

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY**

(19) **PL**

(11) **233208**

(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **427076**

(22) Data zgłoszenia: **17.09.2018**

(51) Int.Cl.

C07C 251/02 (2006.01)

C07C 249/02 (2006.01)

(54)

**Iminowe pochodne aldehydów salicylowych i hydrazidu
kwasu 4-hydroksybenzoesowego oraz sposób ich wytwarzania**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:

25.03.2019 BUP 07/19

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:

30.09.2019 WUP 09/19

(73) Uprawniony z patentu:

POLITECHNIKA WROCŁAWSKA, Wrocław, PL

(72) Twórca(y) wynalazku:

MIROSŁAW GIURG, Wrocław, PL

HALINA MANIAK, Wrocław, PL

(74) Pełnomocnik:

rzecz. pat. Katarzyna Paprzycka

PL 233208 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku są hydrazony, iminowe pochodne hydrazynu kwasu 4-hydroksybenzoesowego i aldehydów salicylowych oraz sposób ich wytwarzania, znajdujące zastosowanie w syntezie organicznej, w chemii medycznej w opracowaniu nowych farmaceutyków, w chemii koordynacyjnej jako ligandy metali i jako środki ochrony roślin.

Ujawniono właściwości wielu złożonych związków zawierających ugrupowanie hydrazonowe. Z artykułu Hanna et al., *Bioorganic Chemistry*, **2007**, 35(1), 50–58 znane są hydrazony pochodne aldehydu salicylowego jako inhibitory toksycznego białka LF wytwarzanego przez bakterie węglaka (*Bacillus anthracis*). W innej publikacji Cywin et al. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **2003**, 11(5), 733–740 ujawniono hydrazony zawierające ugrupowania peptydowe łączące się nieodwracalnie z katepsyną S, proteazą serynową odpowiedzialną za choroby autoimmunologiczne, a hydroksylacja w pierścieniu benzenowym hydrazynowego fragmentu kwasu benzoowego decyduje o ich wysokiej nanomolowej aktywności. Z artykułu Narang i Singh, *Transition Metal Chemistry*, **1996**, 21, 507–511 znanym jest, że związki te kompleksują jony metali przejściowych na ugrupowaniu hydrazonowym [(C=O)-NH-N=C-]. Z innej publikacji Vrdoljak et al., *New Journal of Chemistry*, **2016**, 40, 9263–9274 znane są kompleksy miedzi z hydrazonami pochodnymi hydrazynu kwasu 4-hydroksybenzoesowego. Przykładowo z prac. przeglądowych Narang et al., *Current Medicinal Chemistry*, **2012**, 19, 569–612 oraz Verma et al., *Journal of Pharmacy and Bioallied Science*, **2014**, 6, 69–80 znane są hydrazony o właściwościach przeciwdrobnoustrojowych, przeciwko szczepowi *Mycobacterium tuberculosis* wywołującym gruźlicę oraz grzybom jak również pasożytom i pierwotniakom wywołującym malarię. Z opracowania Chmiel i Grudziński, *Biotechnologia i Chemia Antybiotyków*, Wyd. Nauk. PWN **1998**, znana jest iminowa pochodna hydrazynu kwasu 4-hydroksybenzoesowego – Nifuroksazyd, stosowana w zatruciach pokarmowych i w biegunkach. Wadą tego farmaceutyku jest wchłanianie się z przewodu pokarmowego podczas stosowania innych farmaceutyków co ogranicza zastosowania leku. Fragment 5-nitro-2-furylowy tego leku zastępuje się mniej uciążliwym ugrupowaniem arylowym nie wywołującym niepożądanego efektu ubocznego.

W europejskim zgłoszeniu patentowym EP2338879 (A1) ujawniono aryłowe pochodne hydrazonów przydatne jako farmaceutyki w profilaktyce chorób, związanych z zaburzeniami metabolizmu. Z międzynarodowego zgłoszenia patentowego WO2012027548 (A1) znane są hydrazony pochodne hydrazynu kwasu benzoowego i benzaldehydu funkcjonalizowanego grupami hydroksylową, alkilową lub chlorowcem przydatne w leczeniu lub w profilaktyce choroby Alzheimera. W amerykańskim patencie US 201615053887 zastrzeżono hydrazony pochodne kwasu 4-hydroksybenzoesowego i aldehydów benzoowych inhibitujące angiogenezę przydatne w leczeniu chorób nowotworowych.

