

DOI: 10.17516/1998-2836-0245

УДК 547.564.4 + 547.828.2

Reducing of Sterically Hindered Pyridine Substituted Para-Nitrosophenols

Alexey A. Kukushkin^a, Anastasia V. Bobrova^{a*},
Ilya S. Ponomaryov^a, Evgeniy V. Root^{a, b},
Alexander A. Kondrasenko^c, Anna S. Kositsyna^a,
Georgii A. Suboch^a and Mikhail S. Tovbis^a

^a*Reshetnev Siberian State University of Science and Technology
Krasnoyarsk, Russian Federation*

^b*Krasnoyarsk State Medical University
named after prof. V. F. Voino-Yasenetsky
Krasnoyarsk, Russian Federation*

^c*Institute of Chemistry and Chemical Technology SB RAS
Krasnoyarsk, Russian Federation*

Received 19.04.2021, received in revised form 25.06.2021, accepted 17.08.2021

Abstract. Reduction of para-nitrosopyridylphenols with hydrazine hydrate in ethanol made it possible to obtain previously unavailable per-substituted para-aminophenols with pyridine substituents. The structure of the compounds obtained for the first time was confirmed by IR, ¹H NMR spectroscopy and mass spectrometry.

Keywords: per-substituted para-aminophenols, pyridine substituent, catalytic reduction, nitrosophenols, hydrazine hydrate, amino group.

Citation: Kukushkin, A. A., Bobrova, A. V., Ponomaryov, I. S., Root, E. V., Kondrasenko, A. A., Kositsyna, A. S., Suboch, G. A., Tovbis, M. S. Reducing of sterically hindered pyridine substituted para-nitrosophenols, J. Sib. Fed. Univ. Chem., 2021, 14(3), 381–387. DOI: 10.17516/1998-2836-0245

Восстановление пространственно-затрудненных пара-нитрозофенолов с пиридиновым заместителем

А. А. Кукушкин^а, А. В. Боброва^{а*},
И. С. Пономарев^а, Е. В. Роот^{а, б}, А. А. Кондрасенко^в,
А. С. Косицына^а, Г. А. Субоч^а, М. С. Товбис^а

^аСибирский государственный университет науки и технологии
им. академика М. Ф. Решетнева
Российская Федерация, Красноярск

^бКрасноярский государственный медицинский университет
им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого
Российская Федерация, Красноярск

^вИнститут химии и химической технологии
ФИЦ КНЦ СО РАН
Российская Федерация, Красноярск

Аннотация. Восстановление *para*-нитрозопиридилфенолов гидразингидратом в этаноле позволило получить ранее недоступные перзамещенные *para*-аминофенолы с пиридиновыми заместителями. Строение впервые полученных веществ подтверждено методами ИК-, ЯМР Н-спектроскопии спектроскопии и масс-спектрометрии.

Ключевые слова: перзамещенные *para*-аминофенолы, пиридиновый заместитель, каталитическое восстановление, нитрозофенолы, гидразингидрат, аминокетон.

Цитирование: Кукушкин, А. А. Восстановление пространственно-затрудненных пара-нитрозофенолов с пиридиновым заместителем / А. А. Кукушкин, А. В. Боброва, И. С. Пономарев, Е. В. Роот, А. А. Кондрасенко, А. С. Косицына, Г. А. Субоч, М. С. Товбис // Журн. Сиб. федер. ун-та. Химия, 2021, 14(3). С. 381–387. DOI: 10.17516/1998-2836-0245

Введение

Производные *para*-аминофенолов нашли широкое применение вследствие своей биологической активности. Так, давно известный препарат парацетамол обладает мощным жаропонижающим и противовоспалительным действием; исследования его продолжаются по настоящее время [1–3], как и фенацетина [4]. Замещенные *para*-аминофенолы нашли применение в качестве фунгицидных препаратов [5] и ингибиторов коррозии меди [6]. Особый интерес вызывают перзамещенные *para*-аминофенолы, обладающие сильным антиаритмическим действием [7, 8].

