

СИНТЕЗ НОВЫХ 4,4а-ДИГИДРОКСАНТОНОВ С ПОМОЩЬЮ РЕАКЦИИ [4+2]-ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ

© 2020 г. Н. М. Чернов^{а,*}, Т. В. Мороз^а, Р. В. Шутов^а, Н. Н. Кузьмич^{б,с}, А. Е. Щеголев^а, М. В. Сопова^а, И. П. Яковлев^а

^а Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
ул. Профессора Попова 14/А, Санкт-Петербург, 197376 Россия

^б Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, Москва, 119146 Россия

^с Научно-исследовательский институт гриппа имени А. А. Смородинцева, Санкт-Петербург, 197376 Россия

*e-mail: nikita.chernov@pharminnotech.com

Поступило в Редакцию 5 сентября 2019 г.

После доработки 5 сентября 2019 г.

Принято к печати 12 сентября 2019 г.

Исследовано влияние электронной природы заместителей в молекулах реагентов на ход реакции [4+2]-циклоприсоединения хромонсодержащих диенов и *N*-винилпирролидинов (диенофилы). Выявлены условия, определяющие образование 4,4а-дигидроксантонов либо бензофенонов в качестве основных продуктов. Приведена квантовохимическая интерпретация ароматизации 4,4а-дигидроксантонов с раскрытием пиринового цикла. В ходе работы получен широкий ряд новых 4,4а-дигидроксантонов и бензофенонов.

Ключевые слова: [4+2]-циклоприсоединение, 3-винилхромоны, енамины, 4,4а-дигидроксантоны, бензофенон

DOI: 10.31857/S00444460X20010084

Производные ксантонов составляют обширный класс соединений природного и синтетического происхождения. Природные полифункциональные ксантоны являются вторичными метаболитами растений, грибов и бактерий [1–3]. Методы получения и свойства их частично гидрированных производных изучены недостаточно, несмотря на то, что среди известных природных тетра- и дигидроксантонов обнаружено большое количество биологически активных веществ [4]. Особенно интересны в данном аспекте 4,4а-дигидроксантоны, некоторые представители которых обладают ярко выраженной противоопухолевой активностью (например, нидулалин А [5] и его производные [6]).

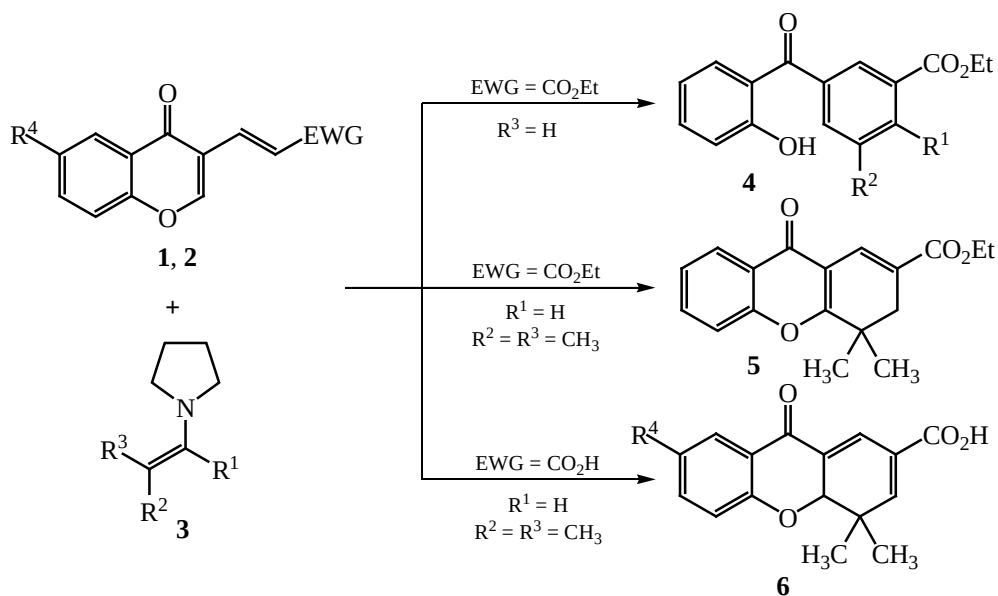
Ранние подходы к получению данных структур заключались в окислительной циклизации бензофенонов [7, 8], однако современной тенденцией является использование реакций [4+2]-циклоприсоединения [9–11]. Необходимо отметить и трудности в получении 4,4а-дигидроксантонов, которые связаны с их высокой склонностью к аро-

матизации. Так, [4+2]-циклоприсоединение электронодефицитного 3-винилхромона **1** к енаминам **3** (схема 1), теоретически протекающее через образование 4,4а-дигидроксантонов, приводило к бензофенонам **4** и только в одном случае, к 3,4-дигидроксантону **5** [12]. Использование хромонилакриловых кислот **2** вместо их эфиров **1** позволило нам выделить целевые 4,4а-дигидроксантоны **6** [11], однако границы применения данного подхода были изучены недостаточно.

Целью настоящей работы явилось развитие метода получения 4,4а-дигидроксантонов с помощью реакции [4+2]-циклоприсоединения и определение влияния электронной природы заместителей в диене **2** и енамине **3** на границы ее применения.

На первом этапе исследовалось взаимодействие 6,7,8-замещенных хромонилакриловых кислот **2а–м** с енамином **3а** (схема 2, табл. 1). Реакцию проводили в дихлорметане при 20°C с последующим подкислением реакционной массы. В ре-

Схема 1.



