УДК 547.574

DOI: 10.21779/2542-0321-2017-32-4-84-90

А.Ф. Керемов

Азометины на основе пикраминовой кислоты и замещенных бензальдегидов

Дагестанский государственный университет; Россия, 367000, г. Махачкала, ул. М. Гаджиева, 43а; alirza.keremov@mail.ru

Взаимодействием 2-гидрокси-3,5-динитроанилина (пикраминовой кислоты) с бенз-, п-метокси, п-этокси, п-бутоксibenзальдегидами синтезированы новые азометины.

Азометины, или Шиффовы основания, – один из самых распространенных классов органических соединений с широким диапазоном применения. Они нашли широкое применение в различных областях химии: органической и аналитической. Азометины используют в органическом синтезе для получения гетероциклических соединений, алкалоидов, вторичных аминов. Шиффовы основания являются важными и наиболее доступными представителями жидкокристаллических соединений, играющих определенную роль в развитии передовых технологий в информатике и оптоэлектронике. Они служат исходным сырьем для производства лекарственных препаратов: антибиотиков, противовоспалительных, противоаллергических, противоопухолевых препаратов. Азометины, полученные на основе 2-амино-4-арилтиазолов, имеют большое значение в аналитической химии и химиотерапии. Их применяют для концентрирования и фотометрического определения ряда переходных металлов. Азометины, полученные на основе 4-аминоантипирина с ароматическими альдегидами, обладают противовирусной и противомикробной активностью.

В последние десятилетия проводятся исследования по синтезу производных пиридоксала (витамин В₆) и изучению их биологической активности. Синтезирован ряд азометинов на основе пиридоксала и первичных алифатических и ароматических аминов, исследовано их строение.

Оптически активные азометины, полученные на основе пиридоксала и R-(+) и S-(-)-фенилэтиламина, могут быть использованы для целенаправленного синтеза оптически активных функционализированных производных, в частности для синтеза макроциклических структур. Некоторые азометины, полученные на основе салицилового альдегида и аминифенолов, а также их металлокомплексные соединения обладают высокой антимикробной, антибактериальной, антитуберкулезной активностью и являются эффективными антиоксидантами.

Нами в течение ряда лет проводятся исследования по синтезу и изучению физико-химических и биологических свойств новых азометинов на основе ароматических аминов и карбонильных соединений. Некоторые азометины, полученные на основе 2-гидрокси-3,5-динитроанилина (пикраминовой кислоты) и ароматических альдегидов, стимулируют клеточное дыхание, влияют на окислительное фосфорилирование в митохондриях.

Синтезированные нами азометины представляют собой окрашенные кристаллические вещества, растворимые в спирте, хлороформе, нерастворимые в воде, гексане и эфире.

Ключевые слова: *азометины, синтез, металлокомплексы, альдегиды, биологическая активность.*

Азометины, или Шиффовы основания, – один из самых распространенных классов органических соединений. Азометины нашли широкое применение в различных областях химии: органической и аналитической. В органической химии они применяются для получения гетероциклических соединений, алкалоидов, вторичных аминов. В аналитической химии азометины применяют для обнаружения альдегидов и первичных аминов.

Основания Шиффа служат исходным сырьем для производства ценных лекарственных препаратов: противоаллергических, противовоспалительных, противоопухолевых [1].

Азометины, полученные на основе 2-амино-4-арилтиазолов, имеют большое значение в аналитической химии и химиотерапии. Их применяют для концентрирования и фотометрического определения ряда переходных металлов [2]. В последние годы началось активное исследование производных 4-аминоантипирина, а также полученных на их основе комплексов с металлами. Азометины, полученные взаимодействием 4-аминоантипирина с ароматическими альдегидами, обладают противовирусной и противомикробной активностью [3].

В работе [4] описан препаративный метод синтеза новых м-карборансодержащих азометинов, полученных конденсацией м-карборанил-С-метаноата 4-формилфенила с алифатическими, циклоалифатическими и ароматическими аминами.

В последние десятилетия проводятся интенсивные исследования по синтезу функционализированных производных пиридоксала (витамин В₆) и изучению их биологической активности. Пиридоксаль легко реагирует с первичными алифатическими и ароматическими аминами с образованием соответствующих азометинов, которые могут существовать в двух таутомерных формах – альдиминной и аминокетальной [5]. Авторы также получили оптически активные азометины на основе R-(+) и S-(-)-фенилэтиламина, которые могут быть использованы для целенаправленного синтеза оптически активных функционализированных производных, в частности для синтеза макроциклических структур.