Ze studiów przedmiotu przytoczonych przykładów wynika, iż w technice stosuje się hydrazony pochodne aldehydów salicylowych i hydrazynu kwasu 4-hydroksybenzoesowego. Hydrazony te wytwarza się w reakcji kondensacji aldehydu i hydrazynu kwasowego, lub hydrazynę wytwarza się *in situ* z estru kwasu 4-hydroksybenzoesowego i hydrazyny. Z publikacji Wang et al., *RSC Advances*, **2014**, 4, 58895–58901 znana jest procedura polegająca na ogrzewaniu równopolowych ilości aldehydu wanilinowego i hydrazynu kwasu 4-hydroksybenzoesowego (4-HBAH) w etanolu z wytworzeniem *N'*-[(E)-(4-hydroksy-3-metoksyfenilo)metylideno]-4-hydroksybenzhydrazynu, jednak procedura ta wymaga bezwodnego rozpuszczalnika, ogrzewania w temperaturze wyższej niż temperatura wrzenia rozpuszczalnika wynoszącej 368K i uciążliwego oczyszczania surowego produktu przez ponowną krystalizację. Z innej publikacji Bhole & Bhusari, *Archiv der Pharmazie Chemistry in Life Sciences*, **2011**, 2, 119–134 znana jest podobna procedura i zastosowaniem 4-HBAH i aldehydów aromatycznych we wrzącym rozpuszczalniku w nieobecności aktywatora w czasie do 6-ściu godzin: W naszych badaniach nieoczekiwanie w reakcji równopolowych ilości aldehydu 2-hydroksy-3-fenylbenzoesowego i 4-HBAH we wrzącym metanolu w nieobecności aktywatora przy przedłużonym czasie reakcji zaobserwowaliśmy niepełne przereagowanie substratów. Wprawdzie z publikacji Melnyk et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2006**, 16, 31–35 znana jest procedura polegająca na tym, że równopolowe ilości aldehydu 2,5-dihydroksybenzoesowego i hydrazynu kwasu 4-hydroksybenzoesowego miesza się w DMF jako rozpuszczalniku w nieobecności aktywatora, po czym produkt w postaci *N'*-[(E)-(2,5-dihydroksyfenilo)metylideno]-4-hydroksybenzhydrazynu, nie izoluje się i nie ujawnia się jego postaci i danych fizykochemicznych. W naszych badaniach stosując alkohol metylowy z dodatkiem katalitycznych ilości kwasu octowego zamiast DMF-u otrzymaliśmy produkt w postaci krystalicznej. Z amerykańskiego zgłoszenia US201615053887 (A1) znany jest również *N'*-[(E)-(2,4,5-trihydro-

ksyfenylo)metylideno]-4-hydroksybenzhydrazyd, jednak autorzy nie ujawnili procedury jego wytwarzania i właściwości fizykochemicznych.

Istotą rozwiązania według wynalazku są iminowe pochodne aldehydów salicylowych i hydrazidu kwasu 4-hydroksybenzoesowego o wzorze 1 lub o wzorze ogólnym 2, w którym R^1 oznacza H, *i*-Pr, *t*-Bu, CH_2OH , Ph, R^2 oznacza H, OMe, R^3 oznacza H, Me, *t*-Bu, R^4 oznacza H, Me, OMe.

Istotą rozwiązania według wynalazku jest również sposób wytwarzania iminowych pochodnych hydrazidu kwasu 4-hydroksybenzoesowego przedstawionych wzorem 1 lub wzorem ogólnym 2, w którym R^1 oznacza H, *i*-Pr, *t*-Bu, CH_2OH , Ph, R^2 oznacza H, OH, OMe, R^3 oznacza H, OH, Me, *t*-Bu, R^4 oznacza H, Me, OMe, polegający na tym, że mieszaninę dwóch części molowych hydrazidu kwasu 4-hydroksybenzoesowego przedstawionego wzorem 3 oraz jedną część, molową 2,4-diformylo-1,3,5-trihydroksybenzenu przedstawionego wzorem 4 lub równomolową mieszaninę hydrazidu kwasu 4-hydroksybenzoesowego przedstawionego wzorem 3 oraz aldehydów salicylowych o wzorze ogólnym 5, w którym R^1 oznacza H, *i*-Pr, *t*-Bu, CH_2OH , Ph, R^2 oznacza H, OH, OMe, R^3 oznacza H, OH, Me, *t*-Bu, R^4 oznacza H, Me, OMe, w rozpuszczalniku traktuje się kwasem octowym i reakcję prowadzi się we wrzącym rozpuszczalniku do przereagowania substratów a następnie, wydziela się produkty.

Korzystnie jako rozpuszczalnik stosuje się alkohol metylowy lub 95% roztwór wodny alkoholu etylowego.

Korzystnie jako, dodatek stosuje się kwas octowy w ilości co najwyżej 0,1 mL na 1 mmol substratu hydrazydowego.

Przedmiot wynalazku przedstawiony jest bliżej na schematach reakcji oraz w przykładach realizacji nie ograniczając jego zakresu.

P r z y k ł a d 1

2-Hydroksy-3-*tert*-butylobenzaldehyd (0,36 g, 2,0 mmol) rozpuszcza się w alkoholu metylowym (5,0 ml), następnie dodaje się odpowiednio kwas octowy, w ilości 0,10 ml oraz hydrazyd kwasu 4-hydroksybenzoesowego w ilości 0,30 g (2,0 mmol). Uzyskaną w wyniku mieszaninę ogrzewa, się w temperaturze wrzącego rozpuszczalnika w około 338K pod chłodnicą zwrotną mieszając do pełnego przereagowania substratów w czasie dwóch godzin. Mieszaninę poreakcyjną pozostawia się do ochłodzenia do temperatury pokojowej i pozostawia na noc (20 godzin) w temperze około 249K, po czym ciało stałe odsącza się, i suszy na powietrzu, w wyniku, uzyskuje się wysokiej czystości kremowy produkt w postaci *N'*,-[(E)-(3-*tert*-butylo-2-hydroksyfenylo)metylideno]-4-hydroksybenzhydrazidu z wydajnością 93% topiący się w temperaturze 513–515K. Potwierdzeniem struktury produktu są widma:

IR (KBr) cm^{-1} : 3197 (szeroki, OH, NH), 3004 (CH), 2958 (CH), 2910 (CH), 2872 (CH), 1642 (C=O), 1607 (C=N), 1510, 1431, 1361, 1275 (szeroki, C-O), 1174, 846, 749, 634, 525.

