

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 4,4a-ДИГИДРОКСАНТОНА, СОДЕРЖАЩИХ СЛОЖНОЭФИРНУЮ И НИТРИЛЬНУЮ ГРУППЫ

© 2022 г. В. И. Лукьяненко^a, Н. М. Чернов^{a,*}, Р. В. Шутов^a, И. П. Яковлев^a

^a Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
Министерства здравоохранения России, ул. Профессора Попова 14/А, Санкт-Петербург, 197376 Россия
*e-mail: nikita.chernov@pharminnotech.com

Поступило в редакцию 20 июня 2022 г.

После доработки 10 июля 2022 г.

Принято к печати 14 июля 2022 г.

Изучена реакция [4+2]-циклоприсоединения N-(2-метилпропенил)пирролидина к 3-винилхромонам, содержащим неокислотные электроноакцепторные группы (сложноэфирная, нитрильная). Найдены условия, позволяющие управлять побочно протекающей [1,5]-сигматропной перегруппировкой. В результате были получены новые производные 4,4a-дигидроксантона, содержащие сложноэфирную и нитрильную группы.

Ключевые слова: 3-винилхромон, енамин, 4,4a-дигидроксантон, [4+2]-циклоприсоединение

DOI: 10.31857/S0044460X22110075, **EDN:** LNVPGJ

3-Винилхромоны являются обширным и довольно реакционноспособным классом соединений, часто используемых при создании различных новых конденсированных гетероциклических систем, таких как хромено[4,3-*d*]-пиримидины, хромонилаллиламины, производные пиридонов и др. [1–5].

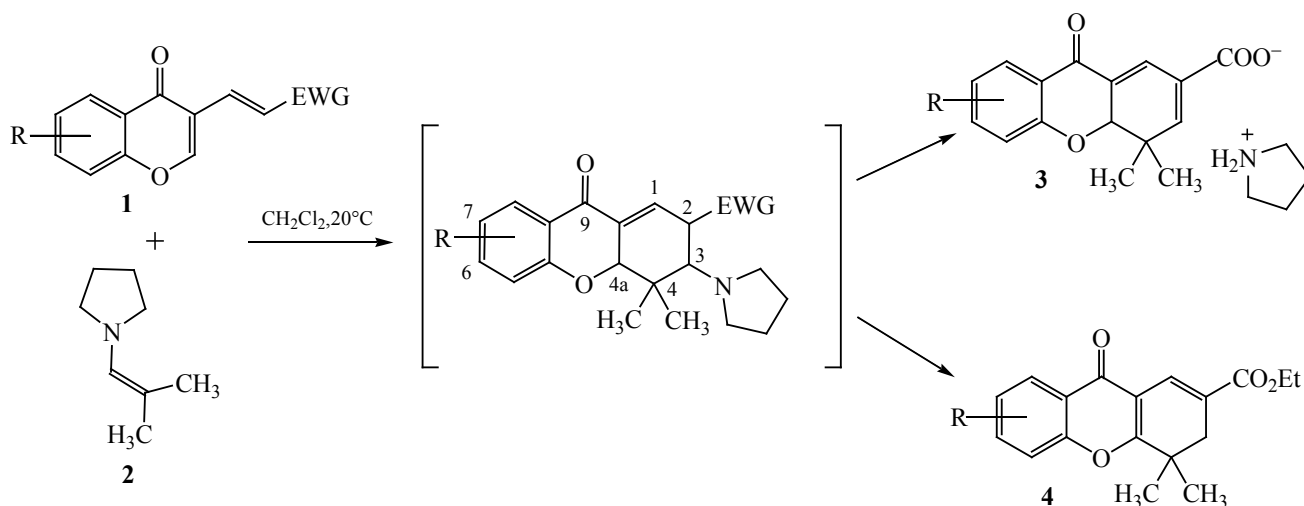
Не менее важным свойством электронодефицитных 3-винилхромонов **1** является возможность вступать в реакцию [4+2]-циклоприсоединения (схема 1) с образованием малоизученных производных 4,4a-дигидроксантона **3**, некоторые представители которых обладают ярко выраженной биологической активностью, в частности, антибактериальной и иммуномодулирующей [6–8]. Недостатком данной реакции является побочное образование изомерных 3,4-дигидроксантонов **4** вследствие протекания [1,5]-сигматропного сдвига [9]. В нашей более ранней работе [10] установлена причина побочной реакции: оказалось, что сдвиг

катализуется образующимся *in situ* пирролидином. При этом проведение подобной реакции с кислотами приводило к образованию целевых 4,4a-дигидроксантонов. Такая закономерность объясняется связыванием амина кислотной группой, что позволяет избежать побочной изомеризации.

Целью данной работы является изучение реакции [4+2]-циклоприсоединения енамина **2** с 3-винилхромонами, содержащими неокислотные электроноакцепторные группы и создание на ее основе метода синтеза производных 4,4a-дигидроксантона.

На первом этапе в качестве изучаемых объектов были выбраны эфиры хромонилакриловых кислот **1a–и**, взаимодействие которых с енамином **2** приводит к получению 3,4-дигидроксантонов [9, 10]. Для связывания выделяющего пирролидина и предотвращения протекания сигматропной перегруппировки было предложено проводить реакцию в присутствии 4 экв. ледяной уксусной кислоты. В остальных условиях реакции были аналогичны пре-

Схема 1.



