



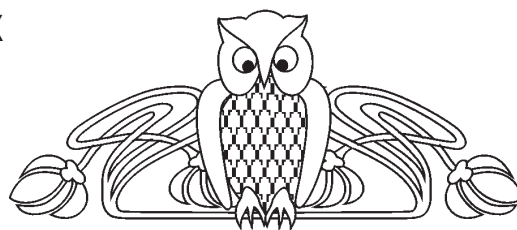
19. Farquharson S., Gift A., Shende Ch., Inscore F., Ordway B., Farquharson C., Murren J. Surface-enhanced Raman spectral measurements of 5-fluorouracil in saliva // *Molecules*. 2008. Vol. 13. P. 2608–2627.
20. Du Jingjing, Jing Chuanyong. Preparation of thiol modified Fe₃O₄ and Ag Magnetic SERS probe for PAHs detection and identification // *J. Phys. Chem. C*. 2011. Vol. 115, № 36. P. 17829–17835.
21. Balakrishnan Karthikeyan. SERS of 7-azaindole adsorbed on Ag doped sol-gel film and Ag sol: a comparative investigation // *J. Sol-Gel Sci. Technol*. 2008. Vol. 45. P. 79–82.
22. Leyton P., Sanchez-Cortez S., Carcia-Ramos J. V., Domingo C., Campos-Vallette M., Saitz C., Clavijo R. E. Selective molecular recognition of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) on calix[4]arene-functionalized Ag nanoparticles by surface-enhanced Raman scattering // *J. Phys. Chem. B*. 2004. Vol. 108, № 45. P. 17484–17490.
23. Shende Ch., Inscore F., Sengupta A., Stuart J., Farquharson S. Rapid extraction and detection of trace Chlorpyrifos-methyl in orange juice by surface-enhanced Raman spectroscopy // *Sens. Instrumen. Food Qual*. 2010. Vol. 4. P. 101–107.
24. Wen-Chi Lin, Lu-Shing Liao, Yi-Hui Chen, Hung-Chun Chang, Din Ping Tsai, Hai-Pang Chiang. Size dependence of nanoparticle-SERS enhancement from silver film over nanosphere (AgFON) substrate // *Plasmonics*. 2011. Vol. 6. P. 201–206.

УДК 547.822.1+544.18

РЕАКЦИЯ МАННИХА В РЯДУ ЗАМЕЩЕННЫХ 4-ГИДРОКСИ-2Н-(ПИРОН)ХРОМЕН-2-ОНОВ

Д. Н. Кумаргалиева, О. В. Федотова, О. А. Мажукина

Саратовский государственный университет
E-mail: kumargalieva.diana@yandex.ru



Впервые получены основания Манниха – 4-гидрокси-3-диметиламинометил-6-метилпиран-2-он, -2Н-хромен-2-он, -3-оксо-1,3-дифенилпропилхромен-2-он солянокислые, 4-гидрокси-3-(2-пиперидометил-3-оксо-1,3-дифенилпропил)хромен-2-он, – удобные субстраты для синтеза гетероспиранов. Найдено, что в условиях реакции Манниха в присутствии минеральных кислот возникает 3,3'-метилден-бис-(4-гидрокси-2Н-хромен-2-он), известный как медицинский препарат дикумарол антикоагулянтного действия.
Ключевые слова: реакция Манниха, аминометилирование, пиран-2-он, хромен-2-он, дикумарол.

The Mannich Reaction in a Number of Substituted 4-hydroxy-2H-(pyron)chromen-2-ones

D. N. Kumargalieva, O. V. Fedotova, O. A. Mazhukina

First obtained the Mannich basen – 4-hydroxy-3-dimethylaminomethyl-6-methylpiran-2-one, -2H-chromen-2-one, -3-oxo-1,3-diphenylpropylchromen-2-one muriatic, 4-hydroxy-3-(2-piperidomethyl-3-oxo-1,3-diphenylpropyl)chromen-2-one – comfortable substrate for the synthesis of heterospirans. It is found that in the conditions of the Mannich reaction in the presence of mineral acids occurs 3,3'-methylenebis-(4-hydroxy-2H-chromen-2-one), known as medicine dicumarol anticoagulant action.

