
ХИМИЯ

УДК 547.56.77.458

СИНТЕЗ ГИДРАЗИДА 2-(1*H*-ИМИДАЗОЛ-1-ИЛМЕТИЛ)БЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ И РЯДА БЕНЗОИЛГИДРАЗОНОВ НА ЕГО ОСНОВЕ

© 2003 В.А. Осянин, П.П. Пурыгин, З.П. Белоусова,
Ю.П. Зарубин¹

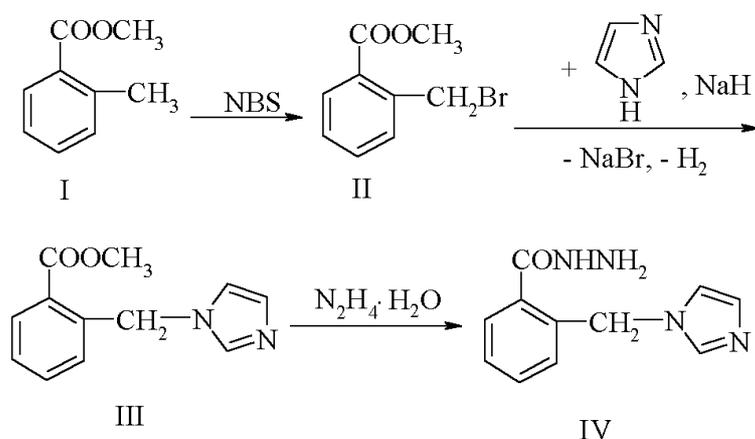
Предлагается метод получения гидразида 2-(1*H*-имидазол-1-илметил)бензойной кислоты. Изучено его взаимодействие с ароматическими альдегидами, содержащими как электронодонорные, так и электроноакцепторные заместители.

Введение

Известно, что ряд биологически активных веществ содержит фрагмент *N*-бензилазолов [1]. Введение в бензольное кольцо подобных соединений гидразидной группы в значительной степени изменяет их биологические свойства, а также повышает растворимость в водных средах. В продолжение исследований по синтезу замещенных *N*-бензилазолов [2, 3] нами синтезирован гидразид 2-(1*H*-имидазол-1-илметил)бензойной кислоты и изучено его взаимодействие с ароматическими альдегидами.

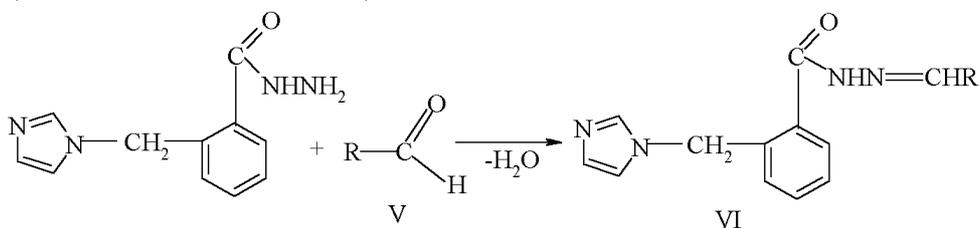
Гидразид (IV) и соответствующие бензоилгидразоны (VIa–e) получали по следующей схеме:

¹ Осянин Виталий Александрович (osyaninva@mail.ru), Пурыгин Петр Петрович, Белоусова Зоя Петровна, Зарубин Юрий Павлович, кафедра органической химии Самарского государственного университета, 443011, Самара, ул. Акад. Павлова, 1.



Бромирование метилового эфира *o*-толуиловой кислоты (I) *N*-бромсукцинимидом в присутствии 2,2'-азо-бис-изобутиронитрила в качестве инициатора приводит к получению метилового эфира 2-бромметилбензойной кислоты (II), который при взаимодействии с имидазолом в присутствии NaH в среде абсолютного ДМФА дает метиловый эфир 2-(1*H*-имидазол-1-илметил)бензойной кислоты (III). Использование имидазолид-аниона вместо свободного основания облегчает протекание реакции вследствие повышения нуклеофильности атакующей частицы. При кипячении III с гидразингидратом, играющим роль как растворителя, так и реагента, получен соответствующий гидразид (IV). Реакцию можно проводить также и при использовании небольшого избытка гидразингидрата в среде метанола или этанола. В ИК спектре IV присутствуют полосы поглощения, отвечающие колебаниям групп С=О и N–H, находящиеся в областях 1645 и 3120–3225 см⁻¹ соответственно.

При взаимодействии гидразида IV с различными ароматическими альдегидами V, содержащими в качестве заместителей как электронодонорные, так и электроноакцепторные группы, получен ряд соответствующих производных — 2-(1*H*-имидазол-1-илметил)бензоилгидразонов VIа–е:



Реакция протекает достаточно быстро при использовании эквимольных количеств реагентов в среде 95% этанола без добавления какого-либо катализатора.

В ИК спектрах соединений VIa–e широкая полоса с максимумом 3115 см^{-1} отвечает колебанию ассоциированной водородными связями NH-группы. Гидроксильная группа в соединениях VIв–e проявляется в области $3114\text{--}3180\text{ см}^{-1}$. Колебаниям нитро-группы в соединении VIб отвечают полосы поглощения при 1346 и 1515 см^{-1} . В соединениях VIд и VIе группа CH_3O проявляется в областях 1270 и 1284 см^{-1} соответственно. Карбонильной группе во всех соединениях отвечает интенсивная полоса поглощения в области $1629\text{--}1682\text{ см}^{-1}$ [4].