дыдущим опытам (дихлорметан, комнатная температура). В результате реакции удалось выделить в качестве основных продуктов 4,4а-дигидрооксантионы **5а–и** со сложноэфирной группой (схема 2, табл. 1) с высокими выходами (65–82%).

Разработанный подход позволил расширить применимость методики и на винилхромоны **6а–з**, содержащие более акцепторную цианогруппу. Оказалось, что их взаимодействие с енамином **2** в дихлорметане без добавления уксусной кислоты (схема 3, табл. 2) приводит к ожидаемым продуктам тандемной реакции циклоприсоединения/сигматропной перегруппировки – 3,4-дигидрооксантионам **8а–з** – с выходами 60–80%. Добавление же

уксусной кислоты позволило подавить [1,5]-сигматропный сдвиг, аналогично реакциям с эфирами. В результате были выделены производные 4,4а-дигидрооксантиона **7а–з** с нитрильной группой.

Как и в ранее проведенных работах [11], была замечена зависимость скорости циклоприсоединения от природы заместителя R в винилхромомах. При наличии донорных групп реакция протекает медленнее в 2–3 раза. Так, введение метоксигруппы в ароматическое кольцо (положение 6) хромона **1** приводило к увеличению времени реакции с 4 до 15 ч. Однако введение нитрогруппы сокращает время реакции до 3 ч. Полная конверсия исходных веществ **5** и **6** достигалась за 3–24 ч.

Таблица 1. Выходы и температуры плавления сложноэфирных производных 4,4а-дигидрооксантиона **5а–и**

Соединение	R	Время реакции, ч	Выход, %	Т. пл., °С
5а	7-Cl	4	82	126–127
5б	7-Br	4	80	101–103
5в	7-F	4	77	106–108
5г	H	12	77	82–84
5д	7-CH ₃	15	68	122–123
5е	7-OCH ₃	15	67	131–133
5ж	6-OH	15	65	110–112
5з	7-NO ₂	3	67	183–185
5и	6,7-F	4	78	127–129

Схема 2.

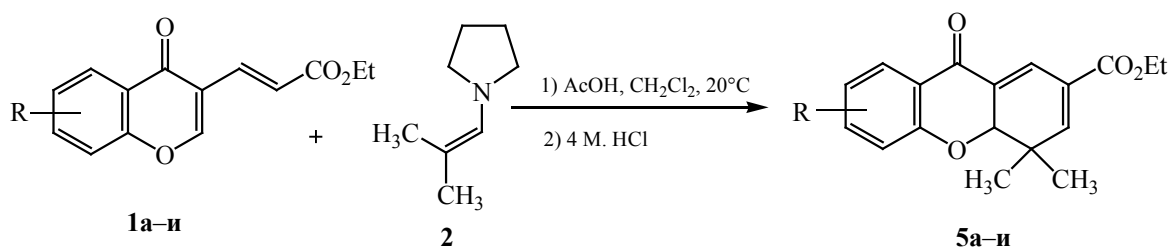
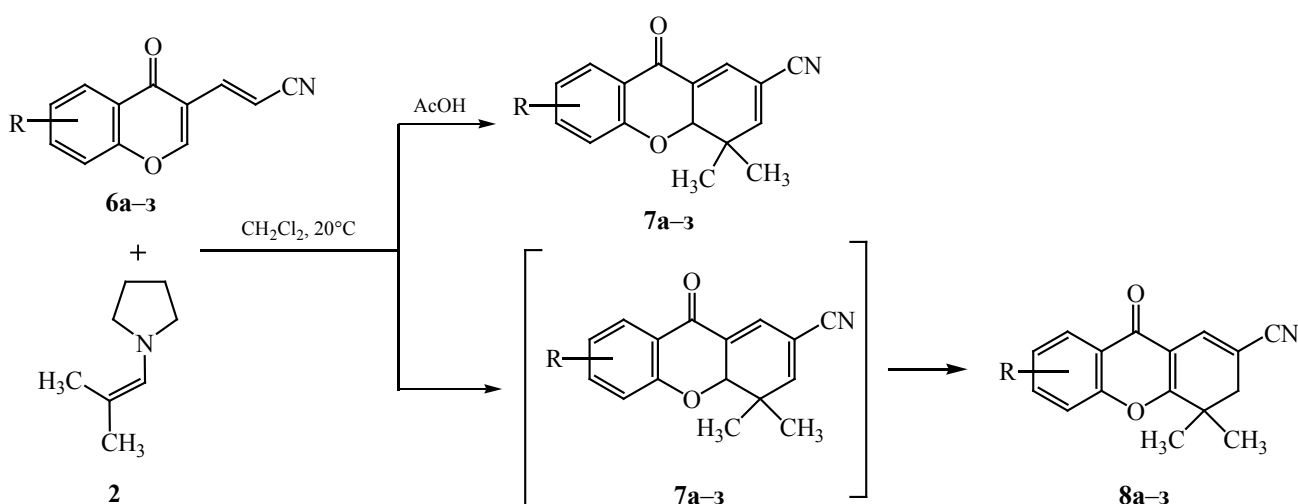


Схема 3.



