



ХИМИЯ

УДК 547.814.5

Синтез и гетероциклизация 4-гидрокси-3-((2-гидрокси-4,4-диметил- 6-оксоциклогекс-1-ен-1-ил)(арил)метил)- 2Н-хромен-2-онов

А. Ю. Кострицкий, М. Г. Наконечникова, О. В. Федотова, Н. В. Пчелинцева

Кострицкий Александр Юрьевич, аспирант кафедры органической и биоорганической химии Института химии, Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского, alexandrkostritskiy@mail.ru

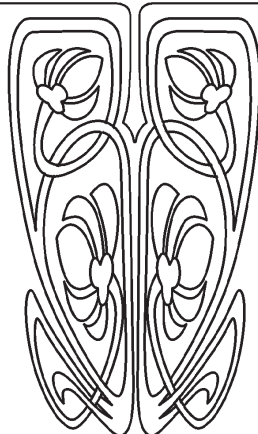
Наконечникова Марина Геннадьевна, студент кафедры органической и биоорганической химии Института химии, Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского, mnakonchnikova@mail.ru

Федотова Ольга Васильевна, доктор химических наук, профессор, профессор кафедры органической и биоорганической химии Института химии, Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского, Fedotova_ov@rambler.ru

Пчелинцева Нина Васильевна, доктор химических наук, профессор, профессор кафедры органической и биоорганической химии Института химии, Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского, PchelincevaNV555@mail.ru



НАУЧНЫЙ
ОТДЕЛ



В данной работе показана возможность получения несимметричных 1,5-дикетонных на основе 4-гидрокси-2Н-хромен-2-она и димедона путём трехкомпонентной конденсации в присутствии L-пролина в качестве катализатора. В результате был получен ряд 4-гидрокси-3-((2-гидрокси-4,4-диметил-6-оксоциклогекс-1-ен-1-ил)(арил)метил)-2Н-хромен-2-онов с выходом от 25 до 73%. В ходе исследования выявлено, что наибольший выход отмечается для соединений, содержащих фрагменты орто-замещенных альдегидов, способных к образованию водородной связи. Для мета- и пара- замещенных – наблюдается наименьший выход. Вероятно, это объясняется стабилизацией промежуточного комплекса, в случае орто- замещения, двумя внутримолекулярными водородными связями, что позволяет селективно получать только один конечный продукт – 4-гидрокси-3-((2-гидрокси-4,4-диметил-6-оксоциклогекс-1-ен-1-ил)(арил)метил)-2Н-хромен-2-он. Строение полученных продуктов доказано с помощью ЯМР ^1H , ^{13}C , HSQC, HMBC спектроскопии. Ввиду наличия 1,5-дикетонного фрагмента для вышеописанных соединений была предположена возможность их O-гетероциклизации в присутствии пропионового ангидрида. Кипячение 4-гидрокси-3-((2-гидрокси-4,4-диметил-6-оксоциклогекс-1-ен-1-ил)(арил)метил)-2Н-хромен-2-онов в среде ангидрида в течение часа привело к получению ряда 7-(арил)-10,10-диметил-7,9,10,11-тетрагидро-6Н,8Н-хромено[4,3-*b*]хромен-6,8-дионов. Их строение также подтверждено методами ЯМР ^1H , ^{13}C , HSQC, HMBC спектроскопии.

Ключевые слова: 4-гидрокси-2Н-хромен-2-он, димедон, 1,5-дикетоны, гетероциклизация.

Поступила в редакцию: 18.08.2020 / Принята: 26.08.2020 / Опубликовано: 30.11.2020

Статья опубликована на условиях лицензии Creative Commons Attribution License (CC-BY 4.0)

DOI: <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2020-20-4-362-371>

Введение

Конденсированные гетероциклические соединения, такие как бензопираноны, представляют собой важный класс соединений, при-



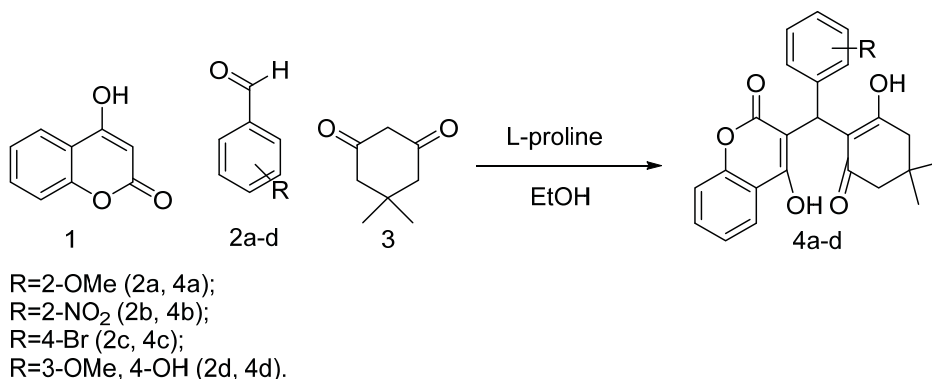
существующих во многих природных [1–5], а также синтетических соединениях [6–8], которые демонстрируют широкий спектр их биологической активности. Например, пирано[3,2-с]хромен-2-оны проявляют противогрибковую, инсектицидную, противоопухолевую, противовоспалительную и антибактериальную активности [9–13]. Известно также, что хроменоны обладают противораковой активностью, антианафилактической и противовоспалительной активностями [14–17].

В связи с этим разработка путей синтеза и изучение реакционной способности новых неизвестных 3-замещенных 4-гидрокси-2Н-хромен-2-онов, совмещающих в молекуле различные био-

логически активные фрагменты, синергетически усиливающие действие каждого из них, являются перспективной задачей в плане расширения их практических возможностей.

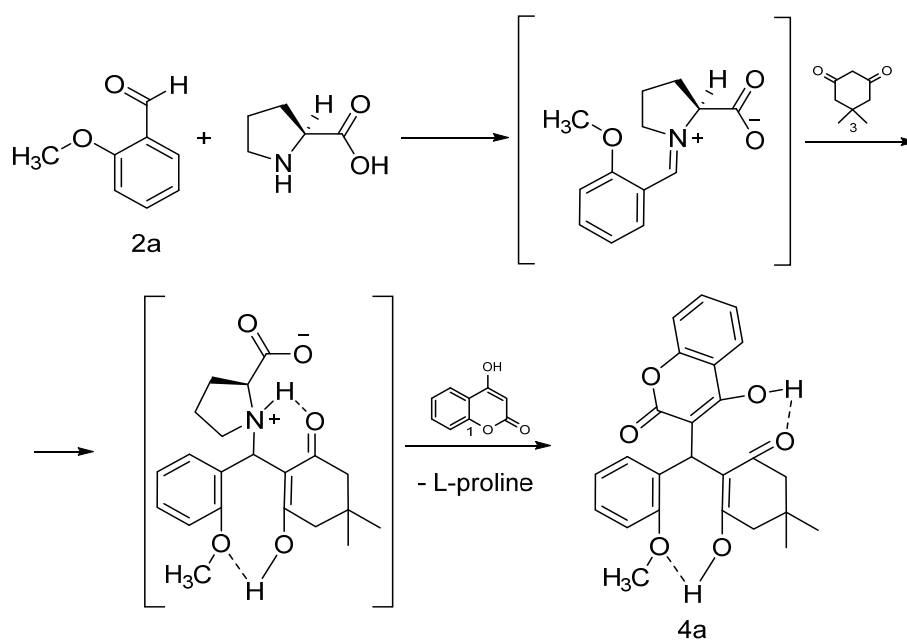
Результаты и их обсуждение

Взаимодействие 4-гидрокси-2Н-хромен-2-она (1), альдегидов (2а-д) и димедона (3) осуществлялось в среде этилового спирта в присутствии L-пролина в качестве катализатора. Применение L-пролина позволило селективно получить гибридные продукты несимметричного строения, избегая конденсации в 3,3'-(арилметил)бис(4-гидрокси-2Н-хромен-2-оны).



