных кислот – ключевых полупродуктов для последующей гетероциклизации. Формилирование по активированной метиленовой группе эфиров 2-(3-галогенантрахинон-2-ил)уксусной кислоты **28**, **29** осуществлено сложноэфирной конденсацией Кляйзена с метилформиатом [86]. Установлено, что наибольший выход (70%) целевого метил 2-(1,4-диметокси-9,10-диоксо-3-хлорантрацен-2-ил)-3-оксопропионата (**30**) получен при постепенном добавлении к раствору эфира 2-(3-хлорантрахинон-2-ил)уксусной кислоты **28** в метилформиате практически стократного избытка NaH (Схема 12). Следует отметить, что формилирование антрахинона **28** этилформиатом в аналогичных условиях провести не удалось. Конденсация эфира 2-(*o*-бромантрахинон-2-ил)уксусной кислоты **29** с метилформиатом протекает с несколько меньшим выходом целевого 2-(3-бром-1,4-диметокси-9,10-диоксонтрацен-2-ил)-3-оксопропионата (**31**) и требует большего времени, чем его хлораналога **30**. Очевидно, наблюдаемое снижение реакционной способности бромпроизводного **29**, по сравнению с хлораналогом **28** в реакции формилирования, обусловлено стерическими факторами.

Схема 12



Интересно, что для большинства 2-(*o*-галогенарил)формилуксусных эфиров в спектрах ЯМР ^1H , описанных ранее [86], зафиксировано наличие двух или трех таутомерных форм, в то время как спектры ЯМР ^1H эфиров 2-(2-галогенантрахинон-2-ил)формилуксусных кислот **30**, **31** свидетельствуют о том, что эти производные в растворе CDCl_3 , находятся преимущественно в альдегидной форме (Рис. 7). Это подтверждается наличием двух дублетных сигналов с $\delta=12.2$ и 7.3 м.д. с характерной константой спин-спинового взаимодействия $J=12.7$ Гц [86]. В спектре хлорпроизводного **30**, помимо сигналов альдегидной формы, наблюдаются сигналы енольной формы фрагмента формилуксусного эфира (синглетные сигналы с $\delta=10.3$ и 5.3 м.д.), доля которой менее 5%. Броманалог **31** в растворе в CDCl_3 полностью существует в альдегидной форме.

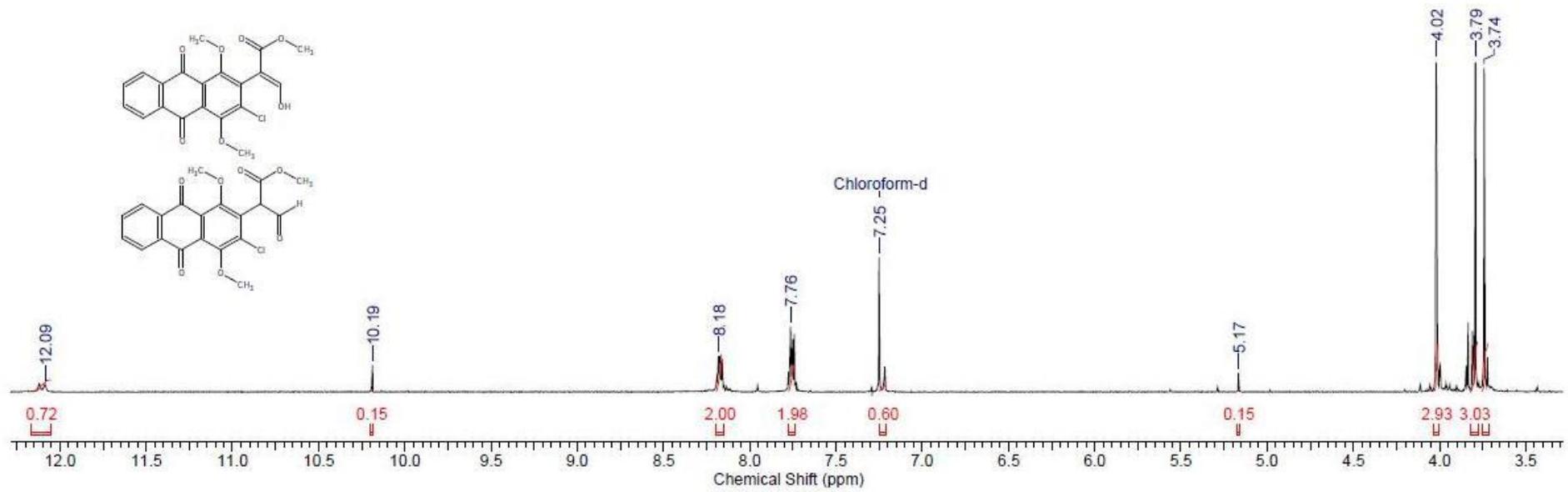
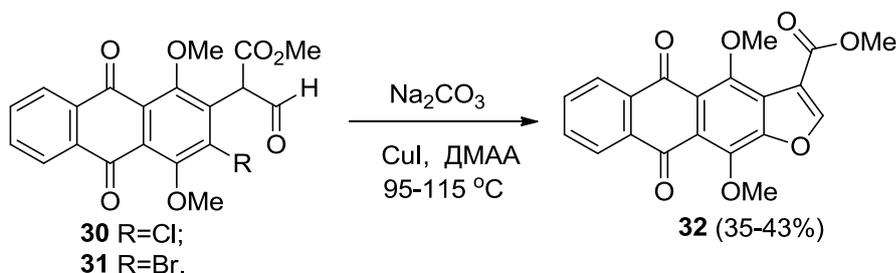


Рисунок 7. ^1H ЯМР спектр производного 2-(3-хлорантрахинон-2-ил)формилуксусного эфира **30**.

Производные формилуксусного эфира **30**, **31** являются ключевыми полупродуктами для аннелирования фуранового ядра к антрахиноновому хромофору. Так, циклизация эфира **30** при нагревании в ДМАА в присутствии оснований (Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , K_3PO_4) и каталитических количеств CuI приводит к целевому метиловому эфиру 4,11-диметокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты (**32**, Схема 13). Аннелирование гетероцикла сопровождается значительным осмолением и образованием нескольких побочных продуктов, из-за чего целевое соединение **32** получено с умеренным выходом. Наибольший выход эфира **32** (35%) достигнут при использовании оснований Na_2CO_3 или K_3PO_4 при температуре реакции 115°C.

Схема 13



Гетероциклизация эфира 2-(2-бромантрахинон-2-ил)формилуксусной кислоты **31** протекает в немного более мягких условиях, чем хлор-аналога **30** и дает антрафурандион **32** с несколько большим выходом (43%). Однако суммарные выходы целевого соединения **32** при получении из исходных хлор- и броманалогов **7** и **8** близки, поскольку увеличение выхода на стадии циклизации бромпроизводного **31** компенсируется снижением выхода на стадиях алкилирования и формилирования при его получении. Таким образом, если в синтезе бензофуран-3-карбоксилатов *o*-бромпроизводные арилуксусных кислот существенно превосходят хлорпроизводные по выходу целевых соединений [86], то применительно к синтезу 3-карбоэтоксидиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона **32** эффективность использования исходных 3-хлор- и 3-бромпроизводных (хинизарин-2-ил)уксусной кислоты практически одинакова.

Спектры электронного поглощения угловых 2,5-дигидроксиантра[1,2-*b*]фуран-6,11-дионон **22**, **23**, растворы которых имеют интенсивную темно-фиолетовую окраску, схожи со спектром описанного ранее 2,5-дигидрокси-3-

пивалоил-4-хлорантра[1,2-*b*]фуран-6,11-диона [35], отличаясь лишь небольшим (~20 нм) гипсохромным смещением длинноволнового максимума поглощения (Рис. 8). Раскрытие фуранового цикла ангулярных антрафурандионов **22**, **23** приводит к гипсохромному смещению (на 50-60 нм) и снижению интенсивности длинноволновых максимумов поглощения в спектрах эфиров 2-(антрахинон-2-ил)уксусных кислот **26**, **27** в область 480 нм, в результате чего спектры этих соединений становятся близки к спектру поглощения хинизарина [12]. Метилирование гидроксигрупп в производных хинизарина **26**, **27** вызывает дальнейшее гипсохромное смещение в область 380 нм и уменьшение интенсивности длинноволновых максимумов поглощения (на 100 нм) соединений **28**, **29**. Формилирование метиленовой группы соединений **28**, **29** и гетероциклизация слабо влияют на электронные спектры поглощения хромофорной системы и таким образом, спектр 4,11-диметоксиантрафурандиона **32** близок к спектру исходного антрахинона **28** и слабо отличается от спектров ранее описанных аналогов [35, 41].

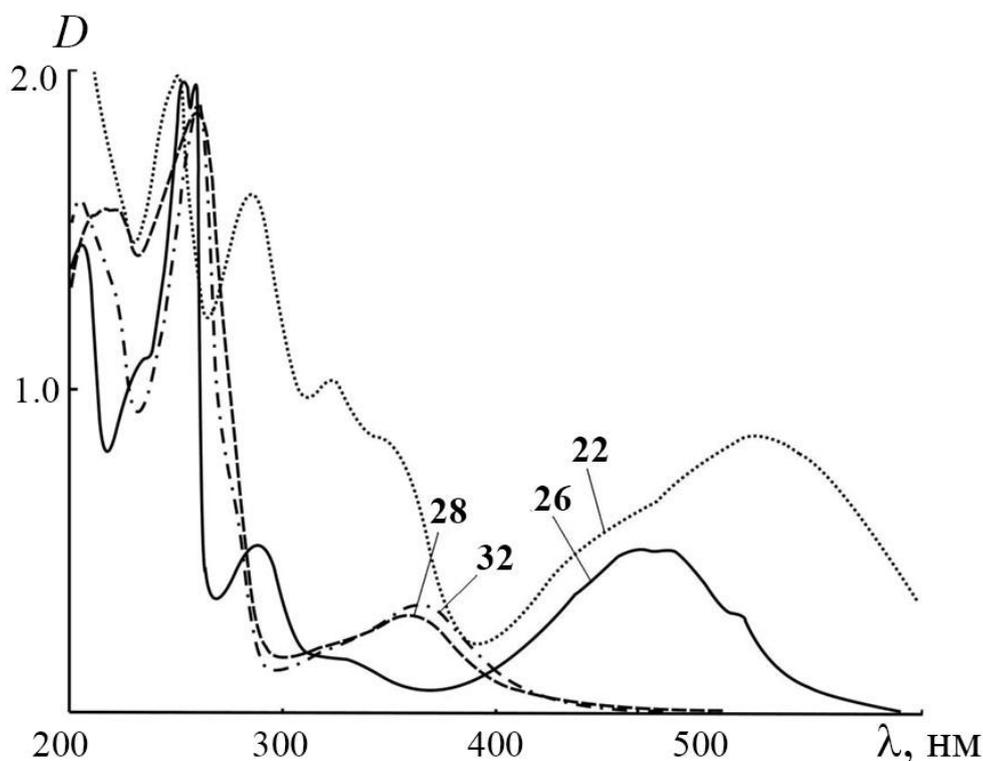


Рисунок 8. Электронные спектры поглощения производных соединений **22**, **26**, **28**, **32** в этаноле (10^{-5} M).

2.3. Синтез 2-замещенных производных 4,11-диметоксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона [87]

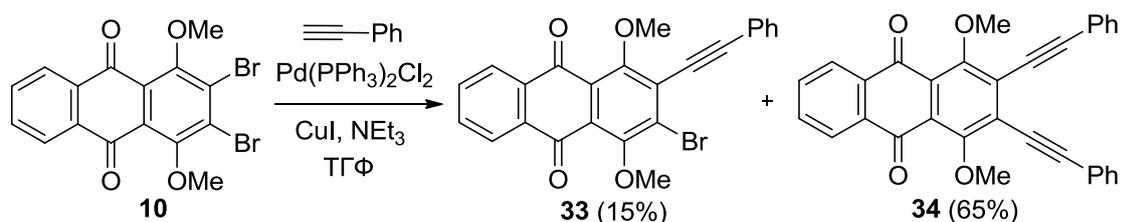
Гетероциклизация (*o*-гидроксифенил)ацетиленов представляет собой эффективный метод аннелирования фуранового ядра к аренам. Этот процесс в большинстве случаев протекает «*one pot*» при кросс-сочетании *o*-галогенфенолов с алкинами [88, 89]. Синтетический потенциал данного метода получения 2-замещенных конденсированных фуранов был значительно расширен открытием Pd-катализируемого кросс-сочетания по Соногашире [90-92]. Подобная методология ранее была адаптирована для получения 2-фенилантра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона [25], однако полученные этим способом антрафурандионы мало пригодны для дальнейшего введения фармакофорных групп в *пери*-положения [93]. Основным лимитирующим фактором для синтеза 4,11-дизамещенных антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов, используя этот метод, являлась недоступность исходных антрахинонов, содержащих 4,11-заместители (например, галогены и алкоксигруппы), пригодные для дальнейшей модификации.

Как отмечалось, метоксигруппы в *пери*-положениях гетаренантрахинонов могут быть легко трансформированы в гидроксид- или аминогруппы [35, 42]. Поэтому разработка новой схемы гетероциклизации 4,11-диметоксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов, позволяющей проведение диверсификации заместителей в положении 2 для анализа влияния структуры на биологическую активность, представлялась актуальной задачей.

В качестве исходного вещества для аннелирования гетероцикла был взят 2,3-дибром-1,4-диметоксиантрахинон (**10**). Первоначально была изучена возможность селективного замещения одного атома брома дибромидом **10** фрагментом алкина в реакции Соногаширы. Однако взаимодействие антрахинона **10** с фенилацетиленом с использованием каталитических количеств Pd(PPh₃)₂Cl₂/PPh₃/CuI в ТГФ приводит к монозамещенному производному **33** с низким выходом (15%, Схема 14). Основным продуктом

кросс-сочетания является 2,3-бис(алкинил)антрахинон **34**. Такой результат может быть объяснен тем, что образующийся 2-бром-1,4-диметокси-3-(фенилэтинил)антрахинон (**33**) легче реагирует с фенилацетиленом, чем исходный дибромид **10**, давая 1,4-диметокси-2,3-ди(фенилэтинил)антрахинон (**34**) даже при использовании стехиометрических количеств реагентов и неполной конверсии исходного вещества.

Схема 14



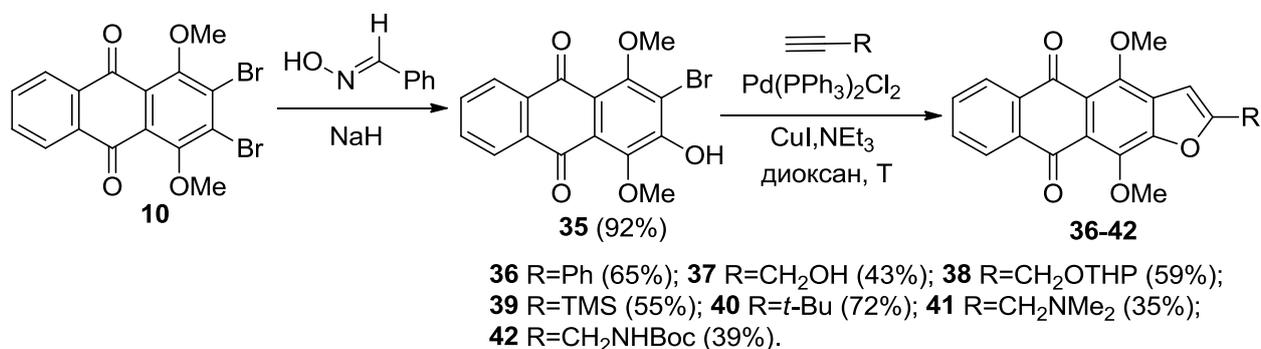
Таким образом, кросс-сочетание 2,3-дибром-1,4-диметоксиантрахинона (**10**) не позволяет провести эффективное введение одного фрагмента алкина в ядро антрахинона. Тем не менее, данный метод дает возможность получать 2,3-бис(алкино)антрахиноны (например, **34**), которые могут быть перспективными полупродуктами синтеза эндиновых антибиотиков, подвергающихся циклизации Бергмана [47, 94].

Низкий выход целевого продукта **33** из антрахинона **10** привел к необходимости модифицировать схему аннелирования гетероцикла. Поэтому была изучена возможность селективного замещения одного атома галогенов соединения **10** на гидроксигруппу. Используя разработанный ранее метод (см. схему 1) обработкой дибромиды **10** анионом бензальдоксима в ДМАА с высоким выходом получен целевой 2-бром-3-гидрокси-4,11-диметоксиантрахинон (**35**, Схема 15). Следует отметить, что продукт замещения обоих галогенов не образуется из-за дезактивирующего влияния фенолят-аниона соединения **35** в основных условиях реакции.

Полученный 2-бром-3-гидрокси-4,11-диметоксиантрахинон (**35**) был использован для проведения кросс-сочетания фенилацетиленом. Оказалось, что в условиях реакции Соногаширы ($\text{Pd}(0)/\text{CuI}$, Py , 80-90 °C) протекает

последовательное замещение галогена на фрагмент алкина и дальнейшее присоединение гидроксигруппы по тройной связи интермедиата, приводящие к 4,11-диметокси-2-фенилантра[2,3-*b*]фуран-5,10-диону (**36**). Интересно, что промежуточный аналог *o*-(1-алкинил)фенолов не был обнаружен при проведении кросс-сочетания даже при меньших температурах. Взаимодействием антрахинона **35** с фенилацетиленом в оптимизированных условиях реакции (Pd(PPh₃)₂Cl₂/PPh₃/CuI в качестве катализатора в смеси диоксан/NEt₃ (2:1) при 100 °С) целевой антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион **36** удается получить с выходом 65% (Схема 15). Аналогично в условиях Pd-катализируемой домино-реакции была синтезирована серия 2-замещенных антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов **37-42**. Однако у данного метода гетероциклизации были обнаружены ограничения: использование таких производных терминальных алкинов как пропаргиламин, ацетиленкарбоновая кислота и ее метиловый эфир или 3,3-диэтоксипроп-1-ин не приводило к соответствующим 2-замещенным антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионам.

Схема 15

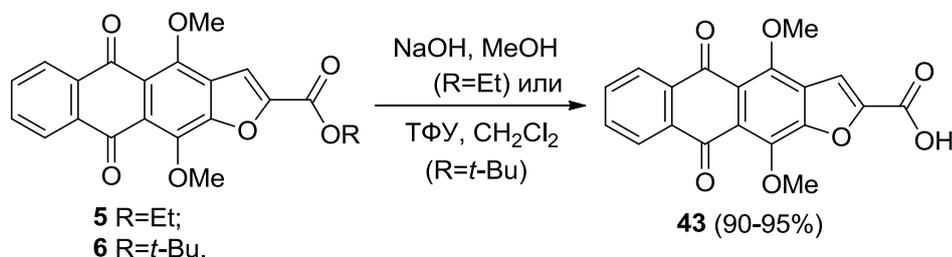


2.4. Модификация 4,11-диметоксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов

Для расширения синтетических возможностей поиска биологически активных соединений были исследованы химические свойства полученных антрафурандионов и возможности их трансформации. Прежде всего были изучены методы модификации антрафуран-3(2)-карбоновых кислот и их производных.

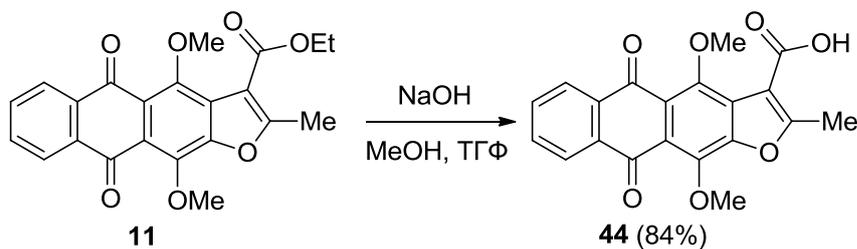
Эфиры **5** и **6** могут быть легко трансформированы в антрафуран-2-карбоновую кислоту **43**. Гидролиз этилового эфира **5** при нагревании со щелочью приводит к образованию 4,11-диметокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-2-карбоновой кислоты (**43**) с выходом 90% (Схема 16). Расщепление *трет*-бутилового эфира **6** обработкой трифторуксусной кислотой (ТФУ) в хлористом метиле также дает кислоту **43** с высоким выходом (95%). Таким образом, антрафурандион-2-карбоновая кислота **43** получена с близкими суммарными выходами как при использовании для аннелирования фуранового ядра *трет*-бутилового, так и этилового эфиров бромуксусной кислоты.

Схема 16



Аналогично другим *O,O*-диалкильным производным этиловых эфиров 4,11-дигидроксиантрафуран-3-карбоновой кислоты [41] *O,O*-диметильное производное **11** легко омыляется при действии щелочей, давая 2-метил-4,11-диметокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновую кислоту (**44**, Схема 17).

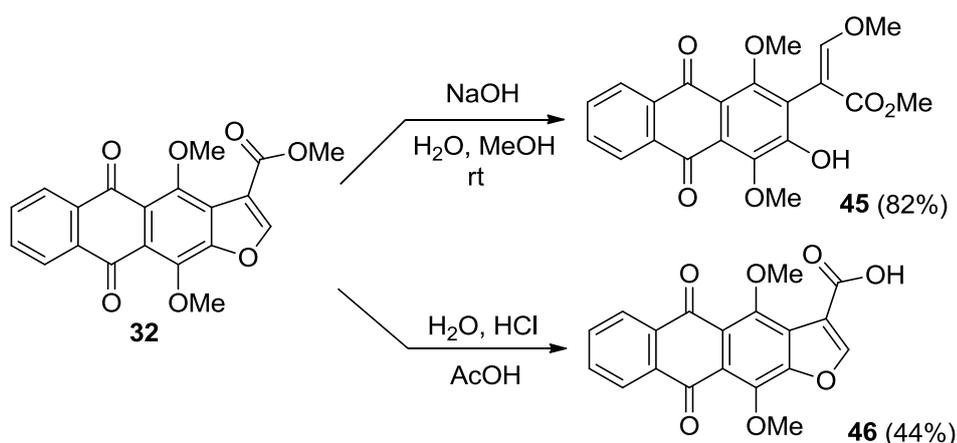
Схема 17



В отличие от 2-метильного аналога **11** и эфира изомерной кислоты **5**, сложноэфирную группу антрафурандиона **32** не удалось трансформировать в соответствующую кислоту в условиях щелочного гидролиза. Установлено, что при обработке диоксоантрафуран-3-карбоксилата **32** щелочью в водном метаноле в мягких условиях с высоким выходом образуется продукт раскрытия

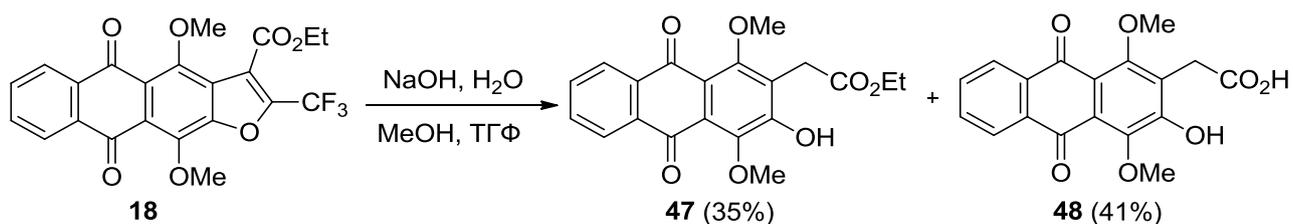
фуранового ядра **45** (Схема 18). Обнаруженная низкая устойчивость гетероциклического ядра в основной среде объясняет низкий выход эфира диоксоантрафуран-3-карбоновой кислоты **32** на стадии циклизации, протекающей в присутствии оснований. 4,11-Диметокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновую кислоту (**46**) удалось получить кислотным гидролизом, проводя кипячение эфира **32** в уксусной кислоте в присутствии HCl.

Схема 18



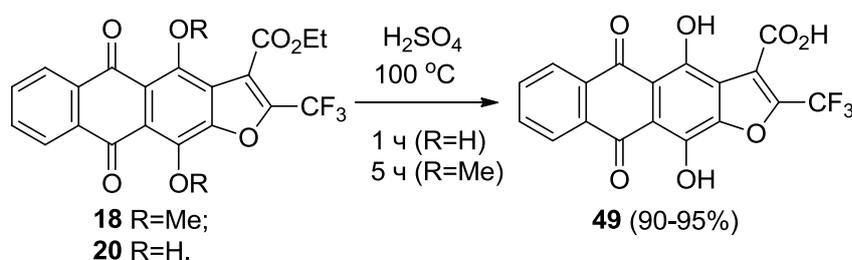
Щелочной гидролиз 2-(трифтометил)антрафуран-3-карбоксилата **18** в водном метаноле при комнатной температуре, как и в случае 2-незамещённого аналога, также приводит к разрушению фуранового цикла. Подобное раскрытие гетероцикла в ряде случаев наблюдалось при обработке бензофуранов щелочами [95] или *n*-бутиллитием [96]. Однако при гидролизе эфира **18** раскрытие цикла сопровождается отщеплением трифторацетильной группы и из реакционной смеси были выделены этил (3-гидрокси-1,4-диметокси-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-ил)ацетат (**47**) и соответствующая кислота **48** (Схема 19).

Схема 19



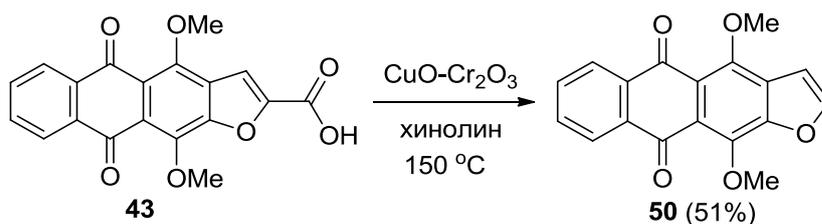
Таким образом, провести щелочной гидролиз эфира **18** до соответствующей кислоты не удалось, однако из 4,11-дигидрокси-аналога **20** при действии концентрированной серной кислоты при 100 °С по методу [32] с высоким выходом получена 4,11-дигидрокси-5,10-диоксо-2-(трифторметил)антра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновая кислота (**49**, Схема 20). Следует отметить, что эфир **20**, в противоположность его *O,O*-диметильному производному **18**, устойчив к действию щёлочи и не подвергается какой-либо трансформации при многочасовом кипячении со щёлочью в этаноле. Кислотный гидролиз эфира **18** в аналогичных условиях сопровождается деметилированием метоксигрупп и приводит к кислоте **49** с выходом 90%.

Схема 20



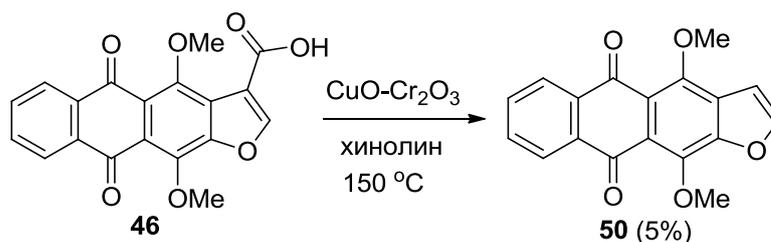
Хотя известно, что некоторые производные бензофуран-2-карбоновой (кумариловой) кислоты термически нестабильны и легко декарбоксилируют с образованием 2-незамещенных фуранов [97, 98], антрафуран-2-карбоновая кислота **43** оказалась термически относительно стабильной. Её декарбоксилирование удалось провести лишь при нагревании в хинолине в присутствии хромита меди [41], в результате чего был получен 4,11-диметоксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион (**50**) с удовлетворительным выходом (51%, Схема 21). Следует отметить, что декарбоксилирование эффективно протекает при 150 °С, в то время как при повышении температуры выход продукта **50** существенно снижается, а ниже 140 °С целевая реакция практически не происходит.

Схема 21



Декарбоксилирование антра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты **46** при аналогичном нагревании с хромитом меди в хинолине сопровождается значительным осмолением и приводит к образованию лишь следовых количеств 4,11-диметоксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона (**50**, Схема 22). Низкий выход целевого соединения **50** из кислоты **46**, очевидно, связан с низкой устойчивостью гетероцикла производных 2-незамещенной антрафурандион-3-карбоновой кислоты **46** в основных условиях реакции декарбоксилирования.

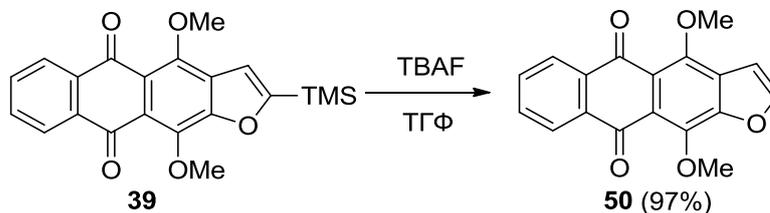
Схема 22



Известно, что триметилсилильная группа (TMS) в ароматических соединениях может быть легко замещена действием различных электрофилов (Hal^+ , Ac^+ , NO_2^+ , и т.п.) [99], поэтому некоторые из этих модификаций были опробованы. Наиболее перспективной представлялась замена TMS-группы на атом H, поскольку суммарный выход производного **50** по альтернативным схемам составляет лишь 2% (9 стадий из хинизарина по методу [71]) и 4% (11 стадий из 2-метилхинизарина по методу [59]). Обработка 2-(триметилсилил)антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона **39** тетрабутиламмоний фторидом (TBAF) в ТГФ дает 2-незамещенный антрафурандион **50** с почти количественным выходом (Схема 23) [100]. Полученные по этим трем методам образцы 4,11-диметоксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона (**50**) оказались идентичными по физико-химическим и спектральным характеристикам. Таким

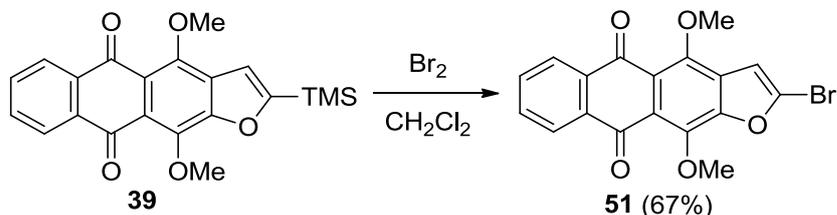
образом, суммарный выход производного **50** из хинизарина по методу Pd-катализируемого кросс-сочетания/гетероциклизации составил 36% (5 стадий).

Схема 23



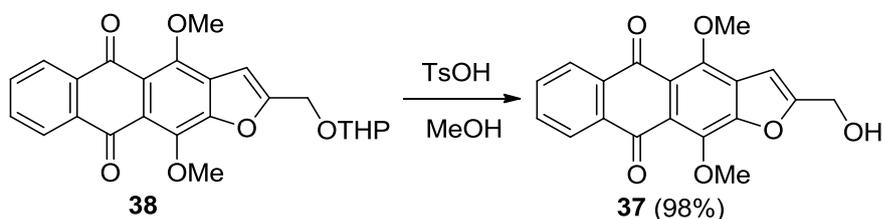
Дополнительно была изучена возможность замены TMS-группы антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона **39** на различные галогены [99]. Реакция TMS-производного **39** с Br₂ приводит к 2-бром-4,11-диметоксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-диону (**51**, Схема 24), в то время как реакция с Cl-I с незначительным выходом дает смесь 2-иод и 3-иодантрафурандионов, разделить которую не удалось.

Схема 24



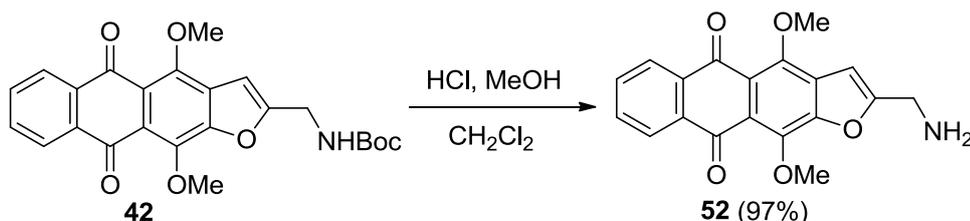
Удаление тетрагидропиранильной (ТНР) защитной группы производного **38** действием *n*-толуолсульфокислоты в метаноле [101] приводит к соответствующему 2-(гидроксиметил)-4,11-диметоксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-диону (**37**) с практически количественным выходом (Схема 25). Таким образом, для синтеза карбинола **37** более эффективно проводить гетероциклизацию (см. схему 13) с ТНР-защищенным пропаргиловым спиртом с последующим снятием защитной группы.

Схема 25



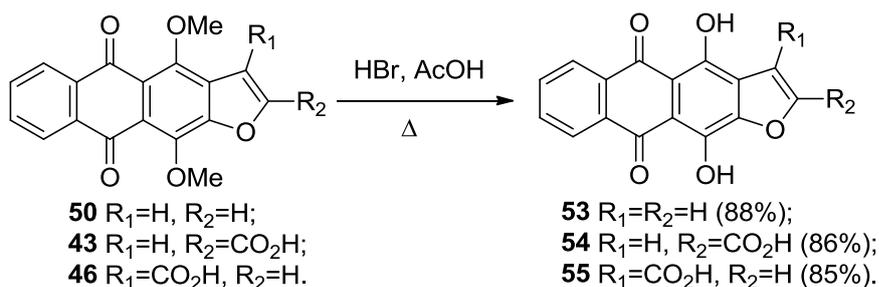
Расщепление *tert*-бутилоксикарбонильной (Вос) защитной группы соединения **42** обработкой насыщенным раствором HCl в MeOH [101] дает 2-аминометил-4,11-диметоксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион (**52**, Схема 26), синтез которого не удалось провести путем гетероциклизации 2-бром-3-гидрокси-4,11-диметоксиантрахинона (**35**) с пропаргиламином (см. схему 13).

Схема 26



Как было показано ранее [42], алкоксигруппы антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов эффективно дезалкилируются при нагревании с HBr в уксусной кислоте с образованием соответствующих гидроксипроизводных. Этим способом из 4,11-диметоксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона (**50**) получен фуранохинизарин **53** с высоким выходом (Схема 27). Аналогично было проведено деметелирование антра[2,3-*b*]фуран-2- и 3-карбоновых кислот **43**, **46** с образованием дигидроксипроизводных кислот **54**, **55**.

Схема 27



Спектры электронного поглощения показывают, что деметилирование метоксигрупп в производном **50** вызывает появление в длинноволновой области двух интенсивных максимумов и коротковолнового перегиба (Рис. 9). Гидролиз эфирной и метоксигрупп производного **19**, приводящий к 4,11-дигидрокси-5,10-диоксо-2-(трифторметил)антра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоте (**49**), сопровождается существенным bathochromic смещением

длинноволнового максимума (Рис. 5). Положение этой полосы поглощения ($\lambda_{\text{макс}}$ 480 нм) практически идентично положению длинноволновой полосы в спектрах других производных 4,11-дигидроксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона, однако в ЭСП кислоты **49** отсутствует характерное "двугорбое" поглощение, наблюдаемое в спектрах других производных фуранохинизарина [12].

