



УДК 547.814.1

А. І. Кисіль, В. С. Москвіна, **А. В. Туров**, З. В. Войтенко,
член-кореспондент НАН України В. П. Хиля

Взаємодія метил-3-[(диметиламіно)метиліден]- 4-оксо-6-фторо-3,4-дигідро-2H-хроман-2-карбоксилату з ароматичними амінами

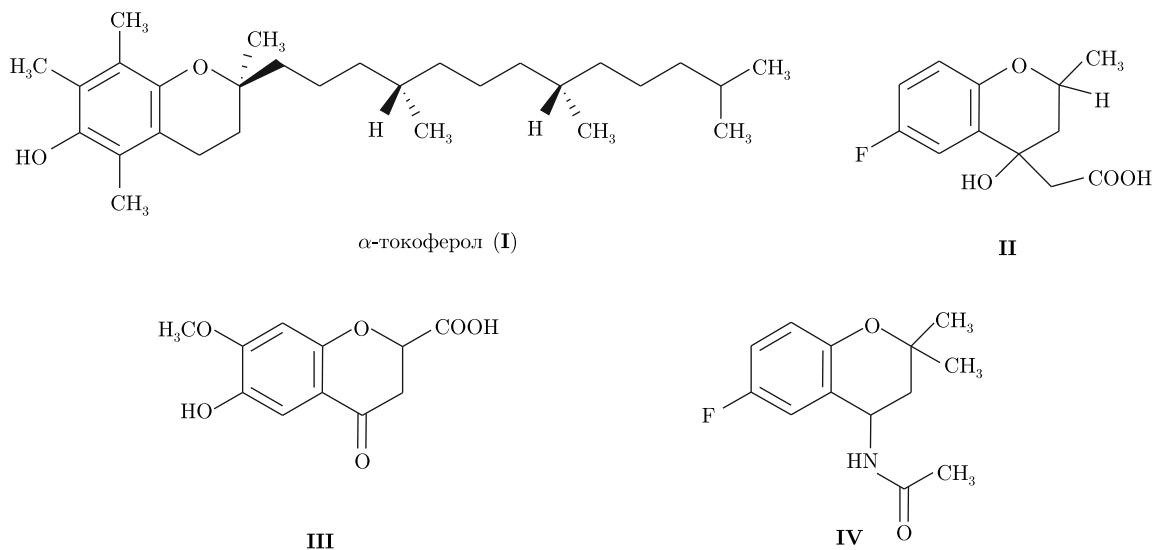
Запропоновано зручний та ефективний метод отримання метил-3-[(диметиламіно)метиліден]-4-оксо-6-фторо-3,4-дигідро-2H-хроман-2-карбоксилату. Досліджено взаємодію метил-3-[(диметиламіно)метиліден]-4-оксо-6-фторо-3,4-дигідро-2H-хроман-2-карбоксилату з ароматичними амінами. Показано, що отримані 3-(амінометилен)-4-оксо-6-фторохроман-2-карбоксилати в розчині існують у вигляді суміші Z/E-ізомерів відносно екзоциклічного подвійного зв'язку C=C. За допомогою методів ЯМР доведено, що визначальним фактором в ізомерному складі є сольватаційні ефекти і рівновагу можна легко зміщувати в бік одного з ізомерів.

Ключові слова: 3,4-дигідро-2H-хроман-4-он, диметилформамід диметилацеталю, вторинний амін, Z/E-ізомерія.

Хімічний дизайн біологічно активних сполук, у тому числі аналогів природних оксигеновмісних гетероциклів, здійснюється поєднанням в молекулі кількох фармакофорних фрагментів, що достатньо часто приводить до посилення відомої терапевтичної дії або виникненню нових видів активності.

Інтерес до похідних хроманів — важливих оксигеновмісних гетероциклів — обумовлений рядом факторів. Сполуки даного класу, що вилучені з рослинної сировини, володіють широким спектром біологічної активності та застосовуються в медичній практиці. Так, токоферолі (вітамін Е; сполука **I** — α -токоферол) є найбільш важливими та широко вивченими природними сполуками, проявляють антиоксидантні властивості, а нещодавні дослідження доводять захисну дію проти атеросклерозу та реперфузійної травми [1]. Синтетичні аналоги таких сполук також широко застосовуються як інгібітори альдозоредуктази (сполука **II**) [2], антиоксиданти (сполука **III**) [3], інгібітори секреції інсуліну (сполука **IV**) [4, 5]:

