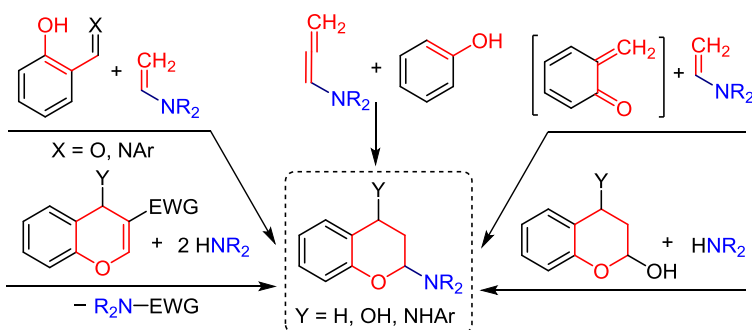


Методы получения 2-аминохроманов

Кирилл С. Корженко¹, Дмитрий В. Осипов¹,
Виталий А. Осянин^{1*}, Юрий Н. Климовичкин¹

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

Поступило 10.12.2020
Принято 4.01.2021



В обзоре обобщены существующие методы синтеза 2-аминохроманов. *N,O*-Ацетали, в которых дигидропирановый цикл спироаннелирован или конденсирован с каким-либо карбо- или гетероциклическим фрагментом по связи *b* или *c*, в обзоре не рассматриваются из-за большого разнообразия способов их получения. Основное внимание уделено процессам (4+2)-аннелирования с участием предшественников *o*-метиленихинонов, салициловых альдегидов и их иминопроизводных, а также реакциям замещения в хроман-2-олах и сопряженного присоединения в электронно-дефицитных 4*H*-хроманах.

Ключевые слова: 2-аминохроманы, 2-гидроксибензальдегид, енамиды, енамины, *o*-метиленихиноны, хроман-2-олы, реакция Дильса–Альдера, реакция Михаэля.

2-Аминохроманы, которые также можно рассматривать как полуциклические *N,O*-ацетали с экзоциклическим атомом азота, являются полезными строительными блоками в органическом синтезе. Они относительно стабильны и из них легко могут быть получены нестабильные *N*-замещенные имины, которые при взаимодействии с различными нуклеофилами образуют новые производные хроманового ряда.¹ 2-Аминохроманы используются в качестве ключевых промежуточных соединений при образовании связей C–C, особенно в условиях катализа кислотами Брэнстеда и Льюиса.^{1b,2} Одной из стадий получения толтеродина (**1**) – антагониста мускариновых рецепторов, используемого при лечении урологических заболеваний, также является образование 2-аминохромана. Кроме того, среди 2-аминохроманов и их арено- и гетероконденсированных аналогов были обнаружены соединения **2**³ и **3**⁴ с антитромботической и противораковой активностью соответственно, а также антидепрессант **4**⁵ и нестероидный антагонист глюкокортикоидных рецепторов **5**⁶ (рис. 1).

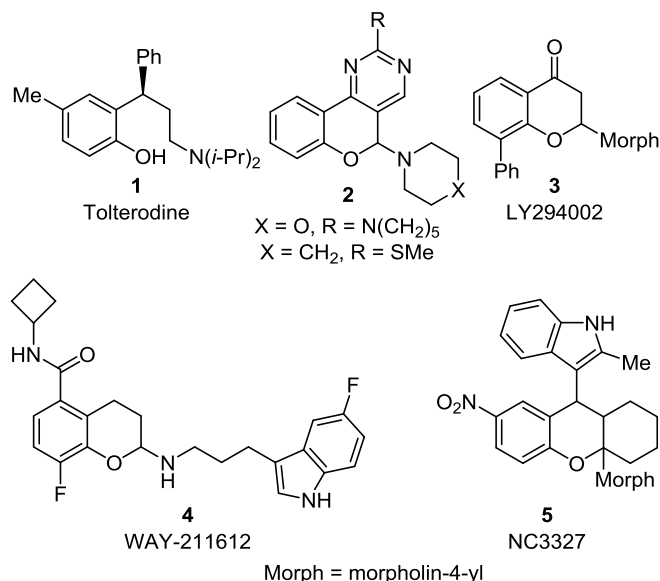
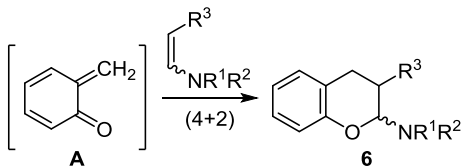


Рисунок 1. Толтеродин (**1**) и биологически активные соединения, содержащие 2-аминохромановый фрагмент.