Сравнение спектров ранее синтезированных 2-алкильных производных фуранохинизарина [35, 41] показывает, что введение алкильной группы в положение 2 фуранохинизарина **53** вызывает небольшое батохромное смещение длинноволновых полос (на 3 нм) и существенный рост их интенсивности, хотя в целом характер "двугорбого" поглощения сохраняется.

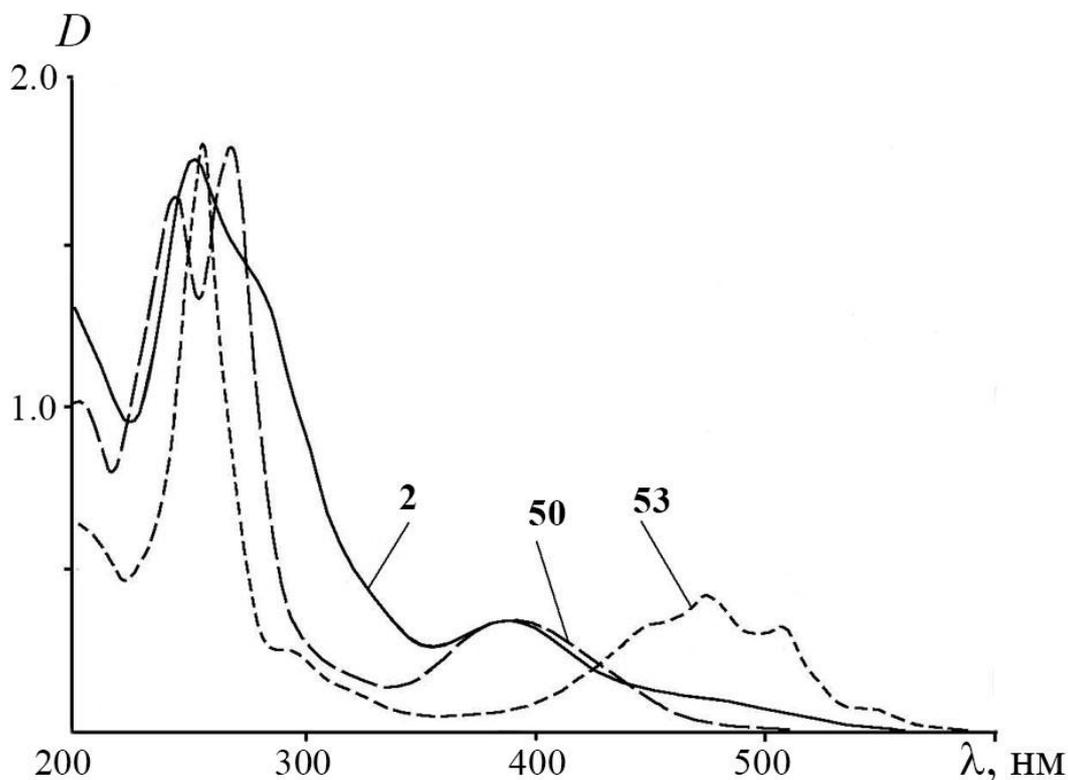
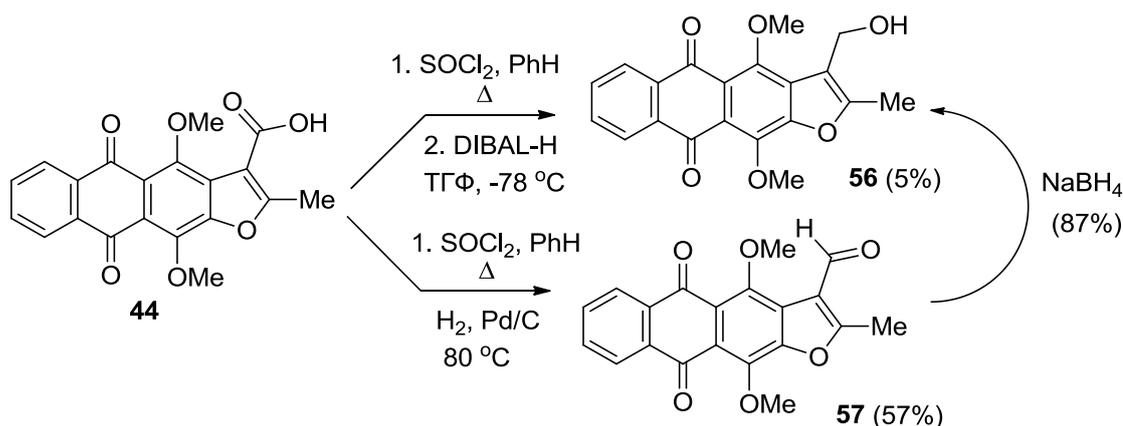


Рисунок 9. Электронные спектры поглощения производных соединений **2**, **50**, **53** в этаноле (10^{-5} М).

Исследованы возможности трансформации карбоксильной группы антрафуран-3-карбоновых кислот. Известно, что восстановление карбоксильной группы до карбонильной группы или карбинола может быть проведено с использованием широкого ряда реагентов, таких как LiAlH_4 , BH_3 -

ТГФ и др. [102-104]. Однако применение сильных восстановителей, например алюмогидрида лития, ограничено наличием лабильных карбонильных групп хинонового ядра. Поэтому для селективной трансформации карбоксильной группы была апробирована методика восстановления хлорангирида кислоты **44**, поскольку восстановление хлорангидридов требует значительно более мягких восстанавливающих реагентов [105, 106]. Кипячением антрафуран-3-карбоновой кислоты **44** с тионилхлоридом в бензоле был получен соответствующий хлорангидрид, который из-за низкой стабильности использовался без выделения и очистки. Первоначально для восстановления хлорангирида кислоты **44** был апробирован диизобутилалюминий гидрид (DIBAL-H), применяемый для восстановления производных карбоновых кислот [107, 108]. Обработка хлорангирида диизобутилалюминием в безводном ТГФ в интервале температур от $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ дает карбинол **56** в следовых количествах (Схема 28). При этом наблюдается образование значительного числа побочных продуктов, не имеющих характерной для антрафурандионов флуоресценции, что, возможно, говорит о восстановлении хинонового фрагмента.

Схема 28

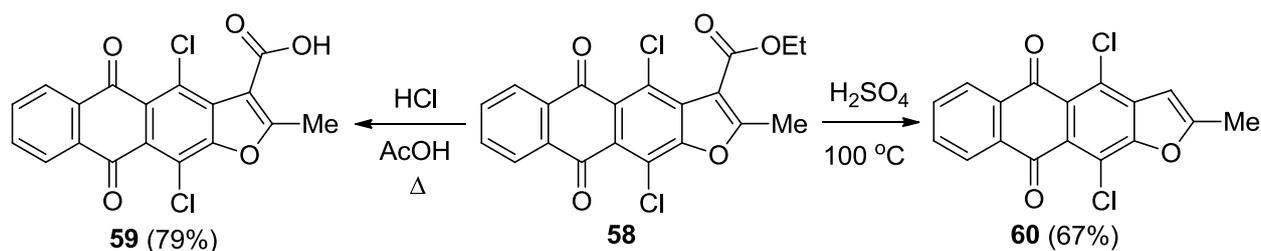


Низкий выход карбинола **56** при действии DIBAL-H стимулировал поиск иных методов восстановления карбоксильной группы антрафурандиона **44**. Гетерогенное каталитическое восстановление хлорангидридов кислот на палладиевых катализаторах (Pd/C , Pd/BaSO_4) широко используется для

получения альдегидов из кислот [109, 110]. Гидрирование хлорангидрида кислоты **44** на катализаторе Pd/C в безводном толуоле приводит к образованию 2-метил-4,11-диметокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-3-карбальдегида (**57**) с хорошим выходом (Схема 28). Антрафурандион-3-карбальдегид **57** легко восстанавливается до карбинола **56** действием NaBH_4 в ТГФ при комнатной температуре.

Ранее был разработан метод замещения гидроксигрупп в *пери*-положениях на атомы хлора [42], следуя которому был получен этиловый эфир 2-метил-5,10-диоксо-4,11-дихлорантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты (**58**) для проведения дальнейших трансформаций. Расщепление сложноэфирной группы соединения **58** было проведено в кислотных условиях, поскольку использование щелочи привело бы к замещению атомов галогена на гидроксигруппы. Кипячением эфира дихлорантрафурандион-3-карбоновой кислоты **58** в смеси соляной и уксусной кислот (1:10) удалось получить 2-метил-5,10-диоксо-4,11-дихлорантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновую кислоту (**59**, Схема 29). В качестве альтернативы длительному гидролизу в смеси соляной и уксусной кислот была предпринята попытка расщепить сложноэфирную группу действием серной кислоты. Но оказалось, что при непродолжительном (10-15 мин) нагревании эфира **58** в концентрированной серной кислоте с хорошим выходом образуется 2-метил-4,11-дихлорантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион (**60**, Схема 29). Таким образом, обнаруженная реакция дает возможность получать 3-незамещенные производные антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона с активированными группами в *пери*-положениях, которые наряду с 4,11-диалкоксипроизводными могут быть использованы для синтеза 4,11-диаминоантра[2,3-*b*]фуран-5,10-диононов [19, 42].

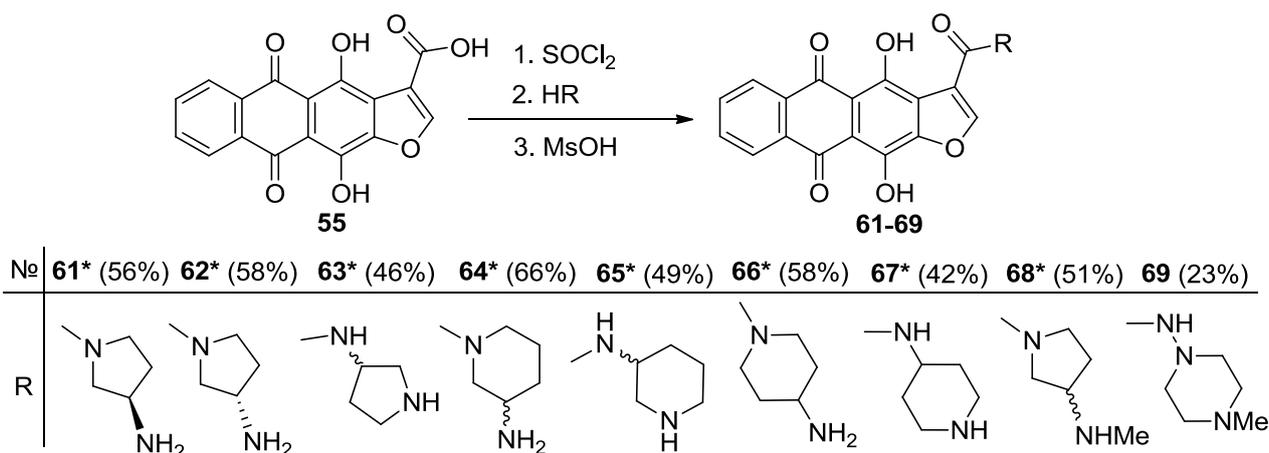
Схема 29



2.5. Синтез амидов 5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-3- и 2-карбоновых кислот

Как уже отмечалось, амиды 2-метилантра[2,3-*b*]фурандион-3-карбоновой кислоты запатентованы в качестве противоопухолевых средств, способных преодолевать механизмы МЛУ опухолевых клеток [20, 21]. Ранее для синтеза амидов 2-метилантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты был опробован ряд методов активации действием различных активирующих агентов, включая карбонилдиимидазол (КДИ), дифенилфосфарилазид (DPPA), реагенты Кастро (ВОР и РуВОР), конденсирующие агенты (ТВТУ, НВТУ, НАТУ). Однако все они оказались малоэффективны, а выход целевого амида не превышал 30-35%. Более эффективным оказалось получение амидов через ацилирование аминов хлорангидридом антра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты. Хлорангидрид, полученный кипячением антрафуран-3-карбоновой кислоты **55** с тионилхлоридом, малоустойчив и поэтому сразу после выделения был использован для последующего ацилирования. Обработкой хлорангидрида кислоты **55** первичными и вторичными аминами с хорошими выходами получена серия амидов **61-69** (схема 30), причем для получения соединений **61-68** использовались *N*-Вос-производные диаминов.

Схема 30

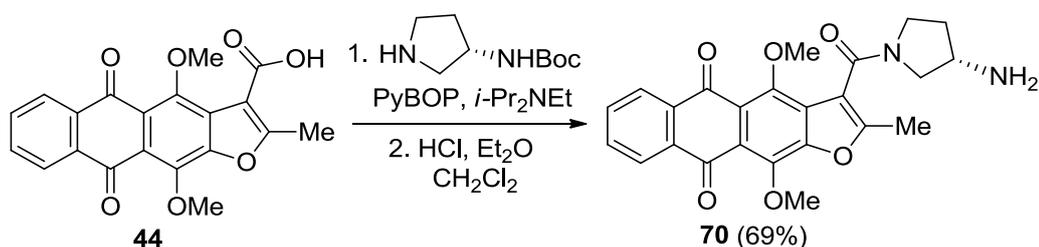


* Для ацилирования использовался *N*-Вос-диамин с последующим удалением защитной группы.

Заместители в *peri*-положениях хинонового ядра существенно влияют на противоопухолевую активность нафтоиндолов [111]. Поэтому для изучения роли 4,11-гидроксигрупп в биологических свойствах производных фуранохинизарина целесообразно провести их модификации.

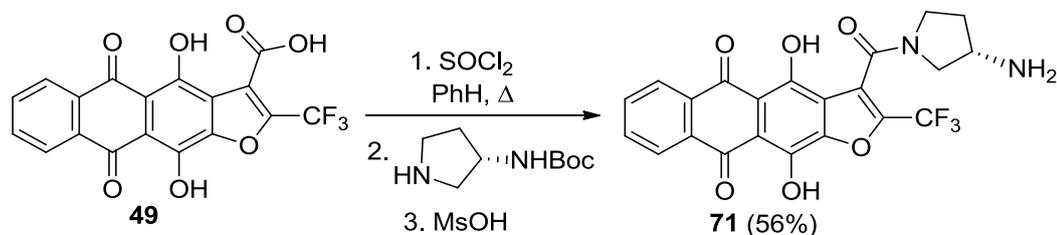
С целью изучения влияния заместителей в положениях 4, 11 и анализа роли CF₃-группы в положении 2 из антрафурандион-3-карбоновых кислот **44**, **49**, **59** и (*S*)-3-(*N*-Вос-амино)пирролидина были получены аналоги препарата ЛХТА-2034. В отличие от 4,11-гидроксипроизводных антрафуран-3-карбоновых кислот их *O,O*-метилированные аналоги более эффективно дают соответствующие амиды, используя конденсирующие агенты для активации кислоты. Так, целевой 2-метил-4,11-диметокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоксамид **70** был получен из 4,11-диметоксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион-3-карбоновой кислоты **44** и (*S*)-3-(*N*-Вос-амино)пирролидина, используя конденсирующий агент PyBOP в ДМСО, а также последующим удалением Вос-защитной группы (Схема 31).

Схема 31



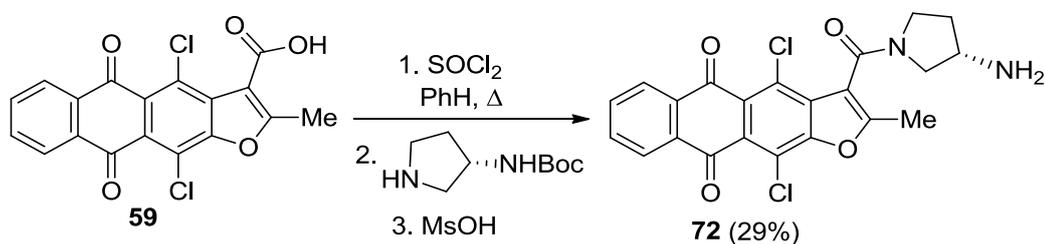
Аналогично методу синтеза серии карбоксамидов **61-69** (см. схему 29), взаимодействием хлорангирида 2-(трифторметил)антрафурандион-3-карбоновой кислоты **49** с (*S*)-3-(*N*-Вос-амино)пирролидином синтезирован карбоксамид **71**, содержащий CF₃-группу в положении 2 (Схема 32).

Схема 32



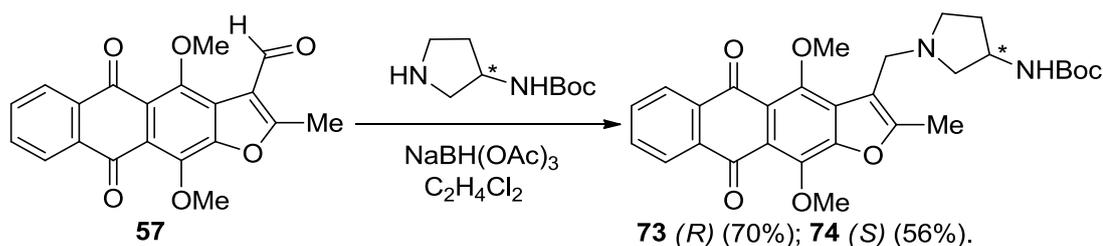
Ацелирование (*S*)-3-(*N*-Вос-амино)пирролидина хлорангидридом 2-метил-5,10-диоксо-4,11-дихлорантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты (**59**) дает с удовлетворительным выходом 4,11-дихлораналог препарата ЛХТА-2034 (Схема 33).

Схема 33



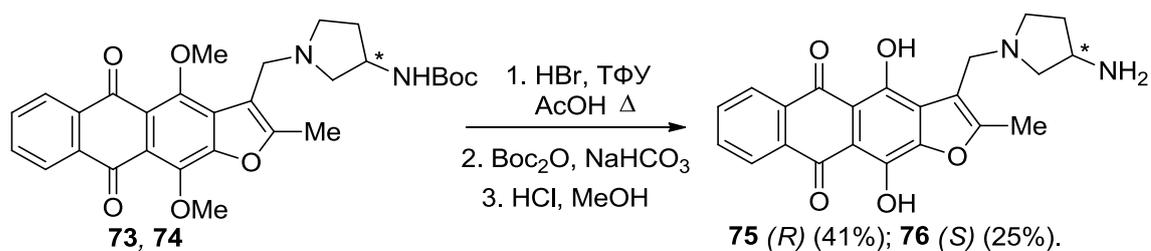
Показано, что производные 3-аминометилнафто[2,3-*f*]индол-5,10-диона обладают высокой антипролиферативной активностью [112]. Поэтому для изучения влияния карбонильной группы карбоксамидного фрагмента антрафурандион-3-карбоксамидов на биологические свойства были синтезированы их 3-аминометильные аналоги. Восстановительное аминирование [113] карбальдегида **57** (*R*)- и (*S*)-изомерами 3-(*N*-Вос-амино)пирролидина в присутствии NaHB(OAc)₃ приводит к (*R*)- и (*S*)-изомерам 3-аминометил-4,11-диметоксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона **73**, **74** (схема 34).

Схема 34



Деметилирование антрафурандионов **73**, **74** кипячением в 40%-м растворе HBr в смеси AcOH и ТФУ (1:5), сопровождающееся расщеплением Boc -группы, приводит к аминотетильным производным **75**, **76** в виде гидробромидов (схема 35). Очистка соединений **75**, **76** в данной солевой форме оказалась затруднена их высокой полярностью, поэтому полученные продукты действием Boc_2O были трансформированы в *tert*-бутоксикарбонильные производные. Модификация аминогруппы упростила выделение продуктов и позволила провести хроматографическую очистку. Действием раствора HCl в метаноле очищенные полупродукты были трансформированы в целевые (*R*)- и (*S*)-изомеры 3-((3-аминопирролидин)метил)-4,11-дигидрокси-2-метилантра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона (**75**, **76**) в виде дигидрохлоридов (схема 35).

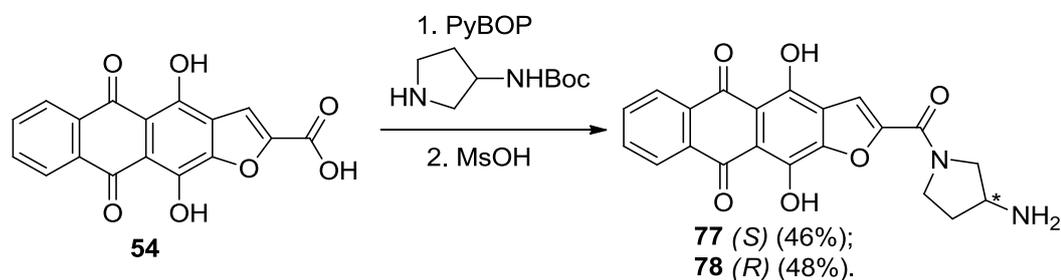
Схема 35



Для выявления роли положения карбоксамидной группы антрафурандионов на биологические свойства были синтезированы производные, содержащие аналогичный соединениям **61**, **62** заместитель в положении 2 гетероцикла. Интересно, что производные 4,11-дигидрокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-2-карбоновой кислоты в отличие от 3-аналога легко дают амиды при использовании конденсирующих агентов. Взаимодействием антрафурандион-2-карбоновой кислоты **54** с (*S*)- и (*R*)-изомерами 3-(*N*- Boc -амино)пирролидина в присутствии PyBOP получены соответствующие амиды

77, 78 (схема 36), обладающие существенно меньшей растворимостью, чем 3-изомеры.

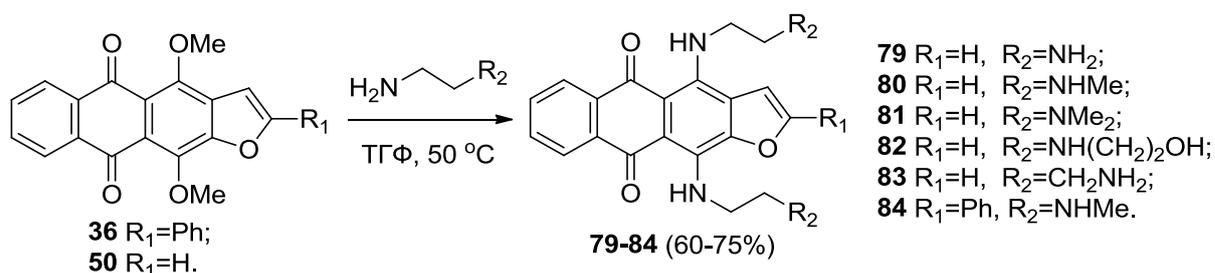
Схема 36



2.6. Синтез производных 4,11-диаминоантра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона

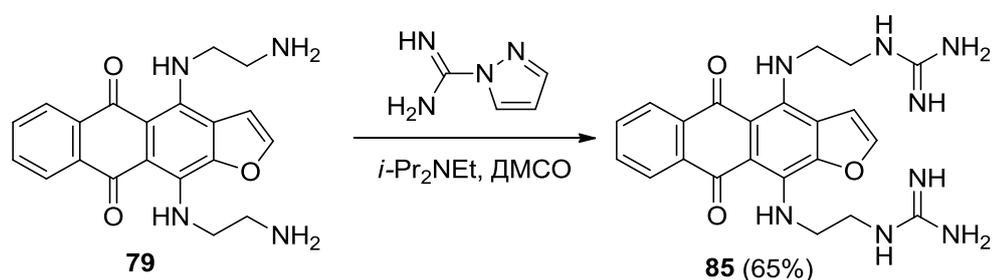
Производные 2-алкил-4,11-диаминоантра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона продемонстрировали высокую антипролиферативную активность *in vitro* в отношении различных типов опухолевых клеток, включая сублинии с активированными механизмами МЛУ [16]. Поэтому для дальнейшего изучения роли заместителя в положении 2 фуранового ядра в биологических свойствах диаминопроизводных антрафурандионов была получена новая серия производных. Взаимодействие 4,11-диалкоксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов и соответствующих аминопроизводных в ТГФ при 50 °С является эффективным методом получения 4,11-диаминоантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов [16]. Аналогично реакция 4,11-диметоксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов **36**, **50** с производными диаминоалканов позволяет с хорошим выходом получить серию фурановых аналогов противоопухолевого препарата аметантрон **79-84**, с вариацией структуры боковых цепей в положениях 4 и 11, а также заместителя в положении 2 гетероцикла (схема 37).

Схема 37



Модификация боковых аминогрупп антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов в гуанидиногруппы в некоторых случаях приводит к росту способности соединений ингибировать внутриклеточный фермент топоизомеразу 1 [16], а также повышает сродство к G-квадруплексным структурам ДНК [43]. Поэтому трансформацией боковых аминогрупп в гуанидиногруппы обработкой 4,11-бис(2-аминоэтиламино)антрафурандиона **79** пиразол-1-карбоксиминамидом в ДМСО был получен бисгуанидин **85** (схема 38).

Схема 38



Неканонические четырехцепочечные структуры нуклеиновых кислот – G-квадруплексы играют важную роль в функционировании генома эукариотических клеток и являются перспективными мишенями противоопухолевой терапии [114], а лиганды, стабилизирующие G-квадруплексы, рассматриваются в качестве кандидатов для поиска новых лекарственных средств [115, 116]. В ИНХС РАН им. А.В. Топчиева (к.х.н. Цветков В.Б.) был выполнен докинг образования комплекса бисгуанидина **85**, а также его аналога, содержащего дополнительную боковую цепь с терминальной гуанидиногруппой, с теломерным G-квадруплексом ДНК (Рис. 10). Рассчитанная модель комплекса лиганд-квадруплекс показала, что свободная энергия связывания и константа ингибирования лиганда **85** составили -15.48 ккал/моль и 155.43 нМ, соответственно, в то время как для тригуанидина аналогичные величины равны -17.12 ккал/моль и 280.48 фмоль, что говорит о перспективе введения дополнительной боковой цепи с делокализованным основным центром фурановом ядре. Поэтому на основании результатов дизайна *in silico* был проведен синтез новых лигандов, содержащих

терминальные аминокильные и гуанидиноалкильные в положениях 2, 4 и 11 антрафурандионов.

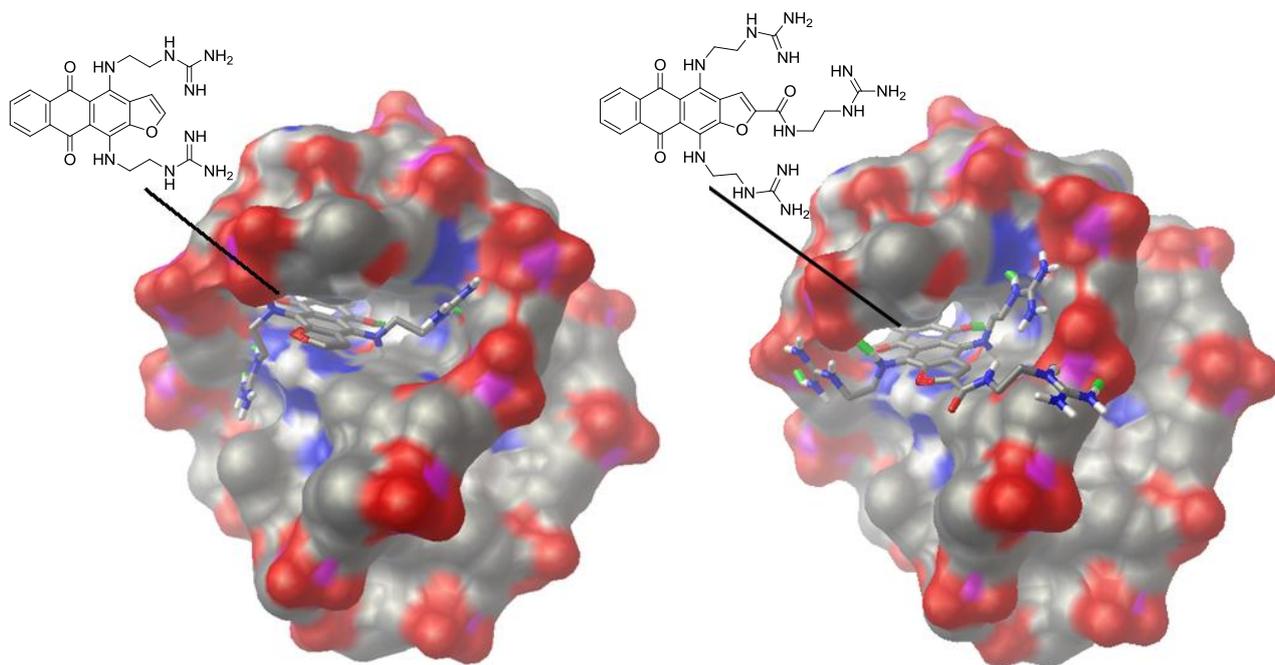
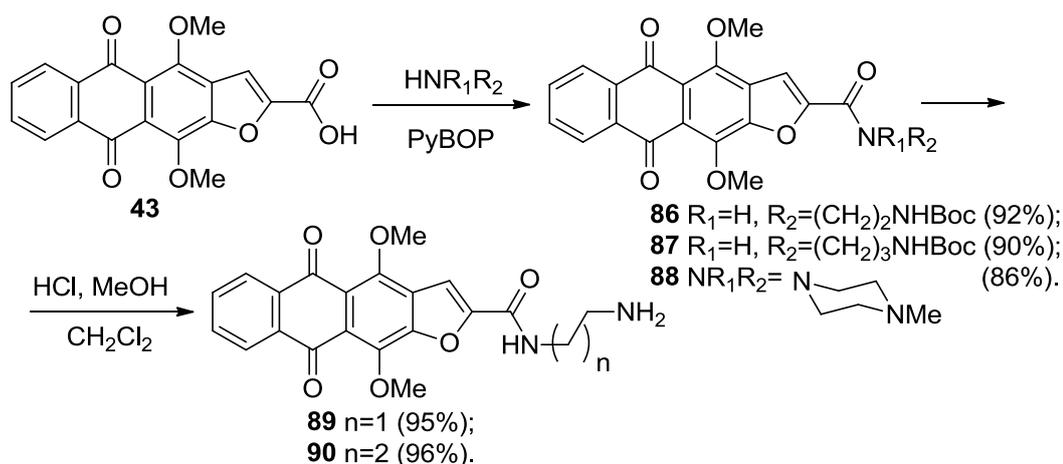


Рисунок 10. Модель связывания бисгуанидина **85** и его аналога, содержащего дополнительную боковую цепь с гуанидиногруппой, с теломерным G-квадруплексом ДНК.

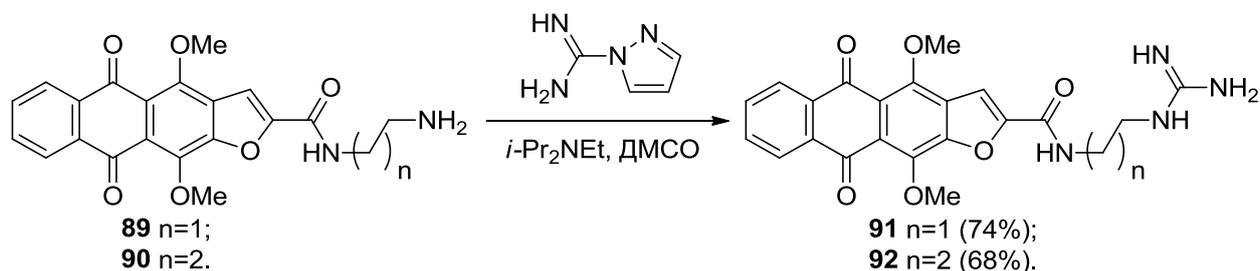
Конденсацией 4,11-диметокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-2-карбоновой кислоты **43** с диаминами в присутствии RuVOP были получены карбоксамиды **86-88** (схема 39). Обработкой соединений **86, 87** насыщенным раствором HCl в MeOH проведено удаление Boc-защитной группы с образованием *N*-(ω -аминоалкил)-4,11-диметокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-2-карбоксамидов **89, 90**. Данные вещества являются ключевыми промежуточными продуктами для дальнейшего синтеза 4,11-диаминопроизводных антрафурандионов, содержащих в положении 2 боковую цепь с дополнительным основным центром.

Схема 39



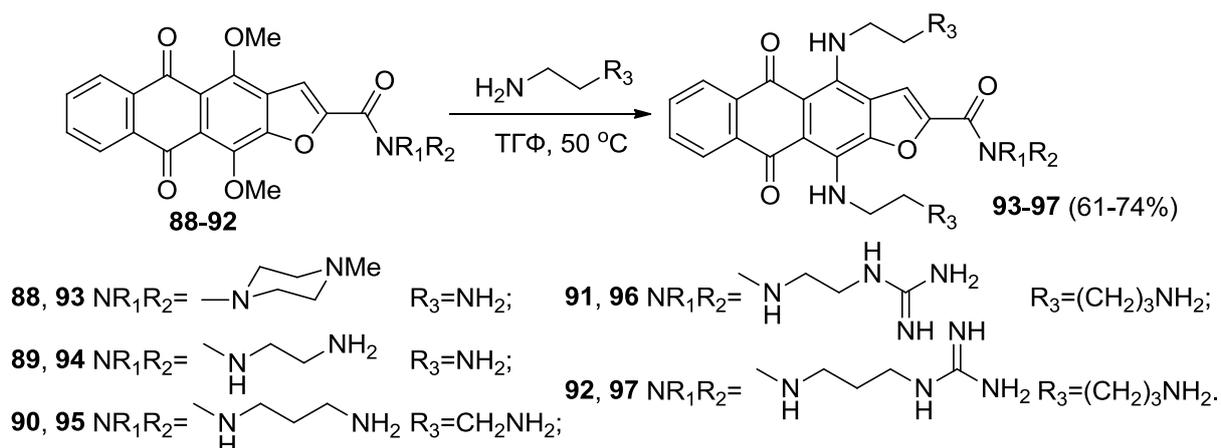
Трансформация терминальной аминогруппы боковой цепи *N*-(ω -аминоалкил)-4,11-диметокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-2-карбоксамидов **89** и **90** в гуанидиногруппу действием пиразол-1-карбоксиминамида в ДМСО дает гуанидинопроизводные **91**, **92** с хорошими выходами (схема 40).

