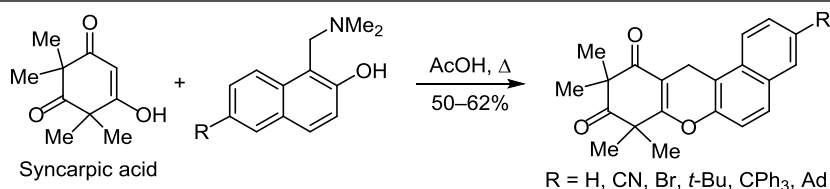


Реакция 1,2-нафтохинон-1-метидов с синкарпиновой кислотой

Антон В. Лукашенко^{1*}, Дмитрий В. Осипов¹,
Виталий А. Осянин¹, Юрий Н. Климочкин¹

¹ Самарский государственный технический университет,
ул. Молодогвардейская, 244, Самара 443100, Россия; e-mail: VOsyarin@mail.ru

Поступило 9.07.2019
Принято 14.08.2019



При взаимодействии синкарпиновой кислоты и оснований Манниха на основе 2-нафтола получены 8,12-дигидро-9*H*-бензо[*a*]-ксантен-9,11(10*H*)-дионы как продукты реакции Дильса–Альдера с обращенными электронными требованиями с участием генерируемых *in situ* 1,2-нафтохинон-1-метидов и дегидратации.

Ключевые слова: 8,12-дигидро-9*H*-бензо[*a*]-ксантен-9,11(10*H*)-дионы, 1,2-нафтохинон-1-метиды, основания Манниха, синкарпиновая кислота, реакция Дильса–Альдера.

Синкарпиновая кислота (**1**)¹ и ее производные представляют интерес как исходные соединения для получения биологически активных веществ и перспективных лекарственных препаратов.² В настоящее время из растений выделено более 70 полициклических ацил-флороглюцинов, содержащих структурный фрагмент синкарпиновой кислоты. В качестве примеров можно привести ингибитор α-глюкозидазы миртукоммулон C,^{3a} антибиотик родомиртон,^{3b} увафзелиновую кислоту^{3c} (рис. 1).

Сама синкарпиновая кислота (**1**) может рассматриваться в качестве пуш-пульного олефина,⁴ так как в ее структуре присутствует двойная связь, атомы которой связаны с одной стороны с донорной гидроксильной группой и с акцепторной карбонильной группой с другой. Мы показали, что при реакции оснований Манниха нафтольного ряда **2a–f** с эквимолярным количеством синкарпиновой кислоты (**1**) в кипящей AcOH образуются ранее не описанные 8,8,10,10-тетраметил-8,12-дигидро-9*H*-бензо[*a*]-ксантен-9,11(10*H*)-дионы

3a–f с выходами 50–62% (схема 1). На примере основания Манниха **2a** было установлено, что реакция не протекает в кипящих MeOH, EtOH, диоксане и PhMe, а в кипящих MeCN и Ac₂O выходы продукта **3a** составили 40 и 50% соответственно.

Вероятный механизм реакции представлен на схеме 2. Образование бензохромана **B** можно рассматривать как асинхронное, но согласованное [4+2]-циклоприсоединение между генерируемым *in situ* из основания Манниха 1,2-нафтохинон-1-метидом **A**⁵ и синкарпиновой кислотой (**1**). При этом циклоаддукт **B** в кислой среде оказывается неустойчивым и превращается в тетрагидробензо[*a*]-ксантен **3**. Следует отметить, что альтернативное направление стабилизации циклоаддукта **B** за счет раскрытия дигидропиранового цикла (образование продукта **C**), отмеченное нами ранее на примере взаимодействия 1,2-нафтохинон-1-метидов с β-нитроенаминами гетероциклического ряда,⁶ в данном случае не реализуется.

