

Посвящается светлой памяти академика М. О. Лозинского

А. И. Кисель, В. С. Москвина*, А. В. Туров, З. В. Войтенко, В. П. Хиля
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МЕТИЛ-3-[(ДИМЕТИЛАМИНО)МЕТИЛИДЕН]-
4-ОКСО-6-ФТОР-3,4-ДИГИДРОХРОМАН-2-КАРБОКСИЛАТА
С ПЕРВИЧНЫМИ И ВТОРИЧНЫМИ АМИНАМИ

Разработана методика замены диметиламиногруппы на биоизостерные фрагменты действием различных первичных и вторичных аминов на метил-3-[(диметиламино)метилен]-4-оксо-6-фтор-3,4-дигидрохроман-2-карбоксилат.

Ключевые слова: 3-аминометиленхроман-4-он, первичные и вторичные амины, хроман, биоизостерные перемещения.

Химический дизайн биологически активных веществ, в том числе аналогов природных кислородсодержащих гетероциклов, осуществляется объединением в молекуле нескольких фармакофорных фрагментов, что довольно часто приводит не только к усилению известного терапевтического эффекта, но и к возникновению новых, порой неожиданных видов активности.

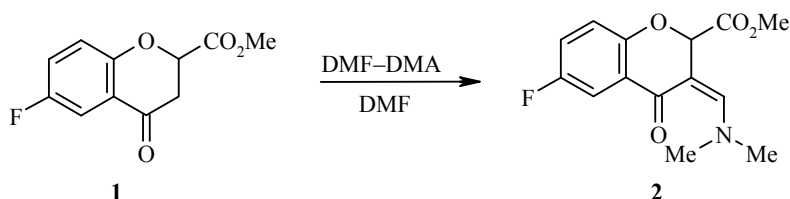
Интерес к производным хроманов – важнейшим кислородсодержащим гетероциклам – обусловлен рядом факторов. Соединения данного класса, представленные в растительном мире, обладают широким спектром биологической активности и применяются в медицинской практике. Высокая реакционная способность этих соединений делает их привлекательными объектами для синтетической органической химии [1, 2].

Настоящая работа посвящена разработке метода получения метил-3-[(диметиламино)метилен]-4-оксо-6-фторохроман-2-карбоксилата (**2**) и изучению его взаимодействия с первичными и вторичными аминами.

Ранее *N,N*-дизамещенные 3-аминометиленхроман-4-оны получали взаимодействием соответствующих 3-гидроксиметиленхроман-4-онов с диметиламином [3, 4], диэтиламином [5], пирролидином [6, 7], пиперидином [3], *N*-метиланилином [3], а также действием вторичных аминов на хромансодержащие аддукты Морита–Бэйлиса–Гилмана [8].

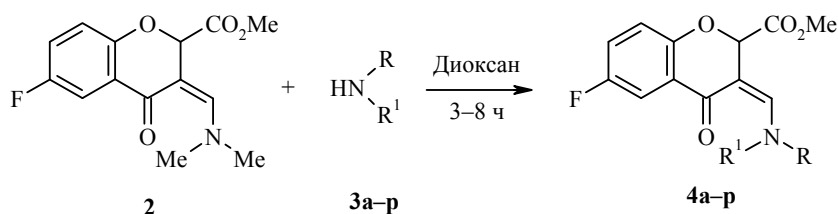
Нами впервые получен метил-3-[(диметиламино)метилен]-4-оксо-6-фтор-3,4-дигидро-2*H*-хроман-2-карбоксилат (**2**) при взаимодействии метил-4-оксо-6-фтор-3,4-дигидро-2*H*-хроман-2-карбоксилата (**1**) с диметилацеталем *N,N*-диметилформамида (ДМФА-ДМА) в ДМФА. Известно, что введение в структуру молекулы остатков вторичного или третичного амина часто приводит к перспективным для медицины соединениям. Так, для получения потенциальных биологически активных веществ, соединение **2** было нами далее использовано в реакциях с различными первичными и вторичными аминами.