Схема 40



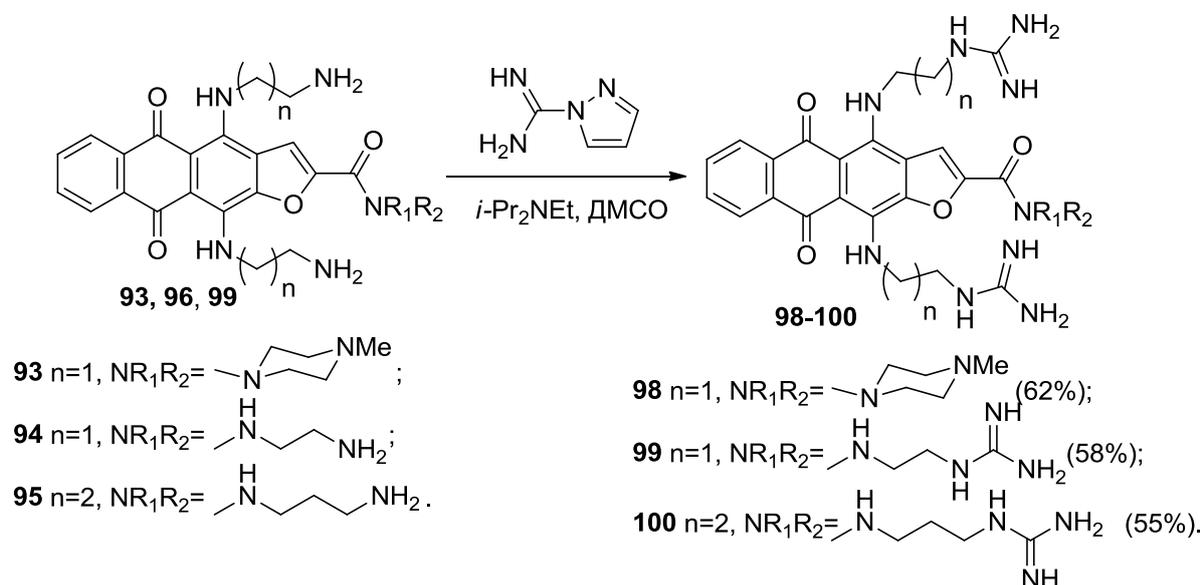
Обработкой антрафурандионов-2-карбоксамидов **88-92** диаминоалканами получена серия производных **93-97** (схема 41), содержащих в положении 2 дополнительную боковую цепь с терминальным основным центром, которая может улучшить параметры связывания с дуплексом и квадруплексом ДНК.

Схема 41



Гуанидированием терминальных аминогрупп карбоксамидов **93-95** обработкой пиразол-1-карбоксиминамидом в ДМСО получены 4,11-бис(гуанидиноалкиламино)антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион-2-карбоксамиды **98-100** с вариацией структуры терминального основного центра в боковой цепи в положении 2 (схема 42).

Схема 42



Спектры электронного поглощения показывают, что замещение метоксигрупп аминами в производном **50** (Рис. 9) приводит к появлению в длинноволновой области двух интенсивных максимумов (560 нм и 605 нм) (Рис. 11). Подобное “двугорбое” поглощение наблюдалось в спектре фуранохинизарина **53** и является типичным для $\pi_1, \pi^* \alpha_1$ -полосы поглощения

4,11-диамино- и 1-амино-4-гидроксиантрахинонов [12]. Сравнение спектров 2-карбоксамидного производного **98** и 2-незамещенного производного **80** демонстрирует небольшое (10-12 нм) гипсохромное смещение полосы поглощения карбоксамида **98**, сравнению со спектром 2-незамещенного производного **80**, что, возможно, объясняется увеличением цепи сопряжения.

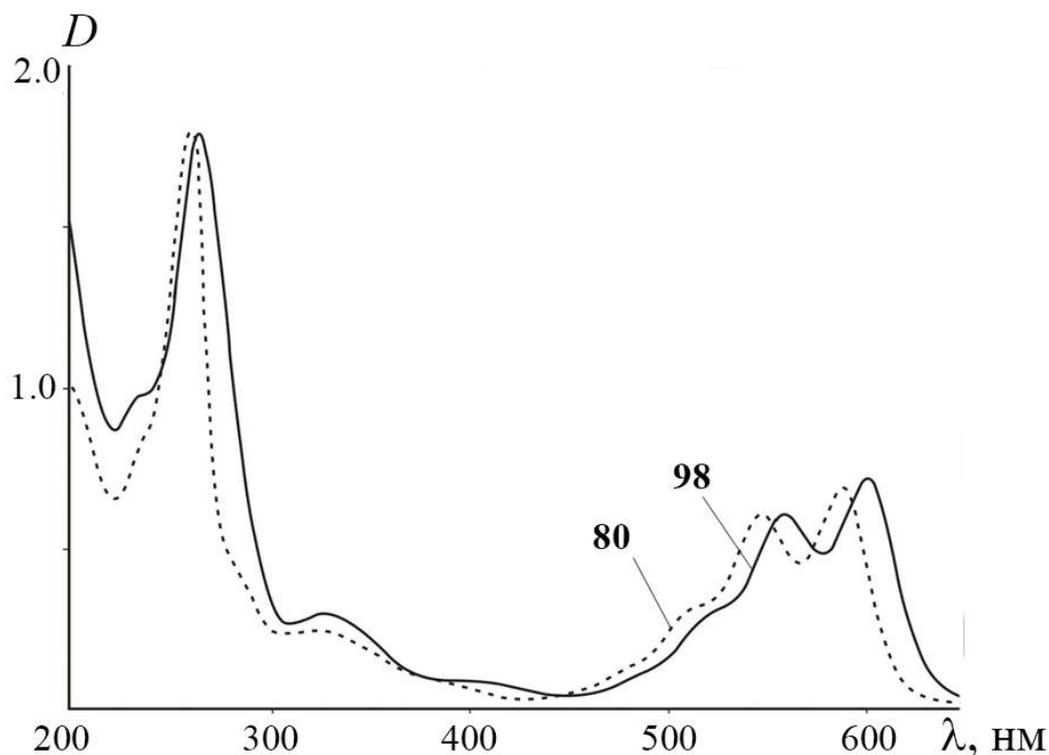


Рисунок 11. Электронные спектры поглощения производных соединений **80**, **98** в этаноле (10^{-5} М).

2.7. Антипролиферативная активность производных антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона

Антипролиферативная активность новых производных антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона исследовалась на линии клеток лейкемии мыши L1210 в Институте медицинских исследований (проф. J. Balzarini, проф. D. Schols, Католический Университет г. Левен, Бельгия). Антипролиферативная активность соединений в отношении клеток промиелоцитарного лейкоза человека K562 и сублинии с множественной лекарственной устойчивостью K562/4 (с гиперэкспрессией Р-гликопротеина) была изучена в Лаборатории механизмов гибели опухолевых клеток НИИ канцерогенеза Российского онкологического научного центра им. Н. Н. Блохина (д.м.н. Штиль А. А., к.б.н. Глазунова В.А., к.х.н. Деженкова Л.Г.).

Сравнение свойств новых 2-незамещенных антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион-3-карбоксамидов и их 2-метильных аналогов показало, что соединения **61-69** блокируют рост опухолевых клеток в интервале от низких микромолярных до субмикромолярных концентраций (Таблица 1). Замена метильной группы в положении 2 на атом Н приводит к незначительному снижению антипролиферативной активности и растворимости обоих стереоизомеров **61, 62** по сравнению с 2-метильным аналогом (**ЛХТА-2034**), при этом (*S*)-изомер **62**, как и в случае 2-метильных производных, оказался в 2-4 раза более активным, чем (*R*)-аналог **61**. Примечательно, что (*R,S*)-амид **65** антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион-3-карбоновой кислоты и 3-аминопиперидина, сконденсированного по первичной аминогруппе, также проявил перспективные цитотоксические свойства, в отличие от его изомера **64**.

Введение в положение 2 трифторметильной группы (соединение **71**) негативно сказывается на цитотоксических свойствах антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион-3-карбоксамидов, однако способствует улучшению растворимости вещества.

Замещение 4,11-гидроксигрупп антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион-3-карбоксамидов на атомы хлора (производное **72**) снижает антипролиферативную активность ($IC_{50} = 1.5-5.3$ мкМ) соединений по сравнению с исходным соединением ЛХТА-2034 (Таблица 1). Алкилирование 4,11-гидроксигрупп с образованием 4,11-диметоксипроизводного антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион-3-карбоксамиды ЛХТА-2034 (соединение **70**) приводит к полной потере способности соединений блокировать рост опухолевых клеток K562 ($IC_{50} > 40$ мкМ). Полученные данные говорят о важности роли гидроксигрупп в 4,11-положениях антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион-3-карбоксамидов в способности соединений связываться с внутриклеточными мишенями, что согласуются с результатами проведенного молекулярного моделирования [21].

Еще одним этапом в проведении SAR-анализа стало исследование роли карбонильной группы карбоксамидного фрагмента антрафуран-3-карбоксамиды ЛХТА-2034. Ранее было показано, что производные 3-аминометил-4,11-дигидроксианфто[2,3-*f*]индол-5,10-диона высокоактивно ингибируют рост опухолевых клеток, включая резистентные линии [112]. Однако установлено, что восстановление карбоксамидной группы ЛХТА-2034 до аминотильной (*R*- и *S*-изомеры **75**, **76**) характеризуется снижением IC_{50} в 5-7 раз в отношении линии L1210 и незначительно сказывается в отношении линии K562 (Таблица 1). Эти данные позволяют сделать вывод о том, что карбоксамидная группа, также как и 4,11-гидроксигруппы, играет существенную роль в связывании с внутриклеточными мишенями и в антипролиферативных свойствах производных антрафуран-3-карбоксамиды.

Обнаружено, что положение фармакофорной группы в гетероциклическом ядре амидов антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион-карбоновых кислот, как и ее строение, имеет принципиальное значение в биологическом потенциале соединений. Перемещение (3-аминопироллидин-1-ил)карбонильной группы из положения 3 в положение 2 гетероцикла (*S*- и *R*-изомеры **77** и **78**)

приводит к сильному снижению растворимости и потере активности в отношении линии клеток L1210. В то же время антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион-2-карбоксамиды **77**, **78** эффективно ($IC_{50} = 0.8-1.1$ мкМ) подавляют рост клеток K562. Исследование цитотоксических свойств карбоксамидов **77**, **78** на дополнительных линиях опухолевых клеток (CEM, HeLa, HCT116) позволили установить преимущественную селективность антипролиферативной активности в отношении миелоидного лейкоза человека (линия K562), что указывает на перспективность дальнейшей разработки на их основе препаратов для лечения гемобластозов.

Таблица 1. Антипролиферативная активность (IC_{50} , μ М) производных 5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-3(2)-карбоксамидов в отношении линий опухолевых клеток L1210, K562 и K562/4.

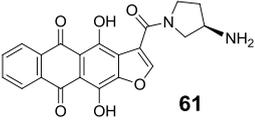
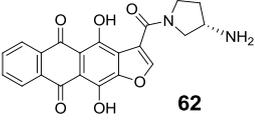
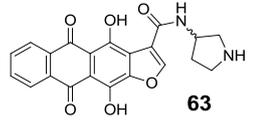
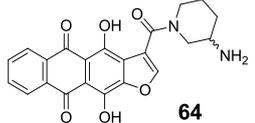
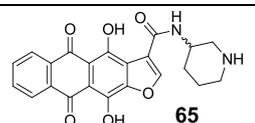
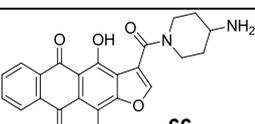
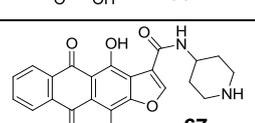
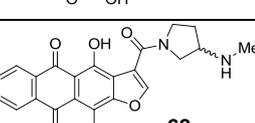
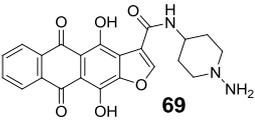
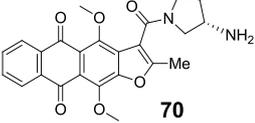
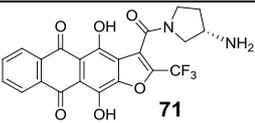
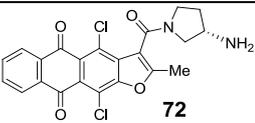
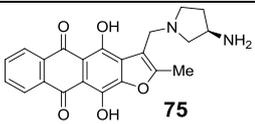
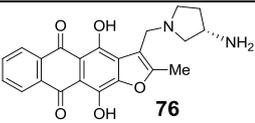
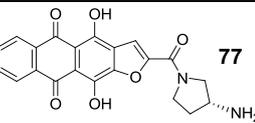
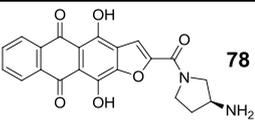
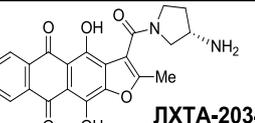
Соединение	L1210	K562	K562/4	RI ^a
 61	2.50 ± 1.21	2.31 ± 0.51	3.70 ± 0.76	1.60
 62	0.67 ± 0.01	1.12 ± 0.22	2.35 ± 0.43	2.10
 63	0.97 ± 0.25	0.90 ± 0.07	4.53 ± 1.31	5.03
 64	2.02 ± 0.59	1.28 ± 0.46	2.55 ± 0.69	1.99
 65	0.69 ± 0.07	0.58 ± 0.13	1.21 ± 0.35	2.09
 66	2.35 ± 0.56	2.30 ± 0.44	9.58 ± 1.63	4.17
 67	0.85 ± 0.42	1.12 ± 0.10	2.54 ± 0.51	2.27
 68	3.51 ± 0.28	2.86 ± 0.62	5.30 ± 0.51	1.85

Таблица 1. Продолжение.

Соединение	L1210	K562	K562/4	RI
 69	1.98 ± 1.21	1.08 ± 0.27	1.49 ± 0.23	1.38
 70	н.д. ^б	28.56 ± 5.13	38.72 ± 7.67	1.36
 71	1.74 ± 0.17	3.55 ± 0.81	2.23 ± 0.15	0.63
 72	1.50 ± 0.82	3.83 ± 0.63	5.32 ± 0.58	1.39
 75	4.33 ± 0.20	1.15 ± 0.35	1.88 ± 0.52	1.63
 76	4.42 ± 0.10	1.28 ± 0.12	1.84 ± 0.52	1.44
 77	>50	1.07 ± 0.27	1.02 ± 0.18	0.95
 78	18.21 ± 1.72	0.77 ± 0.37	0.62 ± 0.12	0.81
 ЛХТА-2034	0.60 ± 0.58	0.89 ± 0.09	1.37 ± 0.20	1.54
Dox	0.37 ± 0.07	0.12 ± 0.03	9.75 ± 0.92	81.25

^a RI, индекс резистентности = $IC_{50}(K562/4) / IC_{50}(K562)$;

^б н.д., нет данных.

Новые производные 4,11-диаминоантра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона **79-84** обладают высокой антипролиферативной активностью для всех тестируемых клеточных культур, а соединения **79-82** превосходят препарат сравнения – доксорубин (**Dox**, $IC_{50} = 0.37 \pm 0.07$ мкМ) (Таблица 2) [117]. Показано, что 4,11-диаминоантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионы **79-82**, не содержащие заместитель в положении 2 гетероцикла, обладают большей антипролиферативной

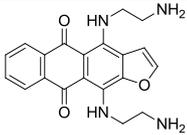
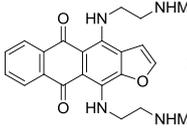
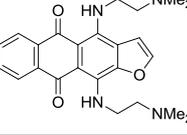
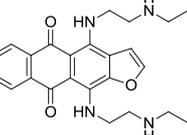
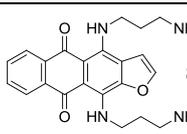
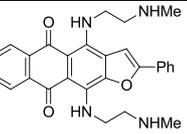
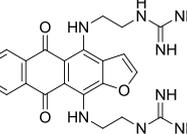
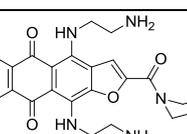
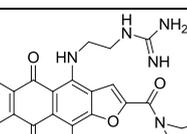
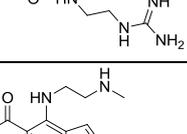
активностью, чем 2-замещенные аналоги (например, соединение **ЛХТА-1407** [16], Таблица 2). Наиболее активным соединением является антрафурандион **80**, содержащий остатки *N*-метилэтилендиамина боковых цепях ($IC_{50} = 0.10 \pm 0.02$ мкМ).

Увеличение длины боковых цепей (производное **83**), как и введение в положение 2 гетероцикла фенильного заместителя (производное **84**) или карбоксамидной группы, содержащей дополнительную боковую цепь с терминальной аминогруппой (соединения **88** и **89**), приводит к снижению антипролиферативной активности ($IC_{50} = 0.73\text{--}3.12$ мкМ) по сравнению с 2-незамещенными соединениями **79-82** и 2-метильным аналогом (Таблица 2).

Модификация 4,11-бис(аминоэтиламино)-фрагментов в боковых цепях на 4,11-бис(гуанидиноэтиламино)-остатки также снижает антипролиферативную активность антрафурандионов **85**, **93**. Однако следует отметить, что 2-незамещенный 4,11-бис(2-гуанидиноэтиламино)антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион **85** превосходит по активности ранее описанный 2-метильный аналог (**ЛХТА-1816**) в 100 раз для культуры клеток L1210.

Изучение влияния новых антрафурандионов на резистентные клетки K562/4 показало, что и производные антрафурандион-3-карбоксамида и 4,11-аминоантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионы ингибируют пролиферацию данной линии. При этом обнаружено, что структура боковых групп 4,11-аминоантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов является критичной для преодоления Pgp-обусловленной лекарственной устойчивости. Так, в серии 4,11-диаминопроизводных **79-82** соединение **82**, содержащее в качестве боковых цепей 2-(2-гидроксиэтиламино)этиламиногруппы оказалось значительно менее активно в отношении клеток K562/4 ($RI=89$), чем соединения **79-81** с терминальными amino-, метиламино- и диметиламиногруппами, соответственно (Таблица 2).

Таблица 2. Антипролиферативная активность (IC_{50} , μM) производных 4,11-диаминоантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов в отношении линий опухолевых клеток L1210, K562 и K562/4.

Соединение	L1210	K562	K562/4	RI
 79	0.30 ± 0.11	0.11 ± 0.04	0.15 ± 0.05	1.36
 80	0.10 ± 0.02	0.21 ± 0.06	0.15 ± 0.02	0.71
 81	0.23 ± 0.09	0.12 ± 0.03	0.21 ± 0.06	1.75
 82	0.14 ± 0.02	0.11 ± 0.08	9.80 ± 2.00	89.09
 83	0.73 ± 0.05	4.26 ± 0.72	11.17 ± 2.03	2.62
 84	3.12 ± 0.47	2.20 ± 0.23	1.47 ± 0.32	0.67
 85	5.54 ± 1.21	1.65 ± 0.54	6.53 ± 1.71	3.98
 94	26.12 ± 2.20	25.17 ± 2.07	>100	>4
 98	79.92 ± 4.13	49.46 ± 4.21	>100	>2
 LXTA-1407	0.15 ± 0.01	0.12 ± 0.04	4.26 ± 0.33	35.50
Dox	0.37 ± 0.07	0.12 ± 0.03	9.75 ± 0.92	81.25

Важно отметить, что 4,11-аминоантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионы **79-81** значительно превосходят препарат сравнения доксорубицин в отношении резистентных клеток K562/4. Тестирование наиболее активного производного **80** в серии 2-незамещенных 4,11-аминоантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов **79-81** на клетках карциномы кишечника НСТ116 и ее сублинии с НСТ116-p53ko с делецией гена p53 показало его высокую активность. Сравнение индексов резистентности 4,11-аминоантра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона **80** и 2-метильного аналога ЛХТА-1407 свидетельствует о том, что отсутствие заместителя в гетероцикле приводит к небольшому увеличению антипролиферативной активности в отношении резистентных клеток НСТ116-p53ko. Таким образом, соединение **80** высокоактивно блокирует рост линий клеток K562/4 и НСТ116-p53ko, механизмы лекарственной устойчивости которых являются наиболее важными причинами снижения активности химиотерапевтических агентов [118].

2.8. Действие производных антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона на внутриклеточные мишени

Основным механизмом противоопухолевой активности производных антрахинона является их интеркаляция в ДНК и последующее ингибирование ряда ферментов, приводящие к индукции апоптоза [119, 120]. Показано, что ряд арен/гетаренантрахинонов с высокой аффинностью связывается как с двухцепочечной (дуплекс), так и с четырехцепочечной (квадруплекс) молекулой ДНК [43, 121, 122]. Поэтому были определены (к.б.н Д.Н. Калюжный, Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН) параметры связывания новых антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов с различной топологии ДНК.

Связывание производного **80**, проявляющего самые высокие антипролиферативные свойства, с двухцепочечной тимусной ДНК было исследовано методом спектрометрического титрования. На рисунке 12 видно, что увеличение концентрации ДНК приводит батохромному смещению кривой

поглощения и падению ее интенсивности, которые говорят об образовании комплекса ДНК-лиганд. С помощью модифицированных уравнений МакГи и фон Хиппеля определены константа связывания ($K_a=2.5 \pm 0.2 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$) и число пар оснований, приходящихся на одну молекулу лиганда ($L=3.0 \pm 0.1 \text{ bp}$). Таким образом, тестирование показало, что новый антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион **80** обладает несколько большей константой связывания с дуплексом ДНК, чем такие противоопухолевые производные антрацен-9,10-диона, как доксорубицин и митоксантрон ($K_a=2.0$ and $1.0 \times 10^6 \text{ M}^{-1}$, соответственно) [123, 124].

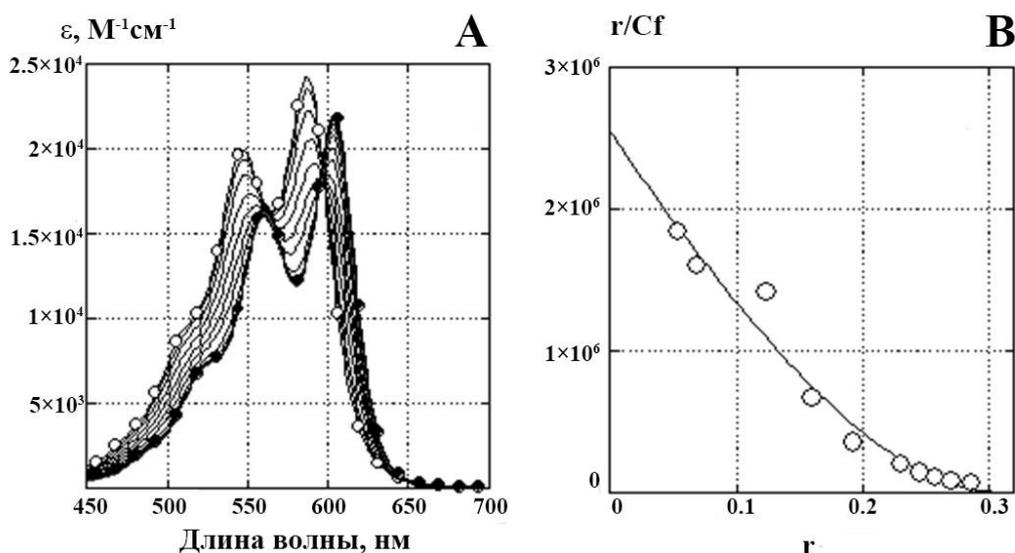


Рисунок 12. А - Изменения в спектре поглощения производного **80** ($5 \mu\text{M}$) в зависимости от концентрации ДНК. В – Изотерма связывания соединения **80** с ДНК в координатах Стэтчарда.

Гетероаренантрацендионы, замещенные по 4 и 11 положениям заместителями, содержащими терминальные группы с делокализованными основными центрами (например, **ЛХТА-1581**), имеют высокое сродство к теломерным G-квруплексным структурам ДНК [43, 121]. Поэтому была исследована способность новых лигандов на основе производных 4,11-диаминоантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион-2-карбоксамидов стабилизировать теломерный G-квруплекс, а также методом FRET-плавления [125, 126] оценена селективность связывания по сравнению с двутиковой ДНК.

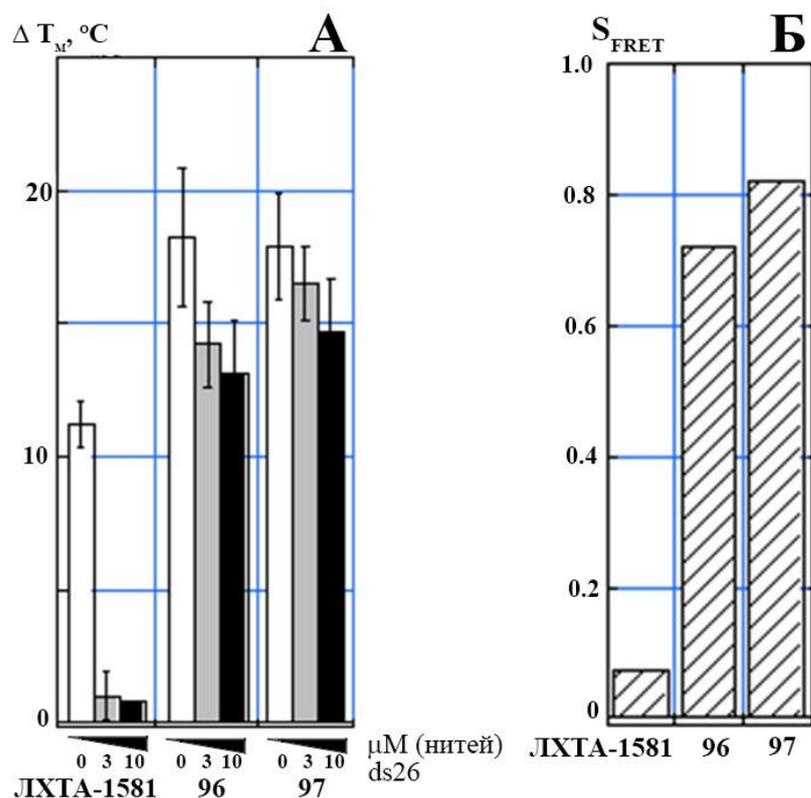


Рисунок 13. (А) Величины стабилизации квадруплекса ΔT_m для лигандов **ЛХТА-1581**, **96** и **97**, определенные методом FRET-плавления. (Б) Количественная оценка селективности связывания S_{FRET} , рассчитанная по отношению констант связывания лигандов **ЛХТА-1581**, **96** и **97** с квадруплексом и дуплексом.

Установлено, что введение в положение 2 дополнительной боковой цепи с терминальной гуанидиногруппой и замена терминальных 4,11-бис(2-гуанидиноэтиламино)групп лиганда **ЛХТА-1581** на 4,11-бис(5-аминопентиламино)группы (соединения **96**, **97**) вызывает существенный рост аффинности лиганда к G-квадруплексной структуре ДНК, о чем свидетельствует значительное увеличение стабилизационного сдвига $TelQ_{K+}$ (почти в два раза) по сравнению с **ЛХТА-1581** (Рис. 13). С другой стороны проведенные модификации лиганда **ЛХТА-1581** привели существенному увеличению селективности связывания новых лигандов **96**, **97** с квадруплексом по сравнению с дуплексом ДНК, сохранив высокие константы связывания с $TelQ_{K+}$ ($K_{b\ TelQ} \sim 10^7 \text{ M}^{-1}$) (Рис. 13). Таким образом, параметры аффинности для новых производных 4,11-диаминоантра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона-2-карбоксамид

96, 97 находятся на уровне лучших из описанных ранее G-квадруплексных лигандов [127, 128].

Ранее было также показано, что ряд арен/гетаренантрахинонов эффективно блокирует работу топоизомераз 1 и 2 (топо 1 и 2) [16, 18, 129]. Поэтому нами была изучена аффинность антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов к ДНК и их способность модулировать активность топо 1 и топо 2. В Лаборатории механизмов гибели опухолевых клеток НИИ канцерогенеза Российского онкологического научного центра им. Н. Н. Блохина (к.х.н. Деженкова Л.Г.) была исследована способность антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов **80, 85, 93, 98** ингибировать топо 1-опосредованную релаксацию суперскрученной кольцевой формы плазмидной ДНК (pBR322). (Рис. 14). В качестве препаратов сравнения были использованы полученные ранее бис(гуанидино)производные антрафурандиона ЛХТА-1816 и антрадиофендиона ЛХТА-1581, показавшие наибольшую активность [16, 18].

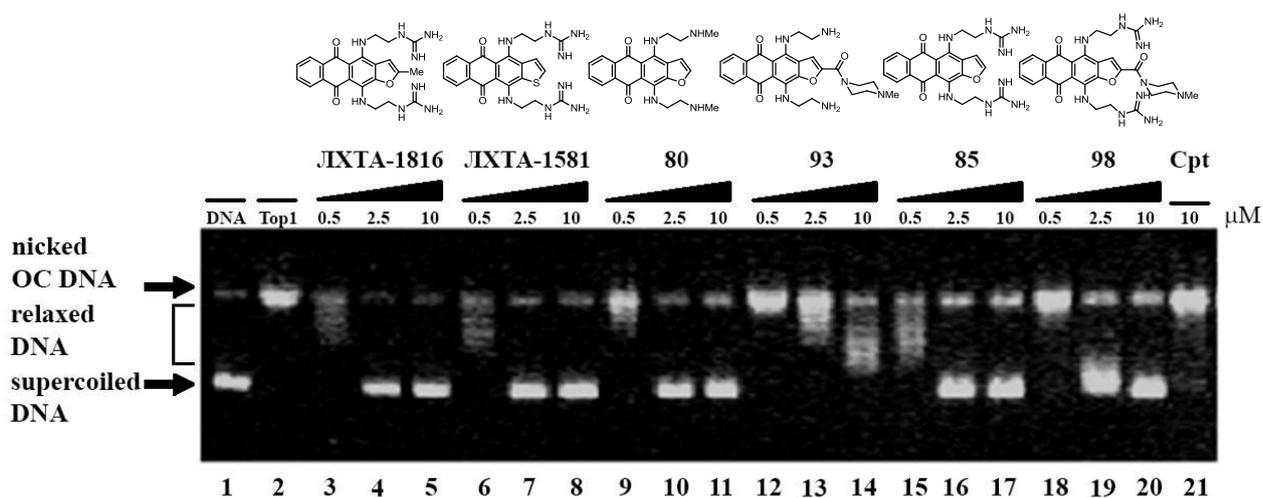


Рисунок 14. Электрофоретическая подвижность суперскрученной ДНК после топо 1-опосредованной релаксации в присутствии/отсутствии антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов **80, 93, 85, 98** и соединений сравнения ЛХТА-1816, ЛХТА-1581, камптотецина (Cpt). Линия 1: суперскрученная форма плазмиды (pBR322); линия 2: плаزمиды, обработанная топо 1; линии 3-20: плазмиды с топо 1 в присутствии 0.5, 2.5, 10 μM соединений ЛХТА-1816 (3-5), ЛХТА-1581 (6-8), **80** (9-11), **93** (12-14), **85** (15-17), **98** (18-20) и Cpt (21).

Результаты показывают, что способность 2-незамещенных метиламино- и бисгуанидинопроизводных **80**, **85** ингибировать активность топо 1 близка к активности препаратов сравнения **ЛХТА-1816**, **ЛХТА-1581**. Введение в боковые цепи гуанидиногрупп, по-видимому, приводит к большей стабилизации комплекса ДНК-лиганд-топо 1. Так, диаминопроизводное **93** в концентрации 10 мкМ лишь частично ингибирует действие топо 1, в то время как его бисгуанидинопроизводное **98** практически полностью блокирует действие фермента уже в концентрации 2.5 мкМ. Введение карбоксамидной группы, содержащей дополнительную боковую цепь с терминальной аминогруппой, в положение 2 производных 4,11-диаминоантра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона (соединение **98**) снижает активность по сравнению с 2-метильным **ЛХТА-1816** и 2-незамещенным производным **85**.

Влияние стереоизомеров антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион-3-карбоксамида **61**, **62** на релаксацию плазмидной ДНК (pBR322) топо 1 было изучено в сравнении с ранее полученным 2-метильным аналогом **ЛХТА-2034** [20, 21]. Обнаружено, что карбоксамиды **61**, **62** уступают в способности ингибировать активность топо 1 4,11-диаминоантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионам. Так, 4,11-диаминоантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионы **80**, **85** полностью подавляют активность фермента в концентрации 2.5 мкМ (Рис. 15), в то время как антрафурандион-3-карбоксамиды **61**, **62** полностью блокируют топо 1 в концентрации 25 мкМ. Замена метильной группы в положении 2 фуранового ядра на атом водорода приводит к небольшому повышению ингибирующей способности стереоизомеров **61**, **62** по сравнению с 2-метильными аналогом **ЛХТА-2034**. При этом *S*-изомер **62** обладает большей ингибирующей способностью, чем *R*-изомер **61**, что коррелирует с антипролиферативной активностью этих соединений.

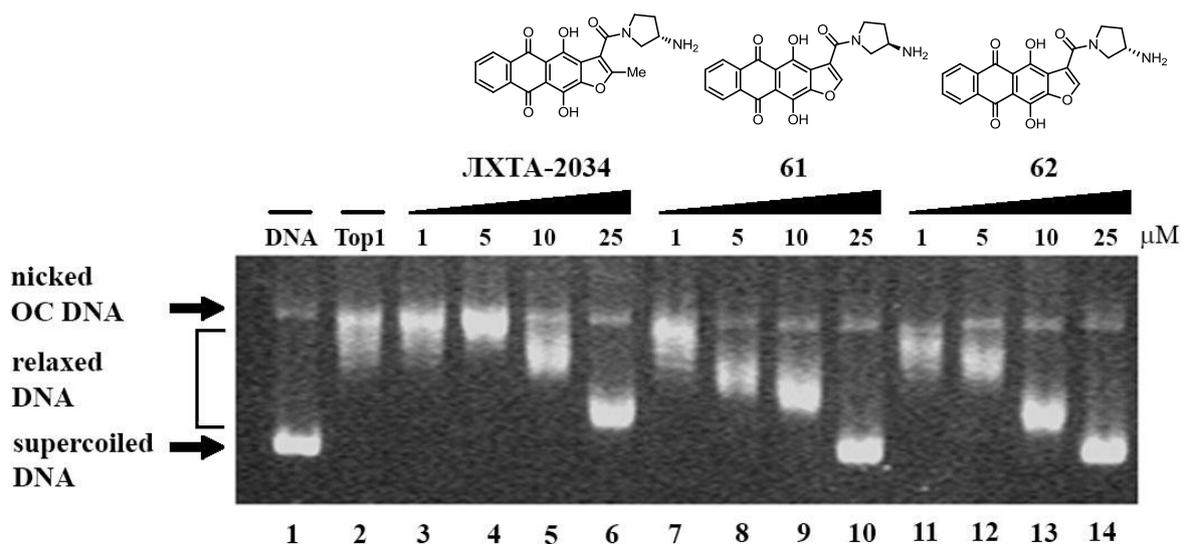


Рисунок 15. Электрофоретическая подвижность суперскрученной ДНК после топо 1-опосредованной релаксации в присутствии/отсутствии антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов **61**, **62** и соединения сравнения ЛХТА-2034. Линия 1: суперскрученная форма плазмиды (pBR322); линия 2: плазида, обработанная топо 1; линии 3-20: плазида с топо 1 в присутствии 1, 5, 10, 25 μM соединения ЛХТА-2034 (3-6), **61** (7-10), **62** (11-14).