1, EWG = CO₂Et; 2, EWG = CO₂H; 6, R⁴ = H, CH₃, CH₃O, Cl, Br.

зультате был получен ряд 4,4-диметил-4,4а-дигидрохромон-2-онов **6а–м**, состав и строение которых доказано методами масс-спектрометрии и спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C. Температуры плавления и данные масс-спектрометрии полученных соеди-

нений представлены в табл. 2, спектральные характеристики – в табл. 3.

Так, в спектрах ЯМР ¹H соединений **6а–м** присутствуют характерные сигналы протонов циклогексодиеновой системы в области 5.21–5.56

Таблица 1. Параметры реакции хромонилакриловых кислот **2а–м** с енамином **3а** в дихлорметане при 20°C

Диен	R ¹	R ²	R ³	Время реакции, ч	Выход 6а–м , %
2а	NO ₂	H	H	2 ^a	45
2б	F	H	H	12	78
2в	H	CH ₃	H	36	65
2г	CH ₃	CH ₃	H	48	58
2д	F	F	H	12	73
2е	Br	CH ₃ O	H	72	55
2ж	CH ₃	H	Br	24	71
2з	Cl	H	Br	1	78
2и	Br	H	Br	1	70
2к	CH ₃	H	NO ₂	2	62
2л	CH ₃	CH ₃	Br	36	80
2м	Br	CH ₃ O	Br	48	60

^a При 0°C; при 20°C реакция сопровождалась сильным осмолением.

Таблица 2. Температуры плавления и данные масс-спектрометрии для соединений 6–8

№	Т. пл., °С	Формула	m/z [M – H]–		№	Т. пл., °С	Формула	m/z [M – H]–	
			найдено	вычислено				найдено	вычислено
6а	244–246	C ₁₆ H ₁₃ NO ₆	314.0656	314.0670	6л	325–326	C ₁₈ H ₁₇ BrO ₄	375.0234	375.0237
6б	196–198	C ₁₆ H ₁₃ FO ₄	287.0731	287.0725	6м	310–312	C ₁₇ H ₁₄ Br ₂ O ₅	454.9128	454.9135
6в	224–226	C ₁₇ H ₁₆ O ₄	283.0967	283.0975	7б	200–202	C ₁₈ H ₁₇ ClO ₄	331.0756	331.0743
6г	218–220	C ₁₈ H ₁₈ O ₄	297.1129	297.1132	7в	211–213	C ₁₉ H ₁₇ ClO ₄	343.0747	343.0743
6д	221–223	C ₁₆ H ₁₂ F ₂ O ₄	305.0633	305.0631	8г	209–210	C ₁₄ H ₉ ClO ₄	275.0111	275.0117
6е	294–296	C ₁₇ H ₁₅ BrO ₅	377.0031	377.0030	8д	238–240	C ₁₅ H ₁₁ ClO ₄	289.0259	289.0273
6ж	270–271	C ₁₇ H ₁₅ BrO ₄	361.0079	361.0081	8е	229–231	C ₁₆ H ₁₃ ClO ₄	303.0433	303.0430
6з	290–292	C ₁₆ H ₁₂ BrClO ₄	380.9547	380.9535	8ж	205–207	C ₂₀ H ₁₃ ClO ₄	351.0438	351.0430
6и	315–317	C ₁₆ H ₁₂ Br ₂ O ₄	424.9021	424.9029	8з	335 (разл.)	C ₂₉ H ₁₈ Cl ₂ O ₈	563.0297	563.0306
6к	268–270	C ₁₇ H ₁₅ NO ₆	328.0826	328.0827	8и	212–214	C ₁₅ H ₁₁ ClO ₄	289.0266	289.0273

(д. д, $J = 1.5, 3.0$ Гц, 4а-Н), 7.00–7.13 (псевдо-т, $J = 1.5$ Гц, 3-Н) и 7.31–7.38 м. д. (д. д, $J = 1.5, 3.0, 1$ -Н), а также синглеты аксиальной и экваториальной метильных групп при 1.42–1.49 и 1.03–1.09 м. д. соответственно.

Как следует из данных табл. 1, электронная природа заместителей в ароматической системе диенов **2а–м** заметно влияет на ход реакции. Электроноакцепторные заместители ускоряют процесс, а электронодонорные группы замедляют его. Особенно ярко это проявляется в случае нитрозамещенного диена **2а**, реакция с которым при 20°C сопровождалась сильным осмолением. Целевой 4,4а-дигидроксантон **6а** удалось получить лишь при 0°C, хотя и в этом случае его выход (45%) был заметно ниже выходов остальных соединений **6б–м**. Введение сильного электронодонора (метоксихромон **2е**) значительно замедляет реакцию. Наиболее гладко реакция протекала в случае галогензамещенных производных: цикло-

присоединение с участием диенов **2б**, **д**, **з**, **и** завершалось за 1–12 ч, приводя к соответствующим 4,4а-дигидроксантонам с выходами 73–78%.

Важно отметить, что ни в одном из опытов не наблюдалась изомеризация соединений **6а–м** в 3,4-дигидроксантоны, характерная для 4,4а-дигидропроизводных со сложноэфирной группой [12]. Ранее мы предположили, что это может быть связано с каталитической ролью пирролидина, который выделяется в ходе реакции [11]. Карбоксильная группа в 4,4а-дигидроксантонах **6а–м**, вероятно, связывает амин и, таким образом, предотвращает изомеризацию в 3,4-дигидроксантоны.

