

УДК 547.415.3;547.551.1;547.316;547.815

ОДНОРЕАКТОРНЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА 2-ГИДРОКСИБЕНЗИЛИДЕН- 4-[(АЗА,ТИО)КСАНТЕНИЛ]АНИЛИНОВ И ВОЗМОЖНОСТЬ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ РЕГУЛЯТОРОВ РОСТА РАСТЕНИЙ

© 2019 г. В. Ю. Горохов^а*, Я. В. Быков^а, С. А. Батуев^а, Е. А. Лысцова^б,
С. М. Горохова^а, Н. Н. Яганова^а

^а Пермский государственный аграрно-технологический университет имени академика Д.Н. Прянишникова,
ул. Петропавловская 23, Пермь, 614000 Россия

*e-mail: Gorokhov_V.Yu@mail.ru

^б Пермский государственный национальный исследовательский университет, Пермь, Россия

Поступило в Редакцию 1 ноября 2018 г.

После доработки 1 ноября 2018 г.

Принято к печати 8 ноября 2018 г.

Осуществлен синтез 2-гидроксibenзилиден-4-[(аза,тио)ксантенил]анилинов взаимодействием 2-гидроксibenзальдегида, анилина и (аза,тио)ксантгидрола в среде уксусной кислоты или этанола. Показаны два конкурирующих направления образования 2-гидроксibenзилиден-4-[(аза,тио)ксантенил]анилинов методом хромато-масс-спектрометрии. Изучена росторегулирующая активность 2-гидроксibenзилиден-4-(5*H*-бензопирано[2,3-*b*]пиридин-5-ил)анилина на яровой пшенице сорта Горноуральская.

Ключевые слова: 4-гетерилацетанилиды, 2-гидроксibenзилиден-4-[(аза,тио)ксантенил]анилины, ароматические имины, регуляторы роста растений

DOI: 10.1134/S0044460X19040048

Интерес к *N*-бензилиденанилинам связан с их разнообразной биологической активностью. Среди них известны препараты, обладающие антиоксидантной [1], противотуберкулезной [2] и антибактериальной активностью [3]. Некоторые ароматические имины применяются в сельском хозяйстве в качестве регуляторов роста растений [4–9].

Известен ряд методов синтеза ароматических иминов, например прямое взаимодействие бензальдегида и анилина (или их производных) в среде толуола [10–11], этанола [13–16], метанола [17], этанол–уксусная кислота [18, 19] или без участия растворителя [20]. Также *N*-бензилиденанилины (имины) могут быть получены конденсацией бензильного спирта с анилином в среде толуола в присутствии молекулярного кислорода и катализаторов на основе Au, Pd, Ru [21] или конденсацией ароматических нитрозосоединений с веществами, содержащими активированную метиленовую группу [22]. В некоторых

работах [23, 24] показано образование производных *N*-бензилиденанилинов в реакциях дегидрирования соответствующих вторичных аминов.

Ранее нами был разработан метод синтеза, позволяющий получать *para*-замещенные *N*-бензилиденанилины, содержащие в анилиновом фрагменте гетероциклический заместитель (9*H*-ксантен, 9*H*-тиоксантен или 1-азаксантен) в среде уксусной кислоты [25] и изучена антимикробная активность некоторых из них [26].

В настоящей работе поставлена задача изучить влияние сольватационного фактора на направление одnoreакторного синтеза 2-гидроксibenзилиден-4-[(аза,тио)ксантенил]анилинов и исследовать их прикладные свойства.

Одnoreакторный синтез 2-гидроксibenзилиден-4-[(аза,тио)ксантенил]анилинов **4a–в** проводили путем взаимодействия 2-гидроксibenзальдегида **1**, анилина **2** и соответствующих гидролов (9*H*-ксантен-

Схема 1.