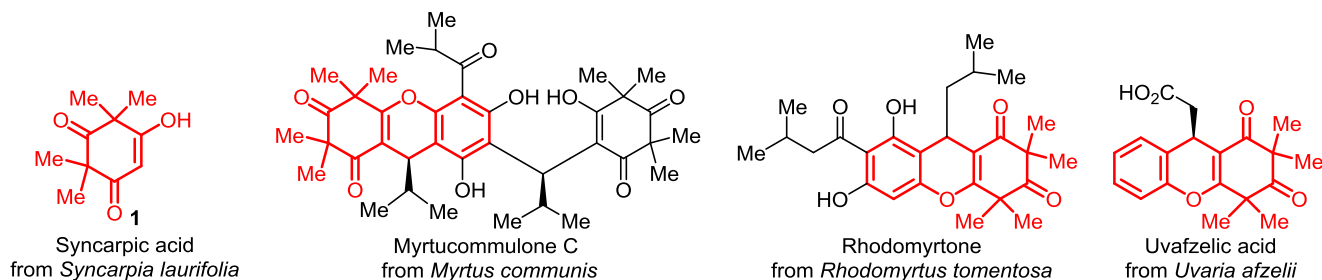


Рисунок 1. Синкарпиновая кислота и ее производные природного происхождения.

Схема 1

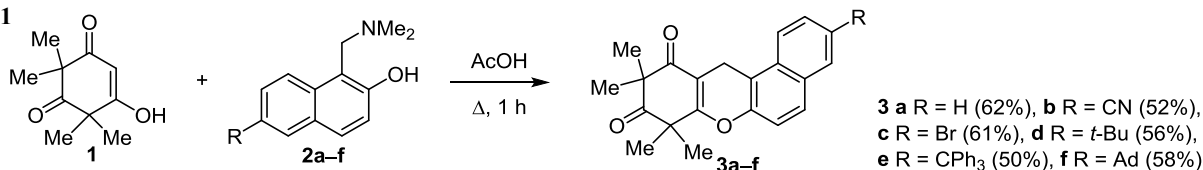
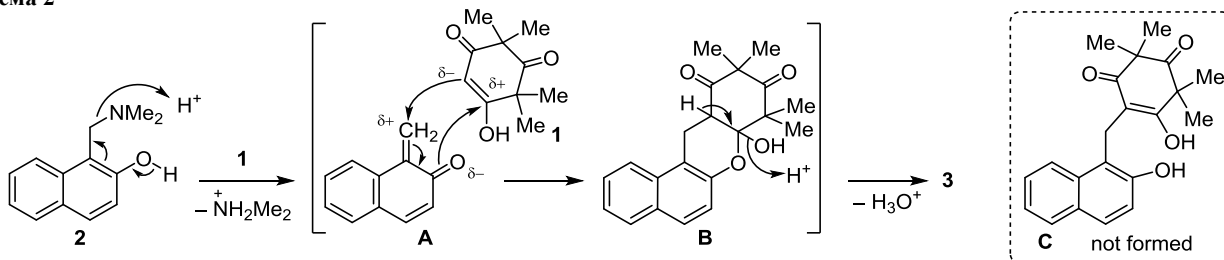


Схема 2



Использование AcOH в качестве растворителя, с одной стороны, приводит к облегчению генерирования 1,2-нафтохинон-1-метида **A** за счет разрушения сильной внутримолекулярной водородной связи в основании Манниха **2** и превращения диметиламиногруппы в хорошо уходящую группу при ее протонировании, а с другой стороны, AcOH облегчает стадию дегидратации. Следует, однако, отметить, что нам не удалось ввести в данное взаимодействие основания Манниха, содержащие арильный заместитель в метиленовом фрагменте.