Высокая реакционная способность β-положения енаминокетонного фрагмента в соединении **2** по отношению к *N*-нуклеофилам позволила по-

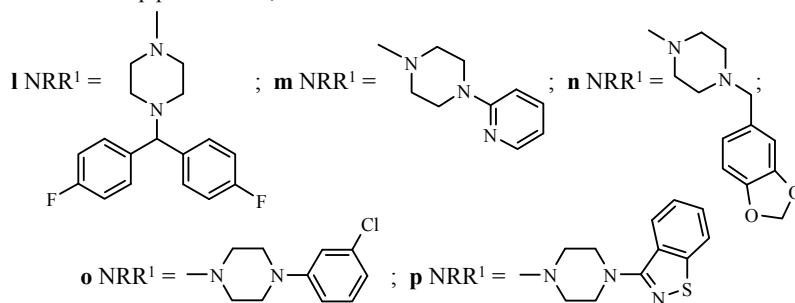


лучить широкий ряд 3-аминометилденхроманонов **4**. Для этого использовалась методика биоизостерической замены – обмен группировками с близкими физико-химическими свойствами, а значит, и со схожими фармакологическими эффектами [9].

При нагревании соединения **2** с первичными и вторичными аминами **3a–p** в диоксане получены соединения **4a–p**. Для выделения соединений **4a–i** использовали препаративную колоночную хроматографию, а для менее растворимых третичных аминов **4j–p** – кристаллизацию из ацетонитрила.



3, 4 a–i R¹ = H; **a** R = *n*-Pr, **b** R = *i*-Pr, **c** R = ВосNH(CH₂)₂, **d** R = морфолин-4-ил(CH₂)₂,
e R = морфолин-4-ил(CH₂)₃, **f** R = Ph(CH₂)₂, **g** R = 1-бензилпиперидин-4-ил,
h R = *cyclo*-C₅H₉, **i** R = пиридин-3-ил(CH₂); **j** NRR¹ = пиперидин-1-ил,
k NRR¹ = морфолин-4-ил;



Взаимодействие 3-диметиламинометилденхроманона **2** с первичными аминами **3a–i** происходит быстрее, чем со вторичными аминами **3j–p**, и образование целевых продуктов заканчивается через 3–4 и 4–8 ч соответственно (табл. 1). Скорость реакции замещения диметиламиногруппы на соответствующий остаток амина также зависит от объема заместителя. Так, реакция с *tert*-бутил(2-аминоэтил)карбаматом (**3c**) завершается за 8 ч, а с менее объёмным пиридин-3-илметанаминном (**3i**) – за 6 ч.

Соединения **4a–p** могут существовать в виде двух геометрических (*Z,E*)-изомеров. По данным спектров ЯМР ¹H полученных соединений, преимущественно образуется один изомер, за исключением соединения **4i**. В спектре ЯМР ¹H этого соединения наблюдается удвоение сигналов про-