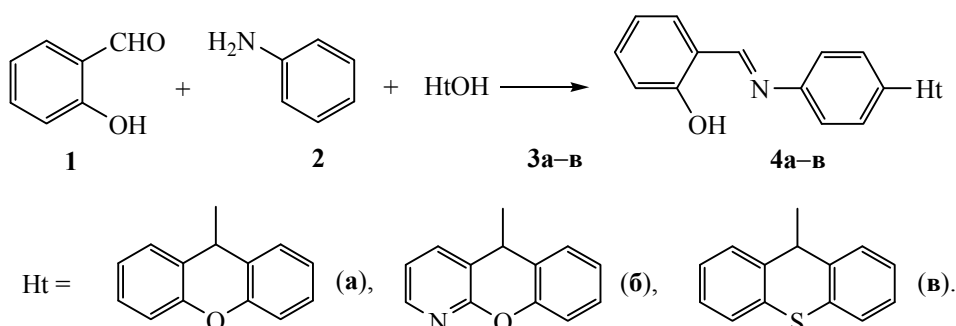
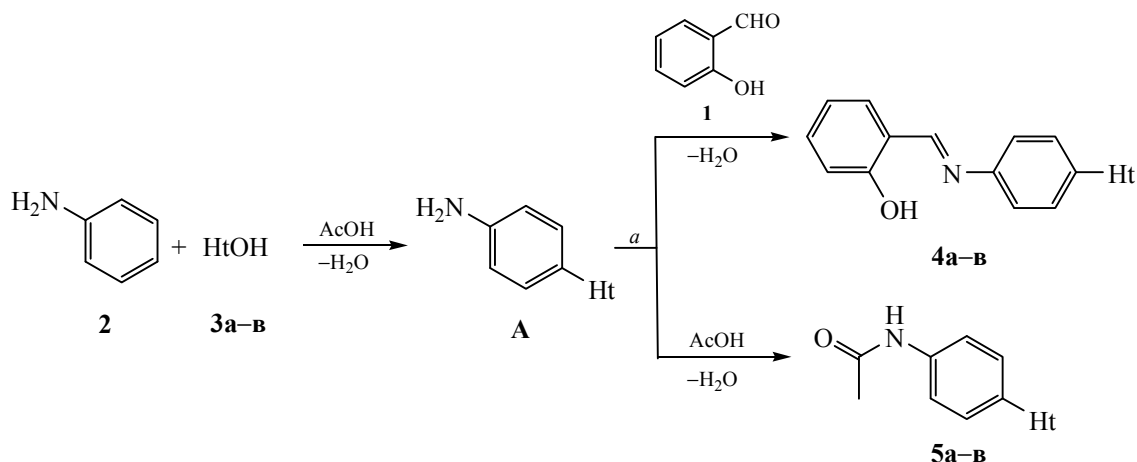


Схема 2.



9-ола **3а**, 5*H*-бензопирано[2,3-*b*]пиридин-5-ола **3б** или 9*H*-тиоксантен-9-ола **3в** в среде 43%-ной уксусной кислоты или 96%-ного этанола с добавлением соляной кислоты (схема 1). При использовании в качестве растворителя уксусной кислоты выход целевого продукта составляет 47–60%, при замене растворителя на этанол выход равен 45–84%.

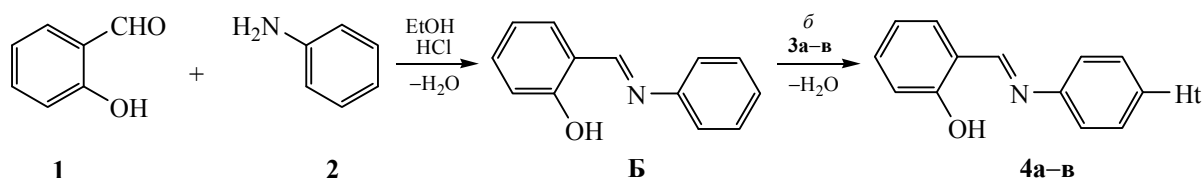
В многокомпонентных системах часто наблюдается несколько конкурирующих направлений реакции. Детальное исследование влияния

растворителя на ход исследуемой реакции было проведено методом хромато-масс-спектрометрии, результаты которого представлены в табл. 1. Полученные данные позволили обнаружить два направления образования 2-гидроксibenзилиден-4-[(аза,тио)ксантенил]анилинов **4а-в**. Так, в среде уксусной кислоты кроме образования конечных продуктов **4а-в** идет конкурирующий процесс ацилирования интермедиата **А** с образованием 4-гетерилацетанилидов **5а-в**, что указывает на протекание реакции по пути *a* (схема 2).

