

УДК 547.581.2:547.781.1

# ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ХЛОРАНГИДРИДОВ ГИДРОКСИБЕНЗОЙНЫХ КИСЛОТ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ С ИМИДАЗОЛОМ

© 2019 г. А. К. Брель, С. В. Лисина\*

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации (ВолгГМУ МЗ РФ),  
400131, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов 1  
\*e-mail: svlisina@gmail.com

Поступила в редакцию 25 мая 2018 г.

После доработки 10 июня 2018 г.

Принята к публикации 17 августа 2018 г.

Изучено взаимодействие хлорангидридов гидроксibenзойных кислот с имидазолом на примере реакции салицилоилхлорида и ацетилсалицилоилхлорида с имидазолом в условиях реакции Шоттен-Баумана, которая, согласно некоторым литературным данным, может протекать по двум возможным путям. Нами показано, что реакция Шоттен-Баумана приводит к раскрытию цикла имидазола с образованием 1,2-бис(салицилоиламино)этилена и 1,2-бис(ацетилсалицилоиламино)-этилена (расщепление Бамбергера) и не позволяет получить *N*-замещенные производные имидазола. *N*-Гидроксibenзоилимидазолы получены реакцией взаимодействия хлорангидрида с двукратным избытком имидазола в среде неполярного апротонного растворителя (хлороформ, диэтиловый эфир, бензол) при комнатной температуре. Наиболее оптимальным растворителем для получения *N*-гидроксibenзоил производных имидазола является хлороформ, характеризующийся минимальным донорным числом и максимальной величиной диэлектрической проницаемости среди изученных растворителей. Выход целевых продуктов с использованием в качестве растворителя хлороформа составил около 80%. Проведены скрининговые исследования психотропной (в тестах «Открытое поле» и «Условный рефлекс пассивного избегания») и анальгетической (в тесте «Порог вокализации» с использованием препарата сравнения) активности некоторых *N*-гидроксibenзоилимидазолов и их функциональных производных, среди которых выявлен лидер. Выраженное анальгезирующее действие продемонстрировал *N*-(2-гидроксibenзоил)имидазол, при этом показатели двигательной и ориентировочно-исследовательской активности были достоверно выше, чем у контрольных животных. Анализ результатов, полученных в исследовании активностей других синтезированных *N*-гидроксibenзоилимидазолов, показал схожие тенденции с незначительной вариабельностью, но различия между группами не достигали статистической значимости.

**Ключевые слова:** гидроксibenзамиды, *N*-гидроксibenзоилимидазолы, реакция Шоттен-Баумана, расщепление Бамбергера, биологическая активность.

**DOI:** 10.1134/S0514749219050033

Амиды гидроксibenзойных кислот и их производные демонстрируют различные виды фармакологической активности: жаропонижающую, седативную, противосудорожную, желчегонную, нейролептическую и др. Нами было показано, что модификация гидроксibenзойных кислот фрагментами физиологически активных аминокислот приводит к неожиданным изменениям в биологическом действии таких производных. *N*-Гидроксibenзоил производные гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и глицина демонстрировали

антидепрессивное (анксиолитическое), антиамнестическое, психостимулирующее и церебропротективное действие [1]. Такими молекулярными фрагментами могут служить и структуры гетероциклических соединений. Так, например, *N*-ацилимидазолы являются не только ацилирующими агентами и структурными компонентами биомолекул, но и соединениями с широким спектром биологической активности [2–4]. Целью нашей работы стал синтез *N*-гидроксibenзоил производных имидазола с использованием в

Схема 1.