Таблица 1

Физико-химические свойства соединений 4a–p

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	<i>m/z</i> (<i>I</i> _{отн.} , %), [M+H] ⁺	Время реакции, ч	Выход, %
		C	H	N				
4a	C ₁₅ H ₁₆ FN ₂ O ₄	<u>61.43</u>	<u>5.50</u>	<u>4.78</u>	96–97	294 (100)	3	89
		61.36	5.43	4.61				
4b	C ₁₅ H ₁₆ FN ₂ O ₄	<u>61.43</u>	<u>5.50</u>	<u>4.78</u>	157–158	292* (100)	4	82
		61.35	5.44	4.63				
4c	C ₁₉ H ₂₃ FN ₂ O ₆	<u>57.86</u>	<u>5.88</u>	<u>7.10</u>	126–128	395 (100)	8	73
		57.71	5.73	7.02				
4d	C ₁₈ H ₂₁ FN ₂ O ₅	<u>59.33</u>	<u>5.81</u>	<u>7.69</u>	144–145	365 (100)	3.5	80
		59.21	5.73	7.62				
4e	C ₁₉ H ₂₃ FN ₂ O ₅	<u>60.31</u>	<u>6.13</u>	<u>7.40</u>	107–108	379 (100)	3.5	80
		60.24	6.06	7.33				
4f	C ₂₀ H ₁₈ FN ₂ O ₄	<u>67.60</u>	<u>5.11</u>	<u>3.94</u>	117–118	356 (100)	4	94
		67.53	5.04	3.86				
4g	C ₂₄ H ₂₅ FN ₂ O ₄	<u>67.91</u>	<u>5.94</u>	<u>6.60</u>	132–133	425 (100)	4	73
		67.86	5.87	6.53				
4h	C ₁₇ H ₁₈ FN ₂ O ₄	<u>63.94</u>	<u>5.68</u>	<u>4.39</u>	86–87	320 (100)	3.5	93
		63.85	5.61	4.34				
4i	C ₁₈ H ₁₅ FN ₂ O ₄	<u>63.15</u>	<u>4.42</u>	<u>8.18</u>	151–152	343 (100)	4.5	84**
		63.08	4.36	8.12				
4j	C ₁₇ H ₁₈ FN ₂ O ₄	<u>63.94</u>	<u>5.68</u>	<u>4.39</u>	134–135	320 (99)	3–3.5	90
		63.87	5.61	4.33				
4k	C ₁₆ H ₁₆ FN ₂ O ₅	<u>59.81</u>	<u>5.02</u>	<u>4.36</u>	141–142	320* (100)	3.5–4	93
		59.75	4.93	4.29				
4l	C ₂₉ H ₂₅ F ₃ N ₂ O ₄	<u>66.66</u>	<u>4.82</u>	<u>5.36</u>	210–212	523 (100)	8	92
		66.54	4.76	5.28				
4m	C ₂₁ H ₂₀ FN ₃ O ₄	<u>63.47</u>	<u>5.07</u>	<u>10.57</u>	185–187	398 (100)	7	94
		63.39	5.01	10.02				
4n	C ₂₃ H ₂₁ FN ₂ O ₆	<u>62.87</u>	<u>4.59</u>	<u>6.38</u>	104–105	440 (100)	6	85
		62.82	4.54	6.33				
4o	C ₂₂ H ₂₀ ClFN ₂ O ₄	<u>61.47</u>	<u>4.46</u>	<u>6.52</u>	145–147	430 (100)	6.5–7	92
		61.39	4.37	6.46				
4p	C ₂₃ H ₂₀ FN ₃ O ₄ S	<u>60.92</u>	<u>4.45</u>	<u>9.27</u>	156–158	452* (100)	8	81
		60.86	4.39	9.21				

* [M–H][–];

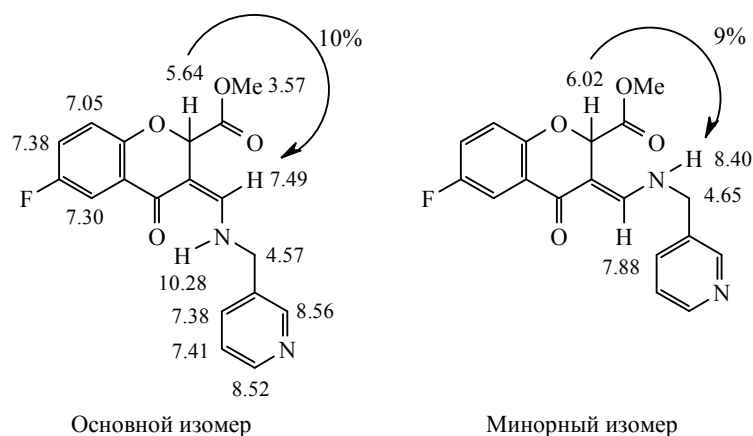
** Соотношение изомеров Z:E = 7:3.

тонов, близких к экзоциклической двойной связи, что свидетельствует об образовании смеси изомеров.

Поскольку отнесение ряда сигналов в спектре ЯМР ¹H соединения **4i** вызывает затруднения, мы измеряли его корреляционный спектр (COSY), что позволило произвести отнесения сигналов обоих изомеров (рисунок). Для минорного компонента указаны значения химических сдвигов только для сигналов тех протонов, химические сдвиги которых отличаются от химических сдвигов основного компонента.