© А. І. Кисіль, В. С. Москвіна, А. В. Туров, З. В. Войтенко, В. П. Хиля, 2015

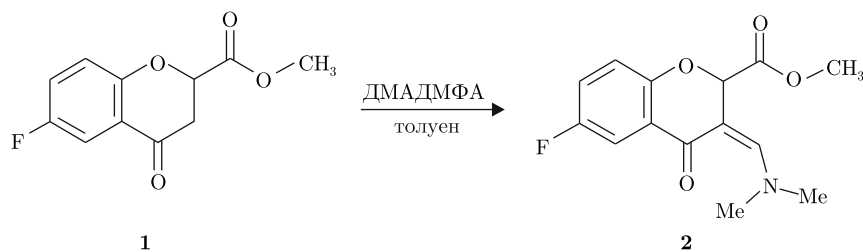


Висока реакційна здатність таких сполук робить їх привабливими об'єктами для синтетичної органічної хімії.

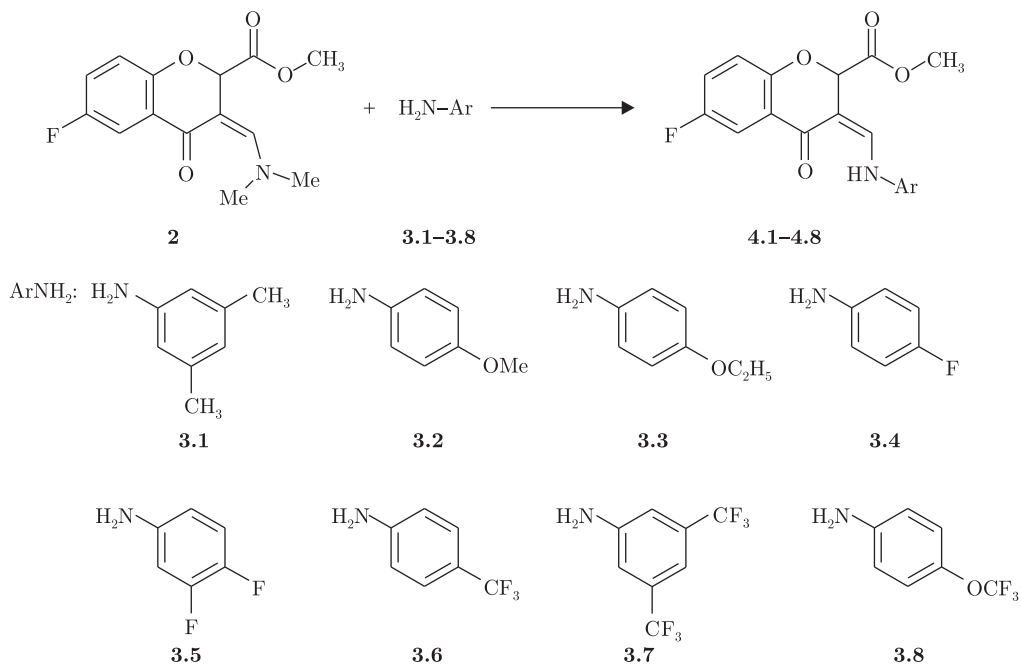
Мета роботи — розробка методу синтезу метил-3-[(диметиламіно)метиліден]-4-оксо-6-фторо-3,4-дигідро-2*H*-хроман-2-карбоксилату та дослідження його взаємодії з ароматичними амінами.

Раніше *N, N*-дизаміщені 3-амінометилєнхроман-4-они отримували взаємодією відповідних 3-гідроксиметилєнхроман-4-онів з диметиламіном [6, 7], діетиламіном [8], піролідіном [9, 10], піперидином [6], *N*-метиланіліном [6], а також дією вторинних амінів на хромановмісні адукти Моріта–Бейліса–Гілмана [11].

Нами [12] вперше синтезовано метил-3-[(диметиламіно)метиліден]-4-оксо-6-фторо-3,4-дигідро-2*H*-хроман-2-карбоксилат (**2**) взаємодією метил-4-оксо-6-фторо-3,4-дигідро-2*H*-хроман-2-карбоксилату (**1**) з диметилацеталем *N, N*-диметилформаміду (ДМАДМФА) у ДМФА (кип'ятіння 6 год, вихід 77%) та досліджена взаємодія з первинними та вторинними амінами. В даному випадку сполуку **2** отримували взаємодією сполуки **1** з ДМАДМФА при кип'ятінні реагентів у толуєні 3–3,5 год. Вихід 86% (схема 1):



