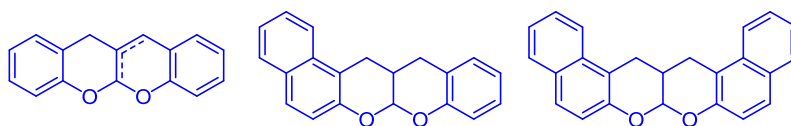


Методы синтеза хромено[2,3-*b*]хромоенов

Дмитрий В. Осипов^{1*}, Виталий А. Осянин¹

¹ Самарский государственный технический университет,
ул. Молодогвардейская, 244, Самара 443100, Россия; e-mail: osipovdv25@mail.ru

Поступило 6.12.2020
Принято 10.02.2021



В мини-обзоре обобщены данные о методах получения хромено[2,3-*b*]хромоенов, их бензоаналогов, а также частично гидрированных и окисленных производных. В связи с немногочисленностью способов синтеза этих гетероциклов, отсутствием обзоров по данной тематике, а также всевозрастающим значением хромено[2,3-*b*]хромоенов для биомедицинской химии приводятся все сведения, найденные в литературе.

Ключевые слова: *o*-хинонметиды, хромено[2,3-*b*]хромоены, 4*H*-хромоены, кетализация, реакция Дильса–Альдера.

Хромено[2,3-*b*]хромоены и их частично гидрированные, окисленные и поликонденсированные производные привлекают значительное внимание в связи с присутствием данного структурного фрагмента в большом числе биологически активных и природных соединений (в первую очередь, в растениях рода *Morus*). В качестве примеров можно привести ингибитор ацетилхолинэстеразы альбанол В (albanol B),¹ ингибиторы α -глюкозидазы морусальбины (morusalbins),² обладаю-

щие нейропротекторным и противовоспалительным действием, мулберрофураны (mulberrofurans),³ димерный халкон 8'',9''-дигидровельвичин Н (8'',9''-dihydrowelwitschin H) с противомаларийной активностью⁴ (рис. 1) и многие другие. В настоящее время существует два основных подхода к получению наиболее широко представленных в литературе 5а,11а-дигидро-11*H*,12*H*-хромено[2,3-*b*]хромоенов: синтеза на основе реакции Дильса–Альдера и внутримолекулярная кетализация.

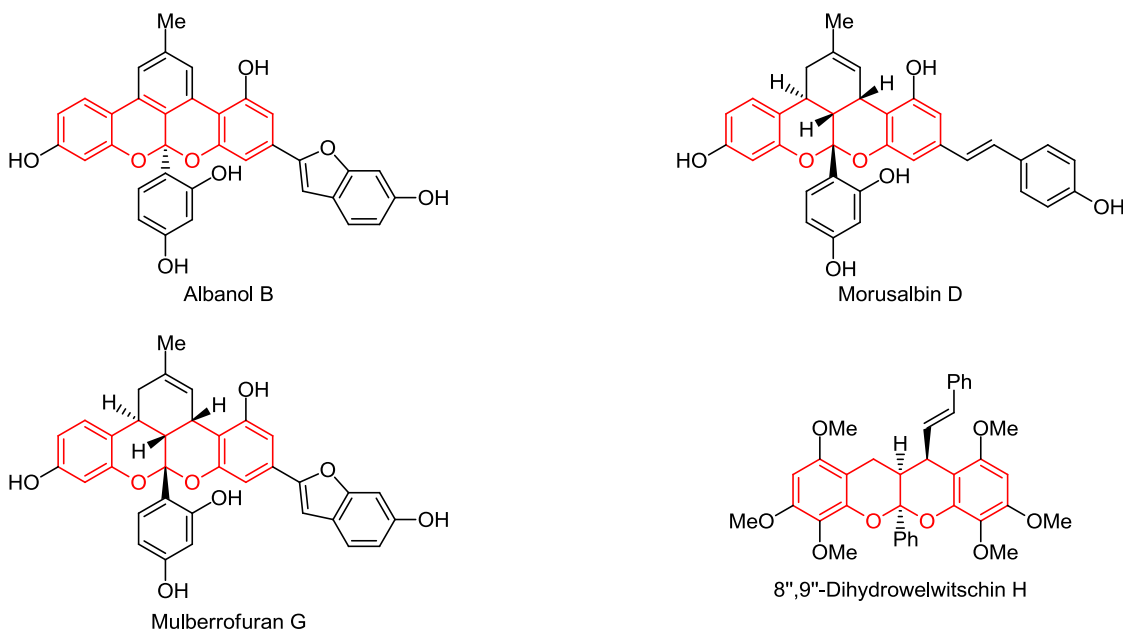
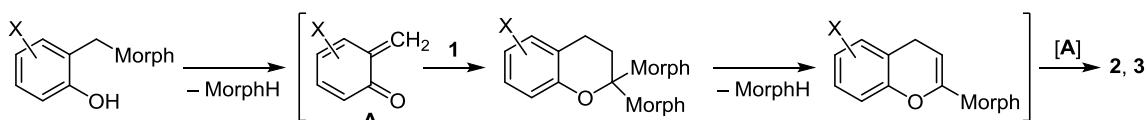
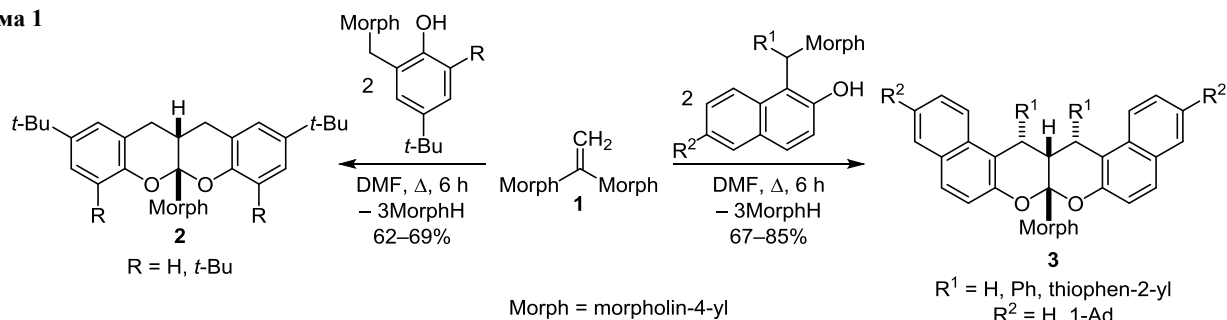


