

ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

На правах рукопису

МЕЛЬНИК ОКСАНА ЯРОСЛАВІВНА

УДК 547.781.4 + 547.79 + 547.74 + 547.814 + 615.31

**5-АЛКЕНІЛФУНКЦІОНАЛІЗОВАНІ 4-ХЛОРОІМІДАЗОЛИ
ТА ЇХ ПОХІДНІ**

02.00.03- органічна хімія

ДИСЕРТАЦІЯ

на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук

Науковий керівник:

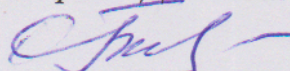
доктор хімічних наук, професор

Вовк Михайло Володимирович

*Ідентичність усіх примірників
дисертації*

ЗАСВІДЧУЮ:

*Вчений секретар спеціалізованої
вченої ради Д 35.052.01*

 Будішевська О.Г.

Івано-Франківськ-2016

Зміст

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	5
ВСТУП.....	6
РОЗДІЛ 1. Алкенілімідазоли (літературний огляд).....	11
1.1. Методи синтезу алкенілімідазолів	11
1.1.1. Гетероциклізація функціоналізованих алкенів.....	11
1.1.2. Конденсація активованих метилімідазолів із карбонільними сполуками	13
1.1.3. Конденсація формілімідазолів із метиленактивними сполуками..	17
1.1.4. Конденсація формілімідазолів з ілідами фосфору	20
1.1.5. Реакції дегідратації та дегідрогалогенування.....	23
1.1.6. Інші методи синтезу алкенілімідазолів.....	24
1.2. Хімічні властивості алкенілімідазолів	28
1.2.1. Циклізація алкенілімідазолів	28
1.2.2. Реакції окиснення алкенілімідазолів.....	31
1.2.3. Реакції відновлення алкенілімідазолів.....	34
1.2.4. Інші властивості алкенілімідазолів	36
РОЗДІЛ 2. Методи синтезу та хімічні перетворення алкенілфункціоналізованих 4-хлоро-1 <i>H</i> -імідазолів	40
2.1. Синтез 5-(2-нітроалкеніл)-4-хлоро-1 <i>H</i> -імідазолів.....	40
2.2. 5-(2-Нітровініл)-4-хлоро-1 <i>H</i> -імідазоли в реакціях приєднання та циклізації із S та N-нуклеофілами.....	43
2.3. Взаємодія 5-(2-нітровініл)-4-хлоро-1 <i>H</i> -імідазолів із 3-метил-2- піразолін-5-оном.....	47

2.4. Реакція 5-(2-нітровініл)-4-хлоро-1 <i>H</i> -імідазолів із нестабілізованими азометинілідами. Синтез 4-хлоро-1 <i>H</i> -імідазол-5-іл)заміщених нітропіролідинів та нітропіролізинів	53
2.5. Взаємодія 5-(2-нітровініл)-4-хлоро-1 <i>H</i> -імідазолів із саліциловим альдегідом. Синтез та перетворення 2-(5-імідазоліл)заміщених 3-нітрохроменів	63
2.6. Синтез 3-(4-хлоро-1 <i>H</i> -імідазол-5-іл)-1-арил-2-пропен-1-онів	70
2.7. 3-(Імідазол-5-іл)-1-арил-2-пропен-1-они в синтезі похідних 1 <i>H</i> -піразоліну	74
2.8. Синтез 1-арил-5-(2-арил-3,4-дигідро-2 <i>H</i> -пірол-4-іл)-4-хлоро-1 <i>H</i> -імідазолів.....	76
2.9. Синтез [4-(імідазол-5-іл)-3-піролідиніл]арилкетонів	80
2.10. Синтез 4-(4-хлоро-1 <i>H</i> -імідазол-5-іл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбонітрилів	81
2.11. Синтез 4-(4-хлоро-5-імідазоліл)заміщених 2-аміно-4 <i>H</i> -хромен-3-карбонітрилів	85
2.12. Синтез 5-[(4-хлоро-1 <i>H</i> -імідазоліл-5-іл)метилен]-1,3-тіазолідин-2,4-діонів та їх гідрованих аналогів.....	89
2.13. Синтез (4-хлоро-1 <i>H</i> -імідазоліл-5-іл)оцових кислот	92
РОЗДІЛ 3. Біологічна дія 5-алкенілфункціоналізованих 4-хлоро-1<i>H</i>-імідазолів та їх похідних	97
3.1. Протимікробна дія 4-хлоро-5-(2-нітровініл)-1 <i>H</i> -імідазолів і продуктів їх взаємодії із 3-метил-2-піразолін-5-оном.....	97
3.2. Протимікробна активність 3-(імідазол-5-іл)-1-арил- 2-пропен-1-онів... 99	99
3.3. Оцінка бактерицидної активності 4-(4-хлоро-1 <i>H</i> -імідазол-5-іл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбонітрилів	102

3.4. Протимікробна та протигрибкова активність 4-(4-хлоро-1 <i>H</i> -імідазол-5-іл)-2-аміно-4 <i>H</i> -хромен-3-карбонітрилів.....	105
3.5. Гіпоглікемічна активність та гостра токсичність імідазолтіазолідинових гібридних структур.....	107
РОЗДІЛ 4. Експериментальна хімічна частина.....	112
ВИСНОВКИ.....	127
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	129

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

Alk – алкіл

Ar – арил

Bn – бензил

Ph – феніл

Ts – тозил

Me – метил

Et – етил

Bu – бутил

i-Pr – *ізо*-пропіл

Hal – галоген

ТШХ – тонко-шарова хроматографія

МХ – мікрохвилі

ЯМР – ядерний магнітний резонанс

ІЧ – інфрачервоний

МАР-кіназа – мітоген активовані білки

TosMIC – толуолсульфонілметилізоціанід

ДМФА – диметилформахід

НВМО – нижня вакантна молекулярна орбіталь

ВЗМО – верхня зайнята молекулярна орбіталь

ДАБКО – діазабіциклооктан

КССВ – константа спін-спінової взаємодії

КУО – кількість умовних одиниць

м.ч. – мільйонні частки

РСА – рентгеноструктурний аналіз

T_{топл} – температура топлення

ТГФ – тетрагідрофуран

ДМСО – диметилсульфоксид

ТМС – тетраметилсилан

ВСТУП

Актуальність теми. Сполуки ряду імідазолу впродовж останніх десятиліть широко застосовуються як привабливі платформи для дизайну біоактивних речовин. Варто відзначити, що саме на їх основі розроблені та впроваджені у медичну практику високоефективні антигіпертензивні засоби (дибазол, лозартан), адрено- (нафазолін, клонідин) та холіноміметики (пілокарпін), протигрибкові препарати (клотримазол, кетоконазол). Нещодавні дослідження засвідчили доцільність пошуку серед представників цього типу азольних систем сполук із протитуберкульозною, протираковою, противірусною та антидепресантною активністю. Окрім цього, розповсюдженість імідазольних структур у природних речовинах видається запорукою потенційної біоактивності багатьох їх похідних.

