

ПЕРВЫЙ ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ 2-АМИНО-5-ГИДРОКСИ-4*H*-ХРОМЕН-3- КАРБОНИТРИЛА ИЗ 4-(2-ПИРИДИЛАЗО)РЕЗОРЦИНА

© 2022 г. В. В. Доценко^{a,b,*}, Е. А. Варзиева^a, Д. С. Бурый^a, Н. А. Аксенов^b, И. В. Аксенова^b

^a Кубанский государственный университет, ул. Ставропольская 149, Краснодар, 350040 Россия

^b Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь, 355009 Россия

*e-mail: victor_dotsenko_@mail.ru

Поступило в редакцию 6 сентября 2022 г.

После доработки 20 сентября 2022 г.

Принято к печати 22 сентября 2022 г.

Натриевая соль 4-(2-пиридилазо)резорцина (PAR) реагирует с ароматическими альдегидами и малонитрилом в водном растворе этанола с образованием 2-амино-4-арил-5-гидрокси-6-(2-пиридилазо)-4*H*-хромен-3-карбонитрилов.

Ключевые слова: 4-(2-пиридилазо)резорцин (PAR), малонитрил, 2-амино-4*H*-хромен-3-карбонитрилы, 6-(2-пиридилазо)хромены

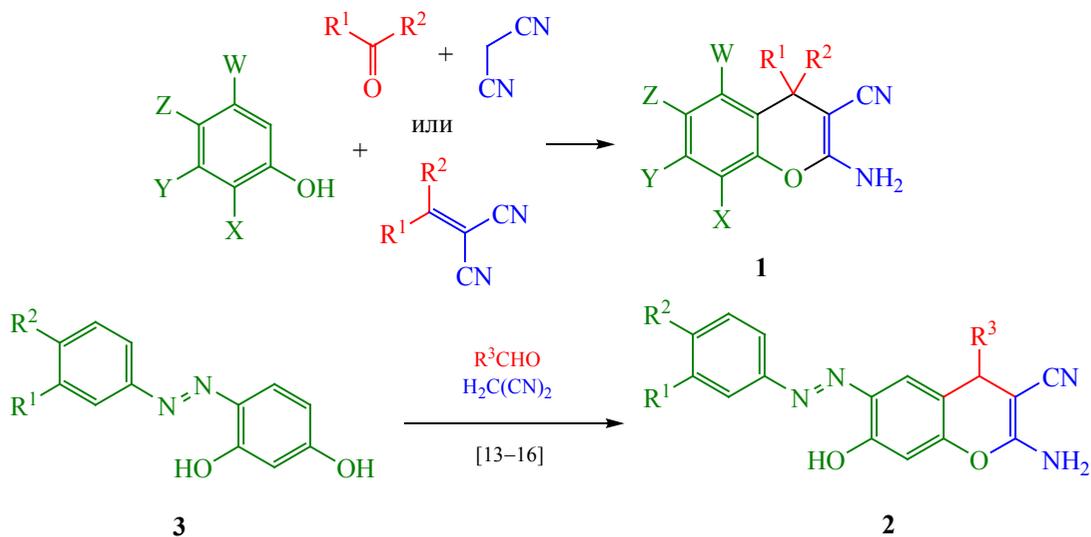
DOI: 10.31857/S0044460X22110087, **EDN:** LOALLK

2-Амино-4*H*-хромен-3-карбонитрилы **1** являются значимой группой органических соединений [1–6]. Важным фактором, способствующим интересу к этим соединениям, является биологическая активность многих 2-амино-4*H*-хромен-3-карбонитрилов. Среди них обнаружены противоопухолевые агенты, гербициды, образцы с антиконвульсантным, противотуберкулезным, фунгицидным, бактерицидным действием и др. (обзорные работы см. [1, 3–6]). Интерес к хроменам **1** также обусловлен их исключительной препаративной доступностью – эти соединения легко получают из активированных фенолов, карбонильных соединений и малонитрила в широко варьируемом диапазоне условий (схема 1). В качестве активированных фенолов достаточно часто используется резорцин и некоторые его производные [7–12]. За последние 5 лет появился ряд работ [13–16], описывающих получение 6-(арилазо)-2-амино-4*H*-хроменов **2** из 4-(арилазо)резорцинов **3**. Арилазохромены **2** представляют интерес, в первую очередь, как комплексобразователи и азокрасители [17]. Кроме того,

некоторые из соединений **2** обнаружили противоопухолевую активность [13, 14], противомикробное [15–18] и антиоксидантное [18] действие.