Оптимальный способ синтеза аминофенолов – селективное восстановление уже имеющегося азотсодержащего заместителя в фенольном ядре. Такими удобными заместителями являются нитро- и нитрозофункциональные группы, которые восстанавливаются до аминов различными способами (восстановление водородом на катализаторе, цинком в уксусной кислоте, гидразингидратом, дитионитом натрия), а также электрохимическим восстановлением [9, 10].

Известен синтез аминифенолов со сложноэфирными группами гидрированием соответствующих нитрозофенолов на катализаторе палладий на угле в среде этилацетата, в результате которого выделяли замещенные *para*-аминифенолы в виде гидрохлоридов [11]. В то же время для нитрозофенолов с ариламидными группами восстановление проводили гидразингидратом в водно-спиртовой среде, выделяя образующиеся аминсоединения в свободном виде [12]. Однако для пространственно-затрудненных нитрозофенолов, содержащих гетероароматический заместитель в своем составе [13], подобное восстановление до настоящего времени проведено не было.

Поэтому целью исследования стал синтез пространственно-затрудненных аминифенолов с пиридиновыми заместителями путем каталитического восстановления соответствующих нитрозофенолов гидразингидратом в абсолютном этаноле и доказательство тонкого строения впервые полученных соединений методами ФХМА.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H регистрировали на приборе Bruker Avance III 600,13 МГц в ДМСО- D_6 с применением ТМС в качестве внутреннего стандарта. ИК-спектры регистрировали на ИК-микроскопе SpecTRA TECH InspecIR на базе ИК-Фурье-спектрофотометра Impact 400. Элементный анализ выполняли на автоматическом CHNS-анализаторе EUROEA3000. Масс-спектры фиксировали на приборе Finnigan MAT 8200. Взвешивание образцов производилось на весах Sartorius CP2P (Германия).

Общий метод получения аминифенолов с пиридиновым заместителем

0,76 ммоль соответствующего нитрозофенолята калия (**I**) растворяли в 2 мл абсолютного спирта, вносили каталитическое количество Pd/C. Постепенно порциями с интервалами в 2 ч, не допуская разогрева, добавляли гидразин гидрат, в случае нитрозофенолята с метоксикарбонильными заместителями – 1,5 мл, в случае нитрозофенолята с этоксикарбонильными заместителями – 1,1 мл. Восстановление проводили 50 ч при комнатной температуре, наблюдали изменение цвета раствора с зеленого на коричневый. Удаляли катализатор. Выделяли целевой аминифенол добавлением «сухого льда» либо продували углекислым газом до полной нейтрализации маточного раствора. При pH=7 выпадали кристаллы бежевого цвета, которые отфильтровывали. Для дополнительного выделения аминифенола маточный раствор упаривали, затирали с гексаном и снова отфильтровывали.

2,6-ди(этоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-4-ил-4-аминифенол. (IIa) Выход 0.96 г (96 %), светло-бежевые кристаллы. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3456 (NH_2), 3350–3250 (OH), 1714 (C=O), 1592 (NH_2). В спектре ЯМР ^1H присутствовали сигналы: δ , м. д.: 0.74 т (3H, CH_3), 1.29 т (3H, CH_3), 2.06 с (3H, CH_3), 3.86 к (2H, OCH_2), 4.09 д (2H, NH_2), 4.31 к (2H, OCH_2), 7.19 д ($2\text{H}_{\text{аром.}}$), 8.63 д ($2\text{H}_{\text{аром.}}$), 9.40 с (1H, OH). Сигналы в масс-спектре, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 344 (76), 298 (100), 252 (31), 242 (20), 226 (10), 197 (8), 169 (27). Найдено, %: C 61.37; H 5.92; N, 8.21. $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: C, 62.78; H, 5.85; N, 8.13.