Домінуючі тенденції в розвитку сучасної хімії імідазолу пов'язані із розробленням методології їх структурної модифікації синтетично перспективними функціональними групами, що забезпечує надійне підґрунтя для системного вивчення залежності „структура-активність”. Саме тому створення ефективних методів одержання нових типів функціональнозаміщених імідазолів, як ключових об'єктів для подальших синтетичних, структурних та біомедичних досліджень є науково обґрунтованою та актуальною проблемою.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є складовою частиною планових фундаментальних досліджень кафедри хімії фармацевтичного факультету, кафедри медичної та біологічної хімії та кафедри мікробіології ДВНЗ Івано-Франківський національний медичний університет „Вивчення біологічної активності природних і синтетичних гетероциклічних сполук, що містять піридиновий, імідазольний цикли та комплекси з біометалами” (№ державної реєстрації 01.12.U008505).

Мета і задачі дослідження

Мета роботи полягала у створенні ефективних варіантів синтезу 5-алкенілфункціоналізованих-4-хлороімідазолів та їх похідних, дослідженні їх структури, фізичних і хімічних властивостей та біологічної активності.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

- Розробити методи синтезу нових типів 5-алкенілзаміщених-4-хлороімідазолів.
- Дослідити закономірності хімічної поведінки 5-нітроалкеніл- та 5-ароїлалкеніл-4-хлороімідазолів і їх похідних в реакціях циклоприєднання та конденсації.
- Запропонувати зручні способи модифікації положення 5 імідазольного циклу потенційними фармакофорними угрупованнями та здійснити синтез нових ансамблів імідазоловмісних бігетероциклічних систем.
- Провести біологічний скринінг потенційно активних похідних 5-алкенілфункціоналізованих-4-хлороімідазолів.

Об'єкт дослідження: реакції конденсації, приєднання, відновлення і циклізації 5-алкенілфункціоналізованих-4-хлороімідазолів та їх похідних.

Предмет дослідження: 5-алкенілфункціоналізовані-4-хлороімідазоли та отримані на їх основі ациклічні і гетероциклічні похідні.

Методи дослідження. Основні результати роботи отримано шляхом використання сучасних методів органічного синтезу, фізико-хімічних та медико-біологічних методів дослідження сполук. Індивідуальність отриманих сполук доведена методами ТШХ та хроматомас-спектрометрії, а склад – результатами елементного аналізу. Структура проміжних і цільових сполук підтверджена методами ІЧ-, ЯМР ^1H , ^{13}C спектроскопії та для окремих речовин – РСА. Квантово-хімічні розрахунки виконувались за допомогою програмної оболонки Gaussian 09. Антимікробну активність досліджуваних речовин вивчали на тест-культурах мікроорганізмів з використанням одноразових

полістиролових планшетів за допомогою методу розведень, а для деяких типів сполук – методом дифузії в агарі. Гіпоглікемічну активність синтезованих сполук досліджували на білих безпородних мишах обох статей масою 20-30 г. Дослідження гострої токсичності проведене на 34 білих безпородних лабораторних щурах, середньою масою 160-180 г.

Наукова новизна одержаних результатів. Показано, що конденсація 5-форміл-4-хлороімідазолів із нітроалканами та ацетофенонами є зручним методом отримання нових 5-(2-нітровініл)-4-хлороімідазолів та 3-(імідазол-5-іл)-1-арил-2-пропен-1-онів, які є перспективними попередниками для подальшого синтезу нових похідних, в тому числі із біологічною активністю.

Виявлено, що 5-(2-нітровініл)-4-хлороімідазоли та 3-(імідазол-5-іл)-1-арил-2-пропен-1-они є ефективними диполярофілами у реакціях [2+3]-циклоприєднання із нестабілізованими азометинілідами. На їх основі розроблено препаративно простий варіант синтезу 4-(4-нітропіроліденіл)-4-хлороімідазолів, (4-хлороімідазол-5-іл)гексагідропіро(індоліл-3,3'-піролізин)-2-онів та [4-(4-хлороімідазол-5-іл)-3-піроліденіл]арилкетонів. Кантово-хімічними методами вираховані енергії вихідних сполук, перехідних станів та продуктів реакції.

Взаємодією 4-хлоро-5-(2-нітровініл)імідазолів із саліциловим альдегідом отримані раніше невідомі 2-(4-хлороімідазол-5-іл)-3-нітрохромени, циклоконденсація яких із N-метилазометинілідом та азидом натрію приводить до похідних 4-(4-хлороімідазол-5-іл)-3a-нітрохромено[3,4-c]піролу та 4-(4-хлороімідазол-5-іл)хромено[3,4-d][1,2,3]триазололу.

Продемонстровано, що кетовінільний фрагмент 3-(імідазол-5-іл)-1-арил-2-пропен-1-онів може бути вдало використаний для створення нового пірольного циклу. В умовах реакції Генрі вони реагують із нітрометаном з утворенням

1-арил-3-(імідазол-5-іл)-4-нітробутанонів, відновлювальною конденсацією яких цинком в оцтовій кислоті отримані похідні (3,4-дигідро-2H-пірол-3-іл)-4-хлороімідазолів.

Розроблені регіоселективні трикомпонентні циклізації 5-форміл-4-хлороімідазолів із ціаноцтовим естером (малононітрилом) та ацетофеноном (димедоном), які перебігають через проміжні 5-алкенілфункціоналізовані імідазоли і приводять до 4-(4-хлороімідазол-5-іл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбонітрилів та 4-(4-хлороімідазол-5-іл)-2-амінохроменокарбонітрилів.

Практичне значення одержаних результатів полягає у створенні препаративно зручних підходів до раніше невідомих 5-алкенілфункціоналізованих-4-хлороімідазолів та їх різноманітних похідних, як структур, перспективних для хімічних та біомедичних досліджень. Розроблені придатні для масштабування методи одержання синтетично важливих (4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)оцтових кислот та фармакологічно значимих

5-(4-хлороімідазол-5-іл)метилен-1,3-тіазолідин-2,4-діонів.

Методами біоскринінгу виявлена виражена бактерицидна дія 4-хлоро-5-(2-нітровініл)- та 5-ароїлвінілімідазолів, синтезованих на їх базі похідних піридину та хромену, а також гіпоглікемічна активність гібридних імідазоліл-тіазолідинових структур.

Особистий внесок здобувача. Систематизація літературних даних, основний обсяг експериментальної роботи, узагальнення отриманих результатів, аналіз спектральних досліджень, встановлення будови синтезованих сполук та формування висновків дисертаційної роботи виконані особисто здобувачем. Постановка завдань дослідження та обговорення результатів проведені разом із науковим керівником д.х.н., професором М. В. Вовком та к.х.н., доцентом В. О. Черноусом. Синтез похідних 3-піридинкарбонітрилів та імідазолілоцтових кислот здійснено у співпраці з пров. інж. Н. В. Мельниченко (ІОХ НАН України). Квантово-хімічні розрахунки виконані у співпраці з к.х.н., доцентом Д. О. Мельником (ДВНЗ ІФНМУ). Термодинамічні параметри процесу загальмованого обертання досліджувались у співпраці із с.н.с, к.х.н. В. В. Пироженко (ІОХ НАН України). Рентгеноструктурний аналіз проведено у співпраці із с.н.с., к.х.н. Е. Б. Русановим (ІОХ НАН України). Вивчення протимікробної та

протигрибкової активності виконано у співпраці з к.м.н., доцентом Н. Д. Яковичук (БДМУ) та д.м.н., професором Р. В. Куциком (ДВНЗ ІФНМУ). Гіпоглікемічна активність досліджувалась у співпраці з пров. інж. О. М. Денисенко, к.х.н. Р. В. Родіком та д.м.н. О. К. Ярошем (ІОХ НАН України), а гостра токсичність – у співпраці із к.м.н. О. М. Глебовим, асист. М. В. Тихоненко та д.м.н., професором Л. М. Шереметою (ДВНЗ ІФНМУ).

