

СИНТЕЗ, ПРИМЕНЕНИЕ И СВОЙСТВА 1,1'-ДИ(1*H*-АЗОЛ-1-ИЛ)МЕТАНИМИНОВ

© 2020 г. П. П. Пурыгин*, Ю. П. Зарубин

ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет им. академика С.П. Королёва»,
443086, Россия, г. Самара, Московское ш., 34
*e-mail: puryginpp2002@mail.ru

Поступила в редакцию 01 декабря 2017 г.
После доработки 22 ноября 2019 г.
Принята к публикации 22 ноября 2019 г.

В обзоре рассмотрены получение и применение 1,1'-ди(1*H*-азол-1-ил)метаниминов, являющихся иминоподобными 1,1'-ацилбисазолов, широко используемых в синтезе различных классов органических, природных соединений и их аналогов. Описаны способы синтеза ряда новых симметричных и несимметричных 1,1'-ди(1*H*-азол-1-ил)метаниминов – производных имидазола, 2(4)-алкилимидазолов и 1,2,4-триазола, а также приведены данные об их гидролитической устойчивости в водно-органической среде (вода–тетрагидрофуран) при T 25°C и pH 7 и биологической активности в отношении эритроцитарной системы крыс.

Ключевые слова: 1,1'-ди(1*H*-азол-1-ил)метанимины, симметричные, несимметричные, синтез, применение, гидролитическая устойчивость, биологическая активность, эритроцитарная система крыс.

DOI: 10.31857/S0514749220010176

В настоящее время в органическом синтезе в качестве активирующих, конденсирующих и циклизирующих агентов широко используются бисазолиды угольной, тиоугольной, сернистой и серной кислот. Основным недостатком данных соединений является невозможность их применения для получения различных классов веществ в водной и водно-органической средах [1].

В последние десятилетия особое внимание привлекают активирующие и конденсирующие агенты, которые могут одновременно обладать достаточно высокой активностью и в то же время устойчивостью в таких средах [1, 2]. Среди этих веществ перспективно использование различных 1-циано-1*H*-азолов [3–19] и 1,1'-ди(1*H*-азол-1-ил)метаниминов, последние одновременно являются азотсодержащими пятичленными гетероароматическими производными иминоугольной кислоты и гуанидина. За последние 30 лет в литературе имеются лишь несколько публикаций о синтезе и применении бисазолидов иминоугольной кислоты [2, 20–29]. В связи с этим представляется актуальным рассмотрение методов синтеза этих соединений и их применение для получения органических веществ различных классов, а также

реакционной способности и биологических свойств.

I. МЕТОДЫ СИНТЕЗА 1,1'-ДИ(1*H*-АЗОЛ-1-ИЛ)МЕТАНИМИНОВ 1. СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СИНТЕЗА РАЗЛИЧНЫХ 1,1'-ДИ(1*H*-АЗОЛ-1-ИЛ)МЕТАНИМИНОВ

Метод синтеза 1,1'-ди(1*H*-имидазол-1-ил)метанимина (**1**) был впервые описан в 1989 г. [2]. Взаимодействием имидазола (**2**) с бромцианом (**3**) в мольном соотношении 3:1 в среде кипящего хлористого метилена (схема 1) было получено соединение **1** и нерастворимый бромид имидазолия (**4**).

Синтез 1,1'-бис(1*H*-бензотриазол-1-ил)метанимина (**5**) был осуществлен другим путем (схема 2). В этанольно-ацетоновом растворе бензотриазола (**6**) и бромциана (**3**) с добавлением по каплям 10% водного раствора NaOH (**7**) в мольном соотношении 2:1:1 через образование 1-циано-1*H*-бензотриазола был получен имин **5** с выходом 80% [20], что более чем в 25 раз выше, чем при первоначально описанном методе синтеза для этого соединения [21]. Вероятно, что пониженная

Схема 1.

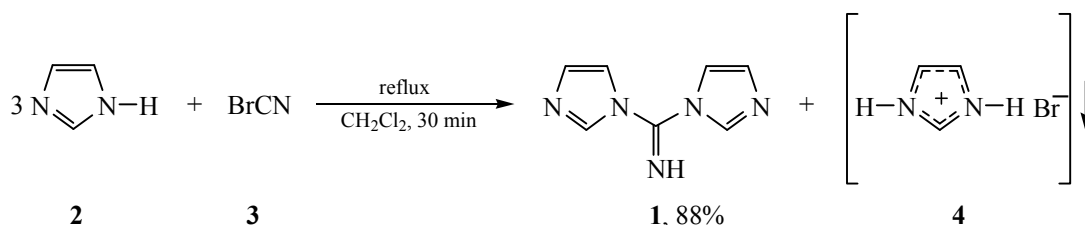
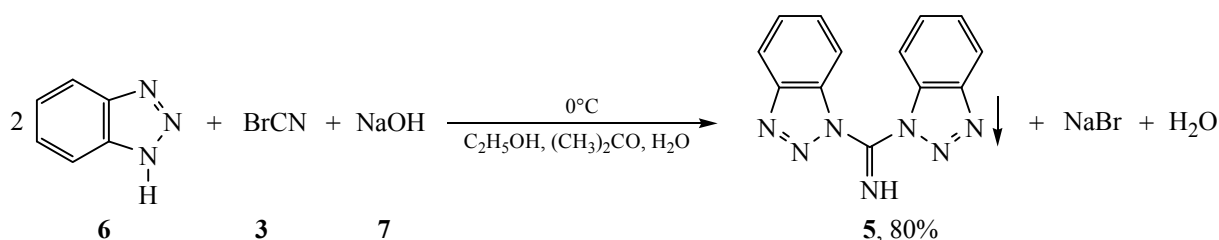


Схема 2.



основность бензотриазола (**6**) в сравнении с имидазолом (**2**) не дает возможности получить имин **5** с высоким выходом аналогично имину **1**.

Позднее было установлено, что при этом способе получения имина **5** образуется также изомерный имин **5'** (схема 3), который отделяют от целевого продукта **5** добавлением имина **5** к раствору смеси изомеров **5** и **5'** (выход 65%) в ТГФ [22].

В последнее десятилетие осуществлен синтез ряда симметричных и несимметричных 1,1'-бис-(1*H*-азол-1-ил)метаниминов [23], обладающих повышенной гидролитической устойчивостью в нейтральной водной среде [24].