1H NMR (DMSO- d_6 ,) δ : 12,54 (s, 1H, OH), 12,02 (s; 1H, OH), 10,22 (s, 1H, CONH), 8,55 (s, 1H, CH=N), 7,85 (d, J = 8,5 Hz, 2H, H-2, H-6), 7,27 (d, J = 7,7 Hz, 1H, ArH-4), 7,26 (d, J = 7,7 Hz, 1H, -ArH-6), 6,90 (d, J = 8,5 Hz, 2H, H-3, H-5), 6,87 (dd, J = 7,7 Hz, J = 7,7 Hz, 1H, ArH-5), 1,40 (s, 9H, *t*-Bu).

^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ : 162,30 (C), 160,96 (C=O), 156,80 (C), 149,78 (CH=N), 136,24 (C), 129,68 (2xCH), 129,29 (CH), 128,23 (CH), 122,88 (C), 118,62 (CH), 117,72 (C), 115,15 (2xCH), 34,42 (C), 29,19 (3xCH $_3$).

HRMS (EI): m/z $[M+H]^+$ obliczono dla $C_{18}H_{21}N_2O_3$: 313,1547; oznaczono: 313,1540.

P r z y k ł a d 2

Postępuje się jak w przykładzie 1 z tą różnicą, że jako aldehydowy substrat reakcji kondensacji stosuje się 3-fenylo-2-hydroksybenzaldehyd (0,10 g, 0,50 mmol) otrzymany metodą znaną z publikacji Nomura et al., *Chemistry – A European Journal*, **2007**, 13(16), 4433–4451, strona 4445, który rozpuszcza się w temperaturze około 323K w mieszaninie 95% roztworu wodnego alkoholu etylowego (1,0 ml) i lodowatego kwasu octowego (0,1 ml), następnie dodaje się hydrazyd-kwasu 4-hydroksybenzoesowego (76 mg, 0,50 mmola). Po dwóch godzinach prowadzenia reakcji w temperaturze wrzącego rozpuszczalnika w około 352K pozwala się mieszaninie poreakcyjnej ostygnąć do temperatury otoczenia i pozostawia w około 277K na noc (przez 20 h), po czym utworzone ciało stałe przesącza się następnie suszy na powietrzu, w wyniku uzyskuje się wysokiej czystości produkt w postaci *N'*,-[(H3)-fenylo-2-hydroksyfenylo)metylideno]-4-hydroksybenzhydrazidu z wydajnością 95%. Produkt ma postać blado żółtego proszku topiącego się w temperaturze 488–491K. Potwierdzeniem struktury produktu są widma:

IR (KBr) cm^{-1} : 3339 (OH), 3138 (OH, NH), 3024 (CH), 1653, 1610, 1590, 1506, 1358, 1277, 1236, 1169, 763, 694, 651, 528, 502, 491.

^1H NMR ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 12,44 (s, 1H, OH), 12,10 (s, 1H, OH), 10,24 (s, 1H, CONH), 8,62 (s, 1H, CH=N), 7,85 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, H-2, H-6), 7,60 (dd, $J = 7,8$ Hz, $J = 1,3$ Hz, 2H, Ph-2,6), 7,44 (dd, $J = 7,8$ Hz, $J = 7,4$ Hz, 2H, Ph-3,5), 7,43 (dd, $J = 7,6$ Hz, $J = 1,6$ Hz, 1H, ArH-6), 7,38 (dd, $J = 7,6$ Hz, $J = 1,6$ Hz, 1H, ArH-4), 7,35 (tt, $J = 7,4$ Hz, $J = 1,3$ Hz, 1H, Ph-4), 7,03 (dd, $J = 7,6$ Hz, $J = 7,6$ Hz, 1H, ArH-5), 6,90 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, H-3, H-5).

^{13}C NMR ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 162,41 (C), 161,04 (C=O), 154,89 (C), 149,06 (CH=N), 137,49 (C), 131,99 (CH), 130,39 (CH), 129,77 (2xCH), 129,18 (2xCH), 128,75 (C), 128,01 (2xCH), 126,96 (CH), 122,89 (C), 119,42 (CH), 118,30 (C), 115,16 (2xCH).

HRMS (EI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ obliczono dla $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3$: 333,1234; oznaczono: 333,1227.

Przykład 3

Postępuje się jak w przykładzie 2 z tą różnicą, że reakcję prowadzi się w nieobecności kwasu octowego, a jako substraty reakcji stosuje się 3-fenilo-2-hydroksy-benzaldehyd w ilości 0,40 g (2,0 mmol) i hydrazyd kwasu 4-hydroksybenzoesowego w ilości 0,30 g (2,0 mmol) i reakcję prowadzi się w alkoholu metylowym (25 ml) w temperaturze 338K w czasie ośmiu godzin w wyniku uzyskuje się białe żółtą mieszaninę produktu w postaci $N'^{1}[(E)-(3\text{-fenilo-2-hydroksyfenilo})\text{metylideno}]-4\text{-hydroksybenzhydrazydu}$ i nieprzereagowanego substratu hydrazydowego w stosunku molowym 2,5 do 1,0 z 71% przereagowaniem substratu hydrazydowego. Na podstawie analizy danych ^1H NMR uzyskuje się produkt w postaci $N'^{1}[(E)-(3\text{-fenilo-2-hydroksyfenilo})\text{metylideno}]-4\text{-hydroksybenzhydrazydu}$ z wydajnością 71%, którego dane ^1H NMR są identyczne z danymi ^1H NMR produktu uzyskanego w przykładzie 2.