Таблица 1. Влияние растворителя на состав реакционной массы в синтезе 2-гидроксibenзилиден-4-[(аза,тио)ксантенил]анилинов **4а-в**

Компонент реакционной массы	Содержание, %					
	3а		3б		3в	
	AcOH	EtOH	AcOH	EtOH	AcOH	EtOH
Интермедиат А	–	5.06	10.16	0.32	0.25	–
Интермедиат Б	–	–	57.94	26.36	20.22	–
4а-в	99.06	94.94	27.23	73.32	63.07	100
5а-в	0.94	–	4.67	–	16.46	–

Схема 3.



При использовании азаксантгидрола **3б** в среде этанола реакция протекает преимущественно через образование интермедиата **Б**, обнаруженного в реакционной массе. Невысокое содержание соединения **4б**, по-видимому, связано с низкой скоростью гетерилирования (путь *б*, схема 3). В случае с ксантгидролом **3а** наблюдается высокое содержание целевого продукта **4а**, однако предполагаемый интермедиат **Б** не обнаружен, что, вероятно, связано с высокой скоростью процесса гетерилирования.

В реакции с тиоксантгидролом **3в** наблюдается приблизительно одинаковое процентное содержание 4-тиоксантенилацетанилида **5в** и интермедиата **Б**, что указывает на образование соединения **4в** по пути *а* или *б*. Замена растворителя на этанол исключает конкурирующий процесс ацилирования, и образование соединений **4а–в** идет по пути *б* с незначительным повышением выходов.

По известной методике [27] в полевых условиях изучена росторегулирующая активность гетерилированных иминов на яровой пшенице сорта Горноуральская. В качестве модельного объекта исследования выбрано новое соединение – 2-гидроксibenзилиден-4-(5*H*-бензопирано[2,3-*b*]пиридин-5-ил)анилин **4б**, содержащее два потенциально

физиологически активных фрагмента (азометиновый и азаксантеновый), способных проявлять росторегулирующие свойства [4–9, 28].

Из данных табл. 2 видно, что соединение **4б** в концентрации 0.001% повышает количество продуктивных растений на 5%, а общее количество стеблей во всех концентрациях увеличивается на 7–13%. В концентрациях 0.001 и 0.0005% увеличивается средняя высота растений на 8 и 6% соответственно, масса соломы увеличивается на 22–23% в концентрациях 0.005 и 0.0001%, а масса колосьев увеличивается на 5–12% (табл. 3).

Отличительной особенностью действия соединения **4б** является значительное увеличение (на 98%) массы корневой системы при использовании раствора с концентрацией 0.001%, что позволяет увеличить интенсивность потребления питательных веществ растением.

В концентрациях 0.005 и 0.001% увеличивается число зерен в соцветиях на 2–3%, а биологическая урожайность яровой пшеницы повышается на 0.13–0.15 т/га по отношению как к контролю, так и к эталонному препарату (табл. 4).

Таким образом, замена растворителя (уксусной кислоты) в синтезе 2-гидроксibenзилиден-4-[(аза,тио)ксантенил]анилинов на этанол приводит к

Таблица 2. Структура продуктивного стеблестоя яровой пшеницы сорта Горноуральская

Вариант	с, %	Количество растений				Количество стеблей			
		общих		продуктивных		общих		продуктивных	
		шт/м ²	отклонение, +/-	шт/м ²	отклонение, +/-	шт/м ²	отклонение, +/-	шт/м ²	отклонение, +/-
Контроль		290	–	290	–	348	–	338	–
Эталон		258	–16	258	–16	356	+3	326	–6
4б	0.0050	290	0	282	–4	372	+12	338	+2
	0.0010	304	+7	304	+7	384	+17	326	+9
	0.0005	284	–4	218	–36	392	+21	338	+14
	0.0001	256	–17	256	–17	380	+15	326	+5

Таблица 3. Влияние концентрации соединения **4б** на генеративные и вегетативные части растений