Общая схема получения данных соединений разработана на основе двухступенчатого взаимодействия исходных азолов с бромцианом (**3**). На первой ступени взаимодействие бромциана (**3**) с азолом **2**, **8–10** осуществлялось различными способами в зависимости от основности исходных азолов [19]. В случае имидазола **2** и его 2(4)-алкилпроизводных **8–10** реакции с **3** (схема 4) протекали в мольном соотношении 2:1 при кипячении в среде абсолютного бензола. При этом происходило образование соответствующих 1-циано-1*H*-азолов **11–14** и бромидов азолия **15–18**.

В случае 1,2,4-триазола **19** [23], из-за пониженной основности последнего, прямым синтезом

Схема 3.

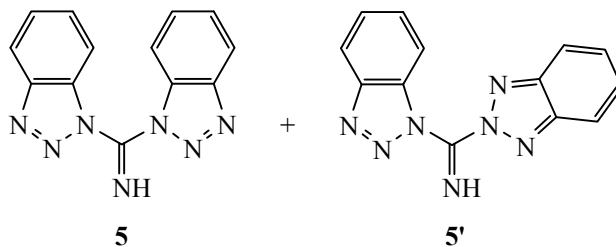
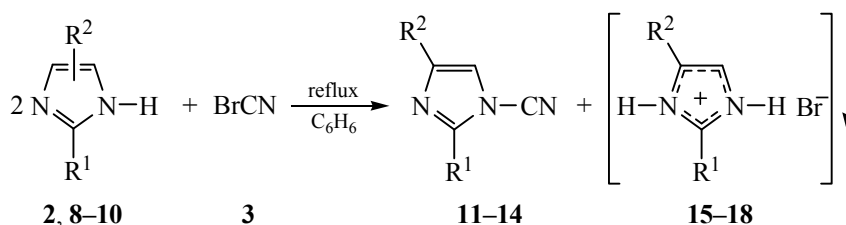


Схема 4.



$\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{H}$ (**2, 11, 15**); $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{R}^2 = \text{H}$ (**8, 12, 16**); $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{CH}_3$ (**9, 13, 17**); $\text{R}^1 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{R}^2 = \text{H}$ (**10, 14, 18**).

Схема 5.

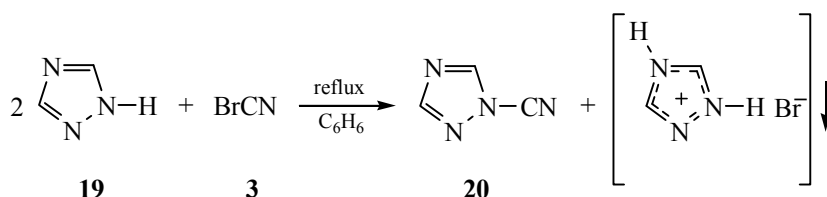
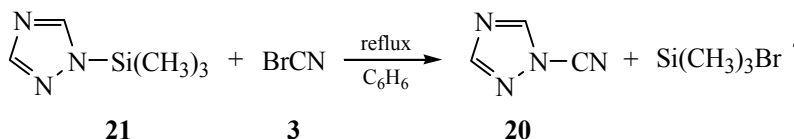


Схема 6.



(схема 5) нельзя получить 1-циано-1*H*-1,2,4-триазол (**20**): реакция идет далее с образованием соответствующего метанимина **22**. Получение триазола **20** возможно только через его 1-триметилсилильное производное **21** (схема 6).

Реакции проводили в среде абсолютного апротонного растворителя (бензол) при кипячении. Он был выбран исходя из высокой реакционной способности связей $>\text{N}^1\text{---C---N}^{1'}$ и $\text{---C}\equiv\text{N}$ по отношению к протонсодержащим нуклеофильным агентам. Взаимодействие протекает в условиях образования гетерогенной системы с выделением соответствующего бромида азолия **15–18**.

Из всех азолов **2, 8–10, 19** лишь имидазол (**2**), 2-метилимидазол (**8**), 4(5)-метилимидазол (**9**) и 2-изопропилимидазол (**10**) приводят к образованию соответствующих 1-циано-1*H*-азолов **11–14**. Взаимодействие 1,2,4-триазола **19** с бромцианом (**3**) проходит через стадию образования 1-циано-1*H*-1,2,4-триазола **20** с образованием 1,1'-ди(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)метанимина **22** (схема 7).

Объяснить различные свойства азолов **2, 8–10, 19** при взаимодействии с бромцианом (**3**) можно с помощью вышеприведенной схемы. При условии доминирования первой стадии реакции 1-циано-1*H*-азол будет преобладать в реакционной среде. Следовательно, через некоторый момент времени t весь азол из реакционной среды необратимо

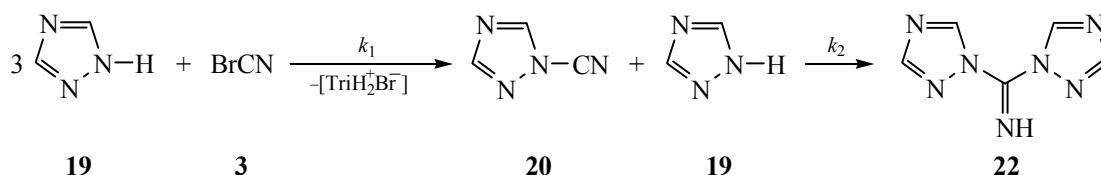
прореагирует с бромцианом (**3**) и вторая стадия реакции будет невозможна. Так реагируют с бромцианом азолы **2, 8–10**.

Вторая стадия реакции возможна в том случае, если молярное соотношение соединения **3** и соответствующего азола **2, 8–10, 19** будет равно 1:3. В таком случае к моменту времени, когда весь циан **3** вступит в реакцию с азолом с образованием 1-циано-1*H*-азола и бромида азолия, в реакционной среде останется еще 1 моль азола, взаимодействие с которым приведет к образованию 1,1'-ди(1*H*-азол-1-ил)метанимина.

В случае, если скорости первой и второй стадий реакции близки, или вторая стадия преобладает, в реакционной среде будут протекать одновременно два последовательных процесса – необратимое образование 1-циано-1*H*-азола (лимитирующая стадия), затем образование 1,1'-ди(1*H*-азол-1-ил)метанимина, в результате присоединения гетероцикла к 1-циано-1*H*-азолу по его тройной связи $\text{C}\equiv\text{N}$. Так происходит взаимодействие с бромцианом **3** 1,2,4-триазола **19**.

Изучая специфику присоединения по тройной связи $\text{C}\equiv\text{N}$, можно объяснить различие констант скорости второй стадии реакции образования 1,1'-ди(1*H*-азол-1-ил)метанимина для соединений **2, 8–10** и 1,2,4-триазола **19**.