Синтез 2-аминохроманов на основе предшественников *o*-метиленихинонов

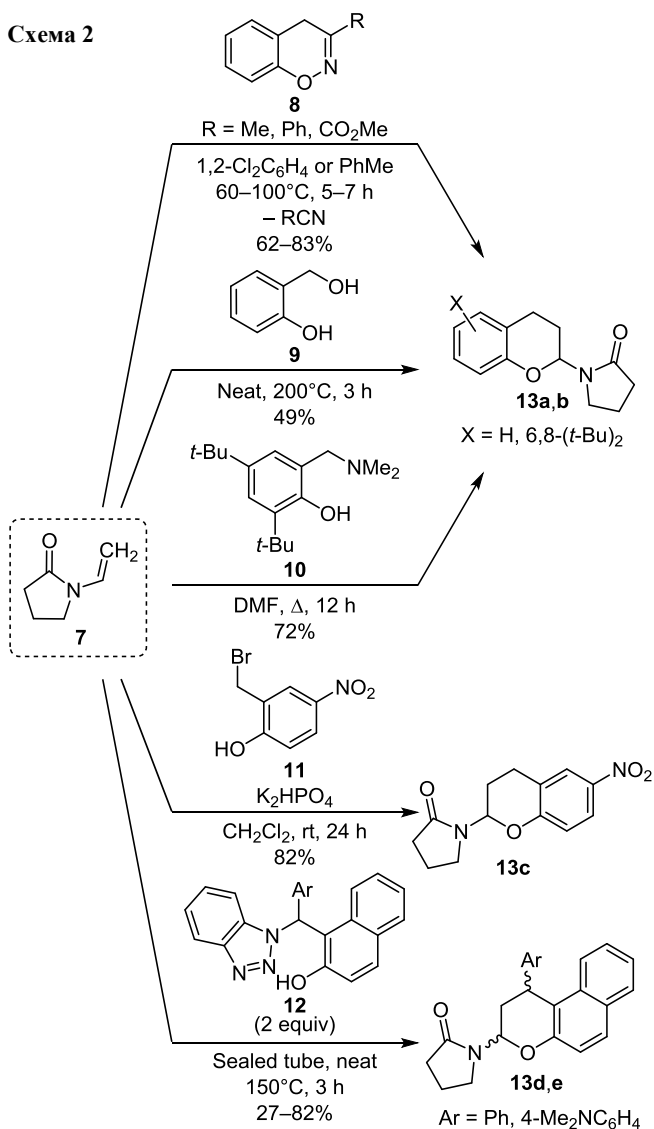
Реакция Дильса–Альдера между *o*-метиленихинонами (*o*-MX) **A** и енаминами является одним из универсальных методов получения 2-аминохроманов **6** (схема 1). В синтезе могут быть использованы енамины, полученные как из альдегидов, так и кетонов, а также *N*-виниламиды, в том числе циклического строения.

Схема 1



Так, в реакции с *N*-винилпирролидоном (**7**) в качестве предшественников *o*-MX были использованы 4*H*-бензо[1,2]оксаины **8**,⁷ салициловый спирт (**9**),⁸ основание Манниха на основе 2,4-ди-*tert*-бутилфенола **10**,⁹ реагент Кошланда **11**,¹⁰ а также производные бензотриазола **12**¹¹ (схема 2). При этом образо-

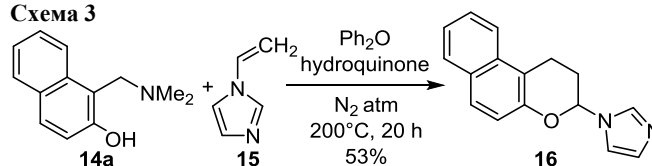
Схема 2



вание *o*-MX осуществляется либо термически, либо в присутствии слабого основания в случае 2-(бромметил)-4-нитрофенола (**11**) и приводит к продуктам **13a–e** с выходами от умеренных до высоких (схема 2).

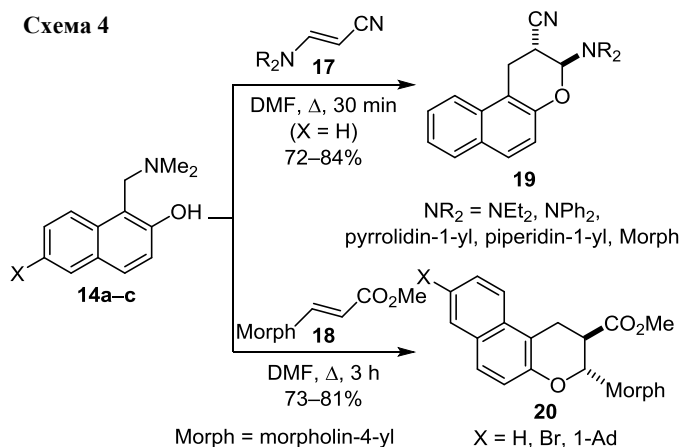
В реакцию (4+2)-циклоприсоединения с основанием Манниха 2-нафтольного ряда **14a** удается ввести также *N*-винилимидазол (**15**), который крайне редко выступает в роли диенофила. Взаимодействие протекает в жестких условиях в присутствии гидрохинона для подавления радикальных процессов и приводит к образованию продукта **16**¹² (схема 3).

Схема 3



Использование пуш-пульных β-аминоакрилонитрилов **17** и метилакрилата **18** в качестве диенофилов позволяет получать *trans*-2-аминохроманы **19** и **20**, содержащие в β-положении к атому кислорода электроноакцепторную группу¹³ (схема 4).