В спектрах ЯМР ¹H соединений **3a–f** протоны метиленовой группы, связанной с нафтольным фрагментом, представлены в области 3.72–3.83 м. д. в виде синглетов. Метильные группы фрагмента синкарпиновой кислоты резонируют в области 1.29–1.43 и 1.45–1.57 м. д. В спектрах ЯМР ¹³C сигналы атомов углерода сопряженной и несопряженной карбонильных групп проявляются соответственно при 197.5–198.7 и 211.9–212.7 м. д. Четвертичные атомы углерода, связанные с метильными группами, обнаруживаются в области 46.7–47.3 и 55.3–55.7 м. д., а сами атомы углерода метильных групп – в виде двух отдельных сигналов при 24.4–25.0 м. д. Атомам углерода метиленовой группы соответствует сигнал при 19.9–20.3 м. д. В спектрах DEPT число протонов, непосредственно связанных с атомами ¹³C, согласуется с приведенными структурами.

Таким образом, реакцией оснований Манниха нафтольного ряда с эквимолярным количеством синкарпиновой кислоты в кипящей AcOH получены ранее неописанные 8,8,10,10-тетраметил-8,12-дигидро-9H-бензо[*a*]ксантен-9,11(10H)-дионы. Основания Манниха, содержащие арильный заместитель в метиленовом фрагменте, в реакцию не вступают.

Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на спектрометре Shimadzu IRAffinity-1, оснащенном приставкой Specac Diamond ATR GS 10800-B. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C (400 и 100 МГц соответственно), а также DEPT, COSY, ¹H–¹³C HMQC, ¹H–¹³C HMQC зарегистрированы на спектрометре JEOL JNM-ECX400 в ДМСО-*d*₆ или CDCl₃, внутренний стандарт – сигнал растворителя (CHCl₃: 7.26 м. д. (для ядер ¹H), 77.0 м. д. (для ядер ¹³C); ДМСО-*d*₆: 2.50 м. д.

(для ядер ¹H), 39.5 м. д. (для ядер ¹³C)). Элементный анализ выполнен на автоматическом CHNS-анализаторе EuroVector EA-3000. Температуры плавления определены капиллярным методом на приборе SRS OptiMelt MPA100. ТСХ проведена на алюминиевых пластинах, покрытых силикагелем (Macherey-Nagel XtraSilGel UV-254), проявление в УФ свете и парах иода.

Синтез исходных оснований Манниха **2**^{4a,7} и синкарпиновой кислоты (**1**)⁸ проведен по известным методикам.

Синтез 8,8,10,10-тетраметил-8,12-дигидро-9H-бензо[*a*]ксантен-9,11(10H)-дионов **3a–f** (общая методика). Смесь 0.182 г (1 ммоль) синкарпиновой кислоты (**1**) и 1 ммоль основания Манниха **2a–f** в 5 мл ледяной AcOH нагревают при кипении в течение 1 ч, охлаждают до комнатной температуры. Выпавший осадок отфильтровывают и очищают перекристаллизацией.

8,8,10,10-Тетраметил-8,12-дигидро-9H-бензо[*a*]ксантен-9,11(10H)-дион (3a**)**. Выход 0.2 г (62%), бесцветные кристаллы, т. пл. 171–172 °С (*i*-PrOH–ДМФА, 2:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1715, 1645, 1620, 1601, 1466, 1381, 1225, 1209, 1175, 1074, 1030, 937, 810, 750. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.29 (6H, с, 10-2CH₃); 1.47 (6H, с, 8-2CH₃); 3.73 (2H, с, 12-CH₂); 7.31 (1H, д, *J* = 8.9, H-6); 7.47–7.51 (1H, м, H-3); 7.58–7.62 (1H, м, H-2); 7.84 (1H, д, *J* = 8.7, H-1); 7.85 (1H, д, *J* = 8.7, H-5); 7.91 (1H, д, *J* = 8.0, H-4). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 20.1 (12-CH₂); 24.7 (10-2CH₃); 24.9 (8-2CH₃); 47.0 (C-8); 55.7 (C-10); 106.7 (C-11a); 112.9 (C-12a); 117.4 (C-6); 123.4 (C-1); 125.7 (C-3); 127.9 (C-2); 128.9 (C-4); 129.1 (C-5); 131.1 (C-4a); 131.7 (C-12b); 147.1 (C-6a); 166.2 (C-7a); 197.8 (C-11); 212.2 (C-9). Найдено, %: C 78.64; H 6.35. C₂₁H₂₀O₃. Вычислено, %: C 78.73; H 6.29.