Вариант	с, %	Средняя высота		Масса соломы		Масса колосьев		Масса корней	
		см	отклонение, +/-	г	отклонение, +/-	г	отклонение, +/-	г	отклонение, +/-
Контроль		94.50	—	305.56	—	250.84	—	121.10	—
Эталон		89.30	–5.17	354.98	+24.71	184.80	–33.02	195.04	+36.97
4б	0.0050	88.60	–5.90	371.58	+23.01	240.70	–5.07	239.34	+59.12
	0.0010	101.75	+7.25	356.42	+25.43	274.08	+11.62	130.36	+4.63
	0.0005	100.75	+6.25	314.18	+4.31	262.54	+5.85	164.36	+21.63
	0.0001	101.00	+6.50	374.92	+34.68	281.60	+15.38	159.92	+19.41

небольшому увеличению выхода целевых продуктов, но при этом позволяет избежать образования побочных ацетанилидов. В ходе агрохимических испытаний выявлено положительное влияние 2-гидроксibenзилиден-4-(5H-бензопирано[2,3-*b*]пиридин-5-ил)анилина на рост и развитие яровой пшеницы сорта Горноуральская в концентрациях 0.005 и 0.001%.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H сняты на приборе Mercury 300BB (Varian, США, 300 МГц) в растворах CDCl_3 ,

внутренний стандарт – ГМДС. Масс-спектры сняты на хромато-масс-спектрометре Agilent Technologies 6890N/5975B (США), колонка HP-5ms (30×0.25 мм, 0.25 мкм), газ-носитель – гелий, ионизация электронным ударом (70 эВ), температура термостата колонки – 100°C. Контроль за чистотой полученных соединений осуществляли с помощью метода тонкослойной хроматографии на пластинах Sorbfil ПТСХ-П-А-УФ.

Общая методика синтеза соединений 4а–в. Смесь эквимолекулярных количеств (по 1 ммоль) 2-гидроксibenзальдегида **1**, анилина **2** и соответ-

Таблица 4. Показатели урожайности яровой пшеницы сорта Горноуральская

Вариант	с, %	Количество продуктивных стеблей		Число зерен в соцветии		Масса 1000 зерен		Продуктивность соцветия		Биологическая урожайность зерна	
		шт./м ²	отклонение, +/-	шт.	отклонение, +/-	г	отклонение, +/-	г	отклонение, +/-	т/га	отклонение, +/-
Контроль		338	—	14.08	—	35.23	—	0.50	—	1.69	—
Эталон		326	–6	14.33	+0.25	34.44	–0.79	0.49	–0.01	1.60	–0.09
4б	0.0050	338	+2	14.43	+0.35	33.33	–1.90	0.48	–0.02	1.64	–0.05
	0.0010	326	+9	14.53	+0.45	35.05	–0.18	0.51	+0.01	1.82	+0.13
	0.0005	338	+15	14.28	+0.20	35.32	+0.09	0.50	0	1.84	+0.15
	0.0001	326	+6	14.53	+0.45	34.66	–0.57	0.50	0	1.75	+0.06

ствующего гидрола **3a–в** в 7 мл 43%-ной уксусной кислоты (или 7 мл 96%-ного этанола и 1 капли 36%-ной соляной кислоты) нагревали в течение 10 мин при 90°C. Реакционную массу охлаждали и нейтрализовали 25%-ным раствором аммиака. Кристаллический осадок промывали водой и перекристаллизовывали из этанола.

2-Гидроксibenзилиден-4-(9H-ксантен-9-ил)-анилин (4a). Выход 0.18 г (49%, AcOH), 0.32 г (84%, EtOH + HCl), светло-желтые кристаллы, т. пл. 177–178°C (EtOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 5.27 с (1H, C ^{9} H, Ht), 6.85–7.37 м (16H, Ar + Ht), 8.54 с (1H, CH=N), 13.20 уш. с (1H, OH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 377 (69) $[M]^+$, 360 (1), 271 (1), 257 (10), 196 (1.1), 181 (100), 120 (0.6), 76 (1.7).