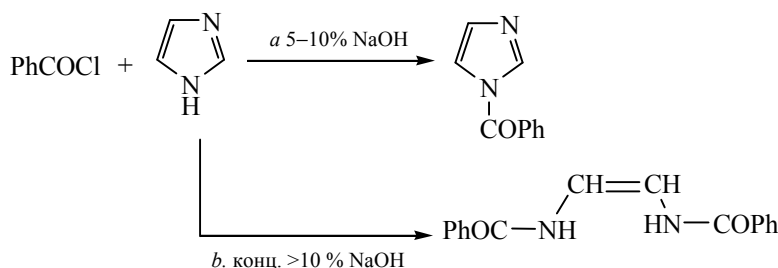
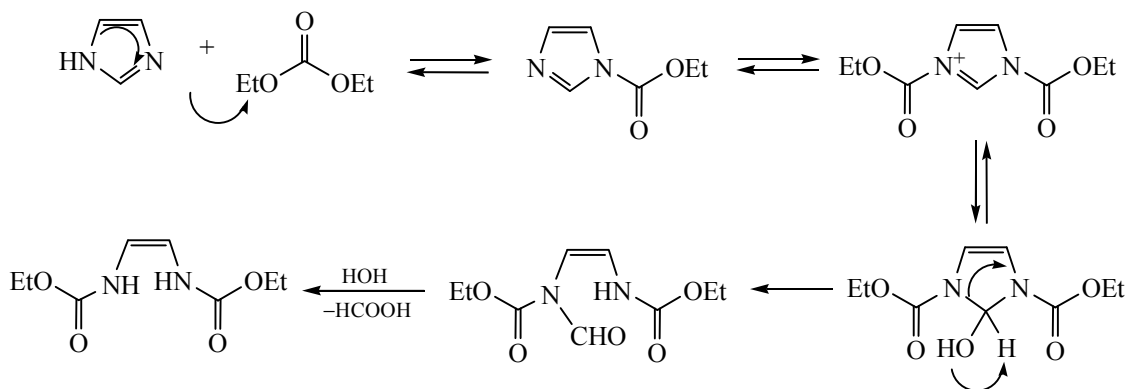


Схема 2.



качестве ацилирующих агентов гидроксibenzoил хлоридов. В связи с этим, было изучено взаимодействие салицилоилхлорида и ацетилсалицилоилхлорида с имидазолом в различных условиях. Известно, что *N*-ацелимидазолы нестабильны в щелочной среде. Однако, литературные источники демонстрируют неоднозначные сведения о протекании реакции бензоилхлорида с имидазолом. Согласно одним источникам эта реакция ведет к образованию *N*-бензоилимидазола [2], согласно же другим, более многочисленным, – в тех же условиях, но при более высокой концентрации щелочи, приводит к раскрытию цикла имидазола и образованию 1,2-бис(бензоиламино)этилена (схема 1) – реакция расщепления Бамбергера [5–7]. Продукт дециклизации находится в *cis*-конфигурации и стабилизирован за счет межмолекулярных водородных связей [6].

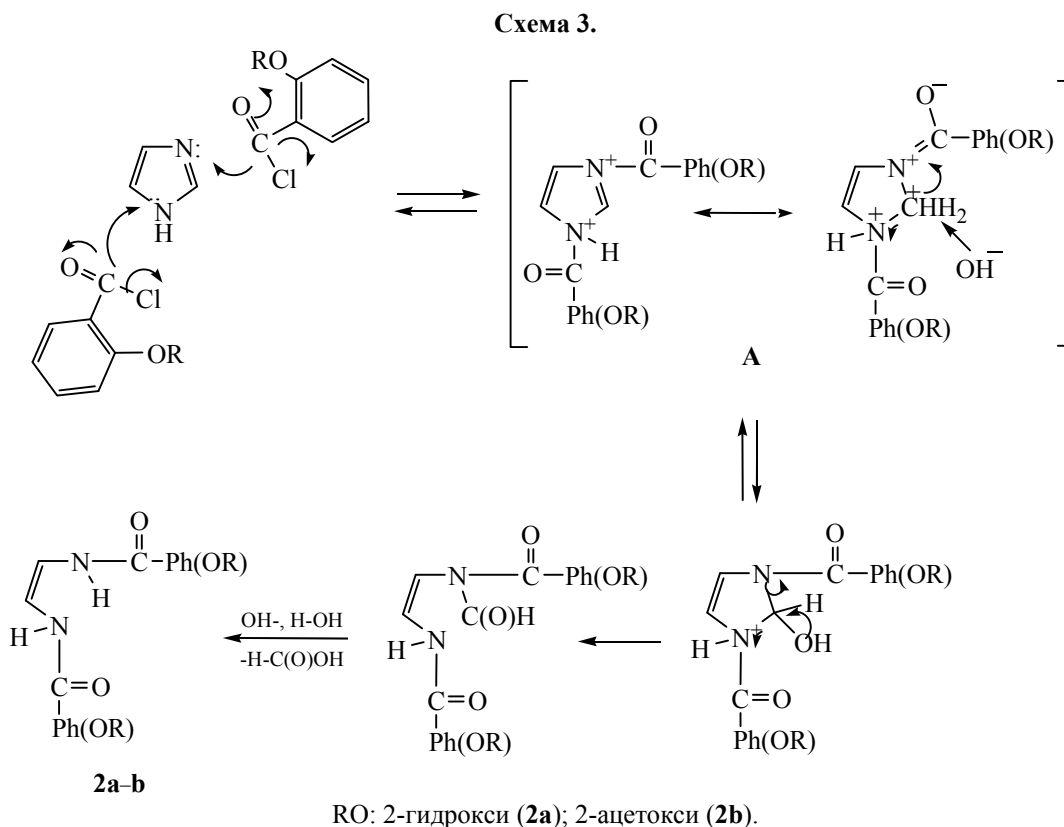
Вероятность протекания процессов – нуклеофильного замещения (схема 1, а) и расщепления (схема 1, б) – зависит от различных факторов; к ним относятся: концентрация и сила атакующего нуклеофила (основания), природа растворителя, температура, строение субстрата. Например, если концентрация основания мала, то соотношение продуктов будет зависеть от строения катиона. Однако было установлено, что расщепление Бамбергера протекает как у незамещенного имидазола, так и замещенного, а также