4-(2-Пиридилазо)резорцин (PAR, **4**), доступный в виде моногидрата натриевой соли, давно и активно используется в практике аналитической химии в качестве неселективного тридентатного комплексобразователя для извлечения и концентрирования ионов тяжелых металлов, как металлохромный индикатор для комплексонометрического титрования, реагент для фотометрического определения аналитов (см. обзорные работы [19–23]). В последние годы PAR активно использовался для создания оптических сенсоров и тестовых материалов для определения и экстракции тяжелых металлов [24–27], спектрофотометрического анализа переходных металлов в катализаторах [28], извлечения ионов Rh³⁺ [29], Ga³⁺ [30], Ir⁴⁺ [31], Co²⁺ [32], получения комплексов с переносом заряда с ароматическими нитросоединениями [33] и др. Однако, насколько нам известно, 4-(2-пири-

Схема 1.



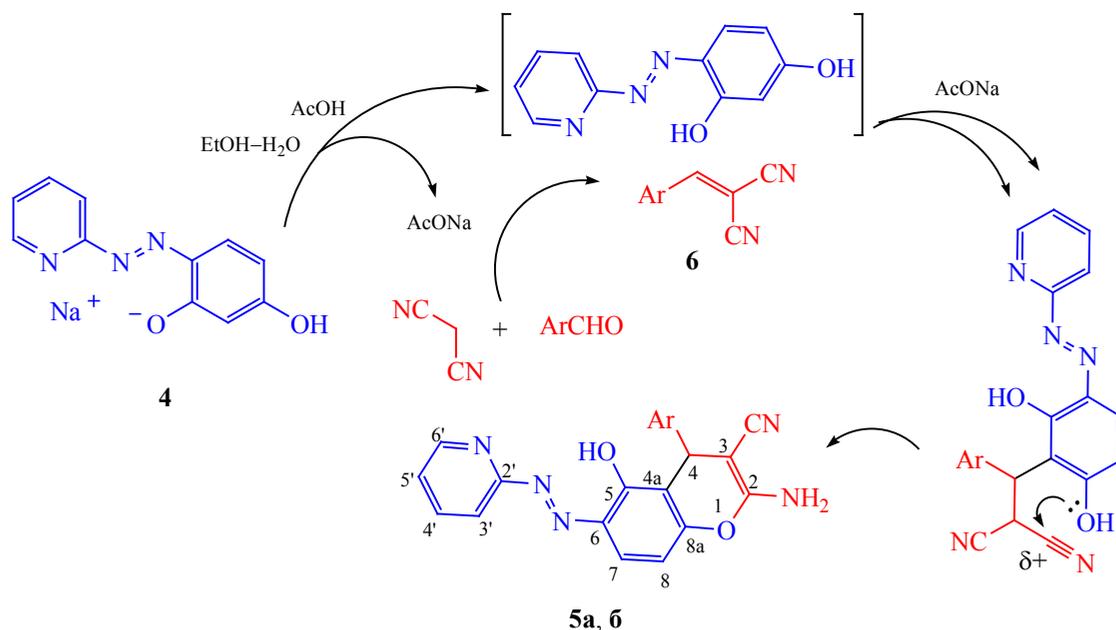
дилазо)резорцин до сих пор не находил применения в качестве реагента для тонкого органического синтеза. Возможные продукты взаимодействия PAR с альдегидами и малононитрилом с ожидаемой структурой 6-(2-пиридилазо)-4*H*-хроменов перспективны как новые металлохромные индикаторы, реагенты для извлечения тяжелых металлов из органической фазы, либо как биологически активные соединения по аналогии с имеющимися данными [18, 34, 35]. В продолжение наших исследований химии 4*H*-пиранов и 4*H*-хроменов [36–39], мы решили изучить возможность использования PAR в органическом синтезе, и в частности, для получения 2-амино-4*H*-хромен-3-карбонитрилов.