Вторым этапом работы стало изучение взаимодействия хлорзамещенного диена **2н** с енаминами **3б–и** с целью получения 4-монозамещенных 4,4а-дигидроксантонов (схема 3, табл. 4). Однако 4,4а-дигидроксантоны были получены лишь в реакциях с 2,2-дизамещенными енаминами **3б**, **в**. В остальных случаях были выделены бензофеноны

Схема 2.

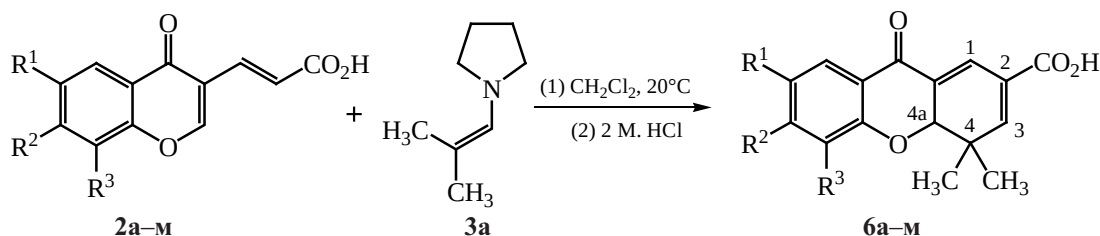


Таблица 3. Данные спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C (ДМСО- d_6) для соединений 6–8

№	δ , м. д. (J , Гц)	δ_{C} , м. д.
6а	1.08 с (3H, CH ₃), 1.48 с (3H, CH ₃), 5.56 д. д (1H, $J = 1.5$, 3.0, H ^{4a}), 7.13 псевдо-т (1H, $J = 1.5$, H ³), 7.33 д (1H, $J = 9.0$, H ⁵), 7.38 д. д (1H, $J = 1.5$, 3.0, H ¹), 8.40 д. д (1H, $J = 2.8$, 9.0, H ⁶), 8.54 д (1H, $J = 2.8$, H ⁸), 13.09 уш. с (1H, COOH)	17.44, 25.65, 38.82, 83.48, 120.47, 120.62, 123.21, 126.37, 128.47, 128.71, 131.04, 142.18, 153.34, 164.61, 165.64, 178.00
6б	1.04 с (3H, CH ₃), 1.44 с (3H, CH ₃), 5.28 д. д (1H, $J = 1.5$, 3.0, H ^{4a}), 7.08 псевдо-т (1H, $J = 1.5$, H ³), 7.15 м (1H, Ar), 7.32 д. д (1H, $J = 1.5$, 3.0, H ¹), 7.47 м (2H, Ar), 13.11 уш. с (1H, COOH)	17.53, 25.80, 38.64, 82.06, 111.97 д ($J_{\text{CF}} = 22.9$), 120.95 д ($J_{\text{CF}} = 7.4$), 122.01 д ($J_{\text{CF}} = 6.1$), 124.36 д ($J_{\text{CF}} = 24.2$), 126.32, 127.52, 129.79, 153.05, 156.84, 157.3 д ($J_{\text{CF}} = 240.3$), 165.81, 178.75
6в	1.03 с (3H, CH ₃), 1.43 с (3H, CH ₃), 2.33 с (3H, CH ₃), 5.27 д. д (1H, $J = 1.5$, 3.0, H ^{4a}), 6.91 с (1H, H ⁵), 6.93 д (1H, $J = 8.3$, H ⁷), 7.05 псевдо-т (1H, $J = 1.5$, H ³), 7.28 д. д (1H, $J = 1.5$, 3.0, H ¹), 7.70 д (1H, $J = 8.3$, H ⁸), 12.98 уш. с (1H, COOH)	17.45, 21.83, 25.82, 38.64, 81.94, 118.58, 119.16, 123.78, 126.35, 126.51, 127.26, 130.57, 148.22, 152.60, 160.47, 165.89, 178.91
6г	1.03 с (3H, CH ₃), 1.43 с (3H, CH ₃), 2.20 с (3H, CH ₃), 2.25 с (3H, CH ₃), 5.21 д (1H, $J = 2.5$, H ^{4a}), 6.90 с (1H, H ⁵), 7.00 с (1H, H ³), 7.31 д (1H, $J = 2.5$, H ¹), 7.56 с (1H, H ⁸), 12.93 уш. с (1H, COOH)	17.53, 18.87, 20.38, 25.97, 38.57, 81.96, 119.05, 119.25, 126.93, 127.08, 127.26, 130.55, 130.87, 147.25, 151.70, 158.81, 166.37, 179.00
