

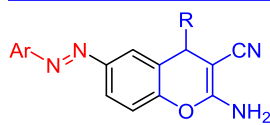
Синтез производных 6-(арилдiazенил)-4*H*-хромена (микрообзор)

Виктор В. Доценко^{1,2*}, Екатерина А. Варзиева¹

¹ Кубанский государственный университет,
ул. Ставропольская, 149, Краснодар 350040, Россия; e-mail: victor_dotsenko@mail.ru

² Северо-Кавказский федеральный университет
ул. Пушкина, 1а, Ставрополь 355009, Россия

Поступило 19.09.2022
Принято после доработки 5.10.2022



В микрообзоре обобщены данные последних 10 лет по методам получения и свойствам новой перспективной группы соединений, содержащих в своей структуре фрагменты азосоединения и 4*H*-хромена, – 6-(арилдiazенил)-4*H*-хроменов. Материал систематизирован по структуре исходных реагентов.

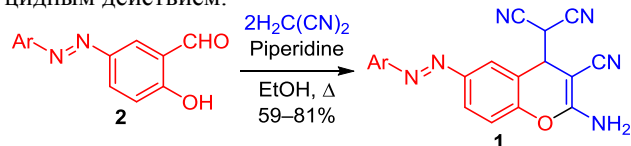
Введение

Функционально замещенные хромены, и в особенности 2-амино-4*H*-хромен-3-карбонитрилы, являются одной из наиболее популярных групп гетероциклических соединений. Активный интерес к химии замещенных хроменов нашел отражение во впечатляющем количестве недавних обзорных работ^{1–15} и обусловлен исключительной препаративной доступностью 2-амино-4*H*-хромен-3-карбонитрилов и широким спектром их биологической активности. Азосоединения представляют другой известный и легкодоступный класс соединений. Несмотря на долгую историю, азосоединения по-прежнему являются объектом пристального внимания как биологически активные молекулы,^{16,17}

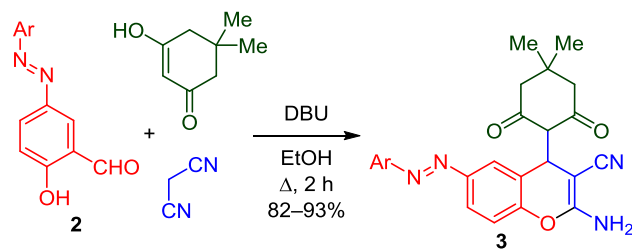
как маркеры в биомедицинских исследованиях,^{19–21} а также благодаря своим уникальным фотохимическим и оптическим свойствам.^{22–24} В последние годы появился ряд работ, посвященных синтезу и изучению свойств замещенных 6-(арилдiazенил)-4*H*-хроменов – новой группы соединений, представляющих интерес как своими оптическими свойствами, так и возможным биологическим действием. Одновременное присутствие в молекуле фармакофорных фрагментов 4*H*-хромена и азосоединения в ряде случаев дает синергический эффект. В данном микрообзоре представлены наиболее значимые публикации последних 10 лет по химии 6-(арилдiazенил)-4*H*-хроменов.

Синтез на основе 5-(арилдiazенил)-2-гидроксibenзальдегидов

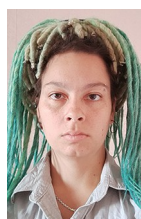
Продукты азосочетания солей арилдiazония с салициловыми альдегидами представляются наиболее удобными исходными реагентами для получения целевых арилазохроменов. Так, хромены **1** были получены реакцией альдегидов **2** с 2 экв. малонитрила в присутствии пиперидина.^{25,26} Соединение **1** (Ar = 4-ClC₆H₄) обладает выраженным антибактериальным и фунгицидным действием.²⁶



При введении в реакцию малонитрила и димедона вместо 2 экв. малонитрила образуются хромены **3**, показавшие антираковое действие в экспериментах *in vitro* на клетках линии MCF-7.²⁷



Виктор В. Доценко родился в Ворошиловграде (Луганске) в 1976 г., доктор химических наук (2015 г.). Области научных интересов: химия O,S,Se,N-гетероциклов, химия метилен-активных нитрилов и тиоамидов, биологически активные соединения.



Екатерина А. Варзиева родилась в Нальчике в 1994 г., в настоящее время аспирант кафедры органической химии и технологий Кубанского государственного университета. Области научных интересов: химия гетероциклических соединений, химия кремнийорганических соединений, эпоксидные соединения.