2-Гидроксibenзилиден-4-(5H-бензопирано[2,3-b]пиридин-5-ил)анилин (4б). Выход 0.22 г (60%, AcOH), 0.17 г (45%, EtOH + HCl), желтые кристаллы, т. пл. 194°C (EtOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 5.34 с (1H, C ^{5} H, Ht), 6.89–7.44 м (15H, Ar + Ht), 8.20–8.21 м (1H, CH=N, Ht), 8.56 с (1H, CH=N), 13.14 уш. с (1H, OH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 378 (78) $[M]^+$, 361 (1), 260 (14), 258 (10.5), 196 (1.5), 182 (100), 120 (1), 76 (2.5).

2-Гидроксibenзилиден-4-(9H-тиоксантен-9-ил)анилин (4в). Выход 0.35 г (47%, AcOH), 0.28 г (74%, EtOH + HCl), желтые кристаллы, т. пл. 150°C (EtOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 5.35 с (1H, C ^{9} H, Ht), 6.84–7.64 м (16H, Ar + Ht), 8.51 с (1H, CH=N), 13.21 уш. с (1H, OH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 393 (64) $[M]^+$, 376 (0.7), 288 (0.6), 273 (6.8), 197 (100), 182 (100), 196 (4.2), 120 (0.6), 76 (2).

N-[4-(9H-Ксантен-9-ил)фенил]ацетамид (5a) выделить в индивидуальном состоянии не удалось. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 315 (41.0) $[M]^+$, 257 (7.0), 181 (100), 152 (8.2).

N-[4-(5H-Хромено[2,3-b]пиридин-5-ил)фенил]ацетамид (5б) выделить в индивидуальном состоянии не удалось. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 316 (37.7) $[M]^+$, 273 (16.4), 182 (100), 43 (12.5).

N-[4-(9H-Тиоксантен-9-ил)фенил]ацетамид (5в) выделить в индивидуальном состоянии не удалось. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 331 (31.6) $[M]^+$, 288 (7.9), 197 (100), 165 (10.5).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Calil N.O., de Carvalho G.S.G., Zimmermann Franco D.C., da Silva A.D., Barbosa Rapos N.R. // Lett. Drug Design Discov. 2012. N 9. P. 8. doi 10.2174/157018012798192928
2. Тлегунов Р.Т. // Хим. раст. сырья. 2007. № 4. С. 69.
3. Karki S.S., Butle S.R., Shaikh R.M., Zubaidha P.K., Pedgaonkar G.S., Shendarkar G.S., Rajput C.G. // Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci. 2010. Vol. 1. N 4. P. 707.
4. Johnson W.O., Warner H.L., Yih R.Y. Pat. 3862833 (1975). USA.
5. Huneck S., Schreiber K., Schulze C., Sembdner G. Pat. 122915 (1976). DDR.
6. Grimmecke H-D., Huneck S., Schreiber K., Schulze C., Sembdner G. Pat. 123053 (1976). DDR.
7. Мазитова А.К., Хамаев В.Х., Аминова Г.К., Сухарева И.А., Снарс Н.П. Пат. 2146251 (1999). РФ // Б. И. 1996. № 6.
8. Мазитова А.К., Хамаев В.Х., Сухарева И.А., Улямаева Э.Ш. Пат. 2146252 (1999) РФ. // Б. И. 1996. № 6.
9. Тимофеев В.П., Селимов Ф.А., Джемелев У.М. Пат. 2101277C1 (1998) РФ. // Б. И. 2006. № 31.
10. Hania M.M. // Eur. J. Med. Chem. 2009. Vol. 6. N 3. P. 629.
11. Dutta S. // Pharm. Chem. J. 2014. Vol. 48. N 7. P. 448. doi 10.1007/s11094-014-1129-0
12. De-Chun Z. // Acta Crystallogr. 2002. Vol. 58. P. 351. doi 10.1107/S0108270102006479
13. Senthilkannan K., Gunasekaran S. // Int. J. Chem. Tech. Res. 2013. Vol. 5. N 6. P. 3051.
14. Hankare A.S., Barhate V.D. // Int. J. Curr. Pharm. Res. 2014. Vol. 6. N 1. P. 30.
15. Ibrahim M.N., Hamad K.J., Al-Joroshi S.H. // Asian J. Chem. 2006. Vol. 18. N 3. P. 2404. doi 10.1007/s10973-015-4617-x
16. Bae S.J., Ha Y.M., Park Y.J., Park J.Y., Song Y.M., Ha T.K., Chun P., Moon H.R., Chung H.Y. // Eur. J. Med. Chem. 2012. Vol. 57. P. 383. doi 10.1016/j.ejmech.2012.09.026
17. Дукусар Е.А., Поткин В.И., Стёпин С.Г. // Вестн. Витебск. гос. технол. унив. 2012. Вып. 22. С. 116.
18. Upadhyaya K., Gude V., Mohiuddin G., Nandiraju R.V.S. // Beilstein J. Org. Chem. 2013. Vol. 9. P. 26. doi 10.3762/bjoc.9.4.
19. Yong-S.Y., Jun-Hwan I., Bong-Hwan H., Myongsoo L., Moon-Gun C. // Bull. Korean Chem. Soc. 2001. Vol. 22. N 12. P. 1350.
20. Schmeyer J., Toda F., Bo J., Kaupp G. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2. 1998. P. 989. doi 10.1039/A704633B
21. Hao S., Fang-Zheng S., Ji N., Yong C., He-Yong H., Kang-Nian F. // Angew. Chem. Int. Ed. 2009. Vol. 48. P. 4390. doi 10.1002/anie.200900802
22. Ehrlich P., Sachs F. // Ber. 1899. Vol. 32. P. 2341.