Рисунок 1. Природные хромено[2,3-*b*]хромоены.

Схема 1

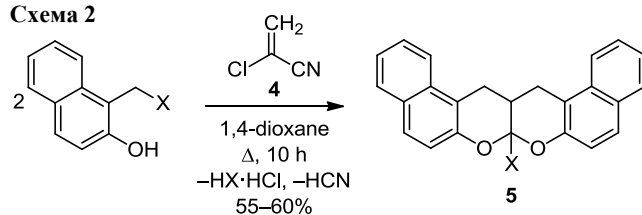


Синтезы на основе предшественников *o*-хинонметидов

Одним из очевидных подходов к получению дигидро-11*H*,12*H*-хромено[2,3-*b*]хроменов как симметричного, так и несимметричного строения является (4+2)-циклоприсоединение с участием различных прекурсоров *o*-хинонметидов. Последние при этом выступают в роли электронно-дефицитных 1-оксагетеродиенов, поэтому реакция Дильса–Альдера может быть успешно осуществлена, за редким исключением, только с электронно-обогащенными диенофилами. Так, при взаимодействии с предшественниками *o*-хинонметидов (фенольными и 2-нафтольными основаниями Манниха) 1,1-бис(морфолино)этилен (**1**) выступает в качестве бис-аннелирующего агента, что приводит к образованию симметричных хромено[2,3-*b*]хроменов **2** и **3**. Реакция представляет собой каскадный процесс, включающий промежуточное генерирование *o*-хинонметида **A**, последующее (4+2)-циклоприсоединение 1,1-бис(морфолино)этилена (**1**), элиминирование молекулы морфолина, приводящее к образованию бензохромена, к которому далее присоединяется вторая молекула *o*-хинонметида **A**⁵ (схема 1). В качестве бис-аннелирующего агента также использовался 1,1-бис(диметиламино)этилен в кипящем 1,4-диоксане,⁶ а вместо кетенаминалей – некоторые каптодативные⁷ и пуш-пульные олефины.⁸

Предполагается, что при взаимодействии 2-нафтольных оснований Манниха с α -хлоракрилонитрилом (**4**) сначала в результате замещения атома хлора фраг-

Схема 2

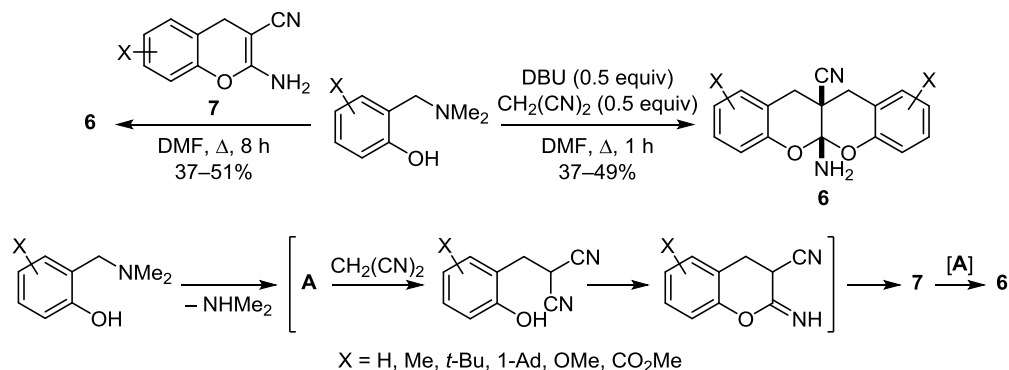


X = NMe₂, morpholin-4-yl, piperidin-1-yl

ментом вторичного амина, выделяющегося при термоллизе основания Манниха, образуется соответствующий α -цианоенамин. Последующее (4+2)-циклоприсоединение с участием двух молекул генерируемого *in situ* 1,2-нафтохинон-1-метида приводит к образованию симметричных хроменохроменов **5**⁷ (схема 2). Следует отметить, что реакцию не удалось распространить на основания Манниха фенольного ряда.