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертації представлялись на ХХІІІ Українській конференції з органічної хімії (м. Чернівці, 2013 р.), науково-практичній конференції, присвяченій 75-річчю Тернопільського національного педагогічного університету імені Володимира Гнатюка та хіміко-біологічного факультету “Концепція сталого розвитку та її реалізація в освіті” (м. Тернопіль, 2015 р.), VI Всеукраїнській науковій конференції “Домбровські наукові читання □ 2015” (м. Чернівці, 2015 р.), VII International Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles (Kharkov, 2015).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 10 статей у фахових журналах, тези 5 доповідей на конференціях та отримано 2 патенти на корисну модель України.

Структура і обсяг роботи. Дисертація складається із вступу, 4 розділів, висновків, списку літератури, що нараховує 269 найменувань, містить 33 таблиці та 9 рисунків. В першому розділі узагальнено та систематизовано літературні дані, що стосуються методів одержання та хімічних властивостей алкенілзаміщених імідазолів. В другому розділі розглядаються розроблені дисертанткою методи синтезу 4-хлоро-5-алкенілфункціоналізованих імідазолів та їх хімічні перетворення. У третьому розділі наведені результати вивчення біологічної активності синтезованих сполук. Предметом п'ятого розділу є експериментальна хімічна частина досліджень. Загальний обсяг дисертації складає 157 сторінок.

РОЗДІЛ 1.

Алкенілімідазоли (літературний огляд)

1.1. Методи синтезу алкенілімідазолів

Похідні імідазолу є важливими гетероароматичними системами, які виявляють широкий діапазон біологічних властивостей, зокрема, протигрибкову [1] та знеболюючу дію, [2,3] протизапальну активність завдяки здатності до інгібування p38 MAP-кінази або цитокиніназ [4,5], а також протиалергічну дію [6]. Окрім цього, вони є ключовими структурними фрагментами ряду природних сполук [7, 8, 9, 10].

Враховуючи сказане вище, створення та дослідження синтетичних похідних імідазолу є перспективним напрямком сучасної органічної та медичної хімії.

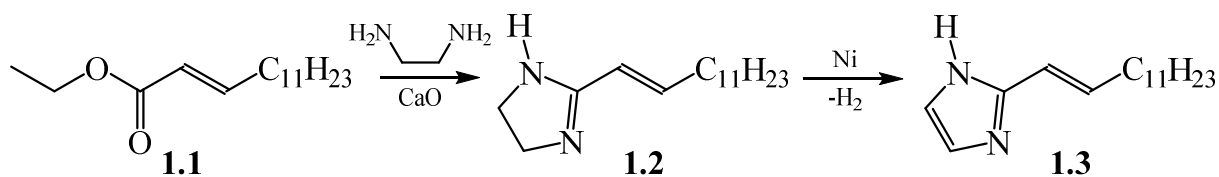
В ряду похідних імідазолу особливу зацікавленість викликають алкенілізаміщені імідазоли, які знаходять широке використання у синтезі гетерофункціональних похідних. Варіанти їх отримання раніше частково проаналізовані в оглядових працях [11, 12], проте з урахуванням значного розширення впродовж останніх двох десятиліть як інструментальної бази, так і синтетичних підходів до отримання алкенілімідазолів, доцільним, на наш погляд, є системне узагальнення цих методів у поданому огляді.

Враховуючи ідентичність варіантів синтезу більшості ізомерних (2,4 та 5) алкенілімідазолів, видавалось доцільним систематизувати методи їх добування в декілька найзагальніших підходів.

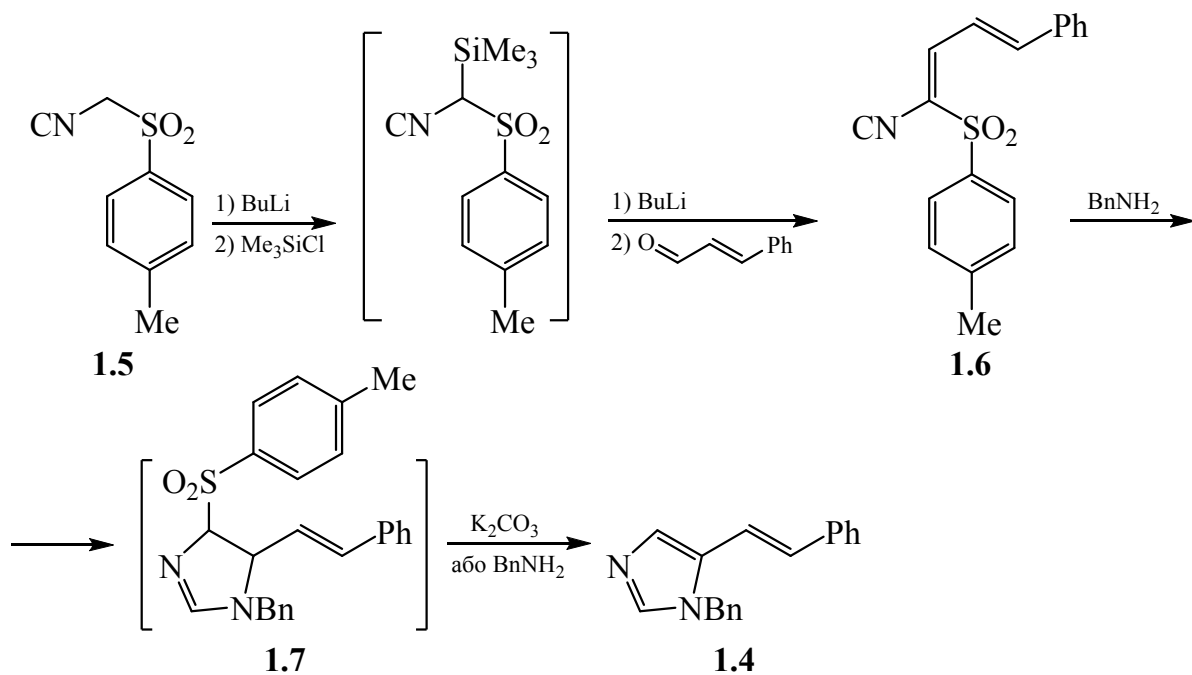
1.1.1. Гетероциклізація функціоналізованих алкенів

В ранніх роботах, які стосувалися синтезу 2-алкенілімідазолів використовувались класичні методи формування імідазольного циклу із уже наявною в фрагменті алкенільною групою. Зокрема, запропонована авторами