Key words: Mannich reaction, aminometylation, pyran-2-one, chromen-2-one, dicumarol.

Реакция Манниха занимает важное место в органическом синтезе [1–3], так как относится к типу химических превращений, которые позволяют одновременно с образованием новой

углерод-углеродной связи вводить в структуру соединения функциональные группы. Непосредственно сами основания Манниха, полученные из кетонов и альдегидов, используются как предшественники енонов, содержащих кратную связь и карбонильную группу, которые, в свою очередь, посредством реакции Дильса–Альдера могут быть превращены в биологически активные спироциклические соединения. Это определяет высокую практическую значимость исследований в данном направлении.

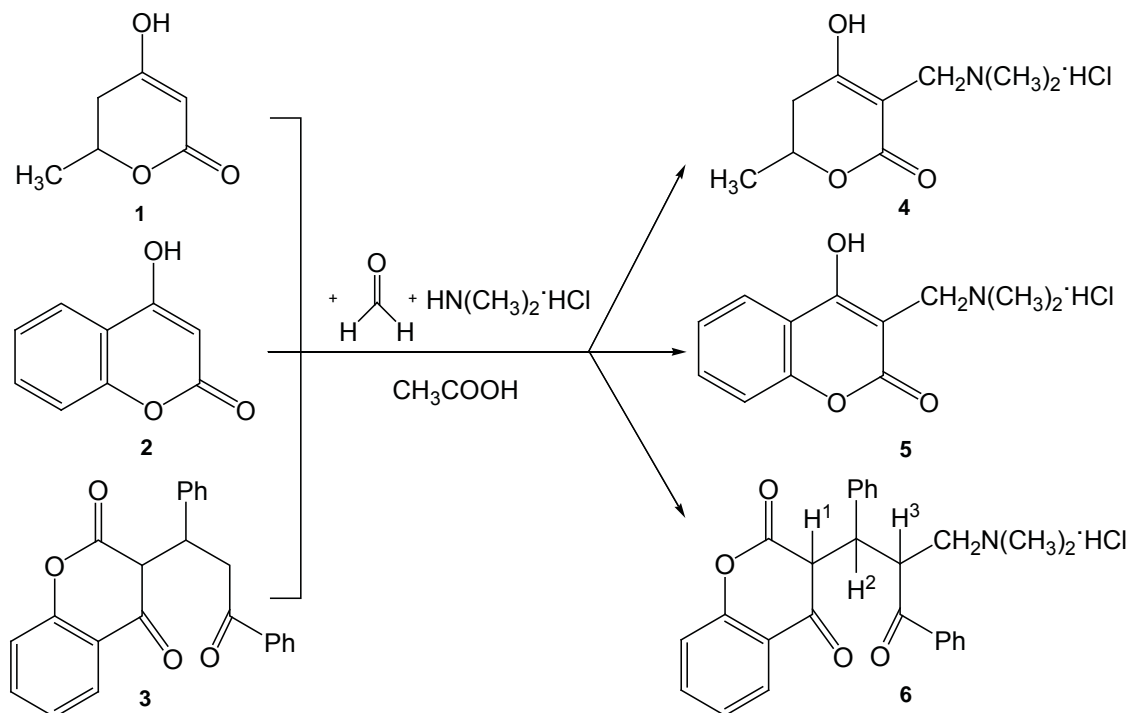
Введение в реакцию Манниха замещенных 4-гидрокси-2Н-(пирон)хромен-2-онов представлялось перспективным, учитывая их высокий фармакологический и химический потенциал, обусловленный наличием как кетонной, так и лактонной карбонильных групп, гетероциклической системы, способной к рециклизации. Продукты такого взаимодействия могут приводить к гетеросистемам, сочетающим в себе свойства как оснований Манниха, так и (пирон)хромен-2-онового фрагмента.