Przykład 4

Postępuje się jak w przykładzie 2 z tą różnicą, że stosuje się kwas octowy w ilości 0,10 ml, w wyniku powolnego ochłodzenia mieszaniny poreakcyjnej do temperatury około 277K. uzyskuje się bezbarwne pryzmy produktu w postaci $N'^{1}[(E)-(3\text{-fenilo-2-hydroksyfenilo})\text{metylideno}]-4\text{-hydroksybenzhydrazydu}$ krystalizującego z jedną cząsteczką alkoholu metylowego z wydajnością 85% topiące się w temperaturze 488–491K. Potwierdzeniem struktury produktu są widma:

^1H NMR ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 12,44 (s, 1H, OH), 12,09 (s, 1H, OH), 10,22 (s, 1H, CONH), 8,62 (s, 1H, CH=N), 7,84 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, H-2, H-6), 7,60 (dd, $J = 7,8$ Hz, $J = 1,3$ Hz, 2H, Ph-2,6), 7,44 (dd, $J = 7,8$ Hz, $J = 7,4$ Hz, 2H, Ph-3,5), 7,44 (dd, $J = 7,6$ Hz, $J = 1,6$ Hz, 1H, ArH-6), 7,38 (dd, $J = 7,6$ Hz, $J = 1,6$ Hz, 1H, ArH-4), 7,35 (tt, $J = 7,4$ Hz, $J = 1,3$ Hz, 1H, Ph-4), 7,04 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H, ArH-5), 6,89 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, H-3, H-5), 4,11 (k, $J = 5,2$ Hz, 1H, CH_3OH), 3,17 (d, $J = 5,2$ Hz, 3H, CH_3OH).

^{13}C NMR ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 162,41 (C), 161,04 (C=O), 154,89 (C), 149,06 (CH=N), 137,49 (C), 131,99 (CH), 130,39 (CH), 129,77 (2xCH), 129,18 (2xCH), 128,75 (C), 128,01 (2xCH), 126,96 (CH), 122,89 (C), 119,42 (CH), 118,30 (C), 115,16 (2xCH), 48,6 (CH_3OH).

Przykład 5

Postępuje się jak w przykładzie 1 z tą różnicą, że substrat aldehydowy 3-*tert*-butylo-2-hydroksy-5-metylobenzaldehyd, otrzymany metodą znaną publikacji DiCiccio et al., *Journal of the American Chemical Society*, **2016**, 138, 7107–7113, w szczególności strony S4-S5, stosuje się w ilości 0,38 g (2,0 mmol). W wyniku uzyskuje się wysokiej czystości produkt w postaci $N'^{1}[(E)-(3\text{-}tert\text{-butylo-2-hydroksy-5-metylofenilo})\text{metylideno}]-4\text{-hydroksybenzhydrazydu}$ z wydajnością 62%. Produkt ma postać białego ciała stałego topiącego się w temperaturze 534–536K. Potwierdzeniem struktury produktu są widma:

IR (ATR) cm^{-1} : 3337 (NH), 3217 (OH), 3064 (CH), 2957 (CH), 2913 (CH), 2866 (CH), 1646 (C=O), 1607, 1583, 1509 (C=N), 1437, 1357, 1269 (C-O), 1207, 1172, 862, 757, 724, 700, 488.

^1H NMR ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 12,30 (s, 1H, OH), 11,98 (s, 1H, OH), 10,19 (s, 1H, CONH), 8,49 (s, 1H, CH=N), 7,83 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, H-2, H-6), 7,08 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H, ArH-4), 7,05 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H, ArH-6), 6,89 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, H-3, H-5), 2,25 (s, 3H, CH_3), 1,39 (s, 9H, *t*-Bu).

^{13}C NMR ($\text{DMSO-}d_6$) δ : 162,28 (C), 160,93 (C), 154,62 (C), 149,77 (CH=N), 136,03 (C), 129,66 (2xCH), 129,21 (CH), 129,00 (CH), 126,86 (C), 122,94 (C), 117,41 (C), 115,09 (2xCH), 34,31 (C), 29,18 (3x CH_3), 20,18 (CH_3).

HRMS (EI): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ obliczono dla $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}$: 349,1523; oznaczono: 349,1517.