Авторы в работе [6] описывают разработанный ими препаративный метод синтеза 4-аминофенилен-N-имида малеопимаровой кислоты взаимодействием малеопимаровой кислоты с п-фенилендиамином в кипящем толуоле. Полученное соединение обладает реакционноспособной аминокетальной группой и может служить удобным синтоном для получения ароматических азометинов.

4-аминофенилен-N-имид малеопимаровой кислоты удалось ввести в реакцию конденсации с ароматическими замещенными бензальдегидами ванилинового ряда с образованием функционально замещенных ароматических азометинов, содержащих фрагмент малеопимаровой кислоты. Малеопимаровая кислота служит удобным и легкодоступным синтоном для получения соединений, обладающих широким спектром биологической, противовоспалительной, нематоцидной и фунгицидной активности.

Авторы разработали оригинальный подход к активированным имином полигалогенкарбонильных соединений, основанный на использовании промышленных реагентов – N, N-дихлорамидов и полигалогенэтиленов [7]. Новые азометиновые системы изучены в качестве ключевых реагентов при создании селективных методов получения глубоко функционализированных пиразолов, изотиазолов, тиазолов, пиранов и других новых гетероциклических соединений, представляющих интерес в качестве потенциальных комплексообразователей, лигандов, N–H кислот, биологически активных соединений, реагентов для органической химии.

Среди азометинов, полученных на основе салицилового альдегида и аминокетона-

лов, а также их металлокомплексных соединений найдены соединения, обладающие высокой антимикробной, антибактериальной, антитуберкулезной активностью и являющиеся эффективными антиоксидантами. В работе [8] приведен синтез азометинов взаимодействием тиофосфорилированных производных салицилового альдегида с орто- и пара-аминофенолами.

Нами в течение ряда лет проводятся исследования по синтезу и изучению физико-химических и биологических свойств новых азометинов на основе ароматических гетероциклических аминов и карбонильных соединений. В работе [9] осуществлен синтез азометинов на основе 2-аминотиазола и орто-дианизида и различных ароматических альдегидов. Полученные соединения представляют собой окрашенные кристаллические вещества. Строение их подтверждено ИК-спектроскопией.

Некоторые азометины, полученные на основе 2-гидрокси-3,5-динитроанилина (пикраминовой кислоты) и ароматических альдегидов, стимулируют клеточное дыхание, влияют на окислительное фосфорилирование в митохондриях [10]. Взаимодействием 2-аминопиридина с 3-нитробензальдегидом и салициловым альдегидом получены соответствующие азометины, обладающие антигемолитической активностью и дозозависимым действием [11].

С целью продолжения исследований по синтезу физико-химических свойств и биологической активности азометинов и их изучения нами синтезированы новые азометины на основе 2-гидрокси-3,5-динитроанилина (пикраминовой кислоты) и ароматических альдегидов:

I, R=H; II, R=n-OCH₃; III, R=n-OC₂H₅; IV, R=n-OC₄H₉.

Полученные азометины представляют собой окрашенные кристаллические вещества, растворимые в спирте, хлороформе, нерастворимые в воде, гексане, эфире.

Строение их установлено ИК-спектроскопией. Реакции пикраминовой кислоты с альдегидами проводили в этаноле нагреванием на кипящей водяной бане в течение 3–4-х часов. После частичного упаривания растворителя выпадал осадок, который отфильтровывали, перекристаллизовывали из водного спирта. Выходы продуктов составляли в 62–68 %.

В ИК-спектре N-бензилиден-2-гидрокси-3,5-динитроанилина (I) найдены полосы поглощения 1626, 1610 см⁻¹, характерные для азометиновой группы (-N=CH-); 1391 см⁻¹, принадлежащие NO₂ группе; 1250 см⁻¹, характерные для OH-группы; 1572 (Ar).

В ИК-спектре N-(n-метоксибензилиден)-2-гидрокси-3,5-динитроанилина (II) обнаружены характерные полосы поглощения в области 1644, 1626 см⁻¹ (-N=CH-); 1563, 1547 (NO₂); 1190 (OH); 2850 (OCH₃); 3083 (CH аром.).