Нами впервые проведена реакция Манниха с использованием в качестве субстратов 4-гидрокси-6-метилпиран-2-она (1) и его бензанелированных аналогов: 4-гидроксихромен-2-она (2) и 4-гидрокси-3-(3-оксо-1,3-дифенилпропил)хромен-2-она (3). При кипячении их в уксусной



кислоте в присутствии параформа и диметил-амина солянокислого получены соответствующие

гидрохлориды оснований Манниха с выходом 10, 51 и 86 % соответственно.



Строение вновь синтезированных продуктов подтверждено данными ИК и ЯМР ¹H спектроскопии (таблица).

Установлено, что бензаннелирование не оказывает влияние на характер превращения пиранонового фрагмента в условиях реакции

Манниха для соединений 1, 2. Принимая во внимание выходы полученных гидрохлоридов основания Манниха, сделан вывод о большей активности метиленового фрагмента в алифатической части трикетона 3, вовлекаемого в аминотетирование.

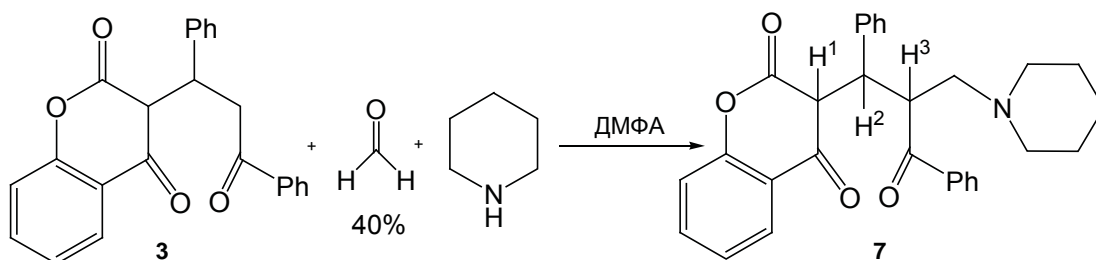
Спектральные характеристики соединений 4–6

№	ИК (ν, см ⁻¹)	ЯМР ¹ H (δ, м.д.)
4	1720–1700 (C=O, лакт.) 3020–2880 (аминогр.) 3590–3300 (ОН) 1458–1380 (CH ₃) 1650 (C=C)	–
5	1710 (C=O, лакт.) 2815–2700 (CH ₃ -N, CH ₂ -N) 3250–2840 (аминогр.) 3750–3460 (ОН)	3,84 (с., 6H, CH ₃) 2,72 (с., 2H, CH ₂) 2,17 (с., 1H, NH) 11,01 (с., 1H, ОН) 7,34-8,01 (м., 4H, Ar)
6	1715–1706 (C=O, лакт.) 1684–1679 (C=O) 2948–2932 (CH ₂) 3046–3014 (аминогр.)	2,50 (с., 6H, CH ₃) 4,02 (с., 2H, CH ₂) 5,36 (д., 1H, H ¹ ; J=4 Гц) 5,04 (т., 1H, H ² ; J=3,4 Гц) 4,91 (т., 1H, H ³ ; J=5 Гц) 2,09 (с., 1H, NH) 7,18-8,01 (м., 14H, H _{аром})



Изменение условий реакции – замена параформа на формалин в присутствии пиперидина в избытке диметилформаида, как растворителя, и перемешивание при комнатной температуре