Схема 7.



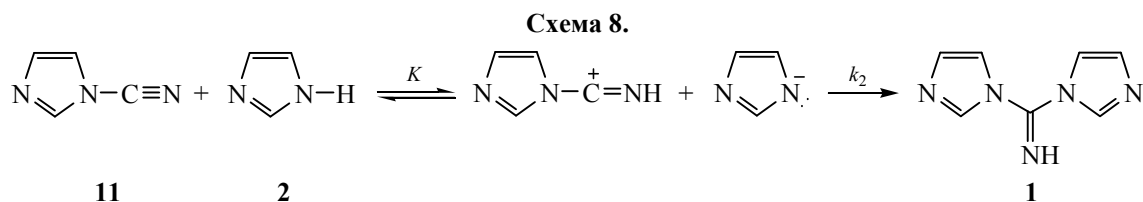


Таблица 1. Показатели кислотности pK_a некоторых азолов.

Соединение	pK_a
Имидазол	14.52
Пиразол	~14
1,2,4-Триазол	10

Полагая, что взаимодействие (схема 8) протекает по электрофильному механизму (на примере имидазола).

Можно предположить, что первоначально происходит протонирование 1-циано-1H-азола с константой равновесия K с последующей атакой (лимитирующая стадия) нуклеофила (азолат-иона). Математически данный процесс описывается кинетическим уравнением:

$$v = k_2[AzCN]^{n1}[AzH]^{n2}, \text{ где } k_2 = k'_2K$$

В соответствии с этим уравнением скорость взаимодействия определяется константой равновесия K , которая, в свою очередь, определяется кислотными свойствами соответствующего азола, а также собственными свойствами протонированной формы 1-циано-1H-азола в последующей стадии реакции [23]. Из табл. 1 видно, что 1,2,4-триазол **19** имеет более высокое значение pK_a , чем имидазол **2** и пиразол **22** [25], а, следовательно, и скорость присоединения к тройной связи углерод–азот у него более высокая.

Величина положительного заряда на атоме углерода будет определять скорость второй стадии

реакции. Заряд на атоме углерода определяется акцепторными свойствами заместителя, входящего в азольный фрагмент. Из литературных данных известно, что акцепторные свойства азольного фрагмента падают в ряду имидазол > 1,2,4-триазол > пиразол [22]. Для 1,2,4-триазола **19** скорость второй стадии также будет более высокой, чем для других азолов.

Однако метанимин **22** в условиях эксперимента образует только 1,2,4-триазол **19**. Исходя из этого, можно предположить, что, вероятно, все же доминирующим фактором в этом случае выступает NH-кислотность 1,2,4-триазола **19**.

В молярном соотношении 2:1, как упоминалось выше, азолы **2**, **8–10** образуют соответствующие 1-циано-1H-азолы **11–14**.

2. СИНТЕЗ СИММЕТРИЧНЫХ 1,1'-ДИ(1H-АЗОЛ-1-ИЛ)МЕТАМИМИНОВ

Синтез симметричных 1,1'-ди(1H-азол-1-ил)-метаниминов основан на двухступенчатом взаимодействии азолов с бромцианом и протекает по схеме 9.

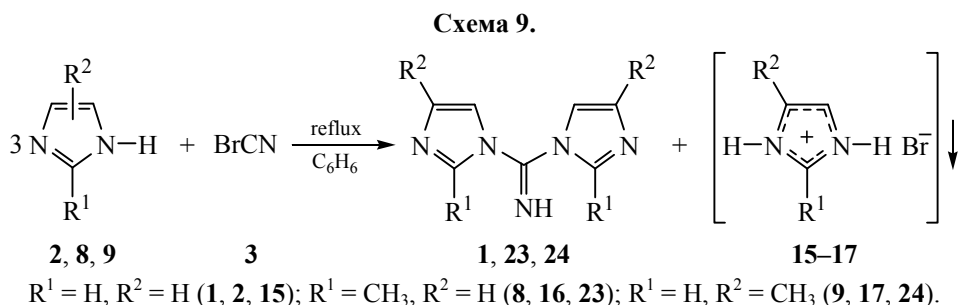
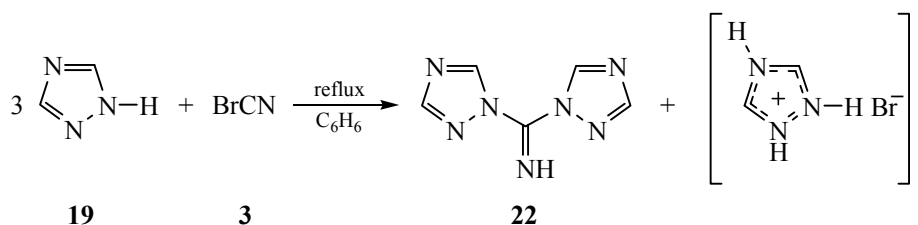


Схема 10.



В случае имидазола **2** и его метилпроизводных **8**, **9** выходы составляют 89, 83 и 86% [23].

В случае применения 1,2,4-триазола **19** выход равен 90% (схема 10).

Аналогично методике синтеза 1-циано-1*H*-азолов, реакции синтеза симметричных 1,1'-ди(1*H*-азол-1-ил)метаниминов проводили в среде абсолютного бензола при кипячении.

3. СИНТЕЗ НЕСИММЕТРИЧНЫХ 1,1'-ДИ(1*H*-АЗОЛ-1-ИЛ)МЕТАНИМИНОВ

Синтез несимметричных 1,1'-ди(1*H*-азол-1-ил)метаниминов проводили в два этапа [23]:

- 1) синтез соответствующих 1-циано-1*H*-имидазолов;
- 2) взаимодействие полученных 1-циано-1*H*-имидазолов с азолом-субстратом (имидазолы, 1,2,4-триазол).

Так как для получения несимметричных 1,1'-ди(1*H*-азол-1-ил)метаниминов использовались синтезированные ранее 1-циано-1*H*-имидазолы, исключалась проблема очистки реакционной массы от осадка бромида азолия.