Схема 4



При использовании пиперидин-, пирролидин- и морфолинзамещенных оснований Манниха на основе сесамола **21** енамины образуются *in situ* из карбонильных соединений и вторичных циклических аминов, получаемых при диссоциации прекурсоров *o*-MX **21**. Варьирование карбонильных соединений **22**, в качестве которых использовались альдегиды, кетоны и ацетоксусный эфир, позволяет получать 2-аминохроманы **23** (схема 5) с различными заместителями в положениях 2 и 3

Схема 5

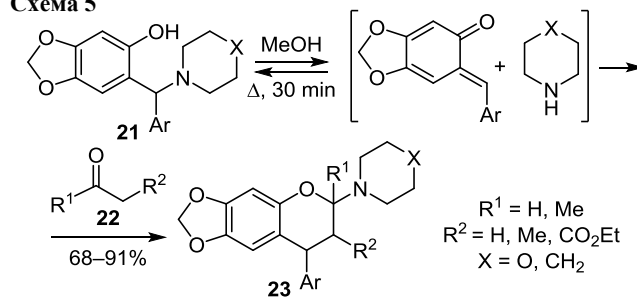


Схема 6

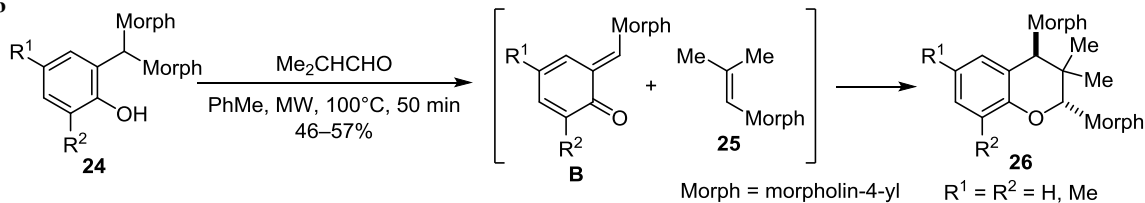
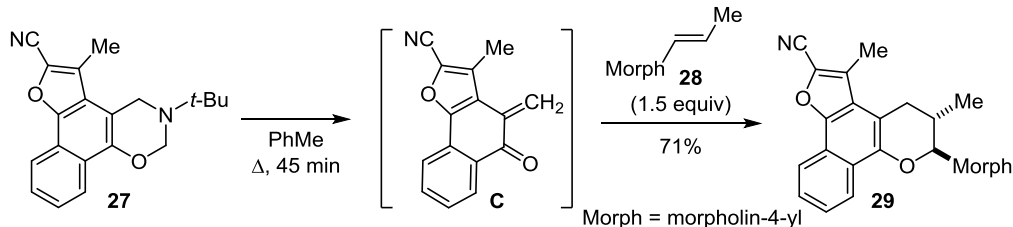


Схема 7



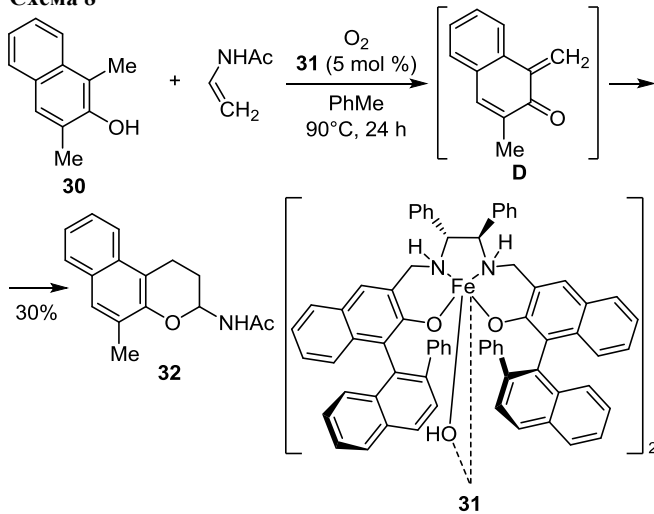
дигидропиранового цикла в виде смеси диастереомеров¹⁴.

Нагревание аминалей на основе салициловых альдегидов **24** в условиях микроволновой активации приводит к элиминированию морфолина, который с изомаляльным альдегидом *in situ* образует енамин **25**. В результате последующей реакции циклоприсоединения между *o*-MX **B** и енамином **25** были получены соответствующие хромы **26** в виде *транс*-2,4-дизамещенных циклоаддуктов¹⁵ (схема 6).

Термолиз в кипящем PhMe ареноконденсированного дигидро-1,3-оксазина **27** в результате ретродиенового распада приводит к образованию *o*-MX **C**, который в реакции Дильса–Альдера с (*E*)-пропенилморфолином **28** превращается в *транс*-аддукт **29** с выходом 71%¹⁶ (схема 7).

Окислительное генерирование *o*-MX **D** из 1,3-диметилнафталин-2-ола (**30**) в присутствии *N*-винилацетамида и комплекса железа **31** приводит к образованию соответствующего бензохромана **32** с умеренным выходом¹⁷ (схема 8).

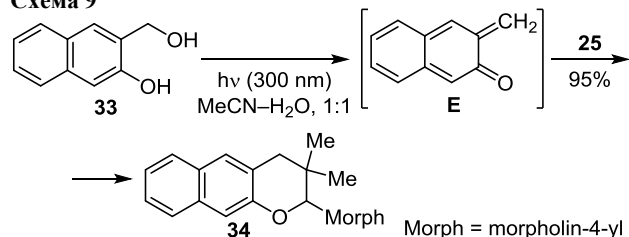
Схема 8



Фотолиз смеси 3-(гидроксиметил)нафталин-2-ола (**33**) и енамина **25** через стадию генерирования 2,3-нафтохинон-3-метида **E** обеспечивает доступ к 3,4-дигидро-

2*H*-бензо[*g*]хромену **34**, при этом непрореагировавший *o*-MX **E** быстро гидратируется с регенерацией исходного спирта **33**¹⁸ (схема 9).