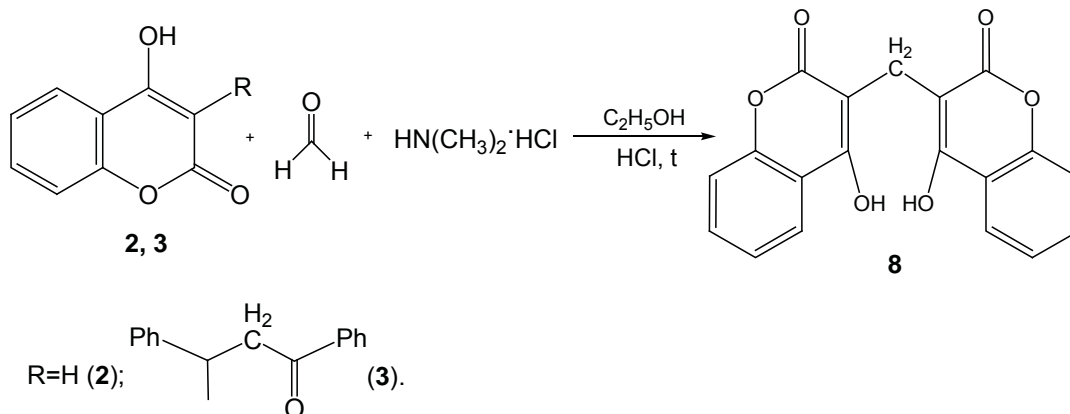
позволяет переходить к 4-гидрокси-3-(2-пиперидометил-3-оксо-1,3-дифенилпропил)хромен-2-ону (7) на основе 4-гидрокси-3-(3-оксо-1,3-дифенилпропил)хромен-2-она (3):



В ЯМР ^1H спектре данного продукта дублет магнитно эквивалентных протонов CH_2 -группы отмечен при 3.11 м.д. ($J = 4$ Гц). Дублет протона H^1 находится в области 4.56 м.д. ($J = 3.8$ Гц), триплет протона H^2 проявляется при 4.69 м.д. ($J = 14.8$ Гц), триплет протона H^3 – 3.91 м.д. ($J = 6.2$ Гц). Мультиплеты алифатических и ароматических протонов найдены в области

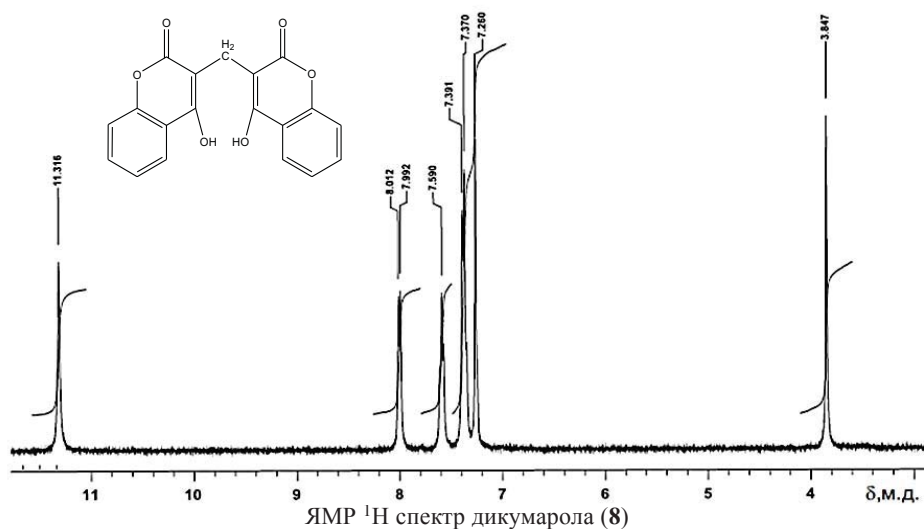
1.25–2.17 м.д. и 6.78–8.20 м.д. соответственно.

В условиях реакции Манниха в присутствии хлороводородной кислоты возникает метиленбисхроменон 8, известный как медицинский препарат антикоагулянтного действия – дикумарол, который применяется при инфаркте, тромбозе и других заболеваниях, связанных с необходимостью снижения свертываемости крови [4].