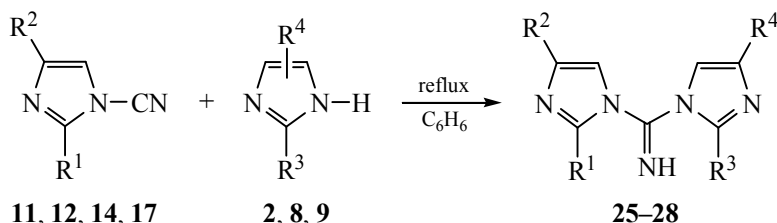
Получение несимметричных 1,1'-ди(1*H*-азол-1-ил)метаниминов **25–28** (схема 11) осуществляли в среде кипящего бензола (выходы 75–82%).

В случае синтеза 1-(2(4)-алкил-1*H*-имидазол-1-ил)-1-(1*H*-триазол-1-ил)метаниминов **29–31** (схема 12).

II. ПРИМЕНЕНИЕ 1,1'-ДИ(1*H*-АЗОЛ-1-ИЛ)МЕТАНИМИНОВ В ОРГАНИЧЕСКОМ СИНТЕЗЕ

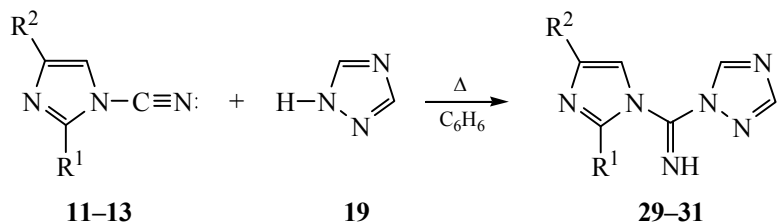
Случаи применения 1,1'-ди(1*H*-азол-1-ил)метаниминов в препаративном органическом синтезе пока немногочисленны, но они показывают широкие и неожиданные возможности использования этих соединений.

Схема 11.

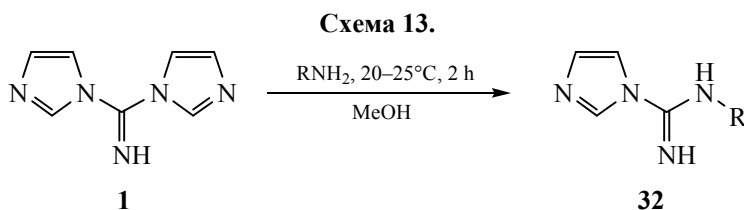


$R^3 = H, R^4 = H$ (**2**); $R^3 = CH_3, R^4 = H$ (**8**); $R^3 = H, R^4 = CH_3$ (**9**); $R^1 = H, R^2 = H$ (**11**); $R^1 = CH_3, R^2 = H$ (**12**); $R^1 = CH(CH_3)_2, R^2 = H$ (**14**); $R^1 = H, R^2 = CH_3$ (**17**); $R^1 = CH_3, R^2, R^3, R^4 = H$ (**25**); $R^1, R^2, R^3 = H, R^4 = CH_3$ (**26**); $R^1, R^2, R^4 = H, R^3 = CH_3$ (**27**); $R^1 = CH(CH_3)_2, R^2, R^3, R^4 = H$ (**28**).

Схема 12.



$R^1 = H, R^2 = H$ (**11**, **29**); $R^1 = CH_3, R^2 = H$ (**12**, **30**); $R^1 = H, R^2 = CH_3$ (**13**, **31**).



R = Ph, 48%; PhCH₂, 15%.

Описаны [2] методы получения смешанных иминов **32** (схема 13) взаимодействием 1,1'-ди(1*H*-имидазол-1-ил)метанимина (**1**) с анилином или бензиламино, выходы смешанных иминов при этом невысокие.

1,1'-Бис(1*H*-бензотриазол-1-ил)метанимин (**5**) был применен в качестве нового электрофильного цианирующего агента (схема 14) для лабильных 1,3-дикетонатов металлов **33–42** ($M^{2+} = Cu^{2+}, Ni^{2+}, Co^{2+}, Zn^{2+}$ и Cd^{2+}). Фактически цианирующим агентом был 1-циано-1*H*-бензотриазол, образующийся *in situ* из имина **5** с элиминированием бензотриазола **6**. Возможно, что дебензотриазолированию имина **5** способствует лабильная связь M–O в хелатах. Более устойчивые и инертные 1,3-дикетонаты металлов не вступали в эту реакцию. Конечными продуктами реакции были смешанные лигандные комплексы **43–52** с 2-циано-1,3-дикетонатом и бензотриазолатом, идентифицированные спектральными и аналитическими методами [20].

Описано применение 1,1'-бис(1*H*-бензотриазол-1-ил)метанимина (**5**) (схема 15) для синтеза различных карбоксимидамидов **53** [22] и гуанидинов **54–56**, содержащих бензотриазольный, алкильные, бензильные и арильные фрагменты [22, 26].

Найден прямой синтетический способ получения производных гуанидина **57, 59** (схема 16) с использованием 1,1'-ди(1*H*-имидазол-1-ил)метанимина (**1**) и (ди-1*H*-имидазол-1-илметилиден)циан-

амида **58** в качестве гуанилирующих реагентов [27].

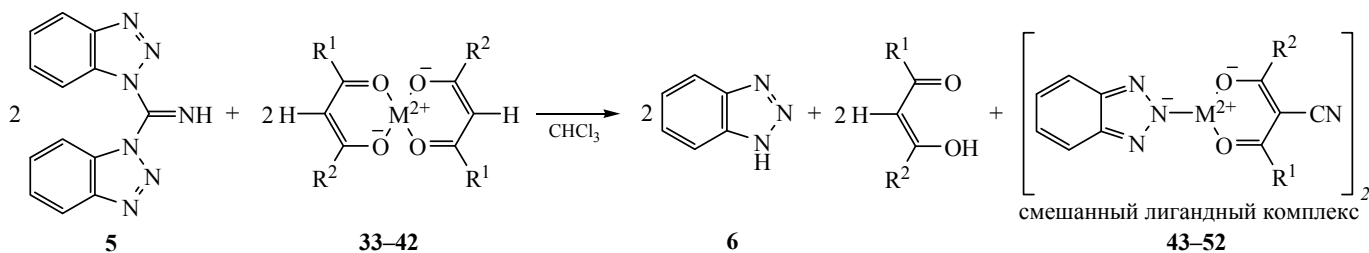
Особый интерес представляет случай использования 1,1'-ди(1*H*-имидазол-1-ил)метанимина (**1**) в двухстадийном синтезе (схема 17) полиазагетероциклического *спиро*-производного **61** *N*⁹-замещенного 9-аминоакридина **60** [28].