Выяснить геометрическое строение изомеров удалось с помощью экспериментов по гомоядерному эффекту Оверхаузера (ЯЭО). При дополнительном облучении синглета, отвечающего протону H-2 хроманового

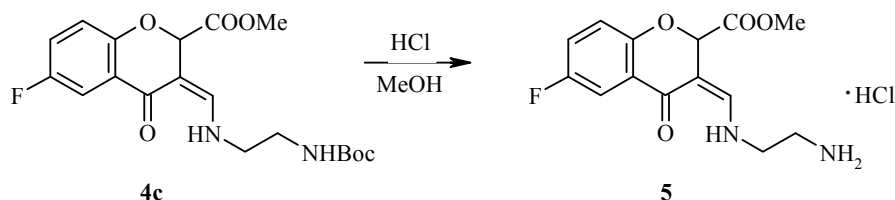
цикла, наблюдается значительное увеличение интенсивности дублета олефинового протона, поглощающего при 7.49 м. д. Это говорит о пространственной близости названных протонов, т. е. о том, что в основном изомере экзоциклическая двойная связь имеет (*Z*)-конфигурацию. Также это подтверждается тем, что мультиплет сигнала NH данного изомера находится в слабом поле при 10.28 м. д. из-за образования прочной внутримолекулярной водородной связи с карбонильной группой хроманового ядра. В минорном изомере в эксперименте ЯЭО с дополнительным облучением сигнала Н-2 протона, поглощающего при 6.02 м. д., наблюдается значительный ЯЭО для группы NH, расположенной при 8.40 м. д. Отсюда следует, что в данном изомере экзоциклическая двойная связь имеет (*E*)-конфигурацию.



Данные экспериментов по гомоядерному эффекту Оверхаузера изомеров соединения **4i**

В спектрах ЯМР ^1H 3-аминометилиденхроманонов **4a–h** сигнал протона аминогруппы проявляется в виде мультиплета в области 10.01–10.26 м. д.; сигнал протона метиленовой группы характеризуется дублетом в области 7.17–7.42 м. д. ($^3J = 14.0$ Гц, табл. 2). В соединениях **4j–p** этот сигнал наблюдается в виде синглета в области 7.56–7.70 м. д. (табл. 2). На основании полученных данных продуктам **4a–h, j–p** была присвоена именно (*Z*)-конфигурация.

Нагревание соединения **4c** в метаноле с добавлением соляной кислоты сопровождается снятием защитной группы и выделением гидрохлорида метил-3-{[(2-аминоэтил)амино]метилен}-4-оксо-6-фтор-3,4-дигидро-2*H*-хроман-2-карбоксилата (**5**) с высоким выходом.