Для наиболее активных в отношении топо 1 4,11-диаминоантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов **80**, **85** была изучена способность блокировать работу топо 2. Тестирование показало, что 4,11-бис((2-метиламино)этиламино)производное **80** обладает более высокой ингибирующей активностью, чем 4,11-бисгуанидин **85** (Рис. 16). Таким образом, для производных этого типа характерно двойное ингибирование ферментов топо 1 и топо 2, которое может приводить к повреждению ДНК в различных сайтах и последующей активации механизмов гибели опухолевых клеток.

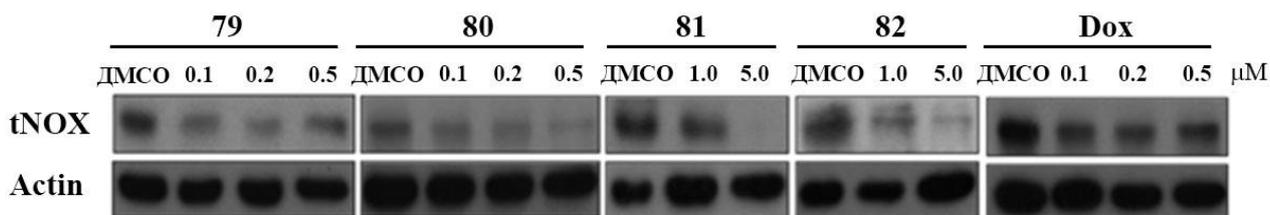


Рисунок 17. Влияние антрафуранов **79-82** и доксорубина (**Dox**) на уровень экспрессии белка tNOX клеток AGS через 24 ч после обработки соединениями. β -Актин использован в качестве внешнего стандарта.

Поскольку 4,11-диаминоантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионы **79-82** влияют на соотношение NAD^+/NADH , было изучено действие этих соединений на NAD-зависимую деацетилазу Sirtuin 1 (Sirt1), которая также является потенциальной мишенью противоопухолевой терапии [133]. Ингибирование Sirt1 приводит к увеличению ацелирования основного опухолевого супрессора – белка p53 и дальнейшей активации апоптоза клеток лейкемии [134]. Тестирование показало, что 2-незамещенные 4,11-диаминоантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионы **79**, **80**, **82** эффективно снижают деацетилазную активность Sirt1 в концентрации 5 μM (Рис. 18). С другой стороны, наблюдается рост уровня ацелированного белка Ac-p53. Для наиболее активного соединения **80** определена *in vitro* величина ингибирования IC_{50} фермента Sirt1, равная $3.9 \pm 1.1 \mu\text{M}$, в то время как для хорошо изученного ингибитора Sirt1 – Сиртинола величина IC_{50} составила $44.9 \pm 8.9 \mu\text{M}$ (Рис. 19).

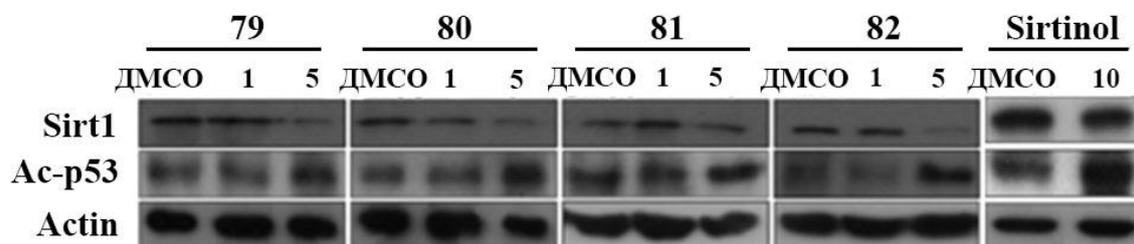


Рисунок 18. Влияние антрафуранов **79-82** и соединения сравнения Sirtinol на уровень экспрессии белков Sirt1 и Ac-p53 клеток AGS через 24 ч после обработки соединениями. β -Актин использован в качестве внешнего стандарта.

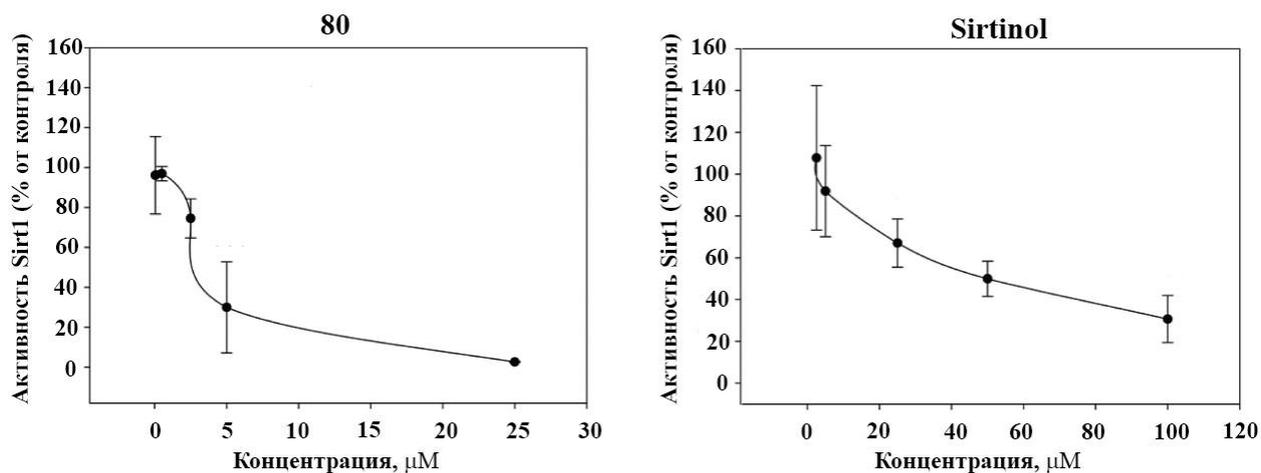


Рисунок 19. Ингибирование деацетилазной активности *in vitro* Sirt1 антрафурандионом **80** и соединением сравнения Sirtinol.

Таким образом, впервые показано, что антипролиферативная активность производных 4,11-диаминоантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов связана с воздействием на опухоль-ассоциированную NADH оксидазу (tNOX) и NAD-зависимую деацетилазу Sirtuin 1 и последующим увеличением уровня ацелирования белка p53 и апоптозом опухолевых клеток.

ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометре Varian VXR-400 в CDCl_3 , $\text{DMCO-}d_6$ или D_2O , внутренний стандарт ТМС. Отнесения сигналов в спектрах ЯМР ^{13}C проводились с помощью метода АРТ (Attached Proton Test). Масс-спектры высокого разрешения ESI зарегистрированы на спектрометре micrOTOF-Q II (Bruker Daltonics GmbH). Точность измерений 0.25-0.38 ppm в интервале масс 118.086255-2721.894829. Растворы образцов (0.1 мг/мл) в смеси ацетонитрил – HCOOH (2000:1) прямо вводили в ESI-источник. Положительно и отрицательно заряженные ионы детектировали в следующих условиях: напряжение на капилляре 4 kV, давление азота в небулайзере 0.4 Бар, скорость потока осушающего газа 4 л/мин и температура источника 180 °С. ЭСП записаны на спектрометре Hitachi-U2000 в этаноле. ИК-спектры получены на спектрометре Nicolet-iS10 Fourier transform (Thermo scientific, USA) с DTGS-детектором, сплиттером из KBr и модулем Smart Performer с ZnSe-кристаллом (ATR). Запись велась в интервале 3000-650 cm^{-1} . Для обработки использовался программный пакет OMNIC-7.0. Контроль над ходом реакций и чистотой соединений проводили методом ТСХ на пластинах Silufol и Silica Gel 60 F₂₅₄ (Merck). Препаративную хроматографию соединений проводили на силикагеле марки Merck 60 (SiO_2) и нейтральном оксиде алюминия марки Merck 90 (Al_2O_3). Анализ методом ВЭЖХ проводили на хроматографе Shimadzu LC-20 AD, колонка Kromasil-100-5-мкм C-18 колонка (4.6×250 мм), LW=260 нм, используя систему 1 (элюент: А – H_3PO_4 (0.01 М) pH=2.6, В – MeCN; градиент В 10/50%, 20 мин) или систему 2 (элюент: А – H_3PO_4 (0.01 М) pH=2.6, В – MeCN; градиент В 20/50% (20 мин)).

Ингибирование топоизомераз 1 и 2 определяли в реакции релаксации суперскрученной ДНК (плазмида pBR₃₂₂, Fermentas, Литва, Promega, USA) по описанной методике [117]. Цитотоксичность соединений определяли в МТТ-тесте [117] на линиях клеток лейкемии мыши L1210, линии миелоидного

лейкоза человека K562 и ее сублинии с МЛУ K562/4, обусловленной экспрессией P-gr. Параметры связывания с молекулой тимусной ДНК были исследованы методом спектрометрического титрования [117]. Влияние веществ на уровень экспрессии и работу белков Sirt1 и tNOX изучали по методам [117]. Построение 3D модели и расчет параметров связывания лигандов с G-квадруплексом ДНК был выполнен по методу [126], используя программный пакет SYBYL X1.2 (Tripos Inc., St. Louis, MI). Тестирование аффинности к теломерному G-квадруплексу проведено методом FRET-плавления [135]. Количественная оценка селективности связывания проведена по отношению констант связывания лигандов с квадруплексом и дуплексом ($K_{b\ TelQ}/K_{b\ ds26}$, оценка по формулам из [125]).

2-Гидрокси-1,4-диметокси-3-формилантрахинон (2). Смесь NaH (0.40 г, 10.0 ммоль, 60% суспензия в вазелиновом масле) и оксима бензальдегида (1.40 г, 11.0 ммоль) в ДМАА (20 мл) выдерживают при перемешивании при 30-35 °С в токе аргона 30 минут. Растворяют альдегид **1** (1.00 г, 3.0 ммоль) в ДМАА (50 мл), раствор охлаждают в ледяной бане и прибавляют по каплям к перемешиваемому раствору оксима при 0-5 °С. После внесения альдегида **1** реакцию смесь выдерживают при перемешивании 30 мин при 30-40 °С в атмосфере аргона. Реакционную массу охлаждают и осторожно при перемешивании выливают в смесь льда и 5 мл концентрированной соляной кислоты. Продукт экстрагируют этилацетатом (2×40 мл), экстракт промывают водой (2×20 мл), сушат над MgSO₄ и упаривают в вакууме. Остаток перекристаллизовывают из толуола. Выход 0.80 г (77%), оранжевые кристаллы. Т. пл. 192-194 °С (разл.). УФ спектр (EtOH) λ, (нм), lg(ε): 260 (4.61); 390 (3.65). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д., J (Гц): 12.59 (1H, с, OH); 10.46 (1H, с, CHO); 8.21-8.18 (2H, м, H-5,8); 7.77-7.75 (2H, м, H-6,7); 4.12 (3H, с, OCH₃); 4.07 (3H, с, O CH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₁₇H₁₃O₆ [M+H]⁺: 313.0707; найдено: 313.0717.

Этиловый эфир 2-(1,4-диметокси-5,10-диоксо-2-илокси-3-формилантрацен)уксусной кислоты (3). 2-Гидрокси-1,4-диметокси-3-формилантрахинон (**2**, 0.1 г, 0.30 ммоль) растворяют в ДМАА (2.0 мл), прибавляют этиловый эфир бромуксусной кислоты (0.2 мл, 1.6 ммоль), безводный поташ (0.70 г, 5.0 ммоль) и безводный иодид натрия (15 мг, 0.10 ммоль). Полученную темно-красную смесь перемешивают 2.5 ч при 80 °С в токе аргона. Реакционную массу выливают в воду и при перемешивании осторожно нейтрализуют 10 %-ным раствором соляной кислоты. Продукт экстрагируют этилацетатом (2×20 мл), экстракт промывают водой (2×10 мл), сушат над MgSO₄ и упаривают в вакууме. Остаток очищают хроматографически (Al₂O₃, толуол - диэтиловый эфир, 10:0→3:1). Выход 0.11 г (86%), оранжевое медленно кристаллизующееся масло. Т. пл. 82-84 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д., J (Гц): 10.54 (1H, с, CHO); 8.17-8.14 (2H, м, H-5,8); 7.78-7.76 (2H, м, H-6,7); 4.97 (2H, с, CH₂); 4.24 (2H, кв, J=7.1, CH₂); 4.04 (3H, с, OCH₃); 3.99 (3H, с, OCH₃); 1.28 (3H, т, J=7.1, CH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₁H₁₉O₈: 399.1074 [M+H]⁺; найдено: 399.1055.

трет-Бутиловый эфир 2-(1,4-диметокси-5,10-диоксо-2-илокси-3-формилантрацен)уксусной кислоты (4). Соединение **4** синтезировано из 1,4-диметокси-2-гидрокси-3-формилантрахинона (**2**) и трет-бутилового эфира 2-бромуксусной кислоты, аналогично соединению **3**. Выход 89%, оранжевое медленно кристаллизующееся масло. Т. пл. 65-67 °С (разл.). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д., J (Гц): 10.53 (1H, с, CHO); 8.18-8.16 (2H, м, H-5,8); 7.76-7.73 (2H, м, H-6,9); 4.84 (2H, с, CH₂); 4.02 (3H, с, OCH₃); 3.96 (3H, с, OCH₃); 1.44 (9H, с, C(CH₃)₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₃H₂₃O₈ [M+H]⁺: 427.1387; найдено: 427.1343.

Этиловый эфир 4,11-диметокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-2-карбоновой кислоты (5). К раствору этилового эфира **3** (0.1 г, 0.25 ммоль) в

толуоле (5.0 мл) прибавляют 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (0.4 мл, 0.50 ммоль) и кипятят смесь в токе аргона 1 ч. Реакционную смесь охлаждают, разбавляют этилацетатом (25 мл) и промывают 5 %-ным раствором соляной кислоты, водой (2×20 мл), сушат над MgSO₄ и упаривают в вакууме. Остаток очищают хроматографически (Al₂O₃, толуол – диэтиловый эфир, 10:0→3:1) и перекристаллизовывают из *n*-гексана. Выход 32 мг (34%), желтые кристаллы. Т. пл. 190-192 °С (разл.). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д., *J* (Гц): 8.19-8.17 (2H, м, H-6,9); 7.77 (1H, с, H-3); 7.73-7.71 (2H, м, H-7,8); 4.97 (2H, с, CH₂); 4.47 (2H, кв, *J*=7.1, CH₂); 4.32 (3H, с, OCH₃); 4.17 (3H, с, OCH₃); 1.46 (3H, т, *J*=7.1, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 182.91 (C=O); 182.54 (C=O); 158.18 (O-C=O); 152.08²; 151.26; 148.10; 143.68; 134.49; 134.26; 127.75; 124.18; 121.41; 133.49 (2CH); 126.53 (2CH); 112.40 (CH); 62.11 (CH₂); 62.38 (OCH₃); 62.05 (OCH₃); 14.22 (CH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₁H₁₇O₇ [M+H]⁺: 381.0969; найдено: 381.0996.

***трет*-Бутиловый эфир 4,11-диметокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-2-карбоновой кислоты (6).** Соединение **6** синтезировано из *трет*-бутилового эфира **4**, аналогично соединению **5**. Выход 37%, желтые кристаллы. Т. пл. 120-122 °С (разл.). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д., *J* (Гц): 8.21-8.19 (2H, м, H-6,9); 7.75-7.73 (2H, м, H-7,8); 7.64 (1H, с, H-3); 4.32 (3H, с, OCH₃); 4.14 (3H, с, OCH₃); 1.63 (9H, с, C(CH₃)₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₃H₂₁O₇ [M+H]⁺: 409.1282; найдено: 409.1303.

***Трет*-бутиловый эфир 4,11-дигидрокси-5,10-диоксо-2-метилантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты (9).** Метод А. Смесь 2,3-дихлорхинизарина (**7**, 2.50 г, 8.0 ммоль) и *трет*-бутилового эфира ацетоуксусной кислоты (4.5 мл, 27.0 ммоль) в ДМСО (120 мл) нагревают до 60 °С, после чего при этой

² Здесь и далее в спектрах ЯМР ¹³C все сигналы без отнесений принадлежат четвертичным атомам углерода.

температуре к перемешиваемой смеси осторожно прибавляют измельченный безводный K_2CO_3 (3.50 г, 25.0 ммоль). После внесения основания смесь нагревают до 125 °С и выдерживают, перемешивая 20 мин при этой температуре. Реакционную массу охлаждают и при перемешивании осторожно выливают в смесь воды (400 мл) и конц. соляной кислоты (4.5 мл). Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой (2×200 мл), этанолом (30 мл) и сушат. Осадок растворяют в кипящем хлорбензоле (200 мл) и фильтруют горячий раствор через пористый фильтр со слоем силикагеля (30 г). Фильтр с силикагелем промывают горячей смесью толуол – хлорбензол – этилацетат (3×150 мл, 3:1:1). Объединенный фильтрат упаривают в вакууме и остаток кристаллизуют из хлорбензола (60 мл). Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают смесью *n*-гексан – диэтиловый эфир (2×50 мл, 5:1) и сушат на воздухе. Выход 1.80 г (57%), оранжевые кристаллы. Т. пл. 236–238 °С. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м. д., J (Гц): 14.53 (1H, с, OH); 13.87 (1H, с, OH); 8.37–8.34 (2H, м, H-6,9); 7.81–7.78 (2H, м, H-6,7); 2.75 (3H, с, CH_3); 1.65 (9H, с, $C(CH_3)_3$). HRMS (ESI) вычислено для $C_{22}H_{19}O_7$ $[M+H]^+$: 395.1133; найдено: 395.1125.

Метод Б. Смесь 2,3-дибромхинизарина (**8**, 6.40 г, 16.0 ммоль) и *трет*-бутилового эфира ацетоуксусной кислоты (9 мл, 54.0 ммоль) в ДМСО (120 мл) нагревают до 120 °С, после чего при этой температуре к перемешиваемой смеси осторожно прибавляют измельченный безводный K_2CO_3 (7.00 г, 50.0 ммоль). После внесения основания смесь нагревают до 125 °С и выдерживают, перемешивая 15 мин при этой температуре. Реакционную массу охлаждают и выделяют продукт по методу А. Выход продукта **9** 4.42 г (70%). Т.пл. и спектральные характеристики полученного продукта идентичны описанным в методе А.

2,3-Дибром-1,4-диметоксиантрацен-9,10-дион (10). Смесь 2,3-дибромхинизарина (**8**, 2.00 г, 5.0 ммоль [74]), MeI (1.6 мл, 25.0 ммоль) и

безводного K_2CO_3 (3.46 г, 25.0 ммоль) в ДМАА (60 мл) перемешивают при 40 °С в течение 6 ч. Реакционную смесь выливают в воду и добавляют 5%-й водный раствор HCl до pH 5. Выпавший осадок отфильтровывают, тщательно промывают водой (3×30) мл, и сушат. Остаток перекристаллизовывают из смеси PhMe-гексан, 5:1. Выход 1.81 г (85%), жёлтые кристаллы. Т. пл. 231-233 °С. УФ спектр (EtOH) λ , (нм), lg(ϵ): 271 (4.62); 361 (3.89). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д., J (Гц): 8.18-8.16 (2H, м, H-5,8); 7.77-7.75 (2H, м, H-6,7); 4.00 (6H, с, 2OCH₃). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 181.8 (C=O); 154.8 (C-O); 134.0 (CH); 133.7; 131.9; 126.8 (CH); 126.7; 62.1 (OCH₃). HRMS (ESI) вычислено для $C_{16}H_{11}Br_2O_4$ [M+H]⁺: 424.9019; найдено: 424.9018.

Этиловый эфир 2-метил-4,11-диметокси-5,10-диоксо-5,10-дигидроантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты (11). Смесь 2,3-дибром-1,4-диметоксиантрахинона (**10**, 0.20 г, 0.45 ммоль), безводного K_2CO_3 (0.13 г, 0.90 ммоль) и ацетоуксусного эфира (0.12 мл, 0.90 ммоль) в ДМСО (5 мл) перемешивают при 110 °С в течение 15 мин. Реакционную смесь выливают в воду, добавляют 5%-й водный раствор HCl до pH=6, экстрагируют продукт теплым толуолом (50 мл), экстракт промывают H₂O (2×30 мл), сушат над $MgSO_4$ и упаривают. Остаток очищают колоночной хроматографией (элюент PhMe-EtOAc, 10:0→6:1) и перекристаллизовывают из смеси PhMe-гексан, 3:1. Выход 128 мг (72%), жёлтые кристаллы. Т. пл. 110-112 °С (т. пл. 110-112 °С (PhMe) [41]). HRMS (ESI) вычислено для $C_{22}H_{19}O_7$ [M+H]⁺: 395.1125; найдено 395.1104.

Этиловый эфир 4,11-диметокси-5,10-диоксо-2-фенил-5,10-дигидроантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты (12) синтезируют из 2,3-дибром-1,4-диметоксиантрахинона (**10**) и этилбензоилацетата аналогично соединению **11**. Выход 82 мг (40%), жёлтые кристаллы. Т. пл. 184-186 °С. ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д., J (Гц): 8.21-8.18 (2H, м, H-6,9); 7.89-7.86 (2H, м,

H-2,6 Ph); 7.74-7.72 (2H, м, H-7,8); 7.52-7.50 (3H, м, H-3,4,5 Ph); 4.49 (2H, к, $J = 7.1$, OCH_2CH_3); 4.32 (3H, с, OCH_3); 4.02 (3H, с, OCH_3); 1.40 (3H, т, $J = 7.1$, OCH_2CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 457.1282; найдено 457.1302.

Метилловый эфир 2-трет-бутил-4,11-диметокси-5,10-диоксо-5,10-дигидроантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты (13) синтезируют из 2,3-дибром-1,4-диметоксиантрахинона (**10**) и метилпивалоилацетата аналогично соединению **11**. Выход 30 мг (16%), жёлтые кристаллы. Т. пл. 86-88 °С. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д., J (Гц): 8.20-8.17 (2H, м, H-6,9); 7.72-7.70 (2H, м, H-7,8); 4.26 (3H, с, OCH_3); 3.96 (3H, с, OCH_3); 3.94 (3H, с, OCH_3); 1.44 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 423.1438; найдено: 423.141.

4,11-Диметокси-5,10-диоксо-2-фенил-5,10-дигидроантра[2,3-*b*]фуран-3-карбонитрил (14) синтезируют из 2,3-дибром-1,4-диметоксиантрахинона (**10**) и бензоилацетонитрила аналогично соединению **11**. Выход 83 мг (45%), жёлтые кристаллы. Т. пл. 259-261 °С. УФ спектр (EtOH) λ , (нм), $\lg(\epsilon)$: 211 (4.63); 260 (4.51); 310 (4.71); 388 (4.13). ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д., J (Гц): 8.27-8.24 (2H, м, H-2,6 Ph); 8.22-8.19 (2H, м, H-6,9); 7.76-7.74 (2H, м, H-7,8); 7.61-7.59 (3H, м, H-3,4,5 Ph); 4.33 (3H, с, OCH_3); 4.19 (3H, с, OCH_3). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{16}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 410.1023; найдено: 410.1051.

4,11-Диметокси-5,10-диоксо-2-(3-фторфенил)-5,10-дигидроантра[2,3-*b*]фуран-3-карбонитрил (15) синтезируют из 2,3-дибром-1,4-диметоксиантрахинона (**10**) и 3-фторбензоилацетонитрила [136] аналогично соединению **11**. Выход 60 мг (31%), жёлтые кристаллы. Т. пл. >270 °С. ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д., J (Гц): 8.23-8.19 (2H, м, H-6,9); 8.10 (1H, д, $J = 7.1$, H-2 Ar); 7.91 (1H, д, $J = 8.5$, H-4 Ar); 7.77-7.75 (2H, м, H-7,8); 7.61-7.58 (1H, м, H-6

Ar); 7.33-7.30 (1H, м, H-5 Ar); 4.32 (3H, с, OCH₃); 4.19 (3H, с, OCH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₅H₁₅FNO₅ [M+H]⁺: 428.0929; найдено: 428.0906.

4,11-Диметокси-5,10-диоксо-2-(2-пиридил)-5,10-дигидроантра[2,3-*b*]фуран-3-карбонитрил (16) синтезируют из 2,3-дибром-1,4-диметоксиантрахинона (**10**) и 3-оксо-3-(пиридин-2-ил)пропионитрила [137] аналогично соединению **11**. Выход 68 мг (37%), жёлтые кристаллы. Т. пл. >270 °С. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д., *J* (Гц): 8.89 (1H, д, *J* = 4.8, H-6 Py); 8.24-8.20 (2H, м, H-6,9); 8.13 (1H, д, д, *J* = 8.0, *J* = 1.1, H-3 Py); 7.95-7.92 (1H, м, H-4 Py); 7.77-7.75 (2H, м, H-7,8); 7.49 (1H, д, д, *J* = 4.8, *J* = 1.1, H-5 Py); 4.33 (3H, с, OCH₃); 4.21 (3H, с, OCH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₄H₁₅N₂O₅ [M+H]⁺: 411.0975; найдено: 411.0956.

2-(2,4-Диметоксифенил)-4,11-диметокси-5,10-диоксо-2-фенил-5,10-дигидроантра[2,3-*b*]фуран-3-карбонитрил (17) синтезируют из 2,3-дибром-1,4-диметоксиантрахинона (**10**) и 2-(2,4-диметоксифенил)-3-оксопропионитрила [138] аналогично соединению **11**. Выход 108 мг (51%), жёлтые кристаллы. Т. пл. 237-239 °С. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д., *J* (Гц): 8.23-8.18 (2H, м, H-6,9); 7.80 (1H, д, *J* = 8.7, H-6 Ar); 7.75-7.73 (2H, м, H-7,8); 6.65 (1H, д, д, *J* = 8.7, *J* = 2.4, H-5 Ar); 6.45 (1H, д, *J* = 2.4, H-3 Ar); 4.29 (3H, с, OCH₃); 4.18 (3H, с, OCH₃); 4.01 (3H, с, OCH₃); 3.90 (3H, с, OCH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₇H₂₀NO₇ [M+H]⁺: 470.1234; найдено: 470.1228.

Этиловый эфир 4,11-диметокси-5,10-диоксо-2-(трифторметил)-5,10-дигидроантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты (18) и этиловый эфир (3-бром-1,4-диметокси-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-ил)уксусной кислоты (19). Метод А. Смесь 2,3-дибром-1,4-диметоксиантрахинона (**10**, 0.40 г, 0.9 ммоль), безводного K₂CO₃ (0.50 мг, 1.8 ммоль) и 4,4,4-трифторацетоуксусного эфира (0.74 мл, 5.0 ммоль) в ДМСО (5 мл)

перемешивают при 125 °С в течение 15 мин. Реакционную смесь выливают в воду, добавляют водный раствор 5%-й HCl до pH=6, экстрагируют продукты тёплым толуолом (2×20 мл), экстракт промывают H₂O (2×20 мл), сушат над MgSO₄ и упаривают. Смесь продуктов разделяют колоночной хроматографией (элюент PhMe–EtOAc, 10:0→5:1), последовательно элюируя соединения **18** и **19** ($R_f=0.6$ и $R_f=0.5$ соответственно, элюент PhMe–EtOAc, 5:1). Полученные соединения перекристализовывают из смеси PhMe–гексан, 1:1.

Метод Б. Смесь этилового эфира 4,11-дигидрокси-5,10-диоксо-2-(трифторметил)-5,10-дигидроантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты (**19**, 0.2 г, 0.5 ммоль), MeI (0.19 мл, 3.0 ммоль) и безводного K₂CO₃ (0.20 г, 1.5 ммоль) в ДМАА (10 мл) перемешивают при 40 °С в течение 6 ч. Реакционную смесь выливают в воду (40 мл) и добавляют 5%-й водный раствор HCl до pH=5. Продукт экстрагируют EtOAc (2×15 мл), экстракт промывают H₂O (2×10 мл), сушат над MgSO₄ и отгоняют растворитель в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией (PhMe–EtOAc, 10:0→5:1).

Соединение **18**. Выход 12 мг (3%, метод А), 168 мг (78%, метод Б), жёлтые кристаллы. Т. пл. 99-101 °С (метод А), Т. пл. 99-101 °С. УФ спектр (EtOH) λ , (нм), lg(ϵ): 275 (4.72); 369 (3.72). (метод Б ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ , м. д., J (Гц): 8.22-8.18 (2H, м, H-6,9); 7.77-7.73 (2H, м, H-7,8); 4.49 (2H, к, $J = 7.1$, OCH₂CH₃); 4.27 (3H, с, OCH₃); 4.01 (3H, с, OCH₃); 1.42 (3H, т, $J = 7.1$, OCH₂CH₃). ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ , м. д., J (Гц): 182.7 (C=O); 182.1 (C=O); 160.9 (C-O); 152.1 (C-O); 149.5 (COO); 143.9; 143.0 (к, $J = 40$, CCF₃); 134.3; 134.0; 133.8 (2CH); 126.8 (CH); 126.7 (CH); 126.3; 125.1; 123.0; 118.0 (к, $J = 271$, CF₃); 117.1; 63.6 (OCH₃); 63.0 (OCH₃); 62.3 (CH₂); 13.9 (CH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₂H₁₆F₃O₇ [M+H]⁺: 449.0843; найдено 449.0798.

Соединение **19**. Выход 86 мг (22%, метод А), жёлтые кристаллы. Т. пл. 161-163 °С. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ , м. д., J (Гц): 8.22-8.19 (2H, м, H-6,9); 7.75-7.72 (2H, м, H-7,8); 4.19 (2H, к, $J = 7.1$, OCH₂CH₃); 4.07 (3H, с, OCH₃); 4.01

(3H, c, OCH₃); 3.92 (2H, c, CH₂COO); 1.29 (3H, т, $J = 7.1$, OCH₂CH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₀H₁₈BrO₆ [M+H]⁺: 433.0281; найдено: 433.0304.

Этиловый эфир 4,11-дигидрокси-5,10-диоксо-2-(трифторметил)-5,10-дигидроантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты (20) и этиловый эфир (3-бром-1,4-дигидрокси-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-ил)уксусной кислоты (21). Смесь дибромхинизарина **8** (2.00 г, 5.0 ммоль), ДБУ (2.24 мл, 15.0 ммоль) и 4,4,4-трифторацетоуксусного эфира (4.42 мл, 30.0 ммоль) в ДМСО (30 мл) перемешивают при 125 °С в течение 0.5 ч. Тёмно-фиолетовую реакционную смесь выливают в воду и осторожно нейтрализуют добавлением 10%-го водного раствора HCl до pH=4. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой (2×20 мл) и сушат. Смесь продуктов разделяют колоночной хроматографией (элюент PhMe-EtOAc, 10:0→6:1), последовательно элюируя соединения **20** и **21** ($R_f=0.65$ и $R_f=0.55$ соответственно, элюент PhMe-EtOAc, 6:1). Полученные соединения перекристализовывают из толуола.

Соединение 20. Выход 0.44 г (21%), светло-оранжевый порошок. Т. пл. 193-195 °С. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д., J (Гц): 14.19 (1H, c, OH); 13.70 (1H, c, OH); 8.35-8.31 (2H, м, H-6,9); 7.86-7.83 (2H, м, H-7,8); 4.51 (2H, к, $J = 7.1$, OCH₂CH₃); 1.45 (3H, т, $J = 7.1$, OCH₂CH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₀H₁₀F₃O₇ [M-H]⁻: 419.0384; найдено: 419.0402.

Соединение 21. Выход 0.21 г (10%), красный порошок. Т. пл. 198-201 °С. ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д., J (Гц): 13.71 (1H, c, OH); 13.44 (1H, c, OH); 8.34-8.31 (2H, м, H-6,9); 7.84-7.81 (2H, м, H-7,8); 4.20 (2H, к, $J = 7.1$, OCH₂CH₃); 4.11 (2H, c, CH₂COO); 1.29 (3H, т, $J = 7.1$, OCH₂CH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₁₈H₁₄BrO₆ [M+H]⁺: 404.9968; найдено: 404.9982.

Этиловый эфир 2,5-дигидрокси-6,11-диоксо-4-хлорантра[1,2-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты (22).

Смесь дихлорхинизарина **7** (2.00 г, 6.4 ммоль), безводного поташа (6.80 г, 50.0 ммоль) и диэтилмалоната (3.6 мл, 24.0 ммоль) в ДМСО (30 мл) выдерживают при перемешивании 1 ч при 70 °С. Темно-фиолетовую реакционную массу выливают в воду и осторожно нейтрализуют эквивалентным количеством 10%-го раствора HCl. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой (2×50 мл) и сушат. Осадок промывают теплым CH₂Cl₂ (2×10 мл). Выход 2.20 г (88%), темно-коричневый порошок. Т. пл. >255 °С. УФ спектр (EtOH) λ, (нм), lg(ε): 267 (4.62); 296 (4.76); 324 (4.17); 531 (4.13). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д., *J* (Гц): 14.82 (1H, с, OH); 8.15-8.13 (2H, м, H-7,10); 7.84-7.82 (2H, м, H-8,9); 4.11 (2H, кв, *J*=7.1, CH₂); 1.24 (3H, т, *J*=7.1, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д., *J* (Гц): 183.44 (C=O); 180.38 (C=O); 168.41 (C-O); 163.68 (C-O); 157.38 (O-C=O); 142.13; 142.07; 133.56; 133.52; 108.24; 108.14; 104.67; 81.57; 133.90 (CH); 133.38 (CH); 126.36 (CH); 125.84 (CH); 58.58 (CH₂); 14.57 (CH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₁₉H₁₀ClO₇ [M-H]⁻: 385.0121; найдено: 385.0133.

Этиловый эфир 4-бром-2,5-дигидрокси-6,11-диоксоантра[1,2-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты (23). Соединение **23** получают из 2,3-дибромхинизарина (**8**) [74] аналогично соединению **22**. Выход 92%, темно-коричневый порошок. Т. пл. >255 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д., *J* (Гц): 15.02 (1H, с, OH); 8.14-8.12 (1H, м, H-7,10); 7.81-7.78 (2H, м, H-8,9); 4.13 (2H, кв, *J*=7.1, CH₂); 1.26 (3H, т, *J*=7.1, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д., *J* (Гц): 183.04 (C=O); 180.54 (C=O); 168.52 (C-O); 163.82 (C-O); 158.32 (O-C=O); 143.97; 142.00; 133.56; 133.50; 108.47; 104.40; 97.85; 82.82; 133.94 (CH); 133.36 (CH); 126.34 (CH); 125.89 (CH); 58.75 (CH₂); 14.60 (CH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₁₉H₁₀BrO₇ [M-H]⁻: 428.9615; найдено: 428.9623.