Совсем недавно был описан многостадийный синтез (схема 18) хиральных бициклических гуанидиниевых солей **62** и **63** с использованием 1,1'-ди(1*H*-имидазол-1-ил)метанимина (**1**). Для ряда этих соединений были получены данные рентгеноструктурного анализа (РСА) [29].

III. ГИДРОЛИТИЧЕСКАЯ УСТОЙЧИВОСТЬ РЯДА 1,1'-ДИ(1*H*-АЗОЛ-1-ИЛ)МЕТАНИМИНОВ

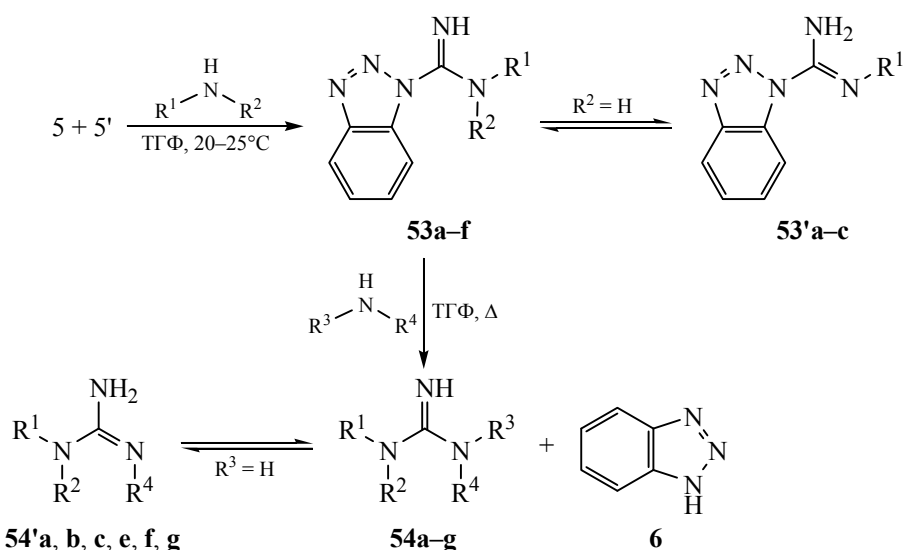
Данные по гидролитической устойчивости 1,1'-ди(1*H*-азол-1-ил)метаниминов представляют значительный интерес в плане изучения реакционной способности этих соединений в различных органических реакциях. Для сравнительной оценки устойчивости исследуемых 1,1'-ди(1*H*-азол-1-ил)метаниминов к нуклеофильной атаке измерена скорость разложения данных соединений под действием воды. Кинетические исследования осуществляли спектрофотометрическим методом в условиях 1000-кратного избытка воды при температуре 25±0.1°C и pH 7. Наблюдаемые кинетические кривые хорошо описывались уравнениями псевдопервого порядка [24].

Схема 14.

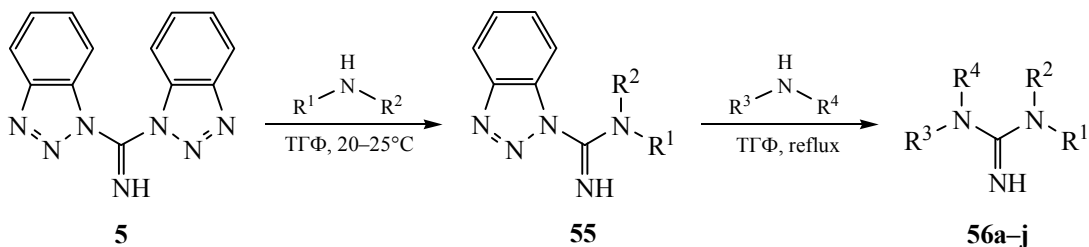


R¹ = CH₃, R² = CH₃ или Ph; M = Cu, Ni, Co, Zn, Cd.

Схема 15.



$R^1 = H, R^2 = C_6H_5, 80\%$ (**53a**); $R^1 = H, R^2 = n-C_5H_{11}, 74\%$ (**53b**); $R^1 = H, R^2 = CH_2C_6H_5, 68\%$ (**53c**); $R^1, R^2 = -(CH_2)_4-, 71\%$ (**53d**); $R^1, R^2 = -(CH_2)_2O(CH_2)_2-, 68\%$ (**53e**); $R^1, R^2 = CH(CH_3)_2, 68\%$ (**53f**); $R^1, R^2 = -(CH_2)_2O(CH_2)_2-, R^3 = C_6H_5, R^4 = H, 64\%$ (**54a**); $R^1, R^2 = -(CH_2)_2O(CH_2)_2-, R^3 = 4-CH_3C_6H_4, R^4 = H, 74\%$ (**54b**); $R^1, R^2 = -(CH_2)_2O(CH_2)_2-, R^3 = CH_2C_6H_5, R^4 = H, 71\%$ (**54c**); $R^1, R^2 = -(CH_2)_2O(CH_2)_2-, R^3 = C_6H_5, R^4 = CH_3, 85\%$ (**54d**); $R^1, R^2 = -(CH_2)_4-, R^3 = C_6H_5, R^4 = H, 68\%$ (**54e**); $R^1, R^2 = -(CH_2)_4-, R^3 = 4-CH_3OC_6H_4, R^4 = H, 60\%$ (**54f**); $R^1, R^2 = CH(CH_3)_2, R^3 = 4-CH_3OC_6H_4, R^4 = H, 48\%$ (**54g**).



$R^1 = CH_2C_6H_5, R^2 = H, 91\%$ (**55a**); $R^1 = n-C_4H_9, R^2 = H, 75\%$ (**55b**); $R^1 = CH_2C_6H_5, R^2 = H, R^3 = C_6H_5, R^4 = H$ (**56a**); $R^1 = n-C_4H_9, R^2 = H, R^3 = C_6H_5, R^4 = H$ (**56b**); $R^1 = CH_2C_6H_5, R^2 = H, R^3 = C_6H_5, R^4 = CH_3$ (**56c**); $R^1 = n-C_4H_9, R^2 = H, R^3 = C_6H_5, R^4 = CH_3$ (**56d**); $R^1 = CH_2C_6H_5, R^2 = H, R^3 = CH_2C_6H_5, R^4 = H$ (**56e**); $R^1 = n-C_4H_9, R^2 = H, R^3 = CH_2C_6H_5, R^4 = H$ (**56f**); $R^1 = CH_2C_6H_5, R^2 = H, R^3 = 4-CH_3C_6H_4, R^4 = H$ (**56g**); $R^1 = n-C_4H_9, R^2 = H, R^3 = 4-CH_3C_6H_4, R^4 = H$ (**56h**); $R^1 = CH_2C_6H_5, R^2 = H, R^3 = 4-CH_3OC_6H_4, R^4 = H$ (**56i**); $R^1 = n-C_4H_9, R^2 = H, R^3 = 4-CH_3OC_6H_4, R^4 = H$ (**56j**).