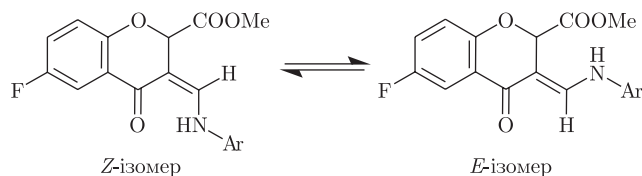
Висока реакційна здатність β -положення енамінокетонного фрагмента в сполуці **2** відносно *N*-нуклеofilів дозволила отримати широкий ряд 3-амінометилідєнхроманонів **4.1–4.8**. Взаємодія з ароматичними амінами **3.1–3.8** проходила впродовж 1,5–4 год і узгоджувалась з електрофільністю замісників у вихідних анілінах — реакція з анілінами **3.2, 3.3** завершувалась за 1,5 год, а з **3.4–3.8** — за 3–4 год (схема 2):



Для виділення отриманих сполук застосовували препаративну колонкову хроматографію.

Незважаючи на значний синтетичний та прикладний потенціал 3-амінометиліденхромонів, структурні особливості та ізомеризаційні перетворення таких сполук не досліджувались.

Із спектрів ^1H ЯМР сполук **4.1–4.8** випливає, що отримані сполуки в розчині ДМСО- d_6 існують в кетоенамінній формі у вигляді суміші *Z/E*-ізомерів відносно екзоциклічного подвійного зв'язку $\text{C}=\text{C}$ (схема 3):



Це видно з подвоєння ряду сигналів (1 на рис. 1). Співвідношення інтенсивностей сигналів ізомерів становить 1 : 0,3 і є практично сталим, не залежить від зміни температури та концентрації розчинів у ДМСО- d_6 . Ізомерія також спостерігається в спектрах на ядрах ^{19}F ЯМР. Особливо помітно розрізняються положення сигналів груп 3-(*CH*)*NH*Ar, 3-(*CH*)*NH*Ar та 2-(*H*)COOMe (табл. 1).

У найбільш слабкому полі — при 11,56–11,91 м. ч. спостерігається сигнал протона $-\text{NH}-$ у вигляді дублету з константою $J = 12,4\text{--}12,8$ Гц; при 7,42–8,19 м. ч. видно сигнал енамінового протона 3-*CH*- також у вигляді дублету з константою $J = 12,4\text{--}12,8$ Гц; протон 2-*H* у вигляді синглету спостерігається при 5,58–5,74 м. ч. Інші ароматичні протони дають сигнали в області 6,45–8,08 м. ч., аліфатичні протони — в області 1,41–3,67 м. ч.; мультиплетність сигналів відповідає наявним замісникам. Сигнали, які подвоюються, спостерігаються при 9,52–9,98 м. ч. з константою $J = 14,4\text{--}14,8$ Гц (3-(*CH*)*NH*Ar), 7,99–8,14 м. ч. з константою $J = 14,4\text{--}14,8$ Гц (3-(*CH*)*NH*Ar), 6,11–6,28 м. ч. (2-(*H*)COOMe). Нами встановлено, що істо-