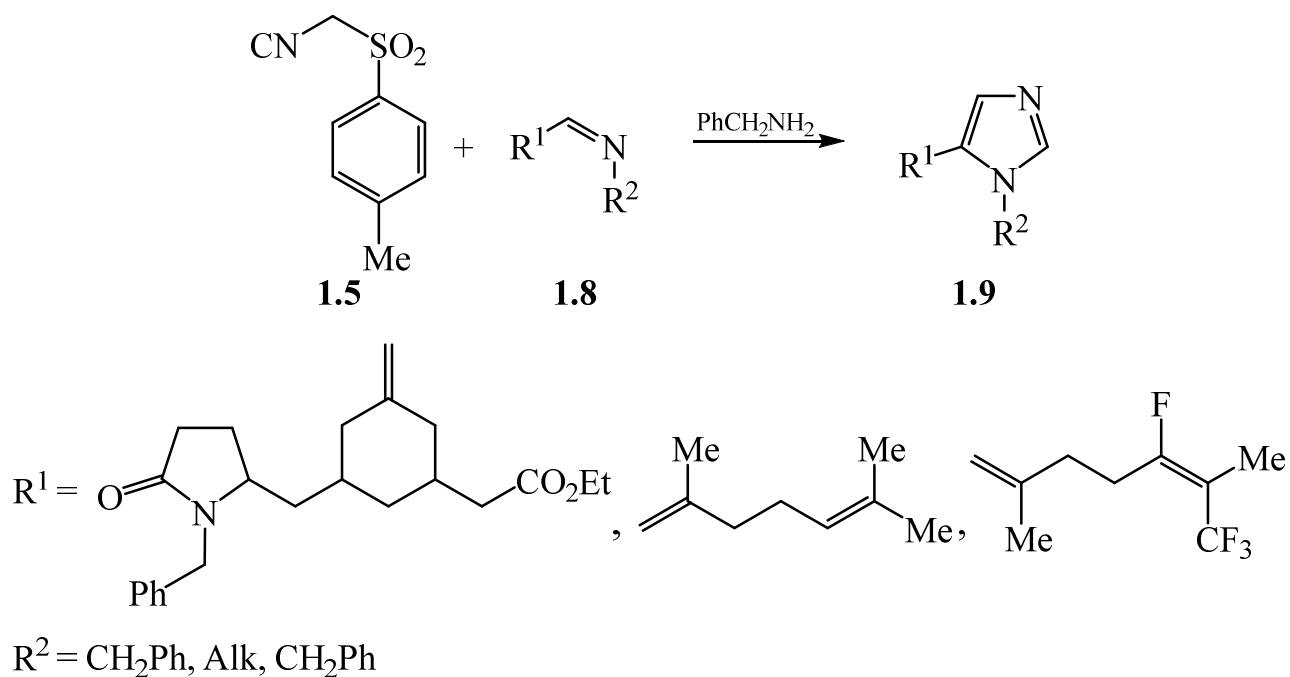
[13] схема передбачає двостадійне перетворення естеру кислоти **1.1** в 2-алкіліденімідазолін **1.2**, з наступною його ароматизацією до імідазолу **1.3**.



Більш «елегантним» є метод, запропонований авторами роботи [14] для синтезу 1-бензил-5-(2-фенілвініл)-1*H*-імідазолу **1.4**. В його основі лежить використання метиленового фрагмента TosMIC **1.5** для синтезу іліденопохідної **1.6**, яка при взаємодії із бензиламіном приводить до алкіліденімідазоліну **1.7**. Останній в умовах основного каталізу відщеплює толуолсульфінкову кислоту з утворенням імідазолу **1.4**.

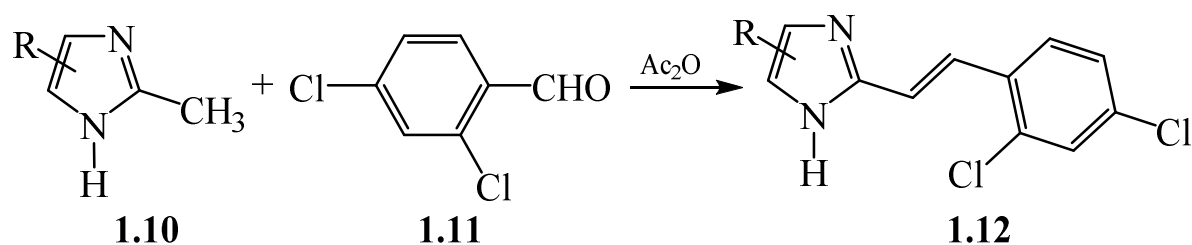


В серії робіт [15, 16, 17] описано ефективний одностадійний метод синтезу 5-іліденімідазолів **1.9**, що ґрунтується на реакції TosMIC **1.5** з імінами **1.8**. Реакцію проводять в метанолі або інших апротонних розчинниках в присутності неорганічної або органічної основи при кімнатній температурі.



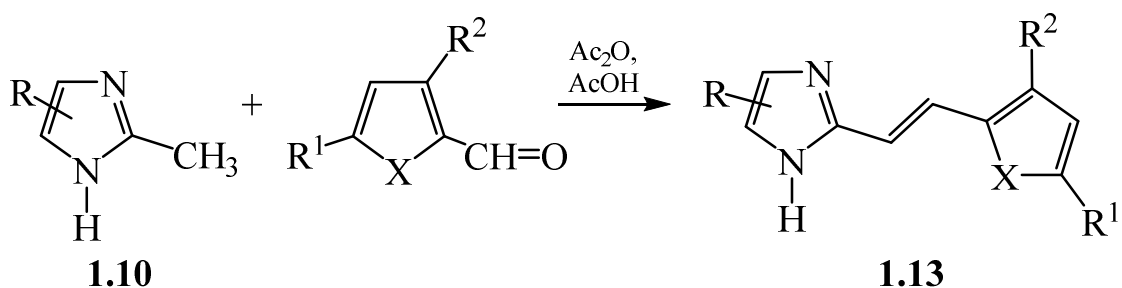
1.1.2. Конденсація активованих метилімідазолів із карбонільними сполуками

Внаслідок акцепторного впливу піридинового атома Нітрогену імідазольного циклу, атоми Гідрогену метильної групи 2-метилімідазолу **1.10** виявляють кислотні властивості і схильні реагувати із карбонільними сполуками **1.11** з утворенням відповідних етенілпохідних **1.12**. Реакція відбувається в достатньо жорстких умовах у присутності оцтового ангідриду як дегідратууючого агента [18].



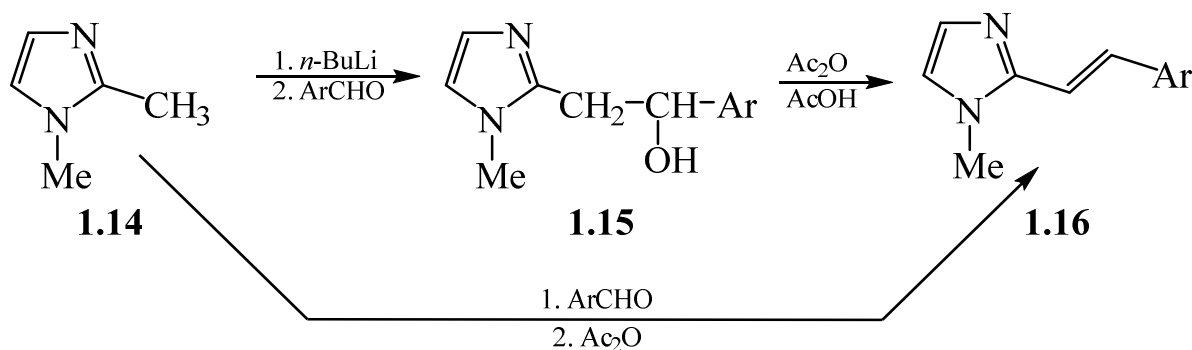
$\text{R} = \text{H}, \text{Me}$

Цей метод був успішно використаний і для синтезу бігетероциклічних алкенів **1.13**, що містять окрім імідазольного фрагмента фурановий або тіофеновий [19, 20] цикли.