2,6-ди(метоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-4-ил-4-аминифенол (IIб). Выход 0.92 г (92 %), светло-бежевые кристаллы. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3480 (NH_2), 3300–3150 (OH), 1690 (C=O),

1600 (NH₂). В спектре ЯМР ¹H присутствовали сигналы: δ, м. д.: 2.06 с (3H, CH₃), 3.39 с (3H, CH₃), 3.84 с (3H, CH₃), 4.14 д (2H, NH₂), 7.18 д (2H_{аром.}), 8.64 д (2H_{аром.}), 9.17 с (1H, OH). Сигналы в масс-спектре, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 316 (56), 285 (78), 254 (42), 228 (23), 226 (9), 197 (7), 169 (16). Найдено, %: C 60.45; H 5.18; N, 8.77. C₁₆H₁₆N₂O₅. Вычислено, %: C, 60.75; H, 5.10; N, 8.86.

2,6-ди(этоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-3-ил-4-аминофенол (Пв). Выход 0.67 г (67 %), светло-бежевые кристаллы. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3340 (NH₂), 3000–2860 (OH), 1700 (C=O), 1600 (NH₂). В спектре ЯМР ¹H присутствовали сигналы: δ, м. д.: 1.32 т (3H, CH₃), 1.43 т (3H, CH₃), 2.09 с (3H, CH₃), 3.55 к (3H, OCH₂), 4.03 к (3H, OCH₂), 4.51 д (2H, NH₂), 8.30 м (2H_{аром.}), 9.06 м (1H_{аром.}), 9.24 м (1H_{аром.}), 9.43 м (1H_{аром.}). Сигналы в масс-спектре, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 344 (16), 298 (81), 255 (33), 242 (36), 224 (40), 198 (48), 168 (30). Найдено, %: C 63.41; H 5.7; N, 8.25. C₁₈H₂₀N₂O₅. Вычислено, %: C, 62.78; H, 5.85; N, 8.13.

2,6-ди(метоксикарбонил)-3-метил-5-пиридин-3-ил-4-аминофенол (Пг). Выход 0.76 г (76 %), светло-бежевые кристаллы. ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3250 (NH₂), 3100–2900 (OH), 1680 (C=O), 1590 (NH₂). В спектре ЯМР ¹H присутствовали сигналы: δ, м. д.: 1.82 с (3H, CH₃), 3.35 с (3H, CH₃), 3.66 с (3H, CH₃), 4.47 д (2H, NH₂), 7.47 м (2H_{аром.}), 8.39 м (1H_{аром.}), 8.85 м (1H_{аром.}), 9.31 м (1H_{аром.}). Сигналы в масс-спектре, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 316 (54), 285 (86), 254 (44), 228 (27), 226 (11), 197 (4), 169 (21). Найдено, %: C 62.27; H 5.05; N, 8.73. C₁₆H₁₆N₂O₅. Вычислено, % C, 60.75; H, 5.10; N, 8.86.

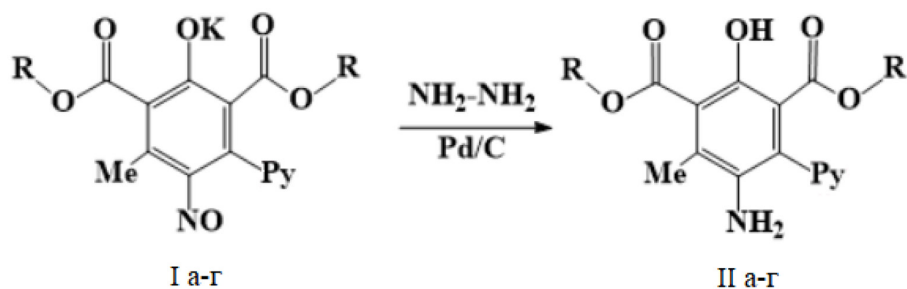
Результаты исследования и их обсуждение

Несмотря на то что превращение нитрозофенолов в аминокфенолы проводится различными реагентами в разных условиях, наилучших результатов удается добиться при использовании в качестве восстановителя гидразингидрата на катализаторе палладий на угле 0,7 %. Удобство выбора гидразингидрата в качестве восстановителя объясняется селективностью восстановления азотфункциональной группы, отсутствием побочных продуктов, высоким выходом и простотой метода выделения целевых продуктов.