Нами было установлено, что натриевая соль моногидрата PAR **4** реагирует с ароматическими альдегидами и малононитрилом в присутствии небольшого количества AcOH в водном спирте с образованием ранее не описанных интенсивно окрашенных 2-амино-6-(2-пиридилазо)-4*H*-хроменов **5a**, **б** (схема 2). Основанием, необходимым для протекания конденсации по Кнёвенагелю между альдегидами и малононитрилом и последующего присоединения по Михаэлю к арилиденмалононитрилам **6**, является ацетат натрия, образующийся *in situ* после добавления уксусной кислоты.

Следует особо отметить, что в случае незамещенного резорцина [7–12] и 4-(арилазо)резорцинов [13–16] продукты конденсации имеют строение 7-ОН-хроменов, тогда как в случае PAR образуются 5-ОН-изомеры **5**. Образование 5-гидрокси-4*H*-хроменов ранее отмечалось в случае орцина (5-метилрезорцина) [40, 41] либо резорцинов, имеющих сильный акцепторный заместитель в положении 4 [42–44]. В ЯМР ¹H спектрах соединений **5** обнаруживаются два характерных [42–44] дублета протонов Н⁷ (δ 7.71–7.72 м. д.) и Н⁸ (δ 6.78 м. д.) с КССВ ³J 9.2 Гц, тогда как в спектрах 7-ОН-изомеров следовало бы ожидать появления двух синглетов.

Полученные 2-амино-6-(2-пиридилазо)-4*H*-хромены представляют новый класс перспективных комплексообразующих агентов и индикаторов. Описанная выше реакция является первым примером использования PAR в качестве реагента в гетероциклическом синтезе. Особенности строения новых соединений, возможности и ограничения реакции, спектральные особенности и аспекты возможного применения 2-амино-6-(2-пиридилазо)-4*H*-хроменов в аналитической химии составят предмет дальнейших исследований.

Схема 2.



Ar = 4-ClC₆H₄ (а), 3,4-(MeO)₂C₆H₃ (б).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получали на спектрофотометре Bruker Vertex 70 с приставкой НПВО методом нарушенного полного внутреннего отражения на кристалле алмаза, погрешность ± 4 см⁻¹. Спектры ЯМР записывали на приборе Bruker Avance III HD 400MHz [400.17 (¹H), 100.63 МГц (¹³C)] в растворе ДМСО-*d*₆. Индивидуальность образцов и ход реакции контролировали методом ТСХ на пластинах Сорбфил-А (ООО Имид, Краснодар), элюент – ацетон–гексан (1:1) или EtOAc, проявитель – пары иода, УФ детектор. Температуры плавления измеряли в капилляре на приборе ПТП.

4-(2-Пиридилазо)резорцин **4** является коммерчески доступным реагентом.

2-Амино-4-арил-5-гидрокси-6-(2-пиридилазо)-4H-хромен-3-карбонитрилы (5а, б). К 300 мг (1.175 ммоль) PAR **4** добавляли 14 мл водного раствора этанола (50% по объему) и перемешивали до растворения. Затем добавляли AcOH (0.07 мл, 1.22 ммоль), малононитрил (78 мг, 1.175 ммоль) и соответствующий ароматический альдегид (1.175 ммоль). Реакционную массу кипятили до

исчезновения PAR по ТСХ. Смесь охлаждали, выдерживали 12 ч, выпавший осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из смеси EtOH–EtOAc.