6д	1.06 с (3H, CH ₃), 1.44 с (3H, CH ₃), 5.28 д. д (1H, $J = 1.5$, 3.0, H ^{4a}), 7.03 пс. т (1H, $J = 1.5$, H ³), 7.08 д. д (1H, $J_{\text{HF}} = 6.5$, 11.3, H ⁵), 7.36 д. д (1H, $J = 1.5$, 3.0, H ¹), 7.68 псевдо-т (1H, $J_{\text{HF}} = 9.6$, H ⁸), 12.90 уш. с (1H, COOH)	17.49, 25.85, 38.64, 82.89, 107.75 д ($J_{\text{CF}} = 20.2$), 114.69 д ($J_{\text{CF}} = 18.2$), 118.08, 126.45, 127.92, 129.06, 145.95 д. д ($J_{\text{CF}} = 13.5$, 243.7), 152.51, 155.02 д. д ($J_{\text{CF}} = 14.8$, 257.2), 157.50 д ($J_{\text{CF}} = 11.4$), 165.66, 177.56
6е	1.05 с (3H, CH ₃), 1.46 с (3H, CH ₃), 3.94 с (3H, CH ₃ O), 5.34 д. д (1H, $J = 1.5$, 3.0, H ^{4a}), 6.78 с (1H, H ⁵), 7.06 псевдо-т (1H, $J = 1.5$, H ³), 7.28 д. д (1H, $J = 1.5$, 3.0, H ¹), 7.90 с (1H, H ⁸), 13.05 уш. с (1H, COOH)	17.47, 25.78, 38.70, 57.65, 82.74, 102.09, 105.16, 115.86, 126.35, 126.72, 129.75, 130.93, 152.51, 161.81, 161.85, 165.85, 177.01
6ж	1.06 с (3H, CH ₃), 1.48 с (3H, CH ₃), 2.28 с (3H, CH ₃), 5.33 с (1H, H ^{4a}), 7.09 с (1H, H ³), 7.30 с (1H, H ¹), 7.59 с (1H, H ⁶), 7.74 с (1H, H ⁸), 13.09 уш. с (1H, COOH)	17.65, 20.14, 25.80, 38.75, 82.44, 111.50, 122.18, 126.39, 126.65, 127.46, 129.60, 132.90, 140.09, 152.73, 154.44, 165.80, 178.85
6з	1.09 с (3H, CH ₃), 1.50 с (3H, CH ₃), 5.36 д. д (1H, $J = 1.5$, 3.0, H ^{4a}), 7.07 псевдо-т (1H, $J = 1.5$, H ³), 7.38 д. д (1H, $J = 1.5$, 3.0, H ¹), 7.74 д (1H, $J = 2.5$, H ⁶), 7.78 д (1H, $J = 2.5$, H ⁸), 12.88 уш. с (1H, COOH)	17.69, 25.88, 38.79, 83.02, 113.18, 122.98, 125.92, 126.55, 126.81, 128.53, 128.63, 138.14, 152.74, 155.40, 165.60, 177.78
6и	1.07 с (3H, CH ₃), 1.49 с (3H, CH ₃), 5.46 д (1H, $J = 1.5$, H ^{4a}), 7.12 с (1H, H ³), 7.34 д (1H, $J = 1.5$, H ¹), 7.86 д (1H, $J = 1.5$, H ⁶), 8.15 д (1H, $J = 1.5$, H ⁸), 13.16 уш. с (1H, COOH)	17.69, 25.74, 38.83, 83.01, 113.54, 114.00, 123.45, 126.39, 126.29, 128.77, 128.91, 140.87, 153.10, 155.83, 165.70, 177.80
6к	1.07 с (3H, CH ₃), 1.42 с (3H, CH ₃), 2.36 с (3H, CH ₃), 5.46 д. д (1H, $J = 1.5$, 3.0, H ^{4a}), 7.11 псевдо-т (1H, $J = 1.5$, H ³), 7.34 д. д (1H, $J = 1.5$, 3.0, H ¹), 7.93 д (1H, $J = 1.5$, H ⁶), 8.10 д (1H, $J = 1.5$, H ⁸), 13.16 уш. с (1H, COOH)	17.68, 20.04, 25.61, 38.78, 83.40, 123.15, 126.35, 128.11, 129.11, 131.60, 132.11, 132.58, 139.26, 151.20, 153.06, 165.69, 177.94
6л	1.05 с (3H, CH ₃), 1.49 с (3H, CH ₃), 2.28 с (3H, CH ₃), 2.35 с (3H, CH ₃), 5.25 д (1H, $J = 1.5$, H ^{4a}), 7.08 с (1H, H ³), 7.27 д (1H, $J = 1.5$, H ¹), 7.54 с (1H, H ⁸), 12.11 уш. с (1H, COOH)	17.67, 20.51, 20.66, 25.84, 38.76, 82.53, 114.56, 119.76, 126.23, 126.39, 126.98, 129.66, 131.74, 145.80, 152.52, 154.79, 165.83, 178.57