Вероятный механизм образования 4-гидрокси-3-((2-гидрокси-4,4-диметил-6-оксоциклогекс-1-ен-1-ил)(арил)метил)-2Н-хромен-2-онов (**4а-д**) включает в себя первоначальное взаимодействие ароматических альдегидов с L-пролином, что приводит к основаниям Шиффа, которые в дальнейшем реагируют с димедоном, в результате чего образуются промежуточные комплексы, вероятно,

стабилизированные двумя внутримолекулярными водородными связями. Атака комплекса молекулой 4-гидрокси-2Н-хромен-2-она (**1**) приводит к отщеплению катализатора и возвращению его в реакционную среду, а также к формированию конечных продуктов – 4-гидрокси-3-((2-гидрокси-4,4-диметил-6-оксоциклогекс-1-ен-1-ил)(2-арил)метил)-2Н-хромен-2-онов (**4а-д**).





На примере продукта **4a** проведено методами ЯМР ^1H , ^{13}C , HSQC, HMBC, NOESY спектроскопии подтверждение строения его структуры. Так, в сильном поле ЯМР ^1H спектра наблюдаются: сигнал, принадлежащий протонам эквивалентных метильных групп при 1,17 м.д., синглеты при 2,36 и 2,45 м.д., относящиеся к протонам двух метиленовых звеньев димедонильного фрагмента. Метоксильная группа проявляется при 3,63 м.д., сигнал протона при узлом третичном атоме углерода расположен при 5,82 м.д. Сигналы восьми протонов двух ароматических колец расположены в области 6,83–7,99 м.д.

В слабopольной области спектра находятся два уширенных синглетa, принадлежащие двум протонам гидроксильных групп хроменоного и димедонильного фрагментов, их уширение, вероятно, вызвано образованием водородных связей (рис. 1). В двумерном корреляционном спектре HSQC наблюдается ключевой сигнал 5,82/31,60 м.д., принадлежащий узловому CH фрагменту, также проявляются сигналы двух неэквивалентных друг другу CH_2 звеньев димедонильного фрагмента при 2,45/43,87 и 2,36/49,76 м.д. (рис. 2). Спектр HMBC подтверждает предложенную структуру для продукта **4a** (рис. 3).

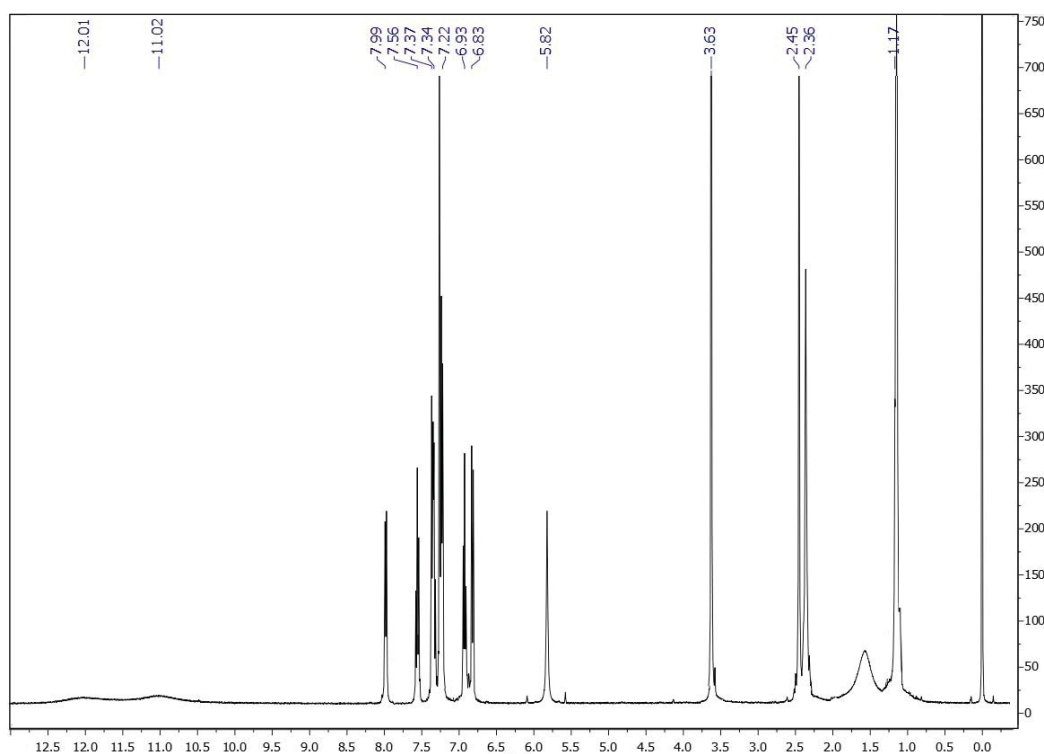


Рис. 1. ЯМР ^1H спектр 4-гидрокси-3-((2-гидрокси-4,4-диметил-6-оксоциклогекс-1-ен-1-ил)(2-метокси-фенил)метил)-2H-хромен-2-она (**4a**), CDCl_3

Fig. 1. NMR ^1H spectrum 4-hydroxy-3-((2-hydroxy-4,4-dimethyl-6-oxocyclohex-1-en-1-yl)(2-methoxyphenyl)methyl)-2H-chromen-2-one (**4a**), CDCl_3

С целью расширить ряд гибридных димедонилхроменонов были проведены реакции с использованием 2-нитро-, 4-бром-, 3-метокси-4-гидроксибензальдегидов, которые протекали в аналогичных условиях. Результатом явилось выделение продуктов **4b-d**. Однако следует отметить резкое уменьшение выхода и увеличение времени реакции для продуктов **4c** и **4d** до 25–37% по сравнению с **4a,b**, выход которых составил 63–73%. Возможным фактором, повлекшим за собой уменьшение выхода и увеличение времени реакции, является отсутствие у альдегидов **2c,d**

заместителей в орто-положении, способных к образованию водородных связей, наличие которых, вероятно, является необходимым фактором образования стабильного промежуточного комплекса, представленного в механизме образования димедонилхроменонов **4a-d**. В ЯМР ^1H , ^{13}C , HSQC, HMBC спектрах соединений **4b-d** наблюдается аналогия с таковыми для **4a**.