2-Амино-5-гидрокси-6-(2-пиридилазо)-4-(4-хлорфенил)-4H-хромен-3-карбонитрил (5а). Выход 41%, т. пл. 204°C, темно-красный порошок. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3460 ср. ш, 3342 ср. ш (O–H, N–H), 2191 с (C≡N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 4.76 с (1H, H⁴), 6.78 д (1H, H⁸, ³J 9.2 Гц), 7.17 уш. с (2H, NH₂), 7.23 д (2H, Ar, ³J 8.5 Гц), 7.36 д (2H, Ar, ³J 8.5 Гц), 7.46–7.49 м (1H, H⁵-Py), 7.72 д (1H, H⁷, ³J 9.2 Гц), 7.92 уш. д (1H, H³-Py, ³J 8.2 Гц), 7.96–8.01 м (1H, H⁴-Py), 8.61–8.62 м (1H, H⁶-Py), 13.19 уш. с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C DEPTQ, δ , м. д.: 35.9* (C⁴H), 56.7 (C³), 109.7* (C⁸H), 112.4* (C⁷H), 112.5 (C^{4a}), 120.0 (C≡N), 125.0* (C⁵H-Py), 126.5* (C³H-Py), 128.5* (2CH-Ar), 129.3* (2CH-Ar), 131.3 (C⁴Cl-Ar), 134.7 (C⁶), 138.9* (C⁴H-Py), 143.9 (C¹-Ar), 149.3* (C⁶H-Py), 153.6 (C^{8a}), 157.9 (C⁵-OH), 159.4 (C²-Py), 160.3 (C²). Здесь и далее звездочкой обозначены сигналы в противозафазе. Найдено, %: C 62.35; H 3.63; N 17.30. C₂₁H₁₄ClN₅O₂. Вычислено, %: C 62.46; H 3.49; N 17.34. M 403.82.

2-Амино-5-гидрокси-4-(3,4-диметоксибензил)-6-(2-пиридилазо)-4H-хромен-3-карбонилтрил (56). Выход 51%, т. пл. 189°C, темно-красный порошок. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3389 ср. ш, 3321 ср. ш (O–H, N–H), 2189 с ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.68 с (3H, MeO), 3.70 с (3H, MeO), 4.69 с (1H, H^4), 6.65 д. д (1H, H^6 -Ar, 4J 2.1, 3J 8.3 Гц), 6.78 д (1H, H^8 , 3J 9.2 Гц), 6.82 д (1H, H^2 -Ar, 4J 2.1 Гц), 6.86 д (1H, H^5 -Ar, 3J 8.3 Гц), 7.08 уш. с (2H, NH_2), 7.46–7.49 м (1H, H^5 -Py), 7.71 д (1H, H^7 , 3J 9.2 Гц), 7.93 уш. д (1H, H^3 -Py, 3J 8.1 Гц), 7.97–8.01 м (1H, H^4 -Py), 8.61–8.63 м (1H, H^6 -Py), 13.23 уш. с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ, δ_{C} , м. д.: 35.9* (C^4H), 55.48* (MeO), 55.52* (MeO), 57.4 (C^3), 109.7* (C^8H), 111.3* (C^2H -Ar), 112.0* (C^5H -Ar), 112.4* (C^7H), 113.3 (C^{4a}), 119.2* (C^6H -Ar), 120.2 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 125.0* (C^5H -Py), 126.3* (C^3H -Py), 134.7 (C^6), 137.5 (C^1 -Ar), 138.9* (C^4H -Py), 147.6 (C–OMe), 148.4 (C–OMe), 149.3* (C^6H -Py), 153.6 (C^{8a}), 157.8 (C^5 –OH), 159.4 (C^2 -Py), 160.3 (C^2). Найдено, %: C 64.25; H 4.59; N 16.22. $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_4$. Вычислено, %: C 64.33; H 4.46; N 16.31. *M* 429.43.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Доценко Виктор Викторович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7163-0497>

Варзиева Екатерина Анатольевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3204-8995>

Бурый Дмитрий Сергеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9812-0144>