Изучена кинетика гидролиза четырех 1,1'-бисазолидов иминоугольной кислоты (схема 19): 1,1'-ди(1*H*-имидазол-1-ил)метанимина (**1**), 1,1'-бис(2-метил-1*H*-имидазол-1-ил)метанимина (**23**), 1,1'-бис(4-метил-1*H*-имидазол-1-ил)метанимина (**24**), 1-(1*H*-имидазол-1-ил)-1-(4-метил-1*H*-имидазол-1-ил)метанимина (**26**).

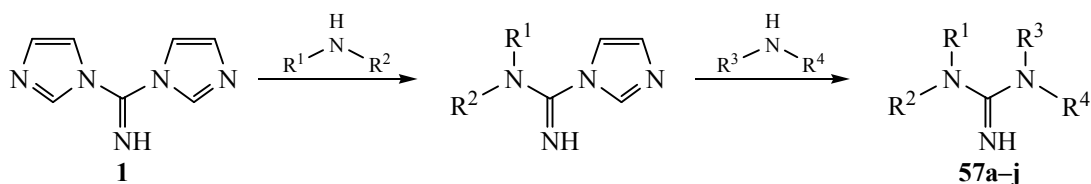
Реакция гидролитического расщепления [24] в общем виде на примере 1,1'-ди(1*H*-имидазол-1-ил)метанимина (**1**) с образованием исходного имидазола (**2**) приведена на схеме 20.

Полученные экспериментальным путем константы скорости псевдопервого порядка и периоды полураспада исследованных соединений представлены в табл. 2.

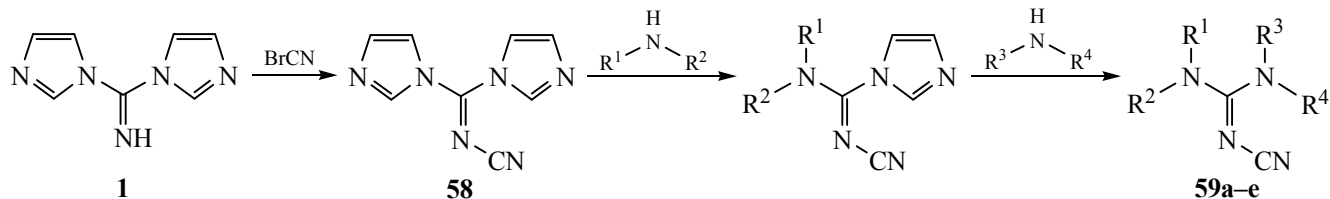
Из приведенных в табл. 2 данных видно, что наибольшей константой скорости и наименьшим периодом полураспада в реакции гидролиза обладает 1,1'-ди(1*H*-имидазол-1-ил)метанимин (**1**), а наименьшей константой скорости и наибольшим периодом полураспада – 1-(1*H*-имидазол-1-ил)-1-(4-метил-1*H*-имидазол-1-ил)метанимин (**26**). 1,1'-Бис(2-метил-1*H*-имидазол-1-ил)метанимин (**23**) и 1,1'-бис(4-метил-1*H*-имидазол-1-ил)метанимин (**24**) занимают по этим характеристикам промежуточное положение.

Данные различия, вероятно, обусловлены электронодонорным и/или стерическим влиянием метильных групп в имидазольных фрагментах на карбиминогруппу.

Схема 16.



$R^1, R^2 = -(CH_2)_5-$, $R^3, R^4 = -(CH_2)_5-$ (**57a**); $R^1, R^2 = -(CH_2)_5-$, $R^3 = C_6H_5$, $R^4 = CH_3$ (**57b**); $R^1, R^2 = -(CH_2)_5-$, $R^3 = C_6H_5$, $R^4 = H$ (**57c**); $R^1, R^2 = -(CH_2)_5-$, $R^3 = C_6H_5$, $R^4 = H$ (**57d**); $R^1 = C_6H_5$, $R^2 = CH_3$, $R^3, R^4 = -(CH_2)_5-$ (**57b**); $R^1 = C_6H_5$, $R^2 = CH_3$, $R^3 = C_6H_5$, $R^4 = CH_3$ (**57e**); $R^1 = C_6H_5$, $R^2 = CH_3$, $R^3 = C_6H_{11}$, $R^4 = H$ (**57f**); $R^1 = C_6H_5$, $R^2 = CH_3$, $R^3 = C_6H_5$, $R^4 = H$ (**57g**); $R^1 = C_6H_5$, $R^2 = H$, $R^3 = C_6H_{11}$, $R^4 = H$ (**57h**); $R^1 = C_6H_5$, $R^2 = H$, $R^3 = C_6H_5$, $R^4 = H$ (**57i**); $R^1 = (CH_2)_3C_6H_5$, $R^2 = H$, $R^3 = C_6H_{11}$, $R^4 = H$ (**57j**).



$R^1, R^2 = -(CH_2)_5-$, $R^3, R^4 = -(CH_2)_5-$ (**59a**); $R^1, R^2 = -(CH_2)_5-$, $R^3 = C_6H_5$, $R^4 = H$ (**59b**); $R^1, R^2 = -(CH_2)_5-$, $R^3 = 4-NO_2C_6H_5$, $R^4 = H$ (**59c**); $R^1, R^2 = -(CH_2)_5-$, $R^3 = C_6H_5$, $R^4 = H$ (**59d**); $R^1 = C_6H_5$, $R^2 = CH_3$, $R^3 = C_6H_5$, $R^4 = H$ (**59e**).

Схема 17.