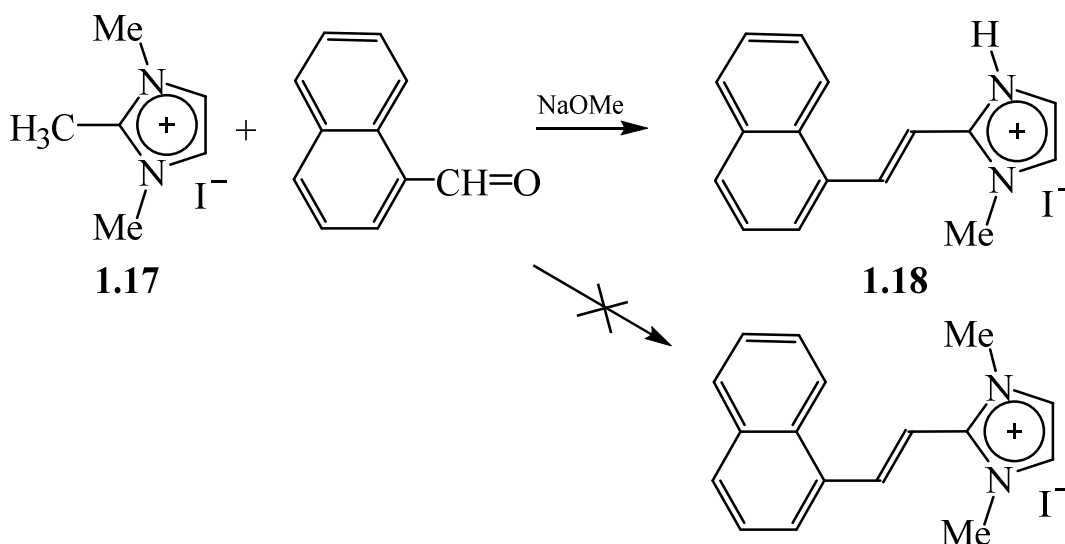


X = O, S; R = H, Me; R¹ = NO₂, H; R² = H, Me

Найбільш ймовірним механізмом цієї реакції є утворення альдольного адукта **1.15** із наступною дегідратацією до відповідного алкену **1.16** [18].

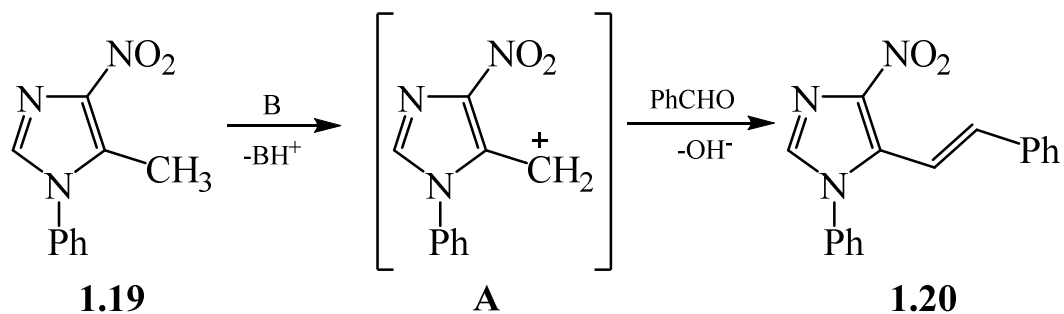


Встановлено [21], що для забезпечення більш ефективної активації метильної групи заміщені імідазоли доцільно перетворити у відповідні метилімідазолієві солі **1.17**, які в процесі конденсації вже в умовах основного каталізу зазнають деметилування з утворенням цільових сполук **1.18**.

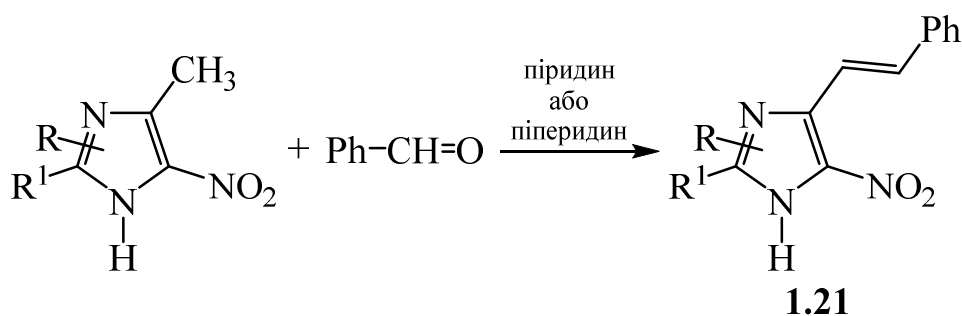


5(4)-Метилімідазоли, в силу значно нижчої кислотності метильної групи, вступають в реакцію конденсації з карбонільними сполуками тільки за наявності в положенні 4 імідазольного циклу акцепторної нітрогрупи. Зокрема,

в умовах основного каталізу 5-метил-4-нітро-1-фенілімідазол **1.19** конденсується з бензальдегідом з утворенням 4-нітро-1-феніл-5-стирилімідазолу **1.20** у відповідності до схеми [22]. Використання піперидину як основного каталізатора, очевидно, зводиться до генерації карбаніона **A**, як нуклеофільного реагента по відношенню до карбонільної компоненти.

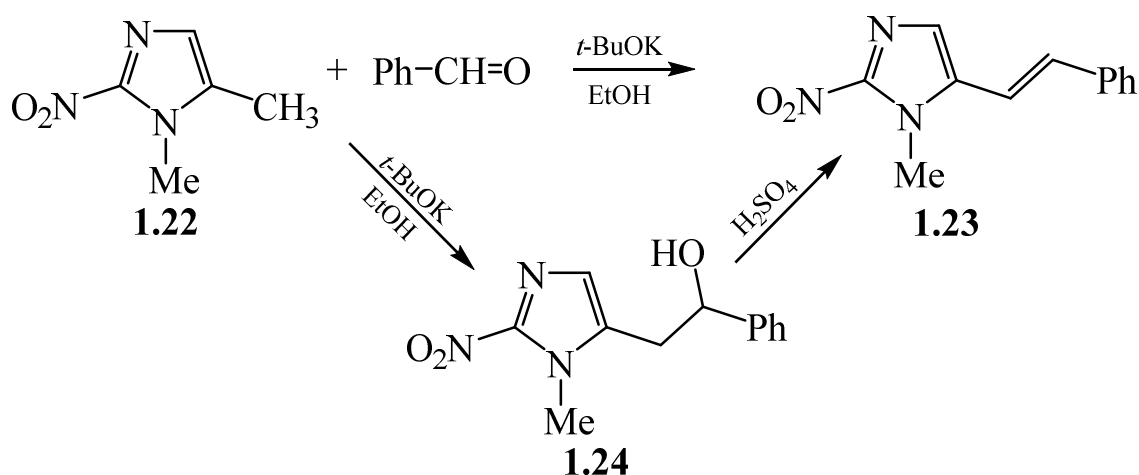


Ефективність цього методу була обґрунтована в серії робіт, в яких описані алкенілімідазоли **1.21** із використанням як основи піперидину [23, 24, 25, 26] або піридину [27].