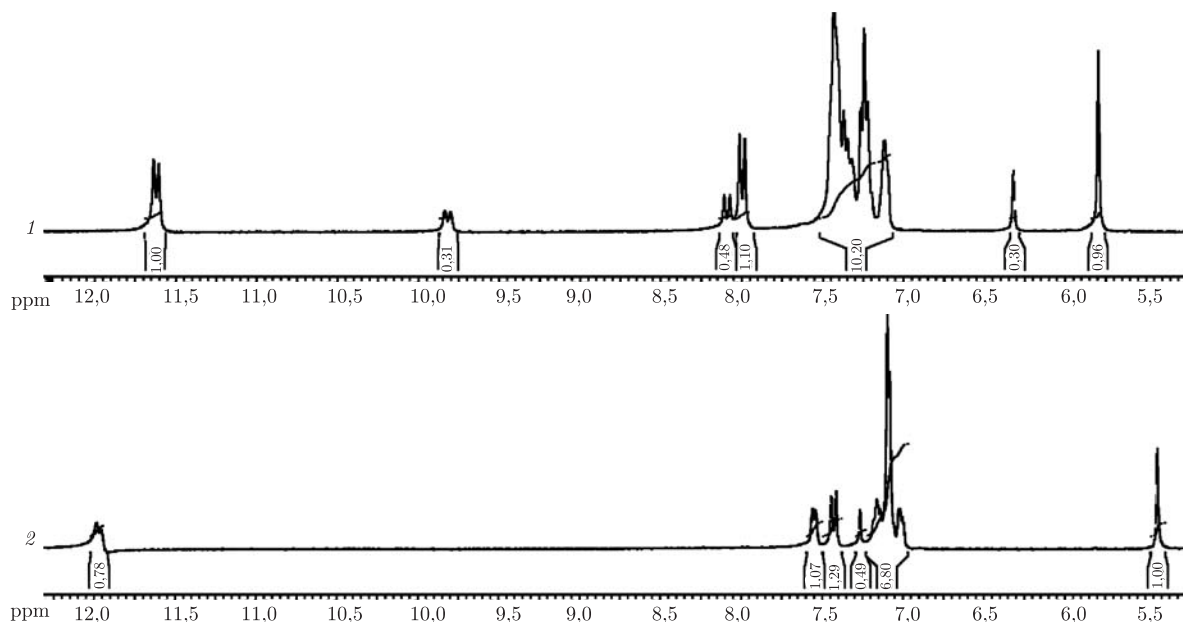


Рис. 1. ^1H ЯМР спектр сполуки **4.4** у ДМСО- d_6 (1), CDCl_3 (2)

тний вплив на ізомерний склад має природа розчинника. Так, у спектрах ^1H ЯМР сполук **4.1–4.8**, виміряних у CDCl_3 , присутній єдиний ізомер (див. 2 на рис. 1) — сигнал протона NH -групи в 3-(CH) NHAg проявляється у вигляді дублету в області 11,56–11,92 м. ч. з константою $J = 12,4\text{--}12,8$ Гц; сигнал CH протона 3-(CH) NHAg характеризується дублетом в області 7,44–8,22 м. ч. з константою $J = 12,4\text{--}12,6$ Гц; сигнал протона при 2-(H) COOMe знаходиться при 5,30–5,72 м. ч. (табл. 2).

Встановити геометричну будову ізомерів вдалося за допомогою експериментів з гомаядерного ефекту Оверхаузера (ЯЕО). При додатковому опроміненні синглету Н-2 при 5,42 м. ч. хроманового циклу (на прикладі сполуки **4.4**) спостерігається збільшення інтенсивності дублету олефінового протона, поглинаючого при 7,54 м. ч. Це свідчить про просторову близькість вказаних протонів, а отже, в даній ізомерній формі подвійний зв'язок має Z -конфігурацію. Також це підтверджується тим, що дублет сигналу NH даного ізомеру знаходиться в слабкому полі при 11,97 м. ч. внаслідок утворення міцного внутрішньомолекулярного водневого зв'язку з карбонільною групою хроманового циклу.

Таблиця 1. Хімічні зсуви E - й Z -ізомерів у спектрах ^1H ЯМР сполук **4.1–4.8** (ДМСО- d_6)

| Сполука | -NH-, м. ч., д, J , Гц | | 3-CH, м. ч., д, J , Гц | | 2-H, м. ч., с | |
|------------|--------------------------|-------------|--------------------------|-------------|---------------|------|
| | Z | E | Z | E | Z | E |
| 4.1 | 11,76 (12,4) | 9,56 (14,4) | 7,42 (12,4) | 8,12 (14,4) | 5,58 | 6,11 |
| 4.2 | 11,80 (12,6) | 9,63 (14,4) | 7,91 (12,6) | 8,05 (14,4) | 5,69 | 6,23 |
| 4.3 | 11,91 (12,4) | 9,52 (14,4) | 7,80 (12,4) | 8,03 (14,4) | 5,60 | 6,21 |
| 4.4 | 11,72 (12,8) | 9,75 (14,8) | 7,96 (12,8) | 8,08 (14,8) | 5,48 | 6,26 |
| 4.5 | 11,56 (12,4) | 9,75 (14,4) | 7,96 (12,4) | 7,99 (14,4) | 5,68 | 6,24 |
| 4.6 | 11,76 (12,4) | 9,75 (14,6) | 8,04 (12,4) | 8,14 (14,6) | 5,69 | 6,28 |
| 4.7 | 11,57 (12,4) | 9,98 (14,4) | 8,19 (12,4) | 8,32 (14,4) | 5,74 | 6,25 |
| 4.8 | 11,81 (12,4) | 9,62 (14,4) | 7,92 (12,4) | 8,12 (14,4) | 5,64 | 6,23 |

Нами розроблено простий та ефективний спосіб отримання різноманітних 3-амінометилден-4-оксо-6-фторо-3,4-дигідро-2*H*-хроман-2-карбоксилатів, інтерес до яких обумовлений потенційною біологічною активністю таких сполук та можливістю їх використання як доступних вихідних речовин у синтезі більш складних молекул.