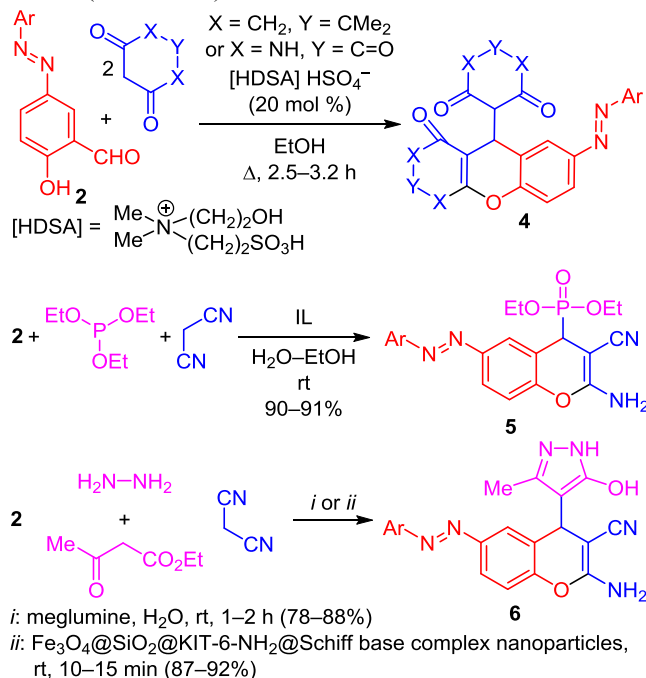
Синтез на основе 5-(арилдiazенил)-2-гидроксibenзальдегидов (окончание)

При замене малонитрила на димедон,²⁸ барбитуровую кислоту²⁸ или 4-гидроксикумарин²⁹ также образуются продукты ряда 4*H*-хромена. Полученные таким образом азосоединения **4** демонстрируют²⁸ умеренную противовоспалительную и антиоксидантную активность.

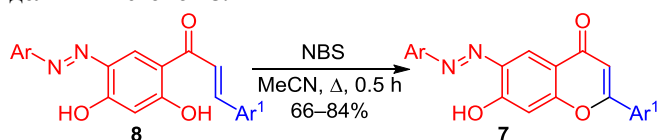
Трехкомпонентная конденсация $H_2C(CN)_2$, $P(OEt)_3$ и альдегидов **2** в присутствии основных ионных жидкостей (IL) приводит к эфирам (4*H*-хромен-4-ил)фосфоновых кислот **5**.³⁰ Результаты молекулярного докинга в отношении регулятора апоптоза BCL2 указывают на потенциальное антираковое действие соединений **5**.

Описан многокомпонентный синтез 4-пиразолил-4*H*-хроменов **6** реакцией альдегидов **2**, малонитрила, гидразина и ацетоуксусного эфира в присутствии меглюмина в H_2O ³¹ либо механохимической реакцией в присутствии магнитных наночастиц на основе Fe_3O_4 .³²

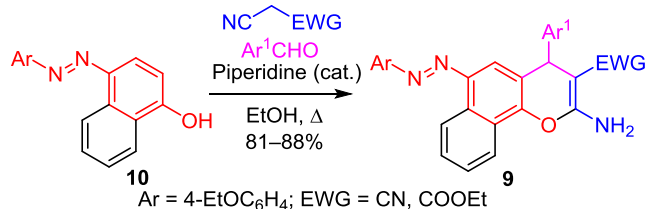
Вероятно, использование таких экзотических катализаторов не является строго необходимым, однако иные данные по синтезу хроменов **6** в литературе к настоящему моменту отсутствуют. Соединения **6** демонстрируют интенсивную флуоресценцию с максимумом эмиссии при 582–586 нм.³¹

**Синтез на основе 4-(арилдiazенил)фенолов**

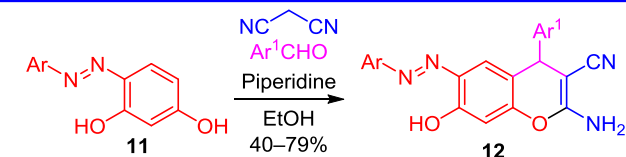
Реакции циклизации на основе 4-(арилдiazенил)фенолов являются удобной альтернативой рассмотренным выше подходам на основе 5-(арилдiazенил)салициловых альдегидов. Несмотря на исключительную доступность продуктов азосочетания с участием фенолов, синтезы 4*H*-хроменов на основе 4-(арилдiazенил)фенолов немногочисленны и описаны практически исключительно в недавно опубликованной литературе. Так, производные флавона **7**, обладающие выраженным антиоксидантным и антибактериальным действием, были получены³³ окислительной циклизацией непредельных кетонов **8**.