2-(1,4-Дигидрокси-9,10-диоксо-3-хлорантрацен-2-ил)уксусная кислота (24). Раствор антра[1,2-*b*]фуран-6,11-диона **22** (2.20 г, 5.6 ммоль) в

концентрированной серной кислоте (40 мл) перемешивают 30 мин при 60 °С. Реакционную массу охлаждают и выливают в лед (50 г), выпавший осадок отфильтровывают, тщательно промывают водой (2×30 мл) и сушат. Выход 1.60 г (85%), красные кристаллы. Т. пл. >255 °С (из диоксана) (Т. пл. 231-232 °С (из уксусной кислоты) [32]). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д., *J* (Гц): 13.24 (1H, с, OH); 13.18 (1H, с, OH); 8.23-8.20 (2H, м, H-6,9); 7.97-7.95 (2H, м, H-7,8); 3.84 (2H, с, CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₁₆H₈ClO₆ [M-H]⁻: 331.0015; найдено: 331.0023.

2-(3-Бром-1,4-дигидрокси-9,10-диоксоантрацен-2-ил)уксусная кислота (25). Соединение **25** синтезировано из эфира 4-бром-2,5-дигидрокси-6,11-диоксоантра[1,2-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты (**23**) аналогично соединению **24**. Выход 86%, красные кристаллы. Т. пл. >255 °С. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д., *J* (Гц): 13.43 (1H, с, OH); 13.23 (1H, с, OH); 8.27-8.25 (2H, м, H-6,9); 7.99-7.97 (2H, м, H-7,8); 3.89 (2H, с, CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₁₆H₈BrO₆ [M-H]⁻: 374.9510; найдено: 374.9523.

Метилловый эфир 2-(1,4-дигидрокси-9,10-диоксо-3-хлорантрацен-2-ил)уксусной кислоты (26). К суспензии 2-(3-хлорантрахинон-2-ил)уксусной кислоты **22a** (1.20 г, 3.6 ммоль) в метаноле (50 мл) прибавляют 6.5 Н раствор HCl в метаноле (20 мл) и кипятят смесь при перемешивании 1.5 ч. Реакционную смесь охлаждают, разбавляют этилацетатом (30 мл), промывают водой (2×15 мл), сушат над MgSO₄ и упаривают в вакууме. Остаток очищают методом колоночной хроматографии (толуол) и перекристаллизовывают из CH₂Cl₂. Выход 0.96 г (77%), красные кристаллы. Т. пл. 178-180 °С. УФ спектр (EtOH) λ, (нм), lg(ε): 207 (4.63); 270 (4.77); 291 (4.19); 479 (4.16). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д., *J* (Гц): 13.69 (1H, с, OH); 13.45 (1H, с, OH); 8.35-8.33 (2H, м, H-6,9); 7.86-7.83 (2H, м, H-7,8); 4.09 (2H, с, CH₂); 3.75 (3H, с, CH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₁₇H₁₂ClO₆ [M+H]⁺: 347.0317; найдено: 347.0322.

Метилловый эфир 2-(3-бром-1,4-дигидрокси-9,10-диоксоантрацен-2-ил)уксусной кислоты (27). Соединение **27** синтезировано из 2-(3-бромантрахинон-2-ил)уксусной кислоты **25** аналогично соединению **26**. Выход 80%, красные кристаллы. Т. пл. 203-205 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м. д., J (Гц): 13.70 (1H, с, OH); 13.45 (1H, с, OH); 8.35-8.33 (2H, м, H-6,9); 7.85-7.83 (2H, м, H-7,8); 4.10 (2H, с, CH_2); 3.75 (3H, с, CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{BrO}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 390.9812; найдено: 390.9797.

Метилловый эфир 2-(1,4-диметокси-9,10-диоксо-3-хлорантрацен-2-ил)уксусной кислоты (28). Смесь эфира 2-(1,4-дигидрокси-9,10-диоксо-3-хлорантрацен-2-ил)уксусной кислоты (**26**, 1.00 г, 2.9 ммоль), метилиодида (1.0 мл, 16.0 ммоль) и безводного поташа (0.90 г, 6.5 ммоль) в ДМАА (30 мл) перемешивают при 40 °С 2 ч. Затем реакцию массу выливают в воду и прибавляют 5%-й водный раствор HCl до pH=5. Продукт экстрагируют этилацетатом (2×20 мл), объединенный экстракт промывают водой (2×10 мл), сушат над MgSO_4 и отгоняют растворитель в вакууме. Остаток очищают методом колоночной хроматографии (толуол–этилацетат, 10:0→4:1). Выход 0.65 г (60%), желтые кристаллы. Т. пл. 164-166 °С. УФ спектр (EtOH) λ , (нм), $\lg(\epsilon)$: 217 (4.54); 275 (4.62); 365 (3.74). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д., J (Гц): 8.20-8.18 (2H, м, H-6,9); 7.77-7.75 (2H, м, H-7,8); 4.03 (6H, с, 2OCH_3); 3.93 (2H, с, CH_2); 3.75 (3H, с, CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClO}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 375.0630; найдено: 375.0532.

Метилловый эфир 2-(3-бром-1,4-диметокси-9,10-диоксоантрацен-2-ил)уксусной кислоты (29). Соединение **29** синтезировано из эфира 2-(3-бром-1,4-дигидрокси-9,10-диоксоантрацен-2-ил)уксусной кислоты **27** аналогично соединению **28**. Выход 57%, желтые кристаллы. Т. пл. 167-169 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д., J (Гц): 8.18-8.16 (2H, м, H-6,9); 7.77-7.74 (2H, м,

H-7,8); 4.09 (3H, c, CH₃); 4.01 (3H, c, CH₃); 3.93 (2H, c, CH₂); 3.75 (3H, c, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д., J (Гц): 182.08 (C=O); 181.87 (C=O); 169.96 (O-C=O); 155.82 (C-O); 153.69 (C-O); 138.85; 133.52; 133.46; 131.41; 127.45; 125.61; 133.75 (2CH); 126.52 (2CH); 52.35 (CH₂); 62.65 (OCH₃); 61.86 (OCH₃); 36.52 (CH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₁₉H₁₆BrO₆ [M+H]⁺: 419.0125; найдено: 419.0132.

Метилловый эфир 2-(1,4-диметокси-9,10-диоксо-3-хлорантрацен-2-ил)-3-оксопропионовой кислоты (30). К раствору эфира (антрахинон-2-ил)уксусной кислоты **28** (1.00 г, 2.7 ммоль) в метилформиате (200 мл) при перемешивании порциями в течение 4 ч прибавляют NaN (10.00 г, 0.25 моль, 60% суспензия в вазелиновом масле). Реакционную массу осторожно выливают в воду со льдом и подкисляют 5%-м раствором HCl до pH=6. Продукт экстрагируют этилацетатом (2×30 мл), экстракт промывают водой (2×15 мл), сушат над MgSO₄ и отгоняют растворитель в вакууме. Остаток очищают методом колоночной хроматографии (толуол–этилацетат, 10:0→3:1). Выход 0.76 г (70%), желтые кристаллы. Т. пл. 176-178 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д., J (Гц): 12.10 (1H, д, J=12.7, HCO); 8.19-8.17 (2H, м, H-6,9); 7.77-7.75 (2H, м, H-7,8); 7.31 (1H, д, J=12.7, CH); 4.02 (3H, c, CH₃); 3.79 (3H, c, CH₃); 3.74 (3H, c, OCH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₀H₁₆ClO₇ [M+H]⁺: 403.0579; найдено: 403.0552.

Метилловый эфир 2-(3-бром-1,4-диметокси-9,10-диоксоантрацен-2-ил)-3-оксопропионовой кислоты (31). Соединение **31** синтезировано из эфира **29** аналогично соединению **30**. Выход 59%, желтые кристаллы. Т. пл. 151-153 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д., J (Гц): 12.10 (1H, д, J=12.9, HCO); 8.20-8.18 (2H, м, H-6,9); 7.79-7.76 (2H, м, H-7,8); 7.22 (1H, д, J=12.9, CH); 4.03 (3H, c, CH₃); 3.81 (3H, c, CH₃); 3.76 (3H, c, OCH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₀H₁₄BrO₇ [M-H]⁻: 444.9928; найдено: 444.9949.

Метилловый эфир 4,11-диметокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты (32). Метод А. Смесь метил 2-(1,4-диметокси-9,10-диоксо-3-хлорантрацен-2-ил)-3-оксопропионоата (**30**, 0.40 г, 1.0 ммоль), безводного Na₂CO₃ (0.12 г, 1.2 ммоль), CuI (20 мг, 0.12 ммоль) и порошка меди (12 мг, 0.10 ммоль) в ДМАА (12 мл) выдерживают в токе аргона при перемешивании при 115 °С 1 ч. Реакционную массу выливают в воду и экстрагируют продукт этилацетатом (2×20 мл), экстракт промывают водой (2×15 мл), сушат над MgSO₄ и отгоняют растворитель в вакууме. Остаток очищают методом колоночной хроматографии (толуол–этилацетат, 10:0→3:1). Выход 130 мг (35%), желтые кристаллы. Т. пл. 211-213 °С.

Метод Б. Соединение **32** синтезировано из эфира **31** аналогично методу А, температура проведения реакции 95 °С. Выход 43%, желтые кристаллы. Т. пл. 211-213 °С. УФ спектр (EtOH) λ, (нм), lg(ε): 204 (4.53); 274 (4.62); 370 (3.77). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д., J (Гц): 8.35 (1H, с, H-2); 8.21-8.19 (2H, м, H-6,9); 7.73-7.71 (2H, м, H-7,8); 4.23 (3H, с, OCH₃); 4.06 (3H, с, OCH₃); 3.95 (3H, с, OCH₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д., J (Гц): 183.09 (C=O); 182.56 (C=O); 161.67 (O-C=O); 153.61 (CH); 152.37 (C-O); 152.21 (C-O); 143.76; 134.55; 134.49; 125.77; 123.80; 116.42; 97.68; 133.67 (CH); 133.47 (CH); 126.76 (CH); 126.46 (CH); 62.46 (OCH₃); 62.34 (OCH₃); 52.35 (CH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₀H₁₅O₇ [M+H]⁺: 367.0812; найдено: 367.0800.

2-Бром-1,4-диметокси-3-(фенилэтинил)антрацен-9,10-дион (33) и 1,4-диметокси-2,3-бис(фенилэтинил)антрацен-9,10-дион (34). Раствор 2,3-дибромантрахинона **8** (0.25 г, 0.59 ммоль), фенилацетилена (0.13 мл, 1.20 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (42.1 мг, 0.06 ммоль), PPh₃ (31.5 мг, 0.12 ммоль) и Et₃N (2.0 мл, 14.33 ммоль) в ТГФ (4.0 мл) в колбе Шленка тщательно дегазируют аргоном и прибавляют CuI (1.1 мг, 6 μмоль). Реакционную смесь перемешивают 3 ч при температуре 60 °С, затем разбавляют водой (10 мл),

нейтрализуют 10%-м водным раствором HCl до pH=5 и экстрагируют продукт этилацетатом (2×15 мл). Экстракт дважды промывают водой (2×10 мл), сушат над MgSO₄ и упаривают растворитель в вакууме. Остаток очищают методом колоночной хроматографии (толуол-этилацетат 1:0→5:1), получая соединение **33** (выход 39.6 мг, 15%, *R_f*=0.7) и соединение **34** (выход 179.7 мг, 65%, *R_f*=0.6).

Соединение **33**, желтые кристаллы, Т. пл. 153-155 °С, ν_{\max} 3372, 2211 (C≡C), 1676 (C=O), 1593, 1542, 1511, 1455, 1370, 1333, 1302, 1263 (C-O-C), 1103, 1030 (C-O-C), 975, 739, 675 см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ , м. д., *J* (Гц): 8.19-8.16 (2H, м, H-5,8), 7.77-7.74 (2H, м, H-6,7), 7.66-7.63 (2H, м, Ph), 7.43-7.38 (3H, м, Ph), 4.13 (3H, с, OCH₃), 4.02 (3H, с, OCH₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ , м. д., *J* (Гц): 182.2 (C=O), 181.8 (C=O), 158.1, 154.2, 133.9, 133.8, 133.8 (2CH), 132.0 (CH), 130.9, 130.1, 129.6 (2CH), 128.8 (2CH), 126.7 (CH), 126.7, 126.6 (CH), 122.2, 122.2, 102.9, 84.1, 62.2 (OCH₃), 62.0 (OCH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₄H₁₆BrO₄ [M+H]⁺: 447.0226; найдено: 447.0212.

Соединение **34**, желтые кристаллы, Т. пл. 175-176 °С, ν_{\max} 3364, 1671 (C=O), 1592, 1537, 1325, 1254 (C-O-C), 1026 (C-O-C), 984, 750, 682 см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ , м. д., *J* (Гц): 8.18-8.16 (2H, м, H-5,8), 7.74-7.72 (2H, м, H-6,7), 7.63-7.61 (4H, м, Ph), 7.41-7.36 (6H, м, Ph), 4.14 (6H, с, 2OCH₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ , м. д., *J* (Гц): 182.1 (C=O), 157.5, 134.1, 133.7 (CH), 131.9 (CH), 129.3 (2CH), 129.2, 128.5 (2CH), 126.7, 126.6 (CH), 122.5, 102.3, 83.8, 62.0 (OCH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₃₂H₂₁O₄ [M+H]⁺: 469.1434; найдено: 469.1426.

2-Бром-3-гидрокси-1,4-диметоксиантрацен-9,10-дион (35). Смесь NaN (0.40 г, 10.0 ммоль, 60% суспензия в мазелиновом масле) и бензальдоксима (1.40 г, 11.0 ммоль) в ДМАА (20 мл) перемешивают 30 мин при 30-35 °С в атмосфере аргона. 2,3-Дибромантрахинон **10** (2.34 г, 5.5 ммоль) растворяют в ТГФ (50 мл) и осторожно прибавляют к охлажденному до 0 °С раствору бензальдоксима. Реакционную массу перемешивают 1 ч, разбавляют водой со

льдом, нейтрализуют 10%-м водным раствором HCl до pH=5 и отфильтровывают желтый осадок. Фильтрат промывают водой (2×20 мл), сушат и промывают гексаном (2×10 мл). Остаток перекристаллизовывают из толуола. Выход 1.64 г (82%), оранжевые кристаллы. Т. пл. 223-225 °C, ν_{\max} 3369 (OH), 1665 (C=O), 1594, 1526, 1455, 1395, 1353, 1312, 1239 (C-O-C), 1128, 1060, 1027 (C-O-C), 849, 797, 744, 694 cm^{-1} . Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д., J (Гц): 11.26 (1H, уш с, OH), 8.05-8.02 (2H, м, H-5,8), 7.84-7.78 (2H, м, H-6,7), 3.82 (3H, с, OCH₃), 3.80 (3H, с, OCH₃). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д., J (Гц): 182.0 (C=O), 180.2 (C=O), 155.6, 155.1, 144.9, 134.0, 133.6, 133.5 (CH), 133.3 (CH), 126.1 (CH), 126.0 (CH), 125.9, 125.8, 118.5, 114.0, 61.6 (OCH₃), 61.1 (OCH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₁₆H₁₂BrO₅ [M+H]⁺: 362.9863; найдено: 362.9857.

4,11-Диметокси-2-фенилантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион (36). Раствор 2-бром-3-гидроксиантрахинона **35** (0.25 г, 0.69 ммоль), фенилацетилена (0.23 мл, 2.1 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (49.1 мг, 0.07 ммоль), PPh₃ (36.8 мг, 0.14 ммоль) и Et₃N (2.00 мл, 14.33 ммоль) в диоксане (4.00 мл) в колбе Шленка тщательно дегазируют аргоном и прибавляют CuI (1.3 мг, 7 $\mu\text{моль}$). Реакционную смесь перемешивают 1.5 ч при 100 °C, затем разбавляют водой, нейтрализуют 10%-м водным раствором HCl до pH=5 и экстрагируют продукт этилацетатом (2×20 мл). Экстракт дважды промывают водой (2×10 мл), сушат над MgSO₄ и упаривают растворитель в вакууме. Остаток очищают методом колоночной хроматографии (толуол-этилацетат 1:0→5:1). Выход 0.17 г (65%), желтые кристаллы. Т. пл. 250-251 °C, ν_{\max} 3372, 1662 (C=O), 1356, 1296, 1263 (C-O-C), 1106, 1043, 1027 (C-O-C), 1005, 849, 744, 683 cm^{-1} . Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl₃), δ , м. д., J (Гц): 8.23-8.20 (2H, м, H-6,9), 7.93-7.91 (2H, м, Ph), 7.74-7.72 (2H, м, H-7,8), 7.53-7.43 (3H, м, Ph), 7.30 (1H, с, H-3), 4.37 (3H, с, OCH₃), 4.16 (3H, с, OCH₃). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl₃), δ , м. д., J (Гц): 183.1 (2C=O), 159.2, 150.9, 150.4, 143.5, 134.8, 134.4, 133.3 (2CH), 130.8, 130.0 (CH), 129.1

(2CH), 128.8, 126.5 (2CH), 125.5 (2CH), 122.0, 121.6, 100.3 (CH), 62.1 (OCH₃), 62.0 (OCH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₄H₁₇O₅ [M+H]⁺: 385.1071; найдено: 385.1084.

2-(Гидроксиметил)-4,11-диметоксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион (37).

Метод А. Соединение **37** было синтезировано из 2-бром-3-гидроксиантрахинона **35** и пропаргилового спирта аналогично соединению **36**. Выход 43%. Метод Б. Раствор соединения **38** (50 мг, 0.12 ммоль) и *n*-толуолсульфокислоты (23 мг, 0.12 ммоль) в ТГФ (5 мл) перемешивают 1 ч. Раствор разбавляют этилацетатом (20 мл), промывают дважды водой (2×10 мл), сушат над MgSO₄ и упаривают растворитель в вакууме. Выход 40.5 мг (90%), желтые кристаллы. Т. пл. 187-189 °С, ν_{\max} 3448 (O-H), 1657 (C-O), 1437, 1360, 1338, 1287, 1255 (C-O-C), 1119, 1039, 1027 (C-O-C), 979, 867, 795, 740, 722, 694 см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ , м. д., *J* (Гц): 8.20-8.17 (2H, м, H-6,9), 7.72-7.70 (2H, м, H-7,8), 6.96 (1H, с, H-3), 4.85 (2H, с, CH₂OH), 4.22 (3H, с, OCH₃), 4.07 (3H, с, OCH₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ , м. д., *J* (Гц): 183.2 (C=O), 183.1 (C=O), 160.4, 151.2, 151.0, 143.3, 134.6, 134.4, 133.4 (2CH), 129.3, 126.5 (2CH), 122.2, 121.3, 103.4 (CH), 62.0 (2 OCH₃), 57.9 (CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₁₉H₁₅O₆ [M+H]⁺: 339.0863; найдено: 339.0857.

4,11-Диметокси-2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)метилантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион (38). Соединение **38** было синтезировано из 2-бром-3-гидроксиантрахинона **35** и 2-(проп-2-инилокси)тетрагидро-2Н-пирана аналогично соединению **36**. Выход 59%, желтые кристаллы. Т. пл. 93-95 °С, ν_{\max} 3363, 1666 (C=O), 1358, 1338, 1291, 1259 (C-O-C), 1114, 1028 (C-O-C), 798, 736, 679 см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ , м. д., *J* (Гц): 8.19-8.17 (2H, м, H-6,9), 7.71-7.69 (2H, м, H-7,8), 6.99 (1H, с, H-3), 4.81 (1H, т, *J* = 13.6, OCH₂OCH₂), 4.87 (1H, д, *J* = 13.6, CH₂NOTHP), 4.69 (1H, д, *J* = 13.6, CH₂NOTHP), 4.24 (3H, с, OCH₃), 4.10 (3H, с, OCH₃), 3.94-3.88 (1H, м, OCH₂CH₂), 3.60-3.55 (1H, м,

ОНОСНН), 1.87-1.54 (6H, м, 3CH₂). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д., *J* (Гц): 183.2 (C=O), 183.0 (C=O), 158.3, 151.1 (2C), 143.4, 134.6, 134.5, 133.3 (2CH), 129.4, 126.5 (2CH), 122.1, 121.2, 104.6 (CH), 98.1 (CH), 62.1 (OCH₃), 62.0 (CH₂O), 61.9 (OCH₂), 61.0 (OCH₃), 30.2 (CH₂), 25.3 (CH₂), 19.0 (CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₂₄H₂₃O₇ [M+H]⁺: 423.1438; найдено: 423.1447.

4,11-Диметокси-2-(триметилсилил)антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион (39).

Соединение **39** было синтезировано из 2-бром-3-гидроксиантрахинона **35** и этинилтриметилсилана аналогично соединению **36**. Выход 55%, желтые кристаллы. Т. пл. 57-59 °С, *v*_{max} 1665 (C=O), 1588, 1362, 1326, 1290, 1249 (C-O-C), 1109, 1091, 1035 (C-O-C), 977, 911, 843 (Si-CH₃), 798, 759, 692 см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д., *J* (Гц): 8.19-8.17 (2H, м, H-6,9), 7.70-7.68 (2H, м, H-7,8), 7.21 (1H, с, H-3), 4.28 (3H, с, OCH₃), 4.11 (3H, с, OCH₃), 0.39 (9H, с, SiMe₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д., *J* (Гц): 183.4 (C=O), 183.1 (C=O), 168.3, 154.1, 151.2, 143.6, 134.8, 134.7, 133.2 (2CH), 129.3, 126.4 (2CH), 121.8, 120.8, 114.9 (CH), 62.0 (OCH₃), 61.6 (OCH₃), 2.0 (Si(CH₃)₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₁H₂₁O₅Si [M+H]⁺: 381.1153; найдено: 381.1145.

2-трет-Бутил-4,11-диметоксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион (40).

Соединение **40** было синтезировано из 2-бром-3-гидроксиантрахинона **35** и 3,3-диметилбутина аналогично соединению **36**. Выход 72%, желтые кристаллы. Т. пл. 179-181 °С, *v*_{max} 3396, 1664 (C=O), 1363, 1328, 1297, 1259 (C-O-C), 1185, 1111, 1035 (C-O-C), 930, 798, 734, 672 см⁻¹. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д., *J* (Гц): 8.19-8.17 (2H, м, H-6,9), 7.70-7.68 (2H, м, H-7,8), 6.65 (1H, с, H-3), 4.26 (3H, с, OCH₃), 4.08 (3H, с, OCH₃), 1.42 (9H, с, C(CH₃)₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д., *J* (Гц): 183.3 (C=O), 183.2 (C=O), 171.1, 150.6, 150.3, 143.3, 134.7, 134.4, 133.2 (2CH), 130.3, 126.4 (2CH), 121.1, 121.0, 98.7 (CH), 61.8 (OCH₃), 61.6 (OCH₃), 33.4, 28.6 (3CH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₂H₂₁O₅ [M+H]⁺: 365.1384; найдено: 365.1386.

2-((*N,N*-Диметиламино)метил)-4,11-диметоксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион (41). Соединение **41** было синтезировано из 2-бром-3-гидроксиантрахинона **35** и *N,N*-диметилпропаргиламина аналогично соединению **36**. Выход 35%, желтые кристаллы. Т. пл. 106-108 °С, ν_{\max} 1666 (C=O), 1590, 1468, 1358, 1292, 1260 (C-O-C), 1039 (C-O-C), 978, 801, 740, 687 cm^{-1} . Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д., J (Гц): 8.18-8.16 (2H, м, H-6,9), 7.70-7.68 (2H, м, H-7,8), 6.92 (1H, с, H-3), 4.23 (3H, с, OCH_3), 4.09 (3H, с, OCH_3), 3.71 (2H, с, CH_2), 2.38 (6H, с, 2CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д., J (Гц): 183.2 (C=O), 183.1 (C=O), 159.0, 150.9, 150.8, 143.4, 134.6, 134.4, 133.3 (2CH), 129.5, 126.5 (2CH), 121.9, 121.2, 104.6 (CH), 61.8 (2OCH_3), 55.9 (CH_2), 45.2 (2CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 366.1336; найдено: 366.1331.

***трет*-Бутил (4,11-диметокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-2-ил)метилкарбамат (42).** Соединение **42** было синтезировано из 2-бром-3-гидроксиантрахинона **35** и *трет*-бутил проп-2-инилкарбамата аналогично соединению **36**. Выход 39%, желтые кристаллы. Т. пл. 96-97 °С (разл), ν_{\max} 3353 (N-H), 2976, 1693 (C=O), 1665 (C=O), 1515 (N-H), 1366, 1328, 1246 (C-O-C), 1161, 1047 (C-O-C), 862 cm^{-1} . Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д., J (Гц): 8.17-8.15 (2H, м, H-6,9), 7.70-7.68 (2H, м, H-7,8), 7.19 (1H, уш с, NH), 6.87 (1H, с, H-3), 4.50 (2H, д, $J = 5.9$, CH_2), 4.20 (3H, с, OCH_3), 4.05 (3H, с, OCH_3), 1.45 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д., J (Гц): 183.2 (C=O), 183.0 (C=O), 159.0, 155.8, 151.0, 150.8, 143.2, 134.6, 134.5, 133.3 (2CH), 129.5, 126.4 (2CH), 121.3, 121.2, 102.9 (CH), 80.3, 61.9 (2OCH_3), 38.1 (CH_2), 28.3 (3CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{NO}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 438.1547; найдено: 438.1553.

4,11-Диметокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-2-карбоновая кислота (43). Метод А. К раствору этилового эфира **5** (0.10 г, 0.26 ммоль) в ТГФ (10 мл) прибавляют раствор NaOH (0.20 г, 5.0 ммоль) в смеси MeOH и воды (5 мл и 5 мл), перемешивают 1.5 ч при 40-50 °С. Реакционную массу выливают в воду и нейтрализуют 5%-м раствором HCl. Продукт экстрагируют теплым этилацетатом (2×15 мл), экстракт промывают водой (2×10 мл), сушат над MgSO₄ и упаривают. Остаток перекристаллизовывают из CHCl₃. Выход 83 мг (90%), желтые кристаллы. Т. пл. >280 °С (разл.).

Метод Б. К раствору *трет*-бутилового эфира **6** (0.35 г, 0.86 ммоль) в CH₂Cl₂ (20 мл), прибавляют трифторуксусную кислоту (2.0 мл) и выдерживают смесь 12 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривают, и перекристаллизовывают остаток из CHCl₃. Выход 0.30 г (95%), желтые кристаллы. Т. пл. >280 °С (разл.). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д., *J* (Гц): 8.05-8.03 (2H, м, H-6,9); 7.95 (1H, с, H-3); 7.79-7.77 (2H, м, H-7,8); 4.08 (3H, с, OCH₃); 4.06 (3H, с, OCH₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д., *J* (Гц): 182.10 (C=O); 181.58 (C=O); 159.18 (O-C=O); 152.11; 151.33; 148.68; 142.38; 134.04; 134.02; 126.66; 124.03; 120.24; 133.88 (CH); 133.66 (CH); 126.12 (CH); 126.00 (CH); 112.65 (CH); 61.81 (OCH₃); 61.71 (OCH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₁₉H₁₂NaO₇ [M+Na]⁺: 375.0475; найдено: 375.0461.

2-Метил-4,11-диметокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновая кислота (44). К раствору эфира **9** (0.52 г, 1.32 ммоль) в ТГФ (15 мл) прибавляют раствор NaOH (0.50 г, 12.5 ммоль) в смеси MeOH (15 мл) и воды (10 мл), перемешивают 1.5 ч при 45 °С. Реакционную массу выливают в воду и нейтрализуют 5%-м раствором HCl до pH=5. Продукт экстрагируют теплым этилацетатом (2×50 мл), экстракт промывают водой (2×20 мл), сушат над MgSO₄ и упаривают растворитель в вакууме. Остаток перекристаллизовывают из толуола. Выход 0.41 г (84 %), желтые кристаллы. Т. пл. 240-242 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д., *J* (Гц): 8.08-8.04 (2H, м, H-6,9); 7.74-7.71

(2H, м, H-7,8); 4.04 (3H, с, OCH₃); 3.85 (3H, с, OCH₃); 2.68 (3H, с, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д., *J* (Гц): 182.00 (C=O); 181.89 (C=O); 163.79 (COOH); 163.45; 150.83; 149.68; 142.43; 134.14; 134.03; 133.86 (CH); 133.81 (CH); 133.68; 127.00, 126.2 (CH); 125.91 (CH); 122.37; 111.95; 62.42 (OCH₃); 61.76 (OCH₃); 14.02 (CH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₀H₁₅O₇ [M+H]⁺: 367.0812; найдено: 367.0837.

Метил 2-(1,4-диметокси-3-гидрокси-9,10-диоксоантрацен-2-ил)-3-метоксиакрилат (45). К раствору антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона **32** (50 мг, 0.27 ммоль) в ТГФ (10 мл) прибавляют раствор NaOH (100 мг, 2.50 ммоль) в смеси MeOH и воды (5 мл и 1 мл), перемешивают 2 ч при комнатной температуре. Реакционную массу выливают в воду и нейтрализуют 5%-м раствором HCl, продукт экстрагируют тёплым этилацетатом (2×15 мл), экстракт промывают водой (2×10 мл), сушат над MgSO₄ и упаривают. Остаток перекристаллизовывают из смеси *n*-гексан – CH₂Cl₂ (5:1). Выход 44 мг (82%), жёлтые кристаллы. Т. пл. 189-191 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д., *J* (Гц): 8.21-8.19 (2H, м, H-6,9); 7.74-7.72 (2H, м, H-7,8); 7.65 (1H, с, CH); 6.83 (1H, уш. с., OH); 4.01 (3H, с, OCH₃); 3.85 (3H, с, OCH₃); 3.81 (3H, с, OCH₃); 3.70 (3H, с, OCH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₁H₁₉O [M+H]⁺: 399.1074; найдено: 399.1063.

4,11-Диметокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновая кислота (46). В горячей уксусной кислоте (10 мл) растворяют эфир **32** (0.20 г, 0.5 ммоль) и прибавляют 5%-й водный раствор HCl (2 мл). Реакционную смесь перемешивают 5-6 ч, постепенно увеличивая температуру до температуры кипения. После исчезновения исходного вещества (контроль методом ТСХ) реакционную смесь охлаждают и отгоняют растворитель в вакууме. Остаток очищают методом колоночной хроматографии (CHCl₃–MeOH, 10:0→3:1). Выход 64 мг (44%), оранжевые кристаллы. Т. пл. >255 °С. Спектр ЯМР ¹H (400

МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д., J (Гц): 8.78 (1H, с, H-2); 8.13-8.11 (2H, м, H-6,9); 7.88-7.86 (2H, м, H-7,8); 4.09 (3H, с, CH₃); 3.92 (3H, с, CH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₁₉H₁₁O₇ [M-H]⁻: 351.0510; найдено: 351.0491.

Этиловый эфир (3-гидрокси-1,4-диметокси-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-ил)уксусной кислоты (47) и (3-гидрокси-1,4-диметокси-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-ил)уксусная кислота (48). К раствору 2-(трифторметил)антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона **18** (0.20 г, 0.44 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляют раствор NaOH (0.10 г, 2.50 ммоль) в смеси MeOH и H₂O (5 мл и 1 мл), перемешивают раствор при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь выливают в воду и нейтрализуют 5%-м раствором HCl, продукт экстрагируют тёплым этилацетатом (2×20 мл), экстракт промывают водой (2×10 мл), сушат над MgSO₄ и упаривают. Смесь продуктов разделяют колоночной хроматографией (элюент PhMe-EtOAc-MeOH, 10:0:0→4:1:0→0:8:1), последовательно элюируя соединения **47** и **48** ($R_f=0.42$ и $R_f=0.05$ соответственно, элюент PhMe-EtOAc, 5:1). Полученные соединения перекристализовывают из толуола.

Соединение **47**. Выход 57 мг (35%), жёлтый порошок. Т. пл. 183-185 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д., J (Гц): 8.22-8.18 (2H, м, H-6,9); 7.72-7.69 (2H, м, H-7,8); 7.04 (1H, уш с, OH); 4.18 (2H, к, $J = 7.1$, OCH₂CH₃); 3.99 (3H, с, OCH₃); 3.91 (3H, с, OCH₃); 3.85 (2H, с, CH₂COO); 1.27 (3H, т, $J = 7.1$, OCH₂CH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₀H₁₉O₇ [M+H]⁺: 371.1125; найдено: 371.1114.

Соединение **48**. Выход 62 мг (41%), жёлтый порошок. Т. пл. >270 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д., J (Гц): 8.24-8.21 (2H, м, H-6,9); 7.82-7.79 (2H, м, H-7,8); 6.97 (1H, уш с, OH); 4.29 (2H, с, CH₂COO); 4.01 (3H, с, OCH₃); 3.93 (3H, с, OCH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₁₈H₁₃O₇ [M-H]⁻: 341.0667; найдено: 341.0634.

4,11-Дигидрокси-5,10-диоксо-2-(трифторметил)-5,10-дигидро-антра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновая кислота (49). Метод А. Растворяют эфир **20** (0.20 г, 0.48 ммоль) в концентрированной H₂SO₄ (2 мл) и перемешивают смесь при 100 °С в течение 1 ч. Раствор охлаждают и выливают в воду. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой (2×20 мл) и сушат. Выход 179 мг (95%), красные кристаллы. Т. пл. >270 °С. УФ спектр (EtOH) λ, (нм), lg(ε): 223 (4.41); 265 (4.62); 481 (4.00). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-*d*₆), δ, м. д., *J* (Гц): 8.32-8.28 (2H, м, H-6,9); 7.96-7.92 (2H, м, H-7,8). HRMS (ESI) вычислено для C₁₈H₆F₃O₇ [M-H]⁻: 391.0071; найдено: 391.0034.

Метод Б. Соединение **49** получают из эфира **18** аналогично методу А, перемешивая реакцию смесь при 100 °С в течение 5 ч. Выход 169 мг (90%), тёмно-красные кристаллы. Т. пл. >260 °С. HRMS (ESI) вычислено для C₁₈H₆F₃O₇ [M-H]⁻: 391.0071; найдено: 391.0042.

4,11-Диметоксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион (50). Метод А. Растворяют 4,11-диметоксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион-2-карбоновой кислоты (**43**, 0.21 г, 0.6 ммоль) в хинолине (5 мл), прибавляют хромит меди (0.20 г, 1.1 ммоль) и перемешивают смесь при 150 °С в токе аргона 30 мин. Реакционную массу выливают в воду, прибавляют 5%-й раствор HCl до pH=6, и экстрагируют продукт этилацетатом (2×20 мл). Экстракт промывают водой (3×10 мл), сушат над MgSO₄ и упаривают. Остаток очищают хроматографически (Al₂O₃, толуол-петролейный эфир, 9:1), и перекристаллизовывают продукт из *n*-гексана. Выход 94 мг (51%).