Наличие в соединениях **4a-d** оксогрупп в хроменоном и димедонильном фрагментах в 1,5-положениях относительно друг друга предполагало внутримолекулярную конденсацию

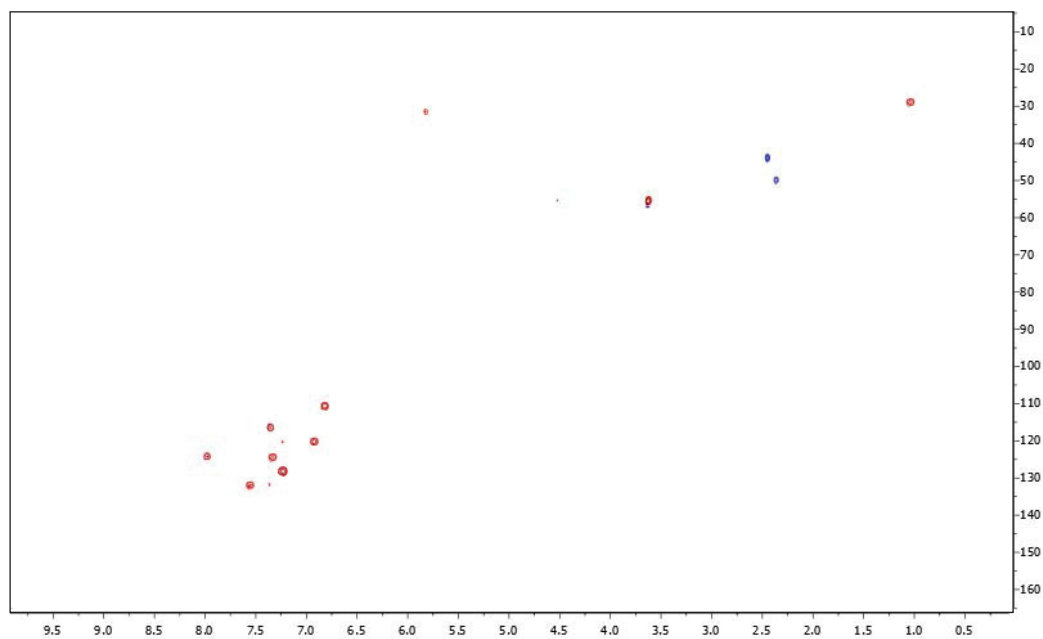


Рис. 2. HSQC спектр 4-гидрокси-3-((2-гидрокси-4,4-диметил-6-оксоциклогекс-1-ен-1-ил)(2-метокси-фенил)метил)-2H-хромен-2-она (**4a**), CDCl₃

Fig. 2. HSQC spectrum 4-hydroxy-3-((2-hydroxy-4,4-dimethyl-6-oxocyclohex-1-en-1-yl)(2-methoxyphenyl)methyl)-2H-chromen-2-one (**4a**), CDCl₃

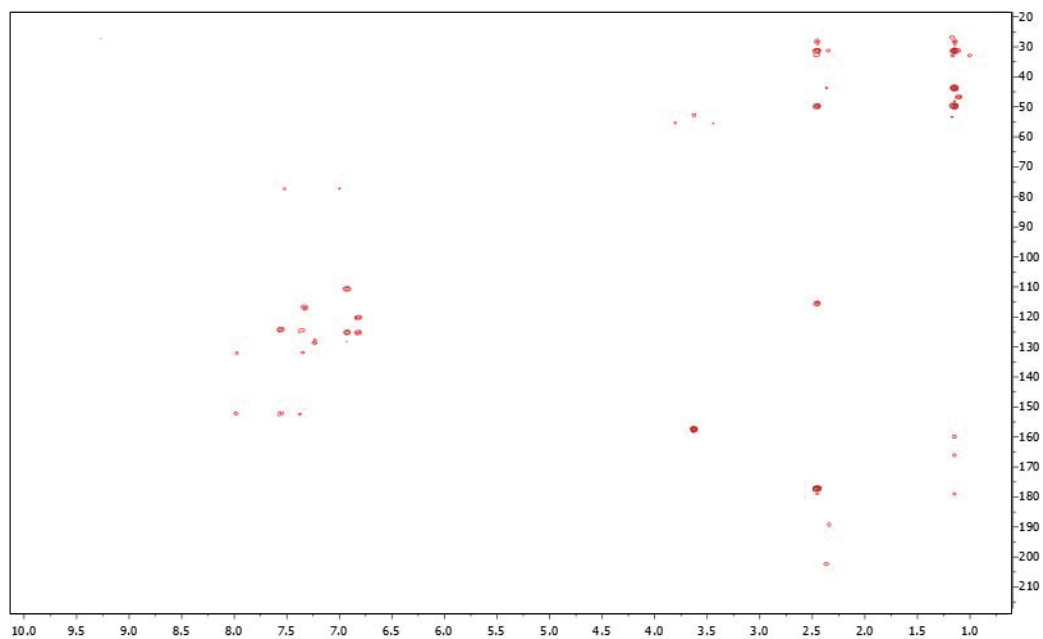
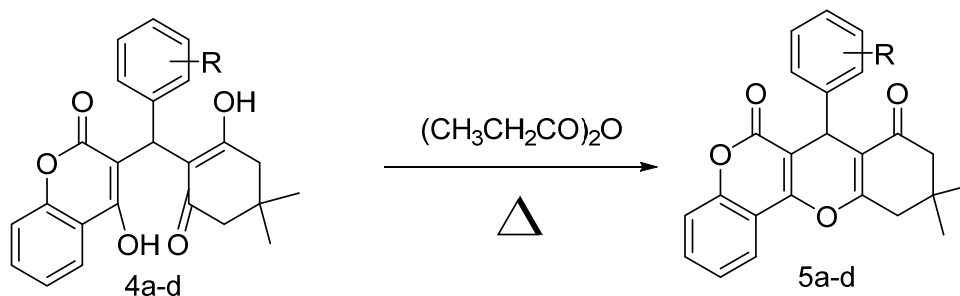


Рис. 3. HMBC спектр 4-гидрокси-3-((2-гидрокси-4,4-диметил-6-оксоциклогекс-1-ен-1-ил)(2-метокси-фенил)метил)-2H-хромен-2-она (**4a**), CDCl₃

Fig. 3. HMBC spectrum 4-hydroxy-3-((2-hydroxy-4,4-dimethyl-6-oxocyclohex-1-en-1-yl)(2-methoxyphenyl)methyl)-2H-chromen-2-one (**4a**), CDCl₃

с образованием хроменогидрохроменовых структур. Действительно, нагревание сложнопостроенных димедонилхроменонов в среде пропионового ангидрида в течение часа позволило

выделить продукты полициклического строения – 10,10-диметил-7-фенил-7,9,10,11-тетрагидро-6H,8H-хромено [4,3-b]хромен-6,8-дионы **5a-d** с выходом 52–73%.