Впервые синтезированные нами полностью замещенные нитрозофенолы, содержащие пиридиновый фрагмент, восстанавливали в алифатическом спирте, соответствующем алкильной группе сложноэфирного заместителя нитрозофенола, гидразингидратом на катализаторе (палладий на угле) при постоянном перемешивании (рис. 1).

Восстановление нитрозофенолов (**Iа-г**) проводили в термостатируемой ячейке при 25 °С без доступа воздуха, при постоянном перемешивании. В абсолютном спирте растворяли нитрозофенол (**I**), вносили необходимое количество Pd/C, затем порциями в течение 50 ч при капывали гидразингидрат. Продували углекислым газом до достижения нейтральной среды, далее отфильтровывали выпавшие кристаллы соответствующего аминокфенола (**II**). В результате были получены 2,6-диалкоксикарбонил-3-пиридил-4-аминофенолы в виде светлых кристаллических продуктов.

В ЯМР ¹H-спектрах впервые полученных аминокфенолов (**IIа-г**) присутствовали все сигналы, подтверждающие строение полученных аминокфенолов: сигналы алифатических протонов метильной группы кольца в области δ 1,82–2,09 м. д. в виде синглета, триплет метильных (или триплет и квадруплет в случае этильных заместителей) алкильных групп сложноэфирного заместителя в области δ 3,35–4,31 (0,74–1,43) м. д., сигналы ароматических протонов пиридино-



IIa Py=Пиридин-4-ил, R=C₂H₅, 96% IIв Py=Пиридин-3-ил, R=C₂H₅, 67%

IIб Py=Пиридин-4-ил, R=CH₃, 92% IIг Py=Пиридин-4-ил, R=CH₃, 76%

Рис. 1. Общая схема синтеза аминофенолов с пиридиновым фрагментом

Fig. 1. General scheme for the synthesis of aminophenols with a pyridine fragment

вого заместителя с хим. сдвигом в области δ 7,18–9,43 м. д., а также видны сигналы протонов аминогруппы в области δ 4,09–4,51 м. д. [14].

В ИК-спектре перзамещенных *para*-аминофенолов имеются сильные валентные колебания гидроксильной и аминогруппы в области высоких частот: 3456 и 2992 см⁻¹ соответственно. При этом сохраняется полоса сильных валентных колебаний карбонильной группы в области 1714 см⁻¹. Исчезновение полосы колебаний нитрозогруппы (1520 см⁻¹) в совокупности с другими методами свидетельствует о полном прохождении реакции [15].

В масс-спектрах всех синтезированных пространственно-затрудненных *para*-аминофенолов присутствовали молекулярные иона и осколочные ионы, образующиеся при электронном ударе.

Элементный анализ подтвердил состав полученных продуктов. Сводные данные для всех полученных соединений представлены в табл. 1.