бензимидазола и аденина, и не зависит от природы *N*-ацилирующего агента [7].

Механизм реакции расщепления был изучен на примере процесса модификации белка, содержащего фрагмент гистидина, с использованием диэтилпирокарбоната в качестве ацилирующего агента при pH  $\approx$  6 (схема 2) [7].

По нашему мнению, различные направления процесса *N*-ацилирования имидазола (схема 1) в литературных источниках могут быть объяснены тем, что переходное состояние реакции расщепления характеризуется большим распределением заряда по сравнению с соответствующим нуклеофильным замещением (схема 2) с учетом природы растворителя. В связи с этим, для получения целевых соединений нами было изучено протекание реакции салицилоилхлорида и ацетилсалицилоилхлорида с имидазолом в разных растворителях. Предположительно, реакция салицилоилхлорида или ацетилсалицилоилхлорида с имидазолом в условиях реакции Шоттен-Баумана протекает по следующему пути (схема 3).

Положительный заряд на аммонийных атомах азота **A** оказывают сильное  $-I$ -влияние на электронодефицитный атом углерода  $\text{CH}^+$ , далее под действием основания ( $\text{OH}^-$ ) цикл раскрывается в **2a-b**. Таким образом, в ходе работы было



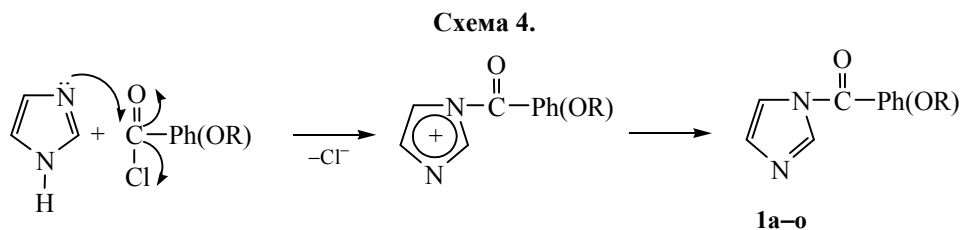
установлено, что использование реакции Шоттен-Баумана (бн. NaOH) для получения *N*-салицилоилимидазола и *N*-ацетилсалицилоилимидазола также приводит к дециклизации имидазола по Бамбергеру (схема 3) с выходом конечных продуктов реакции более 70% (см. таблицу).

Для того, чтобы сохранить цикл и получить *N*-гидроксibenzoил производные имидазола реакция взаимодействия хлорангидрида с двукратным избытком имидазола проводилась в среде неполярного апротонного растворителя (хлороформ, диэтиловый эфир, бензол) при комнатной температуре (схема 4). Избыток имидазола выполнял роль акцептора протонов, вместо которого могут быть использованы пиридин или

триэтиламин, однако выход продуктов замещения в этом случае значительно снижался.