R=2-OMe (4a, 5a);
R=2-NO₂ (4b, 5b);
R=4-Br (4c, 5c);
R=3-OMe, 4-OH (4d, 5d).

Явление гетероциклизации субстратов **4a-d** подтверждается исчезновением сигналов протонов двух гидроксильных групп в слабopольной области спектра ЯМР ¹H, смещением сигнала третичного протона в более сильное поле, а также изменением картины мультиплетности сигналов для насыщеннoй части молекулы в продуктах **5a-d**. Так, в связи с жесткой фиксацией диметонильного кольца проявляется магнитная неэквивалентность протонов метиленовых звеньев, в результате чего каждое из метиленовых звеньев

отображается в спектре в виде дублета дублетов при 2,63 и 2,28 м.д. Отличие характера протонов метиленовых звеньев хорошо просматривается в НМВС спектре. Протоны метиленового звена, расположенного при карбонильной группе, коррелируют с карбонильным атомом углерода 2,28/195,67 м.д., а кросспик 2,63/163,55 м.д. отвечает за взаимодействие протонов метиленового звена с С-2 атомом 4Н-пиранового сегмента изучаемых соединений. Спектры соединений **5b-d** аналогичны (рис. 4–6).

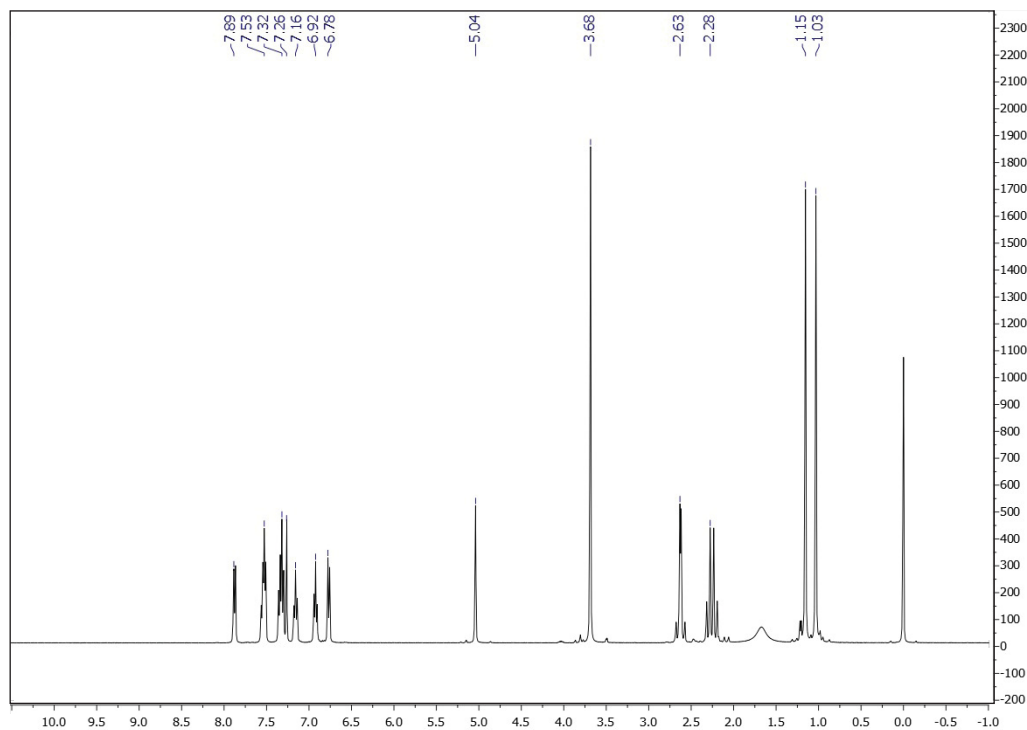


Рис. 4. ЯМР ¹H спектр 7-(2-метоксифенил)-10,10-диметил-7,9,10,11-тетрагидро-6H,8H-хромено[4,3-b]хромен-6,8-диона (**5a**), CDCl₃

Fig. 4. NMR ¹H spectrum 7-(2-methoxyphenyl)-10,10-dimethyl-7,9,10,11-tetrahydro-6H,8H-chromeno[4,3-b]chromene-6,8-dione (**5a**), CDCl₃

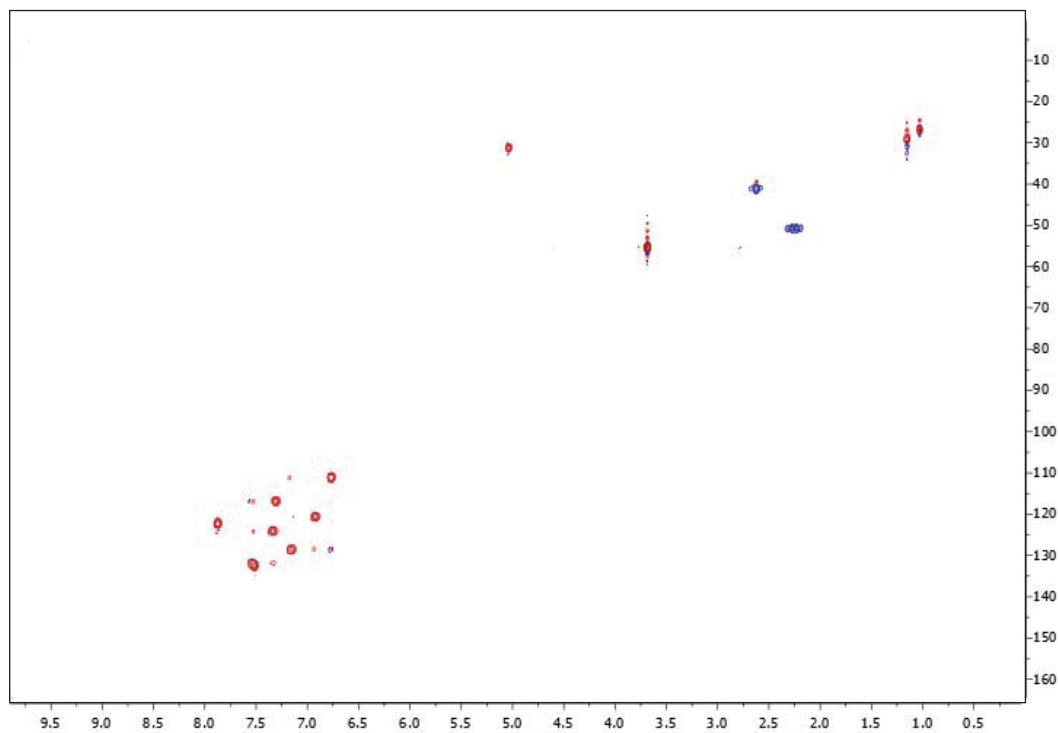


Рис. 5. HSQC спектр 7-(2-метоксифенил)-10,10-диметил-7,9,10,11-тетрагидро-6H,8H-хромено[4,3-b]хромен-6,8-диона (**5a**), CDCl_3
 Fig. 5. HSQC spectrum 7-(2-methoxyphenyl)-10,10-dimethyl-7,9,10,11-tetrahydro-6H,8H-chromeno[4,3-b]chromene-6,8-dione (**5a**), CDCl_3