Продукт выделен в диенольной форме, о чем свидетельствует синглет гидроксильной группы, найденный в области 11.32 м.д. ЯМР ^1H спектра (рисунок), вследствие симметричности

строения соединения 8. Исходя из полученного результата, сделан вывод, что третичный амин не участвует в данном процессе. Реакция идет по механизму дикетонной конденсации.

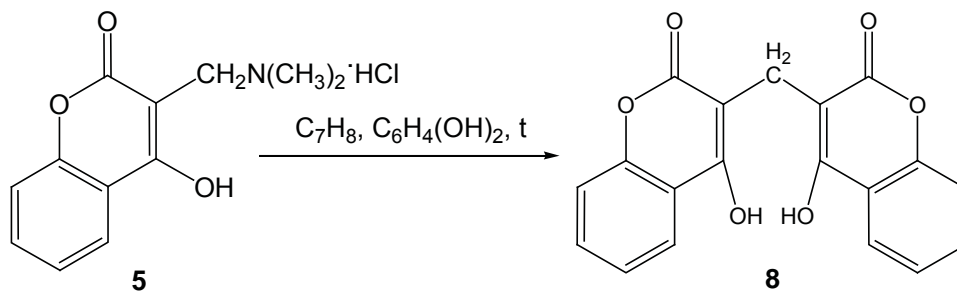




Субстрат **3**, вероятно, в выбранных условиях предварительно претерпевает ретропревращение.

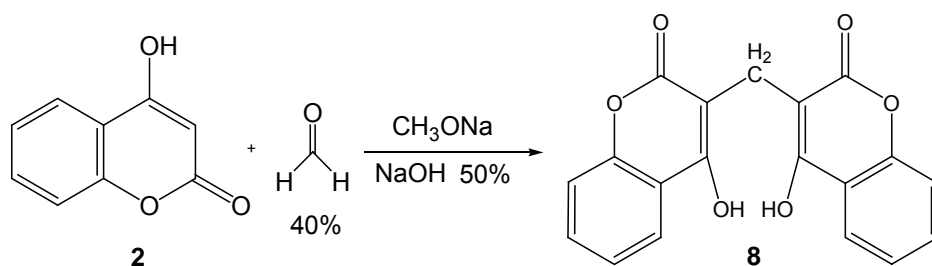
Учитывая, что основания Манниха способны к дезаминированию с образованием метиленкетонов и димеризации в спиросоединения [5–7], а также вероятность образования

последнего при непосредственном воздействии формальдегида (и его водного раствора, формалина) [8] нами осуществлено кипячение соли Манниха **5** в толуоле в присутствии каталитического количества гидрохинона, результатом чего явилось выделение дикумарола **8** с выходом 12%:



На первом этапе реакции происходит дезаминирование соли, чему способствует высокая температура процесса [9]. Далее взаимодействие идет по механизму дикетонной конденсации. Spirocyclic product in these conditions cannot be obtained.

Взаимодействие 4-гидроксихромен-2-она (**2**) с формалином в среде метилата натрия в присутствии каталитического количества 50% раствора щелочи также приводит к дикумаролу **8** с выходом 90%:



Ввиду количественного выхода продукта предлагаемая методика может быть использована в практических целях.

Экспериментальная часть

ИК спектры записывались на ИК Фурье-спектрометре ФСМ 1201 в таблетках KBr.

ЯМР 1H спектры получены на спектрометре Varian 400 (400 МГц, $CDCl_3$). Внутренний стандарт – тетраметилсилан.

Аминотилирование соединений **1**, **2**, **3**

А) 0.5 г 4-гидрокси-6-метилпиран-2-она (**1**), 0.47 г параформа, 0.74 г диметиламина солянокислого и 20 мл ледяной уксусной кислоты нагревают в колбе с обратным холодильником. Контроль за реакцией осуществляется по ТСХ. Смесь разбавляют водой. Кристаллы из воды экстрагируют эфиром. Эфирный слой отделяют и сушат в вакууме. Выход 4-гидрокси-3-диметиламинометил-6-метилпиран-2-она солянокислого (**4**) 0.07 г (10%), Т. пл. 240–241 °С.