Физико-химические данные соединений VIa–e

№	R	Т. пл., °C	Выход, %	ИК спектр, ν , см^{-1}
VIa	C_6H_5	221–222	78	3113, 1655, 1604, 1587, 1364, 1308, 1282, 1224
VIб	$4\text{-O}_2\text{N-C}_6\text{H}_4$	203–204	54	3122, 1682, 1578, 1515, 1346, 1309, 1298, 1234
VIв	$2\text{-HO-C}_6\text{H}_4$	225–226	81	3189, 3112, 1661, 1625, 1608, 1591, 1573, 1487, 1364, 1302, 1268, 1220
VIг	$4\text{-HO-C}_6\text{H}_4$	233–234	84	3151, 3119, 1629, 1594, 1561, 1499, 1357, 1298, 1266, 1219
VIд	$3\text{-CH}_3\text{O-4-HO-C}_6\text{H}_3$	263–264	77	3138, 1641, 1595, 1558, 1503, 1363, 1305, 1270, 1230
VIе	$3\text{-HO-4-CH}_3\text{O-C}_6\text{H}_3$	222–223	80	3183, 3145, 1645, 1604, 1574, 1501, 1348, 1309, 1284, 1227

Экспериментальная часть

Чистоту полученных соединений контролировали методом тонко-слойной хроматографии. ИК спектры сняты на спектрофотометре "ИКС-29 ЛОМО" (Россия) в вазелиновом масле.

Метилловый эфир 2-бромметилбензойной кислоты (II). К 55 г ($0,37$ моль) метилового эфира *o*-толуиловой кислоты (I) в 300 мл безводного CCl_4 добавили смесь 67 г N-бромсукцинимид и 1 г 2,2'-азо-бис-изобутиронитрила. Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч , после охлаждения отфильтровали сукцинимид, фильтрат пропустили через слой силикагеля и затем упарили в вакууме. Получили 56 г (выход 67%) продукта в виде почти бесцветной жидкости.

Метилловый эфир 2-(1*H*-имидазол-1-илметил)бензойной кислоты (III). $1,2\text{ г}$ ($0,04$ моль) NaN (в виде 80% суспензии в парафине) суспендировали в 30 мл безводного ДМФА и добавляли

по частям 2,72 г (0,04 моль) имидазола. Перемешивали смесь на магнитной мешалке до прекращения выделения водорода. Затем из капельной воронки при охлаждении (5–10 °С) добавляли в течение 15 мин раствор 9,16 г (0,04 моль) II в 20 мл ДМФА и перемешивали смесь в течение 4 ч. ДМФА отогнали в вакууме, остаток растворили при нагревании в бензоле, нерастворившуюся часть отфильтровали, фильтрат упарили в вакууме и получили 7,85 г (выход 91%) продукта в виде масла, которое без дальнейшей очистки использовали на следующей стадии синтеза.

Гидразид 2-(1*H*-имидазол-1-илметил)бензойной кислоты (IV). Смесь 4,32 г (0,02 моль) III и 20 мл 99% гидразингидрата кипятили 4 ч. При охлаждении раствора выпал осадок, который отфильтровали, перекристаллизовали из смеси дихлорэтан—этанол и получили 3,45 г (выход 80%) продукта в виде бесцветных кристаллов, индивидуальных по ТСХ (элюент — метанол), т. пл. 166–167 °С. ИК спектр, см⁻¹: 3224, 3154, 3122, 1645, 1597, 1572, 1507, 1443, 1344, 1282, 1270, 1225.

Синтез 2-(1*H*-имидазол-1-илметил)бензоилгидразонов ароматических альдегидов (VIa–д). Смесь 1,5 ммоль IV и 1,5 ммоль ароматического альдегида V в 7 мл 95% этанола кипятили в течение 3 ч. При охлаждении выпал осадок, который отфильтровали и перекристаллизовали из смеси этанол—ДМФА. Физико-химические данные полученных соединений представлены в таблице.

Литература

- [1] Borgne M., Marchand P., Delevoye-Seiller B., Robert J.-M., Baut G., Hartmann R.W., Palzer M. New selective nonsteroidal aromatase inhibitors: synthesis and inhibitory activity of 2,3 or 5-(α -azolybenzyl)-1*H*-indoles // Bioorg. Med. Chem. Lett. 1999. No. 9. P. 333–336.
- [2] Осянин В.А., Пурьгин П.П., Белоусова З.П., Красников П.Е. Синтез и гликозилирование 4-(1*H*-азол-1-илметил)фенолов // Изв. вузов. Сер. хим. и хим. технол. (в печати).
- [3] Осянин В.А., Пурьгин П.П., Белоусова З.П. Синтез 1*H*-азол-1-илметилфенолов и их гликозилирование // Здоровоохранение Башкортостана, 2002. № 2. С. 126.
- [4] Казицина Л.А., Куплетская Н.Б. Применение УФ-, ИК- и ЯМР-спектроскопии в органической химии. М.: Высшая школа, 1971. 264 с.

**SYNTHESIS OF HYDRAZIDE
2-(1*H*-IMIDAZOL-1-YLMETHYL)BENZOIC ACID
AND SERIES OF BENZOYLHYDRAZONES ON
ITS BASIS**

© 2003 V.A. Osyanin, P.P. Purygin, Z.P. Belousova, Y.P. Zarubin²

The method of the obtaining hydrazide 2-(1*H*-imidazol-1-ylmethyl)benzoic acid is proposed. The interaction with aromatic aldehydes containing both electronodonor and electronoacceptor substituents is studied.

Поступила в редакцию 29/1/2003.

² Osyanin Vitaly Alexandrovich (osyaninva@mail.ru), Purygin Pyotr Petrovich, Belousova Zoya Petrovna, Zarubin Yury Pavlovich, Dept. of Organic Chemistry, Samara State University, Samara, 443011, Russia.