Таблица 1. *Para*-аминофенолы с пиридиновым фрагментом

Table 1. Para-aminophenols with a pyridine fragment

| Вещество | Выход, % | ЯМР 1H-спектрах, δ , м. д. | ИК-спектр, см ⁻¹ | Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %) | T пл., °C |
|----------|----------|--|---|--|-----------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 5 |
| IIa | 96 | 0.74 т (3H, CH ₃), 1.29 т (3H, CH ₃), 2.06 с (3H, CH ₃), 3.86 к (2H, OCH ₂), 4.09 д (2H, NH ₂), 4.31 к (2H, OCH ₂), 7.19 д (2H _{аром.}), 8.63 д (2H _{аром.}), 9.40 с (1H, OH). | 3456 (NH ₂), 3350–3250 (OH), 1714 (C=O), 1592(NH ₂) | 344 (76) [M ⁺], 298 (100), 252 (31), 242 (20), 226 (10), 197 (8), 169 (27) | 178–179 |
| IIб | 92 | 2.06 с (3H, CH ₃), 3.39 с (3H, CH ₃), 3.84 с (3H, CH ₃), 4.14 д (2H, NH ₂), 7.18 д (2H _{аром.}), 8.64 д (2H _{аром.}), 9.17 с (1H, OH). | 3480 (NH ₂), 3300–3150 (OH), 1690 (C=O), 1600(NH ₂) | 316 (56) [M ⁺], 285 (78), 254 (42), 228 (23), 226 (9), 197 (7), 169 (16) | 169–170 |

Продолжение табл. 1

Continuation of Table. 1

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 5 |
|----|----|---|--|---|---------|
| Пв | 67 | 1.32 т (3H, CH ₃), 1.43 т (3H, CH ₃), 2.09 с (3H, CH ₃), 3.55 к (3H, OCH ₂), 4.03 к (3H, OCH ₂), 4.51 д (2H, NH ₂), 8.30 м (2H _{аром.}), 9.06 м (1H _{аром.}), 9.24 м (1H _{аром.}), 9.43 м (1H _{аром.}). | 3340 (NH ₂), 3000– 2860 (OH), 1700 (C=O), 1600(NH ₂) | 344 (16) [M ⁺], 298 (81), 255 (33), 242 (36), 224 (40), 198 (48), 168 (30) | 158–159 |
| Пг | 76 | 1.82 с (3H, CH ₃), 3.35 с (3H, CH ₃), 3.66 с (3H, CH ₃), 4.47 д (2H, NH ₂), 7.47 м (2H _{аром.}), 8.39 м (1H _{аром.}), 8.85 м (1H _{аром.}), 9.31 м (1H _{аром.}). | 3250 (NH ₂), 3100– 2900 (OH), 1680 (C=O), 1590(NH ₂) | 316 (54) [M ⁺], 285 (86), 254 (44), 228 (27), 226 (11), 197 (4), 169 (21) | 141–142 |

Заклучение

Таким образом, нам удалось впервые восстановить 2,6-ди(алкоксикарбонил)-3(5)-метил-5(3)-пиридин-4(3)-ил-4-нитрозофенолы до новых, ранее неизвестных, полностью замещенных аминофенолов, содержащих пиридиновый фрагмент. При этом восстановление нитрозофенолов с гамма-пиридилным заместителем протекает легче, чем с бета-пиридилным, а альфа-пиридилный продукт был обнаружен лишь в следовых количествах. Кроме того, соединения с этоксикарбонильной группой также легче гидрировались по сравнению с метоксикарбонильными.

Список литературы / References

1. Dai G., Li B., Xu Y., Li Z., Mo F., Wei C. Synergistic interaction between matrine and paracetamol in the acetic acid writhing test in mice. *European Journal of Pharmacology* 2021. Vol. 895, Article 173869.
2. Spaltro A., Pila M.N., Ruiz D.L. Removal of paracetamol from aqueous solution by activated carbon and silica. Experimental and computational study. *Journal of Contaminant Hydrology* 2021. Vol. 236, Article 103739.
3. Патент 2191605 РФ. Нестерук В.В., Сыров К.К. Анальгезирующее, спазмолитическое, противовоспалительное лекарственное средство. Оpubл. 27.10.2002. [Patent 2191605 RU. Nesteruk V.V., Syrov K.K. Analgetic, spasmolytic, anti-inflammatory agent. Publ. Date 27.10.2002 (In Russ.)]
4. Gouda A.A., El-Sayed M.I.K., Amin A.S., El Sheikh R. Spectrophotometric and spectrofluorometric methods for the determination of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Arabian Journal of Chemistry* 2013. Vol. 6(2), P. 145–163.
5. Кукушкин А.А., Бондарь П.Н., Любашкин А.В., Товбис М.С. Фунгицидная активность полностью замещенных аминофенолов с γ -пиридиновым заместителем. *Science, society, progress: Proceedings of articles the international scientific conference 2017*. P. 19–24. [Kukushkin A.A., Bondar P.N., Lyubyashkin A.V., Tovbis M.S. Fungicidal activity of fully substituted aminophenols with a γ -pyridine substituent. *Science, society, progress: Proceedings of articles the international scientific conference 2017*. P. 19–24. (In Czech Republic, Karlovy Vary – Russia, Moscow)]