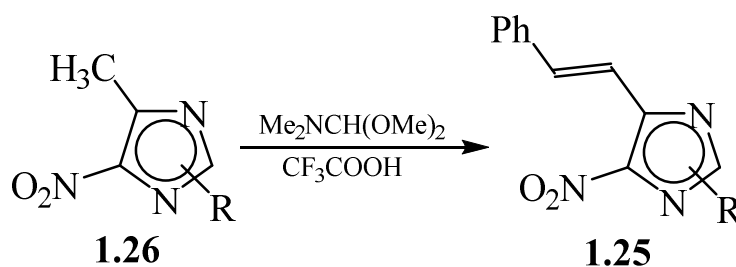


$R, R^1 = \text{H, Me}$

2-Нітро-5-метилімідазоли в реакціях такого типу виявляють значно нижчу активність. Зокрема, конденсація 1,5-диметил-2-нітроімідазолу **1.22** з бензальдегідом відбувається тільки у присутності сильної основи – *трет*-БуОК і приводить до алкену **1.23** з низьким виходом. В той же час, більш ефективним видається двостадійний синтез із утворенням спирту **1.24** та наступною дегідратацією під дією H_2SO_4 , що значно підвищує вихід цільового алкену **1.23** [28, 29, 30, 31].

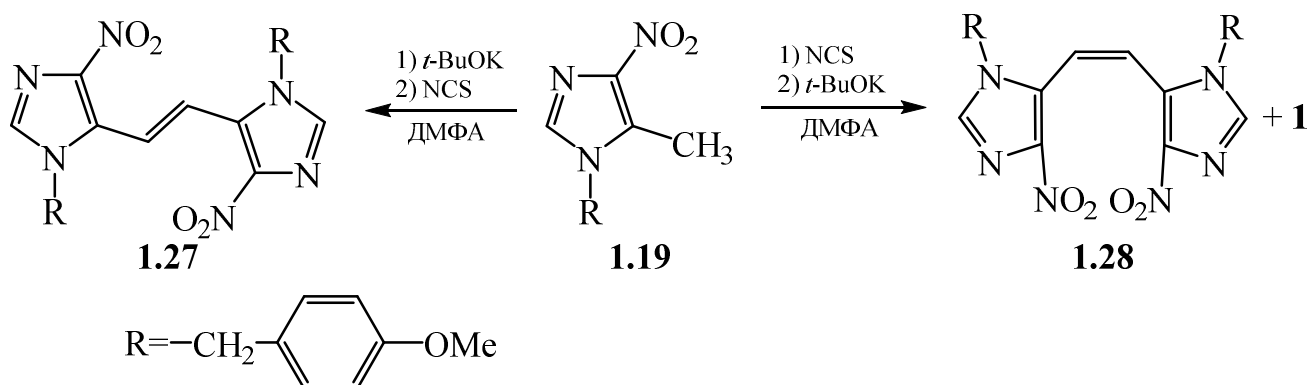


Використання активованих метилімідазолів було вдалим і для отримання інших функціоналізованих імідазольних систем, зокрема (*N,N*-диметиламіноетилен)-4-нітроімідазолів **1.25** [32, 33, 34, 35, 36]. Зазвичай, реакція перебігає при кип'ятінні 4-нітро-5-метилімідазолів **1.26** із диметилацеталем диметилформаміду у присутності трифтороцтової кислоти як каталізатора.



R = H, Me, CH₂Ph, CH₂CH₂OTs

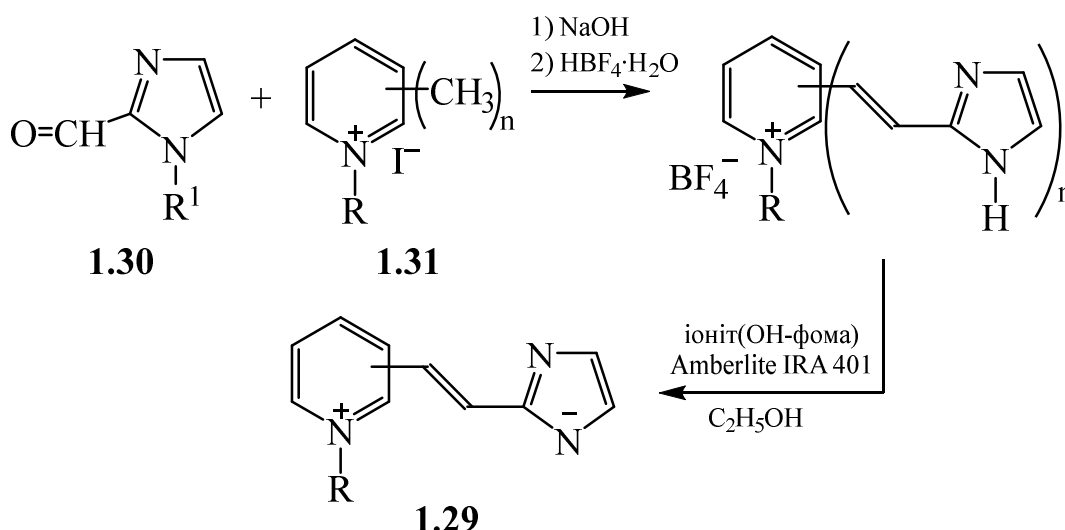
Транс-1,2-бісімідазолілетен **1.27** отримували з виходом 39% шляхом повільного додавання розчину імідазолу **1.19** та *трет*-БуОК в ДМФА до розчину *N*-хлорсукциніміду (NCS) в ДМФА [37]. Зміна порядку додавання реагентів приводить до менш енергетично вигідного *цис*-ізомера **1.28**.



1.1.3. Конденсація формілімідазолів із метиленактивними сполуками

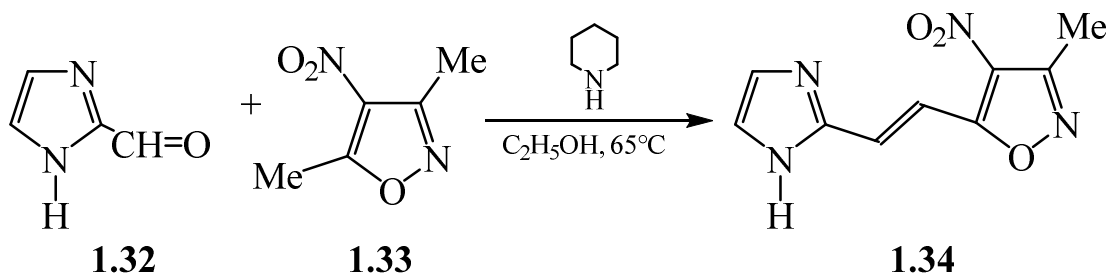
В силу складності введення альдегідної групи в імідазольне ядро, використання формілімідазолів для отримання відповідних гетерилалкенів певний час було обмежено незначною кількістю прикладів. Лише з появою надійних методів одержання імідазолкарбальдегідів, класичні підходи до синтезу функціоналізованих алкенів, що ґрунтуються на реакціях конденсації карбонільних сполук з активованими метиленовими фрагментами були використані в повному обсязі.

Для синтезу імідазоліалкеніліпіридинієвих солей **1.29** було розроблено метод, що ґрунтується на конденсації 2-формілімідазолів **1.30** з моно- та диметилпіридинієвими солями **1.31** [38, 38, 39, 40]. В залежності від умов реакції та каталізатора вихід цільових продуктів коливається в межах 30-60%.