Таблица 3. (Продолжение)

№	δ , м. д. (J , Гц)	δ_C , м. д.
6м	1.07 с (3H, CH ₃), 1.49 с (3H, CH ₃), 3.87 с (3H, CH ₃ O), 5.44 д. д (1H, $J = 1.5, 3.0$, H ^{4a}), 7.11 псевдо-т (1H, $J = 1.5$, H ³), 7.32 д. д (1H, $J = 1.5, 3.0$, H ¹), 7.96 с (1H, H ⁸), 13.13 уш. с (1H, COOH)	17.10, 25.75, 38.84, 61.11, 83.42, 108.59, 110.39, 119.71, 126.39, 128.03, 128.67, 130.15, 152.87, 157.48, 159.86, 165.71, 177.24
7б	0.78 т (3H, $J = 7.5$, CH ₃), 0.96 т (3H, $J = 7.5$, CH ₃), 1.41 м (1H, CH ₂), 1.74-1.88 м (3H, CH ₂), 5.66 д. д (1H, $J = 1.5, 3.0$, H ^{4a}), 7.01 псевдо-т (1H, $J = 1.5$, H ³), 7.13 д (1H, $J = 9.0$, H ⁵), 7.29 д. д (1H, $J = 1.5, 3.0$, H ¹), 7.62 д. д (1H, $J = 2.8$, 9.0, H ⁶), 7.74 д (1H, $J = 2.8$, H ⁸), 13.14 уш. с (1H, COOH)	9.63, 10.43, 26.02, 29.28, 45.15, 78.54, 121.14, 122.36, 126.18, 126.48, 127.36, 128.27, 130.19, 136.39, 150.22, 159.18, 165.64, 178.47
7в	1.16 м (2H, CH ₂), 1.50 м (1H, CH ₂), 1.59-1.75 м (6H, CH ₂), 1.99 м (1H, CH ₂), 5.22 м (1H, H ^{4a}), 7.15 д (1H, $J = 9.0$, H ⁵), 7.34 д. д (1H, $J = 1.5, 3.0$, H ¹), 7.46 м (1H, H ³), 7.62 д. д (1H, $J = 2.8, 9.0$, H ⁶), 7.72 д (1H, $J = 2.8$, H ⁸), 13.18 уш. с (1H, COOH)	21.15, 22.22, 25.84, 27.22, 31.77, 40.43, 81.98, 121.11, 122.23, 126.09, 126.51, 127.31, 127.66, 129.64, 136.45, 146.31, 159.10, 165.73, 178.41
8г	7.01 д (1H, $J = 8.8$, H ^{3'}), 7.39 д (1H, $J = 2.5$, H ^{6'}), 7.47 д. д (1H, $J = 2.5, 8.8$, H ^{4'}), 7.67 псевдо-т (1H, $J = 7.8$, H ⁵), 7.99 д (1H, $J = 7.8$, H ⁶), 8.20 д (1H, $J = 7.8$, H ⁴), 8.23 с (1H, H ²), 10.43 с (1H, OH), 13.34 уш. с (1H, COOH)	118.76, 123.27, 127.58, 129.38, 129.65, 130.55, 131.54, 132.75, 133.70, 134.15, 137.65, 155.04, 167.07, 194.84
8д	2.43 с (3H, CH ₃), 7.01 д (1H, $J = 8.8$, H ^{3'}), 7.36 д (1H, $J = 2.8$, H ^{6'}), 7.46 д. д (1H, $J = 2.8, 8.8$, H ^{4'}), 7.80 с (1H, H ⁶), 8.02 с (2H, H ² , H ⁴), 10.40 с (1H, OH), 13.22 уш. с (1H, COOH)	21.10, 118.81, 123.24, 127.70, 128.10, 129.30, 131.54, 132.67, 133.79, 134.64, 137.77, 139.22, 155.11, 167.13, 195.01
8е	1.21 т (3H, $J = 7.5$, CH ₃), 2.74 к (2H, $J = 7.5$, CH ₂), 7.01 д (1H, $J = 8.5$, H ^{3'}), 7.36 д (1H, $J = 2.5$, H ^{6'}), 7.46 д. д (1H, $J = 2.5, 8.5$, H ^{4'}), 7.84 с (1H, H ⁶), 8.03 м (2H, H ² , H ⁴), 10.40 с (1H, OH), 13.18 уш. с (1H, COOH)	15.78, 28.16, 118.81, 123.27, 127.62, 128.50, 129.38, 131.65, 132.65, 132.72, 133.49, 137.80, 145.34, 155.15, 167.15, 194.99
8ж	7.03 д (1H, $J = 8.8$, H ^{3'}), 7.43–7.54 м (5H, H ^{4'} , H ^{6'} , Ph), 7.72 д (2H, $J = 7.3$, Ph), 8.19 с (1H, H ⁶), 8.21 с (1H, H ⁴), 8.40 с (1H, H ²), 10.47 с (1H, OH), 13.41 уш. с (1H, COOH)	118.93, 123.41, 127.38, 128.84, 129.48, 129.66, 129.73, 131.49, 131.97, 132.44, 133.05, 138.51, 138.87, 141.48, 155.26, 166.96, 194.68
8з	4.32 с (1H, CH ₂), 7.02 д (1H, $J = 8.8$, H ^{3'}), 7.36 д (1H, $J = 2.8$, H ^{6'}), 7.46 д. д (1H, $J = 2.8, 8.8$, H ^{4'}), 7.99 с (1H, H ⁶), 8.04 с (1H, H ⁴), 8.12 с (1H, H ²), 10.43 с (1H, OH), 13.28 уш. с (1H, COOH)	42.37, 118.74, 123.33, 127.76, 128.01, 129.34, 131.55, 132.59, 133.72, 134.60, 137.81, 139.23, 155.05, 166.92, 195.19
8и	2.62 с (3H, CH ₃), 7.00 д (1H, $J = 8.8$, H ^{3'}), 7.32 д (1H, $J = 2.5$, H ^{6'}), 7.44 м (2H, H ⁵ , H ^{4'}), 7.79 д. д (1H, $J = 1.4, 7.9$, H ⁴), 8.17 д (1H, $J = 1.4$, H ²), 10.35 с (1H, OH), 13.04 уш. с (1H, COOH)	21.98, 118.82, 123.27, 127.47, 129.33, 131.04, 131.87, 132.37, 132.49, 132.60, 135.17, 145.27, 155.23, 168.30, 194.55

8г–и с умеренными выходами (38–68%), причем в качестве енаминов были использованы производные алифатических альдегидов (**3г–ж**), ацетона **3з** и глутарового альдегида **3и** (схема 4). Об ароматизации и раскрытии цикла свидетельствует

присутствие уширенного синглета протона фенольной ОН-группы в области 10.35–10.47 м. д. в спектрах ЯМР ¹H соединений **8г–и**, а также сигнал карбонильного атома углерода в области 194.55–195.19 м. д. в спектрах ЯМР ¹³C.