Експериментальна частина. Контроль за проходженням реакції, чистотою та індивідуальністю синтезованих продуктів здійснювався методом ТШХ на пластинках Merck 60

Таблиця 2. Дані спектроскопії ^1H ЯМР сполук **4.1–4.8** (CDCl_3)

| Сполука | Хімічні зсуви, δ , м. ч. (J , Гц) | | | | | |
|------------|---|-------------------------------------|--|-------------|--------------------------|--|
| | NH (1H, д, $J = 12,4 - 12,8$ Гц) | CH (1H, д, $J = 12,4 - 12,8$ Гц) | Протони хроманового фрагмента | | | |
| | | | $\text{C}_6\text{H}_3\text{F}$ | H-2 (1H, с) | COOCH_3 (3H, с) | Ar |
| 4.1 | 11,86 | 7,44 | 7,07 (H-5, 1H, дд, $J = 8,0, J = 2,6$); 7,48 (H-7, 1H, тд, $J = 8,0, J = 2,8, J = 8,0$); 6,92 (H-8, 1H, дд, $J = 4,0, J = 8,0$) | 5,30 | 3,67 | 2,27 (6H, с, 2* CH_3); 6,65 (1H, с, CH); 6,69 (2H, с, CH) |
| 4.2 | 11,81 | 7,91 | 7,19 (H-5, 1H, дд, $J = 8,0, J = 2,6$); 7,41 (H-7, 1H, тд, $J = 8,0, J = 2,8, J = 8,0$); 7,01 (H-8, 1H, дд, $J = 4,0, J = 8,0$) | 5,66 | 3,62 | 3,77 (3H, с, CH_3O); 6,92 (2H, д, $J = 9,2, \text{CH}$); 7,25 (2H, д, $J = 9,2, \text{CH}$) |
| 4.3 | 11,92 | 7,81 | 7,15 (H-5, 1H, дд, $J = 8,0, J = 2,6$); 7,45 (H-7, 1H, тд, $J = 8,0, J = 2,8, J = 8,0$); 6,94 (H-8, 1H, дд, $J = 4,0, J = 8,0$) | 5,60 | 3,65 | 1,41 (3H, т, $J = 7,2, \text{CH}_3$); 4,01 (2H, м, CH_2); 6,86 (2H, д, $J = 9,2, \text{CH}$); 7,17(2H, д, $J = 9,2, \text{CH}$) |
| 4.4 | 11,97 | 7,54 | 7,11 (H-5, 1H, дд, $J = 8,4, J = 2,6$); 7,43 (H-7, 1H, тд, $J = 8,2, J = 2,8, J = 8,2$); 7,02 (H-8, 1H, дд, $J = 4,0, J = 8,2$) | 5,42 | 3,68 | 7,17 (2H, м, CH); 7,13 (2H, м, CH) |
| 4.5 | 11,56 | 7,96 | 7,12 (H-5, 1H, дд, $J = 8,4, J = 2,6$); 7,42 (H-7, 1H, тд, $J = 8,0, J = 2,6, J = 8,0$); 7,03 (H-8, 1H, дд, $J = 4,2, J = 8,0$) | 5,68 | 3,63 | 7,28 (2H, м, CH); 7,51 (1H, м, CH) |
| 4.6 | 11,76 | 8,04 | 7,17 (H-5, 1H, дд, $J = 8,4, J = 2,6$); 7,42 (H-7, 1H, тд, $J = 8,0, J = 2,6, J = 8,0$); 6,98 (H-8, 1H, дд, $J = 4,2, J = 8,0$) | 5,69 | 3,65 | 6,45 (2H, д, $J = 8,6, \text{CH}$); 7,60 (2H, д, $J = 8,6, \text{CH}$) |
| 4.7 | 11,57 | 8,22 | 7,27 (H-5, 1H, дд, $J = 8,2, J = 2,4$); 7,44 (H-7, 1H, тд, $J = 8,2, J = 2,6, J = 8,2$); 7,05 (H-8, 1H, дд, $J = 4,2, J = 8,2$) | 5,74 | 3,64 | 7,53 (1H, с, CH); 8,08 (2H, с, CH) |
| 4.8 | 11,81 | 7,92 | 7,15 (H-5, 1H, дд, $J = 8,2, J = 2,4$); 7,45 (H-7, 1H, тд, $J = 8,2, J = 2,6, J = 8,2$); 6,98 (H-8, 1H, дд, $J = 4,2, J = 8,2$) | 5,64 | 3,66 | 7,23 (2H, д, $J = 9,2, \text{CH}$); 7,38 (2H, д, $J = 9,2, \text{CH}$) |

F₂₅₄ з використанням в якості елюенту системи розчинників CH₂Cl₂–MeOH (7 : 3). Спектри ¹H ЯМР виміряні на приладі Varian Mercury 400. Дані елементного аналізу, що отримані за допомогою приладу Vario Micro Cube, відповідають розрахованим. Колонкову хроматографію здійснювали на силікагелі (63–200 меш, “Merck”), як елюент використовували суміш CH₂Cl₂–MeOH (7 : 3). Температуру плавлення вимірювали, використовуючи високо-температурний мікроскоп Leica Galen III. Використані розчинники очищували та сушили стандартними методами.