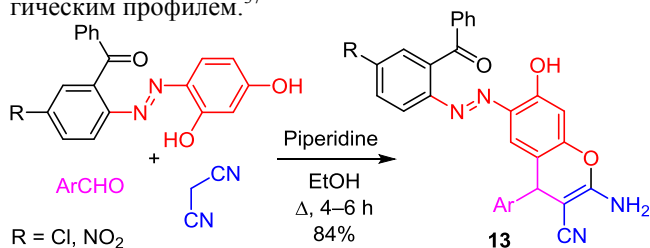
Интенсивно окрашенные 4*H*-бензо[*h*]хромены **9** были синтезированы реакцией альдегидов, метиленактивных нитрилов и 4-[(4-этоксифенил)дiazенил]- α -нафтола **10**.³⁴ Соединения **9** также обнаруживают выраженное противомикробное и противоопухолевое действие.



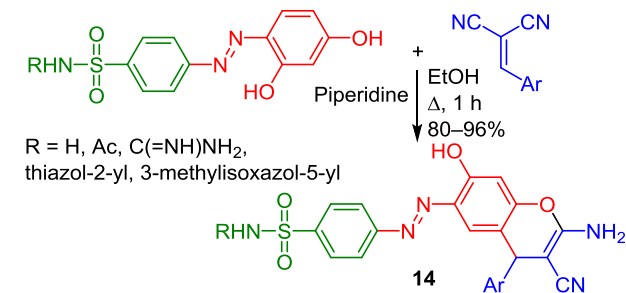
Первые примеры использования 4-(арилдiazенил)резорцинов **11** в синтезе 6-(арилдiazенил)-4*H*-хроменов появились в литературе в 2017 г.^{35,36} Продукты **12** обладают антибактериальным, фунгицидным и антираковым действием.



Дальнейшая модификация заместителей привела к получению азосоединений **13** с улучшенным фармакологическим профилем.³⁷

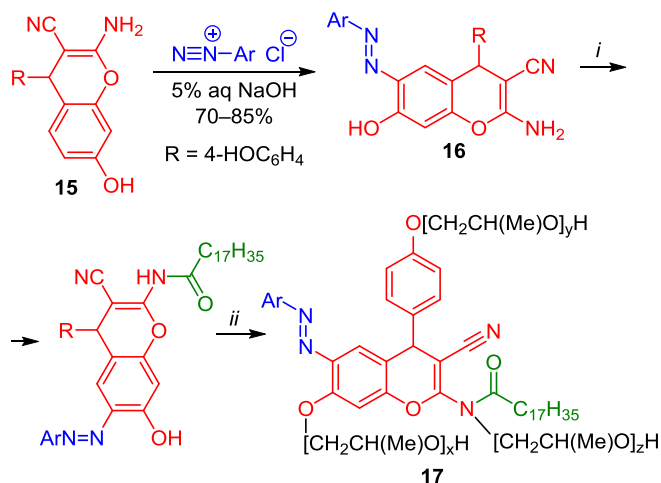


Введение цинк-связывающего сульфамидного фрагмента в diaзокомпонент и далее в производное резорцина приводит к азосульфонидам/4*H*-хроменам **14**, которые являются сильными ингибиторами цинк-зависимых гистондеацетилаз I класса с антираковым действием.³⁸ Соединения **14** имеют максимумы поглощения в диапазоне 387–445 нм, а также обнаруживают противомикробное действие.