Апротонные нуклеофильные растворители в большей или меньшей степени полярны (см. таблицу) и чем выше величина диэлектрической проницаемости растворителя, тем больше растворитель способствует разделению зарядов в исходных молекулах или активированных комплексах, а следовательно ускоряет нуклеофильную реакцию.

Если рассматривать реакцию с точки зрения кислотно-основных взаимодействий, растворители с большим донорным числом, сильно сольватирующие электронодефицитный реагент, несколько замедляют процесс замещения, что снижает выход целевых продуктов. В связи с этим, наиболее



RO: 2-ОН (**1a**), 3-ОН (**1b**), 4-ОН (**1c**), 2,3,4-ОН (**1d**), 2-ОМе (**1e**), 3-ОМе (**1f**), 4-ОМе (**1g**), 2,3,4-ОМе (**1h**), 2-ОАс (**1i**), 3-ОАс (**1j**), 4-ОАс (**1k**), 2,3,4-ОАс (**1l**), 2,4-ОН (**1m**), 2,4-ОАс (**1n**), 2,4-ОМе (**1o**).

Влияние природы растворителя на выход продуктов замещения и расщепления.

| Растворитель    | $\mu$ | Диэлектрическая проницаемость | Донорное число DN | Выход, %                             |                                      |
|-----------------|-------|-------------------------------|-------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
|                 |       |                               |                   | замещение                            | расщепление <sup>a</sup>             |
| Бензол          | 0     | 2.28                          | 3.5               | 58 ( <b>1a</b> )<br>61 ( <b>1i</b> ) | –                                    |
| Хлороформ       | 1.87  | 4.70                          | 1.0               | 85 ( <b>1a</b> )<br>87 ( <b>1i</b> ) | –                                    |
| Диэтиловый эфир | 1.25  | 4.34                          | 19.2              | 80 ( <b>1a</b> )<br>79 ( <b>1i</b> ) | –                                    |
| Вода            | –     | 84.0                          | 18.0              | –                                    | 87 ( <b>2a</b> )<br>74 ( <b>2b</b> ) |

<sup>a</sup> В условиях реакции Шоттен-Баумана (6 н. водный раствор гидроксида натрия).

оптимальным растворителем для получения *N*-гидроксibenzoил производных имидазола является хлороформ (см. таблицу), характеризующийся минимальным донорным числом и максимальной величиной диэлектрической проницаемости среди изученных растворителей (бензол, хлороформ, диэтиловый эфир) [8].

Проведенные нами скрининговые исследования биологической активности показали, что несколько из полученных новых производных имидазола проявили психотропную и анальгетическую активность.

Исследование нарушений поведенческих функций животных, таких как когнитивные и мнестическая, проводилось с помощью стандартных психотропных тестов «Открытое поле» и «Условный рефлекс пассивного избегания». Исследование анальгетической активности проводилось при профилактическом введении исследуемых веществ в тесте «Порог вокализации» при использовании диклофенака, как препарата сравнения. При выполнении тестов было отмечено, что соединение **1a** обладает выраженным анальгезирующим действием, статистически превышающем показатели группы контроля и сравнимым с действием диклофенака, при этом показатели двигательной и ориентировочно-исследовательской активности у животных получающих **1a** были достоверно выше, по сравнению с группой контроля. При анализе результатов, полученных в других группах наблюдались схожие тенденции с незначительной вариабельностью, но различия между группами не достигали статистической значимости.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-*d*<sub>6</sub>) регистрировали на спектрометре Bruker AM300 (300 МГц), внутрен-

ний стандарт – ГМДС. Масс-спектры получали на хромато-масс-спектрометре Finnigan Trace DCQ с использованием капиллярной колонки SGE BPX-5 (30 м×0.32 мм) при энергии ионизирующих электронов 70 эВ. Температуры плавления определяли капиллярным методом на приборе Stuart SMP-30 при скорости нагрева 10 град/мин. Элементный анализ выполнялся на приборе Perkin Elmer Series II 2400. Для ТСХ анализа использовали пластинки Silufol UV-254, элюент – гексан–этилацетат, 1:3.

Хлорангидриды получали взаимодействием соответствующих кислот с оксалилхлоридом [9–10].