Метил 4-оксо-6-фторохроман-2-карбоксилат (1) отриманий за методикою, описаною в [13].

Метил 3(E,Z)-3-[(диметиламіно)метилен]-4-оксо-6-фторохроман-2-карбоксилат (2). До розчину 20 ммоль сполуки **1** у 10 мл толуену додавали 40 ммоль ДМАДМФА. Реакційну суміш витримували при 120 °С впродовж 3,5 год (контроль ТШХ). Після завершення реакції реакційну суміш випаровували, залишок кристалізували із суміші етанол-ацетон 1 : 1.

Вихід 86%. Т. пл. 156–157 °С.

Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 7,61 (1H, с, =CHNMe₂), 7,38 (1H, д, д, ³J_{H–F} = 8,0, ⁴J = 3,0, H-5); 7,16 (1H, т. д, ³J_{H–F} = 8,0, ⁴J = 3,0, ³J = 8,0, H-7); 6,95 (1H, д, д, ⁴J_{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).

Загальна методика синтезу метил 3(E,Z)-3-(амінометилен)-4-оксо-6-фторохроман-2-карбоксилатів (4.1–4.8).

Розчин 1 ммоль сполуки **2** у 5 мл діоксану та 1,1-ммоль відповідного аміну **3.1–3.8** з 1 ммоль триетиламіну кип'ятили при перемішуванні 1,5–4 год, перебіг реакції контролювали за допомогою ТСХ. Реакційну суміш випаровували, залишок хроматографували.

Характеристики синтезованих сполук **4.1–4.8** та дані спектроскопії ¹H ЯМР демонструють табл. 2, 3.

Таким чином, у результаті досліджень нами отримано метил-3-[(диметиламіно)метиліден]-4-оксо-6-фторо-3,4-дигідрохроман-2-карбоксилат з високим виходом та досліджено його взаємодію з ароматичними амінами. Синтезовані сполуки в розчині існують у вигляді су-

Таблиця 3. Характеристики синтезованих сполук **4.1–4.8**

| Сполука | Назва сполуки | Вихід, % | Брутто- формула | Т. пл., °С |
|------------|--|-------------|--|---------------|
| 4.1 | Метил (3 <i>E</i> , <i>Z</i>)-{[(3,5-диметилфеніл)аміно]-метилен}-6-фторо-4-оксохроман-2-карбоксилат | 96 | C ₂₀ H ₁₈ FNO ₄ | 165–166 |
| 4.2 | Метил (3 <i>E</i> , <i>Z</i>)-{[(4-метоксифеніл)аміно]-метилен}-6-фторо-4-оксохроман-2-карбоксилат | 89 | C ₁₉ H ₁₆ FNO ₅ | 131–132 |
| 4.3 | Метил (3 <i>E</i> , <i>Z</i>)-{[(4-етоксифеніл)аміно]-метилен}-6-фторо-4-оксохроман-2-карбоксилат | 92 | C ₂₀ H ₁₈ FNO ₅ | 138–139 |
| 4.4 | Метил (3 <i>E</i> , <i>Z</i>)-{[(4-фторофеніл)аміно]-метилен}-6-фторо-4-оксохроман-2-карбоксилат | 84 | C ₁₈ H ₁₂ F ₂ NO ₄ | 195–196 |
| 4.5 | Метил (3 <i>E</i> , <i>Z</i>)-{[(3,4-дифторофеніл)аміно]-метилен}-6-фторо-4-оксохроман-2-карбоксилат | 81 | C ₁₈ H ₁₂ F ₃ NO ₄ | 198–199 |
| 4.6 | Метил (3 <i>E</i> , <i>Z</i>)-{[(4-(трифторометил)феніл)аміно]-метилен}-6-фторо-4-оксохроман-2-карбоксилат | 76 | C ₁₉ H ₁₃ F ₄ NO ₄ | 199–200 |
| 4.7 | Метил (3 <i>E</i> , <i>Z</i>)-{[(3,5-біс(трифторо-метил)феніл)аміно]метилен}-6-фторо-4-оксохроман-2-карбоксилат | 80 | C ₂₀ H ₁₂ F ₇ NO ₄ | 205–206 |
| 4.8 | Метил (3 <i>E</i> , <i>Z</i>)-{[(4-(трифторометокси)феніл)аміно]метилен}-6-фторо-4-оксохроман-2-карбоксилат | 83 | C ₁₉ H ₁₃ F ₄ NO ₅ | 186–187 |