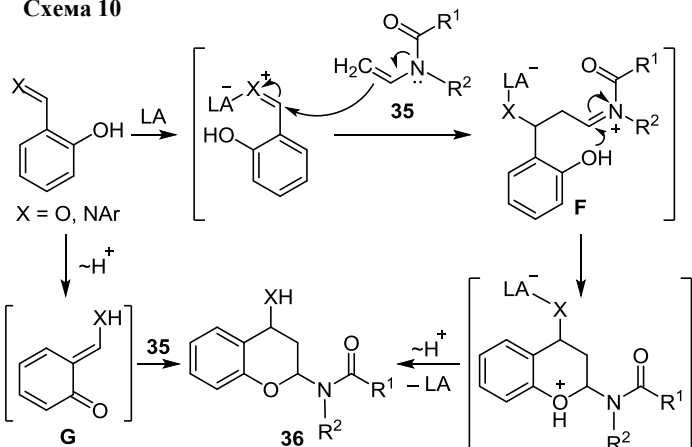
Схема 9



Синтез 2-аминохроманов на основе салициловых альдегидов и их иминопроизводных

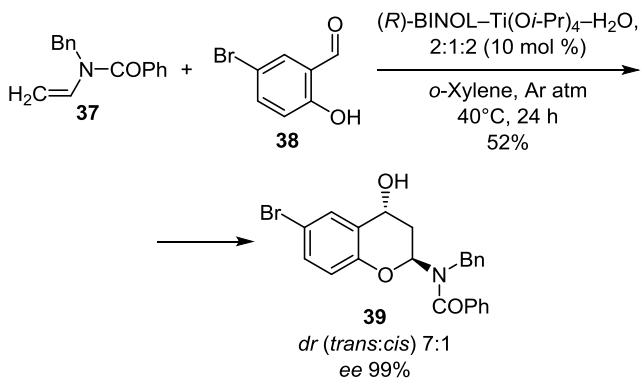
Основным способом получения 4-гидрокси- и 4-аминозамещенных 2-аминохроманов сужит взаимодействие енамидов с салициловыми альдегидами и их иминопроизводными. Ключевыми стадиями процесса являются нуклеофильное присоединение енамида **35** к атому углерода карбонильной или иминогруппы с образованием цвиттер-ионного интермедиата **F**, который в результате 6-*экзо-триг*-циклизации превращается в аминохроман **36**. Потенциально также возможна первоначальная изомеризация салициловых альдегидов и их иминопроизводных в *o*-MX **G** с последующим (4+2)-циклоприсоединением (схема 10).

Схема 10



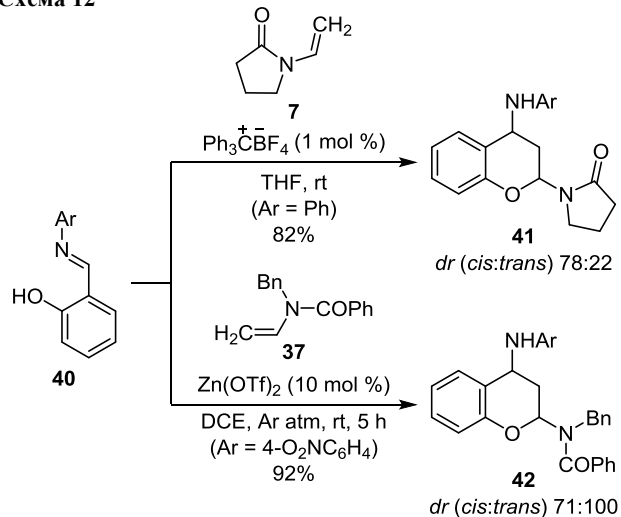
Так, реакция между енамидом **37** и бромсалициловым альдегидом **38** в присутствии хирального катализатора (*R*)-BINOL и $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ обеспечивает энантио- и диастереоселективное образование 2-аминохроманола **39** преимущественно в виде *trans*-изомера¹⁹ (схема 11).

Схема 11



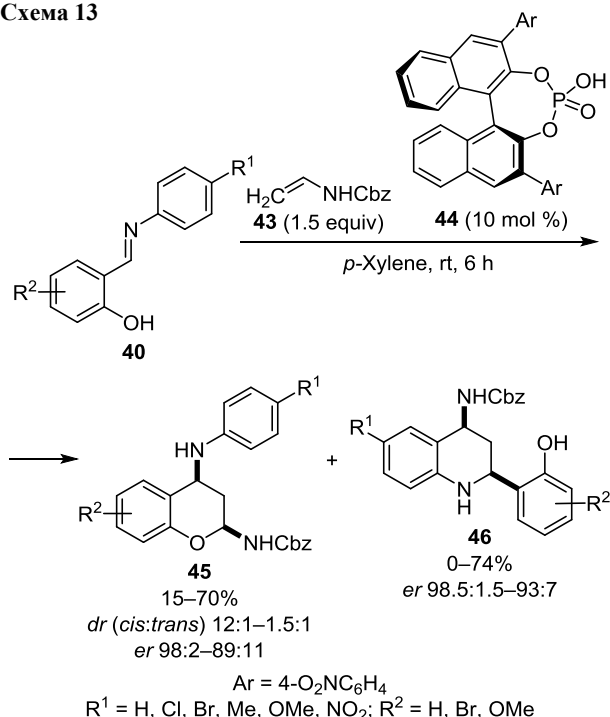
В присутствии кислот Льюиса при комнатной температуре *N*-винилпирролидон **7** и третичный енамид **37** взаимодействуют с *N*-арилсалицилальдимидами **40** с образованием 4-аминозамещенных хроманов **41** и **42** с высокими выходами²⁰ (схема 12).