**Синтез гидроксибензоилимидазолов.** К раствору 100 ммоль имидазола в 70 мл безводного хлороформа медленно по каплям прибавляли в течение 15 мин раствор 50 ммоль хлорангидрида в 10 мл хлороформа. При этом наблюдали моментальное осаждение хлоргидрата имидазола. Смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Образовавшийся осадок отделяли, органический слой промывали холодной водой (3×10 мл), сушили сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Остаток промывали холодной водой и сушили на воздухе.

***N*-(2-Гидроксibenzoил)имидазол (1a).** Выход 11.73 г (85%), вязкое масло. *R*<sub>f</sub> 0.62, *n*<sub>D</sub><sup>20</sup> 1.637. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 8.49 с (1H, OH), 7.97 с (1H, CH, имидазол), 7.75 д (1H, CH, имидазол), 7.55 д (1H, CH, имидазол), 7.37 д (1H<sub>аром</sub>), 7.06–7.01 м (2H<sub>аром</sub>), 6.96 д (2H<sub>аром</sub>). Масс-спектр (ESI), *m/z*: 188 [M]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 63.83; Н 4.32; N 14.87. C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 63.82; Н 4.28; N 14.89.

***N*-(3-Гидроксibenzoил)имидазол (1b).** Выход 11.31 г (82%), вязкое масло. *R*<sub>f</sub> 0.57, *n*<sub>D</sub><sup>20</sup> 1.618.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 8.33 с (1H, OH), 8.02 с (1H, CH, имидазол), 7.81 д (1H, CH, имидазол), 7.36–7.31 м (4H,  $2\text{CH}_{\text{аром}}$ , 2CH, имидазол), 7.11–7.02 м ( $1\text{H}_{\text{аром}}$ ). Масс-спектр (ESI),  $m/z$ : 188  $[M]^+$ . Найдено, %: C 63.84; H 4.30; N 14.87.  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_2\text{N}_2$ . Вычислено, %: C 63.82; H 4.28; N 14.89.

***N*-(4-Гидроксибензоил)имидазол (1c).** Выход 11.04 г (80%), вязкое масло.  $R_f$  0.54,  $n_D^{20}$  1.645. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 8.33 с (1H, OH), 8.02 с (1H, CH, имидазол), 7.77 д (1H, CH, имидазол), 7.57 д ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ ), 7.38 д (1H, CH, имидазол), 6.87 с ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ ). Масс-спектр (ESI),  $m/z$ : 188  $[M]^+$ . Найдено, %: C 63.82; H 4.30; N 14.87.  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_2\text{N}_2$ . Вычислено, %: C 63.82; H 4.28; N 14.89.

***N*-(3,4,5-Тригидроксибензоил)имидазол (1d).** Выход 10.20 г (60%), жёлтые кристаллы.  $R_f$  0.84, т.пл. 70–72°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 8.03–7.98 м (3H, 2OH, CH, имидазол), 7.89 с (1H, OH), 7.76 д (1H, CH, имидазол), 7.36 д (1H, CH, имидазол), 6.72 д ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ ). Масс-спектр (ESI),  $m/z$ : 220  $[M]^+$ . Найдено, %: C 54.56; H 3.68; N 12.82.  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_4\text{N}_2$ . Вычислено, %: C 54.55; H 3.66; N 12.72.

***N*-(2-Метоксибензоил)имидазол (2e).** Выход 13.37 г (88%), вязкое масло.  $R_f$  0.25,  $n_D^{20}$  1.583. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 7.93 с (1H, CH, имидазол), 7.76 д (1H, CH, имидазол), 7.69 д ( $1\text{H}_{\text{аром}}$ ), 7.49 т ( $1\text{H}_{\text{аром}}$ ), 7.37 д (1H, CH, имидазол), 7.12–7.08 м ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ ), 3.81 с (3H,  $\text{CH}_3$ ). Масс-спектр (ESI),  $m/z$ : 202  $[M]^+$ . Найдено, %: C 65.38; H 4.00; N 13.83.  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{N}_2$ . Вычислено, %: C 65.34; H 4.98; N 13.85.