Przykład 6

Postępuje się jak w przykładzie 1 z tą różnicą, że substrat 3,5-di-*tert*-butylo-2-hydroksybenzaldehyd stosuje się w ilości 0,94 g (4,0 mmol), hydrazyd kwasu 4-hydroksybenzoesowego w ilości 0,61 g (4,0 mmol), metanol w ilości 10 ml oraz kwas octowy w ilości 0,10 ml i reakcję prowadzi się przed sześć godzin w temperaturze wrzącego rozpuszczalnika (w około 338K), po czym mieszaninę poreakcyjnej pozwolono ostygnąć do temperatury pokojowej i pozostawiona na noc w temperaturze 249K na noc w wyniku utworzone ciało stałe odsączono i wysuszono na powietrzu. Uzyskuje się wysokiej czystości drobne bezbarwne białe igły produktu w postaci *N'*-(*E*)-(3,5-di-*tert*-butylo-2-hydroksyfenylo)metylideno]-4-hydroksybenzhydrazidu z wydajnością 81% topiące się w temperaturze 547,5–548,5K. Potwierdzeniem struktury produktu są widma:

IR (KBr) cm^{-1} : 3161 (OH, NH), 2955 (CH), 2876 (CH), 1607 (C=O), 1583, 1558, 1511 (C=N), 1435, 1355, 1280, 1223, 1172, 891, 844, 769, 665, 618, 494.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12,35 (s, 1H, OH), 11,99 (s, 1H, OH), 10,21 (s, 1H, CONH), 8,54 (s, 1H, CH=N), 7,83 (d, J = 8,2 Hz, 2H, H-2, H-6), 7,30 (d, J = 2,1 Hz, 1H, ArH-4), 7,20 (d, J = 2,1 Hz, 1H, ArH-6), 6,89 (d, J = 8,6 Hz, 2H, H-3, H-5), 1,41 (s, 9H, *t*-Bu), 1,28 (s, 9H, *t*-Bu).

^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ : 162,37 (C), 160,95 (C), 154,60 (C), 150,26 (CH=N), 140,26 (C), 135,53 (C), 129,70 (2xCH), 125,52 (CH), 125,26 (CH), 123,00 (C), 117,06 (C), 115,13 (2xCH), 34,59 (C), 33,81 (C), 31,25 (3xCH₃, *t*-Bu-5), 29,24 (3xCH₃, *t*-Bu-3).

HRMS (EI): m/z [$\text{M}+\text{H}$]⁺ obliczono dla C₂₂H₂₉N₂O₃: 369,2173; oznaczono: 369,2177.

Przykład 7

Postępuje się jak w przykładzie 2 z tą różnicą, że jako aldehydowy substrat kondensacji stosuje się 2-hydroksy-3-(hydroksymetylo)-5-metylobenzaldehyd w ilości 83 mg (0,50 mmol). W wyniku uzyskuje się czysty bezbarwny produkt w postaci *N'*-{(*E*)-[2-hydroksy-3-(hydroksymetylo)-5-metylofenylo]metylideno]-4-hydroksybenzhydrazidu z wydajnością 65% topiący się w temperaturze 502–503K. Potwierdzeniem struktury produktu są widma:

IR (KBr) cm^{-1} : 3346 (OH), 3254 (NH), 3076 (CH), 3043 (CH), 2913 (CH), 2871 (CH), 1625 (C=O), 1954, 1605, 1574, 1555 (C=N), 1511, 1445, 1359, 1287 (C-O), 1238 (C-O), 1178, 1050, 997, 982, 762, 621, 503.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 11,98 (s, 1H, OH), 11,80 (s, 1H, OH), 10,20 (s, 1H, CONH), 8,50 (s, 1H, CH=N), 7,83 (d, J = 8,2 Hz, 2H, H-2, H-6), 7,24 (d, J = 1,8 Hz, 1H, ArH-4), 7,10 (d, J = 1,8 Hz, 1H, ArH-6), 6,88 (d, J = 8,2 Hz, 2H, H-3, H-5), 5,06 (t, J = 5,3 Hz, 1H, CH₂OH), 4,55 (d, J = 5,3 Hz, 2H, CH₂), 2,27 (s, 3H, CH₃).

^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ : 162,34 (C), 160,94 (C=O), 152,39 (C), 148,98 (C=N), 129,72 (2xCH, C), 129,46 (C), 128,81 (CH), 127,24 (C), 123,00 (C), 116,91 (C), 115,12 (2xCH), 57,57 (CH₂), 20,10 (CH₃).

HRMS (EI): m/z [$\text{M}+\text{Na}$]⁺ obliczono dla C₁₆H₁₆N₂O₄Na: 323,1002; oznaczono: 323,1008.

Przykład 8

Postępuje się jak w przykładzie 1 z tą różnicą, że jako substrat aldehydowy stosuje się 1,3-diformylo-2,4,6-trihydroksybenzen, otrzymany według procedury znanej z publikacji Jung et al., *Chinese Chemical Letters*, **2017**, 28, 1114–1118 w szczególności strona S1, w ilości 0,18 g (1,0 mmol), hydrazyd kwasu 4-hydroksybenzoesowego w ilości 0,30 g (2,0 mmol) i reakcję prowadzi się w alkoholu metylowym (10 ml) w temperaturze 338K w czasie sześćdziesięciu godzin uzyskując ciemno-karmazynową mieszaninę poreakcyjną, którą odstawia się do krystalizacji początkowo w temperaturze pokojowej w około 295K a następnie w temperaturze około 249K, utworzone ciało stałe odsącza się i suszy na powietrzu. W wyniku uzyskuje się jasno brązowy produkt w postaci (*N'*,*N'*-[benzeno-1,3-diyl-di(*E*)metylylideno]bis(4-hydroksybenzhydrazidu) topiący się w temperaturze 496–499K z rozkładem. Potwierdzeniem struktury związku są widma:

IR (ATR): 3174 (szeroki, OH, NH), 3074 (CH), 3024 (CH), 1604 (C=O), 1502 (C=N), 1443, 1325, 1238 (C-O), 1171, 1056, 843, 756, 611, 515, 473 cm^{-1} .