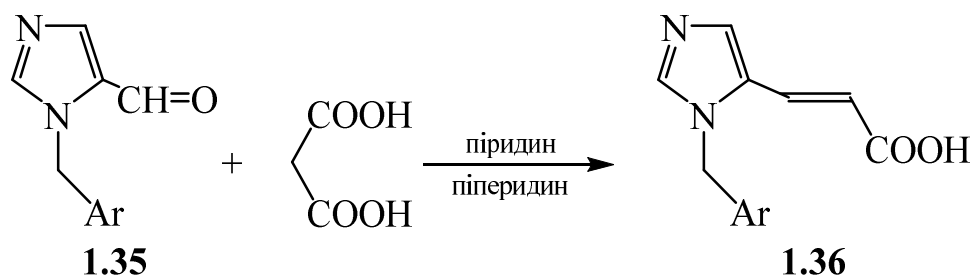


R = Me, Et, i-Pr, Bu; R¹ = H, CH(Me)(OMe); n = 1, 2.

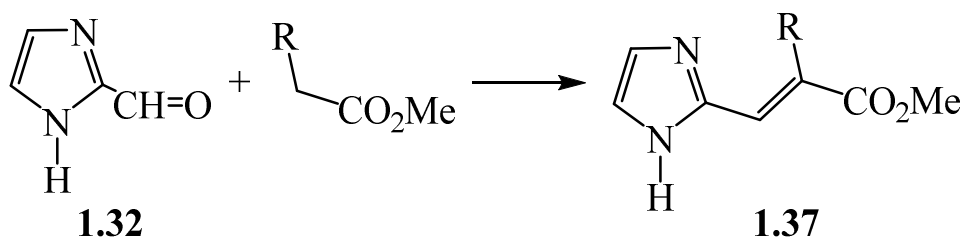
Конденсація альдегіду **1.32** із 3,5-диметил-4-нітроізоксазолом **1.33** в піперидині виявилась ефективною для отримання імідазольного аналога 5-стирилізоксазолів **1.35** [41].



Реакція Кньюенагеля 1-бензил-5-формілімідазолу **1.35** з малоновою кислотою в піридині у присутності каталітичних кількостей піперидину була успішно використана для синтезу імідазоліл-5-акрилової кислоти **1.36** [42].

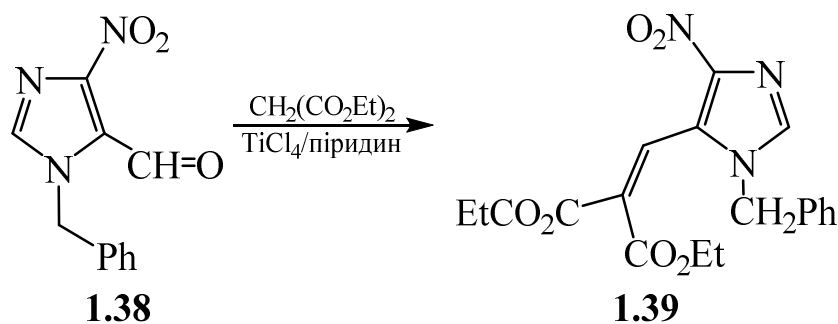


У роботі [43] було досліджено синтетичний потенціал альдегідної групи 2-формілпіразолу **1.32** в реакціях із іншими метиленактивними сполуками: естерами малонової та ціаноцтової кислот. Їх нагрівання в толуені або піридині приводить до алкенілпохідних **1.37** з виходом відповідно 48% та 100%.



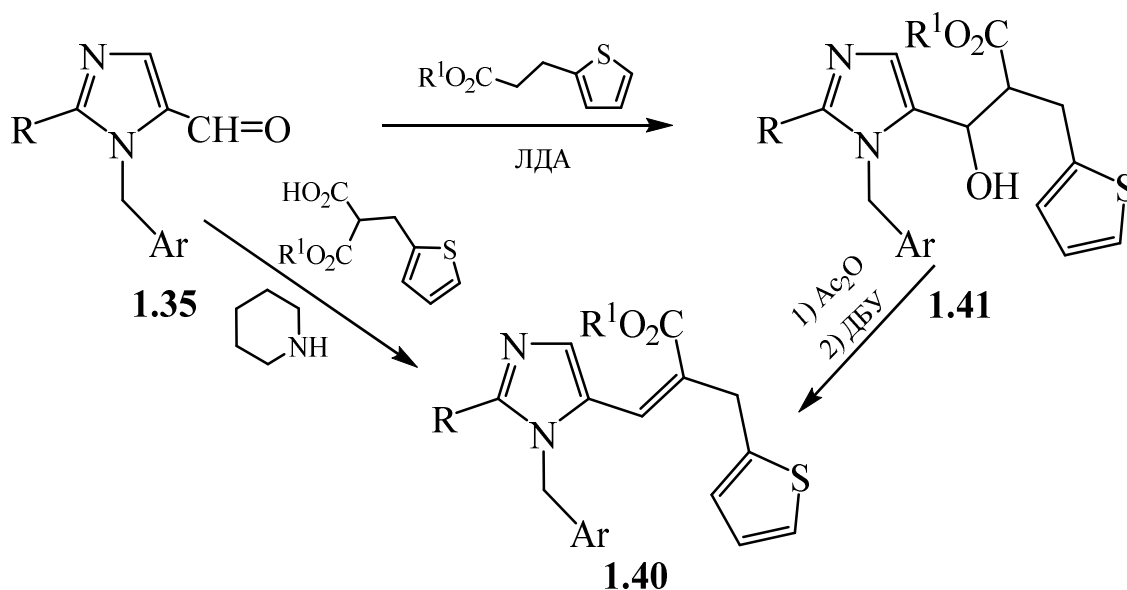
R = CO₂Me, CN.

Для менш реакційноздатних 4-нітро-5-формілімідазолів **1.38** запропонована схема, яка передбачає використання як каталізатора системи TiCl₄/піридин, що забезпечує утворення діетил 2-(3-бензил-5-нітро-3H-імідазол-4-ілметил)малонату **1.39** з виходом 59% [4].

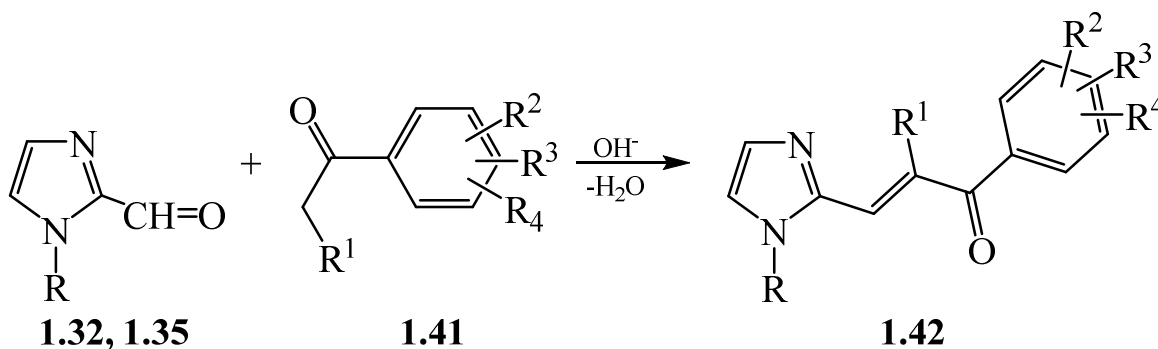


Для синтезу естерів імідазолілакрилових кислот **1.40** розроблено два методи що ґрунтуються на реакції 5-формілімідазолів **1.35** з естерами тіофеналкілкарбонових кислот [45]. В першому випадку, у результаті

альдольної конденсації у присутності літій діізопропіламіду (ЛДА) утворюються продукти **1.41**, які при нагріванні в оцтовому ангідриді і подальшій обробці 1,8-діазобіциклоундеканом (ДБУ) приводять до естерів **1.40**. Останні також можуть бути отримані в результаті одностадійного синтезу – конденсації альдегіду **1.35** із надлишком моноетилового естеру (2-тієнілметил)малонової кислоти.