Строение полученных эфиров **5a-i**, нитрилов **7a-3** и их изомеров **8a-3** было доказано с помощью спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C . В спектрах ЯМР ^1H 4,4a-дигидрохсантонов **5a-i** и **7a-3** в области 1–1.5 м. д. присутствуют 2 синглета неэквивалентных диастереотопных метильных групп в положении 4. В спектрах соответствующих 3,4-изомеров **8a-3** эти метильные группы регистрируются одним сигналом в области 1.3–1.4 м. д. из-за отсутствия асимметрического центра. Также специфическим для 4,4a-дигидрохсантонов **5a-i** и **7a-3** является сигнал в области 5.3–5.5 м. д., который принадлежит протону H^{4a} . Этот сигнал в спектрах изомерных 3,4-дигидропроизводных **8a-3** отсутствует.

Аналогично, в спектрах ЯМР ^{13}C характерной для 4,4a-производных **5a-i** и **7a-3** является

неэквивалентность метильных групп, сигналы которых располагаются в области 14–17 (**5a-i**) и 17–25 м. д. (**7a-3**). Также отличительной особенностью спектров 4,4a-дигидрохсантонов **5a-i** и **7a-i** является наличие сигнала углерода C^9 в области 178–179 м. д., тогда как в спектрах изомеров **8a-3** из-за возникновения пириновой замкнутой системы данный сигнал смещается в более сильное поле (172–175 м. д.).

Таким образом, на основе реакции [4+2]-циклоприсоединения разработана методика синтеза 4,4a-дигидрохсантонов, содержащих сложноэфирную и нитрильную группы. Побочный протекающий [1,5]-сигматропный сдвиг удалось предотвратить добавлением ледяной уксусной кислоты. Получены новые производные 4,4a- и

Таблица 2. Выходы и температуры плавления нитрильных производных 4,4а- и 3,4-дигидроксантона **7а–з** и **8а–з**

Соединение	R	Время реакции, ч	Выход, %	Т. пл., °С
7а	7-Cl	8	65	125–127
7б	7-Br	10	78	140–142
7в	7-F	6	60	150–152
7г	H	14	72	129–131
7д	7-CH ₃	18	60	142–144
7е	7-OCH ₃	18	73	153–155
7ж	6,7-CH ₃	24	60	155–157
7з	бензо[а]	24	60	152–154
8а	7-Cl	8	60	200–202
8б	7-Br	10	72	215–217
8в	7-F	6	65	188–190
8г	H	14	77	175–177
8д	7-CH ₃	18	61	197–199
8е	7-OCH ₃	18	80	173–175
8ж	6,7-CH ₃	24	64	194–196
8з	бензо[а]	24	72	209–211

3,4-дигидроксантона, содержащие различные заместители в ароматическом кольце, с хорошими выходами (60–82%). Синтезированные соединения, как представители ряда ксантона, могут представлять интерес как перспективные биологически активные вещества [12–16].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C растворов в 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 положительной ионизацией электроспреем (ESI) записаны на спектрометре Bruker micrOTOF. Тонкослойную хроматографию для доказательства индивидуальности соединения и полноты прохождения реакции выполняли на пластинках Silicagel 60 F254 (Merck), элюент этилацетат–гексан (1:1), проявление в УФ свете. Температуры плавления определяли капиллярным методом и не корректировали.

Эфиры **1а–и** и нитрилы **6а–з** были получены конденсацией Кнёвенагеля из соответствующих 3-формилхромонов [2]. Енамин **2** был получен по известной методике [17].

Общая методика получения 4,4а-дигидроксантонов 5а–и и 7а–з. К суспензии винилхромона **1а–и** или **6а–з** (4 ммоль) в 30 мл дихлорметана прибавляли по каплям ледяную уксусную кислоту (16 ммоль, 960 мг) и енамин **2** (6 ммоль, 750 мг). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре. Окончание реакции контролировали методом ТСХ. По окончании реакции смесь обрабатывали 10 мл 4 М. HCl. Органический слой отделяли, водный слой трижды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фракции упаривали досуха в вакууме, остаток кристаллизовали из этанола.

Этил-4,4-диметил-9-оксо-7-хлор-4,4а-дигидро-9H-ксантен-2-карбоксилат (5а). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.06 с (3H, CH₃), 1.28 т (3H, CH₃, J 7.0), 1.46 с (3H, CH₃), 4.24 к (2H, CH₂, J 7.0), 5.34 д. д (1H, H^{4a}, J 1.4, 3.0), 7.15 м (2H, H³, H⁵), 7.31 д. д (1H, H¹, J 1.6, 3.0), 7.63 д. д (1H, H⁶, J 2.6, 8.8), 7.72 д (1H, H⁸, J 2.6). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 14.51, 17.45, 25.74, 38.72, 61.50, 81.91, 121.12, 122.32, 125.74, 126.14, 126.57, 127.04, 129.94, 136.51, 153.41, 159.14, 164.13, 178.31. Масс-спектр (HRMS-ESI), *m/z*: 333.0907 [M + H]⁺ (вычислено для C₁₈H₁₇ClO₄: 333.0888).