Термолиз 2-[(диметиламино)метил]фенолов в кипящем ДМФА в присутствии малононитрила и DBU, взятыми в соотношении 2:1:1, приводит к образованию 5*a*-амино-5*aH*,11*H*-хромено[2,3-*b*]хромен-11*a*(12*H*)-карбонитрилов **6** с выходами 37–49%.^{8a} Реакция является каскадной и включает следующие основные стадии: термическое генерирование из фенольного основания Манниха *o*-хинонметида **A**, 1,4-присоединение к нему аниона малононитрила с последующей циклизацией в 2-амино-4*H*-хромен-3-карбонитрил **7**. Дальнейшее циклоприсоединение к 2-амино-4*H*-хромен-3-карбонитрилу **7** второго эквивалента *o*-хинонметида **A** приводит к

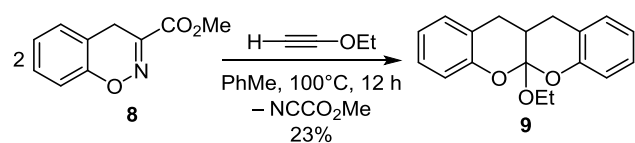
Схема 3



хромено[2,3-*b*]хроменам **6** в виде индивидуальных *цис*-изомеров (схема 3). Невысокий выход хромено[2,3-*b*]хроменов **6** объясняется образованием побочных 2,4-диамино-5*H*-хромено[2,3-*b*]пиридин-3-карбонитрилов из-за присоединения второй молекулы малонитрила к 2-амино-4*H*-хромен-3-карбонитрилам^{8b} или из-за образования димера малонитрила, который далее взаимодействует с *o*-хинонметидом **A**.⁹ Следует отметить, что нагревание эквимольной смеси оснований Манниха и предварительно полученных 2-амино-4*H*-хромен-3-карбонитрилов **7** в кипящем ДМФА без катализатора также приводит к образованию соответствующих хромено[2,3-*b*]хроменов **6**.^{8a} Попытки получения несимметричных хромено[2,3-*b*]хроменов по этому способу дают менее удовлетворительные результаты.^{8c}

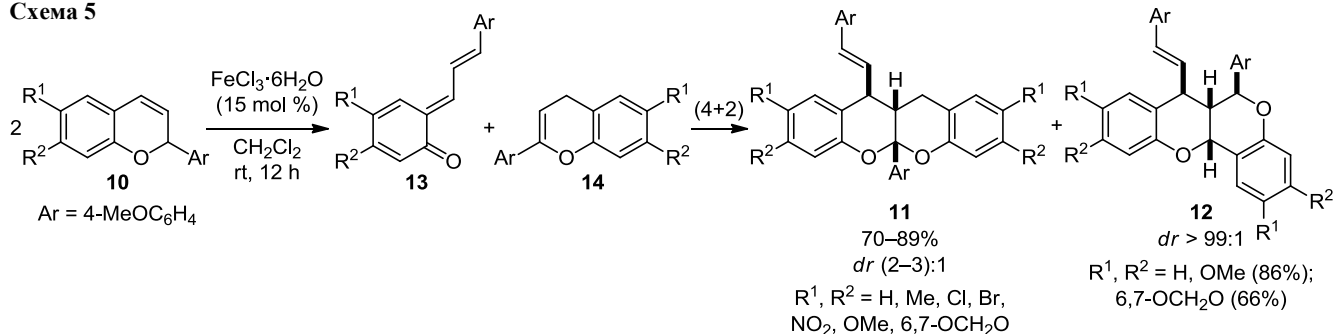
Нагревание 3-метоксикарбонил-4*H*-1,2-бензоксазина (**8**) с этоксиацетиленом приводит к образованию циклического ортоэфира **9** (схема 4). Данная реакция является единственным найденным в литературе примером циклоприсоединения между *o*-хинонметидом и соединением с тройной связью в роли диенофила.¹⁰