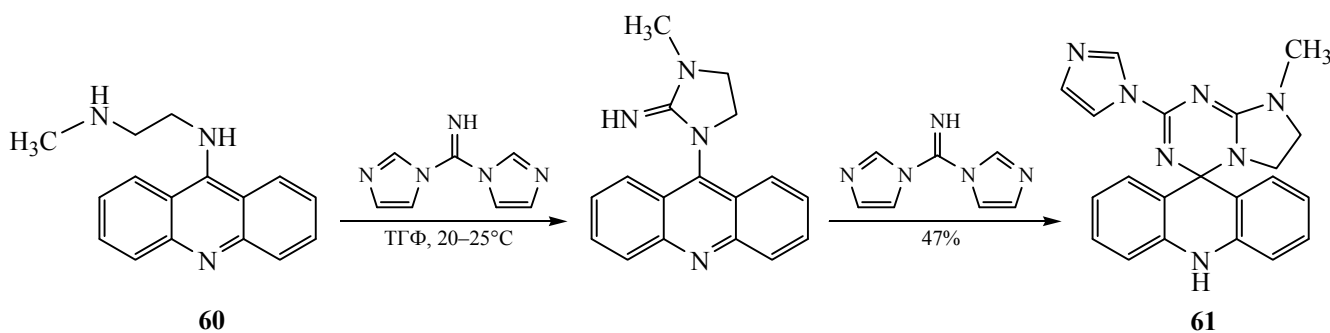


Схема 18.

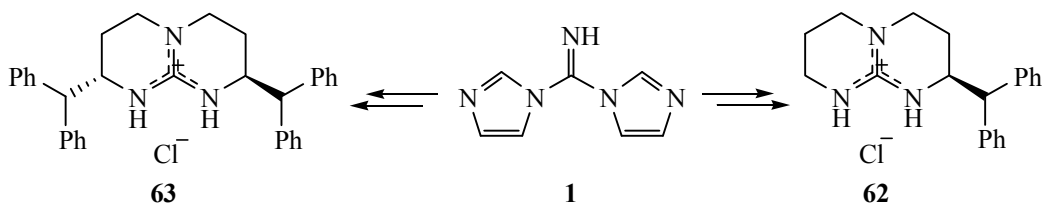
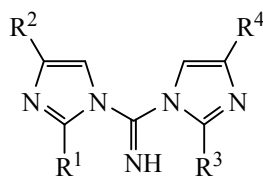


Схема 19.



1, 23, 24, 26

$R^1, R^2, R^3, R^4 = H$ (**1**); $R^1, R^3 = CH_3$, $R^2, R^4 = H$ (**23**); $R^1, R^3 = H$, $R^2, R^4 = CH_3$ (**24**); $R^1, R^2, R^3 = H$, $R^4 = CH_3$ (**26**).

Схема 20.

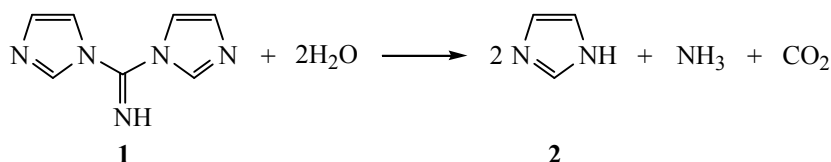


Таблица 2. Константы скорости псевдопервого порядка и периоды полураспада исследованных соединений.

Соединение	Константа скорости k_3 , с^{-1}	Период полураспада $\tau_{1/2}$, мин	Длина волны λ , нм
1	6.10×10^{-3}	114	228
23	4.32×10^{-3}	161	228
24	3.59×10^{-3}	193	234
26	3.32×10^{-3}	209	233

IV. БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 1,1'-ДИ(1*H*-ИМИДАЗОЛ-1-ИЛ)МЕТАНИМИНА

В настоящее время для синтезированных 1,1'-ди-(1*H*-азол-1-ил)метаниминов известны данные по биологической активности только для 1,1'-ди(1*H*-имидазол-1-ил)метанимина (**1**). Изучено его влияние на состояние эритроцитарной системы лабораторных крыс по методике, описанной в [30]. Пятикратное внутрибрюшинное введение исследуемого вещества в разовой дозе 1 мг на 100 г массы животного вызвало следующие эффекты:

1) уменьшение числа эритроцитов и содержания гемоглобина в периферической крови животных в среднем на 37.5 и 21.6% соответственно;

2) увеличение числа предшественников зрелых эритроцитов (ретикулоцитов) в периферической крови крыс в среднем на 167.0%;

3) увеличение степени деформируемости эритроцитов в среднем на 26.0%.

По совокупности зарегистрированных отклонений в эритроцитарной системе крыс можно говорить о выраженной биологической активности исследованного имина **1** с преимущественным его влиянием на процесс гемопоэза, что весьма позитивно в отношении анемий различного генеза. При этом морфологических изменений в эритроцитах, связанных с токсическими свойствами **1**, не обнаружено [23].

Таким образом, анализ имеющихся литературных данных по синтезу и свойствам 1,1'-ди(1*H*-азол-1-ил)метаниминов показывает, что, несмотря на ограниченное число публикаций, эти соединения имеют большой синтетический потенциал для получения новых структур органических соединений, в том числе и биологически значимых.

Авторы обзора надеются, что данная работа будет стимулировать дальнейшие исследования в

области химии 1,1'-ди(1*H*-азол-1-ил)метаниминов, их реакционной способности и биологических свойств.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Staab H.A., Bauer H., Schneider K.M. *Azolides in Organic Synthesis and Biochemistry*. Weinheim: Wiley-VCH. **2002**. doi 10.1002/3527600833
2. Ferris J.P., Huang C.H., Hagan W.J., Jr. *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids*. **1989**, 8, 407–414. doi 10.1080/07328318908054184
3. Пурьгин П.П., Паньков С.В. *ЖОрХ*. **1996**, 32, 903–905. [Purygin P.P., Pan'kov S.V. *Russ. J. Org. Chem.* **1996**, 32, 871–873.]
4. Паньков С.В., Пурьгин П.П. *ЖОрХ*. **1996**, 32, 950. [Pan'kov S.V., Purygin P.P. *Russ. J. Org. Chem.* **1996**, 32, 918.]
5. Пурьгин П.П., Паньков С.В., Белякова Н.А. *ЖОрХ*. **1999**, 35, 496. [Purygin P.P., Pan'kov S.V., Belyakova N.A. *Russ. J. Org. Chem.* **1999**, 35, 474.]
6. Белякова Н.А., Паньков С.В., Вишняков В.В., Пурьгин П.П., Зарубин Ю.П. *Вестн. Самарс. Универ. Естеств. Науч. Сер.* **1999**, 4, 99–107.
7. Паньков С.В., Белякова Н.А., Вишняков В.В., Пурьгин П.П. *ЖОрХ*. **2000**, 36, 460–461. [Pan'kov S.V., Belyakova N.A., Vishnyakov V.V., Purygin P.P. *Russ. J. Org. Chem.* **2000**, 36, 442–443.]
8. Паньков С.В., Белякова Н.А., Вишняков В.В., Пурьгин П.П. *ЖОХ*. **2001**, 71, 814–817. [Pan'kov S.V., Belyakova N.A., Vishnyakov V.V., Purygin P.P. *Russ. J. Gen. Chem.* **2001**, 71, 763–766.] doi 10.1023/A:1012317604330
9. Паньков С.В., Белякова Н.А., Вишняков В.В., Пурьгин П.П. *ЖОрХ*. **2001**, 37, 451–454. [Pan'kov S.V., Belyakova N.A., Vishnyakov V.V., Purygin P.P. *Russ. J. Org. Chem.* **2001**, 37, 426–429.] doi 10.1023/A:1012401028728