Аксенов Николай Александрович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7125-9066>

Аксенова Инна Валерьевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8083-1407>

БЛАГОДАРНОСТЬ

Исследования проведены с использованием оборудования научно-образовательного центра «Диагностика структуры и свойств наноматериалов» и Эколого-аналитического центра Кубанского государственного университета.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке Кубанского научного фонда (проект Н-21.1/15 «Высокофункционализированные

4H-пираны: синтез, свойства и биологическая активность»).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Litvinov Yu.M., Shestopalov A.M. // Adv. Heterocycl. Chem. 2011. Vol. 103. P. 175. doi 10.1016/B978-0-12-386011-8.00003-4.
2. Шаранин Ю.А., Гончаренко М.П., Литвинов В.П. // Усп. хим. 1998. Т. 67. № 5. С. 442; Sharanin Yu.A., Goncharenko M.P., Litvinov V.P. // Russ. Chem. Rev. 1998. Vol. 67. N 5. P. 393. doi 10.1070/RC1998v067n05ABEH000371
3. Raj V., Lee J. // Front. Chem. 2020. Vol. 8. P. 623. doi 10.3389/fchem.2020.00623
4. Patil S.A., Patil S.A., Patil R. // Future Med. Chem. 2015. Vol. 7. N 7. P. 893. doi 10.4155/fmc.15.38
5. Tashrif Z., Mohammadi-Khanaposhtani M., Hamedifar H., Larijani B., Ansari S., Mahdavi M. // Mol. Divers. 2020. Vol. 24. P. 1385. doi 10.1007/s11030-019-09994-9
6. Patil S.A., Patil R., Pfeffer L.M., Miller D.D. // Future Med. Chem. 2013. Vol. 5. N 14. P. 1647. doi 10.4155/fmc.13.126
7. Шестопалов А.М., Емельянова Ю.М., Нестеров В.Н. // Изв. АН. Сер. хим. 2002. № 12. С. 2079; Shestopalov A.M., Emelianova Y.M., Nesterov V.N. // Russ. Chem. Bull. 2002. Vol. 51. N 12. P. 2238. doi 10.1023/A:1022135402451
8. Aminkhani A., Talati M., Sharifi R., Chalabian F., Katouzian F. // J. Heterocycl. Chem. 2019. Vol. 56. N 6. P. 1812. doi 10.1002/jhet.3555
9. Choudhare S.S., Bhosale V.N., Chopade M. // Russ. J. Org. Chem. 2022. Vol. 58. N 6. P. 913. doi 10.1134/S1070428022060227
10. Parveen I., Ahmed N., Idrees D., Khan P., Hassan M.I. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2017. Vol. 27. N 18. P. 4493. doi 10.1016/j.bmcl.2017.07.077
11. Bardasov I.N., Alekseeva A.U., Ershov O.V., Grishanov D.A. // Heterocycl. Commun. 2015. Vol. 21. N 3. P. 175. doi 10.1515/hc-2015-0077
12. Safari J., Heydarian M., Zarnegar Z. // Arab. J. Chem. 2017. Vol. 10. Suppl. 2. P. S2994. doi 10.1016/j.arabjc.2013.11.038
13. Okasha R.M., Alsehli M., Ihmaid S., Althagfan S.S., El-Gaby M.S.A., Ahmed, H.E.A., Afifi T.H. // Bioorg. Chem. 2019. Vol. 92. Article no. 103262. doi 10.1016/j.bioorg.2019.103262