Найдено %: С 48,32; Н 7,03; N 5,98; Cl 16,14. Вычислено %: С 48,76; Н 7,27; N 6,32; Cl 15,99.

Б) Аналогично получают 4-гидрокси-3-диметиламинометил-2Н-хромен-2-он солянокислый (**5**) при нагревании 0.5 г 4-гидрокси-2Н-хромен-2-она (**2**), 0.37 г параформа и 0.61 г диметиламина солянокислого в 20 мл ледяной уксусной кислоты. Выход 0.4 г (51%), Т. пл. 221–222 °С. Найдено %: С 56,71; Н 5,08; N 5,38; Cl 13,33. Вычислено %: С 56,37; Н 5,52; N 5,48; Cl 13,77.

В) По этой же методике синтезируют 4-гидрокси-3-(2-диметиламинометил-3-оксо-1,3-дифенилпропил)хромен-2-он солянокислый (**6**) взаимодействием 0.2 г 4-гидрокси-3-(3-оксо-1,3-дифенилпропил)хромен-2-она (**3**), 0.06 г параформа и 0.1 г диметиламина солянокислого в 20 мл ледяной уксусной кислоты. Выход 0.2 г (86%), Т. пл. 173–174 °С. Найдено %: С 71,80; Н 6,03; N 3,09; Cl 7,18. Вычислено %: С 71,76; Н 5,76; N 3,10; Cl 7,66.



Г) В плоскодонную колбу объемом 100 мл помещают 0.2 г 4-гидрокси-3-(3-оксо-1,3-дифенилпропил)хромен-2-она (**3**), 0.6 мл формалина, 0.6 мл пиперидина и 10 мл ДМФА. Перемешивают на магнитной мешалке без нагревания. Контроль за реакцией осуществляется по ТСХ. Выпаривают ДМФА, кристаллы затирают в изопропиловом спирте. Выход 4-гидрокси-3-(2-пиперидометил-3-оксо-1,3-дифенилпропил)хромен-2-она (**7**) 0.19 г (82 %), Т. пл. 282–283 °С. Найдено %: С 76,73; Н 6,44; N 3,12. Вычислено %: С 77,09; Н 6,21; N 3,00.

Синтез 3,3'-метилден-бис-(4-гидрокси-2Н-хромен-2-она) (**8**)

А) 0.4 г 4-гидрокси-2Н-хромен-2-она (**2**), 0.16 г параформа, 0.25 г диметиламина солянокислого, 20 мл этилового спирта и 0.5 мл концентрированной соляной кислоты нагревают в колбе с обратным холодильником. Контроль за реакцией осуществляется по ТСХ. Смесь разбавляют водой. Кристаллы из воды экстрагируют эфиром. Эфирный слой отделяют и сушат в вакууме. Выход 0.27 г (32%). Т. пл. 283–284 °С. Найдено %: С 67,67; Н 3,99. Вычислено %: С 67,86; Н 3,60. ИК (ν , см^{-1}): 1687–1615 (C=O, лакт.), 3097–2904 (ОН). ЯМР ^1H (δ , м.д.): 3.85 (с, 2H, CH_2), 11.32 (с, 2H, ОН), 7.26–8.01 (м, 8H, $\text{H}_{\text{аром}}$).

Б) По этой же методике осуществляют взаимодействие 1 г 4-гидрокси-3-(3-оксо-1,3-дифенилпропил)хромен-2-она (**3**), 3 г параформа и 0.48 г диметиламина солянокислого. Выход 1.09 г (12%). Т. пл. 283–284 °С. Найдено %: С 68,37; Н 3,83. Вычислено %: С 67,86; Н 3,60. ИК (ν , см^{-1}): 1689–1617 (C=O, лакт.), 3083–2911 (ОН). ЯМР ^1H (δ , м.д.): 3.85 (с, 2H, CH_2), 11.32 (с, 2H, ОН), 7.26–8.01 (м, 8H, $\text{H}_{\text{аром}}$).