Схема 12



Интересно отметить, что в случае иминов **40** и *N*-винилбензилкарбамата **43** в присутствии хирального катализатора **44** реализуются два различных направления реакции. Помимо формального (4+2)-циклоприсоединения, приводящего к 4-аминохроманам **45**, наблюдается также образование тетрагидрохинолинов **46** (схема 13) в результате протекания аза-реакции Дильса–Альдера (реакции Поварова). Наличие электронодонорных групп в *N*-арильном заместителе способствует образованию тетрагидрохинолинов **46** (при $\text{R}^1 = \text{OMe}$ выход продукта достигает 74%), тогда как присутствие электроноакцепторной нитрогруппы приводит к образованию исключительно 4-аминохромана **45**.²¹

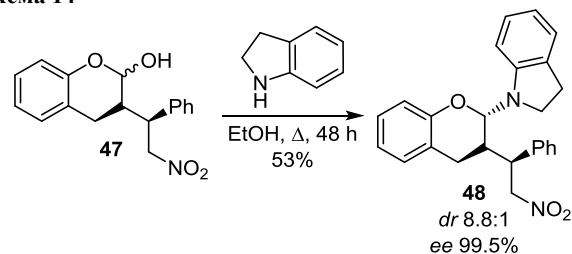
Схема 13



Синтез 2-аминохроманов на основе хроман-2-олов

Другим очевидным подходом к получению 2-аминохроманов может служить замещение гидроксильной группы на фрагмент амина в хроман-2-олах, представляющих, по сути, циклические полуацетали.²² Так, взаимодействие хирального лактола **47** с индолином приводит к *N,O*-ацеталу **48** с высокой диастерео- и энантиоселективностью²³ (схема 14).

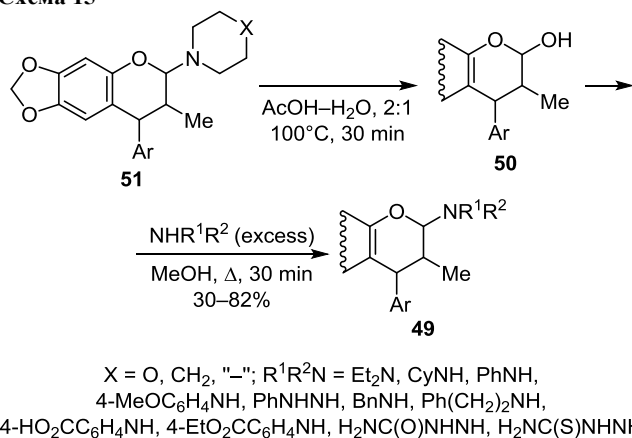
Схема 14



Подобно другим *N,O*-ацеталам 2-аминохроманы легко гидролизуются при нагревании в водной АсОН, что было использовано при получении аминозамещенных бензопиранов **49**. Промежуточно образующиеся хроман-2-олы **50**, полученные из исходного соединения **51**, вводили в реакцию с ароматическими и алифатическими аминами, фенилгидразином, а также семи- и тиосемикарбазидами^{14b} (схема 15). Реакция при этом не отличалась высокой диастереоселективностью.

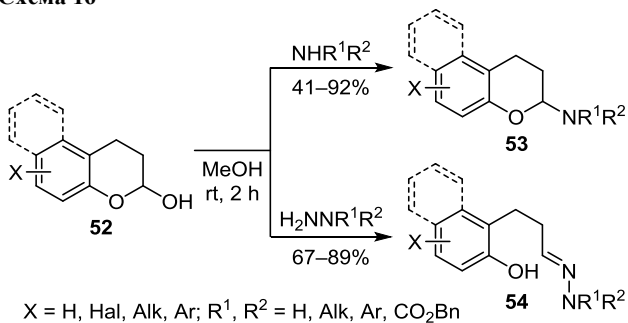
Аналогичным образом могут быть получены хроман-2-олы **52**, не содержащие заместителя в положении 4. При этом гидроксильная группа легко замещается на фрагменты первичного или вторичного амина ароматического, алифатического или гетероциклического ряда,

Схема 15



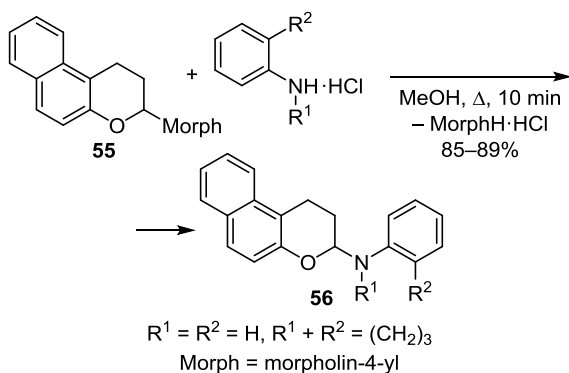
а также бензилкарбамата, что позволяет получить 2-аминохромы **53**. Интересно отметить, что в MeOH при комнатной температуре реакция с гидразинами и гидразидами карбоновых кислот приводит к образованию соответствующих гидразонов **54**²⁴ (схема 16).