Схема 4



Гомодимеризация 2*H*-хроменов **10** является эффективным методом получения дигидрохромено[2,3-*b*]хроменов **11** и **12**, содержащих β -стирильный заместитель в γ -положении одного из дигидропирановых циклов. При использовании в качестве катализатора $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ основным региоизомером является продукт **11**, содержащий стирильный и арильный заместители в *цис*-положении по отношению друг к другу¹¹ (схема 5). К аналогичным результатам приводит реакция в присутствии кислотных гетерогенных катализаторов на основе металлоорганических каркасов, содержащих сульфогруппы (условия реакции: MIL-101- SO_3H или UiO-66- ArSO_3H , CH_2Cl_2 , комнатная температура, 2–3 ч).¹² Механизм реакции включает электроциклическое раскрытие 2*H*-пиранового цикла с образованием *o*-хинонметида **13**, изомеризацию 2*H*-хромена **10** в 4*H*-хромен **14** через гидридный сдвиг и реакцию Дильса–Альдера между *o*-хинонметидом **13** и 4*H*-хроменом **14**. При

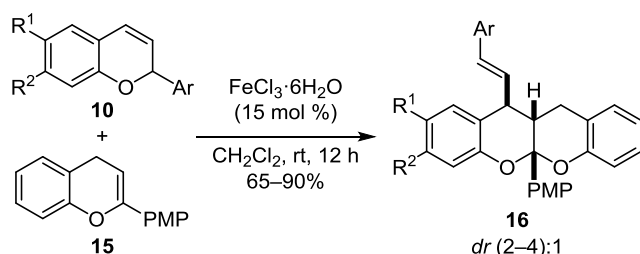
Схема 5



этом если заместитель R^2 в 2*H*-хромене является электронодонорной группой, то циклоприсоединение протекает быстрее гидридного сдвига и основными продуктами оказываются региоизомерные 6а,12а-дигидро-6*H*,7*H*-хромено[4,3-*b*]хромены **12** как продукты (4+2)-циклоприсоединения *o*-хинонметидов **13** к исходным 2*H*-хроменам **10** (схема 5). В данную реакцию также могут быть введены 2-арил-4*H*-хромены и предварительно полученные стабильные *o*-хинонметиды. Интересно отметить, что при использовании в качестве кислотного катализатора HCl , $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ или AcOH были выделены только дигидрохромено[2,3-*b*]хромены **11** с *транс*-расположением заместителей в дигидропирановом цикле.¹³

Использование заранее полученного 2-(4-метоксифенил)-4*H*-хромена (**15**) обеспечивает доступ к дигидрохромено[2,3-*b*]хроменам **16**, несимметрично замещенным в бензольных циклах¹¹ (схема 6).

Схема 6



$\text{Ar} = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 3,4\text{-(OCH}_2\text{O)C}_6\text{H}_3$; $\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{H, Cl, Br, Me, OMe, NO}_2, 6,7\text{-OCH}_2\text{O, OC(O)NMe}_2$; PMP = $4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$

При взаимодействии 1*H*-бензо[*f*]хроменов и 2-арил-4*H*-хроменов с основаниями Манниха нафталинового и карболинового ряда в кипящей AcOH в результате реакции Дильса–Альдера с обращенными электронными требованиями получена серия конденсированных дигидрохромено[2,3-*b*]хроменов **17–20**¹⁴ (схема 7).

Кислотно-катализируемая внутримолекулярная кетализация

Циклодегидратация кетодиолов является одним из эффективных подходов к получению циклических кеталей. Использование в данной реакции субстратов, содержащих в своей структуре фрагмент α, α -бис-(2-гидроксibenзил)кетона, обеспечивает доступ к дигидрохромено[2,3-*b*]хроменам. Так, при взаимодействии салициловых альдегидов и Me_2CO или ацето-