Спектры ЯМР ¹H 3-аминометилденхроман-2-карбоксилатов 4a–p

Соединение	Химические сдвиги, δ, м. д. (J, Гц)					
	NH (1H, м)	=CH* (1H)	C ₆ H ₃ F	H-2 (1H, с)	CO ₂ CH ₃ (3H, с)	R, R'
4a	10.07	7.23 (д)	7.33 (1H, д, д, ³ J _{H-F} = 8.0, ⁴ J = 3.0, H-5); 7.12 (1H, т, д, ³ J _{H-F} = 8.0, ⁴ J = 3.0, ³ J = 8.0, H-7); 6.93 (1H, д, д, ⁴ J _{H-F} = 4.0, ³ J = 8.0, H-8)	5.45	3.60	3.29 (2H, м, CH ₂ CH ₂ CH ₃); 1.61 (2H, м, CH ₂ CH ₂ CH ₃); 0.95 (3H, т, J = 8.0, CH ₂ CH ₂ CH ₃)
4b	10.06	7.32 (д)	7.34 (1H, д, д, ³ J _{H-F} = 8.0, ⁴ J = 3.0, H-5); 7.14 (1H, т, д, ³ J _{H-F} = 8.0, ⁴ J = 3.0, ³ J = 8.0, H-7); 6.92 (1H, д, д, ⁴ J _{H-F} = 4.0, ³ J = 8.0, H-8)	5.47	3.53	3.66 (1H, м, CH(CH ₃) ₂); 1.30 (6H, д, J = 8.0, CH(CH ₃) ₂)
4c	10.01	7.42 (д)	7.73 (1H, д, д, ³ J _{H-F} = 8.0, ⁴ J = 3.0, H-5); 7.49 (1H, т, д, ³ J _{H-F} = 8.0, ⁴ J = 3.0, ³ J = 8.0, H-7); 6.98 (1H, д, д, ⁴ J _{H-F} = 4.0, ³ J = 8.0, H-8)	5.45	3.72	6.62 (1H, м, NH ₂ OH); 3.75 (2H, м, CH ₂ CH ₂ NH ₂ OH); 3.26 (2H, м, CH ₂ CH ₂ NH ₂ OH); 1.37 (9H, с, C(CH ₃) ₃)
4d	10.04	7.24 (д)	7.35 (1H, д, д, ³ J _{H-F} = 8.0, ⁴ J = 3.0, H-5); 7.14 (1H, т, д, ³ J _{H-F} = 8.0, ⁴ J = 3.0, ³ J = 8.0, H-7); 6.92 (1H, д, д, ⁴ J _{H-F} = 4.0, ³ J = 8.0, H-8)	5.45	3.60	3.57 (4H, м, 2CH ₂ N морфолина); 3.56 (2H, м, NHCH ₂ CH ₂ N); 3.42 (2H, м, NHCH ₂ CH ₂ N); 2.48 (4H, м, 2CH ₂ O морфолина)
4e	10.09	7.22 (д)	7.36 (1H, д, д, ³ J _{H-F} = 8.0, ⁴ J = 3.0, H-5); 7.14 (1H, т, д, ³ J _{H-F} = 8.0, ⁴ J = 3.0, ³ J = 8.0, H-7); 6.94 (1H, д, д, ⁴ J _{H-F} = 4.0, ³ J = 8.0, H-8)	5.45	3.60	3.54–3.62 (4H, м, 2CH ₂ N морфолина); 3.54 (2H, м, NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ N); 3.40 (2H, м, NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ N); 2.36 (4H, м, 2CH ₂ O морфолина); 1.73 (2H, м, NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ N)
4f	10.08	7.24 (д)	7.39 (1H, д, д, ³ J _{H-F} = 8.0, ⁴ J = 3.0, H-5); 7.20 (1H, т, д, ³ J _{H-F} = 8.0, ⁴ J = 3.0, ³ J = 8.0, H-7); 6.97 (1H, д, д, ⁴ J _{H-F} = 4.0, ³ J = 8.0, H-8)	5.44	3.62	7.24–7.29 (5H, м, H Ph); 3.58 (2H, м, NCH ₂ CH ₂ Ph); 2.94 (2H, т, J = 8.0, NCH ₂ CH ₂ Ph)
4g	10.16	7.17 (д)	7.37 (1H, д, д, ³ J _{H-F} = 8.0, ⁴ J = 3.0, H-5); 7.14 (1H, т, д, ³ J _{H-F} = 8.0, ⁴ J = 3.0, ³ J = 8.0, H-7); 6.92 (1H, д, д, ⁴ J _{H-F} = 4.0, ³ J = 8.0, H-8)	5.47	3.59	7.23–7.29 (5H, м, H Ph); 3.47 (2H, с, NCH ₂ Ph); 3.34 (1H, т, NCH); 2.78 (2H, м, CH ₂ N пиперидинила); 2.13 (2H, м, CH ₂ N пиперидинила); 2.09 (2H, м, CH ₂ CH ₂ N пиперидинила); 1.93 (2H, м, CH ₂ CH ₂ N пиперидинила)