В ИК-спектре N-(n-этоксibenзилиден)-2-гидрокси-3,5-динитроанилина (III) также наблюдались характеристические полосы поглощения в области 1646, 1426 (-N=CH-); 2886 (OC₂H₅); 1410 (OH); 1372 (NO₂); 1526 (Ar).

Строение N-(n-бутоксibenзилиден)-2-гидрокси-3,5-динитроанилина (IV) под-

тверждено наличием характеристических полос поглощения функциональных групп: 1655, 1602 ($-\text{N}=\text{CH}-$); 1520, 1338 (NO_2); 1247 (OH).

Реакция образования азометинов состоит из двух стадий: образование карбиноламинов при взаимодействии аминов с альдегидами и отщепление воды от них с образованием конечных продуктов. Реакция катализируется кислотами. В кислой среде промежуточный карбиноламин присоединяет протон, образуя протонированный карбиноламин, от которого легко отщепляется вода, давая Шиффовы основания. Скорость образования карбиноламина тем выше, чем больше нуклеофильность амина и выше электрофильность карбонильной группы.

В нейтральной среде лимитирующей стадией является стадия дегидратации карбиноламина.

В тех случаях, когда кратная связь углерод-кислород достаточно реакционноспособна (это зависит от значения положительного заряда на атоме углерода), а нуклеофильный реагент высокоактивен, стадия присоединения осуществляется без катализа кислотами (или точнее – скорость некаталитической реакции соизмерима со скоростью каталитической реакции). Мы проводили реакции пикраминовой кислоты с альдегидами в нейтральной среде.

В ядре пикраминовой кислоты имеются 4 заместителя: OH , NH_2 , две NO_2 . Все эти группы обладают $-I$ (отрицательным индуктивным) эффектом, в результате чего электронная плотность на них должна увеличиваться за счет смещения электронной плотности из ядра в их сторону.

Однако NH_2 и OH -группы обладают сильным $+M$ (положительным мезомерным) эффектом, направление которого обратное $-I$ -эффекту (электронная плотность свободных пар электронов на атомах азота NH_2 группы и кислорода OH -группы смещена в сторону бензольного ядра). Результатом этих двух противоположно действующих электронных эффектов является уменьшение электронной плотности на NH_2 -группе и, следовательно, уменьшение ее нуклеофильности.

Наоборот, NO_2 -группы обладают $-M$ (отрицательным мезомерным) эффектом, но нитрогруппы выключены из сопряжения кольца и их $-M$ не действует.

В алкоксибензальдегидах электрофильность карбонильной группы также снижена. RO -группа обладает слабым $-I$ (отрицательным индуктивным) эффектом, который частично увеличивает электрофильность карбонильной группы. С другой стороны, RO -группа обладает сильным $+M$ (положительным мезомерным) эффектом, который направлен по сопряженной системе бензольного кольца к карбонильной группе, в результате чего положительный заряд на атоме углерода карбонильной группы уменьшается и, следовательно, электрофильность ее снижается. Поэтому реакции пикраминовой кислоты с п-алкоксибензальдегидами идут в жестких условиях (нагреванием исходных веществ в этаноле в течение 4 часов на кипящей водяной бане).

Экспериментальная часть

ИК-спектры сняты на ИК-Фурье-спектрометре Nicolet-67-00. Температуру плавления веществ определяли в блоке с открытым капилляром. Контроль хода реакций осуществляли просмотром и сравнением кристаллов исходных веществ и продуктов реакций под микроскопом. Чистоту синтезированных соединений контролировали методом тонкослойной хроматографии на пластинках «Silufol» фирмы «Mers».

N-бензилиден-2-гидрокси-3,5-динитроанилин

2 г (0.01 моль) 2-гидрокси-3,5-динитроанилина (пикраминовой кислоты) и 1.02 мл

(0.01 моль) бензальдегида в 50 мл этанола и 15 мл воды нагревали на кипящей водяной бане в течение 4 часов. Растворитель частично упаривали, выпавший осадок отфильтровывали. Кристаллы темно-коричневого цвета. Перекристаллизовывали из водного спирта. Выход 2 г (68 %), т. пл. $> 250^{\circ}\text{C}$. Растворяется в спирте, хлороформе. Не растворяется в воде, гексане, эфире. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1626, 1610 ($-\text{N}=\text{CH}-$); 1572 (Ar); 1391 (NO_2); 1250 (OH).