23. Юнникова Л.П. // ХГС. 1995. № 7. С. 1003; *Yunnikova L.P.* // Chem. Heterocycl. Compd. 1995. Vol. 31. N 7. P. 877. doi 10.1007/BF01170754
24. Юнникова Л.П. // ЖОрХ. 1995. Т. 31. Вып. 1. С. 76.
25. Горохов В.Ю., Щуренко С.М. // Бутлеровск. сообщ. 2014. Т. 39. Вып. 8. С. 91.
26. Горохов В.Ю., Махова Т.В. // Хим.-фарм. ж. 2016. Т. 50. № 8. С. 33; *Gorokhov V.Y., Makhova T.V.* // Pharm. Chem. J. 2016. Vol. 50. N 8. P. 530. doi 10.1007/s11094-016-1483-1
27. Доспехов Б.А. Методика полевого опыта (с основами статистической обработки результатов исследований). М.: Книга по требованию, 2012. 352 с.
28. *Peter P., Costin R., Norbert M., Juergen K., Uwe K., Matthias G., Helmut W., Andreas L., Karlotto W.* Pat. EP 1994/000073 (1994). EU.

One-Pot Synthesis Method of 2-Hydroxybenzylidene-4-[(aza, thio)xanthenyl]anilines and Their Plant Growth Regulator Activity

V. Yu. Gorokhov^a*, Ya. V. Bykov^a, S. A. Batuev^a, E. A. Lystsova^b,
S. M. Gorokhova^a, and N. N. Yaganova^a

^a Academician D.N. Pryanishnikov Perm State Agro-Technological University, ul. Petropavlovskaya 23, Perm, 614000 Russia

*e-mail: Gorokhov_V.Yu@mail.ru

^b Perm State National Research University, Perm, Russia

Received November 1, 2018; revised November 1, 2018; accepted November 8, 2018

The synthesis of 2-hydroxybenzylidene-4-[(aza, thio)xanthenyl]anilines was carried out by reacting 2-hydroxybenzaldehyde, aniline and (aza, thio)xanthidrol in an acetic acid or ethanol medium. Two competing directions for the formation of 2-hydroxybenzylidene-4-[(aza, thio)xanthenyl]anilines were revealed by chromatography-mass spectrometry method. The growth-regulating activity of 2-hydroxybenzylidene-4-(5*H*-benzopyrano[2,3-*b*]-pyridin-5-yl)aniline was studied in spring wheat varieties Gornouralskaya.

Keywords: 4-heterylacetanilides, 2-hydroxybenzylidene-4-[(aza, thio)xanthenyl]anilines, aromatic imines, plant growth regulators