Этил-7-бром-4,4-диметил-9-оксо-4,4а-дигидро-9H-ксантен-2-карбоксилат (5б). Спектр

ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.05 с (3H, CH_3), 1.28 т (3H, CH_3 , J 7.0), 1.46 с (3H, CH_3), 4.23 к (2H, CH_2 , J 7.0), 5.34 д. д (1H, H^{4a} , J 1.5, 3.0), 7.11 д (1H, H^5 , J 8.8), 7.14 квинтет (1H, H^3 , J 1.5), 7.32 д. д (1H, H^1 , J 1.8, 3.0), 7.77 д. д (1H, H^6 , J 2.6, 8.8), 7.88 д (1H, H^8 , J 2.6). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 14.51, 17.41, 25.70, 38.75, 61.52, 82.17, 114.12, 121.42, 122.79, 125.73, 127.05, 129.20, 129.90, 139.25, 153.42, 159.52, 164.13, 178.19. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 377.0365 [$M + \text{H}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{BrO}_4$: 377.0383).

Этил-4,4-диметил-9-оксо-7-фтор-4,4а-дигидро-9H-ксантен-2-карбоксилат (5в). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.06 с (3H, CH_3), 1.28 т (3H, CH_3 , J 7.0), 1.46 с (3H, CH_3), 4.23 к (2H, CH_2 , J 7.0), 5.32 д. д (1H, H^{4a} , J 1.5, 3.0), 7.13 квинтет (1H, H^3 , J 1.5), 7.17 д. д (1H, H^5 , J 4.3, 9.8), 7.33 д. д (1H, H^1 , J 1.5, 3.0), 7.48–7.51 м (2H, H^6 , H^8). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д. (J , Гц): 14.51, 17.45, 25.74, 38.75, 61.52, 81.91, 111.98 д ($^2J_{\text{CF}}$ 23.6), 121.01 д ($^3J_{\text{CF}}$ 7.4), 121.99 д ($^3J_{\text{CF}}$ 6.7), 124.48 д ($^2J_{\text{CF}}$ 24.2), 125.72, 126.85, 130.11, 153.42, 156.88, 157.34 д ($^1J_{\text{CF}}$ 240.3), 164.13, 178.73. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 317.1185 [$M + \text{H}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{FO}_4$: 317.1184).

Этил-4,4-диметил-9-оксо-4,4а-дигидро-9H-ксантен-2-карбоксилат (5г). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.04 с (3H, CH_3), 1.28 т (3H, CH_3 , J 7.0), 1.44 с (3H, CH_3), 4.21 к (2H, CH_2 , J 7.0), 5.27 д. д (1H, H^{4a} , J 1.4, 3.1), 7.11–7.15 м (3H, H^3 , H^5 , H^7), 7.33 д. д (1H, H^1 , J 1.8, 3.1), 7.58 м (1H, H^6), 7.80 д. д (1H, H^8 , J 1.5, 7.8). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 14.47, 17.36, 25.76, 38.67, 61.42, 81.83, 118.64, 121.38, 122.46, 125.77, 126.25, 127.30, 130.67, 136.91, 152.99, 160.43, 164.18, 179.16. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 299.1274 [$M + \text{H}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_4$: 299.1278).

Этил-4,4,7-триметил-9-оксо-4,4а-дигидро-9H-ксантен-2-карбоксилат (5д). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.06 с (3H, CH_3), 1.28 т (3H, CH_3 , J 7.0), 1.43 с (3H, CH_3), 2.26 с (3H, CH_3), 4.22 к (2H, CH_2 , J 7.0), 5.18 с (1H, H^{4a}), 6.95 д (1H, H^5 , J 8.3), 7.08 с (1H, H^3), 7.26 с (1H, H^1), 7.38 д (1H, H^6 , J 8.3), 7.57 с (1H, H^8). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 14.47, 17.36, 20.40, 25.78, 38.85, 61.40, 81.66, 118.46, 121.05, 125.77, 126.04, 126.76, 130.86, 131.52, 137.79, 152.88, 158.51, 164.18, 179.14.

Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 313.1438 [$M + \text{H}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_4$: 313.1434).

Этил-4,4-диметил-7-метокси-9-оксо-4,4а-дигидро-9H-ксантен-2-карбоксилат (5е). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.06 с (3H, CH_3), 1.28 т (3H, CH_3 , J 7.0), 1.46 с (3H, CH_3), 3.78 с (3H, OCH_3), 4.23 к (2H, CH_2 , J 7.0), 5.25 д. д (1H, H^{4a} , J 1.5, 3.3), 7.05 д (1H, H^5 , J 7.8), 7.12 квинтет (1H, H^3 , J 1.5), 7.23–7.25 м (2H, H^6 , H^8), 7.30 д. д (1H, H^1 , J 1.5, 3.3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 14.54, 17.45, 25.81, 38.70, 56.06, 61.48, 81.58, 108.07, 120.23, 121.57, 125.52, 125.78, 126.16, 130.85, 153.12, 154.56, 155.04, 164.28, 179.20. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 329.1402 [$M + \text{H}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_5$: 329.1384).

Этил-6-гидрокси-4,4-диметил-9-оксо-4,4а-дигидро-9H-ксантен-2-карбоксилат (5ж). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.03 с (3H, CH_3), 1.27 т (3H, CH_3 , J 7.0), 1.44 с (3H, CH_3), 4.23 к (2H, CH_2 , J 7.0), 5.26 д. д (1H, H^{4a} , J 1.4, 2.9), 6.35 д (1H, H^5 , J 2.3), 6.56 д. д (1H, H^7 , J 2.3, 8.5), 7.06 м (1H, H^3), 7.23 д. д (1H, H^1 , J 1.8, 2.9), 7.70 д (1H, H^8 , J 8.5), 10.77 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 14.53, 17.34, 25.78, 38.68, 61.41, 82.02, 103.12, 111.94, 114.22, 124.98, 125.81, 129.62, 131.01, 152.37, 162.54, 164.34, 165.59, 177.49. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 315.1238 [$M + \text{H}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_5$: 315.1227).