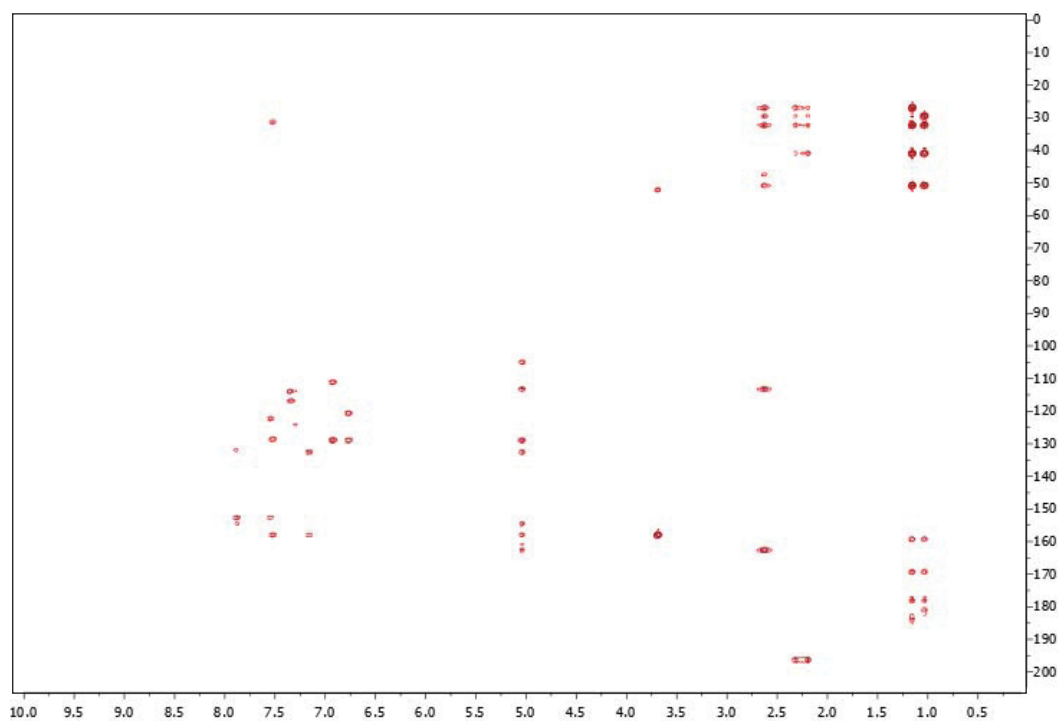


Рис. 6. HMBC спектр 7-(2-метоксифенил)-10,10-диметил-7,9,10,11-тетрагидро-6H,8H-хромено[4,3-b]хромен-6,8-диона (**5a**), CDCl_3
 Fig. 6. HMBC spectrum 7-(2-methoxyphenyl)-10,10-dimethyl-7,9,10,11-tetrahydro-6H,8H-chromeno[4,3-b]chromene-6,8-dione (**5a**), CDCl_3



Таким образом, показана возможность синтеза несимметричных 10,10-диметил-7-арил-7,9,10,11-тетрагидро-6Н,8Н-хромено[4,3-*b*]хромен-6,8-дионов путём трёхкомпонентной конденсации, а также выявлено влияние заместителей в ароматическом альдегиде на выход и время протекания реакции. Показана возможность гетероциклизации в присутствии пропионового ангидрида в хромено-гидрохромендионы.

Материалы и методы

Элементный анализ проводился на CHNS-анализаторе Elementar Vario Micro cube (Elementar Analysensysteme GmbH, Германия). Спектры ЯМР ^1H (400 МГц) и ^{13}C (100 МГц) регистрировались на спектрометре Varian 400 (Varian, США) в CDCl_3 , внутренний стандарт – ТМС. Контроль за ходом реакции осуществляли методом ТСХ на пластинках Alugram® Sil G UV254 (Macherey-Nagel GmbH & Co. KG, Германия), элюент – этилацетат – гексан – хлороформ (1 : 3 : 1).

4-гидрокси-3-((2-гидрокси-4,4-диметил-6-оксоциклогекс-1-ен-1-ил)(2-метоксифенил)метил)-2Н-хромен-2-он (4a).

В плоскодонную колбу объемом 50 мл, снабженную обратным холодильником, помещают 0,5 г (3,57 ммоль) димедона (3), 0,58 г (3,57 ммоль) 4-гидрокси-2Н-хромен-2-она (1) и 0,49 г (3,57 ммоль) 2-метоксибензальдегида (2a), приливают 10 мл этанола, добавляют 0,04 г (0,357 ммоль) L-пролина. Реакционную смесь нагревают при постоянном перемешивании в течение 9 часов. Выпавшие бесцветные кристаллы перекристаллизовывают из этанола. Выход 1,1 г (73%), Т. пл. 195–196° С. ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.17 (с, 6Н, CH_3), 2.36 (с, 2Н, CH_2), 2.45 (с, 2Н, CH_2), 3.63 (с, 3Н, OCH_3), 5.82 (с, 1Н, СН), 6.83–7.99 (м, 8Н, Аг), 11.02 (с, 1Н, ОН), 12.01 (с, 1Н, ОН). ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 202.05, 177.19, 175.59, 172.86, 163.23, 138.16, 131.91, 128.36, 127.96, 124.17, 120.20, 116.37, 110.6, 96.2, 89.8, 88.96, 64.43, 55.43, 31.3, 25.35. Найдено, %: С 71.79; Н 5.29. $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{O}_6$. Вычислено, %: С, 71.42; Н, 5.72.

Аналогично получают соединения **4b-d**.

4-гидрокси-3-((2-гидрокси-4,4-диметил-6-оксоциклогекс-1-ен-1-ил)(2-нитрофенил)метил)-2Н-хромен-2-он (4b).

Выход 0,49 г (63%), Т. пл. 209–211° С. ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.12 (с, 6Н, CH_3), 2.29 (с, 2Н, CH_2), 2.37 (с, 2Н, CH_2), 5.73 (с, 1Н, СН), 6.95–8.14 (м, 8Н, Аг), 11.05 (с, 1Н, ОН), 12.04 (с, 1Н, ОН). ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 202.05, 177.19, 175.59, 172.86, 163.23, 138.16, 131.91, 128.36, 127.96, 124.17,

120.20, 116.37, 110.36, 96.12, 89.82, 88.96, 64.43, 31.31, 25.35. Найдено, %: С 66.20; Н 4.86; N 3.22. $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NO}_7$. Вычислено, %: С 66.35; Н 4.91; N 3.38.

4-гидрокси-3-((2-гидрокси-4,4-диметил-6-оксоциклогекс-1-ен-1-ил)(4-бром)метил)-2Н-хромен-2-он (4c).