Таблица 4. Параметры реакции диена **2н** с енаминами **3б–з** в дихлорметане при 20°C

Енамин	R ¹	R ²	R ³	Время реакции, ч	Продукт (выход, %)
3б	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	4	7б (59)
3в	H	(CH ₂) ₅		1	7в (82)
3г	H	H	H	1	8г (67)
3д	H	CH ₃	H	1	8д (64)
3е	H	C ₂ H ₅	H	1	8е (63)
3ж	H	Ph	H	2	8ж (56)
3з	CH ₃	H	H	2	8з (68)

Неустойчивость 4-незамещенного или 4-монозамещенных 4,4а-дигидроксантонов в наших исследованиях тем более удивительна, поскольку известно о получении соединений аналогичной структуры (например, соединение **9**), но не содержащих электроноакцепторную группу (EWG) в положении 2 ксантоновой системы [10]. Несмотря

на близость условий реакции (апротонная среда, вторичный амин в качестве катализатора), авторы работы [10] не наблюдали образования бензофенонов.

Данный факт позволил нам предположить путь ароматизации 4,4а-дигидроксантонов **7з** и **9** (схема 5), а также обосновать его с помощью квантовохимических расчетов, выполненных в про-

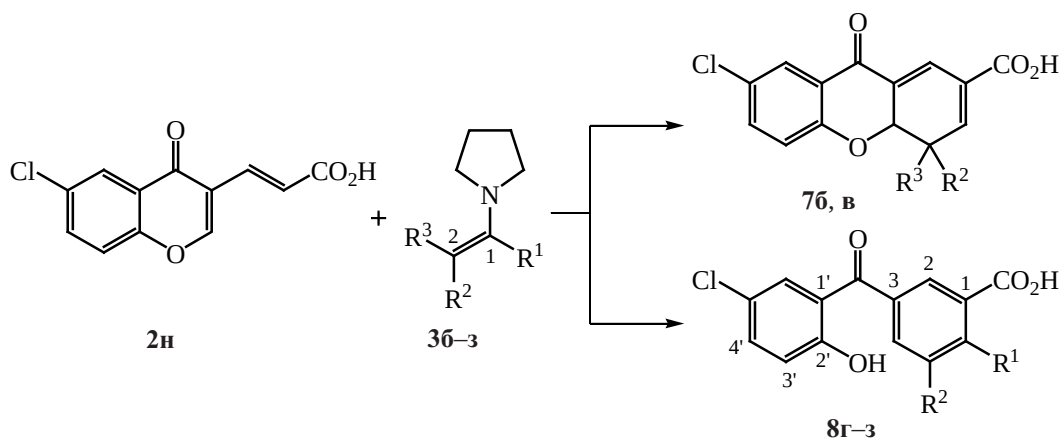
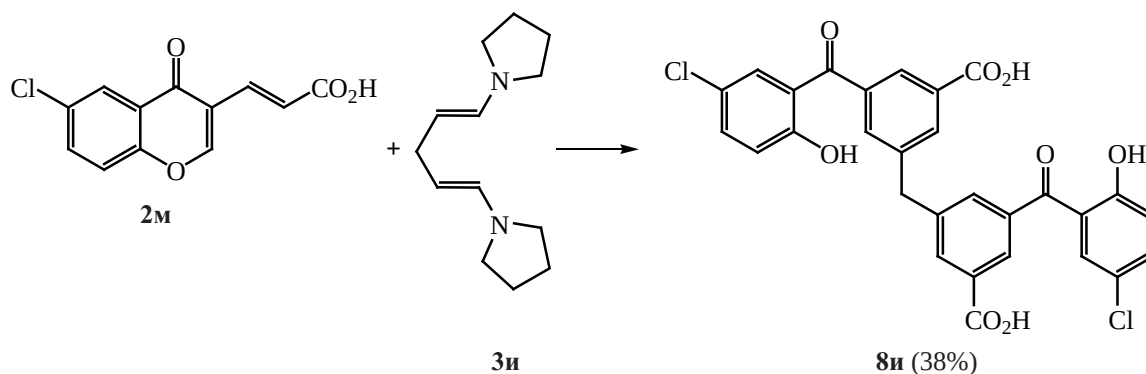
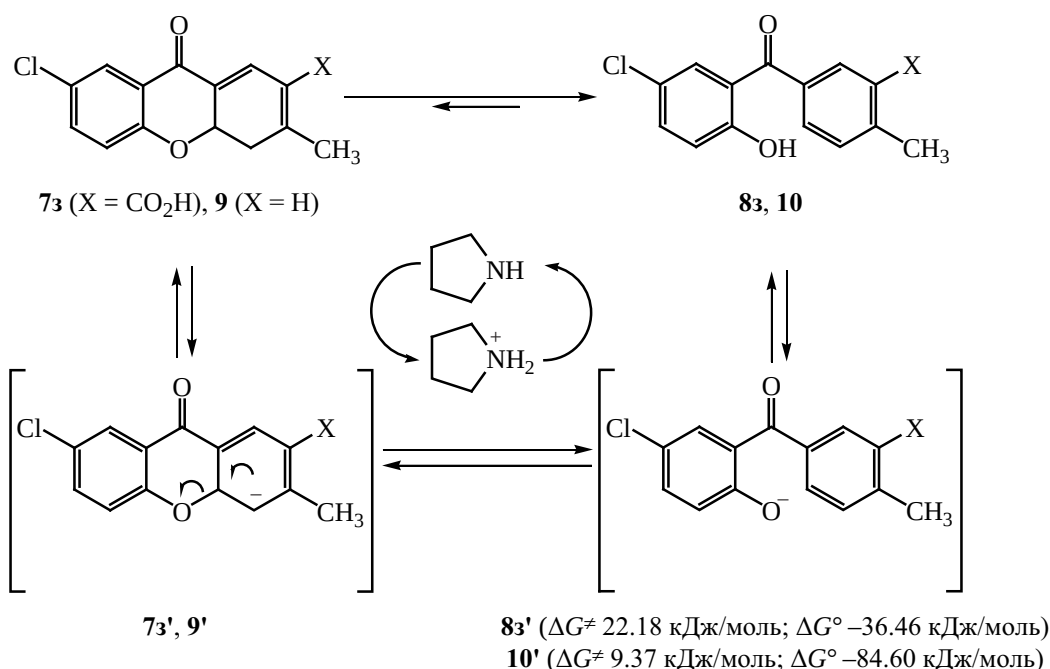
Схема 3.**Схема 4.**

