

О. А. Григорьева*, А. М. Буров, О. В. Федотова

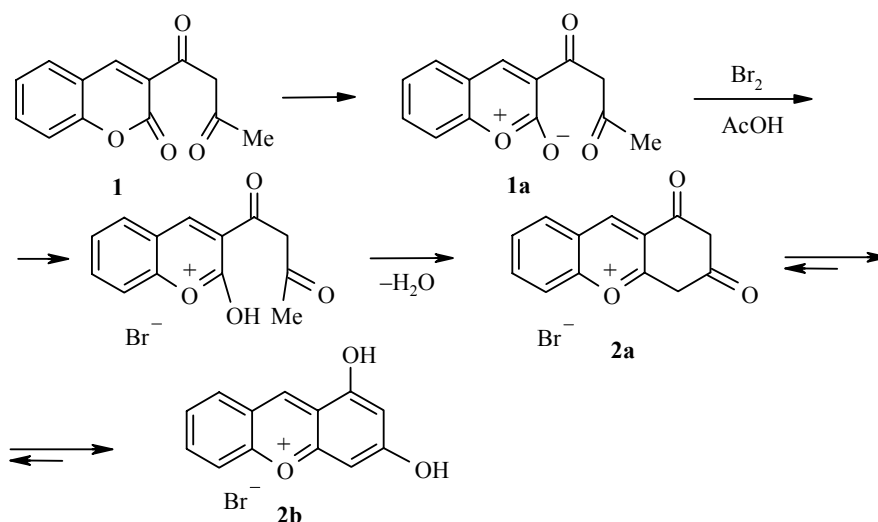
ПРЕВРАЩЕНИЯ 3-(1,3-ДИОКСОБУТАН-1-ИЛ)-2Н-ХРОМЕН-2-ОНА
ПОД ДЕЙСТВИЕМ БРОМА

Установлено, что направление реакции 3-(1,3-диоксобутан-1-ил)-2Н-хромен-2-она с бромом зависит от условий ее проведения. В кислых средах происходит карбоцилизация с образованием бромида дигидроксиксантилия или гидроксиксантиена; в хлороформе превалирует енолизация ацетильной карбонильной группы с последующим бромированием и гетероциклизацией в замещенный пиранохроменон с участием бензопиран-2-онового фрагмента.

Ключевые слова: бензопиран-2-он, бромид дигидроксиксантилия, гидроксиксантиен, пиранохромен, бромирование.

Сложные полиоксосоединения, включающие бензопиран-2-оновый фрагмент, проявляют антибактериальную и антифаговую активности [1], известны как ингибиторы протеаз серина [2]. Совсем недавно было показано, что 3-замещенные 4-гидроксикумарины обладают анти-ВИЧ-1 свойствами, как непептидные ингибиторы ВИЧ-протеаз и интеграз [3]. Все это, а также особенности строения – наличие оксофункций разного характера (кетонная и лактонная), возможность рециклизации гетероциклической системы, определяет перспективы изучения их реакционной способности.

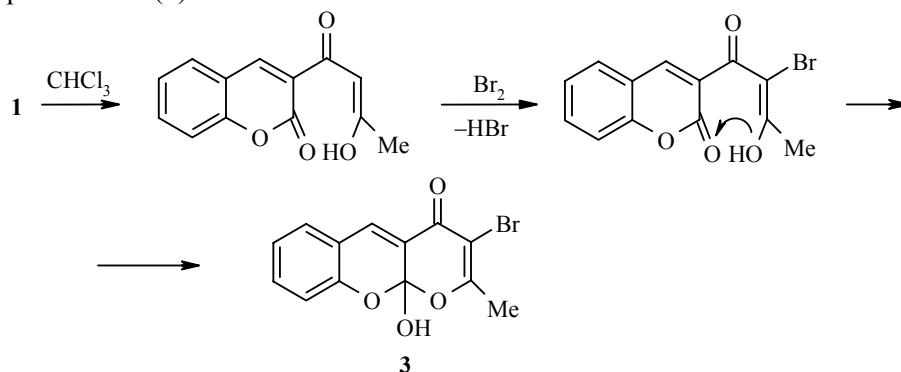
Продолжая систематическое исследование свойств оксосоединений в реакциях бромирования [4], мы впервые изучили поведение 3-(1,3-диоксобутан-1-ил)-2Н-хромен-2-она (**1**) с бромом в различных условиях.