Этил-4,4-диметил-7-нитро-9-оксо-4,4а-дигидро-9H-ксантен-2-карбоксилат (5з). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.09 с (3H, CH_3), 1.29 т (3H, CH_3 , J 7.0), 1.49 с (3H, CH_3), 4.23 к (2H, CH_2 , J 7.0), 5.59 д. д (1H, H^{4a} , J 1.3, 3.0), 7.18 с (1H, H^3), 7.35 м (2H, H^1 , H^5) 8.42 д. д (1H, H^6 , J 2.5, 9.0), 8.55 д (1H, H^8 , J 2.5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 14.53, 17.36, 25.56, 38.90, 61.60, 83.34, 120.51, 120.58, 123.22, 125.76, 127.81, 128.99, 131.13, 142.20, 153.74, 164.05, 164.62, 178.00. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 344.1141 [$M + \text{H}$] $^+$ (вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_6$: 344.1129).

Этил-4,4-диметил-6,7-дифтор-9-оксо-4,4а-дигидро-9H-ксантен-2-карбоксилат (5и). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.06 с (3H, CH_3), 1.28 т (3H, CH_3 , J 7.0), 1.45 с (3H, CH_3), 4.23 к (2H, CH_2 , J 7.0), 5.38 д. д (1H, H^{4a} , J 1.4, 2.9), 7.13 м (1H, H^3), 7.29–7.32 м (2H, H^1 , H^5), 7.74 квинтет (1H, H^8 , J_{HF} 10.0). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д. (J , Гц): 14.50,

17.41, 25.63, 38.74, 61.52, 82.72, 108.14 д ($^2J_{CF}$ 20.2), 114.76 д ($^2J_{CF}$ 16.8), 118.07, 125.70, 126.98, 129.69, 145.76 д. д (J_{CF} 13.5, 243.0), 153.28, 155.05 д. д (J_{CF} 14.1, 255.1), 157.67 д ($^3J_{CF}$ 12.1), 164.12, 177.68. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 335.1086 [$M + H$]⁺ (вычислено для C₁₈H₁₆F₂O₄: 335.1089).

4,4-Диметил-9-оксо-7-хлор-4,4а-дигидро-9H-ксантен-2-карбонитрил (7а). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 1.07 с (3H, CH₃), 1.43 с (3H, CH₃), 5.40 д. д (1H, H^{4a}, J 1.1, 2.9), 7.0 д. д (1H, H¹, J 1.5, 2.9), 7.16 д (1H, H⁵, J 8.8), 7.24 м (1H, H³), 7.65 д. д (1H, H⁶, J 2.6, 8.8), 7.74 д (1H, H⁸, J 2.6). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 17.30, 25.34, 38.99, 81.31, 108.21, 117.27, 121.20, 122.16, 125.94, 126.20, 126.75, 131.05, 136.80, 159.06, 159.26, 177.66. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 286.0647 [$M + H$]⁺ (вычислено для C₁₆H₁₂ClNO₂: 286.0629).

7-Бром-4,4-диметил-9-оксо-4,4а-дигидро-9H-ксантен-2-карбонитрил (7б). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 1.07 с (3H, CH₃), 1.43 с (3H, CH₃), 5.43 с (1H, H^{4a}), 7.00 м (1H, H¹), 7.09 д (1H, H⁵, J 8.8), 7.25 м (1H, H³), 7.76 д. д (1H, H⁶, J 2.5, 8.8), 7.86 д (1H, H⁸, J 2.5). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 17.29, 25.34, 38.99, 81.26, 108.21, 114.31, 117.27, 121.49, 122.63, 125.95, 129.22, 131.02, 139.49, 159.26, 159.45, 177.54. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 330.0141 [$M + H$]⁺ (вычислено для C₁₆H₁₂BrNO₂: 330.0124).

4,4-Диметил-9-оксо-7-фтор-4,4а-дигидро-9H-ксантен-2-карбонитрил (7в). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 1.07 с (3H, CH₃), 1.43 с (3H, CH₃), 5.38 м (1H, H^{4a}), 6.99 м (1H, H¹), 7.19 д. д (1H, H⁵, J 4.1, 8.4), 7.24 м (1H, H³), 7.49–7.52 м (2H, H⁶, H⁸). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 17.32, 25.38, 38.96, 81.10, 108.21, 112.09 д ($^2J_{CF}$ 23.4), 117.31, 121.13 д ($^3J_{CF}$ 7.4), 121.83 д ($^3J_{CF}$ 6.7), 124.76 д ($^2J_{CF}$ 23.6), 125.78, 131.21, 156.83, 157.40 д ($^1J_{CF}$ 239.7), 159.26, 178.10. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 270.0909 [$M + H$]⁺ (вычислено для C₁₆H₁₂FNO₂: 270.0925).