Схема 5.



грамме Gaussian 16 [13] на уровне теории M06-2X/6-31+G(*d,p*). Вероятно, реакция катализируется амином и начинается с депротонирования положения 4 цикла. Важно заметить, что вычисленная разница свободных энергий образования ($\Delta\Delta G^\circ$) солей $7z'$ и $9'$ составила 62.00 кДж/моль, что говорит о большей стабильности аниона $7z'$ за счет электроноакцепторного влияния карбоксильной группы.

Последующая ароматизация анионов $7z'$ и $9'$ сопровождается раскрытием пиранового цикла и образованием солей $8z'$ и $10'$ соответственно. Рассчитанные энергетические барьеры данного процесса ($\Delta G^\ddagger$) оказались довольно малы (22.18 и 9.37 кДж/моль для соединений $8z'$ и $10'$ соответственно), что говорит о легкости протекания этой стадии. Большее значение $\Delta G^\ddagger$ для карбоксипроизводного $8z'$ также косвенно указывает на повышенную стабильность аниона $7z'$ по сравнению с анионом $9'$ и, как следствие, большую склонность 2-карбокси-4,4а-дигидроксантона $7z$ к ароматизации.

Таким образом, проведенное нами исследование реакции [4+2]-циклоприсоединения хромонилакриловых кислот **2а–н** с *N*-винилпирролидинами **3а–и** показало, что на скорость реакции заметно влияет электронная природа заместителей в аро-

матической системе хромонов. Строение продуктов реакции определяется выбором енаминов **3а–и**; 4,4а-дигидрооксантоны **6а–м** и **7б**, **в** образуются лишь из 2,2-дизамещенных енаминов **3а–в**. Реакция с енаминами **3г–и**, содержащими неразветвленный алкенильный заместитель, по-видимому, также протекает с образованием 4,4а-дигидрооксантонов, которые в условиях реакции изомеризуются в бензофеноны **8г–и**. Проведенные квантовохимические расчеты позволяют предполагать, что склонность 4-монозамещенных или 4-незамещенных 4,4а-дигидрооксантонов к ароматизации связана с кислотностью протона в положении 4 ксантонового фрагмента, которая возрастает с введением электроотрицательной карбоксильной группы в положение 2.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C (ДМСО- d_6) зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance III (400 и 100 МГц соответственно) с использованием остаточного сигнала дейтерированного растворителя в качестве внутреннего стандарта. Масс-спектры высокого разрешения (HRMS) с ионизацией электроспреем (ESI) записаны на спектрометре Bruker micrOTOF. Тонкослойную хроматографию для

доказательства индивидуальности соединения и полноты прохождения реакции выполняли на пластинках Silica gel 60 F254 (Merck), элюент – этилацетат–этанол (50 : 50), проявление в УФ свете. Температуры плавления определяли капиллярным методом и не корректировали.

Хромонилакриловые кислоты **2а–н** синтезировали реакцией Кнёвенагеля из соответствующих 3-формилхромонов [14, 15]. Енамины **3а–и** получали по известной методике или *in situ* [15]. Растворители очищали и сушили обычными методами.

Общая методика получения 4,4а-дигидроксантионов 6а–м, 7б, в и бензофенонов 8г–и. Смесь диена **2** (4 ммоль) и енамина **3** (6 ммоль) в 10 мл дихлорметана перемешивали при 20°C до исчезновения исходного диена по данным ТСХ. Далее к реакционной массе прибавляли 10 мл 2 М. соляной кислоты, образовавшуюся эмульсию интенсивно перемешивали в течение 30 мин, осадок отфильтровывали, промывали дихлорметаном и сушили. При необходимости продукт может быть перекристаллизован из этанола.

Температуры плавления и данные масс-спектрометрии полученных соединений представлены в табл. 2, спектральные характеристики – в табл. 3.