4h	10.11	7.34 (π)	7.37 (1H, д, д, ³ J _{H-F} = 8.0, ⁴ J = 3.0, H-5); 7.17 (1H, т, д, ³ J _{H-F} = 8.0, ⁴ J = 3.0, ³ J = 8.0, H-7); 6.95 (1H, д, д, ⁴ J _{H-F} = 4.0, ³ J = 8.0, H-8)	5.51	3.63	3.89 (1H, м, NHCD); 2.06–2.02 (8H, м, (CH ₂) ₄)
4i	10.28	7.49 (π)	7.38 (1H, д, д, ³ J _{H-F} = 8.0, ⁴ J = 3.0, H-5); 7.30 (1H, т, д, ³ J _{H-F} = 8.0, ⁴ J = 3.0, ³ J = 8.0, H-7); 7.05 (1H, д, д, ⁴ J _{H-F} = 4.0, ³ J = 8.0, H-8)	5.64	3.57	8.56 (1H, с, H-2 Py); 8.52 (1H, д, J = 4.4, H Py); 7.41 (1H, д, J = 7.2, H Py); 7.38 (1H, д, J = 13.2, H-5 Py); 4.57 (2H, м, NHCH ₂ Py)
4j	–	7.56 (с)	7.36 (1H, д, д, ³ J _{H-F} = 8.0, ⁴ J = 3.0, H-5); 7.16 (1H, т, д, ³ J _{H-F} = 8.0, ⁴ J = 3.0, ³ J = 8.0, H-7); 6.94 (1H, д, д, ⁴ J _{H-F} = 4.0, ³ J = 8.0, H-8)	6.16	3.61	3.57□3.61 (4H, м, 2NCH ₂ CH ₂ CH ₂); 1.61 (6H, м, NCH ₂ (CH ₂) ₃)
4k	–	7.59 (с)	7.38 (1H, д, д, ³ J _{H-F} = 8.0, ⁴ J = 3.0, H-5); 7.17 (1H, т, д, ³ J _{H-F} = 8.0, ⁴ J = 3.0, ³ J = 8.0, H-7); 6.95 (1H, д, д, ⁴ J _{H-F} = 4.0, ³ J = 8.0, H-8)	6.22	3.71	3.65 (4H, м, 2CH ₂ N); 2.56 (4H, м, 2CH ₂ O)
4l	–	7.56 (с)	7.43 (1H, д, д, ³ J _{H-F} = 8.0, ⁴ J = 3.0, H-5); 7.16 (1H, т, д, ³ J _{H-F} = 8.0, ⁴ J = 3.0, ³ J = 8.0, H-7); 6.94 (1H, д, д, ⁴ J _{H-F} = 4.0, ³ J = 8.0, H-8)	6.15	3.57	7.43–7.04 (8H, м, H Ar); 4.41 (1H, с, NCH(C ₆ H ₄ F) ₂); 3.69–2.44 (8H, м, (CH ₂) ₄ пиперазина)
4m	–	7.69 (с)	7.36 (1H, д, д, ³ J _{H-F} = 8.0, ⁴ J = 3.0, H-5); 7.18 (1H, т, д, ³ J _{H-F} = 8.0, ⁴ J = 3.0, ³ J = 8.0, H-7); 6.97 (1H, д, д, ⁴ J _{H-F} = 4.0, ³ J = 8.0, H-8)	6.27	3.63	8.09 (1H, д, J = 4.0, H-6 Py); 7.52 (1H, м, H-4 Py); 6.78 (1H, д, J = 8.0, H-3 Py); 6.63 (1H, д, J = 13.2, H-5 Py); 3.72–3.79 (8H, м, (CH ₂) ₄ пиперазина)
4n	–	7.58 (с)	7.35 (1H, д, д, ³ J _{H-F} = 8.0, ⁴ J = 3.0, H-5); 7.18 (1H, т, д, ³ J _{H-F} = 8.0, ⁴ J = 3.0, ³ J = 8.0, H-7); 6.96 (1H, д, д, ⁴ J _{H-F} = 4.0, ³ J = 8.0, H-8)	6.19	3.63	6.87 (1H, с, H Ar); 6.75 (2H, с, H Ar); 5.96 (2H, с, OCH ₂ O); 3.70–3.58 (8H, м, (CH ₂) ₄ пиперазина)
4o	–	7.67 (с)	7.38 (1H, д, д, ³ J _{H-F} = 8.0, ⁴ J = 3.0, H-5); 7.18 (1H, т, д, ³ J _{H-F} = 8.0, ⁴ J = 3.0, ³ J = 8.0, H-7); 6.97 (1H, д, д, ⁴ J _{H-F} = 4.0, ³ J = 8.0, H-8)	6.28	3.63	7.20 (1H, т, J = 7.2, H Ar); 6.92 (1H, с, H Ar); 6.87 (1H, д, J = 8.4, H Ar); 6.77 (1H, д, J = 8.2, H Ar); 3.85–3.33 (8H, м, (CH ₂) ₄ пиперазина)
4p	–	7.70 (с)	7.37 (1H, д, д, ³ J _{H-F} = 8.0, ⁴ J = 3.0, H-5); 7.19 (1H, т, д, ³ J _{H-F} = 8.0, ⁴ J = 3.0, ³ J = 8.0, H-7); 6.97 (1H, д, д, ⁴ J _{H-F} = 4.0, ³ J = 8.0, H-8)	6.30	3.58	8.06 (1H, д, J = 7.6, H Ar); 7.95 (1H, д, J = 8.0, H Ar); 7.54 (1H, т, J = 6.8, H Ar); 7.42 (1H, т, J = 6.8, H Ar); 3.96–3.3.62 (8H, м, (CH ₂) ₄ пиперазина)