В) 0.15 г 4-гидрокси-3-диметиламинометил-2Н-хромен-2-она солянокислого (**5**), 3.5 мл толуола и 0.005 г гидрохинона кипятят в круглодонной колбе, снабженной воздушным холодильником. Контроль за реакцией осуществляется по ТСХ. Растворитель выпаривают, кристаллы затирают в гексане, затем сушат в вакууме. Выход 0.12 г (12 %). Т. пл. 283–284 °С. Найдено %: С 67,31; Н 4,08. Вычислено %: С 67,86; Н 3,60. ИК (ν ,

см^{-1}): 1690–1618 (C=O, лакт.), 3095–2908 (ОН). ЯМР ^1H (δ , м.д.): 3.85 (с, 2H, CH_2), 11.32 (с, 2H, ОН), 7.26–8.01 (м, 8H, $\text{H}_{\text{аром}}$).

Г) В плоскодонную колбу помещают 20 мл метилата натрия, 0.6 г 50%-ного раствора NaOH, 1 г 4-гидрокси-2Н-хромен-2-она (**2**) и 0.02 мл 40%-ного раствора формальдегида (формалина). Перемешивают на магнитной мешалке без нагревания. Контроль за реакцией осуществляется по ТСХ. Выпадает бесцветный творожистый осадок. Смесь нейтрализуют уксусной кислотой. Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают водой, сушат в вакууме. Выход 0.9 г (90 %). Т. пл. 283–284 °С. Найдено %: С 68,13; Н 4,01. Вычислено %: С 67,86; Н 3,60. ИК (ν , см^{-1}): 1708–1653 (C=O, лакт.), 3070–2923 (ОН). ЯМР ^1H (δ , м.д.): 3.85 (с, 2H, CH_2), 11.32 (с, 2H, ОН), 7.26–8.01 (м, 8H, $\text{H}_{\text{аром}}$).

Список литературы

1. Luo J., Wang H., Zhong F. Direct asymmetric Mannich reaction of phthalides // Chem. Commun. 2012. Vol. 48. P. 4707–4709.
2. Hao W., Jiang B. A new mild base-catalyzed Mannich reaction // Org. Biomol. Chem. 2009. Vol. 7. P. 1410–1414.
3. Kundu K., Nayak K. Camphor-10-sulfonic acid catalyzed direct one-pot three-component Mannich type reaction // RSC Adv. 2012. Vol. 2. P. 480–486.
4. Кудряшов Б. А., Ляпина Л. А., Зверева Е. Г. Сравнительное изучение свойств дикумарина и его соединений с гепарином // Вопр. мед. химии. 1985. Т. 31. С. 79.
5. Тиличенко М. Н., Павел Г. В. Реакция Манниха в ряду 1,5-дикетонов // Журн. орг. химии. 1968. № 4. С. 1420.
6. Тиличенко М. Н., Павел Г. В. Аминометилирование 1,5-дикетонов // ХГС. 1968. № 1. С. 484.
7. House H. O., Hortmann A. G. The Structure of 2,6-Dibenzalicyclohexanone Dimer // J. Org. Chem. 1961. Vol. 26, № 7. P. 2190–2194.
8. Петраков С. Н., Сорокин Н. Н., Федотова О. В., Харченко В. Г. Особенности конденсации формальдегида с тетралоном-1 и свойства продуктов реакции // Материалы конференции молодых ученых. М. : Изд-во Моск. ун-та, 1987. С. 79–82.
9. Тиличенко М. Н., Павел Г. В. α -Метен-1,5-дикетоны арилатифатического ряда // Журн. орг. химии. 1966. № 2. С. 2262.