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 13,33 (s, 1H, OH), 11,87 (s, 4H, 2xOH, 2xCONH), 10,17 (s, 2H, OH), 8,84 (s, 2H, CH=N), 7,82 (d, J = 8,7 Hz, 4H, H-2, H-6), 6,88 (d, J = 8,7 Hz, 4H, H-3, H-5), 5,99 (s, 1H, ArH-5).

^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ : 162,03 (2xC), 161,26 (2xC), 160,86 (2xC), 159,89 (2xC), 145,01 (2xCH=N), 129,63 (4xCH), 123,12 (2xC), 115,16 (4xCH), 99,21 (2xC), 94,46 (CH).

HRMS (EI): m/z obliczono dla C₂₂H₁₉N₄O₇: 451,1248; oznaczono: 451,1261.

Przykład 9

Postępuje się jak w przykładzie 1 z tą różnicą, że substrat aldehydowy 2-hydroksy-4,6-dimetoksybenzaldehyd, otrzymany według procedury znanej z publikacji Carvalho & Sargent, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions I: Organic and Bioorganic Chemistry* (1972–1999), **1984**, (7), 1605–1612, stosuje się w ilości 0,36 g (2,0 mmol), hydrazyd kwasu 4-hydroksybenzoesowego w ilości 0,30 g (2,0 mmol) i reakcję prowadzi się w alkoholu metylowym (5,0 ml) w temperaturze 338K. w czasie pięciu godzin w wyniku uzyskuje się kremowy produkt w postaci *N'*-[(*E*)-(4,6-dimetoksy-2-hydroksyfenylo)metylideno]-4-hydroksybenzhydrazidu krystalizującego jedną cząsteczką metanolu z wydajnością 96% tracący metanol w temperaturze od 403K do 415K i zestalający się w temperaturze 415K. Właściwa temperatura topnienia 504,5–507,5K. Potwierdzeniem struktury związku są widma:

IR (ATR): 3447 (OH), 3170, 3023 (CH), 2959 (CH), 2929 (CH), 2866 (CH), 1634, 1607, 1588, 1545, 1514, 1427, 1355, 1276, 1260, 1248, 1229, 1175, 1108, 955, 846, 813, 655, 613, 484 cm^{-1} .

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12,51 (s, 1H, OH), 11,81 (s, 1H, OH), 10,20 (s, 1H, CONH), 8,81 (s, 1H, CH=N), 7,81 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, H-2, H-6), 6,87 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, H-3, H-5), 6,12–6,15 (m, 2H, ArH-3, ArH-5), 4,11 (k, $J = 5,0$ Hz, 1H, CH_3OH), 3,83 (s, 3H, OCH_3), 3,78 (s, 3H, OCH_3), 3,17 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H, CH_3OH).

^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ : 162,92 (C), 161,93 (C), 160,81 (C), 160,77 (C), 159,34 (C), 144,86 (CH=N), 129,57 (2xCH), 123,12 (C), 115,10 (2xCH), 100,64 (C), 93,81 (CH), 90,35 (CH), 55,84 (OCH_3), 55,35 (OCH_3), 48,57 (CH_3OH).

HRMS (EI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ obliczono dla $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_5$: 317,1132, 318,1166; znaleziono: 317,1145, 318,1170.

Przykład 10

Postępuje się jak w przykładzie 1 z tą różnicą, że jako substrat aldehydowy stosuje się 2-hydroksy-3-izopropyl-6-metylobenzaldehyd w ilości 0,36 g (2,0 mmol), reakcję prowadzi się w alkoholu metylowym (6,0 ml) w temperaturze 338K w czasie sześciu godzin w wyniku uzyskuje się wysokiej czystości kremowy produkt w postaci *N'*-[(*E*)-(2-hydroksy-3-izopropyl-6-metylofenylo)metylideno]-4-hydroksybenzhydrazidu z wydajnością 61% topiący się w temperaturze 535,5–536,5K. Przesącz zateża się do objętości ok. 1 ml, w wyniku krystalizacji z wodą destylowaną (0,5 ml) uzyskuje się dodatkową ilość produktu z wydajnością 44% identycznego z produktem z pierwszej frakcji. Potwierdzeniem struktury związku są widma:

IR (ATR): 3502 (OH), 3100 (szeroki, OH, NH), 2940 (CH), 2839 (CH), 2820 (CH), 1626, 1606, 1587, 1563, 1502, 1449, 1351, 1332, 1263, 1218, 1156, 1118, 1079, 1016, 853, 784, 757, 619, 424 cm^{-1} .

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 12,66 (s, 1H, OH), 11,95 (s, 1H, OH), 10,22 (s, 1H, CONH), 8,87 (s, 1H, CH=N), 7,83 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, H-2, H-6), 7,11 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H, ArH-4), 6,89 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, H-3, H-5), 6,69 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H, ArH-5), 3,27 (m, $J = 6,9$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,37 (s, 1H, ArCH $_3$ -6), 1,18 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$).

^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ : 162,13 (C), 160,99 (C), 155,92 (C), 147,49 (CH=N), 135,23 (C), 133,23 (C), 129,64 (2xCH), 127,67 (CH), 122,93 (C), 120,71 (CH), 115,19 (C), 115,16 (2xCH), 26,01 (CH), 22,24 (2xCH $_3$), 18,63 (CH $_3$).