6. Žaklina Z., Tasić M., Petrović B., Mihajlović M., Antonijević M. Experimental and theoretical studies of paracetamol as a copper corrosion inhibitor. *Journal of Molecular Liquids* 2021. Vol. 327, Article 114817.
7. Eiden F., Leister H. P., Mayer D. 5-Aminoacetamido-4,6-dimethyl-2-hydroxy-isophthalic acid diethyl ester: synthesis, investigation of antiarrhythmic properties. *Arzneimittel-Forschung* 1983. Vol.33, P. 101–105.
8. Alemasov Yu.A., Slaschinin D. G., Kirik S. D. X-Ray Diffraction and Spectroscopic Verification of Dimerization in Hexasubstituted Para-Nitrosophenols. *Journal of Molecular Structure* 2011. Vol. 985, P. 184–190.
9. Patent 2202219 DE. Girantet A., Gominet M. P-Aminophenol and p-aminophenetole from p-nitrosophenol. Publ. Date 21.11.1991.
10. Grimshaw J. *Electrochemical Reactions and Mechanisms in Organic Chemistry*. Northern Ireland: Elsevier Science, 2000. 371–396 p.
11. Слацинин Д. Г., Роот Е. В., Задов В. Е., Соколенко В. А., Товбис М. С. Каталитическое гидрирование перзамещенных *n*-нитрозофенолов. *Журнал органической химии* 2010. Т. 46(4), С. 527–529. [Slashchinin D. G., Root E. V., Zadvov V. E., Sokolenko W. A. Catalytic hydrogenation of persubstituted *p*-nitrosophenols. *Russian Journal of Organic Chemistry* 2010. Vol. 46(4), P. 517–519. (In Russ.)]
12. Комар Н. А., Слацинин Д. Г., Субоч Г. А., Товбис М. С. *Химико-фармацевтический журнал* 2014. Т. 48, С. 527–529. [Komar N. A., Slashchinin D. G., Suboch G. A., Tovbis M. S. *Pharmaceutical Chemical Journal* 2014. Vol.48, P. 517–519. (In Russ.)]
13. А. А. Кукушкин, Е. В. Роот, М. С. Товбис, Ю. А. Заборцева, Г. А. Субоч. Синтез пара-аминофенолов, содержащих альфа-пиридиновый фрагмент. *Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Молодые ученые в решении актуальных проблем науки»* 2017. Т. 2, С. 45–47. [A. A. Kukushkin, E. V. Root, M. S. Tovbis, I. U. A. Zabortseva, G. A. Subach. Synthesis of para-aminophenols containing an alpha-pyridine moiety. *Collection of materials of the All-Russian scientific-practical conference of students, graduate students and young scientists «Young scientists in solving urgent problems of science»* 2017. Vol. 2, P. 45–47. (In Russ.)]
14. Silverstein R., Webster F., Kiemle D., *Spectrometric identification of organic compounds* 7ed, Inc., John Wiley & Sons. 2005. 558 p.
15. Pan Q., Xie J., Xu C-H. Direct identification and quantitation of fluorescent whitening agent in wheat flour based on multi-molecular infrared (MM-IR) spectroscopy and stereomicroscopy. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* 2021. Vol. 250. Article 119353.