N-(*n*-метоксибензилиден)-2-гидрокси-3,5-динитроанилин

1.5 г (0.007 моль) 2-гидрокси-3,5-динитроанилина (пикраминовой кислоты) и 0.9 мл (0.007 моль) *n*-метоксибензальдегида в 40 мл этанола и 10 мл воды нагревали на кипящей водяной бане в течение 4 часов. Растворитель частично упаривали, выпавший осадок отфильтровывали. Кристаллы светло-коричневого цвета. Перекристаллизовывали из водного спирта. Выход 1.6 г (67 %), т. пл. $> 250^{\circ}\text{C}$. Растворяется в спирте, хлороформе. Не растворяется в воде, гексане, эфире. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1644, 1626 ($-\text{N}=\text{CH}-$); 3083 (CH); 1563, 1547 (NO_2); 1190 (OH); 2850 (OCH_3).

N-(*n*-этоксibenзилиден)-2-гидрокси-3,5-динитроанилин

1.5 г (0.007 моль) 2-гидрокси-3,5-динитроанилина (пикраминовой кислоты) и 1 мл (0.007 моль) *n*-этоксibenзальдегида в 40 мл этанола и 10 мл воды нагревали на кипящей водяной бане в течение 3 часов. Растворитель частично упаривали, выпавший осадок отфильтровывали. Кристаллы светло-коричневого цвета. Перекристаллизовывали из водного спирта. Выход 1.2 г (62 %), т. пл. $> 250^{\circ}\text{C}$. Растворяется в спирте, хлороформе. Не растворяется в воде, гексане, эфире. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1646, 1626 ($-\text{N}=\text{CH}-$); 2886 (OC_2H_5); 1410 (OH); 1526 (Ar); 1372 (NO_2).

N-(*n*-бутоксibenзилиден)-2-гидрокси-3,5-динитроанилин

1 г (0.005 моль) 2-гидрокси-3,5-динитроанилина (пикраминовой кислоты) и 0.9 мл (0.005 моль) *n*-бутоксibenзальдегида в 30 мл этанола нагревали на кипящей водяной бане в течение 1 часа. Раствор охлаждали, выпавший осадок отфильтровывали. Кристаллы темно-фиолетового цвета. Перекристаллизовывали из этанола. Выход 1.5 г (65 %), т. пл. $> 250^{\circ}\text{C}$. Растворяется частично в хлороформе, спирте. Не растворяется в воде, гексане, эфире. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1655, 1602 ($-\text{N}=\text{CH}-$); 1520, 1338 (NO_2); 1247 (OH).

Литература

1. Попов Ю.В., Корчагина Т.К., Чичерина Г.В. Синтез и реакции азометинов, содержащих *m*-феноксильную группу. *N*-арил-*m*-феноксифенилметанилины и арилгидразоны *m*-феноксibenзальдегида // Журнал органической химии. – 2001. – Т. 37, вып. 5. – С. 716–719.
2. Садигова С.Э., Магераммов А.М., Аллахвердиев М.А. Синтез азометинов и оксазолидинов на основе 2-амино-4-фенилтиазола // Журнал органической химии. – 2008. – Т. 44, вып. 12. – С. 1848–1850.
3. Крутиков В.И., Еркин А.В., Крутикова В.В., Захарова Е.С. Синтез противогрибковых и противовирусных соединений в ряду производных антипурина // Известия Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета). – 2014. – № 26. – С. 53–57.
4. Дикусар Е.А., Поткин В.И., Козлов Н.Г., Рудаков Д.А., Зверева Т. Д., Петкевич С.К., Огородникова М.М., Ювченко А.П., Бей М.П. Синтез азометинов на основе *m*-карборанил-*S*-метаноата 4-формилфенила // Журнал общей химии. – 2012. – Т. 82, вып. 6. – С. 910–913.