Выход 0,31 г (37%), Т. пл. 175–177° С. ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.19 (с, 6Н, CH_3), 2.31 (с, 2Н, CH_2), 2.34 (с, 2Н, CH_2), 5.83 (с, 1Н, СН), 7.15–8.19 (м, 8Н, Аг), 11.15 (с, 1Н, ОН), 12.09 (с, 1Н, ОН). ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 202.15, 176.99, 175.75, 173.12, 163.94, 138.45, 132.16, 128.63, 128.36, 124.71, 120.83, 116.59, 110.63, 96.45, 90.61, 89.35, 64.93, 31.56, 25.83. Найдено, %: С 61.27; Н 4.36; Br 16.72. $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{BrO}_5$. Вычислено, %: С 61.42; Н 4.51; Br 17.03.

4-гидрокси-3-((2-гидрокси-4,4-диметил-6-оксоциклогекс-1-ен-1-ил)(4-гидрокси-3-метоксифенил)метил)-2Н-хромен-2-он (4d).

Выход 0,2 г (25%), Т. пл. 214–216° С. ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.16 (с, 6Н, CH_3), 2.36 (с, 2Н, CH_2), 2.49 (с, 2Н, CH_2), 3.68 (с, 3Н, OCH_3), 5.83 (с, 1Н, СН), 6.79–7.98 (м, 7Н, Аг), 10.93 (с, 1Н, ОН), 12.01 (с, 1Н, ОН). ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 202.11, 176.89, 175.30, 173.12, 163.43, 137.92, 131.91, 128.49, 128.32, 124.34, 119.18, 116.82, 109.91, 96.74, 90.82, 87.6, 65.84, 54.93, 30.89, 24.9. Найдено, %: С 68.20; Н 5.86. $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{O}_7$. Вычислено, %: С 68.80; Н 5.54.

*7-(2-метоксифенил)-10,10-диметил-7,9,10,11-тетрагидро-6Н,8Н-хромено[4,3-*b*]хромен-6,8-дион (5a).*

В круглодонную колбу объемом 25 мл, снабженную обратным холодильником, помещают 0,3 г (0,75 ммоль) 4-гидрокси-3-((2-гидрокси-4,4-диметил-6-оксоциклогекс-1-ен-1-ил)(2-метоксифенил)метил)-2Н-хромен-2-она (**4a**), приливают 5 мл пропионового ангидрида. Реакционную смесь нагревают в течение 60 минут. Выпавшие бесцветные кристаллы перекристаллизовывают из этанола. Выход 0,21 г (73%), Т. пл. 178–179° С.

ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.04 (с, 3Н, CH_3), 1.16 (с, 3Н, CH_3), 2.34–2.14 (м, 2Н, CH_2), 2.69–2.57 (м, 2Н, CH_2), 3.69 (с, 3Н, CH_3), 5.04 (с, 1Н, СН), 6.73–7.83 (м, 8Н Аг). ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 195.91, 162.33, 160.48, 157.67, 154.22, 152.38, 132.33, 131.68, 128.77, 128.38, 123.93, 122.02, 120.41, 116.63, 113.75, 113.07, 110.90, 104.83, 55.33, 50.72, 40.95, 32.38, 31.37, 29.54, 26.91. Найдено, %: С 75.13; Н 5.83. $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{O}_5$. Вычислено, %: С 74.61; Н 5.51.



Аналогично получают соединения **5b-d**.

7-(2-нитрофенил)-10,10-диметил-7,9,10,11-тетрагидро-6H,8H-хромено[4,3-b]хромен-6,8-дион (5b).

Выход 0.19 г (67%), Т. пл. 233–235° С. ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0.92 (с, 3H, CH₃), 1.01 (с, 3H, CH₃), 2.08 (д, J=16.3 Hz 1H), 2.18 (д, 1H, J=16.3 Hz, 1H), 2.55–2.65 (м, 2H, CH₂), 4.81 (с, 1H), 7.16–7.99 (м, 8H Ar). ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 196.13, 162.73, 161.01, 155.11, 152.53, 142.44, 133.83, 130.92, 129.82, 128.77, 128.43, 124.58, 116.91, 115.13, 112.83, 105.92, 51.28, 41.33, 32.74, 28.87, 26.90. Найдено, %: С 69.29; Н 4.28; N 3.49. C₂₄H₁₉NO₆. Вычислено, %: С 69.06; Н 4.59; N 3.36.

7-(4-бромфенил)-10,10-диметил-7,9,10,11-тетрагидро-6H,8H-хромено[4,3-b]хромен-6,8-дион (5c).

Выход 0.15 г (52%), Т. пл. 169–171° С. ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.17 (с, 3H, CH₃), 1.32 (с, 3H, CH₃), 2.26 (д, 1H, J=16.2Hz 1H), 2.38 (д, 1H, J=16.2Hz 1H), 2.74–2.65 (м, 2H, CH₂), 6.15 (с, 1H, CH), 7.24–7.87 (м, 8H Ar) ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 195.67, 162.35, 161.22, 154.60, 152.82, 142.11, 134.34, 130.44, 129.68, 128.41, 128.08, 124.09, 117.28, 114.77, 113.38, 106.23, 50.90, 40.74, 33.45, 32.50, 29.23, 27.41. Найдено, %: С 61.27; Н 4.36; Br 16.72. C₂₁H₂₄BrO₄. Вычислено, %: С 63.87; Н 4.24; Br 17.70.

7-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-10,10-диметил-7,9,10,11-тетрагидро-6H,8H-хромено[4,3-b]хромен-6,8-дион (5d).

Выход 0.19г (67%), Т. пл. 271–273° С. ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.13 (с, 3H, CH₃), 1.19 (с, 3H, CH₃), 2.29 (д, J=16.4 Hz, 1H), 2.34 (д, J=16.4 Hz, 1H), 2.66 (д, J=17.6 Hz, 1H), 2.73 (д, J=17.6 Hz, 1H), 3.93 (с, 3H, CH₃), 4.90 (с, 1H), 5.52 (с, 1H), 6.63–7.87 (м, 7H, Ar). ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 196.13, 161.81, 160.72, 153.73, 152.64, 146.14, 144.73, 134.80, 132.11, 124.22, 122.43, 120.34, 116.91, 115.33, 114.14, 113.88, 112.63, 107.01, 56.03, 50.82, 40.98, 32.9, 32.30, 29.22, 27.51. Найдено, %: С 72.23; Н 5.54. C₂₅H₂₂O₆. Вычислено, %: С 71.76; Н 5.30.

Благодарности

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 20-03-00446).