HRMS (EI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ obliczono dla $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3$: 313,1547; oznaczono: 313,1548.

Przykład 11

Postępuje się jak w przykładzie 1 z tą różnicą, że jako aldehydowy substrat kondensacji stosuje się 2,5-dihydroksybenzaldehyd w ilości 0,42 g (3,0 mmol), alkohol metylowy w ilości 21 ml, kwas octowy w ilości (0,10 ml) oraz hydrazyd kwasu 4-hydroksybenzoesowego w ilości 0,46 g (3,0 mmol) i reakcję prowadzi się w czasie sześciu godzin. Mieszaninę poreakcyjną pozostawia się do ochłodzenia do temperatury pokojowej i pozostawia na 2 godziny w temperze około 263K, po czym utworzone ciało stałe odsącza się, suszy na powietrzu, w wyniku uzyskuje się wysokiej czystości kremowy produkt w postaci *N'*-[(*E*)-(2,5-dihydroksyfenylo)metylideno]-4-hydroksybenzhydrazidu z wydajnością 89% topiący się w temperaturze 565K z rozkładem. Wprawdzie produkt znany jest z publikacji Melnyk et al. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2006**, 16, 31–35 a synteza polegający na tym, że równopolowe ilości aldehydu 2,5-dihydroksybenzoesowego i hydrazidu kwasu 4-hydroksybenzoesowego miesza się w DMF jako rozpuszczalniku, po czym produktu nie izoluje się, nie ujawniono postaci, czystości i danych fizykochemicznych: Potwierdzeniem struktury produktu są widma:

IR (ATR) cm^{-1} : 3266 (OH), 3133, 3068 (CH), 3041 (CH), 1635, 1611, 1544, 1510, 1500, 1438, 1379, 1292, 1260, 1228, 1174, 771, 762, 707, 673, 579, 478.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 11,80 (s, 1H, OH), 10,52 (s, 1H, OH), 10,15 (s, 1H, CONH), 8,96 (s, 1H, OH), 8,52 (s, 1H, CH=N), 7,82 (d, J = 8,6 Hz, 2H, H-2, H-6), 6,93 (d, J = 2,6 Hz, 1H, ArH-6), 6,87 (d, J = 8,6 Hz, 2H, H-3, H-5), 6,75 (d, J = 8,7 Hz, 1H, ArH-3), 6,72 (dd, J = 8,7 Hz, J = 2,6 Hz, 1H, ArH-4).

^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ : 162,40 (C), 160,83 (C), 150,17 (C), 149,1 (C), 147,04 (CH), 129,69 (2xCH), 123,33 (C), 118,89 (C), 118,64 (CH), 117,01 (CH), 115,09 (2xCH), 114,05 (CH).

HRMS (EI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ obliczono dla $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_4$: 273,0870; oznaczono: 273,0867.

Przykład 12

Postępuje się jak w przykładzie 1 z tą różnicą, że jako aldehydowy substrat kondensacji stosuje się 2,4,5-trihydroksybenzaldehyd w ilości 0,37 g (2,4 mmol), alkohol metylowy w ilości 10 ml, kwas octowy w ilości (0,10 ml) oraz hydrazyd kwasu 4-hydroksybenzoesowego w ilości 0,36 g (2,4 mmol) i reakcję prowadzi się w czasie pięciu godzin. Mieszaninę poreakcyjną pozostawia się do ochłodzenia do temperatury pokojowej i pozostawia na 2 godziny w temperaturze około 250K, po czym utworzone ciało stałe odsącza się, suszy na powietrzu, w wyniku uzyskuje się żółty produkt w postaci N' -[(E)-(2,4,5-trihydroksyfenylo)metylideno]-4-hydroksybenzhydrazidu z wydajnością 92% topiący się w temperaturze 526K z rozkładem. Wprawdzie produkt znany jest patentu amerykańskiego US 201615053887 jednak autorzy nie ujawnili procedury wytwarzania, postaci i danych fizykochemicznych. Potwierdzeniem struktury produktu są widma:

IR (ATR) cm^{-1} : 3286 (szeroki, OH), 3164 (szeroki, NH), 1621 (C=O), 1591, 1575, 1506 (C=N), 1294, 1262 (C-O), 1238 (C-O), 1183, 1161, 1101, 742, 543.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 11,60 (s, 1H, OH), 10,75 (s, 1H, OH), 10,12 (s, 1H, OH), 9,53 (s, 1H, OH), 8,96 (s, 1H, OH), 8,54 (s, 1H, NH), 8,40 (s, 1H, CH=N), 7,79 (d, J = 8,7 Hz, 2H, H-2, H-6), 6,85 (d, J = 8,7 Hz, 2H, H-3, H-5), 6,84 (s, 1H, ArH-3), 6,33 (s, 1H, ArH-6).

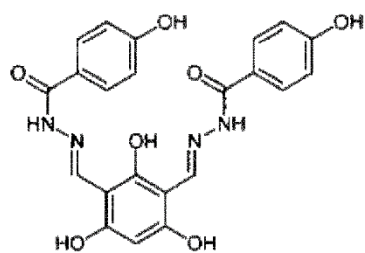
^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ : 162,12 (C), 160,66 (C), 151,88 (C), 149,06 (C), 147,96 (CH=N), 138,42 (C), 129,56 (2xCH), 123,58 (C), 115,07 (2xCH), 114,90 (CH), 109,49 (C), 103,48 (CH).