10. Пурьгин П.П., Паньков С.В., Белякова Н.А., Лабазова О.Н. *ЖОХ*. **2002**, 72, 1369–1371. [Purygin P.P., Pan'kov S.V., Belyakova N.A., Labazova O.N. *Russ. J. Gen. Chem.* **2002**, 72, 1286–1288.] doi 10.1023/A:1020852418320
11. Соколов А.В., Нечаева О.Н., Пурьгин П.П. *Изв. вузов. Сер. хим. и хим. технол.* **2006**, 49, 39–41.
12. Соколов А.В., Нечаева О.Н., Пурьгин П.П. *ЖОХ*. **2006**, 76, 41–43. [Sokolov A.V., Nechaeva O.N., Purygin P.P. *Russ. J. Gen. Chem.* **2006**, 76, 37–39.] doi 10.1134/S1070363206010087
13. Чунаев А.О., Пурьгин П.П., Степанов Е.А., Барановский И.В. *Изв. вузов. Сер. хим. и хим. технол.* **2010**, 53, 122–125.
14. Чунаев А.О., Степанов Е.А., Пурьгин П.П. *ЖОрХ*. **2010**, 46, 463–464. [Chunaev A.O., Stepanov E.A., Purygin P.P. *Russ. J. Org. Chem.* **2010**, 46, 459–460.] doi 10.1134/S1070428010030309
15. Бунев А.С., Сухонослова Е.В., Стацюк В.Е., Остапенко Г.И., Пурьгин П.П. *ХГС*. **2012**, 48, 1843–1845. [Bunев A.S., Sukhonosova E.V., Statsyuk V.E., Ostapenko G.I., Purygin P.P. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, 48, 1728–1730.] doi 10.1007/s10593-013-1202-8
16. Бунев А.С., Наумов С.В., Стацюк В.Е., Остапенко Г.И., Пурьгин П.П. *ХГС*. **2012**, 48, 1997–1999. [Bunев A.S., Naumov S.V., Statsyuk V.E., Ostapenko G.I., Purygin P.P. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, 48, 1874–1876.] doi 10.1007/s10593-013-1223-3
17. Бунев А.С., Наумов С.В., Стацюк В.Е., Пурьгин П.П. *ХГС*. **2012**, 48, 1517–1518. [Bunев A.S., Naumov S.V., Statsyuk V.E., Purygin P.P. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, 48, 1415–1416.] doi 10.1007/s10593-012-1152-6
18. Вишняков В.В., Пурьгин П.П., Потапова И.А., Паньков С.В. *Вестн. Самарс. Универ. Естеств. Науч. Сер.* **2004**, 4, 132–137.
19. Пурьгин П.П., Паньков С.В. *ЖОрХ*. **1995**, 31, 934–936. [Purygin P.P., Pan'kov S.V. *Russ. J. Org. Chem.* **1995**, 31, 865–867.]
20. Thambidurai S., Jeyasubramanian K., Ramalingam S.K. *Polyhedron*. **1996**, 15, 4011–4014. doi 10.1016/0277-5387(96)00134-9
21. Katritzky A.R., Jack B., Jamshed N.L. *Rev. Roum. Chim.* **1991**, 36, 573.
22. Katritzky A.R., Rogovoy B.V., Chassaing C., Vvedensky V. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 8080–8082. doi 10.1021/jo0006526
23. Елисеев Е.С. Дис. ... канд. хим. наук. Самара, **2010**.
24. Елисеев Е.С., Салманова И.А., Зарубин Ю.П., Пурьгин П.П. *Изв. вузов. Сер. хим. и хим. технол.* **2009**, 52, 36–37.
25. Бартон Д., Оллис У.Д. *Общая органическая химия*. М.: Химия, **1985**, 8.
26. Katritzky A.R., Khashab N.M., Bobrov S., Yoshioka M. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 6753–6758. doi 10.1021/jo060793t
27. Wu Y.-Q., Hamilton S.K., Wilkinson D.E., Hamilton G.S. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 7553–7556. doi 10.1021/jo0202381
28. Ma Z., Day C.S., Bierbach U. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 5387–5390. doi 10.1021/jo0705972
29. Turočkin A., Honeker R., Raven W., Selig P. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 4516–4529. doi 10.1021/acs.joc.6b00283
30. Пурьгин П.П., Кузьмина В.Е., Сергеева Л.И., Паньков С.В., Белякова Н.А., Зарубин Ю.П. *Хим.-фарм. ж.* **2000**, 34, 11–13. [Purygin P.P., Kuz'mina V.E., Sergeeva L.I., Pan'kov S.V., Belyakova N.A., Zarubin Yu.P. *Pharm. Chem. J.* **2000**, 34, 53–55.] doi 10.1007/BF02524357

Synthesis, Application and Properties of 1,1'-Di(1*H*-azol-1-yl)methanimines

P. P. Purygin* and Yu. P. Zarubin

Samara National Research University, 443086, Russia, Samara, Moskovskoie sh. 34

**e-mail: puryginpp2002@mail.ru*

Received December 1, 2017; revised November 22, 2019; accepted November 22, 2019

This review discusses the preparation and use of 1,1'-di(1*H*-azol-1-yl)methanimines, which are the analogs of 1,1'-acylbisazoles, widely used in the synthesis of various classes of organic, natural compounds and their analogues. The methods for the synthesis of a number of new symmetric and asymmetric 1,1'-di(1*H*-azol-1-yl)methanimines, derivatives of imidazole, 2(4)-alkylimidazoles and 1,2,4-triazole are described. Data on their hydrolytic stability in an aqueous-organic medium (water–tetrahydrofuran) at *T* 25°C and pH 7 and biological activity against rat erythrocyte system are presented.

Keywords: 1,1'-di(1*H*-azol-1-yl)methanimines, symmetric, asymmetric, synthesis, hydrolytic stability, biological activity, rat erythrocyte system