4,4-Диметил-9-оксо-4,4а-дигидро-9H-ксантен-2-карбонитрил (7г). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 1.08 с (3H, CH₃), 1.44 с (3H, CH₃), 5.39 д. д (1H, H^{4a}, J 1.5, 3.3), 6.96 д. д (1H, H¹, J 1.7, 3.3), 7.10–7.13 м (2H, H⁵, H⁷), 7.22 квинтет (1H, H³, J 1.6), 7.63 м (1H, H⁶), 7.84 д. д (1H, H⁸, J 1.7, 7.9). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 17.26, 25.39, 38.81, 80.89, 108.38, 117.27, 118.78, 122.74, 125.82, 126.65,

127.35, 131.61, 136.80, 158.95, 160.41, 178.57. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 252.1024 [$M + H$]⁺ (вычислено для C₁₆H₁₃NO₂: 252.1019).

4,4,7-Триметил-9-оксо-4,4а-дигидро-9H-ксантен-2-карбонитрил (7д). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 1.06 с (3H, CH₃), 1.42 с (3H, CH₃), 2.29 с (3H, CH₃), 5.32 д. д (1H, H^{4a}, J 1.4, 3.1), 6.94 д. д (1H, H¹, J 1.6, 3.1), 7.00 д (1H, H⁵, J 8.5), 7.20 квинтет (1H, H³, J 1.5), 7.45 д. д (1H, H⁶, J 2.0, 8.5), 7.61 д (1H, H⁸, J 2.0). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 17.26, 20.45, 25.40, 38.94, 80.75, 108.23, 117.42, 118.67, 120.91, 125.01, 126.79, 131.87, 132.08, 138.23, 158.52, 158.92, 178.59. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 266.1168 [$M + H$]⁺ (вычислено для C₁₇H₁₅NO₂: 266.1176).

4,4-Диметил-7-метокси-9-оксо-4,4а-дигидро-9H-ксантен-2-карбонитрил (7е). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 1.06 с (3H, CH₃), 1.43 с (3H, CH₃), 3.78 (3H, OCH₃), 5.29 д. д (1H, H^{4a}, J 1.6, 3.3), 6.95 д. д (1H, H¹, J 1.6, 3.3), 7.08 д (1H, H⁵, J 8.8), 7.21 квинтет (1H, H³, J 1.6), 7.24–7.26 м (2H, H⁶, H⁸). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 17.30, 25.43, 38.93, 56.02, 80.83, 108.02, 108.25, 117.40, 120.30, 121.41, 125.09, 125.80, 131.96, 154.67, 154.98, 158.91, 178.48. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 282.1120 [$M + H$]⁺ (вычислено для C₁₇H₁₅NO₃: 282.1125).

4,4,6,7-Тетраметил-9-оксо-4,4а-дигидро-9H-ксантен-2-карбонитрил (7ж). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 1.05 с (3H, CH₃), 1.42 с (3H, CH₃), 2.21 с (3H, CH₃), 2.27 с (3H, CH₃), 5.30 д. д (1H, H^{4a}, J 1.5, 3.3), 6.92 д. д (1H, H¹, J 1.5, 3.3), 6.94 с (1H, H⁵), 7.20 м (1H, H³), 7.57 с (1H, H⁸). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 17.22, 18.84, 20.40, 25.41, 38.94, 80.75, 108.25, 117.46, 119.00, 119.11, 124.55, 127.03, 131.29, 132.26, 147.88, 158.68, 158.77, 178.15. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 280.1346 [$M + H$]⁺ (вычислено для C₁₈H₁₇NO₂: 280.1332).

8,8-Диметил-12-оксо-8,12-дигидро-7аH-бензо[а]ксантен-10-карбонитрил (7з). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 1.11 с (3H, CH₃), 1.47 с (3H, CH₃), 5.42 д. д (1H, H^{7a}, J 1.6, 3.4), 6.95 д. д (1H, H¹¹, J 1.6, 3.4), 7.20 квинтет (1H, H⁹, J 1.6), 7.26 д (1H, H⁶, J 9.0), 7.51 м (1H, H³), 7.69 м (1H, H²), 7.95 д (1H, H⁴, J 7.8), 8.19 (1H, H⁵, J 9.0). 9.33 д (1H, H¹, J 7.8). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 17.36, 25.37, 38.86, 80.84, 108.47, 113.25, 117.52, 119.61, 124.11, 125.80 (2C), 129.40, 129.69, 130.23, 131.24,

133.36, 138.89, 157.89, 162.88, 179.37. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 302.1168 $[M + H]^+$ (вычислено для $C_{20}H_{15}NO_2$: 302.1176).

Общая методика получения производных 3,4-дигидроксантаона 8а–з. К суспензии винилхрома 4а–з (4 ммоль) в 30 мл дихлорметана прибавляли по каплям енамин 2 (6 ммоль, 750 мг). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре. Ход реакции контролировали методом ТСХ. По окончании реакции смесь обрабатывали 10 мл 4 М. HCl. Органический слой отделяли, трижды экстрагировали дихлорметаном. Органические фракции объединяли и упаривали в вакууме досуха, остаток кристаллизовали из этанола.