14. Afifi T.H., Riyadh S.M., Deawaly A.A., Naqvi A. // *Med. Chem. Res.* 2019. Vol. 28. P. 1471. doi 10.1007/s00044-019-02387-5
15. Afifi T.H., Okasha R.M., Ahmed H.E.A., Ilaš J., Saleh T., Abd-El-Aziz A.S. // *EXCLI J.* 2017. Vol. 16. P. 868. doi 10.17179/excli2017-356
16. Afifi T.H., Okasha R.M., Alsharif H., Ahmed H.E.A., Abd-El-Aziz A.S. // *Curr. Org. Synth.* 2017. Vol. 14. N 7. P. 1036. doi 10.2174/1570179414666170519150520
17. Abd-El-Aziz A.S., Alsaggaf A., Assirey E., Naqvi A., Okasha R.M., Afifi T.H., Hagar M. // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22. Article 2807. doi 10.3390/ijms22062807
18. Sharma P.K., Bandyopadhyay P., Sharma P., Kumar A. // *Med. Chem. Res.* 2014. Vol. 23. N 7. P. 3569. doi 10.1007/s00044-014-0938-8
19. Anderson R.G., Nickless G. // *Analyst.* 1967. Vol. 92. N 1093. P. 207. doi 10.1039/AN9679200207
20. Иванов В.М. // *Усп. хим.* 1976. Т. 45. № 3. С. 456; Ivanov V.M. // *Russ. Chem. Rev.* 1976. Vol. 45. N 3. P. 213. doi 10.1070/RC1976v045n03ABEH002623
21. Иванов В.М. // *ЖАХ.* 2005. Т. 60. № 5. С. 549; Ivanov V.M. // *J. Anal. Chem.* 2005. Vol. 60. N 5. P. 486. doi 10.1007/s10809-005-0124-8
22. Baliza P.X., Ferreira S.L.C., Teixeira L.S.G. // *Talanta.* 2009. Vol. 79. N 1. P. 2. doi 10.1016/j.talanta.2009.02.055
23. Прохорова Г.В., Иванов В.М. // *Вестн. МГУ. Сер. 2. Хим.* 2001. Т. 42. № 4. С. 235.
24. Liu T., Li G., Zhang N., Chen Y. // *J. Hazard. Mater.* 2012. Vol. 201. P. 155. doi 10.1016/j.jhazmat.2011.11.060
25. Issarangkura Na Ayutthaya P., Yeerum C., Kesonkan K., Kiwfo K., Grudpan K., Teshima N., Murakami H., Vongboot M. // *Molecules.* 2021. Vol. 26. N 18. Article no. 5720. doi 10.3390/molecules26185720
26. Deng S., Zhang G., Wang P. // *ACS Sustain. Chem. Eng.* 2018. Vol. 7. N 1. P. 1159. doi 10.1021/acssuschemeng.8b04760
27. Kallithrakas-Kontos N., Foteinis S., Vazgiouraki E.M., Karydas A.G., Osan J., Chatzisyneon E. // *Sci. Total Envir.* 2019. Vol. 697. Article no. 134099. doi 10.1016/j.scitotenv.2019.134099
28. Железнова Т.Ю., Власова И.В., Шилова А.В. // *Аналитика и контроль.* 2015. Т. 19. № 4. С. 363. doi 10.15826/analitika.2015.19.4.004
29. Симонова Т.Н., Гаращенко Н.Н. // *Сорбционные и хроматографические процессы.* 2019. Т. 19. № 4. С. 498. doi 10.17308/sorpchrom.2019.19/789
30. Racheva P.V., Hristov D.G., Gavazov K.B. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2020. Vol. 90. N 7. P. 1351. doi 10.1134/S1070363220070245
31. Симонова Т.Н., Некрасова Е.А. // *Вестн. ВГУ. Сер. Хим. Биол. Фарм.* 2021. № 1. С. 36.
32. Divarova V.V., Stojnova K.T., Racheva P.V., Lekova V.D., Dimitrov A.N. // *J. Serb. Chem. Soc.* 2015. Vol. 80. N 2. С. 179. doi 10.2298/JSC140514102V
33. Karmakar A., Singh B. // *J. Mol. Liq.* 2017. Vol. 236. P. 135. doi 10.1016/j.molliq.2017.04.005