***N*-(3-Метоксибензоил)имидазол (1f).** Выход 13.06 г (86%), вязкое масло.  $R_f$  0.23,  $n_D^{20}$  1.577. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 8.03 с (1H, OH), 7.78 с (1H, CH, имидазол), 7.37–7.32 м (4H,  $2\text{CH}_{\text{аром}}$ , 2CH, имидазол), 7.12 д ( $1\text{H}_{\text{аром}}$ ), 3.81 с (3H,  $\text{CH}_3$ ). Масс-спектр (ESI),  $m/z$ : 202  $[M]^+$ . Найдено, %: C 65.35; H 4.99; N 13.81.  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{N}_2$ . Вычислено, %: C 65.34; H 4.98; N 13.85.

***N*-(4-Метоксибензоил)имидазол (1g).** Выход 14.43 г (85%), жёлтые кристаллы.  $R_f$  0.20, т.пл. 96–98°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 8.05 с (1H, CH, имидазол), 7.72 д (1H, CH, имидазол), 7.55 д ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ ), 7.34 д (1H, CH, имидазол), 7.05 д ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ ), 3.77 с (3H,  $\text{CH}_3$ ). Масс-спектр (ESI),  $m/z$ : 202  $[M]^+$ . Найдено, %: C 65.33; H 4.99; N 13.87.  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{N}_2$ . Вычислено, %: C 65.34; H 4.98; N 13.85.

***N*-(3,4,5-Триметоксибензоил)имидазол (1h).** Выход 18.33 г (77%), жёлтые кристаллы.  $R_f$  0.18,

т.пл. 54–56°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 8.01 с (1H, CH, имидазол), 7.76 д (1H, CH, имидазол), 7.36 д (1H, CH, имидазол), 7.12–7.09 м ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ ), 3.81 с (9H,  $3\text{CH}_3$ ). Масс-спектр (ESI),  $m/z$ : 262  $[M]^+$ . Найдено, %: C 59.56; H 5.40; N 10.69.  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{N}_2$ . Вычислено, %: C 59.54; H 5.38; N 10.68.

***N*-(2-Ацетоксибензоил)имидазол (1i).** Выход 15.66 г (87%), вязкое масло.  $R_f$  0.31,  $n_D^{20}$  1.596. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 7.99 с (1H, CH, имидазол), 7.76–7.72 м (2H, CH, имидазол,  $\text{CH}_{\text{аром}}$ ), 7.49 т ( $1\text{H}_{\text{аром}}$ ), 7.35 м ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ , CH, имидазол), 7.21 д ( $1\text{H}_{\text{аром}}$ ), 2.25 (3H,  $\text{CH}_3$ ). Масс-спектр (ESI),  $m/z$ : 230  $[M]^+$ . Найдено, %: C 62.61; H 4.40; N 12.11.  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_3\text{N}_2$ . Вычислено, %: C 62.60; H 4.38; N 12.17.

***N*-(3-Ацетоксибензоил)имидазол (1j).** Выход 14.58 г (81%), вязкое масло.  $R_f$  0.28,  $n_D^{20}$  1.588. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 8.07 с (1H, CH, имидазол), 7.78 д (1H, CH, имидазол), 7.68–7.57 м ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ ), 7.42–7.28 м (4H,  $2\text{CH}_{\text{аром}}$ , 2CH, имидазол), 2.35 с (3H,  $\text{CH}_3$ ). Масс-спектр (ESI),  $m/z$ : 230  $[M]^+$ . Найдено, %: C 62.65; H 4.33; N 12.19.  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_3\text{N}_2$ . Вычислено, %: C 62.60; H 4.38; N 12.17.

***N*-(4-Ацетоксибензоил)имидазол (1k).** Выход 14.76 г (82%), вязкое масло.  $R_f$  0.25,  $n_D^{20}$  1.599. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 8.03 с (1H, CH, имидазол), 7.84–7.66 д ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ ), 7.36 д (1H, CH, имидазол), 7.25–7.21 д ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ ), 2.21 с (3H,  $\text{CH}_3$ ). Масс-спектр (ESI),  $m/z$ : 230  $[M]^+$ . Найдено, %: C 62.62; H 4.35; N 12.12.  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_3\text{N}_2$ . Вычислено, %: C 62.60; H 4.38; N 12.17.