міші *Z/E*-ізомерів відносно екзоциклічного подвійного зв'язку C=C. Доведено, що визначальним фактором в ізомерному складі є сольватаційні ефекти і рівновагу можна легко зміщувати в бік одного з ізомерів. Крім того, отримані сполуки можуть бути використані як для пошуку нових біологічно активних речовин, так і для проведення подальшої більш глибокої хімічної модифікації.

Цитована література

1. Venditti P., Masullo P., Agnisola C., Di Meo S. Effect of vitamin E on the response to ischemia-reperfusion of Langendorff heart preparations from hyperthyroid rats // *Life Sci.* – 2000. – **66**, No 8. – P. 697–708.
2. Lipinski C. A. European Patent Application 230379 // *Chem. Abstr.* – 1987. – **108**. – P. 75224.
3. Lee H., Lee K., Jung J.-K., Cho J., Theodorakis E. A. Synthesis and evaluation of 6-hydroxy-7-methoxy-4-chromanone – and chroman – 2-carboxamides as antioxidants // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2005. – **15**. – P. 2745–2748.
4. Sebile S., Tullio P., Becker B., Antoine M.-H., Boverie S., Pirotte B., Lebrun P. 4, 6-Disubstituted 2, 2-dimethylchromans structurally related to the K_{ATP} channel opener cromakalim: design, synthesis, and effect on insulin release and vascular tone // *J. Med. Chem.* – 2005. – **48**. – P. 614–621.
5. Halenova T. I., Kyznetsova M. Y., Kisil A. I., Voitenko Z. V., Savchuk O. M., Moskvina V. S. A novel chromane derivatives as an insulin receptor activators // *J. Biopharm.* – 2014. – **6**, No 2. – P. 18–23.
6. Mosti L., Schenone P., Menozzi G. Reaction of ketenes with *N,N*-disubstituted α -aminomethyleneketones. IX. Synthesis of 2*H*,5*H*-pyrano[3, 2-*c*][1]benzopyran derivatives // *J. Heterocycl. Chem.* – 1980. – **17**, No 1. – P. 61–64.
7. Schuda P. F., Ebner C. B., Morgan T. M. The synthesis of mannich bases from ketones and esters via enamionones // *Tetrahedron Lett.* – 1986. – **27**, No 23. – P. 2567–2570.
8. Bedair A. H., Ammar Y. A., El-Agrody A. M., Mohamed Y. A. Reactions with 5:6-benzo(f)chromane – 4-one // *Proc. Indian Acad. Natl. Sci., Part A.* – 1987. – **53**, No 2. – P. 308–316.
9. Bellassoued-Fargeau M.-C., Graffe B., Sacquet M.-C., Maitte P. Addition de derives maloniques sur des β -enamionones cycliques // *J. Heterocycl. Chem.* – 1985. – **22**, No 3. – P. 713–718.
10. An H., Eum S.-J., Koh M., Lee S. K., Park S. B. Diversity-oriented synthesis of privileged benzopyranil heterocycles from *s-cis*-enones // *J. Org. Chem.* – 2008. – **73**, No 5. – P. 1752–1761.
11. Wu Ch., Zeng H., Liu L., Wang D., Chen Y. Tandem allylic amination/ring-opening/oxa-Michael addition reaction of chromone-derived Morita–Baylis–Hillman acetates with amines // *Tetrahedron.* – 2011. – **67**, No 6. – P. 1231–1237.
12. Kisil A. I., Moskvina V. S., Turov A. V., Voitenko Z. V., Khilya V. P. Reaction of methyl 3 – [(dimethylamino)methylidene] – 6-fluoro – 4-oxo – **3**, 4-dihydrochroman – 2-carboxylate with primary and secondary amines // *Chem. Heterocycl. Comp.* – 2011. – **47**, Iss. 8. – P. 946–952.
13. Ziegler E., Henning G., Muller A. K. Synthesen von 4-chromanon – 2-carbonsauren // *Justus Liebig's Ann. Chem.* – 1973. – **764**. – P. 1552–1556.