Метод Б. Соединение **50** синтезировано из антрафурандион-3-карбоновой кислоты **46** аналогично методу А. Выход 4.4 мг (5%).

Метод В. Раствор соединения **39** (0.1 г, 0.26 ммоль) и тетрабутиламмоний фторида (ТВАФ, 95 мг, 0.30 ммоль) в ТГФ (5.0 мл) перемешивают 15 мин. Реакционную смесь разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом (2×20 мл). Экстракт промывают водой (2×10 мл), сушат над MgSO₄ и упаривают

растворитель в вакууме. Остаток перекристаллизовывают из толуола. Выход 78 мг (97%), желтые кристаллы. Т. пл. 148-150 °С. УФ спектр (EtOH) λ , (нм), $\lg(\epsilon)$: 241 (4.58); 275 (4.62); 391 (3.64). ν_{\max} 3361, 1661 (C=O), 1345, 1362, 1305, 1289, 1252 (C-O-C), 1204, 1078, 1041 (C-O-C), 1009, 974 cm^{-1} . Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д., J (Гц): 8.19-8.17 (2H, м, H-6,9); 7.78 (1H, д, $J=2.2$, H-2); 7.70-7.68 (2H, м, H-7,8); 7.08 (1H, д, $J=2.2$, H-3); 4.25 (3H, с, OCH_3); 4.11 (3H, с, OCH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 183.26 (C=O); 183.00 (C=O); 151.37; 147.75; 143.69; 134.64; 134.44; 128.61; 122.17; 121.25; 150.98 (CH); 133.33 (2CH); 126.51 (2CH); 106.33 (CH); 62.02 (OCH_3); 61.86 (OCH_3). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 309.0757; найдено: 309.0729.

2-Бром-4,11-диметоксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион (51). К раствору соединения **39** (0.10 г, 0.26 ммоль) в хлористом метиле (5.0 мл) добавляют Br_2 (0.13 г, 0.79 ммоль), NBS (46 мг, 0.26 ммоль) и перемешивают 1-2 ч при комнатной температуре, контролируя ход реакции методом ТСХ. Смесь разбавляют хлористом метилом (20 мл), промывают раствором Na_2SO_3 (10 мл, 15%-й), водой (2×10 мл), сушат над MgSO_4 и упаривают растворитель в вакууме. Остаток очищают методом колоночной хроматографии (толуол-этилацетат 1:0→5:1). Выход 67 мг (67%), желтые кристаллы. Т. пл. 201-203 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д., J (Гц): 8.19-8.16 (2H, м, H-6,9); 7.72-7.70 (2H, м, H-7,8); 7.04 (1H, с, H-3); 4.24 (3H, с, OCH_3); 4.08 (3H, с, OCH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 182.96 (C=O); 182.85 (C=O); 151.55; 149.86; 142.81; 134.57; 134.30; 133.46 (2CH); 131.93; 129.98; 126.55 (2CH); 122.19; 121.95; 108.09 (CH); 62.14 (OCH_3); 62.05 (OCH_3). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{BrO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 386.9863; найдено: 386.9854.

2-(Аминометил)-4,11-диметоксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона гидрохлорид (52). К раствору соединения **42** (50 мг, 0.11 ммоль) в хлористом метиле (5.0 мл) прибавляют раствор HCl в MeOH (1.0 мл, 6 Н) и

перемешивают 2 ч. Упаривают растворитель, добавляют хлористый метилен (10 мл) и упаривают вновь, повторяя процедуру несколько раз для полного удаления кислоты. Выход 38 мг (99%), жёлтые кристаллы. Т. пл. 196-200 (разл.) °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д., J (Гц): 8.74 (3H, с, NH_3); 8.11-8.08 (2H, м, H-6,9), 7.87-7.85 (2H, м, H-7,8), 7.45 (1H, с, H-3), 4.38 (2H, с, CH_2), 4.12 (3H, с, OCH_3), 4.04 (3H, с, OCH_3). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 338.1023; найдено: 338.0998.

4,11-Дигидроксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион (53). К раствору 4,11-диметоксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона (**50**, 30 мг, 0.10 ммоль) в уксусной кислоте (3.0 мл) прибавляют 40%-ный раствор NBr в ледяной уксусной кислоте (2.0 мл). Смесь перемешивают 1 ч в токе аргона при 50-65 °С. По мере протекания реакции выпадает красный хлопьевидный осадок продукта. Реакционную смесь охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают ледяной уксусной кислотой (3 мл), водой (10 мл) и сушат. Выход 24 мг (88%), красные кристаллы. Т. пл. >260 °С (возг.). УФ спектр (EtOH) λ , (нм), $\lg(\epsilon)$: 268 (4.62); 451 (3.69); 477 (3.71); 510 (3.62). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , 70 °С), δ , м. д., J (Гц): 8.32 (1H, д, $J=2.0$, H-2); 8.30-8.28 (2H, м, H-7,8); 7.96-7.94 (2H, м, H-6,9); 7.27 (1H, д, $J=2.0$, H-3). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_7\text{O}_5$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: 279.0299; найдено: 279.0313.

4,11-Дигидрокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-2-карбоновая кислота (54). Соединение **54** синтезировано из 4,11-диметокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-2-карбоновой кислоты (**43**) аналогично соединению **53**. Выход 86%, красные кристаллы. Т. пл. >260 °С (возг.). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , 70 °С), δ , м. д., J (Гц): 8.28-8.26 (2H, м, H-7,8); 7.97-7.95 (2H, м, H-6,9); 7.82 (1H, с, H-3). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_7\text{O}_7$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: 323.0197; найдено: 323.0210.

4,11-Дигидрокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновая кислота (55). Соединение **55** синтезировано из 4,11-диметокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты (**46**) аналогично соединению **53**. Выход 85%, красные кристаллы. Т. пл. >260 °С (возг.). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д., J (Гц): 13.57 (2H, уш с, 2OH); 8.83 (1H, с, H-2); 8.24-8.15 (2H, м, H-7,8); 7.99-7.92 (2H, м, H-6,9). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_7\text{O}_7$ [$\text{M}-\text{H}$] $^-$: 323.0197; найдено: 323.0192.

4,11-Диметокси-5,10-диоксо-2-метилантра[2,3-*b*]фуран-3-карбинол (56). Метод А. Суспензию кислоты **44** (0.20 г, 0.55 ммоль) в бензоле (6.0 мл) и SOCl_2 (1.0 мл, 13.89 ммоль) кипятят 1 ч, после чего реакционную массу упаривают. Полупродукт растворяют в безводном ТГФ (5.0 мл), в токе аргона охлаждают в бане с жидким азотом до -70 °С, добавляют раствор DIBAL-H в толуоле (0.7 мл, 1.2 М), убирают охлаждение и перемешивают 30 мин. Реакционную массу разбавляют толуолом (20 мл), промывают водой (2×10 мл), сушат над MgSO_4 и отгоняют растворитель под вакуумом. Остаток очищают колоночной хроматографией (элюент PhMe-EtOAc, 10:0→3:1) и перекристаллизовывают из смеси PhMe-петролейный эфир, 3:1. Выход 10 мг (5%).

Метод Б. Раствор карбальдегида **57** (50 мг, 0.14 ммоль) и NaBH_4 (6.4 мг, 0.17 ммоль) в ТГФ (3 мл) перемешивают при комнатной температуре 3-4 ч, контролируя ход реакции методом ТСХ. Раствор разбавляют этилацетатом (15 мл), промывают водой (2×10 мл), сушат над MgSO_4 и упаривают растворитель в вакууме. Остаток очищают колоночной хроматографией (элюент PhMe-EtOAc, 10:0→3:1). Выход 43 мг (87%), желтые кристаллы. Т. пл. 160-162 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д., J (Гц): 8.23-8.20 (2H, м, H-6,9); 7.74-7.72 (2H, м, H-7,8); 4.74 (2H, с, CH_2); 4.24 (3H, с, OCH_3); 4.11 (3H, с, OCH_3); 2.94 (1H, с, OH); 2.54 (3H, с, CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{O}_6$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 353.1020; найдено 353.1014.

4,11-Диметокси-5,10-диоксо-2-метилантра[2,3-*b*]фуран-3-

карбальдегид (57). Суспензию кислоты **44** (0.1 г, 0.27 ммоль) в бензоле (4.0 мл) и SOCl_2 (1.0 мл, 13.89 ммоль) кипятят 1 ч, после чего реакционную массу упаривают. Полупродукт растворяют в безводном толуоле (15.0 мл), добавляют 5%-й Pd/C (0.12 г, 0.06 ммоль) и гидрируют под избыточным давлением водорода 0.75 атм. при 90-100 °С 3 ч. Реакционную смесь фильтруют от катализатора и отгоняют растворитель под вакуумом. Остаток очищают колоночной хроматографией (элюент PhMe-EtOAc 10:0→6:1) и перекристаллизовывают из смеси PhMe-петролейный эфир, 3:1. Выход 37 мг (39%), желтые кристаллы. Т. пл. 238-240 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д., J (Гц): 10.58 (1H, с, Н-С=О); 8.22-8.19 (2H, м, Н-6,9); 7.75-7.73 (2H, м, Н-7,8); 4.24 (3H, с, OCH_3); 4.04 (3H, с, OCH_3); 2.87 (3H, с, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м. д., J (Гц): 187.05 (Н-С=О); 182.85 (С=О); 182.76 (С=О); 166.22; 151.36; 149.47; 143.59; 134.44; 134.13; 133.66 (CH); 133.58 (CH); 127.44; 126.67 (2CH); 122.93; 122.80; 117.58; 62.42 (OCH_3); 62.21 (OCH_3); 15.18 (CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 373.0683; найдено: 373.0648.

4,11-Дихлор-5,10-диоксо-2-метилантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновая

кислота (59). Эфир 4,11-дихлорантрафуран-3-карбоновой кислоты **58** (0.11 г, 0.27 ммоль) [42] растворяют в смеси концентрированных соляной (1.0 мл) и уксусной (6.0 мл) кислот и кипятят 24 ч. Реакционную массу охлаждают, фильтруют, промывают водой (20 мл) и сушат. Выход 80 мг (79%), оранжевые кристаллы. Т. пл. >250 °С. Спектр ЯМР ^1H (400МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д., J (Гц): 8.06-8.04 (2H, м, Н-6,9), 7.87-7.85 (2H, м, Н-7,8), 2.65 (3H, с, CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 374.9822; найдено: 374.9807.

4,11-Дихлор-2-метилантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион (60). Эфира 4,11-дихлорантрафуран-3-карбоновой кислоты **58** (0.40 г, 0.99 ммоль [42]) растворяют в концентрированной H₂SO₄ (5.0 мл) и перемешивают при 100-110 °С в течение 1 ч. Реакционную массу осторожно выливают в лед (20 г), осадок отфильтровывают, промывают водой (2×20 мл), очищают колоночной хроматографией (элюент PhMe-EtOAc 10:0→6:1) и кристаллизуют из толуола. Выход 220 мг (67%), желтые кристаллы. Т. пл. 243-245 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д., *J* (Гц): 8.20-8.18 (2H, м, H-6,9), 7.76-7.74 (2H, м, H-7,8), 6.78 (1H, с, CH), 2.59 (3H, с, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д., *J* (Гц): 182.14 (2C=O); 161.97; 152.71; 134.88; 133.87 (CH); 133.83 (CH); 127.07; 126.75 (2CH); 126.12; 117.74; 104.33 (CH); 14.48 (CH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₁₇H₈Cl₂O₃ [M+H]⁺: 330.9923; найдено: 330.9942.

(*R*)-3-(3-Аминопироллидин-1-карбонил)-4,11-дигидроксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион метансульфонат (61). Суспензию 4,11-дигидроксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион-3-карбоновой кислоты **55** (50 мг, 0.15 ммоль) и тетрабутиламмоний бромида (2.5 мг, 0.008 ммоль) в бензоле (10.0 мл) и SOCl₂ (0.1 мл, 1.4 ммоль) интенсивно перемешивают при кипении до полного растворения осадка, выдерживают 5 мин, после чего реакционную массу упаривают. Остаток растворяют в горячем хлористом метиле (5.0 мл) и прибавляют раствор (*R*)-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)пирролидина (60 мг, 0.33 ммоль) и пиридина (0.1 мл) в хлористом метиле (2.0 мл). Реакционную массу кипятят 10 мин, промывают 1%-ным раствором NaHCO₃, водой (10 мл), 5%-м раствором HCl, водой (2×10 мл), сушат над MgSO₄ и упаривают. Остаток очищают колоночной хроматографией (хлороформ–метанол, 10:1→5:1), полученный красный порошок растворяют в 2 мл горячего хлороформа и прибавляют 20 мкл метансульфонокислоты. Смесь перемешивают 3 ч и отфильтровывают красный осадок. Выход 41 мг (56%), красный порошок. Т. пл. >250 °С. ВЭЖХ R_t=8.42 мин (система 1), чистота 98%. Спектр ЯМР ¹H (400

МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д., J (Гц): 8.60 (1H, с, H-2); 8.31-8.27 (2H, м, H-6,9); 7.99-7.95 (2H, м, H-7,8); 3.95-3.88 (1H, м, NCH₂); 3.87-3.79 (1H, м, NCH₂); 3.68-3.51 (3H, м, NCH₂, CH); 2.31 (3H, с, CH₃SO₃H); 2.07-1.93 (2H, м, CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₂₁H₁₇N₂O₆ [M+H]⁺: 393.1081; найдено: 393.1107.

(S)-3-(3-Аминопироллидин-1-карбонил)-4,11-дигидроксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион метансульфонат (62). Соединение **62** получают из 4,11-дигидроксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион-3-карбоновой кислоты **55** и (*S*)-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)пирролидина аналогично соединению **61**. Выход 58%, красный порошок. Т. пл. >250°C. ВЭЖХ R_t= 9.38 мин (система 1), чистота 100%. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д., J (Гц): 8.60 (1H, с, H-2); 8.31-8.26 (2H, м, H-6,9); 7.99-7.96 (2H, м, H-7,8); 3.95-3.88 (1H, м, NCH₂); 3.87-3.79 (1H, м, NCH₂); 3.68-3.51 (3H, м, NCH₂, CH); 2.31 (3H, с, CH₃SO₃H); 2.07-1.93 (2H, м, CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₂₁H₁₇N₂O₆ [M+H]⁺: 393.1081; найдено: 393.1087.

(R+S)-4,11-Дигидрокси-5,10-диоксо-N-(пироллидин-3-ил)антра[2,3-*b*]фуран-3-карбоксамид метансульфонат (63). Соединение **63** получают из 4,11-дигидроксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион-3-карбоновой кислоты **55** и *трет*-бутил 3-амино-1-пирролидинкарбоксилата аналогично соединению **61**. Выход 46%, красный порошок. Т. пл. >250°C. ВЭЖХ R_t=18.82 мин (система 1), чистота 87%. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д., J (Гц): 14.34 (1H, уш с, OH); 13.60 (1H, уш с, OH); 9.01 (1H, д, J =6.0, NH); 8.85 (2H, уш с, NH₂); 8.80 (1H, с, H-2); 8.26-8.22 (2H, м, H-6,9); 7.96-7.93 (2H, м, H-7,8); 4.61-4.51 (1H, м, CH); 3.57-3.46 (2H, м, CH₂); 3.41-3.25 (1H, м, CH₂); 3.25-3.16 (1H, м, CH₂); 2.32 (3H, с, CH₃SO₃H); 2.32-2.18 (1H, м, J =7.3, CH₂CH₂CH), 2.13–2.01 (1H, м, J =8.4, CH₂CH₂CH). HRMS (ESI) вычислено для C₂₁H₁₇N₂O₆ [M+H]⁺: 393.1081; найдено: 393.1103.

(R+S)-3-(3-Аминопиперидин-1-карбонил)-4,11-дигидроксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион метансульфонат (64). Соединение **64** получают из 4,11-дигидроксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион-3-карбоновой кислоты **55** и *трет*-бутил пиперидин-3-илкарбамата аналогично соединению **61**. Выход 66%, красный порошок. Т. пл. >250°C. ВЭЖХ $R_t=17.85$ мин (система 1), чистота 96%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) основного конформера, δ , м. д., J (Гц): 13.98 (1H, с, OH); 13.66 (1H, с, OH); 8.55 (1H, с, H-2); 8.39-8.36 (2H, м, H-6,9); 8.05 (3H, уш с, NH₃); 7.96-7.92 (2H, м, H-7,8); 3.53-3.47 (1H, м, CH); 3.35-3.31 (2H, м, CH₂); 3.14-3.02 (2H, м, CH₂); 2.34 (3H, с, CH₃SO₃H); 2.05-1.97 (1H, м, CH₂); 1.87-1.79 (1H, м, CH₂); 1.59-1.41 (2H, м, CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₂₂H₁₉N₂O₆ [M+H]⁺: 407.1238; найдено: 407.1243.

(R+S)-4,11-дигидрокси-5,10-диоксо-N-(пиперидин-3-ил)антра[2,3-*b*]фуран-3-карбоксамид метансульфонат (65). Соединение **65** получают из 4,11-дигидроксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион-3-карбоновой кислоты **55** и *трет*-бутил 4-аминопиперидин-1-карбоксилата аналогично соединению **61**. Выход 49%, красный порошок. Т. пл. >250°C. ВЭЖХ $R_t=20.27$ мин (система 1), чистота 92%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д., J (Гц): 14.56 (1H, уш. с, OH); 13.64 (1H, уш с, OH); 8.86 (1H, д, $J=6.0$, NH); 8.82 (1H, с, H-2); 8.66 (2H, уш с, NH₂); 8.28-8.25 (2H, м, H-6,9); 8.02-7.99 (2H, м, H-7,8); 4.23-4.15 (1H, м, CH); 3.45-3.40 (1H, м, CH₂); 3.30-3.21 (1H, м, CH₂); 3.04-2.86 (2H, м, CH₂); 2.34 (3H, с, CH₃SO₃H); 2.06-1.87 (2H, м, CH₂) 1.68-1.61 (2H, м, CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₂₂H₁₉N₂O₆ [M+H]⁺: 407.1238; найдено: 407.1235.

3-(4-Аминопиперидин-1-карбонил)-4,11-дигидроксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион метансульфонат (66). Соединение **66** получают из 4,11-дигидроксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион-3-карбоновой кислоты **55** и *трет*-бутил пиперидин-4-ил-карбамата аналогично соединению **61**. Выход 58%, красный порошок. Т. пл. >250°C. ВЭЖХ $R_t=16.49$ мин (система 1), чистота 85%.

ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д., J (Гц): 8.57 (1H, с, Н-2); 8.32-8.29 (2H, м, Н-6,9); 7.99-7.94 (2H, м, Н-7,8); 7.91 (3H, уш с, NH_3); 4.68-4.59 (1H, м, NCH_2); 3.69-3.62 (1H, м, NCH_2); 3.39-3.33 (1H, м, CH); 3.17 (1H, т, $J=12.0$, NCH_2); 2.91 (1H, т, $J=12.0$, NCH_2); 2.33 (3H, с, $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$); 2.07-2.01 (1H, м, CH_2); 1.84-1.77 (1H, д, $J=11.5$, CH_2); 1.61-1.46 (2H, м, CH_2). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 407.1238; найдено: 407.1224.

4,11-Дигидрокси-5,10-диоксо-N-(пиперидин-4-ил)антра[2,3-*b*]фуран-3-карбоксамид метансульфонат (67). Соединение **67** получают из 4,11-дигидроксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион-3-карбоновой кислоты **55** и *трет*-бутил 4-аминопиперидин-1-карбоксилата аналогично соединению **61**. Выход 42%, красный порошок. Т. пл. $>250^\circ\text{C}$. ВЭЖХ $R_t=18.79$ мин (система 1), чистота 98%. ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д., J (Гц): 13.72 (2H, уш с, 2OH); 8.80 (1H, с, Н-2); 8.60-8.52 (2H, м, NH_2); 8.30-8.27 (2H, м, Н-6,9); 8.01-7.98 (2H, м, Н-7,8); 4.16-4.06 (1H, м, CH); 3.19-2.97 (3H, м, CH_2); 2.33 (3H, с, $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$); 2.15-2.05 (3H, м, CH_2); 1.85-1.70 (2H, м, CH_2). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 407.1238; найдено: 407.1229.

(R+S)-3-(3-(N-Метиламино)пирролидин-1-карбонил)-4,11-дигидроксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион метансульфонат (68). Соединение **68** получают из 4,11-дигидроксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион-3-карбоновой кислоты **55** и 3-(*трет*-бутоксикарбонилметиламино)пирролидина аналогично соединению **61**. Выход 51%, красный порошок. Т. пл. $>250^\circ\text{C}$. ВЭЖХ $R_t=16.53$ мин (система 1), чистота 92%. ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6) основного конформера, δ , м. д., J (Гц): 14.00 (1H, с, OH); 13.67 (1H, с, OH); 8.77 (2H, уш с, NH_2CH_3); 8.62 (1H, с, Н-2); 8.29-8.26 (2H, м, Н-6,9); 7.98-7.95 (2H, м, Н-7,8); 3.92-3.87 (2H, м, CH_2); 3.79-3.72 (2H, м, CH_2); 3.69-3.59 (3H, м, CH_2 , CH); 2.68 (3H, с, NH_2CH_3); 2.33 (3H, с, $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 407.1238; найдено: 407.1221.

4,11-Дигидрокси-5,10-диоксо-N-(4-метилпиперазин-1-ил)антра[2,3-*b*]фуран-3-карбоксамид метансульфонат (69). Соединение **69** получают из 4,11-дигидроксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион-3-карбоновой кислоты **55** и 1-амино-4-метилпиперазина аналогично соединению **61**. После кипячения реакцию массу подкисляют 10%-м водным раствором HCl до pH=7, экстрагируют теплым 1-бутанолом (2×20 мл), промывают водой (2×10 мл) и упаривают. Остаток очищают колоночной хроматографией (хлороформ–метанол – HCO₂H, 10:1→5:1.5:0.1), полученный красный порошок растворяют в горячем хлороформе (2 мл) и прибавляют метансульфоокислоту (20 мкл). Смесь перемешивают 3 ч и отфильтровывают красный осадок. Выход 23%, красный порошок. Т. пл. >250°C. ВЭЖХ R_t=17.36 мин (система 1), чистота 86%. Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д., J (Гц): 14.08 (1H, уш с, OH); 13.63 (1H, уш с, OH); 9.97 (1H, с, NH); 9.60 (1H, уш с, NHCH₃); 8.76 (1H, с, H-2); 8.30-8.26 (2H, м, H-6,9); 8.00-7.97 (2H, м, H-7,8); 3.45-3.35 (4H, м, 2CH₂); 3.26-3.11 (4H, м, 2CH₂); 2.84 (3H, с, CH₃); 2.31 (6H, с, 2CH₃SO₃H). HRMS (ESI) вычислено для C₂₂H₂₀N₃O₆ [M+H]⁺: 422.1347; найдено: 422.1352.

(S)-3-(3-Аминопирролидин-1-карбонил)-4,11-диметоксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион гидрохлорид (70). К раствору 4,11-диметокси-5,10-диоксо-2-метилантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты (**44**, 0.10 г, 0.27 ммоль) в ДМСО (5.0 мл) прибавляют (*S*) 3-(*трет*-бутоксикарбониламино)пирролидин (60 мг, 0.33 ммоль), бензотриазол-1-ил-окситрипирролидинофосфония гексафторфосфат (PyBOP, 0.20 г, 0.38 ммоль) и перемешивают 1 ч. Реакционную массу выливают в 5%-й водный раствор HCl, экстрагируют продукт этилацетатом (2×15 мл), промывают экстракт водой (2×10 мл), сушат над MgSO₄ и отгоняют растворитель в вакууме. Остаток очищают хроматографически (CHCl₃-MeOH, 1:0→5:1). Полученный желтый порошок растворяют в горячем хлороформе (2 мл) и прибавляют 6 н. раствор HCl в Et₂O

(0.2 мл). Смесь перемешивают 3 ч и отфильтровывают осадок. Выход 81 мг (69%), желтый порошок (**70**). Т. пл. 225-228 (разл.) °С. ВЭЖХ $R_t=12.75$ мин (система 2), чистота 91%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м. д., J (Гц): 8.41 (3H, уш с, NH_3); 8.09-8.07 (2H, м, H-6,9); 7.86-7.84 (2H, м, H-7,8); 4.08 (3H, с, OCH_3); 3.80 (3H, с, OCH_3); 3.85-3.80 (1H, м, NCHNCH_2); 3.78-3.72 (1H, м, NCHNCH_2); 3.69-3.66 (3H, м, CH); 3.59-3.51 (2H, м, NCH_2); 2.56 (3H, с, CH_3); 2.21-2.17 (1H, м, CH_2CHNCH); 2.01-1.95 (1H, м, CH_2CHNCH). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 435.1551; найдено: 435.1542.

(S)-3-(3-Аминопирролидин-1-карбонил)-4,11-дигидрокси-2-трифторметилантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион метансульфонат (71). Соединение **71** получают из 4,11-дигидрокси-2-трифторметилантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион-3-карбоновой кислоты **49** и (*S*)-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)пирролидина аналогично соединению **61**. Выход 56%, красный порошок. Т. пл. $>260^\circ\text{C}$. ВЭЖХ $R_t=21.13$ мин (система 1), чистота 100%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м. д., J (Гц): 13.81 (1H, с, OH); 13.39 (1H, с, OH); 8.35-8.30 (2H, м, H-6,9); 8.11 (3H, уш с, NH_3); 8.04-8.00 (2H, м, H-7,8); 3.95-3.92 (1H, м, NCH_2); 3.85-3.75 (1H, м, NCH_2); 3.68-3.64 (1H, м, CH); 3.57-3.51 (2H, м, NCH_2); 2.29 (3H, с, $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$); 2.02-1.91 (2H, м, CH_2). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 461.0955; найдено: 461.1015.

(S)-3-(3-Аминопирролидин-1-карбонил)-4,11-дихлор-2-метилантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион метансульфонат (72). Соединение **72** получают из 2-метил-4,11-дихлорантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион-3-карбоновой кислоты **68** и (*S*)-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)пирролидина аналогично соединению **58**. Выход 29%, оранжевые кристаллы. Т. пл. 235-237 °С. ВЭЖХ $R_t=17.66$ мин (система 1), чистота 89%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м. д.: 8.10-8.07 (2H, м, H-6,9); 7.89-7.87 (2H, м, H-7,8); 3.97-3.90 (1H, м, NCHNCH_2); 3.83-3.80 (1H, м, NCHNCH_2); 3.64-3.61 (3H, м, NCH_2 , CH); 2.58 (3H,

c, CH₃); 2.32 (3H, c, CH₃SO₃H); 2.22-2.19 (1H, м, CH₂CHHCH); 1.98-1.95 (1H, м, CH₂CHHCH). HRMS (ESI) вычислено для C₂₂H₁₇Cl₂N₂O₄ [M+H]⁺: 443.0560; найдено: 443.0581.

(R)-3-(((трет-Бутоксикарбониламино)пирролидин)метил)-4,11-диметокси-2-метилантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион (73). К раствору соединения **57** (0.12 г, 0.34 ммоль) в дихлорэтане (14.0 мл) добавляют (R)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-пирролидина (96 мг, 0.51 ммоль) и NaBH(OAc)₃ (0.15 г, 0.68 ммоль), перемешивают при комнатной температуре 6 ч. Реакционную смесь выливают в 10%-й водный раствор соды, продукт экстрагируют толуолом (2×20 мл), экстракт промывают водой (2×20 мл), сушат над MgSO₄ и упаривают. Остаток очищают колоночной хроматографией (элюент – EtOAc, затем CHCl₃-MeOH 10:0→6:1) и перекристаллизовывают из смеси PhMe-петролейный эфир, 3:1. Выход 70%. Желтые кристаллы. Т. пл. 139-141 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д., J (Гц): 8.21-8.18 (2H, м, H-6,9); 7.72-7.70 (2H, м, H-7,8); 4.84-4.80 (1H, м, NH); 4.22 (3H, c, OCH₃); 4.20-4.16 (1H, м, CH); 4.03 (3H, c, OCH₃); 3.84 (2H, дд, J¹=13.0, J²=10.0, CH₂); 2.90-2.86 (1H, м, NCHHCH); 2.76-2.72 (1H, м, NCHHCH); 2.63-2.58 (2H, м, NCH₂CH₂); 2.53 (3H, c, CH₃); 2.50-2.46 (1H, м, CH₂CHHCH); 2.29-2.21 (1H, м, CH₂CHHCH); 1.39 (9H, c, C(CH₃)₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₉H₃₃N₂O₇ [M+H]⁺: 521.2282; найдено: 521.2326.

(S)-3-(((трет-Бутоксикарбониламино)пирролидин)метил)-4,11-диметокси-2-метилантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион (74). Соединение **74** получено из карбальдегида **57** и (S)-3-(трет-бутоксикарбониламино)пирролидина аналогично соединению **73**. Выход 70%. Желтые кристаллы. Т. пл. 139-141 °С. Выход 100 мг (56%). Желтые кристаллы. Т. пл. 140-141 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д., J (Гц): 8.21-8.17

(2H, м, H-6,9); 7.71-7.69 (2H, м, H-7,8); 4.74-4.72 (1H, м, NH); 4.21 (3H, с, OCH₃); 4.16-4.11 (1H, м, CH); 4.03 (3H, с, OCH₃); 3.80 (2H, дд, $J^1=13.0$, $J^2=10.0$ CH₂); 2.85-2.80 (1H, м, NCHHCH); 2.72-2.68 (1H, м, NCHHCH); 2.57-2.53 (2H, м, NCH₂CH₂); 2.51 (3H, с, CH₃); 2.46-2.40 (1H, м, CH₂CHHCH); 2.29-2.20 (1H, м, CH₂CHHCH); 1.38 (9H, с, C(CH₃)₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 183.26 (C=O); 182.99 (C=O); 157.24; 155.28 (O-C=O); 155.25; 150.29; 143.32; 134.59; 133.29; 133.25 (2CH); 130.33; 126.55 (CH); 126.40 (CH); 121.88; 121.63; 114.00; 79.25; 62.51 (OCH₃); 61.91 (OCH₃); 60.72 (CH₂); 52.47 (CH₂); 49.81 (CH); 48.01 (CH₂); 32.63 (CH₂), 28.35 (3CH₃); 12.65 (CH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₉H₃₃N₂O₇ [M+H]⁺: 521.2282; найдено: 521.2306.

(R)-3-((3-Аминопирролидин)метил)-4,11-дигидрокси-2-

метилантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион (75). Антрафуран **73** (0.10 г, 0.19 ммоль) кипятят в смеси 40%-го раствора HBr в AcOH (1.0 мл) и ТФУ (5.0 мл) 15 ч, после чего реакцию массу упаривают. Остаток растворяют в теплой воде (10.0 мл), прибавляют ТГФ (10.0 мл), Вос₂O (63 мг, 0.29 ммоль) и NaHCO₃ (32 мг, 0.39 ммоль), перемешивают при комнатной температуре 3 ч. Полупродукт экстрагируют этилацетатом (2×15 мл), экстракт промывают водой (2×15 мл), сушат над MgSO₄ и отгоняют растворитель под вакуумом. Остаток очищают колоночной хроматографией (элюент CHCl₃-MeOH 10:0→8:1). Воспроизводимое растворяют в CHCl₃ (5 мл), прибавляют раствор 6 н. HCl в метаноле (1 мл) и перемешивают при комнатной температуре 3 ч. Полученный продукт переосаждают из теплой воды ацетоном, промывают ацетоном и сушат. Выход 60 мг (41%), красный порошок. Т. пл. 226-228 °С. ВЭЖХ R_t=12.19 мин (система 2), чистота 97%. Спектр ЯМР ¹H (400МГц, D₂O), δ, м.д., J, (Гц): 7.63 (1H, д, J=7.5, H-9); 7.55 (1H, д, J=7.5, H-6); 7.51 (1H, т, J=7.5, H-8); 7.50 (1H, т, J=7.5, H-7); 4.31 (2H, с, CH₂N); 4.24-4.21 (1H, м, CH₂CHCH₂); 3.85-3.80 (1H, м, NCHHCH); 3.66-3.62 (1H, м, NCHHCH); 3.60-3.59 (1H, м, NCHHCH₂); 3.49-3.46 (1H, м, NCHHCH₂); 2.68-2.61 (1H, м, CH₂CHHCH); 2.35

(3H, c, CH₃); 2.27-2.20 (1H, м, CH₂CHHCH). HRMS (ESI) вычислено для C₂₂H₂₁N₂O₅ [M+H]⁺: 393.1445; найдено: 393.1420.

(S)-3-((3-Аминопирролидин)метил)-4,11-дигидрокси-2-метилантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион (76). Соединение **76** получают из антрафурандиона **74** аналогично соединению **75**. Выход 25%, красный порошок. Т. пл. 225-227 °С. ВЭЖХ R_t=12.20 мин (система 2), чистота 99%. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, D₂O), δ, м.д., *J*, (Гц): 7.65 (1H, д, *J*=7.5, H-9); 7.57 (1H, д, *J*=7.5, H-6); 7.50 (1H, т, *J*=7.5, H-8); 7.48 (1H, т, *J*=7.5, H-7); 4.28 (2H, с, CH₂N); 4.24-4.19 (1H, м, CH₂CHCH₂); 3.85-3.78 (1H, м, NCHHCH); 3.64-3.61 (1H, м, NCHHCH); 3.59-3.57 (1H, м, NCHHCH₂); 3.46-3.42 (1H, м, NCHHCH₂); 2.67-2.60 (1H, м, CH₂CHHCH); 2.34 (3H, с, CH₃); 2.25-2.19 (1H, м, CH₂CHHCH). HRMS (ESI) вычислено для C₂₂H₂₁N₂O₅ [M+H]⁺: 393.1445; найдено: 393.1422.