Список литературы

1. *Aragno M., Tagliapietra S., Nano G. M., Ugazio G.* Experimental studies on the toxicity of *Ferula communis* in the rat // *Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology*. 1988. Vol. 59, № 3. P. 399–402.
2. *Oketch-Rabah H. A., Lemmich E., Dossaji S. F., Theander T. G., Olsen C. E., Cornett C.* Two new anti-protozoal 5-methylcoumarins from *Vernonia brachycalyx* // *Journal of Natural Products*. 1997. Vol. 60, № 5. P. 458–461. DOI: 10.1021/np970030o
3. *Ikawa M., Stahmann M. A., Link K. P.* Studies on 4-Hydroxycoumarins. V. The Condensation of α, β -Unsaturated Ketones with 4-Hydroxycoumarin I // *Journal of the American Chemical Society*. 1944. Vol. 66, № 6. P. 902–906. DOI: 10.1021/ja01234a019
4. *Cravotto G., Nano G. M., Tagliapietra S., Palmisano G., Pilati T.* A library of pyranocoumarin derivatives via a one-pot three-component hetero diels-alder reaction // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 2001. Vol. 38, № 4. P. 965–971. DOI: 10.1002/jhet.5570380425
5. *Appendino G., Cravotto G., Giovenzana G. B., Palmisano G.* A straightforward entry into polyketide monopennylated furanocoumarins and pyranocoumarins // *Journal of Natural Products*. 1999. Vol. 62, № 12. P. 1627–1631. DOI: 10.1021/np990241o
6. *Bravic G., Gaultier J., Hauw C.* Structure cristalline et moleculaire du dicoumarol // *CR Acad. Sci. Paris, Ser. C*. 1968. Vol. 267. P. 1790–1793.
7. *McEvoy M. T., Stern R. S.* Psoralens and related compounds in the treatment of psoriasis // *Pharmacology & Therapeutics*. 1987. Vol. 34, № 1. P. 75–97.
8. *Ahmed N., Babu B. V.* Efficient route to highly functionalized chalcone-based pyranocoumarins via iodine-promoted Michael addition followed by cyclization of 4-hydroxycoumarins // *Synthetic Communications*. 2013. Vol. 43, № 22. P. 3044–3053.
9. *Joshi P. P., Sandhu P. K.* Manekar-Tilve AJ Chem. Soc. // *Perkin Trans.* 2002. Vol. 1. P. 371–376.
10. *Xie L., Takeuchi Y., Cosentino L. M., McPhail A. T., Lee K. H.* Anti-AIDS agents. 42. Synthesis and anti-HIV activity of disubstituted (3 'R, 4 'R)-3 ', 4 '-Di-O-(S)-camphanoyl-(+)-cis-khellactone analogues // *Journal of Medicinal Chemistry*. 2001. Vol. 44, № 5. P. 664–671. DOI: 10.1021/jm000070g
11. *Melliou E., Magiatis P., Mitaku S., Skaltsounis A. L., Chinou E., Chinou I.* Natural and synthetic 2, 2-dimethylpyranocoumarins with antibacterial activity // *Journal of Natural Products*. 2005. Vol. 68, № 1. P. 78–82. DOI: 10.1021/np0497447
12. *Galini D. L., Fuller R. W., McKee T. C., Cardellina J. H. II, Gulakowski R. J., McMahon J. B., Boyd M. R.* Structure-activity modifications of the HIV-1 inhibitors (+)-calanolide A and (-)-calanolide B // *J. Med. Chem.* 1996. Vol. 39. P. 4507–4510.
13. *Chakraborty D. P., Das Gupta A., Bose P. K.* On the anti-fungal action of some natural coumarins // *Ann. Biochem. Exp. Med.* 1957. Vol. 17. P. 59–62.
14. *Brooks G. T., Ottridge A. P., Mace D. W.* The effect of some furochromene and benzochromene analogues of 2,2-dimethyl-7-methoxychromene (precocene I) and benzofuran precursors on *Oncopeltus fasciatus* (dallas) and *Locusta migratoria migratorioides* (R&F) // *Pestic Sci.* 1988. Vol. 22. P. 41–50.



15. Chand N., Diamantis W., Sofia R. D. Modulation of in vitro anaphylaxis of guinea-pig isolated tracheal segments by azelastine, inhibitors of arachidonic acid metabolism and selected antiallergic drugs // *Brit. J. Pharmacol.* 1986. Vol. 87. P. 443–448.
16. Sarda S. R., Puri V. A., Rode A. B., Dalawe T. N., Jadhav W. N., Pawar R. P. Sulfated tin oxides : a suitable reagent for synthesis of 2, 4-diphenyl-4, 6, 7, 8-tetrahydrochromen-5-one // *Arkivoc.* 2007. Vol. 16. P. 246–251. DOI: 10.3998/ark.5550190.0008.g24
17. Montandon J. B., Zijlstra F. J., Wilson J. H., Grandjean E. M., Cicurel L. In-vitro versus in-vivo activities of new 5-lipoxygenase inhibitors with antiinflammatory activity // *International Journal of Tissue Reactions.* 1989. Vol. 11, № 3. P. 107–120.

Образец для цитирования:

Кострицкий А. Ю., Наконечникова М. Г., Федотова О. В., Пчелинцева Н. В. Синтез и гетероциклизация 4-гидрокси-3-((2-гидрокси-4,4-диметил-6-оксоциклогекс-1-ен-1-ил)(арил)метил)-2H-хромен-2-онов // *Изв. Сарат. ун-та. Нов. сер. Сер. Химия. Биология. Экология.* 2020. Т. 20, вып. 4. С. 362–371. DOI: <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2020-20-4-362-371>

Synthesis and Heterocyclization of 4-Hydroxy-3 - ((2-hydroxy-4,4-dimethyl-6-oxocyclohex-1-en-1-yl) (aryl) methyl) -2H-chromen-2-ones

A. Y. Kostritskiy, M. G. Nakonechnikova, O. V. Fedotova, N. V. Pchelintseva

Alexander Yu. Kostritskiy, <https://orcid.org/0000-0002-9154-3005>, Saratov State University, 83 Astrakhanskaya St., Saratov 410012, Russia, alexandrkostritskiy@mail.ru

Marina G. Nakonechnikova, <https://orcid.org/0000-0002-7585-4372>, Saratov State University, 83 Astrakhanskaya St., Saratov 410012, Russia, mnakonechnikova@mail.ru

Olga V. Fedotova, <https://orcid.org/0000-0002-3657-3156>, Saratov State University, 83 Astrakhanskaya St., Saratov 410012, Russia, Fedotova_ov@rambler.ru

Nina V. Pchelintseva, <https://orcid.org/0000-0002-5830-9807>, Saratov State University, 83 Astrakhanskaya St., Saratov 410012, Russia, PchelintsevaNV555@mail.ru

The possibility of obtaining asymmetric 1,5-diketones based on 4-hydroxy-2H-chromen-2-one and dimedone by three-component condensation in the presence of L-proline as a catalyst is shown. As a result, a series of 4-hydroxy-3 - ((2-hydroxy-4,4-dimethyl-6-oxocyclohex-1-en-1-yl) (aryl) methyl) -2H-chromen-2-ones was obtained with a yield of 25 up to 73%. The study revealed that the highest yield was observed for compounds containing fragments of ortho-substituted aldehydes capable of forming a hydrogen bond. For meta- and para-substituted – the lowest yield was observed. In the case of ortho-substitution this can be probably explained due to the stabilization of the intermediate complex by two intramolecular hydrogen bonds, which makes it possible to selectively obtain only one final product – 4-hydroxy-3 - ((2-hydroxy-4,4-dimethyl-6-oxocyclohex-1-en-1-yl) (aryl) methyl) -2H-chromen-2-one. The structure of the obtained products was confirmed by ^1H , ^{13}C NMR, HSQC, HMBC spectroscopy. Considering the 1,5-diketone fragment for the above-described compounds, the possibility of their O-heterocyclization by propionic anhydride was suggested. Boiling 4-hydroxy-3 - ((2-hydroxy-4,4-dimethyl-6-oxocyclohex-1-en-1-yl) (aryl) methyl) -2H-chromen-2-ones in anhydride medium for an hour resulted in obtaining a series of 7- (aryl) -10,10-dimethyl-7,9,10,11-tetrahydro-6H, 8H-chromeno [4,3-b] chromene-6,8-diones. Their structure was also confirmed by ^1H , ^{13}C NMR, HSQC, HMBC spectroscopy.