Схема 9

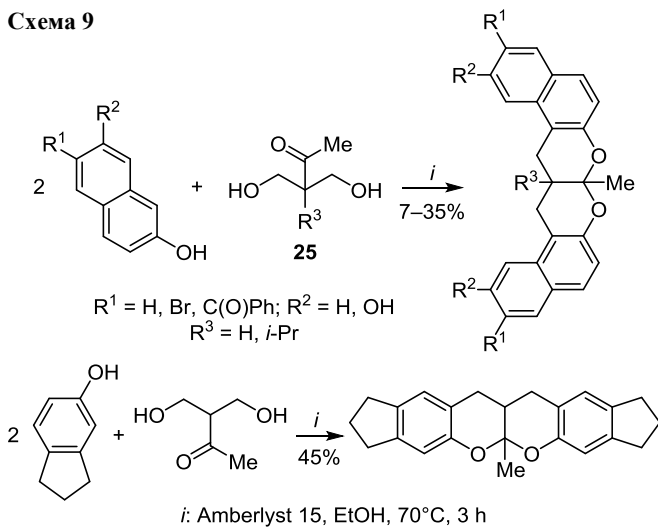


Схема 10

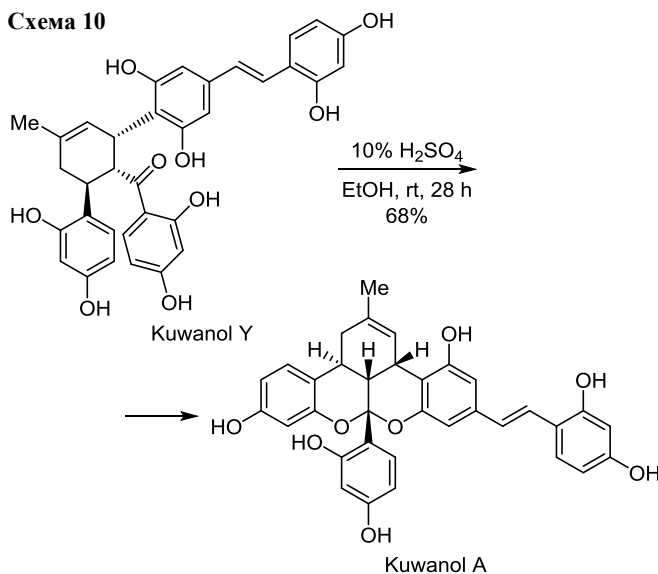
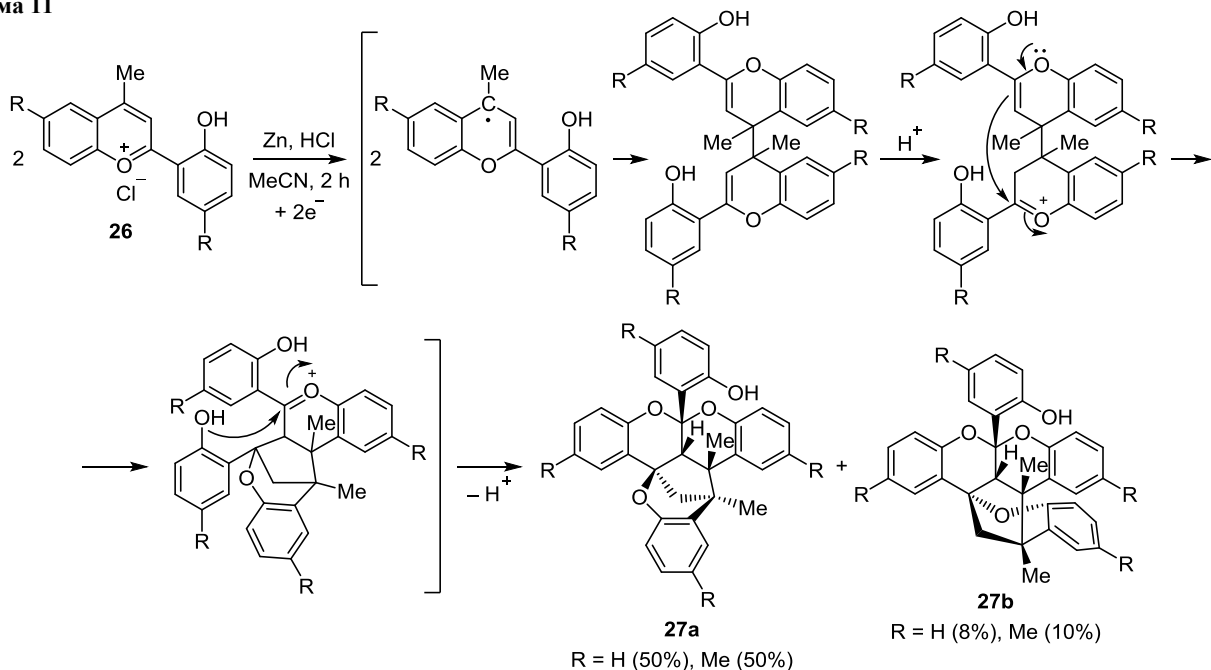


Схема 11



Кислотно-катализируемая циклизация ацилфенолов использовалась как ключевая стадия в синтезе ряда природных бифлавоноидов, например куванола А (kuwanol A) из куванола Y. Реакцию проводят в EtOH в присутствии H₂SO₄¹⁸ (схема 10) или в водном MeOH в присутствии PdCl₂.¹⁹

Восстановительная димеризация солей бензопирилия

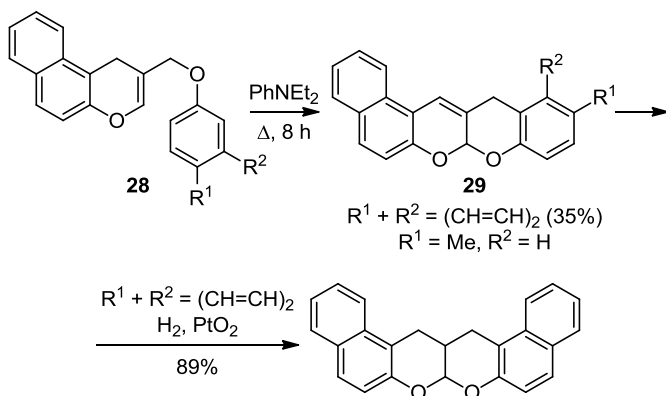
Восстановление хлоридов 2-(2-гидроксиарил)-4-метил-1-бензопирилия **26** действием Zn в HCl в среде MeCN приводит к смеси диастереомерных полиядерных продуктов **27a,b**, содержащих в своей структуре бензоксепиновый фрагмент наряду с двумя бензопирановыми циклами. Реакция включает восстановительную димеризацию соли пирилия и дальнейшую циклизацию с участием оксокарбониевых ионов,²⁰ как показано на схеме 11.