Схема 16



Описано также прямое трансаминирование 3-морфолинобензохромена **55** под действием хлоргидратов анилина и 1,2,3,4-тетрагидрохинолина без промежуточного образования 3-гидроксibenзохромена²⁵ (схема 17).

Схема 17

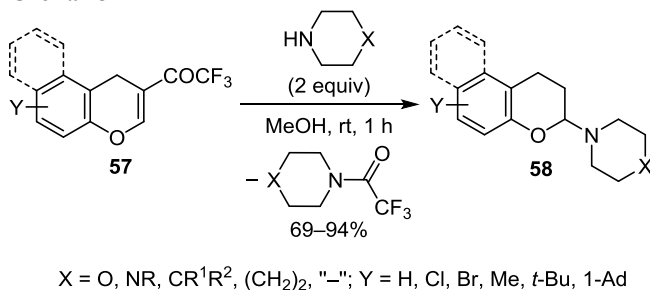


Получение 2-аминохроменов из электронно-дефицитных 4*H*-хроменов и аминов

Наличие электроноакцепторных групп в β-положении к атому кислорода пиранового цикла значительно увеличивает его восприимчивость к нуклеофильной

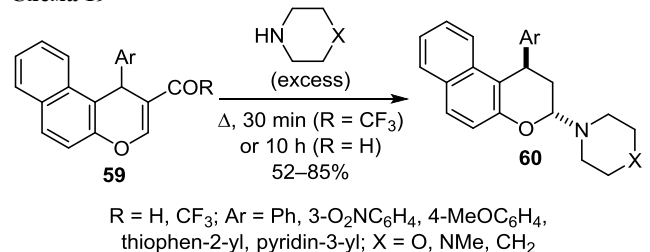
атаке. Показано, что реакция β-трифторацетилхроменов и их бензаналогов **57** с 2 экв. вторичных циклических аминов в MeOH при комнатной температуре приводит к образованию 2-аминозамещенных хроменов **58** с высокими выходами²⁵ (схема 18).

Схема 18



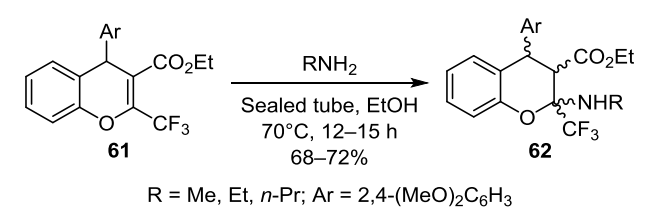
В случае 1-арилзамещенных 2-трифторацетил-1*H*-бензо[*f*]хроменов, а также менее реакционноспособных бензохромен-2-карбальдегидов **59** приемлемых выходов удается добиться при использовании большого избытка вторичного амина. Реакция протекает диастереоизбирательно с образованием *транс*-1,3-дизамещенных бензохроменов **60**²⁵ (схема 19).

Схема 19



Примечательно, что 4*H*-хромен **61**, содержащий в β-положении сложноэфирную группу, в условиях азареакции Михаэля способен присоединять только первичные амины с образованием 2-аминохроменов **62** (схема 20), с вторичными аминами он не взаимодействует.²⁶

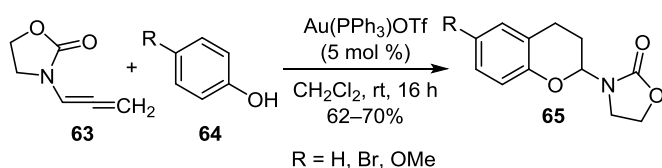
Схема 20



Другие способы синтеза 2-аминохроменов

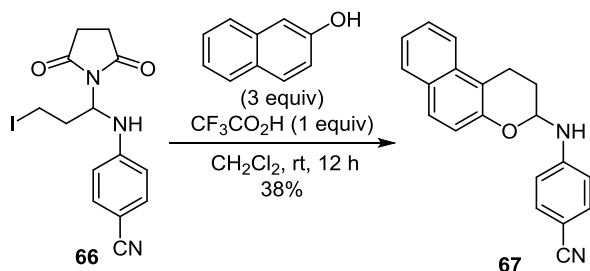
Реакции (3+3)-аннелирования могут служить удобным методом создания дигидропиранового цикла. Показано, что каталитическая активация *N*-алленилоксазолидин-2-она (**63**) комплексом Au(I) в присутствии фенолов **64** приводит к образованию 3-(хромен-2-ил)оксазолидин-2-онов **65** с высокими выходами²⁷ (схема 21).

Схема 21



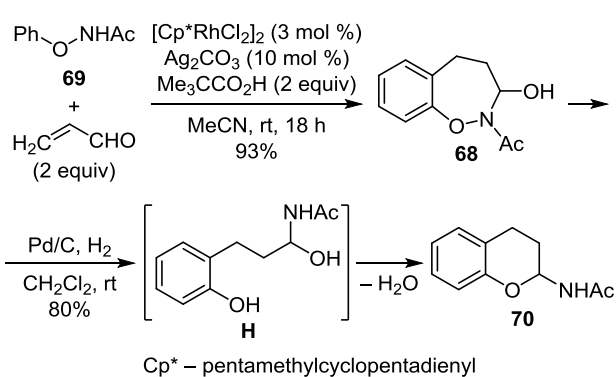
Обработка трифторуксусной кислотой смеси бензонитрила **66** и нафталин-2-ола приводит к образованию бензохромана **67** в результате каскадного превращения, включающего алкилирование по Фриделю–Крафтсу и нуклеофильное замещение сукциноильного фрагмента²⁸ (схема 22).