8,8,10,10-Тетраметил-9,11-диоксо-8,10,11,12-тетрагидро-9H-бензо[*a*]ксантен-3-карбонитрил (3b**)**. Выход 0.18 г (52%), бесцветные кристаллы, т. пл. 203–204 °С (*i*-PrOH–ДМФА, 2:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 2226, 1714, 1649, 1616, 1601, 1470, 1387, 1348, 1285, 1186, 1159, 1034, 918, 875. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.29 (6H, с, 10-2CH₃); 1.48 (6H, с, 8-2CH₃); 3.72 (2H, с, 12-CH₂); 7.47 (1H, д, *J* = 8.7, H Ar); 7.82 (1H, д, *J* = 8.5, H Ar); 7.95–7.98 (2H, м, H Ar); 8.52 (1H, с, H-4). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 19.9 (12-CH₂); 24.6 (2CH₃); 24.9 (2CH₃); 47.0 (C-8); 55.7 (C-10); 106.9; 108.0; 113.6;

119.4 (CH); 119.5 (CN); 125.1 (CH); 128.3 (CH); 130.0 (CH); 130.1; 133.4; 134.9 (CH); 149.3 (C-6a); 165.9 (C-7a); 197.8 (C-11); 211.9 (C-9). Найдено, %: С 76.61; Н 5.49; N 3.97. C₂₂H₁₉NO₃. Вычислено, %: С 76.50; Н 5.54; N 4.06

3-Бром-8,8,10,10-тетраметил-8,12-дигидро-9Н-бензо[а]ксантен-9,11(10Н)-дион (3с). Выход 0.24 г (61%), бесцветные кристаллы, т. пл. 157–159 °С (*i*-PrOH–ДМФА, 2:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1713, 1665, 1641, 1614, 1595, 1585, 1502, 1389, 1358, 1227, 1188, 1072, 1036, 814, 806, 793. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.29 (6H, с, 10-2CH₃); 1.47 (6H, с, 8-2CH₃); 3.73 (2H, с, 12-CH₂); 7.39 (1H, д, *J* = 8.9, H Ar); 7.70 (1H, д, *J* = 8.7, *J* = 1.6, H-2); 7.80 (1H, д, *J* = 8.9, H Ar); 7.85 (1H, д, *J* = 9.1, H Ar); 8.21 (1H, д, *J* = 1.6, H-4). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м. д.: 20.0 (12-CH₂); 24.7 (2CH₃); 24.9 (2CH₃); 47.0 (C(CH₃)₂); 55.6 (C(CH₃)₂); 106.7; 113.3; 118.8 (CH); 119.0; 125.9 (CH); 128.4 (CH); 130.4; 130.7 (2CH); 132.3; 147.4 (C-6a); 166.1 (C-7a); 197.8 (C-11); 212.1 (C-9). Найдено, %: С 63.09; Н 4.77. C₂₁H₁₉BrO₃. Вычислено, %: С 63.17; Н 4.80.