* Соединение **4a-i** ³J = 14.0 Гц.

В ходе данной работы разработан простой и эффективный способ получения различных 3-аминометилиден-4-оксо-6-фтор-3,4-дигидро-2*H*-хроман-2-карбоксилатов, интерес к которым обусловлен потенциальной биологической активностью и возможностью использования в качестве доступных высокорекреационных исходных в синтезе более сложных молекул.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H записывали на спектрометре Mercury-400 (400 МГц) в растворе $\text{DMSO-}d_6$, внутренний стандарт ТМС. Спектры COSY измеряли, используя стандартную методику с градиентным выделением сигнала. Для спектров 1D градиентного NOESY использовали период смешивания 200 мс. Температура измерений 20 °С. Масс-спектры регистрировали с помощью хроматографической системы Agilent 1100 LC/MSD (ХИ, 200 эВ). Колоночную хроматографию осуществляли на силикагеле (63–200 меш, Merck), в качестве элюента использовали смесь CH_2Cl_2 –метанол, 7:3. Температуру плавления определяли, используя высокотемпературный микроскоп Leica Galen III. Ход реакций и индивидуальность полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Merck 60 F_{254} с использованием в качестве элюента системы растворителей CH_2Cl_2 –MeOH, 7:3. Элементный анализ проводили на Perkin–Elmer CHN анализаторе. Использованные растворители очищали и сушили стандартными методами.

Соединение **1** получено аналогично методике [10].

Метил-(3*Z*)-3-[(диметиламино)метилен]-4-оксо-6-фтор-3,4-дигидро-2*H*-хроман-2-карбоксилат (2**)**. К раствору 4.48 г (20 ммоль) метил-4-оксо-6-фтор-3,4-дигидро-2*H*-хроман-2-карбоксилата (**1**) в 10 мл ДМФА добавляют 4.76 г (40 ммоль) ДМФА–ДМА. Реакционную смесь, перемешивая, нагревают при 150 °С в течение 6 ч. После окончания реакции растворитель упаривают, остаток кристаллизуют из смеси метанол–ацетон, 1:1. Выход 4.6 г (77%). Т. пл. 156–157 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 7.61 (1H, с, =CHNMe₂), 7.38 (1H, д, д, $^3J_{\text{H-F}} = 8.0$, $^4J = 3.0$, H-5); 7.16 (1H, т, д, $^3J_{\text{H-F}} = 8.0$, $^4J = 3.0$, $^3J = 8.0$, H-7); 6.95 (1H, д, д, $^4J_{\text{H-F}} = 4.0$, $^3J = 8.0$, H-8); 6.22 (1H, с, H-2); 3.61 (3H, с, CO₂CH₃); 3.26 (6H, с, N(CH₃)₂). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 280 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: С 60.11; Н 4.92; N 4.96. C₁₄H₁₄FNO₄. Вычислено, %: С 60.21; Н 5.05; N 5.02.