Схема 22



Интересным примером получения *N,O*-ацетала хроманового типа является каталитическое восстановление тетрагидробензо[*f*][1,2]оксазепин-3-ола **68**, полученного в результате катализируемой родием(III) C–H-активации–(4+3)-аннелирования из *N*-феноксиацетамида (**69**) и акролеина, выступающего в роли трехуглеродного синтона. Образование ацетиламинохромана **70** из соединения **68**, по-видимому, включает гидронолиз связи O–N с образованием фенола **H** и его последующую циклодегидратацию²⁹ (схема 23).

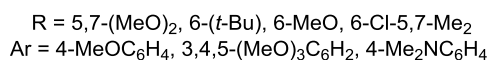
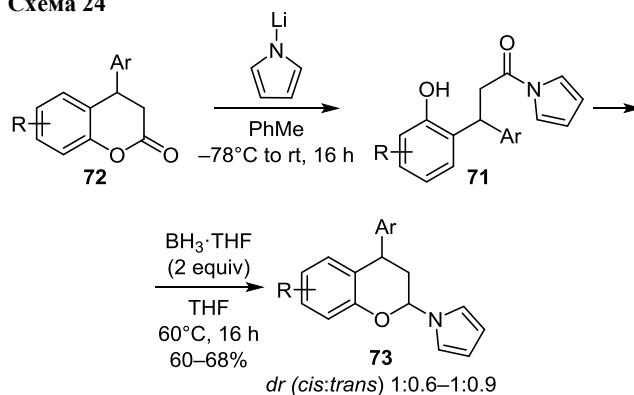
Схема 23



При обработке раствором $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ ацилпирролов **71**, полученных из соответствующих дигидрокумаринов **72**, вместо стандартного дезоксигенирования протекает восстановительная циклизация в хроман-2-илпирролы **73** в виде смеси *цис*- и *транс*-изомеров³⁰ (схема 24).

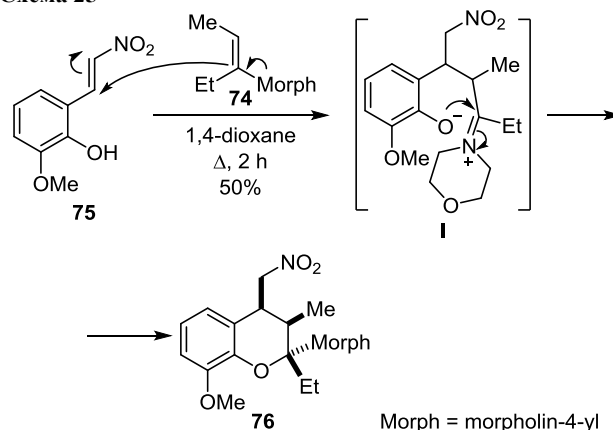
Реакция Михаэля между енамином **74** и *o*-гидрокси- ω -нитростиролом **75** приводит к образованию цвиттер-ионного феноксииммониевого интермедиата **I**, который в результате 6-экзо-триг-циклизации трансформируется

Схема 24



в 2-морфолинохроман **76**. Несмотря на наличие трех асимметрических центров, был выделен только один диастереомер³¹ (схема 25), что, по-видимому, обусловлено возможностью эпимеризации у атома C-2, а также стереоспецифичностью реакции присоединения.

Схема 25



Подводя итог, можно сказать, что реакция Дильса–Альдера представляет наиболее удобный способ получения незамещенных по положениям 3 и 4 2-аминохроманов. Синтезы на основе салициловых альдегидов и их иминопроизводных обеспечивают доступ к 4-амино- и 4-гидроксизамещенным 2-аминохроманам. Синтезы с использованием хроман-2-олов и ароматических аминов являются основным способом получения *N*-ариламинохроманов. Взаимодействие электронно-дефицитных 4*H*-хроманов с аминами позволяет наиболее удобно получать 2-аминохроманы, содержащие фрагмент вторичных циклических аминов. Таким образом, большинство описанных методов синтеза 2-аминохроманов основаны либо на аннелировании дигидропиранового цикла с ароматическим фрагментом, либо на трансформации хроманов или хроманолов под действием *N*-нуклеофилов.

Обзор подготовлен при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант 19-13-00421).