3-(трет-Бутил)-8,8,10,10-тетраметил-8,12-дигидро-9Н-бензо[а]ксантен-9,11(10Н)-дион (3d). Выход 0.21 г (56%), бесцветные кристаллы, т. пл. 166–168 °С (*i*-PrOH–ДМФА, 2:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 2957, 2870, 1709, 1643, 1626, 1603, 1470, 1391, 1362, 1229, 1192, 1161, 1076, 1045, 943, 891, 827, 808. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.42 (9H, с, C(CH₃)₃); 1.43 (6H, с, 10-2CH₃); 1.57 (6H, с, 8-2CH₃); 3.88 (2H, с, 12-CH₂); 7.20 (1H, д, *J* = 8.9, H Ar); 7.67–7.72 (2H, м, H Ar); 7.76 (1H, д, *J* = 1.6, H-4); 7.86 (1H, д, *J* = 8.9, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 20.1 (12-CH₂); 24.6 (2CH₃); 24.9 (2CH₃); 31.3 (2CH₃); 34.9 (C(CH₃)₃); 47.3 (C-8); 55.7 (C-10); 106.9; 112.6; 116.7 (CH); 122.9 (CH); 123.6 (CH); 126.1 (CH); 128.5 (CH); 129.9; 131.0; 146.6; 148.1; 167.0 (C-7a); 198.7 (C-11); 212.7 (C-9). Найдено, %: С 79.85; Н 7.42. C₂₅H₂₈O₃. Вычислено, %: С 79.76; Н 7.50.

8,8,10,10-Тетраметил-3-третил-8,12-дигидро-9Н-бензо[а]ксантен-9,11(10Н)-дион (3е). Выход 0.28 г (50%), бесцветные кристаллы, т. пл. 223–225 °С (*i*-PrOH–ДМФА, 2:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1707, 1649, 1597, 1491, 1443, 1389, 1288, 1234, 1190, 1078, 1034, 1003, 941, 885, 816, 741, 705, 633. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц): 1.41 (6H, с, 10-2CH₃); 1.56 (6H, с, 8-2CH₃); 3.86 (2H, с, 12-CH₂); 7.17–7.31 (16H, м, H Ar); 7.37 (1H, д, *J* = 8.9, H Ar); 7.60 (1H, д, *J* = 8.5, H Ar); 7.73–7.78 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 20.1 (12-CH₂); 24.6 (2CH₃); 24.9 (2CH₃); 47.3 (C-8); 55.7 (C-10); 65.0 (CPh₃); 106.8; 112.9; 116.7 (CH); 122.0 (CH); 126.2 (3CH); 127.7 (6CH); 128.9 (CH); 129.0 (CH); 130.1; 130.5; 131.3 (6CH); 132.2; 144.0; 146.5 (3C); 147.3; 166.9 (C-7a); 198.5 (C-11); 212.5 (C-9). Найдено, %: С 85.44; Н 6.01. C₄₀H₃₄O₃. Вычислено, %: С 85.38; Н 6.09.

3-(Адамантан-1-ил)-8,8,10,10-тетраметил-8,12-дигидро-9Н-бензо[а]ксантен-9,11(10Н)-дион (3f). Выход 0.26 г (58%), бесцветные кристаллы, т. пл. 210–212 °С (MeCN). ИК спектр, ν , см⁻¹: 2980, 2903, 2847, 1721, 1647, 1626, 1603, 1470, 1451, 1389, 1229, 1069, 1047, 955, 885, 818, 804. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (*J*, Гц):

1.29 (6H, с, 10-2CH₃); 1.45 (6H, с, 8-2CH₃); 1.76–1.88 (6H, м, CH₂ Ad); 2.01 (6H, уш. с, CH₂ Ad); 2.13 (3H, уш. с, CH Ad); 3.87 (2H, с, 12-CH₂); 7.17 (1H, д, *J* = 9.0, H Ar); 7.66–7.69 (2H, м, H Ar); 7.91 (1H, д, *J* = 8.9, H Ar); 7.95 (1H, с, H-4). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 20.3 (12-CH₂); 24.4 (2CH₃); 25.0 (2CH₃); 29.0 (3CH Ad); 36.2 (C Ad); 36.9 (3CH₂ Ad); 43.2 (3CH₂ Ad); 46.7 (C-8); 55.3 (C-10); 112.7; 118.3 (CH); 122.2 (CH); 123.6 (CH); 125.0 (CH); 128.5 (CH); 129.8; 130.7; 131.9; 147.2; 147.5; 167.8 (C-7a); 197.5 (C-11); 212.4 (C-9). Найдено, %: С 81.81; Н 7.49. C₃₁H₃₄O₃. Вычислено, %: С 81.90; Н 7.54.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (проект № 17-03-01158) и Министерства образования и науки РФ в рамках базовой части государственного задания на научно-исследовательскую работу (№ 4.6764.2017/БЧ).