(S)-2-(3-Аминопирролидин-1-карбонил)-4,11-дигидроксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион (77). К раствору 4,11-дигидрокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-2-карбоновой кислоты (**54**, 0.10 г, 0.31 ммоль) в ДМСО (5.0 мл) прибавляют (S)-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)пирролидин (60 мг, 0.33 ммоль), бензотриазол-1-ил-окситрипирролидинофосфония гексафторфосфат (РyBOP, 0.20 г, 0.38 ммоль) и перемешивают 1 ч. Реакционную массу выливают в 5%-й водный раствор HCl, экстрагируют продукт теплым этилацетатом (2×20 мл), промывают экстракт водой (2×15 мл), сушат над MgSO₄ и отгоняют растворитель в вакууме. Остаток очищают хроматографически (CHCl₃-MeOH, 1:0→5:1). Полученный желтый порошок растворяют в 2 мл горячего хлороформа и прибавляют 6 н. раствор HCl в Et₂O (0.2 мл). Смесь перемешивают 3 ч и отфильтровывают осадок. Выход 61 мг (46%), красные кристаллы. Т. пл. >260 °С. ВЭЖХ R_t=18.10 мин (система 2), чистота 100%. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д., *J* (Гц): 8.32-8.29 (2H, м, H-6,9); 7.99-7.97 (2H, м, H-7,8); 7.75 (1H, с, H-3); 4.21-4.16 (1H, м, NCH₂); 4.08-4.01 (1H,

м, NCH₂); 3.99-3.97 (1H, м, NCH₂); 3.92-3.87 (1H, м, CH); 3.77-3.73 (1H, м, NCH₂); 2.29 (3H, с, CH₃SO₃H); 2.14 (1H, уш с, CH₂); 2.03 (1H, уш с, CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₂₁H₁₇N₂O₆ [M+H]⁺: 393.1081; найдено: 393.1111.

(R)-2-(3-Аминопирролидин-1-карбонил)-4,11-дигидроксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион (78). Соединение **78** получают из антрафурандион-2-карбоновой кислоты **54** и (R)-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)пирролидина аналогично соединению **77**. Выход 48%, красные кристаллы. Т. пл. >260 °С. ВЭЖХ R_t=18.10 мин (система 2), чистота 100%. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д., *J* (Гц): 8.31-8.28 (2H, м, H-6,9); 7.98-7.96 (2H, м, H-7,8); 7.74 (1H, с, H-3); 4.21-4.16 (1H, м, NCH₂); 4.09-4.01 (1H, м, NCH₂); 3.98-3.94 (1H, м, NCH₂); 3.92-3.87 (1H, м, CH); 3.75-3.70 (1H, м, NCH₂); 2.29 (3H, с, CH₃SO₃H); 2.10 (1H, уш с, CH₂); 2.05 (1H, уш с, CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₂₁H₁₇N₂O₆ [M+H]⁺: 393.1081; найдено: 393.1103.

4,11-Бис(2-аминоэтиламино)антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион (79). К раствору антрафурандиона **50** (0.12 г, 0.40 ммоль) в ТГФ (5.0 мл) прибавляют этилендиамин (1.2 мл, 20 ммоль) и выдерживают реакционную смесь 2-3 ч при 50 °С. По мере протекания реакции цвет раствора меняется с желтого на темно-синий. После завершения реакции (контролируют методом ТСХ) реакционную массу выливают в воду и нейтрализуют избыток амина 1%-м водным раствором HCl до pH=8, насыщают NaCl и экстрагируют продукт теплым *n*-бутанолом (3×25 мл). Экстракт дважды промывают рассолом, водой (2×20 мл) и упаривают. Остаток очищают методом колоночной хроматографии (CHCl₃-MeOH-NH₄OH, 10:2:0→10:4:1). Очищенный продукт растворяют в теплом 1 н. водном растворе HCl и осаждают ацетоном. Осадок отфильтровывают, получая 98 мг (68%), темно-синие кристаллы гидрохлорида **79**. Т. пл. (гидрохлорид) 250-252 °С (разл.). ВЭЖХ R_t=11.69 мин (система 2), чистота 98%. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д., *J* (Гц): 12.39 (1H, т, *J*=4.8, NH); 11.83 (1H, т,

$J=5.0$, NH); 8.23-8.19 (2H, м, H-6,9); 8.20 (1H, д, $J=2.2$, H-2); 7.74-7.71 (2H, м, H-7,8); 7.41 (1H, д, $J=2.2$, H-3); 3.85 (2H, дд, $J^1=4.8$, $J^2=5.8$, HNCH_2); 3.69 (2H, дд, $J^1=5.0$, $J^2=5.5$, HNCH_2); 2.91-2.87 (4H, м, CH_2NH_2). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 365.1614; найдено: 365.1601.

4,11-Бис[2-(метиламино)этиламино]антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион (80).

Соединение **80** получают из антрафурандиона **50** и *N*-метилэтилендиамин аналогично соединению **79**. Выход 70%, темно-синие кристаллы. Т. пл. (гидрохлорид) 288-290 °C (разл.). УФ спектр (EtOH) λ , (нм), $\lg(\epsilon)$: 260 (4.62); 515 перегиб (3.84); 551 (4.14); 595 (4.30). ВЭЖХ $R_t=12.21$ мин (система 2), чистота 96%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д., J (Гц): 12.38 (1H, т, $J=5.0$, NH); 11.86 (1H, т, $J=5.6$, NH); 8.37-8.35 (2H, м, H-6,9); 7.69 (1H, д, $J=2.1$, H-2); 7.68-7.65 (2H, м, H-7,8); 7.18 (1H, д, $J=2.1$, H-3); 4.09 (2H, дд, $J^1=5.6$, $J^2=6.1$, HNCH_2); 3.86 (2H, дд, $J^1=5.0$, $J^2=6.0$, HNCH_2); 3.06 (2H, т, $J=6.1$, CH_2N); 3.01 (2H, т, $J=6.0$, CH_2N); 2.56 (6H, с, CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 393.1927; найдено: 393.1921.

4,11-Бис[2-(диметиламино)этиламино]антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион

(81). Соединение **81** получают из антрафурандиона **50** и *N,N*-диметилэтилендиамин аналогично соединению **79**. Выход 75%, темно-синие кристаллы. Т. пл. (гидрохлорид) 265-267 °C (разл.). ВЭЖХ $R_t=12.75$ мин (система 2), чистота 98%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д., J (Гц): 12.33 (1H, т, $J=5.0$, NH); 11.79 (1H, т, $J=5.6$, NH); 8.41-8.38 (2H, м, H-6,9); 7.74 (1H, д, $J=2.2$, H-2); 7.63-7.69 (2H, м, H-7,8); 7.27 (1H, д, $J=2.2$, H-3); 4.09 (1H, дд, $J^1=5.6$, $J^2=6.8$, HNCH_2); 3.86 (1H, дд, $J^1=5.0$, $J^2=6.5$, HNCH_2); 2.77 (2H, т, $J=6.8$, CH_2N); 2.74 (2H, т, $J=6.5$, CH_2N); 2.40 (12H, с, CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 421.2127; найдено: 421.2129.

4,11-Бис[2-(2-гидроксиэтиламино)этиламино]антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион (82). Соединение **82** получают из антрафурандиона **50** и *N,N*-диметилэтилендиамина аналогично соединению **79**. Выход 60%, темно-синие кристаллы. Т. пл. (гидрохлорид) 304-306 °С. ВЭЖХ $R_t=11.86$ мин (система 2), чистота 95%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, D_2O), δ , м. д., J (Гц): 8.05-8.01 (2H, м, H-6,9); 7.56 (1H, д, $J=2.0$, H-2); 7.50-7.47 (2H, м, H-7,8); 6.92 (1H, д, $J=2.0$, H-3); 3.93 (2H, т, $J=6.0$, CH_2OH); 3.82 (4H, т, $J=5.2$, 2HNCH_2); 3.71 (2H, т, $J=6.0$, CH_2OH); 3.08-3.03 (4H, м, $\text{HN}(\text{CH}_2)_2$); 2.96-2.92 (4H, м, $\text{HN}(\text{CH}_2)_2$). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 453.2128; найдено: 453.2107.

4,11-Бис(3-аминопропиламино)антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион (83). Соединение **83** получают из антрафурандиона **50** и 1,3-диаминопропана аналогично соединению **79**. Выход 68%, темно-синие кристаллы. Т. пл. (гидрохлорид) 261-262 °С. ВЭЖХ $R_t=11.10$ мин (система 2), чистота 98%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д., J (Гц): 12.33 (1H, т, $J=4.6$, NH); 11.76 (1H, т, $J=5.6$, NH); 8.33 (1H, д, $J=2.0$, H-3); 8.25-8.21 (2H, м, H-6,9); 8.17 (3H, уш с, NH_3); 8.09 (3H, уш с, NH_3); 7.76-7.74 (2H, м, H-7,8); 7.61 (1H, д, $J=2.0$, H-2); 4.94 (2H, дд, $J^1=5.6$, $J^2=6.2$, HNCH_2); 3.01 (2H, дд, $J^1=5.6$, $J^2=6.2$, CH_2N); 3.00 (2H, дд, $J^1=5.6$, $J^2=6.2$, CH_2N); 2.95 (2H, дд, $J^1=5.1$, $J^2=6.0$, HNCH_2); 2.10-1.97 (4H, м, 2CH_2). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 393.1921; найдено: 393.1927.

4,11-Бис[2-(метиламино)этиламино]-2-фенилантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион (84). Соединение **84** получают из антрафурандиона **36** и *N*-метилэтилендиамина аналогично соединению **79**. Выход 68%, темно-синие кристаллы. Т. пл. (гидрохлорид) >260 °С. ВЭЖХ $R_t=11.43$ мин (система 2), чистота 92%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д., J (Гц): 12.22 (1H, т, $J=5.4$, NH); 11.62 (1H, т, $J=6.0$, NH); 9.30 (2H, уш с, NH_2Me); 9.04 (2H, уш с, NH_2Me); 8.30-8.26 (2H, м, H-6,9); 8.16 (2H, д, $J=7.0$, Ph); 8.13 (1H, с, H-3); 7.82-

7.79 (2H, м, H-7,8); 7.57 (2H, т, $J=7.0$, Ph); 7.52 (1H, д, $J=7.2$, Ph); 4.31 (2H, дд, $J^1=6.0$, $J^2=6.5$, HNCH_2); 4.23 (2H, дд, $J^1=6.0$, $J^2=7.2$, HNCH_2); 3.31-3.21 (4H, м, CH_2N); 2.65 (6H, с, 2CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 469.2234; найдено: 469.2234.

4,11-Бис(2-гуанидиноэтиламино)антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион

дигидрохлорид (85). К раствору свободного основания **79** (50 мг, 0.12 ммоль) в ДМСО (5.0 мл) при перемешивании прибавляют этилдиизопропиамин (0.50 мл, 3.00 ммоль) и гидрохлорида пиразол-1-карбоксамидина (0.25 г, 1.70 ммоль). Реакционную массу выдерживают 5 ч при 60 °С и охлаждают. Продукт осаждают и фильтруют. Темно-синий продукт переосаждают дважды из теплой воды ацетоном, промывают ацетоном и сушат. Выход 41 мг (65%), темно-синие кристаллы. Т. пл. >250°С. ВЭЖХ $R_t=10.04$ мин (система 1), чистота 95%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д., J (Гц): 12.25 (1H, т, $J=5.5$, NH); 11.69 (1H, т, $J=6.2$, NH); 8.34 (1H, д, $J=2.2$, H-2); 8.26-8.23 (2H, м, H-6,9); 8.06 (1H, т, $J=5.5$, NH); 7.99 (1H, т, $J=6.2$, NH); 7.81-7.79 (2H, м, H-7,8); 7.65 (4H, уш с, 2NH_2); 7.51 (2H, д, $J=2.2$, H-3); 7.15 (2H, уш с, 2NH); 4.02 (2H, дд, $J^1=5.5$, $J^2=6.2$, HNCH_2); 3.90 (2H, дд, $J^1=6.2$, $J^2=6.4$, HNCH_2); 3.55-3.50 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{NH}$). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_8\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 449.2021; найдено: 449.2044.

трет-Бутил (2-(4,11-диметокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-2-карбоксамидо)этил)карбамат (86). К раствору 4,11-диметокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-2-карбоновой кислоты (**43**, 0.10 г, 0.27 ммоль) в ДМСО (5.0 мл) прибавляют *N*-Вос-этилендиамин (0.32 г, 2.00 ммоль), бензтриазол-1-ил-окситрипирролидинофосфония гексафторфосфат (PyBOP, 0.20 г, 0.38 ммоль) и перемешивают 1 ч. Реакционную массу выливают в 5%-й водный раствор HCl, экстрагируют продукт этилацетатом (2×25 мл), промывают экстракт водой (2×15 мл), сушат над MgSO_4 и отгоняют

растворитель в вакууме. Остаток очищают хроматографически (CHCl₃-MeOH, 1:0→3:1). Выход 0.13 мг (92%), оранжевое медленно кристаллизующееся масло. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д., *J* (Гц): 8.20-8.18 (2H, м, H-6,9); 7.96 (1H, уш с, NH); 7.74 (1H, м, H-3); 7.73-7.71 (2H, м, H-7,8); 5.03 (1H, уш с, NH); 4.34 (3H, с, OCH₃); 4.15 (3H, с, OCH₃); 3.63-3.59 (2H, м, CH₂); 3.45-3.41 (2H, м, CH₂); 1.42 (9H, с, 3CH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₆H₂₇N₂O₈ [M+H]⁺: 495.1762; найдено: 495.1783.

трет-Бутил (3-(4,11-диметокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-2-карбоксамидо)пропил)карбамат (87). Соединение **87** получают аналогично карбоксамиду **86** из 4,11-диметокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-2-карбоновой кислоты (**43**) и *N*-Вос-1,3-диаминопропана. Выход 90%, оранжевое медленно кристаллизующееся масло. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д., *J* (Гц): 8.20-8.17 (2H, м, H-6,9); 8.11 (1H, т, *J* = 7.0 Hz, NH); 7.73 (1H, м, H-3); 7.73-7.70 (2H, м, H-7,8); 4.86 (1H, т, *J* = 7.3 Hz, NH); 4.39 (3H, с, OCH₃); 4.15 (3H, с, OCH₃); 3.56-3.51 (2H, м, CH₂); 3.30-3.25 (2H, м, CH₂); 1.75-1.70 (2H, м, CH₂); 1.45 (9H, с, 3CH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₇H₂₉N₂O₆ [M+H]⁺: 509.1918; найдено: 509.1915.

4,11-Диметокси-2-(4-метилпиперазин-1-карбонил)антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион (88). Соединение **88** получают аналогично карбоксамиду **86** из 4,11-диметокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-2-карбоновой кислоты (**43**) и *N*-метилпиперазина. Выход 86%, оранжевое медленно кристаллизующееся масло. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д., *J* (Гц): 8.13-8.09 (2H, м, H-6,9); 7.67-7.64 (2H, м, H-7,8); 7.49 (1H, с, H-3); 4.18 (3H, с, OCH₃); 4.08 (3H, с, OCH₃) 3.11-3.07 (8H, м, CH₂N); 2.29 (3H, с, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д., *J* (Гц): 182.85 (C=O); 182.50 (C=O); 158.09 (O-C=O); 151.77; 151.52; 150.18; 143.28; 134.33; 134.22; 127.62; 123.62; 121.32; 133.42 (CH); 133.32 (CH); 126.47 (CH); 126.38 (CH); 110.64 (CH); 62.14 (OCH₃); 61.86 (OCH₃); 46.13 (CH₂); 45.83

(NCH₂); 24.30 (CH₂N); 24.29 (CH₂N); 26.24 (CH₃). HRMS (ESI) вычислено для C₂₄H₂₃N₂O₆ [M+H]⁺: 435.1556; найдено: 435.1542.

***N*-(2-Аминоэтил)-4,11-диметокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-2-карбоксамид гидрохлорид (89).** Соединение **86** (0.20 г, 0.40 ммоль) растворяют в ТГФ (10.0 мл), прибавляют 6 н. раствор HCl в MeOH (2.0 мл) и перемешивают 2 ч, после чего отгоняют растворитель в вакууме. Продукт переосаждают из теплой воды ацетоном, промывают ацетоном и сушат. Выход гидрохлорида **89** 0.17 г (95%), желтые кристаллы. Т.пл. 225°C (разл.). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д., *J* (Гц): 9.20 (1H, т, *J* = 6, NH), 8.08 (3H, уш с, NH₃), 8.07-8.05 (2H, м, H-6,9), 8.06 (1H, с, H-3), 7.85-7.83 (2H, м, H-7,8), 4.13 (3H, с, CH₃), 4.09 (3H, с, CH₃), 3.58 (2H, кв, *J* = 6.0, CH₂), 3.03 (2H, т, *J* = 6.0, CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₂₁H₁₉N₂O₆ [M+H]⁺: 395.1238; найдено: 395.1207.

***N*-(3-Аминопропил)-4,11-диметокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-2-карбоксамид гидрохлорид (90).** Соединение **90** получают аналогично гидрохлориду **89** из *трет*-бутил (3-(4,11-диметокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-2-карбоксамидо)пропил)карбамата (**87**). Выход гидрохлорида **90** 95%, желтые кристаллы. Т.пл. 251-253°C (разл.). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д., *J* (Гц): 9.17 (1H, т, *J* = 6, NH), 8.07-8.04 (2H, м, H-6,9), 8.01 (1H, с, H-3), 7.98 (3H, уш с, NH₃), 7.84-7.82 (2H, м, H-7,8) 4.12 (3H, с, CH₃), 4.08 (3H, с, CH₃), 3.40 (2H, м, CH₂), 2.86 (2H, м, CH₂), 1.86 (2H, м, CH₂). ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д., 182.05, 181.64, 157.32, 151.66, 151.31, 150.51, 142.57, 133.99, 133.96, 133.84, 133.67, 127.15, 126.11, 125.99, 123.38, 120.38, 108.86, 61.85, 61.73, 36.81, 36.18, 27.17. HRMS (ESI) вычислено для C₂₂H₂₁N₂O₆ [M+H]⁺: 409.1394; найдено: 409.1368.

***N*-(2-Гуанидиноэтил)-4,11-диметокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-2-карбоксамида гидрохлорид (91).** Антрафурандион **89** (73 мг, 0.17 ммоль) растворяют в ДМСО (5.0 мл) и при перемешивании прибавляют этилдиизопропиламина (0.5 мл, 3.00 ммоль) и гидрохлорид пиразол-1-карбоксамидина (0.15 г, 1.00 ммоль). Реакционную массу выдерживают 5 ч при 60 °С и охлаждают. Продукт осаждают избытком ацетона, отфильтровывают, промывают ацетоном (2×10 мл) и сушат. Выход 60 мг (74%), желтые кристаллы. Т.пл. 186-188°С (разл.). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д., *J* (Гц): 9.15 (1Н, т, *J* = 6, NH), 8.06-8.04 (2Н, м, Н-6,9), 8.05 (1Н, с, Н-3), 7.84-7.81 (2Н, м, Н-7,8), 7.79 (1Н, т, *J* = 6.1, NH), 7.40 (2Н, уш с, NH₂), 7.17 (2Н, уш с, NH₂), 4.12 (3Н, с, CH₃), 4.08 (3Н, с, CH₃), 3.44 (2Н, м, CH₂), 3.30 (2Н, м, CH₂). ЯМР ¹³С (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д., *J* (Гц): 182.08, 181.67, 157.48, 157.14, 151.69, 151.20, 150.53, 142.56, 134.02, 133.98, 133.85, 133.68, 127.11, 126.11, 125.99, 123.51, 120.46, 109.07, 61.88, 61.75, 38.87, 38.33. HRMS (ESI) вычислено для C₂₂H₂₁N₄O₆ [M+H]⁺: 437.1456; найдено: 437.1421.

***N*-(2-Гуанидиноприпил)-4,11-диметокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-2-карбоксамида гидрохлорид (92).** Соединение **92** получают аналогично гуанидинопроизводному **91** из антра[2,3-*b*]фуран-2-карбоксамида **90**. Выход 68%, желтые кристаллы. Т.пл. 151-153°С. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д., *J* (Гц): 9.07 (1Н, т, *J* = 6.2, NH), 8.07-8.05 (2Н, м, Н-6,9), 8.02 (1Н, с, Н-3), 7.85-7.83 (2Н, м, Н-7,8), 7.75 (1Н, т, *J* = 6.2, NH), 7.35 (2Н, уш с, NH₂), 7.05 (2Н, уш с, NH₂), 4.12 (3Н, с, CH₃), 4.08 (3Н, с, CH₃), 3.34 (2Н, м, CH₂), 3.20 (2Н, м, CH₂), 1.77 (2Н, м, CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₂₃H₂₃N₄O₆ [M+H]⁺: 451.1612; найдено: 451.1570.

4,11-Бис(2-аминоэтиламино)-2-(4-метилпиперазин-1-карбонил)-антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион тригидрохлорид (93). Соединение **93** получают из антрафурандиона **88** и этилендиамина аналогично соединению **79**. Выход

72%, темно-синие кристаллы. Т. пл. (гидрохлорид) 257-259 °С (возг.). ВЭЖХ $R_t=8.52$ мин (система 2), чистота 98%. ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д., J (Гц): 12.30 (1H, т, $J=4.7$, NH); 11.66 (1H, т, $J=5.1$, NH); 8.19-8.17 (2H, м, H-6,9); 7.70-7.66 (2H, м, H-7,8); 7.68 (1H, с, H-3); 3.79-3.76 (4H, м, CH_2N); 3.69-3.76 (4H, м, CH_2N); 2.91 (2H, т, $J=6.2$, CH_2NH_2); 2.87 (2H, т, $J=6.2$, CH_2NH_2); 2.42-2.39 (4H, м, CH_2N); 2.22 (3H, с, CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_6\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 491.2294; найдено: 491.2280.

***N*-(2-Аминоэтил)-4,11-бис(2-аминоэтиламино)-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-2-карбоксамид тригидрохлорид (94).** Соединение **94** получают из антрафурандиона **89** и этилендиамина аналогично соединению **79**. Выход 69%, темно-синие кристаллы. Т. пл. (гидрохлорид) >260 °С. ВЭЖХ $R_t=11.48$ мин (система 2), чистота 97%. ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д., J (Гц): 12.12 (1H, т, $J=6.4$, NH); 11.34 (1H, т, $J=6.4$, NH); 9.43 (1H, т, $J=5.5$, NH); 8.45 (1H, с, H-3); 8.30 (9H, уш с, 3NH_3); 8.22-8.18 (2H, м, H-6,9); 7.78-7.76 (2H, м, H-7,8); 4.15 (2H, дд, $J^1=6.0$, $J^2=6.4$, HNCH_2); 4.04 (2H, дд, $J^1=6.0$, $J^2=6.4$, HNCH_2); 3.63 (2H, дд, $J^1=6.0$, $J^2=6.4$, HNCH_2); 3.26-3.18 (4H, м, $2\text{CH}_2\text{N}$); 3.08 (2H, т, $J=6.4$, CH_2N). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 451.2088; найдено: 451.2087.

***N*-(3-Аминопропил)-4,11-бис(3-аминопропиламино)-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-2-карбоксамид тригидрохлорид (95).** Соединение **95** получают из антрафурандиона **90** и 1,3-диаминопропана аналогично соединению **79**. Выход 74%, темно-синие кристаллы. ВЭЖХ $R_t=11.51$ мин (система 2), чистота 95%. ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д., J (Гц): 12.24 (1H, т, $J=5.9$, NH); 11.63 (1H, т, $J=6.0$, NH); 9.34 (1H, т, $J=5.8$, NH); 8.56 (1H, с, H-3); 8.26 (3H, уш с, NH_3); 8.23-8.20 (2H, м, H-6,9); 8.11 (6H, уш с, 2NH_3); 7.76-7.74 (2H, м, H-7,8); 4.02 (2H, дд, $J^1=6.0$, $J^2=6.7$, HNCH_2); 3.87 (2H, дд, $J^1=6.0$, $J^2=6.4$, HNCH_2); 3.42 (2H, дд, $J^1=5.8$, $J^2=6.1$, HNCH_2); 3.10-3.05 (2H, м, CH_2N);

3.03-2.98 (2H, м, CH₂N); 2.94-2.89 (2H, м, CH₂N); 2.16-2.09 (2H, м, CH₂); 2.07-2.00 (2H, м, CH₂); 1.95-1.88 (2H, м, CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₂₆H₃₃N₆O₄ [M+H]⁺: 493.2558; найдено: 493.2524.

4,11-Бис(5-аминопентиламино)-N-(2-гуанидиноэтил)-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-2-карбоксамид тригидрохлорид (96). Антрафуран **91** (50 мг, 0.11 ммоль) растворяют в ТГФ (5.0 мл) и прибавляют 1,5-диаминопентана (1.50 г, 15.0 ммоль) и перемешивают 24 ч. Смесь выливают в воду, экстрагируют продукт *n*-бутанолом (2×25 мл), промывают экстракт водой (2×15 мл) и отгоняют растворитель в вакууме. Остаток очищают методом колоночной хроматографии (CHCl₃-MeOH-конц. NH₄OH, 1:0:0→2:2:1). Темно-синий продукт растворяют в теплом 1%-м водном растворе соляной кислоты (1.5 мл) и осаждают ацетоном, промывают ацетоном и сушат. Выход 44 мг (61%), темно-синие кристаллы. Т.пл. 203-205 °С. ВЭЖХ R_t=13.19 мин (система 2), чистота 93%. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д., *J* (Гц): 12.20 (1H, с, NH); 11.58 (1H, с, NH); 9.22 (1H, с, NH); 8.24 (1H, с, H-3); 8.15-8.08 (5H, м, H-6,9, NH₃); 8.07-8.01 (4H, м, NH, NH₃); 7.68-7.66 (2H, м, H-7,8); 7.45 (2H, уш с, NH₂); 7.20 (2H, уш с, NH₂); 3.86-3.81 (2H, м, CH₂); 3.66-3.62 (2H, м, CH₂); 3.48-3.44 (4H, м, CH₂); 2.86-2.79 (4H, м, CH₂); 1.73-1.67 (8H, м, CH₂); 1.59-1.52 (4H, м, CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₃₀H₄₁N₈O₄ [M+H]⁺: 577.3245; найдено: 577.3235.

4,11-Бис(5-аминопентиламино)-N-(3-гуанидинопропил)-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-2-карбоксамид тригидрохлорид (97). Антрафуран-2-карбоксамид **92** (40 мг, 0.10 ммоль) растворяют в ТГФ (5.0 мл), прибавляют 1,5-диаминопентана (1.50 г, 15.0 ммоль) и перемешивают 24 ч. Смесь выливают в воду, экстрагируют продукт *n*-бутанолом (2×25 мл), промывают экстракт водой (2×15 мл) и отгоняют растворитель в вакууме. Остаток очищают методом колоночной хроматографии (CHCl₃-MeOH-конц.

NH_4OH , 1:0:0→2:2:1). Темно-синий продукт растворяют в теплом 1%-м водном растворе соляной кислоты (1.5 мл) и осаждают ацетоном, промывают ацетоном и сушат. Выход 33 мг (69%), темно-синие кристаллы. Т.пл. 189-191 °С. ВЭЖХ $R_t=13.57$ мин (система 2), чистота 85%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д., J (Гц): 12.24 (1H, с, NH); 11.64 (1H, с, NH); 9.17 (1H, с, NH); 8.29 (1H, с, H-3); 8.16-8.12 (2H, м, H-6,9); 8.07 (3H, с, NH_3); 8.03-7.99 (4H, м, NH, NH_3); 7.70-7.68 (2H, м, H-7,8); 7.51 (2H, уш с, NH_2); 7.13 (2H, уш с, NH_2); 3.86-3.83 (2H, м, CH_2); 3.68-3.63 (2H, м, CH_2); 3.30-3.25 (4H, м, CH_2); 2.84-2.77 (4H, м, CH_2); 1.82-1.79 (2H, м, CH_2); 1.74-1.64 (8H, м, CH_2); 1.58-1.49 (4H, м, CH_2). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{N}_8\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 591.3402; найдено: 591.3321.

4,11-Бис(2-гуанидиноэтиламино)-2-(4-метилпиперазин-1-карбонил)-антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дион тригидрохлорид (98). Соединение **98** получают из антрафурандиона **93** аналогично соединению **85**. Выход 62%, темно-синие кристаллы. Т. пл. 200-202 °С (возг.). УФ спектр (EtOH) λ , (нм), $\lg(\epsilon)$: 261 (4.62); 520 перегиб (3.84); 557 (4.13); 602 (4.20). ВЭЖХ $R_t=3.60$ мин (система 1), чистота 90%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д., J (Гц): 12.25 (1H, т, $J=5.0$, NH); 11.60 (1H, т, $J=5.2$, NH); 8.29-8.25 (2H, м, H-6,9); 8.10 (2H, м, NH); 8.07 (2H, м, NH); 7.91 (1H, с, H-3); 7.83-7.79 (2H, м, H-7,8); 7.63 (2H, уш с, NH_2); 7.17 (2H, уш с, NH_2); 4.51-4.50 (2H, м, CH_2); 4.01-3.92 (4H, м, NCH_2); 3.57-3.50 (8H, м, CH_2N); 3.35-3.30 (2H, м, CH_2); 2.86 (3H, с, CH_3). HRMS (ESI) вычислено для $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_{10}\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 575.2837; найдено: 575.2843.

***N*-(2-гуанидиноэтил)-4,11-бис(2-гуанидиноэтиламино)-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-2-карбоксамид тригидрохлорид (99).** Соединение **99** получают из антрафурандиона **94** аналогично соединению **85**. Выход 58%, темно-синие кристаллы. Т. пл. >250°С. ВЭЖХ $R_t=11.40$ мин (система 1), чистота 90%. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д., J (Гц): 12.23 (1H, т, $J=5.0$, NH); 11.56 (1H, т, $J=5.2$, NH); 9.19 (1H, т, $J=5.3$, NH); 8.30-8.20 (3H, м, H-

3,6,9); 8.15 (1H, т, $J=5.0$, NH); 7.94-7.90 (2H, м, 2NH); 7.83-7.73 (2H, м, H-7,8); 7.54 (6H, уш с, 3NH₂); 7.22 (6H, уш с, 3NH₂); 4.10-4.03 (2H, м, CH₂); 3.92-3.81 (2H, м, CH₂); 3.50-3.40 (8H, м, CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₂₆H₃₃N₁₂O₄ [M+H]⁺: 577.2748; найдено: 577.2761.

***N*-(3-гуанидинопропил)-4,11-бис(3-гуанидинопропиламино)-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-2-карбоксамид тригидрохлорид (100).**
Соединение **100** получают из антрафурандиона **95** аналогично соединению **85**. Выход 55%, темно-синие кристаллы. Т. пл. >250°C. ВЭЖХ R_t=12.33 мин (система 2), чистота 87%. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д., *J* (Гц): 12.17 (1H, с, NH); 11.61 (1H, с, NH); 9.26 (1H, т, $J=6.2$, NH); 8.39 (1H, с, H-3); 8.22 (1H, т, $J=6.4$, NH); 8.14-8.11 (2H, м, H-6,9); 7.96 (1H, т, $J=5.1$, NH); 7.93 (1H, т, $J=5.7$, NH); 7.69-7.67 (2H, м, H-7,8); 7.52 (6H, уш с, 3NH₂); 7.05 (6H, уш с, 3NH₂); 3.87-3.74 (6H, м, 3NCH₂); 3.40-3.28 (6H, м, 3CH₂N); 1.95-1.92 (4H, м, 2CH₂); 1.86-1.82 (2H, м, CH₂). HRMS (ESI) вычислено для C₂₉H₃₉N₁₂O₄ [M+H]⁺: 619.3212; найдено: 619.3208.

ВЫВОДЫ

1. Разработаны схемы препаративного синтеза 4,11-дигидрокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-2(3)-карбоновых кислот и их производных.
2. Разработан и оптимизирован метод Pd-катализируемого кросс-сочетания/гетероциклизации, позволяющий получить 4,11-диметоксиантра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионы, содержащие в положении 2 различные заместители.
3. Предложен ряд эффективных путей химической модификации производных антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона, включая методы гидролиза сложноэфирных групп в положениях 2 и 3 фуранового ядра, дезалкилирования 4,11-диалкоксигрупп, замещения триметилсилильной группы в положении 2 на атомы водорода и брома, восстановления карбоксильной группы до формильной группы и карбинола, декарбоксилирования антра[2,3-*b*]фуран-2(3)-карбоновых кислот.
4. Синтезированы производные 4,11-диаминоантра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона, а также их новые аналоги, модифицированные по положению 2.
5. Получен ряд амидов 5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-2- и 3-карбоновых кислот, обладающих высокой антипролиферативной активностью; показана ключевая роль гидроксигрупп в положениях 4 и 11, а также карбонильной группы карбоксамидного фрагмента в биологической активности производных данного хемотипа.
6. Мишень-ориентированным дизайном на основе антра[2,3-*b*]фуран-5,10-дионов получены новые высокоаффинные и селективные лиганды G-квадруплексов ДНК.
7. Выявлен ряд мультитаргетных соединений-лидеров, блокирующих рост опухолевых клеток в субмикромольных концентрациях, включая резистентные линии, для которых впервые показано, что антипролиферативная активность связана с воздействием как на топоизомеразы 1 и 2, так и на опухоль-ассоциированную NADH оксидазу (tNOX) и деацетилазу Sirtuin 1.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Горелик М.В. Химия антрахинонов и их производных / М.: Химия. – 1983. – С. 15–25.
2. Файн В.Я.. 9,10-Антрахиноны и их применение // Химия, М.: Центр фотохимии РАН. – 1999. – С. 92–95.
3. Горностаев Л.М. Избранные главы химии хинонов и хиноидных соединений: монография // Краснояр. гос. пед. ун-т им. В.П. Астафьева. – Красноярск. – 2013. – 156 с.
4. Sytnyk M., Glowacki E.D., Yakunin S., Voss G., Schöffberger W., Kriegner D., Stangl J., Trotta R., Gollner C., Tollabimazraehno S., Romanazzi G., Bozkurt Z., Havlicek M., Sariciftci N.S., Heiss W. Hydrogen-bonded organic semiconductor micro- and nanocrystals: from colloidal syntheses to (opto-)electronic devices // J. Am. Chem. Soc. – 2014. – V. 136. – P. 16522–16532.
5. Zhang Q., Kuwabara H., Potscavage W.J., Huang S., Hatae Y., Shibata T., Adachi C. Anthraquinone-based intramolecular charge-transfer compounds: computational molecular design, thermally activated delayed fluorescence, and highly efficient red electroluminescence // J. Am. Chem. Soc. – 2014. – V. 136. – P. 18070–18081.
6. Han D.Y., Kim J.M., Jung H.S., Lee Y.H., Zhang J.F., Kim J.S. ESIPT-based anthraquinonylcalix[4]crown chemosensor for In^{3+} // Tetrahedron Lett. – 2010. – V. 51. – P. 1947–1951.
7. Rochat S., Gao J., Qian X., Zaubitzer F., Severin K. Cross-Reactive Sensor Arrays for the Detection of Peptides in Aqueous Solution by Fluorescence Spectroscopy // Chem. Eur. J. – 2010. – V. 16. – P. 104–113.
8. Xiao P., Dumur F., Graff B., Fouassier J.P., Gigmès D., Lalevée J. Cationic and thiol-ene photopolymerization upon red lights using anthraquinone derivatives as photoinitiators // Macromolecules. – 2013. – V. 46. – P. 6744–6750.
9. Katzung B.G. Cancer chemotherapy. Basic and clinical pharmacology – 10th ed. // McGraw-Hill Medical Publishing Division, New York. – 2006. – P. 904–905.