Список литературы

1. (a) Kim, H.; Rhee, Y. H. *Synlett* **2012**, 2875. (b) Huang, Y.-Y.; Cai, C.; Yang, X.; Lv, Z.-C.; Schneider, U. *ACS Catal.* **2016**, 6, 5747.
2. (a) Yu, C.; Huang, H.; Li, X.; Zhang, Y.; Li, H.; Wang, W. *Chem.–Eur. J.* **2016**, 22, 9240. (b) Hamon, M.; Dickinson, N.; Devineau, A.; Bolien, D.; Tranchant, M.-J.; Taillier, C.; Jabin, I.; Harrowven, D. C.; Whitby, R. J.; Ganesan, A.; Dalla, V. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 1900. (c) Wang, X.-M.; Liu, Y.-W.; Ma, R.-J.; Si, C.-M.; Wei, B.-G. *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 11261.
3. (a) Bruno, O.; Brullo, C.; Ranise, A.; Schenone, S.; Bondavalli, F.; Barocelli, E.; Ballabeni, V.; Chiavarini, M.; Bertoni, S.; Tognolini, M.; Impicciatore, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, 11, 1397. (b) Bruno, O.; Schenone, S.; Ranise, A.; Bondavalli, F.; Barocelli, E.; Ballabeni, V.; Chiavarini, M.; Bertoni, S.; Tognolini, M.; Impicciatore, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, 9, 629.
4. Jiang, N.; Wang, X.; Yang, Y.; Dai, W. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2006**, 6, 885.
5. Beyer, C. E.; Lin, Q.; Platt, B.; Melberg, J.; Hornby, G.; Sullivan, K. M.; Smith, D. L.; Lock, T.; Mitchell, P. J.; Hatzenbuehler, N. T.; Evrard, D. A.; Harrison, B. L.; Magolda, R.; Pangalos, M. N.; Schechter, L. E.; Rosenzweig-Lipson, S.; Andree, T. H. *Br. J. Pharmacol.* **2009**, 157, 307.
6. Li, Q.-Y.; Zhang, M.; Hallis, T. M.; DeRosier, T. A.; Yue, J.-M.; Ye, Y.; Wang, M.-W. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2010**, 391, 1531.
7. Yato, M.; Ohwada, T.; Shudo, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 5341.
8. Sugimoto, H.; Nakamura, S.; Ohwada, T. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 669.
9. Osipov, D. V.; Osyanin, V. A.; Voskressensky, L. G.; Klimochkin, Yu. N. *Synthesis* **2017**, 2286.
10. Xu, G.-Q.; Feng, Z.-T.; Xu, J.-T.; Wang, Z.-Y.; Qin, Y.; Xu, P.-F. *Chem.–Eur. J.* **2018**, 24, 13778.
11. Katritzky, A. R.; Lan, X. *Synthesis* **1992**, 761.
12. Büyükkidan, B.; Ceylan, M. *J. Chem. Res., Synop.* **2003**, 749.
13. Lukashenko, A. V.; Osipov, D. V.; Osyanin, V. A.; Klimochkin, Yu. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, 56, 529. [Химия гетероцикл. соединений **2020**, 56, 529.]
14. (a) Jurd, L. *J. Heterocycl. Chem.* **1988**, 25, 89. (b) Jurd, L. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, 33, 1919. (c) Jurd, L. *J. Heterocycl. Chem.* **1991**, 28, 983.
15. Mathur, D.; Prasad, A. K.; Cameron, T. S.; Jha, A. *Tetrahedron* **2014**, 70, 5608.
16. Benameur, L.; Bouaziz, Z.; Nebois, P.; Bartoli, M.-H.; Boitard, M.; Fillion, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, 44, 605.
17. Oguma, T.; Katsuki, T. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 5053.
18. Popik, V. V.; Arumugam, S. US Patent 9090542.
19. He, L.; Zhao, L.; Wang, D.-X.; Wang, M.-X. *Org. Lett.* **2014**, 16, 5972.
20. (a) He, L.; Liu, H.-B.; Zhao, L.; Wang, D.-X.; Wang, M.-X. *Tetrahedron* **2015**, 71, 523. (b) Liu, J.; Xu, J.; Li, Z.; Huang, Y.; Wang, H.; Gao, Y.; Guo, T.; Ouyang, P.; Guo, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 3996. (c) Anniyappan, M.; Muralidharan, D.; Perumal, P. T.; Vittal, J. J. *Tetrahedron* **2004**, 60, 2965.
21. Bernardi, L.; Comes-Franchini, M.; Fochi, M.; Leo, V.; Mazzanti, A.; Ricci, A. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 3399.
22. Mattalia, J.-M. R.; Attolini, M. M. *ARKIVOC* **2013**, (i), 101.
23. Liu, Y.-K.; Li, Z.-L.; Li, J.-Y.; Feng, H.-X.; Tong, Z.-P. *Org. Lett.* **2015**, 17, 2022.
24. Semenova, I. A.; Korzhenko, K. S.; Osipov, D. V.; Osyanin, V. A.; Klimochkin, Yu. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, 56, 311. [Химия гетероцикл. соединений **2020**, 56, 311.]
25. Osyanin, V. A.; Osipov, D. V.; Melnikova, I. V.; Korzhenko, K. S.; Semenova, I. A.; Klimochkin, Yu. N. *Synthesis* **2020**, 3604.
26. Ratnakar, R. K.; Krishna, S. D.; Ravikumar, N.; Sravanthi, D. G.; Poornachandra, Y.; Jagadeesh, B. N.; Ganesh, K. C.; Banda, N. *J. Heterocycl. Chem.* **2017**, 54, 3607.
27. Slater, N. H.; Brown, N. J.; Elsegood, M. R. J.; Kimber, M. C. *Org. Lett.* **2014**, 16, 4606.
28. Wang, Q.; Zheng, N. *Org. Lett.* **2019**, 21, 9999.
29. (a) Duan, P.; Lan, X.; Chen, Y.; Qian, S.-S.; Li, J. J.; Lu, L.; Lu, Y.; Chen, B.; Hong, M.; Zhao, J. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 12135. (b) Zhao, J.; Duan, P.; Yan, Y.; Lan, X.; Chen, B. CN Patent 104262283A.
30. Li, K.; Tunge, J. A. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 8651.
31. Klutchko, S.; Sonntag, A. C.; von Strandtmann, M.; Shavel, J., Jr. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 3049.