Квантовохимические расчеты геометрии и свободной энергии выполнены в программе Gaussian 16 B.01 [13] с использованием гибридного функционала M06-2X [16] в базисе 6-31+G(d,p). Геометрия переходных состояний найдена с помощью процедуры QST2. С целью подтверждения соответствия найденных стационарных точек минимумам и максимумам (для переходных состояний) энергии и внесения термических поправок к свободной энергии были рассчитаны частоты нулевых колебаний.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при стипендиальной поддержке Совета по грантам Президента Российской Федерации (конкурс СП-2019).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ruan J., Zheng C., Liu Y., Qu L., Yu H., Han L., Zhang Y., Wang T. // *Molecules*. 2017. Vol. 22. P. 1698. doi 10.3390/molecules22101698
2. Hakim E.H., Achmad S.A., Juliawaty L.D., Makmur L., Syah Y.M., Aimi N., Kitajima M., Takayama H., Chisalberti E.L. // *J. Nat. Med.* 2006. Vol. 60. P. 161. doi 10.1007/sl 1418-006-0048-0
3. Blunt J.W., Copp B.R., Keyzers R.A., Munro M.H.G., Prinsep M.R. // *Nat. Prod. Rep.* 2014. Vol. 31. P. 160. doi 10.1039/c3np70117d
4. Masters K.-S., Bräse S. // *Chem. Rev.* 2012. Vol. 112. P. 3717. doi 10.1021/cr100446h
5. Sato S., Nakagawa R., Fudo R., Fukuda Y., Yoshimura T., Kaida K., Ando T., Kameyama T., Tsuji T. // *J. Antibiot.* 1997. Vol. 50. P. 614. doi 10.7164/antibiotics.50.614
6. Sato S., Suga Y., Yoshimura T., Nakagawa R., Tsuji T., Umemura K., Andoh T. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1999. Vol. 9. P. 2653. doi 10.1016/S0960-894X(99)00440-0
7. Franck B. // *Angew. Chem.* 1969. Vol. 81. P. 269. doi 10.1002/ange.19690810802
8. Tatsuta K., Yoshihara S., Hattori N., Yoshida S., Hosokawa S. // *J. Antibiot.* 2009. Vol. 62. P. 469. doi 10.1038/ja.2009.52
9. Sosnovskikh V.Y., Korotaev V.Y., Barbov A.Y., Kutyahev I.B., Safrygin A.V. // *Eur. J. Org. Chem.* 2015. Vol. 2015. P. 1932. doi 10.1002/ejoc.201403585
10. Albrecht A., Bojanowski J. // *Adv. Synth. Catal.* 2017. Vol. 359. P. 2907. doi 10.1002/adsc.201700400
11. Chernov N.M., Shutov R.V., Sharoyko V.V., Kuz'mich N.N., Belyakov A.V., Yakovlev I.P. // *Eur. J. Org. Chem.* 2017. Vol. 2017. P. 2836. doi 10.1002/ejoc.201700310
12. Bodwell G.J., Hawco K.M., da Silva R.P. // *Synlett*. 2003. P. 179. doi 10.1055/s-2003-36800
13. Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Scalmani G., Barone V., Petersson G.A., Nakatsuji H., Li X., Caricato M., Marenich A.V., Bloino J., Janesko B.G., Gomperts R., Mennucci B., Hratchian H.P., Ortiz J.V., Izmaylov A.F., Sonnenberg J.L., Williams-Young D., Ding F., Lipparini F., Egidi F., Goings J., Peng B., Petrone A., Henderson T., Ranasinghe D., Zakrzewski V.G., Gao J., Rega N., Zheng G., Liang W., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Throssell K., Montgomery J.A.Jr., Peralta J.E., Ogliaro F., Bearpark M.J., Heyd J.J., Brothers E.N., Kudin K.N.,

- Staroverov V.N., Keith T.A., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A.P., Burant J.C., Iyengar S.S., Tomasi J., Cossi M., Millam J.M., Klene M., Adamo C., Cammi R., Ochterski J.W., Martin R.L., Morokuma K., Farkas O., Foresman J.B., Fox D.J.* GAUSSIAN 16, Revision B.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2016.
14. *Nohara A., Kuriki H., Saijo T., Ukawa K., Murata T., Kanno M., Sanno Y.* // *J. Med. Chem.* 1975. Vol. 18. P. 34. doi 10.1021/jm00235a008
15. *Chernov N.M., Shutov R.V., Barygin O.I., Dron M.Y., Starova G.L., Kuz'mich N.N., Yakovlev I.P.* // *Eur. J. Org. Chem.* 2018. Vol. 2018. P. 6304. doi 10.1002/ ejoc.201801159
16. *Zhao Y., Truhlar D.G.* // *Theor. Chem. Acc.* 2008. Vol. 120. P. 215. doi 10.1007/s00214-007-0310-x

Synthesis of New 4,4a-Dihydroxanthones by [4+2]-Cycloaddition Reaction

**N. M. Chernov^{a,*}, T. V. Moroz^a, R. V. Shutov^a, N. N. Kuz'mich^{b,c}, A. E. Shchegolev^a,
M. V. Sopova^a, and I. P. Yakovlev^a**

^a *St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, ul. Professora Popova 14/A, St. Petersburg, 197376 Russia*

^b *Institute of Biotechnology and Translational medicine,*

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119146 Russia

^c *A.A. Smorodintsev Research Institute of Influenza, St. Petersburg, 197376 Russia*

*e-mail: nikita.chernov@pharminnotech.com

Received September 5, 2019; revised September 5, 2019; accepted September 12, 2019

The effect of the substituent nature in the reactants on the [4+2]-cycloaddition of chromone-containing dienes with *N*-vinylpyrrolidines (dienophiles) has been studied, and factors responsible for the formation of 4,4a-dihydroxanthones or benzophenones as the major products have been determined. Quantum chemical interpretation of the aromatization of 4,4a-dihydroxanthones with pyranone ring opening has been proposed. A number of new 4,4a-dihydroxanthones and benzophenones have been obtained.

Keywords: [4+2]-cycloaddition, 3-vinylchromone, enamine, 4,4a-dihydroxanthone, benzophenone