10. Novak R.F. Anthracycline and anthracenedione-based anticancer agents (Bioactive molecules) // Elsevier Science Pub. B.V., Amsterdam. – 1988. – V. 6. – 519 p.
11. El-Helw L.M. Pixantrone: a promising drug in the treatment of non-Hodgkin lymphomas // *Future Oncol.* – 2009. – V. 5. – P. 445–453.
12. Щекотихин А.Е. Гетероциклические аналоги 5,12-нафтаценхинона. Синтез, химические свойства и биологическая активность // Lambert Academic Publishing. – 2011. – 474 с.
13. Liang Y.-K., Yue Z.-Z., Li J.-X., Tan C., Miao Z.-H., Tan W.-F., Yang C.-H. Natural product-based design, synthesis and biological evaluation of anthra[2,1-*d*]thiazole-6,11-dione derivatives from rhein as novel antitumor agents // *Eur. J. Med. Chem.* – 2014. – V. 84. – P. 505–515.
14. Zaleski P.A., Maini R., Leiris S.J., Elban M.A., Hecht S.M. Synthesis and biological activities of topopyrones // *J. Nat. Prod.* – 2012. – V. 75. – P. 577–585.
15. Chen C.-L., Chang D.-M., Chen T.-C., Lee C.-C., Hsieh H.-H., Huang F.-C., Huang K.F., Guh J.-H., Lin J.-J., Huang H.-S. Structure-based design, synthesis and evaluation of novel anthra[1,2-*d*]imidazole-6,11-dione derivatives as telomerase inhibitors and potential for cancer Polypharmacology // *Eur. J. Med. Chem.* – 2013. – V. 60. – P. 29–41.
16. Shchekotikhin A.E., Glazunova V.A., Dezhenkova L.G., Traven V.F., Balzarini J., Huang H.-S., Shtil A.A., Preobrazhenskaya M.N. The first series of 4,11-bis[(2-aminoethyl)amino]anthra[2,3-*b*]furan-5,10-diones: Synthesis and anti-proliferative characteristics // *Eur. J. Med. Chem.* – 2011. – V. 46. – P. 423–428.
17. Shchekotikhin A.E., Glazunova V.A., Luzikov Y.N., Buyanov V.N., Susova O.Y., Shtil A.A., Preobrazhenskaya M.N. Synthesis and structure-activity relationship studies of 4,11-diaminophtho[2,3-*b*]indole-5,10-diones // *Bioorg. Med. Chem.* – 2006. – V. 14. – P. 5241–5251.
18. Shchekotikhin A.E., Glazunova V.A., Dezhenkova L.G., Luzikov Y.N., Sinkevich Y.B., Kovalenko L.V., Buyanov V.N., Balzarini J., Shtil A.A.,

Preobrazhenskaya M.N. Synthesis and cytotoxic properties of 4,11-bis[(aminoethyl)amino]anthra[2,3-*b*]thiophene-5,10-diones, novel analogues of antitumor anthracene-9,10-diones // *Bioorg. Med. Chem.* – 2009. – V. 17. – P. 1861–1869.

19. Curd J.G., Capazzi R.L., Keana J.F.W. Dihydroxyanthracenedione bis-*N*-oxide compounds as antiproliferative agents, their preparation, pharmaceutical compositions, and use in therapy // WO 2006031719. – 2006.

20. Щекотихин А.Е., Преображенская М.Н., Синкевич Ю.Б., Штиль А.А., Глазунова В.А., Трещалин И.Д., Трещалина Е.М. Цитотоксические линейные гетероциклические производные антрацендиона, содержащие в боковой цепи циклические диамины, активные в отношении опухолевых клеток с множественной лекарственной устойчивостью // Патент РФ №2412166. – 2011.

21. Shchekotikhin A.E., Dezhenkova L.G., Tsvetkov V.B., Luzikov Y.N., Volodina Y.L., Tatarskiy V.V., Kalinina A.A., Treshakin M.I., Treshalina H.M., Romanenko V.I., Kaluzhny D.N., Kubbutat M., Schols D., Pommier D., Shtil A.A., Preobrazhenskaya M.N. Discovery of Antitumor Anthra[2,3-*b*]furan-3-carboxamides: Optimization of Synthesis and Evaluation of Antitumor Properties // *Eur. J. Med. Chem.* – 2016. – V. 112. – P. 114–129.

22. Liu G.B., Mori H., Katsumura S. Generation of the furan analogue of ortho-quinodimethane by 1,4-elimination of 3-acetoxymethyl-2-tributylstannyl-methylfuran // *Chem. Commun.* – 1996. – № 19. – P. 2251–2252.

23. Watanabe M., Su W.-T., Chang Y.J., Chao T.-H., Wen Y.-S., Chow T.J. Solution-processed optoelectronic properties of functionalized anthradifuran // *Chem. Asian J.* – 2013. – V. 8. – P. 60–64.

24. Watanabe M., Chien C.-T., Lin Y.-D., Chang Y.J., Wen Y.-S., Goto K., Shibahara M., Shinmyozu T., Chow T. J. Synthesis, physical properties, and structure of TIPS-difuranoacenes // *Tetrahedron Lett.* – 2014. – V. 55. – P. 1424–1427.

25. Мороз А.А., Галевская Т.П., Шварцберг М.С. Ацетиленовая конденсация как метод введения углеродных заместителей в оксиантрахиноны // Журн. Всесоюз. хим. о-ва им. Д.И. Менделеева. – 1987. – Т. 32. – С. 711–712.
26. Mavoungou-Gomes L., Cabares J., Seances C.R. 2-Acetyl-5-benzylfuran, an intermediate in the synthesis of heteropolycyclic systems // Acad. des Sci., Ser. C. Sciences. Chimiques. – 1978. – V. 287. – P. 73–78.
27. Mavoungou-Gomes L., Cabares J. Preparation of 5-alkyl- and 5-arylalkyl-2-methylbenzofuran-6,7-dicarboxylic acids. Conversion of 5-arylalkylbenzofuran anhydrides to new heterocycles // Bull. Soc. Chim. Fr. – 1986. – V. 3. – P. 401–412.
28. O'Malley G.J., Cava M.P. Synthetic applications of dimethyl(methylthio)sulfonium fluoroborate - sulfenyletherification and sulfenyllactonization // Tetrahedron Lett. – 1985. – V. 26. – P. 6159–6162.
29. Mann J., Holland H.J., Lewis T. Cycloaddition reactions of polysubstituted furans with oxyallyl carbocations // Tetrahedron. – 1987. – V. 43. – P. 2533–2538.
30. Al Hariri M., Pautet F., Fillion H. Generation and [4+2] cycloadditions of dimethyl 4,5-bis(bromomethylene)furandioate, a furan analog of *o*-quinodimethane // Synlett. – 1994. – № 6. – P. 459–460.
31. Al Hariri M., Pautet F., Fillion H. Cycloaddition of a furan analogue of *o*-quinodimethane with quinines and their bromo derivatives // Tetrahedron. – 1995. – V. 51. – P. 9595–9602.
32. Горелик М.В., Мишина Е.В. Взаимодействие 2,3-дихлор- и 2-хлор-1,4-диоксиантрахинонов с карбанионами // Журн. орг. химии. – 1983. – Т. 19. – С. 2185–2190.
33. Горелик М.В., Мишина Е.В. Производные антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона, в качестве дисперстных красителей для полиэфирного волокна и способ их получения // Патент 973577 СССР. – 1983.
34. Горелик М.В., Мишина Е.В. Взаимодействие борных комплексов 1,4-диамино- и 1-амино-4-оксиантрахинонов с анионами СН-кислот // Журн. орг. химии. – 1983. – Т. 19. – С. 2177–2184.

35. Щекотихин А.Е., Лузиков Ю.Н., Буянов В.Н., Преображенская М.Н. Гетероциклические аналоги 5,12-нафтаценхинона 8. Синтез фураноантрахинонов // Химия гетероцикл. соединений. – 2009. – № 2. – С. 191–202.
36. Mal D., Ray S., Sharma I. Direct access to 1,4-dihydroxyanthraquinones: the Hauser annulation reexamined with *p*-quinones // J. Org. Chem. – 2007. – V. 72. – P. 4981–4984.
37. Khoumeri O., Crozet M, Terme T., Vanelle P. Original TDAE application: synthesis of 2-substituted-4,11-dimethoxyanthra[2,3-*b*]furan-5,10-diones via intramolecular Buchwald reaction // Tetrahedron Lett. – 2009. – V. 50. – P. 6372–6376.
38. Townsend C.A., Davis S.G., Koreeda M., Hulin B. A cationic model of the chain-branching step in aflatoxin biosynthesis // J. Org. Chem. – 1985. – V. 50. – P. 5428–5430.
39. Townsend C.A., Isomura Y., Davis S.G., Hodge J.A. Reaction models of the oxidative rearrangement of averufin to 1'-hydroxyversicolorone - the first step in dihydrobisfuran formation in aflatoxin biosynthesis // Tetrahedron. – 1989. – V. 45. – P. 2263–2276.
40. Allevi P., Anastasia M., Ciuffreda P. A simple transformation of carminic acid into kermesic acid // J. Org. Chem. – 1987. – V. 52. – P. 5469–5472.
41. Щекотихин А.Е., Шевцова Е.К., Травень В.Ф. Синтез и флуоресцентные свойства производных антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона // Журн. орг. химии. – 2007. – Т. 43. – С. 1687–1695.
42. Щекотихин А.Е., Шевцова Е.К., Лузиков Ю.Н., Барачевский В.А., Травень В.Ф. Синтез и фотохимические свойства феноксипроизводных антра[2,3-*b*]фуран-5,10-диона // Журн. орг. химии. – 2008. – Т. 44. – С. 864–871.
43. Cogo S., Shchekotikhin A.E., Membrino A., Sinkevich Y.B., Xodo L.E. Guanidino anthrathiophenediones as G-quadruplex binders: uptake, intracellular

localization, and anti-Harvey-Ras gene activity in bladder cancer cells // *J. Med. Chem.* – 2013. – V. 56. – P. 2764–2778.

44. Ahmad R., Faiz Jeinie M., Ismail N., Hazniand H., Ng S.W. 3-Acetyl-5-hydroxy-2-methyl-anthra[1,2-*b*]furan-6,11-dione // *Acta Crystallogr. E. Struct. Rep.* 2011. May 1.67 (Pt 5). PMC3089359.

45. Carr K., Greener N.A., Mullah K.B, Somerville F.M, Sutherland J.K. A simple synthesis of (\pm) demethoxydaunomycinone // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* – 1992. – P. 1975–1980.

46. Горелик М.В., Мишина Е.В. Взаимодействие 1,4-диоксиантрахинонов с анионами СН-кислот // *Журн. орг. химии.* – 1983. – Т. 19. – С. 607–615.

47. Cambie R.C., Zhen-Dong H., Noall W.I., Rutledge P.S., Woodgate P.D. Experiments directed towards the synthesis of anthracyclines. Double claisen rearrangement of 1,4-bis(allyloxy)anthraquinones // *Austr. J. Chem.* – 1981. – V. 34. – P. 819–828.

48. Boniface P.J., Cambie R.C., Higg K.C., Rutledge P.S., Woodgate P.D. Experiments directed towards the synthesis of anthracyclines. Transformations of 2,3-bisalkynyl and 2,3-bisalkenyl anthraquinones // *Austr. J. Chem.* – 1995. – V. 48. – P. 1089–1106.

49. Мжельская М.А., Иванчикова И.Д., Поляков Н.Е., Мороз А.А., Шварцберг М.С. Циклизация 1-гидрокси-2-(оксоалкинил)антрахинонов // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2004. – № 12. – С. 2686–2692.

50. Rixson J.E., Abraham J.R., Egoshi Y., Skelton B.W., Young K., Gilbert J., Sakoff J.A., Gericke K.M., McCluskey A., Stewart S.G. The synthesis and biological activity of novel anthracenone-pyranones and anthracenone-furans // *Bioorg. Med. Chem.* – 2015. – V. 23. – P. 3552–3565.

51. Pearlman B.A., McNamara J.M., Hasan I., Hatakeyama S., Sekizaki H., Kishi Y. Practical total synthesis of (\pm)-aklavinone and total synthesis of aklavin // *J. Am. Chem. Soc.* – 1981. – V. 103. – P. 4248–4251.

52. Boddy I., Cambie R., Marsh N., Rutledge P., Woodgate P. Experiments directed towards the synthesis of anthracyclonones. XI. A new Diels-Alder entry to (\pm)-4-demethoxydaunomycinone // *Austr. J. Chem.* – 1986. – V. 39. – P. 821–825.
53. Myers A., Dragovich P. Design and synthesis of a system for enediyne. Formation by anthraquinone reductive activation // *J. Am. Chem. Soc.* – 1992. – V. 114. – P. 5859–5860.
54. Zareen A., Cava M. Rearrangement of an alkyl-substituted anthraquinone. A model for the biosynthetic rearrangement of the averufin side chain // *J. Am. Chem. Soc.* – 1983. – V. 105. – P. 682–684.
55. Гринев А.Н., Протопопов И.С., Черкасова А.А. Производные антра[1,2-*b*]фурана и 1-Н нафто[2,3-*g*]индола // *Химия гетероцикл. соединений.* – 1972. – № 8. – С. 1027–1031.
56. Maruyama K., Otsuki T. Photochemical synthesis of heteroatom-containing polycyclic aromatic compounds // *J. Heterocycl. Chem.* – 1980. – V. 17. – P. 695–700.
57. Nourmohammadian F., Gholami M. Regioselective synthesis of novel functionalized phosphanylidene anthra[2,1-*b*]furan derivatives under solvent-free conditions // *Phosphorus Sulfur* – 2010. – V. 185. – P. 340–346.
58. Boddy I., Cambie R., Rutledge P., Woodgate P. Experiments directed towards the synthesis of anthracyclonones. XII. Preparation of a substituted isobenzofuran from an anthradifuran // *Austr. J. Chem.* – 1986. – V. 39. – P. 2075–2088.
59. Тихомиров А.С., Щекотихин А.Е., Лузиков Ю.Н., Королев А.М., Преображенская М.Н. Гетероциклические аналоги 5,12-нафтаценхинона. 10: синтез фуранохинизарина и его новых производных // *Химия гетероцикл. соединений.* – 2011. – № 10. – С. 1464–1470.
60. Emmott P., Livingstone R. Preparation of some naphthofurans. // *J. Chem. Soc.* – 1957. – P. 3144–3148.
61. Щекотихин А.Е., Лузиков Ю.Н., Буянов В.Н., Преображенская М.Н. Гетероциклические аналоги 5,12-нафтаценхинона. 6. Синтез 4,11-

- диметоксипроизводных антра[2,3-*b*]тиофен-5,10-диона и антра[2,3-*b*]изотиазол-5,10-диона // Химия гетероцикл. соединений. – 2007. – № 4. – С. 538–543.
62. Омельчук О.А., Тихомиров А.С., Щекотихин А.Е. Методы аннелирования фуранового ядра к аренам // Успехи Химии. – 2016. – Т. 85. DOI: 10.1070/RCR4613.
63. Kwiecien H., Smist M., Kowalewska M. Recent development on the synthesis of benzo[*b*]- and naphtho[*b*]furans: a review // Curr. Org. Synth. – 2012. – V. 9. – P. 529–560.
64. Miller M.J., Loundon G.M. Convenient, high-yield conversion of aldehydes to nitriles // J. Org. Chem. – 1975. – V. 40. – P. 126–127.
65. Knudsen R., Snyder M.R. Convenient one-step conversion of aromatic nitro compounds to phenols // J. Org. Chem. – 1974. – V. 39. – P. 3343–3346.
66. Джоуль Дж., Милс К. (ред. Юровская М.А.) Химия гетероциклических соединений // Химия. Москва. – 2004. v С. 563.
67. Emmott P., Livingstone R. Preparation of some naphthofurans // J. Chem. Soc. – 1957. – P. 3144–3148.
68. Marshall J.A., Conrow R.E. Total synthesis of (±)-spiniferin-1, a naturally occurring 1,6-methano[10]annulene // J. Am. Chem. Soc. – 1983. – V. 105. – P. 5679–5688.
69. Gammill R.B., Nash S.A. Oxymetallation of khellin. Solvomercuration, osmylation, and palladium-catalyzed oxidation of the furan ring in khellin. The synthesis of highly oxygenated chromones and 2-substituted furochromones // J. Org. Chem. – 1986. – V. 51. – P. 3116–3123.
70. Lamotte G., Demerseman P., Royer R. A one-step synthesis of ethyl (2-benzofuroyl)acetates // Synthesis. – 1984. – № 12. – P. 1068–1070.
71. Тихомиров А.С., Щекотихин А.Е., Лузиков Ю.Н., Королев А.М., Преображенская М.Н. Гетероциклические аналоги 5,12-нафтаценхинона. 11: синтез фуранохинизарина и его новых производных // Химия гетероцикл. соединений. – 2013. – № 2. – С. 264–272.

72. Тихомиров А.С., Щекотихин А.Е., Лузиков Ю.Н., Королев А.М., Преображенская М.Н. Гетероциклические аналоги 5,12-нафтаценхинона. 12: синтез 2-замещённых производных 4,11-диметокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновых кислот // Химия гетероцикл. соединений. – 2014. – № 2. – С. 298–308.
73. Lu B., Wang B., Zhang Y., D.Ma D. CuI-Catalyzed Domino Process to 2,3-Disubstituted Benzofurans from 1-Bromo-2-Iodobenzenes and β -Keto Esters // J. Org. Chem. – 2007. – V. 72. – P. 5337–5341.
74. Kim S., Matsuoka M., Kubo Y., Yodoshi T., Kitao T. Novel syntheses of anthraquinonoid near-infrared absorbing dyes // Dyes Pigments. – 1986. – V. 7. – P. 93–102.
75. Щекотихин А.Е., Тихомиров А.С., Бычкова Е.Н., Преображенская М.Н. Способ получения 4,11-дигидрокси-5,10-диоксо-2-метил-антра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты // Патент РФ № 2554937. – 2015.
76. Ojima I. (Ed.) Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology // Blackwell Publishing. – 2009. – P. 7–25.
77. Isanbor C., O'Hagan D. Fluorine in medicinal chemistry: A review of anti-cancer agents // J. Fluorine Chem. – 2006. – V. 127. – P. 303–319.
78. Hagmann W.K. The many roles for fluorine in medicinal chemistry // J. Med. Chem. – 2008. – V. 51. – P. 4359–4369.
79. Shah P., Westwell A.D. The role of fluorine in medicinal chemistry // J. Enzyme Inhib. Med. Chem. – 2007. – V. 22. – P. 527–540.
80. Онисько П.П., Проклина Н.В., Прокопенко В.П., Гололобов Ю.Г., Внутримолекулярное замещение *o*-нитрогруппы производных 2,6-динитробензола. Образование нитробензофуранов путем внутримолекулярной циклизации динитроарил-производных β -дикарбонильных соединений // Журн. орган. химии. – 1987. – Т. 23. – С. 606–610.

81. Abraham R.J., Reid M. Proton chemical shifts in NMR. Part 15 - proton chemical shifts in nitriles and the electric field and π -electron effects of the cyano group // *Magn. Reson. Chem.* – 2000. – V. 38. – P. 570–579.
82. Файн В.Я. Таблицы электронных спектров антрахинона и его производных // *Химия*, Ленинград. – 1970. – С. 82.
83. Файн В.Я. Электронные спектры поглощения и строение антрахинонов // *Спутник+*, Москва. – 2003. – Т. 1. – С. 149.
84. Sato M., Yoneda N., Katagiri N., Watanabe H., Kaneko C. Synthesis of 1,3-dioxin-4-ones and their use in synthesis. Part 12. General and versatile synthetic method for formylacetic esters // *Synthesis.* – 1986. – № 8. – P. 672–674.
85. Melkonyan F.S., Golanstov N.E., Karchava A.V. A simple and practical synthesis of methyl benzo[*b*]furan-3-carboxylates // *Heterocycles.* 2008. – V. 75. – P. 2973–2980.
86. Sutherland J.K., Towers P., Greenhalgh C.W. Substitution of quinizarin and 5-hydroxyquinizarin at C-2 // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* – 1981. – P. 740–741.
87. Tikhomirov A.S., Shchekotikhin A.E., Luzikov Yu.N., Korolev A.M., Preobrazhenskaya M.N. Pd-catalyzed cross-coupling/heterocyclization domino reaction: facile access to anthra[2,3-*b*]furan-5,10-dione scaffold // *Tetrahedron.* – 2014. – V. 70. – P. 8062–8066.
88. Castro C.E., Gaughan E.J., Owsley D.C. Indoles, benzofurans, phthalides, and tolanes via copper(I) Acetylides // *J. Org. Chem.* – 1966. – V. 31. – P. 4071–4078.
89. Schneiders G. E., Stevenson R. Synthesis of benzofurans by the action of copper on terminal alkynes and *o*-halophenols // *Synthetic Commun.* – 1980. – V. 10. – P. 699-705.
90. Arcadi A., Marinelli F., Cacchi S. Palladium-catalyzed reaction of 2-hydroxyaryl and hydroxyheteroaryl halides with 1-alkynes: an improved route to the benzo[*b*]furan ring system // *Synthesis.* – 1986. – V. 9. – P. 749–751.

91. Goswami K., Duttagupta I., Sinha S. Synthesis of Optically Active 2- and 3-Indolyglycine Derivatives and their Oxygen Analogues // *J. Org. Chem.* – 2012. – V. 77. – P. 7081–7085.
92. Schumacher R.F., Honraedt A. Bolm C. Synthesis of *N*-Methyl-2-indolyl- and *N*-Methyl-2-benzo[*b*]furyl-Substituted Sulfoximines by Pd/Cu Co-Catalyzed Domino Cross-Coupling/Cyclization Reactions // *Eur. J. Org. Chem.* – 2012. – V. 20. – P. 3737–3741.
93. Тихомиров А.С., Щекотихин А.Е., Преображенская М.Н. Методы синтеза и модификации линейных антрафурандионов // *Химия гетероцикл. соединений.* – 2014. – № 2. – С. 193–208.
94. Semmelhack M.F., Neu T., Foubelo F. Arene 1,4-Diradical Formation from *o*-Dialkynylarenes // *J. Org. Chem.* – 1994. – V. 59. – P. 5038–5047.
95. Carvalho C.F., Sargent M.V. Naturally occurring dibenzofurans. Part 4. Synthesis of dibenzofurandiols by annelation of benzofurans // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 1984. – P. 1605–1612.
96. Nguyen T., Negishi E. Carbon-carbon bond formation by the reaction of organolithiums with α -lithiated cyclic enol ethers. Stereoselective synthesis of β - and γ -hydroxy di- and tri-substituted alkenes // *Tetrahedron Lett.* – 1991. – V. 32. – P. 5903–5906.
97. Boehme W.R. 3-Methylcoumarone // *Org. Synth.* – 1953. – V. 33. – P. 43.
98. Horaguchi T., Matsuda S., Suzuki T. Benzofuran derivatives. Part 3. On the reactivities of the intermediates in benzofuran synthesis // *J. Heterocyclic Chem.* – 1987. – № 24. – P. 965–969.
99. Koyanagi J., Yamamoto K., Nakayama K., Tanaka A. A new synthetic route to 2-substituted naphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione // *J. Heterocyclic Chem.* – 1997. – V. 34. – P. 407–412.
100. Chang C.W., Chein R.J. Absolute Configuration of Anti-HIV-1 Agent (–)-Concentricolide: Total Synthesis of (+)-(*R*)-Concentricolide // *J. Org. Chem.* – 2011. – V. 76. – P. 4154–4157.

101. Wuts P.G.M., Greene T.W. Greene's protective groups in organic synthesis // 4th ed. J. Wiley and Sons. – 2007. – P. 1110.
102. Meier H., Dullweber U. Bis(stilbenyl)squaraines - novel pigments with extended conjugation // *Tetrahedron Lett.* – 1996. – V. 37. – P. 1191–1194.
103. Jankowiak A., Objalska E., Kaszynski P. Cyclization of substituted 2-(2-fluorophenylazo)azines to azino[1,2-*c*]benzo[*d*][1,2,4]triazinium derivatives // *Beil. J. Org. Chem.* – 2013. – V. 9. – P. 1873–1880.
104. Ieda N., Nakagawa H., Horinouchi T., Peng T., Yang D., Tsumoto H., Suzuki T., Fukuhara K., Miyata N. Peroxynitrite generation from a NO-releasing nitrobenzene derivative in response to photoirradiation // *Chem. Commun.* – 2011. – V. 47. – P. 6449–6451.
105. Kipper A., Kalvet I., Tämm K., Sikk L., Burk P., Kõiv K., Mäeorg U. Synthesis of Unprotected CH₂-Skipped Piperazine-Pyridine Alternating Cycles with Azide End-Group // *Heterocycles.* – 2015. – V. 90. – P. 625–630.
106. Ivchenko P.V., Nifant'ev I.E., Buslov I.V. A convenient approach for the synthesis of 2,6-diformyl- and 2,6-diacetylpyridines // *Tetrahedron Lett.* – 2013. – V. 54. – P. 217–219.
107. Alabaster R.J., Cottrell I.F., Hands D., Humphrey G.R., Kennedy D.J., Wright S.H.B. Synthesis of 6-(3-aryl-2-propenyl)-2,3-dihydro-5-hydroxybenzofuran derivatives by cross coupling reactions // *Synthesis.* – 1989. – V. 8. – P. 598–603.
108. Duffault J.-M. Strategy for a seven-membered ring closure with bicyclic framework // *Synlett.* – 1998. – № 1. – P. 33–34.
109. Sindler-Kulyk M., Vojnovic D., Defterdaovic N., Marinic Z., Srzic D. Formylation of 2,5-unsubstituted oxazole: preparation and characterization of 2- and 5-formyl-4-methyloxazoles // *Heterocycles.* – 1994. – V. 38. – P. 1791–1796.
110. Bai N., Sha Y., Meng G. Efficient and eco-friendly preparation of 4-methyl-5-formyl-thiazole // *Molecules.* – 2008. – V. 13. – P. 943–947.
111. Shchekotikhin A.E., Shtil A.A., Luzikov Y.N., Bobrysheva T.V., Buyanov V.N., Preobrazhenskaya M.N. 3-Aminomethyl derivatives of 4,11-dihydroxy-naphtho[2,3-

f]indole-5,10-dione for circumvention of anticancer drug resistance // *Bioorg. Med. Chem.* – 2005. – V. 13. – P. 2285–2291.

112. Shchekotikhin A.E., Glazunova V.A., Dezhenkova L.G., Luzikov Y.N., Buyanov V.N., Treshalina H.M., Lesnaya N.A., Romanenko V.I., Kaluzhny D.N., Balzarini J., Agama K., Pommier Y., Shtil A.A., Preobrazhenskaya M.N. Synthesis and evaluation of new antitumor 3-aminomethyl-4,11- dihydroxynaphtho[2,3-f]indole-5,10-diones // *Eur. J. Med. Chem.* – 2014. – V. 86. – P. 797–805.

113. Kimball F.S., Romero F.A. and Ezzili C., Garfinkle J., Rayl T.J., Hochstatter D.G., Hwang I., Boger D.L. Optimization of α -ketoazole inhibitors of fatty acid amide hydrolase // *J. Med. Chem.* – 2008. – V. 51. – P. 937–947.

114. Patel D.J., Phan A.T., Kuryavyi V. Human telomere, oncogenic promoter and 5'-UTR G-quadruplexes: diverse higher order DNA and RNA targets for cancer therapeutics // *Nucleic Acids Res.* – 2007. – V. 35. – P. 7429–7455.

115. Artusi S., Nadai M., Biasolo M.A., Palù G., Flamand L., Calistri A., Richter S. The Herpes Simplex Virus-1 genome contains multiple clusters of repeated G-quadruplex: Implications for the antiviral activity of a G-quadruplex ligand // *Antiviral Res.* – 2015. – V. 118. – P. 123–131.

116. Harris L.M., Merrick C.J. G-Quadruplexes in Pathogens: A Common Route to Virulence Control? // *PLoS Pathog.* – 2015. – V. 11. – e1004562.

117. Tikhomirov A.S., Shchekotikhin A.E., Lee Y.-H., Chen Y.-A., Yeh C.-A., Tatarskiy V.V., Dezhenkova L.G., Glazunova V.A., Balzarini J., Shtil A.A., Preobrazhenskaya M.N., Chueh P.J. Synthesis and characterization of 4,11-diaminoanthra[2,3-b]furan-5,10-diones: tumor cell apoptosis through tNOX-modulated NAD^+/NADH ratio and SIRT1 // *J. Med. Chem.* – 2015. – V. 58. – P. 9522–9534.

118. Krohn K. (Ed.) Anthracycline Chemistry and Biology II. Mode of Action, Clinical Aspects and New Drugs // *Topics Curr. Chem.* – 2008. – V. 283. – P. 136–138.

119. Tewey K.M., Chen G.L., Nelson E.M. Liu L.F. Intercalative antitumor drugs interfere with the breakage-reunionreaction of mammalian DNA topoisomerase II // *J. Biol. Chem.* – 1984. – V. 259. – P. 9182–9187.
120. Fornari F.A., Randolph J.K., Yalowich J.C., Ritke M.K., Gewirtz D.A. Interference by doxorubicin with DNA unwinding in MCF-7 breast tumor cells // *Mol. Pharmacol.* – 1994. – V. 45. – P. 649–656.
121. Cogoi S., Zorzet S., Shchekotikhin A.E., Xodo L.E. Potent apoptotic response induced by chloroacetamide anthrathiophenediones in bladder cancer cells // *J. Med. Chem.* – 2015. – V. 58. – P. 5476–5485.
122. Cogoi S., Shchekotikhin A.E., Xodo L.E. HRAS is silenced by two neighboring G-quadruplexes and activated by MAZ, a zinc-finger transcription factor with DNA unfolding property // *Nucleic Acids Res.* – 2014. – V. 42. – P. 8379–8388.
123. Lown J.W., Morgan A.R., Yen S.F., Wilson W.D. Characteristics of the binding of the anticancer agents mitoxantrone and ametantrone and related structures to DNA // *Biochem.* – 1985. – V. 24. – P. 4028–4035.
124. Byrn S.R., Dolch G.D. Analysis of binding of daunorubicin and doxorubicin to DNA using computerized curve-fitting procedures // *J. Pharm. Sci.* – 1978. – V. 67. – P. 688–693.
125. Ilyinsky N.S., Shcholykina A.K., Borisova O.F., Mamaeva O.K., Zvereva M.I., Azhibek D.M., Livshits M.A., Mitkevich V.A., Balzarini J., Sinkevich Y.N., Dezhenkova L.G., Kolotova E.S., Shtil A.A., Shchekotikhin A.E., Kaluzhny D.N. Novel multi-targeting anthra[2,3-b]thiophene-5,10-diones with guanidine-containing side chains: Interaction with telomeric G-quadruplex, inhibition of telomerase and topoisomerase I and cytotoxic properties // *Eur. J. Med. Chem.* – 2014. – V. 85. – P. 605–614.
126. Kaluzhny D.N., Ilyinsky N.S., Shchekotikhin A.E., Sinkevich Y.N., Tsvetkov P.O., Tsvetkov V., Veselovsky A., Livshits M.A., Borisova O.F., Shtil A.A., Shcholykina A.K. Disordering of Human Telomeric G-Quadruplex with Novel Antiproliferative Anthrathiophenedione // *PLoS One.* – 2011. – V. 6. – e27151.

127. Moore M.J., Schultes C.M., Cuesta J., Cuenca F., Gunaratnam M., Tanious F.A., Wilson W.D., Neidle S. Trisubstituted acridines as G-quadruplex telomere targeting agents. Effects of extensions of the 3,6- and 9-side chains on quadruplex binding, telomerase activity, and cell proliferation // *J. Med. Chem.* – 2006. – V. 49. – P. 582–599.
128. White E.W., Tanious F., Ismail M.A., Reszka A.P., Neidle S., Boykin D.W., Wilson W.D. Structure-specific recognition of quadruplex DNA by organic cations: influence of shape, substituents and charge // *Biophys. Chem.* – 2007. – V. 126. – P. 140–153.
129. Chen C.-L., Chang D.-M., Chen T.-C., Lee C.-C., Hsieh H.-H., Huang F.-C., Huang K.F., Guh J.-H., Lin J.-J. Huang H.-S. Structure-based design, synthesis and evaluation of novel anthra[1,2-*d*]imidazole-6,11-dione derivatives as telomerase inhibitors and potential for cancer polypharmacology // *Eur. J. Med. Chem.* – 2013. – V. 60. – P. 29–41.
130. Morré D.J., Chueh P.J., Morré D.M. Capsaicin inhibits preferentially the NADH oxidase and growth of transformed cells in culture // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 1995. – V. 92. – P. 1831–1835.
131. Morré D.J. (Asard H., Bérczi A.; Caubergs R. editors) NADH oxidase: A multifunctional ectoprotein of the eukaryotic cell surface // *Plasma membrane Redox systems and their role in biological stress and disease.* Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, the Netherlands. – 1998. – P. 121–156.
132. Davies S.L., Bozzo J. Spotlight on tNOX: a tumor-selective target for cancer therapies // *Drug News Perspect.* – 2006. – V. 17. – P. 223–225.
133. Wu Y., Meng X., Huang C., Li J. Emerging role of silent information regulator 1 (SIRT1) in hepatocellular carcinoma: a potential therapeutic target // *Tumour Biol.* – 2015. – V. 36. – P. 4063–4074.
134. Li L., Wang L., Li L., Wang Z., Ho Y., McDonald T., Holyoake T.L., Chen W.Y., Bhatia R. Activation of p53 by SIRT1 inhibition enhances elimination

of CML leukemia stem cells in combination with Imatinib // *Cancer Cell*. – 2012. – V. 21. – P. 266–281.

135. Mergny J.L., Lacroix L. Analysis of thermal melting curves // *Oligonucleotides*. – 2003. – V. 13. – P. 515–537.

136. Kim I., Song J.H., Park C.M., Jeong J.W., Kim H.R., Ha J.R., No Z., Hyun Y.-L., Cho Y.S., Kang N.S., Jeon D.J. Design, synthesis, and evaluation of 2-aryl-7-(3',4'-dialkoxyphenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidines as novel PDE-4 inhibitors // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2010. – V. 20. – P. 922–924.

137. Pask C.M., Camm K.D., Kilner C.A., Halcrow M.A. Synthesis of a new series of ditopic proligands for metal salts: differing regiochemistry of electrophilic attack at 3{5}-amino-5{3}-(pyrid-2-yl)-1*H*-pyrazole // *Tetrahedron Lett.* – 2006. – V. 47. – P. 2531–2534.

138. Al-Rifai N., Ruecker H., Amslinger S. Opening or Closing the Lock? When Reactivity Is the Key to Biological Activity // *Chem. Eur. J.* – 2013. – V. 19. – P. 15384–15395.