Аналогичного типа превращение было осуществлено под действием Zn и 4 M HCl в EtOH при 20°C за 72 ч (выходы продуктов 68–69%) и при каталитическом гидрировании (условия реакции: H₂ (1 атм), 5% Pd/C, MeOH, 20°C, 30–40 мин, выходы продуктов 70–73%).²¹

Окислительная перегруппировка Кляйзена

Нагревание 2-(арилоксиметил)-1*H*-бензо[*f*]хроменов **28** в кипящем *N,N*-диэтиланилине приводит к образованию неклассических продуктов перегруппировки Кляйзена – 7*aH*,13*H*-бензо[*f*]хромено[2,3-*b*]хроменов **29**, при этом процесс сопровождается также дегидрированием. Авторы работы²² никак не объясняют механизм образования продуктов **29**, только констатируют факт протекания аномальной перегруппировки Кляйзена. Поиск подобных превращений в литературе также не дал результатов. Двойная связь в одном из продуктов

Схема 12

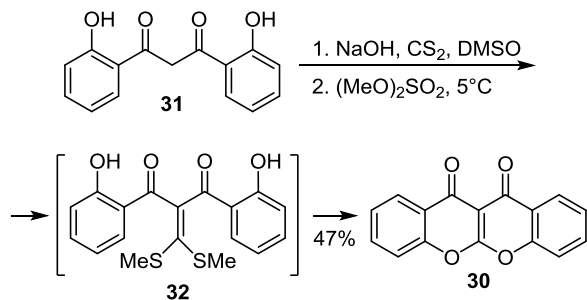


29 ($R^1 + R^2 = (CH=CH)_2$) далее была восстановлена при каталитическом гидрировании (схема 12).

Синтез через промежуточное образование дитиоацетала кетена

В литературе описан единственный пример получения 11*H*,12*H*-хромено[2,3-*b*]хромен-11,12-диона (**30**) из бис(2-гидроксibenzoил)метана (**31**) и CS_2 в щелочной среде с последующим метилированием диметилсульфатом. В условиях реакции промежуточно образующийся дитиоацеталь кетена **32** подвергается самопроизвольной гетероциклизации²³ (схема 13).

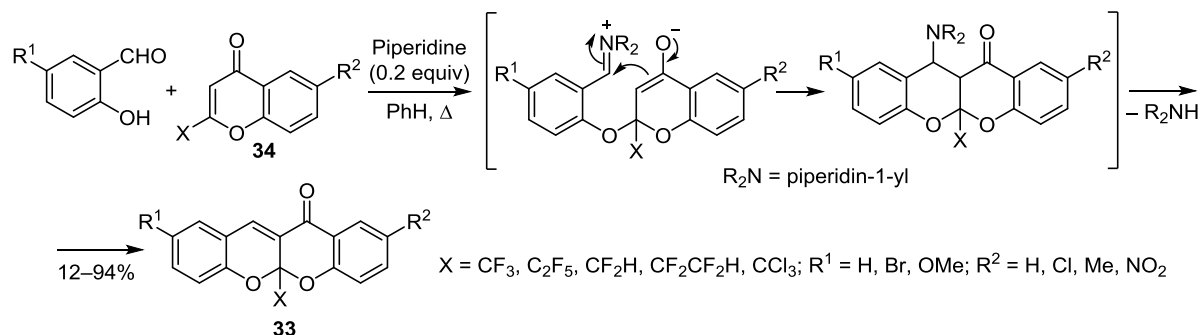
Схема 13



Синтезы на основе хромонов

Большая серия полигалоалкилзамещенных 5*aH*,11*H*-хромено[2,3-*b*]хромен-11-онов **33** была синтезирована из салициловых альдегидов и хромонов **34** (схема 14). Наилучшие результаты были получены при прове-