Метил-3-аминометилиден-4-оксо-6-фтор-3,4-дигидро-2*H*-хроман-2-карбоксилаты **4a–p** (общая методика). К раствору 0.27 г (1 ммоль) соединения **2** в 5 мл диоксана добавляют 2.5 ммоль соответствующего амина **3a–p**. Реакционную смесь кипятят при перемешивании 3–8 ч, прохождение реакции контролируют по ТСХ. После окончания реакции реакционную смесь упаривают, остаток хроматографируют (соединение **4a–i**) или кристаллизуют из ацетонитрила (соединение **4j–p**).

Гидрохлорид метил-(3*Z*)-3-[(2-аминоэтил)амино]метилен}-4-оксо-6-фтор-3,4-дигидро-2*H*-хроман-2-карбоксилата (5**)**. Раствор 0.39 г (1 ммоль) соединения **4c** в 10 мл метанола и 1 мл конц. HCl кипятят 2 ч. После окончания реакции растворитель упаривают, остаток кристаллизуют из 2-пропанола. Выход 0.31 г (93%). Т. пл. 115–116 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 9.81 (1H, м, NH); 8.61 (1H, с, =CHN); 8.41 (3H, м, NH₂·HCl); 7.34 (1H, д, д, $^3J_{\text{H-F}} = 8.0$, $^4J = 3.0$, H-5); 7.12 (1H, т, д, $^3J_{\text{H-F}} = 8.0$, $^4J = 3.0$, $^3J = 8.0$, H-7); 6.91 (1H, д, д, $^4J_{\text{H-F}} = 4.0$, $^3J = 8.0$, H-8); 6.16 (1H, с, H-2); 3.62 (2H, м, CH₂CH₂NH₂); 3.57 (3H, с, CO₂CH₃); 2.99 (2H, м, CH₂CH₂NH₂). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 331 [M+H]⁺ 100. Найдено, %: С 50.71; Н 4.73; N 8.41. C₁₄H₁₆ClFN₂O₄. Вычислено, %: С 50.84; Н 4.88; N 8.47.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ø. M. Andersen, K. R. Markham, *Flavonoids: Chemistry, Biochemistry, and Applications*, CRC, Taylor & Francis, Boca Raton, FL, 2006.
2. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, Vol. 6. Six-membered Rings with One Heteroatom*, Ch. 7–9, A. R. Katritzky (Ed.), Elsevier, 2008.
3. L. Mosti, P. Schenone, G. Menozzi, *J. Heterocycl. Chem.*, **17**, 61 (1980).
4. P. F. Schuda, C. B. Ebner, T. M. Morgan, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 2567 (1986).
5. A. H. Bedair, Y. A. Ammar, A. M. El-Agrody, Y. A. Mohamed, *Proc. Indian Natl. Sci. Acad., Part B*, **53**, 308 (1987).
6. M.-C. Bellassoued-Fargeau, B. Graffe, M.-C. Sacquet, P. Maitte, *J. Heterocycl. Chem.*, **22**, 713 (1985).
7. H. An, S.-J. Eum, M. Koh, S. K. Lee, S. B. Park, *J. Org. Chem.*, **73**, 1752 (2008).
8. Ch. Wu, H. Zeng, L. Liu, D. Wang, Y. Chen, *Tetrahedron*, **67**, 1231 (2011).
9. *Medicinal Chemistry: Principles and Practice*, F. D. King (Ed.), Royal Society of Chemistry, Cambridge, 2002.
10. E. Ziegler, G. Henning, A. K. Muller, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 1552 (1973).

Киевский национальный университет
им. Тараса Шевченко,
ул. Владимирская, 64, Киев 01601, Украина
e-mail: v.moskvina@gmail.com

Поступило 11.03.2011