4,4-Диметил-7-хлор-9-оксо-3,4-дигидро-9H-ксантен-2-карбонитрил (8а). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.34 с (6H, CH_3), 2.65 д (2H, H^3 , J 1.4), 7.37 т (1H, H^1 , J 1.4), 7.75 д (1H, H^5 , J 8.8), 7.85 д. д (1H, H^6 , J 2.6, 8.8), 7.92 д (1H, H^8 , J 2.6). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 24.32, 35.79, 38.80, 105.28, 113.17, 119.53, 121.71, 124.22, 124.79, 131.07, 133.40, 134.86, 154.34, 172.17, 173.62. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 286.0635 $[M + H]^+$ (вычислено для $C_{16}H_{12}ClNO_2$: 286.0629).

7-Бром-4,4-диметил-9-оксо-3,4-дигидро-9H-ксантен-2-карбонитрил (8б). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.34 с (6H, CH_3), 2.66 д (2H, H^3 , J 1.5), 7.41 д (1H, H^1 , J 1.4), 7.73 д (1H, H^5 , J 8.9), 8.00 д. д (1H, H^6 , J 2.5, 8.9), 8.12 д (1H, H^8 , J 2.5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 24.30, 35.83, 38.77, 105.29, 113.23, 119.03, 121.85, 121.92, 124.57, 127.84, 133.36, 137.59, 154.71, 172.03, 173.59. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 330.0121 $[M + H]^+$ (вычислено для $C_{16}H_{12}BrNO_2$: 330.0124).

4,4-Диметил-9-оксо-7-фтор-3,4-дигидро-9H-ксантен-2-нитрил (8в). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 1.34 с (6H, CH_3), 2.66 с (2H, H^3), 7.42 с (1H, H^1), 7.72–7.75 м (2H, H^5 , H^6), 7.84 м (1H, H^8). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д. (J , Гц): 24.34, 35.83, 38.78, 105.18, 110.50 д ($^2J_{CF}$ 23.6), 112.57, 119.55, 122.06, 123.04 д ($^2J_{CF}$ 25.6), 124.28 д ($^3J_{CF}$ 7.4), 133.49 д ($^3J_{CF}$ 5.4), 152.20, 159.73 д ($^1J_{CF}$ 245.0), 172.55, 173.57. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 270.0910 $[M + H]^+$ (вычислено для $C_{16}H_{12}FNO_2$: 270.0925).

4,4-Диметил-9-оксо-3,4-дигидро-9H-ксантен-2-нитрил (8г). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц):

1.34 с (6H, CH_3), 2.65 с (2H, H^3), 7.43 с (1H, H^1), 7.53 квинтет (1H, H^7 , J 7.8), 7.70 д (1H, H^5 , J 8.5), 7.83 м (1H, H^6), 8.08 д. д (1H, H^8 , J 1.3, 7.8). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 24.34, 35.76, 38.76, 104.77, 113.07, 119.13, 119.63, 122.97, 125.82, 126.65, 133.71, 135.02, 155.69, 173.11, 173.25. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 252.1006 $[M + H]^+$ (вычислено для $C_{16}H_{13}NO_2$: 252.1019).

4,4,7-Триметил-9-оксо-3,4-дигидро-9H-ксантен-2-нитрил (8д). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 1.32 с (6H, CH_3), 2.42 с (3H, CH_3), 2.63 с (2H, H^3), 7.41 с (1H, H^1), 7.59–7.63 м (2H, H^5 , H^6), 7.84 с (1H, H^8). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 20.91, 24.35, 35.74, 38.76, 104.57, 112.91, 118.91, 119.67, 122.65, 125.09, 133.82, 135.98, 136.29, 153.98, 173.05, 173.08. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 266.1172 $[M + H]^+$ (вычислено для $C_{17}H_{15}NO_2$: 266.1176).

4,4-Диметил-7-метокси-9-оксо-3,4-дигидро-9H-ксантен-2-нитрил (8е). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.33 с (6H, CH_3), 2.64 д (2H, H^3 , J 1.4), 3.86 с (3H, OCH_3), 7.38–7.42 м (3H, H^1 , H^6 , H^8), 7.68 д (1H, H^5 , J 7.9). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 24.37, 35.76, 38.81, 56.30, 104.61, 105.79, 112.34, 119.64, 120.72, 123.71, 123.76, 133.83, 150.39, 157.44, 172.83, 172.91. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 282.1143 $[M + H]^+$ (вычислено для $C_{17}H_{15}NO_3$: 282.1125).

4,4,6,7-Тетраметил-9-оксо-3,4-дигидро-9H-ксантен-2-нитрил (8ж). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 1.32 с (6H, CH_3), 2.33 с (3H, CH_3), 2.36 с (3H, CH_3), 2.63 с (2H, H^3), 7.40 с (1H, H^1), 7.51 с (1H, H^5), 7.79 с (1H, H^8). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 19.33, 20.27, 24.37, 35.71, 38.80, 104.38, 112.84, 119.03, 119.69, 120.73, 125.25, 125.32, 133.85, 135.71, 145.31, 154.20, 172.90. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 280.1326 $[M + H]^+$ (вычислено для $C_{18}H_{17}NO_2$: 280.1332).