Keywords: 4-hydroxy-2H-chromen-2-one, dimedone, 1,5-diketones, heterocyclization.

Received: 18.08.2020 / Accepted: 26.08.2020 / Published: 30.11.2020

This is an open access article distributed under the terms of Creative Commons Attribution License (CC-BY 4.0)

Acknowledgements: *This work was supported by the Russian Foundation for Basic Research (project No. 20-03-00446).*

References

1. Aragno M., Tagliapietra S., Nano G. M., Ugazio G. Experimental studies on the toxicity of *Ferula communis* in the rat. *Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology*, 1988, vol. 59, no. 3, pp. 399–402.
2. Oketch-Rabah H. A., Lemmich E., Dossaji S. F., Theander T. G., Olsen C. E., Cornett C. Two new antiprotozoal 5-methylcoumarins from *Vernonia brachycalyx*. *Journal of Natural Products*, 1997, vol. 60, no. 5, pp. 458–461. DOI: 10.1021/np970030o
3. Ikawa M., Stahmann M. A., Link K. P. Studies on 4-Hydroxycoumarins. V. The Condensation of α , β -Unsaturated Ketones with 4-Hydroxycoumarin I. *Journal of the American Chemical Society*, 1944, vol. 66, no. 6, pp. 902–906. DOI: 10.1021/ja01234a019
4. Cravotto G., Nano G. M., Tagliapietra S., Palmisano G., Pilati T. A library of pyranocoumarin derivatives via a one-pot three-component hetero diels-alder reaction. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 2001, vol. 38, no. 4, pp. 965–971. DOI: 10.1002/jhet.5570380425
5. Appendino G., Cravotto G., Giovenzana G. B., Palmisano G. A straightforward entry into polyketide monoprenylated furanocoumarins and pyranocoumarins. *Journal of Natural Products*, 1999, vol. 62, no. 12, pp. 1627–1631. DOI: 10.1021/np990241o
6. Bravic G., Gaultier J., Hauw C. Structure cristalline et moleculaire du dicoumarol. *CR Acad. Sci. Paris, Ser. C.*, 1968, vol. 267, pp. 1790–1793.
7. McEvoy M. T., Stern R. S. Psoralens and related compounds in the treatment of psoriasis. *Pharmacology & Therapeutics*, 1987, vol. 34, no. 1, pp. 75–97.



8. Ahmed N., Babu B. V. Efficient route to highly functionalized chalcone-based pyranocoumarins via iodine-promoted Michael addition followed by cyclization of 4-hydroxycoumarins. *Synthetic Communications*, 2013, vol. 43, no. 22, pp. 3044–3053.
9. Joshi P. P., Sandhu P. K. Manekar-Tilve *AJ Chem. Soc. Perkin Trans.*, 2002, vol. 1, pp. 371–376.
10. Xie L., Takeuchi Y., Cosentino L. M., McPhail A. T., Lee K. H. Anti-AIDS agents. 42. Synthesis and anti-HIV activity of disubstituted (3 'R, 4 'R)-3', 4 '-Di-O-(S)-camphanoyl-(+)-cis-khellactone analogues. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2001, vol. 44, no. 5, pp. 664–671. DOI: 10.1021/jm000070g
11. Melliou E., Magiatis P., Mitaku S., Skaltsounis A. L., Chinou E., Chinou I. Natural and synthetic 2, 2-dimethylpyranocoumarins with antibacterial activity. *Journal of Natural Products*, 2005, vol. 68, no. 1, pp. 78–82. DOI: 10.1021/np0497447
12. Galinis D. L., Fuller R. W., McKee T. C., Cardellina J. H., II, Gulakowski R. J., McMahon J. B., Boyd M. R. Structure-activity modifications of the HIV-1 inhibitors (+)-calanolide A and (-)-calanolide B. *J. Med. Chem.*, 1996, vol. 39, pp. 4507–4510.
13. Chakraborty D. P., Das Gupta A., Bose P. K. On the anti-fungal action of some natural coumarins. *Ann. Biochem. Exp. Med.*, 1957, vol. 17, pp. 59–62.
14. Brooks G. T., Ottridge A. P., Mace D. W. The effect of some furochromene and benzochromene analogues of 2,2-dimethyl-7-methoxychromene (precocene I) and benzofuran precursors on *Oncopeltus fasciatus* (dallas) and *Locusta migratoria migratorioides* (R&F). *Pestic Sci.*, 1988, vol. 22, pp. 41–50.
15. Chand N., Diamantis W., Sofia R. D. Modulation of in vitro anaphylaxis of guinea-pig isolated tracheal segments by azelastine, inhibitors of arachidonic acid metabolism and selected antiallergic drugs. *Brit. J. Pharmacol.*, 1986, vol. 87, pp. 443–448.
16. Sarda S. R., Puri V. A., Rode A. B., Dalawe T. N., Jadhav W. N., Pawar R. P. Sulfated tin oxides: a suitable reagent for synthesis of 2, 4-diphenyl-4, 6, 7, 8-tetrahydrochromen-5-one. *Arkivoc*, 2007, vol. 16, pp. 246–251. DOI: 10.3998/ark.5550190.0008.g24
17. Montandon J. B., Zijlstra F. J., Wilson J. H., Grandjean E. M., Cicurel L. In-vitro versus in-vivo activities of new 5-lipoxygenase inhibitors with antiinflammatory activity. *International Journal of Tissue Reactions*, 1989, vol. 11, no. 3, pp. 107–120.

Cite this article as:

Kostritskiy A. Y., Nakonechnikova M. G., Fedotova O. V., Pchelintseva N. V. Synthesis and Heterocyclization of 4-Hydroxy-3-((2-hydroxy-4,4-dimethyl-6-oxocyclohex-1-en-1-yl)(aryl)methyl)-2H-chromen-2-ones. *Izv. Saratov Univ. (N. S.), Ser. Chemistry. Biology. Ecology*, 2020, vol. 20, iss. 4, pp. 362–371 (in Russian). DOI: <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2020-20-4-362-371>