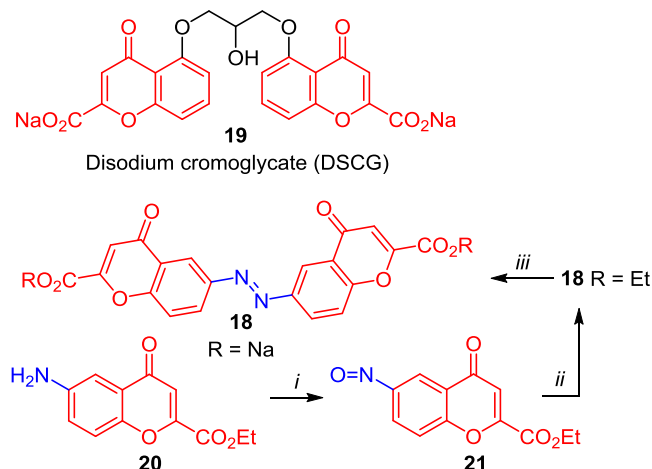
Синтез на основе 4*H*-хроменов

При наличии возможности модификации 4*H*-хромены также могут выступать в качестве исходных соединений для получения 6-(арилдиазенил)-4*H*-хроменов. Так, 7-гидрокси-4-(4-гидроксифенил)-4*H*-хромен **15** региоселективно вступает в реакцию азосочетания с образованием азохроменов **16**, обладающих антиоксидантным действием.³⁹ Последовательная обработка стеарилохлоридом и избытком пропиленоксида дает окрашенные ПАВ **17**, пригодные к использованию в качестве антиоксидантов для смазочных масел.



i: C₁₇H₃₅C(O)Cl, Et₃N, Me₂CO
ii: propylene oxide, KOH, N₂, 1–10 h

Описано⁴⁰ получение азохромена **18**, аналога антиаллергического и противоастматического препарата хроменого ряда – кромогликата натрия **19**. Наличие азомостика создает возможность *цис/транс*-фотоизомеризации и управляемого ингибирования активации тучных клеток (только *цис*-форма биологически активна). Отмечено, что новый фотопереклюаемый ингибитор **18** обладает намного большей активностью, чем исходный дихромен **19**. Ключевой стадией получения азохромена **18** является взаимодействие 6-аминохромена **20** и 6-нитрохромена **21**.



i: Oxone, CH₂Cl₂–H₂O, rt, 2 h (70%)
ii: **20**, AcOH, rt, 48 h (43%); iii: EtOH, NaOH, Δ, 2 h (91%)

Исследование выполнено при финансовой поддержке Кубанского научного фонда в рамках научного проекта Н-21.1/15 "Высокофункционализированные 4*H*-пираны: синтез, свойства и биологическая активность".