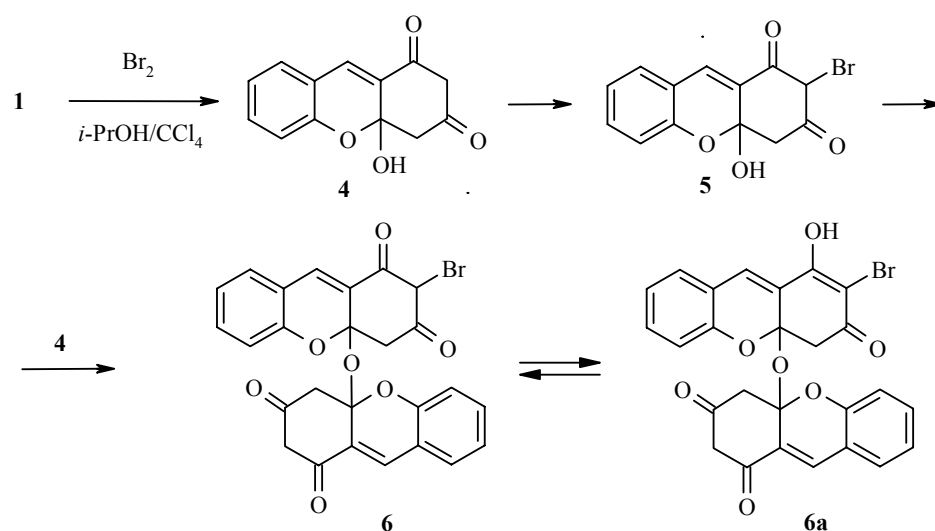
Установлено, что поведение субстрата **1** зависит от природы

используемого растворителя. Так, в уксусной кислоте происходит образование бромида 1,3-дигидроксантилия (**2**) с выходом 47%. Такое поведение оксосоединения **1** может быть объяснено возможностью его существования в кислой среде в виде биполярного иона **1a** [5], претерпевающего протонирование и карбоциклизацию.

В хлороформе облегчены енолизация ацетильного карбонила и электрофильное присоединение брома с участием енольной формы триоксосоединения **1**, как это свойственно кетонам. Далее, происходит гетероциклизация в 3-бром-10*a*-гидрокси-2-метил-4*H*,10*aH*-пирано[2,3-*b*]-хромен-4-он (**3**).



В смеси 2-пропанола и четыреххлористого углерода также происходят бромирование одной из двух молекул полукетала **4**, возникающих при карбоциклизации и образование вследствие дегидратации эфира 4*a*-(2-бром-1-гидрокси-3-оксо-4,4*a*-дигидро-3*H*-ксантен-4*a*-илокси)-4,4*a*-дигидро-1*H*-ксантен-1,3(2*H*)-диона (**6a**). При этом бромирование имеет общий характер для систем, содержащих 1,3-диоксоциклогексановые фрагменты [4].



Показано, что кето-енольное равновесие в бромиде 1,3-дигидроксантилия **2** полностью смещено в сторону енольной формы **2b**, что

подтверждается наличием в спектре ЯМР ^1H синглета двух протонов гидроксильных групп при 9.00 м. д. Синглет двух протонов при кратных связях енольных фрагментов проявляется при 4.21–4.28 м. д.

Подтверждением структуры соединения **3** служит наличие в спектре ЯМР ^1H синглетных сигналов протона гидроксильной группы при третичном атоме углерода при 3.86 и протонов метильной группы при 1.23–1.25 м. д.

В спектре ЯМР ^1H в CDCl_3 соединения **6a** наряду с мультиплетом восьми ароматических протонов в области 5.96–8.94 м. д. проявляются и сигналы двух винильных протонов. Синглеты протонов Н-4 в бромзамещенной и незамещенной гетероциклических системах соединения **6a** и Н-2 в последней проявляются при 3.86 и 4.01 м. д. соответственно. Протон енольной гидроксильной группы (исчезающий в DMCO-d_6) наблюдается в виде уширенного синглета при 15.15 м. д. Этот факт, а также наличие сигнала третичного протона в спектре DMCO-d_6 при 4.40 м. д. свидетельствуют о возможности проявления кето-енольной таутомерии между формами эфира **6** и **6a**.

Таким образом, впервые показано, что 3-(1,3-диоксобутан-1-ил)-2Н-хромен-2-он (**1**) в зависимости от характера растворителя претерпевает карбо- либо гетероциклизацию с участием лактонной карбонильной группы.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записаны на ИК фурье-спектрометре ФСМ 1201 в гексахлорбутadiене (в областях 4000–1800 и 1500–1300 cm^{-1}) и вазелиновом масле (в областях 1800–1500 и 1300–1400 cm^{-1}) в кюветах из КВг. Спектры ЯМР ^1H получены на спектрометрах Varian 400 при 25 °С (400 МГц) в CDCl_3 (соединение **1**) и Bruker MSL-400 (400 МГц) в CDCl_3 (соединения **3** и **4**) и DMCO-d_6 (соединение **2b**), внутренний стандарт ТМС. Контроль за ходом реакции и индивидуальностью полученных веществ осуществлялся методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254, элюент гексан–эфир–ацетон, 3:1:1, гексан–этилацетат–ацетон, 2:2:1, проявитель – пары иода.