34. Tahir T., Shahzad M.I., Tabassum R., Rafiq M., Ashfaq M., Hassan M., Kotwica-Mojzych K., Mojzych M. // *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2021. Vol. 36. N 1. P. 1509. doi 10.1080/14756366.2021.1929949
35. Bhuvaneswari K., Sivaguru P., Lalitha A. // *J. Chin. Chem. Soc.* 2020. Vol. 67. N 10. P. 1877. doi 10.1002/jccs.201900481
36. Palchykov V.A., Chabanenko R.M., Konshin V.V., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Chigorina E.A., Horak Y.I., Lytvyn R.Z., Vakhula A.A., Obushak M.D., Mazepa A.V. // *New J. Chem.* 2018. Vol. 42. N 2. P. 1403. doi 10.1039/c7nj03846a
37. Доценко В.В., Душенко В.А., Аксенов Н.А., Аксенова И.В., Нетреба Е.Е. // *ЖОХ.* 2019. Т. 89. № 9. С. 1337; Dotsenko V.V., Dushenko V.A., Aksenov N.A., Aksenova I.V., Natreba E.E. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2019. Vol. 89. N 9. P. 1752. doi 10.1134/S1070363219090044
38. Доценко В.В., Гузь Д.Д., Тебиев Д.Т., Киндоп В.К., Аксенов Н.А., Аксенова И.В., Нетреба Е.Е. // *ЖОХ.* 2021. Т. 91. № 9. С. 1340; Dotsenko V.V., Guz D.D., Tebiev D.T., Kindop V.K., Aksenov N.A., Aksenova I.V., Natreba E.E. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2021. Vol. 91. N 9. P. 1629. doi 10.1134/S107036322109005X
39. Исмиев А.И., Доценко В.В., Аксенов Н.А., Аксенова И.В., Магеррамов А.М. // *ЖОХ.* 2021. Т. 91. № 5. С. 665; Ismiyev A.I., Dotsenko V.V., Aksenov N.A., Aksenova I.V., Magarramov A.M. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2021. Vol. 91. N 5. P. 758. doi 10.1134/S1070363221050029
40. Aminkhani A., Talati M., Sharifi R., Chalabian F., Katouzian F. // *J. Heterocycl. Chem.* 2019. Vol. 56. N 6. P. 1812. doi 10.1002/jhet.3555
41. Pourhasan B., Mohammadi-Nejad A. // *J. Chin. Chem. Soc.* 2019. Vol. 66. N 10. P. 1356. doi 10.1002/jccs.201800291
42. Kolla S.R., Lee Y.R. // *Tetrahedron.* 2011. Vol. 67. N 43. P. 8271. doi 10.1016/j.tet.2011.08.086
43. Pourmohammad M., Mokhtary M. // *C. R. Chimie.* 2015. Vol. 18. N 5. P. 554. doi 10.1016/j.crci.2014.09.008
44. Park J.H., Lee Y.R., Kim S.H. // *Tetrahedron.* 2013. Vol. 69. N 46. P. 9682. doi 10.1016/j.tet.2013.09.021

First Synthesis of 2-Amino-5-hydroxy-4*H*-chromene-3-carbonitriles from 4-(2-Pyridylazo)resorcin

V. V. Dotsenko^{a,b,*}, E. A. Varzieva^a, D. S. Buriy^a, N. A. Aksenov^b, and I. V. Aksenova^b

^a *Kuban State University, Krasnodar, 350040 Russia*

^b *North Caucasus Federal University, Stavropol, 355009 Russia*

**e-mail: victor_dotsenko_@mail.ru*

Received September 6, 2022; revised September 20, 2022; accepted September 22, 2022

4-(2-Pyridylazo)resorcinol (PAR) sodium salt reacts with aromatic aldehydes and malononitrile in aqueous ethanol to form 2-amino-4-aryl-5-hydroxy-6-(2-pyridylazo)-4*H*-chromene-3-carbonitriles.

Keywords: 4-(2-pyridylazo)resorcinol (PAR), malononitrile, 2-amino-4*H*-chromene-3-carbonitriles, 6-(2-pyridylazo)chromenes