Список литературы

- Litvinov, Yu. M.; Shestopalov, A. M. In *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R., Ed.; Elsevier: New York, 2011, vol. 103, p. 175.
- Patil, S. A.; Patil, R.; Pfeffer, L. M.; Miller, D. D. *Future Med. Chem.* **2013**, *5*, 1647.
- El-Agrody, A. M.; Afifi, T. H. *Heterocycles* **2014**, *89*, 1557.
- Sonsona, I. G.; Marqués-López, E.; Herrera, R. P. *Symmetry* **2015**, *7*, 1519.
- Elnagdi, M. H.; Moustafa, M. S.; Al-Mousawi, S. M.; Mekheimer, R. A.; Sadek, K. U. *Mol. Diversity* **2015**, *19*, 625.
- Patil, S. A.; Patil, S. A.; Patil, R. *Future Med. Chem.* **2015**, *7*, 893.
- Costa, M.; Dias, T. A.; Brito, A.; Proença, F. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *123*, 487.
- Maleki, B. *Org. Prep. Proced. Int.* **2016**, *48*, 81.
- Sadek, K. U.; Mekheimer, R. A. H.; Abd-Elmonem, M.; Abdel-Hameed, A.; Elnagdi, M. H. *Tetrahedron Asymmetry* **2017**, *28*, 1462.
- Mamaghani, M.; Nia, R. H.; Tavakoli, F.; Jahanshahi, P. *Curr. Org. Chem.* **2018**, *22*, 1704.
- Tashrif, Z.; Mohammadi-Khanaposhtani, M.; Hamedifar, H.; Larijani, B.; Ansari, S.; Mahdavi, M. *Mol. Diversity* **2020**, *24*, 1385.
- Raj, V.; Lee, J. *Front. Chem.* **2020**, *8*, 623.
- Chatterjee, R.; Bhukta, S.; Dandela, R. *J. Heterocycl. Chem.* **2022**, *59*, 633.
- Krivenko, A. P.; Vasilkova, N. O.; Nikulin, A. V.; Sorokin, V. V. *ChemChemTech* **2022**, *65*(9), 13.
- Nawaz, A.; Aslam, S.; Ahmad, M.; Zahoor, A. F.; Naqvi, S. A. R. *J. Iran. Chem. Soc.* **2022**, *19*, 3721.
- Di Martino, M.; Sessa, L.; Di Matteo, M.; Panunzi, B.; Piotto, S.; Concilio, S. *Molecules* **2022**, *27*, 5643.
- Kaur, H.; Narasimhan, B. *Curr. Top. Med. Chem.* **2018**, *18*(1), 3.
- Khan, M. N.; Parmar, D. K.; Das, D. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2021**, *21*, 1071.
- Leippe, P.; Frank, J. A. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2019**, *57*, 23.
- Kumari, R.; Sunil, D.; Ningthoujam, R. S.; Kumar, N. A. *Chem.-Biol. Interact.* **2019**, *307*, 91.
- Benkhaya, S.; Mrabet, S.; El Harfi, A. *Heliyon* **2020**, *6*, e03271.
- Crespi, S.; Simeth, N. A.; König, B. *Nat. Rev. Chem.* **2019**, *3*, 133.
- Ghanavatkar, C. W.; Mishra, V. R.; Sekar, N. *Dyes Pigm.* **2021**, *191*, 109367.
- Ziarani, G. M.; Moradi, R.; Lashgari, N.; Kruger, H. G. In *Metal-Free Synthetic Organic Dyes*; Ziarani, G. M.; Moradi, R.; Lashgari, N.; Kruger, H. G., Eds.; Elsevier: New York, 2018, chap. 4, p. 47.
- Arbabi, H. A.; Soltani, S. S.; Salehi, H.; Rezazadeh, S.; Zonouzi, A.; Toosibashi, M. *J. Chem. Res.* **2018**, *42*(2), 68.
- Foad, S. A.; Hessein, S. A.; Abbas, S. Y.; Farrag, A. M.; Ammar, Y. A. *Croat. Chem. Acta* **2018**, *91*(1), 99.
- Bhuvaneswari, K.; Sivaguru, P.; Lalitha, A. *J. Chin. Chem. Soc.* **2020**, *67*, 1877.
- Korade, S. N.; Patil, J. D.; Gaikwad, D. S.; Sonawane, S. A.; Vibhute, S. P.; Dige, N. C.; Mhaldar, P. M.; Pore, D. M. *Org. Prep. Proced. Int.* **2020**, *52*, 147.
- Abdolmohammadi, S.; Dahi-Azar, S. *J. Heterocycl. Chem.* **2021**, *58*, 2181.
- Gaikwad, D. S.; Undale, K. A.; Patravale, A. A.; Choudhari, P. B. *Res. Chem. Intermed.* **2020**, *46*, 621.
- Korade, S. N.; Mhaldar, P. M.; Kulkarni, P. P.; Rashinkar, G. S.; Pore, D. M. *Synth. Commun.* **2021**, *51*, 2336.
- Nikpassand, M.; Keyhani, A.; Fekri, L. Z.; Varma, R. S. *J. Mol. Struct.* **2022**, *1251*, 132065.
- Sharma, P. K.; Bandyopadhyay, P.; Sharma, P.; Kumar, A. *Med. Chem. Res.* **2014**, *23*, 3569.
- Abd-El-Aziz, A. S.; Alsaggaf, A.; Assirey, E.; Naqvi, A.; Okasha, R. M.; Afifi, T. H.; Hagar, M. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*, 2807.
- Afifi, T. H.; Okasha, R. M.; Alsharif, H.; Ahmed, H. E. A.; Abd-El-Aziz, A. S. *Curr. Org. Synth.* **2017**, *14*(7), 1036.
- Afifi, T. H.; Okasha, R. M.; Ahmed, H. E. A.; Ila, J.; Saleh, T.; Abd-El-Aziz, A. S. *EXCLI J.* **2017**, *16*, 868.
- Afifi, T. H.; Riyadh, S. M.; Deawaly, A. A.; Naqvi, A. *Med. Chem. Res.* **2019**, *28*, 1471.
- 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**, *92*, 103262.
- El-Sayed, R.; Mohamed, K. S.; Fadda, A. A. *Afinidad* **2018**, *75*, 581.
- Velema, W. A.; van der Toorn, M.; Szymanski, W.; Feringa, B. L. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 4456.