8,8-Диметил-12-оксо-9,12-дигидро-8H-бензо[а]ксантен-10-карбонитрил (8з). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.39 с (6H, CH_3), 2.70 с (2H, H^9), 7.57 с (1H, H^{11}), 7.70 квинтет (1H, H^3 , J 7.5), 7.80–7.82 м (2H, H^2 , H^6), 8.13 д (1H, H^4 , J 8.5), 8.38 д (1H, H^5 , J 9.0), 9.92 д (1H, H^1 , J 8.5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_C , м. д.: 24.38, 35.47, 38.93, 105.28, 115.29, 115.97, 118.48, 119.72, 126.49, 127.38, 129.22, 129.85, 130.24, 131.08, 134.02, 136.58, 157.15, 170.80, 174.91. Масс-спектр (HRMS-ESI), m/z : 302.1189 $[M + H]^+$ (вычислено для $C_{20}H_{15}NO_2$: 302.1176).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Чернов Никита Максимович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1278-8109>

Шутов Роман Вадимович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7288-0225>

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Синтетическая часть работы выполнена в рамках государственного задания Министерства здравоохранения России (№ АААА-А20-120121790030-8). Анализ соединений выполнен с использованием оборудования Аналитического центра Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения России при финансовой поддержке Министерства образования и науки России (проект № 075-15-2021-685).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Sosnovskikh V.Y.* // SynOpen. 2021. Vol. 5. P. 255. doi 10.1055/a-1589-9556
2. *Chernov N.M., Shutov R.V., Potapova A.E., Yakovlev I.P.* // Synthesis. 2020. Vol. 52. N 1. P. 40. doi 10.1055/s-0039-1690723
3. *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
4. *Pintiala C., Lawson A.M., Comesse S., Daich A.* // Tetrahedron Lett. 2013. Vol. 54. N 22. P. 2853. doi 10.1016/j.tetlet.2013.03.096
5. *Abdel-Megid M., Ibrahim M. A., Gabr Y., El-Gohary N.M., Mohamed E.A.* // J. Heterocycl. Chem. 2013. Vol. 50. N 3. P. 615. doi 10.1002/jhet.1608
6. *Fujimoto H., Asai T., Kim Y.-P., Ishibashi M.* // Chem. Pharm. Bull. 2006. Vol. 54. P. 550. doi 10.1248/cpb.54.550
7. *Tatsuta K., Yoshihara S., Hattori N., Yoshida S., Hosokawa S.* // J. Antibiot. 2009. Vol. 62. P. 469. doi 10.1038/ja.2009.52
8. *Sato S., Fukuda Y., Nakagawa R., Tsuji T., Umemura K., Andoh T.* // Biol. Pharm. Bul. 2000. Vol. 23. N 4. P. 511. doi 10.1248/bpb.23.511
9. *Bodwell G.J. Hawco K. M., da Silva R. P.* // Synlett. 2003. Vol. 2. P. 179. doi 10.1055/s-2003-36800
10. *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
11. *Чернов Н.М., Мороз Т.В., Шутов Р.В., Кузьмич Н.Н., Щеголев А.Е., Сонова М.В., Яковлев И.П.* // ЖОХ. 2020. Т. 90. Вып. 1. С. 63; *Chernov N.M., Moroz T.V., Shutov R.V., Kuz'mich N.N., Shchegolev A.E., Sopova M.V., Yakovlev I.P.* // Russ. J. Gen. Chem. 2019. Vol. 89. N 12. P. 2463. doi 10.1134/S1070363219120223
12. *Palmeira A., Paiva A., Sousa E., Seca H., Almeida G.M., Lima R.T., Fernandes M.X., Pinto M., Helena M.H.* // Chem. Biol. Drug Des. 2010. Vol. 76 P. 43. doi 10.1111/j.1747-0285.2010.00978.x
13. *Singh S., Zheeshan F., Saif H.* // Plant Phenol. Sustain. Agricult. 2020. Vol 1. P. 407. doi 10.1007/978-981-15-4890-1_17
14. *Pinto E., Afonso C., Duarte S., Vale-Silva L., Costa E., Sousa E., Pinto M.* // Chem. Biol. Drug Des. 2011. Vol.77. P. 212. doi 10.1111/j.1747-0285.2010.01072.x
15. *Panda S.S., Chand M., Sakhuja R., Jain S.C.* // Curr. Med. Chem. 2013. Vol. 20. N 36. P. 4481. doi 10.2174/09298673113209990144
16. *Feng Z., Lu X., Gan I., Zhang Q., Lin L.* // Molecules. 2020. Vol. 25. P. 598. doi 10.3390/molecules25030598
17. *Dang A.T., Miller D.O., Dawe L.N., Bodwell J.C.* // Org. Lett. 2008. Vol.10. N 2. P. 233. doi 10.1021/ol702614b

Synthesis of 4,4a-Dihydroxanthone Derivatives Containing Ester and Nitrile Groups

V. I. Lukyanenko^a, N. M. Chernov^{a,*}, R. V. Shutov^a, and I. P. Yakovlev^a

^a *St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Russia,
St. Petersburg, 197376 Russia*

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

Received June 20, 2022; revised July 10, 2022; accepted July 14, 2022

The reaction of *N*-(2-methylpropenyl)pyrrolidine with 3-vinylchromones containing non-acidic electron-withdrawing groups (ester, nitrile) was studied. The conditions, that make it possible to manage the side [1,5] sigmatropic rearrangement, were found. As a result, new derivatives of 4,4a-dihydroxanthone containing ester and nitrile groups were obtained.

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