HRMS (EI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ obliczono dla $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_5$: 289,0819; oznaczono: 289,0815.

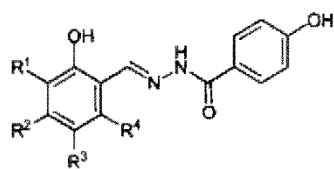
Zastrzeżenia patentowe

1. Iminowe pochodne aldehydów salicylowych i hydrazidu kwasu 4-hydroksybenzoesowego o wzorze 1 lub o wzorze ogólnym 2, w którym R^1 oznacza H, *i*-Pr, *t*-Bu, CH_2OH , Ph, R^2 oznacza H, OMe, R^3 oznacza H, Me, *t*-Bu, R^4 oznacza H, Me, OMe.
2. Sposób wytwarzania iminowej pochodnej 2,4-diformylo-1,3,5-trihydroksybenzenu i hydrazidu kwasu 4-hydroksybenzoesowego przedstawionej wzorem 1, **znamienny tym**, że jedną część molową 2,4-diformylo-1,3,5-trihydroksybenzenu o wzorze 4 traktuje się dwiema częściami molowymi hydrazidu kwasu 4-hydroksybenzoesowego przedstawionego wzorem 3, przy czym reakcję prowadzi się we wrzącym alkoholu metylowym w temperaturze 338–352K w obecności dodatku kwasu octowego do przereagowania substratów a następnie z mieszaniny poreakcyjnej wydziela się produkt.
3. Sposób wytwarzania iminowych pochodnych hydrazidu kwasu 4-hydroksybenzoesowego i aldehydów salicylowych przedstawionych wzorem ogólnym 2 w którym R^1 oznacza H, *i*-Pr, *t*-Bu, CH_2OH , Ph, R^2 oznacza H, OH, OMe, R^3 oznacza H, OH, Me, *t*-Bu, R^4 oznacza H, Me, OMe, **znamienny tym**, że jedną część molową aldehydu salicylowego o wzorze ogólnym 5 w którym R^1 oznacza H, *i*-Pr, *t*-Bu, CH_2OH , Ph, R^2 oznacza H, OH, OMe, R^3 oznacza H, OH, Me, *t*-Bu, R^4 oznacza H, Me, OMe, traktuje się jedną częścią molową hydrazidu kwasu 4-hydroksybenzoesowego przedstawionego wzorem 3, przy czym reakcję prowadzi się we wrzącym rozpuszczalniku w temperaturze 338–352K; w obecności dodatku kwasu octowego do przereagowania substratów a następnie z mieszaniny poreakcyjnej wydziela się produkty.
4. Sposób według zastrz. 3, **znamienny tym**, że jako rozpuszczalnik stosuje się alkohol metylowy lub 95% roztwór wodny alkoholu etylowego.
5. Sposób według zastrz. 2 i 3, **znamienny tym**, że kwas octowy stosuje się w ilości co najwyżej 0,1 ml na 1 mmol substratu hydrazydowego.

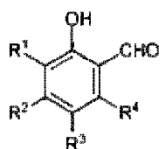
Rysunki



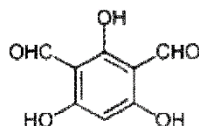
Wzór-1



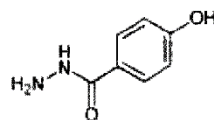
Wzór ogólny-2



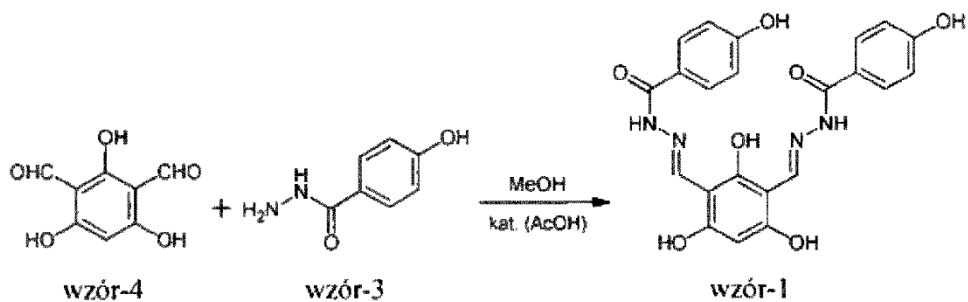
Wzór ogólny-5



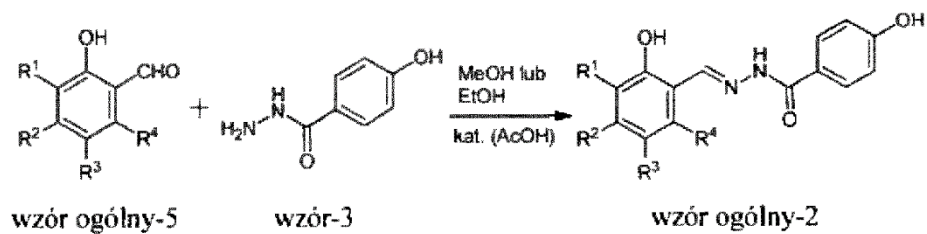
wzór-4



wzór-3



Schemat reakcji 1



Schemat reakcji 2