***N*-(3,4,5-Триацетоксибензоил)имидазол (1l).** Выход 18.34 г (62%), жёлтые кристаллы.  $R_f$  0.49, т.пл. 63–64°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 8.23 с (1H, CH, имидазол), 7.76 д (1H, CH, имидазол), 7.55 д ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ ), 7.36 д (1H, CH, имидазол), 2.25 с (6H,  $2\text{CH}_3$ ), 2.19 с (3H,  $\text{CH}_3$ ). Масс-спектр (ESI),  $m/z$ : 346  $[M]^+$ . Найдено, %: C 55.50; H 4.10; N 8.01.  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_7\text{N}_2$ . Вычислено, %: C 55.49; H 4.07; N 8.07.

***N*-(2,4-Дигидроксибензоил)имидазол (1m).** Выход 9.69 г (63%), жёлтые кристаллы.  $R_f$  0.72, т.пл. 64–66°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 8.52 с (1H, OH), 8.33 с (1H, OH), 7.97 с (1H, CH, имидазол), 7.77 д (1H, CH, имидазол), 7.39–7.36 м ( $2\text{H}$ ,  $\text{CH}_{\text{аром}}$ , CH, имидазол), 6.52–6.47 м ( $2\text{H}_{\text{аром}}$ ). Масс-спектр (ESI),  $m/z$ : 204  $[M]^+$ . Найдено, %: C 58.91; H 3.91; N 13.75.  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_3\text{N}_2$ . Вычислено, %: C 58.82; H 3.95; N 13.72.

***N*-(2,4-Диацетоксибензоил)имидазол (1n).** Выход 16.18 г (68%), жёлтые кристаллы.  $R_f$  0.38,

т.пл. 51–53°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 8.01 с (1H, CH, имидазол), 7.78–7.75 д (2H,  $\text{CH}_{\text{аром}}$ , CH, имидазол), 7.35 д (1H, CH, имидазол), 7.19 д (1H $_{\text{аром}}$ ), 7.09 с (1H $_{\text{аром}}$ ), 2.26 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.16 с (3H,  $\text{CH}_3$ ). Масс-спектр (ESI),  $m/z$ : 288  $[M]^+$ . Найдено, %: C 58.29; H 4.22; N 27.74.  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_5\text{N}_2$ . Вычислено, %: C 58.33; H 4.20; N 27.75.

**N-(2,4-Диметоксибензоил)имидазол (1n).** Выход 13.16 г (71%), жёлтые кристаллы.  $R_f$  0.20, т.пл. 46–48°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 7.98 с (1H, CH, имидазол), 7.77 д (1H, CH, имидазол), 7.36 д (1H $_{\text{аром}}$ ), 6.72 д (2H $_{\text{аром}}$ ), 3.82 с (3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.78 с (3H,  $\text{CH}_3$ ). Масс-спектр (ESI),  $m/z$ : 232  $[M]^+$ . Найдено, %: C 62.07; H 5.21; N 12.08.  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_3\text{N}_2$ . Вычислено, %: C 62.06; H 5.21; N 12.06.

1,2-Бис(салицилоиламино)этилен **2a** и 1,2-бис(ацетилсалицилоиламино)этилен **2b** были получены по методике, описанной в работе [11].

**1,2-Бис(салицилоиламино)этилен (2a).** Выход 4.72 г (87%), белые кристаллы.  $R_f$  0.74, т.пл. 151–152°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 9.48–9.42 м (2H, 2OH), 8.15–8.09 м (2H, 2NH), 7.79–7.55 м (2H $_{\text{аром}}$ ), 7.06–6.98 м (2H $_{\text{аром}}$ ), 6.98–6.81 м (2H $_{\text{аром}}$ ), 3.61–3.58 м (2H, 2CH). Масс-спектр (ESI),  $m/z$ : 298  $[M]^+$ . Найдено, %: C 64.45; H 4.71; N 9.35.  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{N}_2$ . Вычислено, %: C 64.42; H 4.73; N 9.39.

**1,2-Бис(ацетилсалицилоиламино)этилен (2b).** Выход 3.94 г (74%), белые кристаллы.  $R_f$  0.43, т.пл. 156–157°C. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д.: 8.03–7.79 м (2H $_{\text{аром}}$ ), 7.75–7.68 м (2H, 2NH), 7.54–6.48 м (2H $_{\text{аром}}$ ), 7.44 м (2H $_{\text{аром}}$ ), 7.48–3.19 м (2H $_{\text{аром}}$ ), 6.59–6.57 м (4H, 2CH), 2.23–2.17 (6H, 2 $\text{CH}_3$ ). Масс-спектр (ESI),  $m/z$ : 382  $[M]^+$ . Найдено, %: C 62.80; H 4.75; N 7.32.  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{N}_2$ . Вычислено, %: C 62.82; H 4.74; N 7.33.

## ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 15-43-02445).

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Брель А.К., Лисина С.В., Будаева Ю.Н. *ЖОХ*. **2015**, 85, 212. [Brel A.K., Lisina S.V., Budaeva Y.N. *Russ. J. Gen. Chem.* **2015**, 85, 387.] doi 10.1134/S1070363215020073
2. Soni J.P., Sen D.J., Modh K.M. *J. App. Pharm. Sci.* **2011**, 01, 115.
3. Yasodha A., Sivakumar A., Arunachalam G., Puratchikody A. *J. Pharm. Sci. Res.* **2009**, 1, 127.
4. Anandarajagopal K., Anbu Jeba Sunilson J., Illavarasu A., Thangavelpandian N., Kalirajan R. *Int. J. ChemTech. Res.* **2010**, 2, 45.
5. Hofmann C. *Chemistry of Heterocyclic Compounds: A Series of Monographs*. N.-Y.: Interscience Publishers, Inc., **1953**. doi 10.1002/SERIES1079
6. Morkovnik A.S., Khrustalev V.N. *Russ. Chem. Bull.* **1998**, 47, 1550. doi 10.1007/BF02495608
7. Li J.J. *Name reactions in Heterocycles Chemistry II*. New York: J. Wiley&Sons Inc., **2011**.
8. Москва А.А. *Соросовский образов. ж.* **1999**, 4, 44.
9. Брель А.К., Лисина С.В., Будаева Ю.Н., Попов С.С. *ЖОХ*. **2016**, 86, 548. [Brel A.K., Lisina S.V., Budaeva Y.N., Popov S.S. *Russ. J. Gen. Chem.* **2016**, 86, 742.] doi 10.1134/S1070363216030403
10. Брель А.К., Лисина С.В., Попов С.С. Пат. 2601309 (**2015**). РФ *Б.И.* **2016**, № 31.
11. Брель А.К., Лисина С.В., Саломатина Ю.Н., Ковалев Д.Г. *Хим.-фарм. ж.* **2013**, 47, 16. [Brel A.K., Lisina S.V., Salomatina J.N., Kovalev D.G. *Pharm. Chem. J.* **2014**, 47, 521.] doi 10.1007/s11094-014-0995-9

## Study of Interaction of Hydroxybenzoyl Chlorides and Their Derivatives with Imidazole

A. K. Brel and S. V. Lisina\*

*Volgograd state medical university (VolgGMU), 400131, Russia, Volgograd, pl. Pavshikh Bortsov 1*  
\*e-mail: svlisina@gmail.com

Received May 25, 2018; revised June 10, 2018; accepted August 17, 2018

Interaction of hydroxybenzoyl chlorides with Imidazole in Schotten-Baumann reaction was studied because of two different ways of action met in literature sources. Salicyloyl chloride and acetylsalicyloyl chloride were taken as examples. As shown that Schotten-Baumann reaction with Imidazole was accompanied by Bamberger cleavage. The reaction afforded 1,2-bis(salicyloylamino)ethylene and 1,2-bis(acetylsalicyloylamino)ethylene rather than *N*-salicyloylimidazole and *N*-acetylsalicyloylimidazole. *N*-Hydroxybenzoylimidazoles were synthesized through the process of hydroxybenzoyl chlorides (and derivatives) with Imidazole taken in excess in aprotic solvent (chloroform, benzene and diethyl ether) at room temperature. The best yield (about 80%) reached was in chloroform characterized by the lowest donor number and the highest dielectric constant among studied solvents. Psychotropic activity in Open field and Passive avoidance response tests and analgesic action in the plate test of several newly synthesized substances were studied. The leader among studied substances was *N*-(2-hydroxybenzoyl)imidazole. *N*-(2-hydroxybenzoyl)imidazole demonstrated evident analgesic activity in combination with anxiolytic effects shown by high level of exploratory behavior and general activity.

**Keywords:** hydroxybenzamides, *N*-hydroxybenzoylimidazoles, Schotten–Baumann reaction, Bamberger imidazole cleavage, biological activity