Схема 14



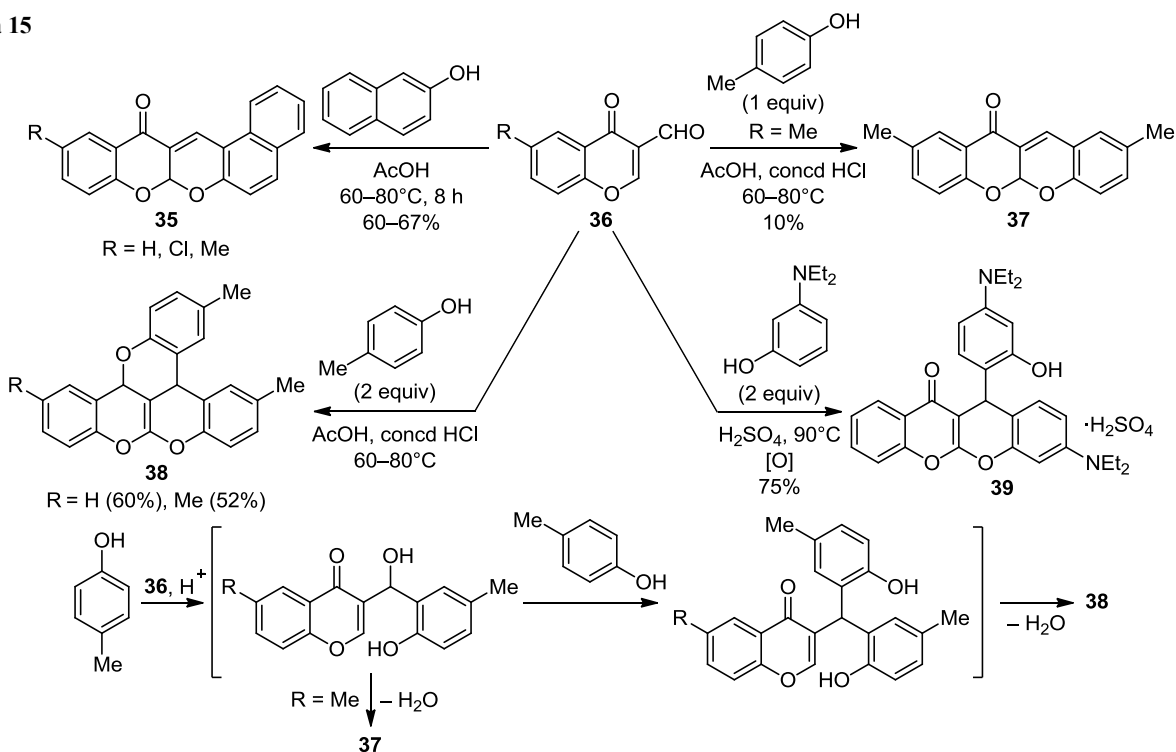
дении реакции в PhMe или PhH в присутствии пиперидина или морфолина в качестве катализатора. Механизм превращения включает окса-реакцию Михаэля с участием фенолят-иона, образующегося при депротонировании салицилового альдегида, и активированной двойной связи хромона **34** с последующей внутримолекулярной реакцией Манниха между енолят-анионом и иминиевым катионом, генерируемым *in situ* из альдегида и пиперидина. Наличие акцепторной полигалоалкильной группы увеличивает электрофильность хромона **34** и облегчает сопряженное присоединение.²⁴

Циклические ацетали хромено[2,3-*b*]хроменого типа **35** были синтезированы в результате конденсации 2-нафтола и 3-формилхромона **36** в кислой среде.²⁵ В случае *n*-крезола природа продукта зависит от соотношения реагентов. При использовании 1 экв. *n*-крезола образуется 5*aH*,11*H*-хромено[2,3-*b*]хромен-11-он **37**. Добавление к 3-формилхромонам **36** 2 экв. *n*-крезола приводит к гексациклическим продуктам **38** в результате двукратного электрофильного замещения и последующей двойной циклизации с участием фенольных гидроксильных групп, карбонильного и α -углеродного атомов.²⁶ При введении в реакцию с 3-формилхромоном **36** 2 экв. 3-(диэтиламино)фенола был выделен соответствующий 11*H*,12*H*-хромено[2,3-*b*]хромен-11-он **39** (схема 15). Легкость протекания окислительного дегидрирования, по-видимому, объясняется образованием длинной цепи сопряжения.²⁷

Таким образом, методы синтеза хромено[2,3-*b*]хромонов крайне немногочисленны. Бис-аннелирование синтетических эквивалентов алкинов и *o*-хинонметидов, их (4+2)-циклоприсоединение к 4*H*-хроменам, а также циклоконденсация субстратов, содержащих фенольные гидроксильные и карбонильные группы, являются основными подходами к получению хромено[2,3-*b*]хромонов, при этом, благодаря широкому спектру возможных предшественников *o*-хинонметидов и диенофилов, подход, основанный на реакции Дильса–Альдера, представляется наиболее перспективным. Остальные методы синтеза представлены в литературе лишь единичными примерами.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 19-03-01024).