5. Кибардина Л.К., Трифонов А.В., Пудовик Е.М., Бурилов А.Р., Пудовик М.А. Шиффовы основания на основе пиридоксала // Журнал общей химии. – 2015. – Т. 85, вып. 2. – С. 345–347.
6. Дикусар Е.А., Бей М.П., Ювченко А.П., Поткин В.И. Синтез ароматических азометинов конденсацией замещенных бензальдегидов с 4-аминофенилен-N-имидом малеопимаровой кислоты // Журнал общей химии. – 2010. – Т. 80, вып. 7. – С. 1154–1157.
7. Айзина Ю.А. Синтез новых функционализированных высокореакционных иминов на основе промышленного хлорорганического и сераорганического сырья для направленного органического синтеза полезных продуктов // Известия вузов. Прикладная химия и биотехнология. – 2015. – № 4 (15). – С. 19–24.
8. Багаутдинова Р.Х., Пудовик М.А., Ваничкина А.П., Бурилов А.Р. Азометины на основе о-фосфорилированных производных салицилового альдегида орто-/пара-аминофенолов // Журнал общей химии. – 2014. – Т. 84, вып. 2. – С. 349–350.
9. Керемов А.Ф. Азометины на основе 2-аминотиазола, орто-дианизидина и ароматических карбонильных соединений // Вестник Дагестанского государственного университета. – 2016. – Т. 31, вып. 1. – С. 97–103.
10. Керемов А.Ф., Мейланов И.С., Керемова М.А. Способ получения веществ, стимулирующих клеточное дыхание. Патент Ru № 2472775 от 20.01.2013. – Бюл. № 2.
11. Керемов А.Ф., Кличханов Н.К., Исмаилова Ж.Г. Азометины на основе α-аминопиридина, обладающие гемолитической активностью. Патент Ru № 2631114 от 19.09.2017. – Бюл. № 26.

Поступила в редакцию 21 сентября 2017 г.

UDC 547.574

DOI: 10.21779/2542-0321-2017-32-4-84-90

Azomethins on the basis of picramic acid and the replaced benzole aldehyde

A.F. Keremov

Dagestan State University; Russia, 367001, Makhachkala, M. Gadzhiev st., 43a; alirza.keremov@mail.ru

New azomethines were synthesized with the help of the interaction of 2-hydroxy-3,5-dinitroaniline (pycramic acid) with benz-, N-methoxy, N-ethoxy, N-butoxybenzaldehydes.

Azomethines or Schiff bases are one of the most common classes of organic compounds with a wide range of applications. They have found wide applications in various fields of chemistry: organic and analytical. Azomethines are used in organic synthesis for the preparation of heterocyclic compounds, alkaloids, secondary amines. Schiff bases are the most reliable and most accessible representatives of liquid crystal compounds that play a certain role in the development of advanced technologies in computer science and optoelectronics. They serve as raw materials for the production of medicinal products: antibiotics, anti-inflammatory, anti-bullet agents. Azomethines, obtained on the basis of 2-amino-4-arylthiazoles, are of great importance in analytical chemistry and chemotherapy. They are used for concentration and photometric determination of a number of transition metals. Azomethines obtained on the basis of 4-aminoantipyrine with aromatic aldehydes have antiviral and antimicrobial activity.

In recent decades, studies have been conducted on the synthesis of pyridoxal derivatives (vitamin B6) and the study of their biological activity. A series of azomethines based on pyridoxal and primary aliphatic and aromatic amines was synthesized, their structure was studied.

Optically active azomethines obtained on the basis of pyridoxal and R – (+) – and S – (–) – phe-

nylethylamine can be used for the purposeful synthesis of optically active functioning derivatives, in particular, for the synthesis of macrocyclic structures. Some azomethines obtained on the basis of salicylic aldehyde and aminophenols, as well as their metal-complex compounds, have high antimicrobial, antibacterial, antibodies and are effective antioxidants.

We conduct researches on synthesis and studying of physical and chemical and biological properties of new azometin on the basis of aromatic amines and carbonyl bonds for a number of years. Some azomethines obtained on the basis of 2-hydroxy-3,5-dinitroaniline (picramine acidate) and aromatic aldehydes, stimulate cellular respiration, affect oxidative phospholation in mitochondria.

The azomethines synthesized by us are colored, crystalline substances soluble in alcohol, chloroform, insoluble in water, hexane and ether.

Keywords: azomethines, synthesis, metal complexes, aldehydes, biological activity.

Received 21 September, 2017