References

1. Venditti P., Masullo P., Agnisola C., Di Meo S. *Life Sci.*, 2000, **66**, No 8: 697–708.
2. Lipinski C. A. *Eur. Pat. Appl.*, No 230379, *Chem. Abstr.*, 1987, **108**: 75224.
3. Lee H., Lee K., Jung J.-K., Cho J., Theodorakis E. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2005, **15**: 2745–2748.
4. Sebile S., Tullio P., Becker B., Antoine M.-H., Boverie S., Pirotte B., Lebrun P. *J. Med. Chem.*, 2005, **48**: 614–621.
5. Halenova T. I., Kyznetsova M. Y., Kisil A. I., Voitenko Z. V., Savchuk O. M., Moskvina V. S. *J. Biopharm.*, 2014, **6**, No 2: 18–23.
6. Mosti L., Schenone P., Menozzi G. *J. Heterocycl. Chem.*, 1980, **17**, No 1: 61–64.
7. Schuda P. F., Ebner C. B., Morgan T. M. *Tetrahedron Lett.*, 1986, **27**, No 23: 2567–2570.
8. Bedair A. H., Ammar Y. A., El-Agrody A. M., Mohamed Y. A. *Proc. Indian Acad. Natl. Sci., Part A.*, 1987, **53**, No 2: 308–316.

9. Bellassoued-Fargeau M.-C., Graffe B., Sacquet M.-C., Maitte P. J. Heterocycl. Chem., 1985, **22**, No 3: 713–718.
10. An H., Eum S.-J., Koh M., Lee S.K., Park S.B. J. Org. Chem., 2008, **73**, No 5: 1752–1761.
11. Wu Ch., Zeng H., Liu L., Wang D., Chen Y. Tetrahedron, 2011, **67**, No 6: 1231–1237.
12. Kysil A. I., Moskvina V. S., Turov A. V., Voitenko Z. V., Khilya V. P. Chem. Heterocycl. Comp., 2011, **47**, No 8: 946–952.
13. Ziegler E., Henning G., Muller A.K. Justus Liebig's Ann. Chem., 1973, **764**: 1552–1556.

Київський національний університет
ім. Тараса Шевченка

Надійшло до редакції 06.04.2015

А. И. Кисель, В. С. Москвина, **А. В. Туров**, З. В. Войтенко,
член-корреспондент НАН Украины В. П. Хиля

Взаимодействие метил-3-[(диметиламино)метилен]-4-оксо-6-фторо-3,4-дигидро-2H-хроман-2-карбоксилата с ароматическими аминами

Киевский национальный университет им. Тараса Шевченко

Предложен удобный и эффективный метод получения метил-3-[(диметиламино)метилен]-4-оксо-6-фторо-3,4-дигидро-2H-хроман-2-карбоксилата. Исследовано взаимодействие метил-3-[(диметиламино)метилен]-4-оксо-6-фторо-3,4-дигидро-2H-хроман-2-карбоксилата с ароматическими аминами. Показано, что полученные 3-(аминометил)-4-оксо-6-фторохроман-2-карбоксилаты в растворе существуют в виде смеси Z/E-изомеров относительно экзоциклической двойной связи C=C. С помощью методов ЯМР доказано, что определяющим фактором в изомерном составе являются сольватационные эффекты и равновесие можно легко смещать в сторону одного из изомеров.

Ключевые слова: 3,4-дигидро-2H-хроман-4-он, диметилформамид диметилацетала, вторичный амин, Z/E-изомерия.

A. I. Kysil, V. S. Moskvina, **A. V. Turov**, Z. V. Voitenko,
Corresponding Member of the NAS of Ukraine V. P. Khilya

Interaction of methyl-3-[(dimethylamino)methylidene]-4-oxo-6-fluoro-3,4-dihydro-2H-chromane-2-carboxylate with aromatic amines

Taras Shevchenko National University of Kyiv

A convenient efficient method for the synthesis of methyl-3-[(dimethylamino)methylidene]-4-oxo-6-fluoro-3,4-dihydro-2H-chromane-2-carboxylate has been proposed. The interaction of methyl-3-[(dimethylamino)methylidene]-4-oxo-6-fluoro-3,4-dihydro-2H-chromane-2-carboxylate with aromatic amines has been studied. It has been demonstrated that the obtained 3-(aminomethyl)-6-fluorochroman-4-oxo-2-carboxylates exist in a solution as a mixture of Z/E-isomers with respect to the exocyclic double C=C bond. With the help of NMR methods, it is proved that the determining

factor in the isomeric composition is solvation effects, and the balance can easily shifted toward one of the isomers.

Keywords: 3,4-dihydro-2*H*-chroman-4-on, *N*, *N*-dimethylformamide dimethylacetal, secondary amine, *Z/E*-isomerism.