Схема 15



Список литературы

- Kuk, E. B.; Jo, A. R.; Oh, S. I.; Sohn, H. S.; Seong, S. H.; Roy, A.; Choi, J. S.; Jung, H. A. *Arch. Pharm. Res.* **2017**, *40*, 338.
- Ha, M. T.; Seong, S. H.; Nguyen, T. D.; Cho, W.-K.; Ah, K. J.; Ma, J. Y.; Woo, M. H.; Choi, J. S.; Min, B. S. *Phytochemistry* **2018**, *155*, 114.
- (a) Hong, S.; Kwon, J.; Kim, D.-W.; Lee, H. J.; Lee, D.; Mar, W. *Phytother. Res.* **2017**, *31*, 321. (b) Shim, S.-Y.; Sung, S. H.; Lee, M. *Int. Immunopharmacol.* **2018**, *58*, 117.
- Salae, A.-W.; Chairerk, O.; Sukkoet, P.; Chairat, T.; Prawat, U.; Tuntiwachwuttikul, P.; Chalermglin, P.; Ruchirawat, S. *Phytochemistry* **2017**, *135*, 135.
- Osyenin, V. A.; Osipov, D. V.; Demidov, M. R.; Krasnikov, P. E.; Klimochkin, Yu. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, *53*, 1310. [Химия гетероцикл. соединений **2017**, *53*, 1310.]
- Von Strandtmann, M.; Cohen, M. P.; Shavel, J., Jr. US Patent 3752830.
- Balasubramanian, K. K.; Selvaraj, S. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3726.
- (a) Osyanin, V. A.; Osipov, D. V.; Borisov, D. D.; Klimochkin, Yu. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, *49*, 683. [Химия гетероцикл. соединений **2013**, 732.] (b) Osyanin, V. A.; Osipov, D. V.; Klimochkin, Yu. N. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 5612. (c) Осянин, В. А. Дисс. докт. хим. наук; Самара, 2014. <http://d21221705.samgtu.ru/sites/d21221705.samgtu.ru/files/osyaninv.pdf>
- Dotsenko, V. V.; Krivokolysko, S. G.; Semenova, A. M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, *54*, 989. [Химия гетероцикл. соединений **2018**, *54*, 989.]
- Sugimoto, H.; Nakamura, S.; Ohwada, T. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 669.
- Luan, Y.; Sun, H.; Schaus, S. E. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6480.
- (a) Du, X.; Li, X.; Tang, H.; Wang, W.; Ramella, D.; Luan, Y. *New J. Chem.* **2018**, *42*, 12722. (b) Miao, Z.; Zhou, Z.; Tang, H.; Yu, M.; Ramella, D.; Du, X.; Luan, Y. *Catal. Sci. Technol.* **2018**, *8*, 3406.
- (a) Devakaram, R.; Black, D. StC.; Kumar, N. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3636. (b) Devakaram, R.; Black, D. StC.; Choomuenwai, V.; Davis, R. A.; Kumar, N. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 1527.
- Osyenin, V. A.; Osipov, D. V.; Demidov, M. R.; Klimochkin, Yu. N. In *Book of Abstracts of Markovnikov Congress on Organic Chemistry*, Moscow–Kazan, 2019, p. 179.
- Wang, F.; Qu, M.; Lu, X.; Chen, F.; Chen, F.; Shi, M. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 6259.
- Wang, F.; Qu, M.; Chen, F.; Li, S.; Shi, M. CN Patent 103044438 A.
- (a) Talinli, N.; Akar, A.; Aydogan, A. C. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3505. (b) Odabas, Z.; Talinli, N. *Heterocycl. Commun.* **2000**, *6*, 437.
- Gao, L.; Han, J.; Lei, X. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 360.
- (a) Fukai, T.; Hano, Y.; Hirakura, K.; Nomura, T.; Uzawa, J.; Fukushima, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 3195. (b) Hano, Y.; Kohno, H.; Itoh, M.; Nomura, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 5294. (c) Hano, Y.; Fukai, T.; Kohno, H.; Hirakura, K.; Nomura, T.; Uzawa, J. *Heterocycles* **1984**, *22*, 2729. (d) Hano, Y.; Nomura, T. *Heterocycles* **1985**, *23*, 2499. (e) Hano, Y.; Tsubura, H.; Nomura, T. *Heterocycles* **1986**, *24*, 2603. (f) Fukai, T.; Hano, Y.; Hirakura, K.; Nomura, T.; Uzawa, J.; Fukushima, K. *Heterocycles* **1984**, *22*, 473.
- Diab, B.; Jolibois, H.; Laude, B.; Golhen, S.; Ouahab, L.; Chambaudet, A. *Helv. Chim. Acta* **1999**, *82*, 779.
- Jolibois, H.; Vebrel, J.; Ouahab, L.; Boulitif, A.; Grandjean, D. *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 254.
- Selvaraj, S.; Sanjeevi Babu, K. G.; Balasubramanian, K. K.; Rajagopalan, K. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2509.
- Eiden, F.; Schweiger, H.-D. US Patent 3978081.
- Sosnovskikh, V. Ya.; Korotaev, V. Yu.; Chizhov, D. L.; Kutyashev, I. B.; Yachevskii, D. S.; Kazheva, O. N.; Dyachenko, O. A.; Charushin, V. N. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4538.
- Panja, S. K.; Maiti, S.; Bandyopadhyay, C. *J. Chem. Res.* **2009**, 692.
- Bandyopadhyay, C.; Sur, K. R. *Indian J. Chem.* **2000**, *39B*, 137.
- Harnisch, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1972**, *765*, 8.