Список литературы

- Hodgson, D.; Ritchie, E.; Taylor, W. C. *Aust. J. Chem.* **1960**, *13*, 385.
- (a) Zhao, L.; Liu, H.; Huo, L.; Wang, M.; Yang, B.; Zhang, W.; Xu, Z.; Tan, H.; Qiu, S.-X. *Med. Chem. Commun.* **2018**, *9*, 1698. (b) Charpentier, M.; Jauch, J. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 6614. (c) Wiechmann, K.; Müller, H.; Huch, V.; Hartmann, D.; Werz, O.; Jauch, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *101*, 133. (d) Leejae, S.; Yingyongnarongkul, B.; Suksamram, A.; Voravuthikunchai, S. P. *Chin. Chem. Lett.* **2012**, *23*, 1011. (e) Hiranrat, A.; Mahabusarakam, W.; Carroll, A. R.; Duffy, S.; Avery, V. M. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 680.
- (a) Shaheen, F.; Ahmad, M.; Khan, S. N.; Hussain, S. S.; Anjum, S.; Tashkhdodjaev, B.; Turgunov, K.; Sultankhodzhaev, M. N.; Choudhary, M. I.; Atta-ur-Rahman *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2371. (b) Limsuwan, S.; Trip, E. N.; Kouwen, T. R. H. M.; Piersma, S.; Hiranrat, A.; Mahabusarakam, W.; Voravuthikunchai, S. P.; van Dijl, J. M.; Kayser, O. *Phytomedicine* **2009**, *16*, 645. (c) Hufford, C. D.; Oguntimein, B. O.; Baker, J. K. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3073.
- (a) Lukashenko, A. V.; Osyanin, V. A.; Osipov, D. V.; Klimochkin, Yu. N. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 1517. (b) Osyanin, V. A.; Ivleva, E. A.; Klimochkin, Y. N. *Synth. Commun.* **2012**, *42*, 1832. (c) Lukashenko, A. V.; Osipov, D. V.; Osyanin, V. A.; Klimochkin, Yu. N. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, *52*, 1817. [*Журн. орган. химии* **2016**, *52*, 1824.] (d) Lukashenko, A. V.; Osyanin, V. A.; Osipov, D. V.; Klimochkin, Yu. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, *52*, 711. [*Химия гетероцикл. соединений* **2016**, *52*, 711.]
- (a) Osipov, D. V.; Osyanin, V. A.; Klimochkin, Yu. N. *Russ. Chem. Rev.* **2017**, *86*, 625. [*Успехи химии* **2017**, *86*, 625.] (b) Осянин, В. А. Дис. докт. хим. наук; Самара, 2014. <http://d21221705.samgtu.ru/sites/d21221705.samgtu.ru/files/osyaninv.pdf>
- Lukashenko, A. V.; Osipov, D. V.; Osyanin, V. A.; Klimochkin, Yu. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, *53*, 1369. [*Химия гетероцикл. соединений* **2017**, *53*, 1369.]
- (a) Brode, W. R.; Littman, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1931**, *53*, 1531. (b) Mon Strandtmann, M.; Cohen, M. P.; Shavel, J.; Jr. *J. Heterocycl. Chem.* **1970**, *7*, 1311. (c) Osyanin, V. A.; Osipov, D. V.; Klimochkin, Yu. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2011**, *47*, 108. [*Химия гетероцикл. соединений* **2011**, 136.]
- Morkunas, M.; Dube, L.; Götz, F.; Maier, M. E. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 8559.