3-(1,3-Диоксобутан-1-ил)-2Н-хромен-2-он (1) получают конденсацией 4-гидроксикумарина с салициловым альдегидом по известной методике [6]. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.27 (3H, с, CH_3); 6.89–7.61 (5H, м, Ar); 8.66 (1H, с, CH); 15.80 (H, с, OH).

Бромид 1,3-дигидроксиксантилия (2b). К раствору 2 г (8.7 ммоль) триоксосоединения **1** в 20 мл уксусной кислоты при постоянном перемешивании добавляют по каплям 0.60 мл (8.7 ммоль) брома. Реакционную смесь нагревают 28 ч при 60 °С. Выпавшие коричнево-красные кристаллы отфильтровывают и промывают водой. Выход 1.20 г (47%), т. пл. 320–321 °С. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3300–3500 (OH); 3063 (C–H аром.); 1607 (C=C); 1560, 758 (Ar); 1530 (катион пирилия). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 4.21 (2H, с, =CH); 7.40–8.15 (5H, м, Ar); 9.00 (2H, с, OH). Найдено, %: С 53.40; Н 3.37; Br 27.32. $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{BrO}_3$. Вычислено, %: С 53.27; Н 3.09; Br 27.26.

3-Бром-10a-гидрокси-2-метил-4H,10aH-пирано[2,3-b]хромен-4-он (3) получают по аналогичной методике с использованием 40 мл хлороформа, 1.80 мл (26.1 ммоль) брома. Время реакции составляет 32 ч. Выход 1.82 г (68%)

(бесцветные кристаллы), т. пл. 180–181 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3503 (ОН), 3080 (С–Н аром.), 2957 (С–Н алиф.), 1697 (С=C–C=O); 1548, 755 (Ar); 1244, 1043 (=C–O–C); 654 (С–Br). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.25 (3H, с, CH_3); 3.86 (1H, с, ОН); 5.92 (1H, с, =CH); 7.16–8.03 (4H, м, Ar). Найдено, %: С 50.04; Н 3.02; Br 25.87. $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{BrO}_4$. Вычислено, %: С 50.51; Н 2.93; Br 25.85.

4a-(2-Бром-1-гидрокси-3-оксо-4,4a-дигидро-3H-ксантен-4a-илокси)-4,4a-дигидро-1H-ксантен-1,3(2H)-дион (6a) получают по аналогичной методике с использованием 20 мл 2-пропанола и 5 мл четыреххлористого углерода, 1.20 мл (17.4 ммоль) брома. Время реакции составляет 23 ч. Выход 2.62 г (58%) (желтые кристаллы), т. пл. 133–134 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3200–3600 (ОН); 3055 (С–Н аром.); 2965 (С–Н алиф.); 1727 (С(Br)–C=O); 1563, 758 (Ar); 1262, 1061 (=C–O–C); 1354, 1147 (С–ОН); 650 (С–Br). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.86 (4H, с, 2CH_2); 4.01 (2H, с, CH_2); 5.96–8.94 (10H, м, Ar); 15.15 (1H, с, ОН). Найдено, %: С 59.73; Н 3.17; Br 15.60. $\text{C}_{26}\text{H}_{17}\text{BrO}_4$. Вычислено, %: С 59.90; Н 3.29; Br 15.33.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. П. И. Ягодинец, О. В. Скрипская, Н. Г. Проданчук, И. Н. Чернюк, В. Г. Син-ченко, *Хим.-фарм. журн.*, **26**, № 5, 59 (1992).
2. A. Miltra, D. Arana, N. Karchaudhuri, *J. Indian Chem. Soc.*, **75**, 667 (1988).
3. He Zhao, N. Neamati, H. Hong, *J. Med. Chem.*, **40**, 242 (1997).
4. А. Ю. Никишин, О. В. Федотова, *Изв. АН, Сер. хим.*, 2195 (2007).
5. А. Катрицкий, Д. Лаговская, *Химия гетероциклических соединений*, Москва, 1963.
6. J. Riboulleau, C. Deschamps-Vallet, D. Molho, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 3138 (1970).

Саратовский государственный университет
им. Н. Г. Чернышевского, Саратов 410012, Россия
e-mail: grigoryeva00@mail.ru

Поступило 22.04.2009