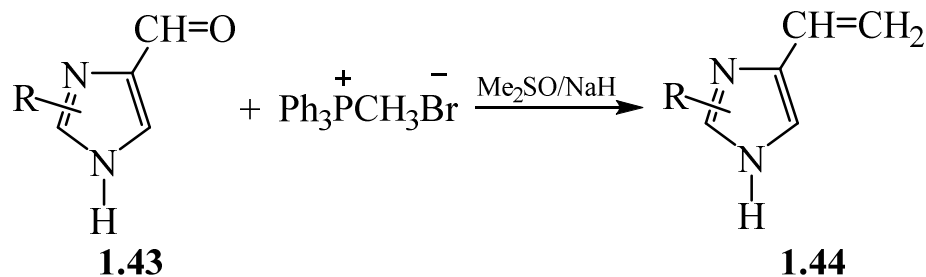
Конденсація імідазолкарбальдегідів **1.32** та **1.35** із метилкетонами **1.41** в умовах основного каталізу є важливим методом синтезу імідазолільних аналогів халкону **1.42**. В залежності від умов перебігу реакції та каталізатора (10% -ний водний КОН в етанолі [46, 47, 48, 49, 50] або K₂CO₃ в сухому ДМФА [51]) виходи цільових продуктів коливалися в межах 44-76%.



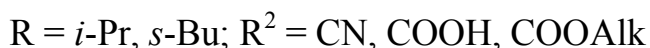
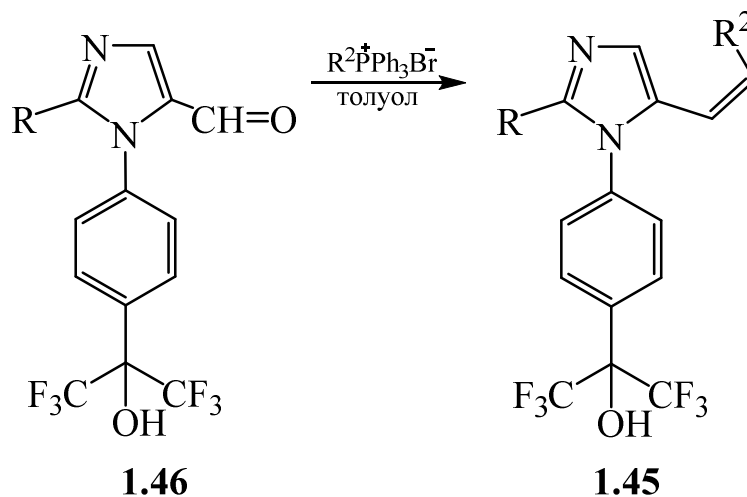
1.1.4. Конденсація формілімідазолів з ілідами фосфору

Конденсація формілімідазолів з ілідами фосфору (реакція Віттіга) є більш поширеним методом синтезу алкенілімідазолів порівняно із наведеними вище методами, оскільки дозволяє отримувати ширший спектр відповідних похідних у значно м'якших умовах.

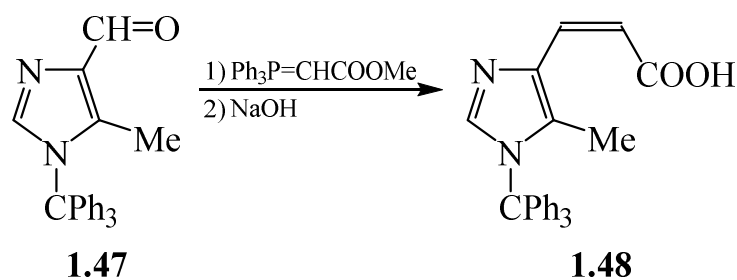
Зокрема, в умовах реакції Віттіга із доступних імідазолкарбальдегідів **1.43** та трифенілметилфосфоній броміду отримана низка вінілімідазолів **1.44** [52].



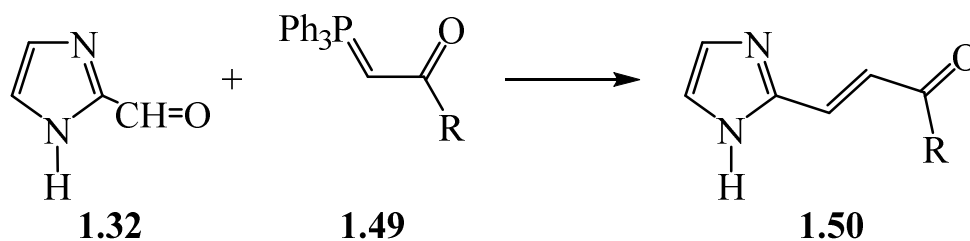
Зазначена реакція носить загальний характер, що підтверджено синтезом серії алкенілімідазолів **1.45** із альдегідів **1.46** із переважанням *цис*-продукту [53].



Враховуючи високу регіоселективність реакції Віттіга, запропоновано схему перетворення 5-метил-1-трилімідазол-4-карбоксальдегіду **1.47** у виключно *Z*- α, β -ненасичену карбонову кислоту **1.48** [54].

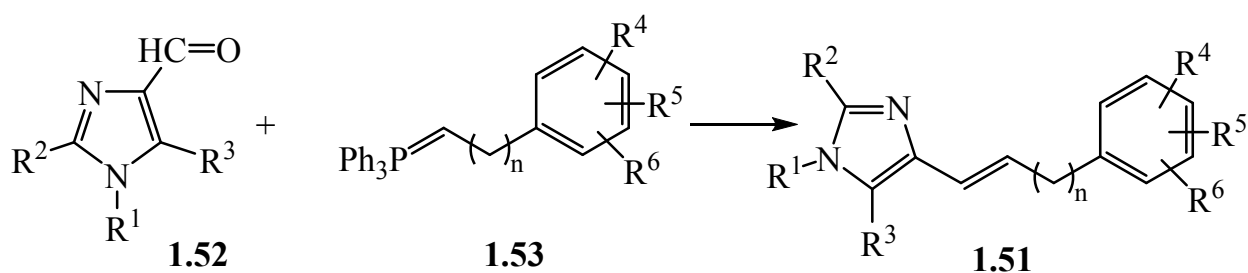


Подібним чином із 2-формілімідазолу **1.32** та ілідів фосфору **1.49** було синтезовано ряд 2-вінільних похідних імідазолу **1.50** [55, 43]. Для оптимізації умов реакцію проводили у деіонізованій воді [56] при нагріванні у ДМФА [57], піридині, бензені або ТГФ [58]. Встановлено, що використання як розчинника ДМФА дозволяє отримувати Е-ізомери **1.50** із виходом до 90%.



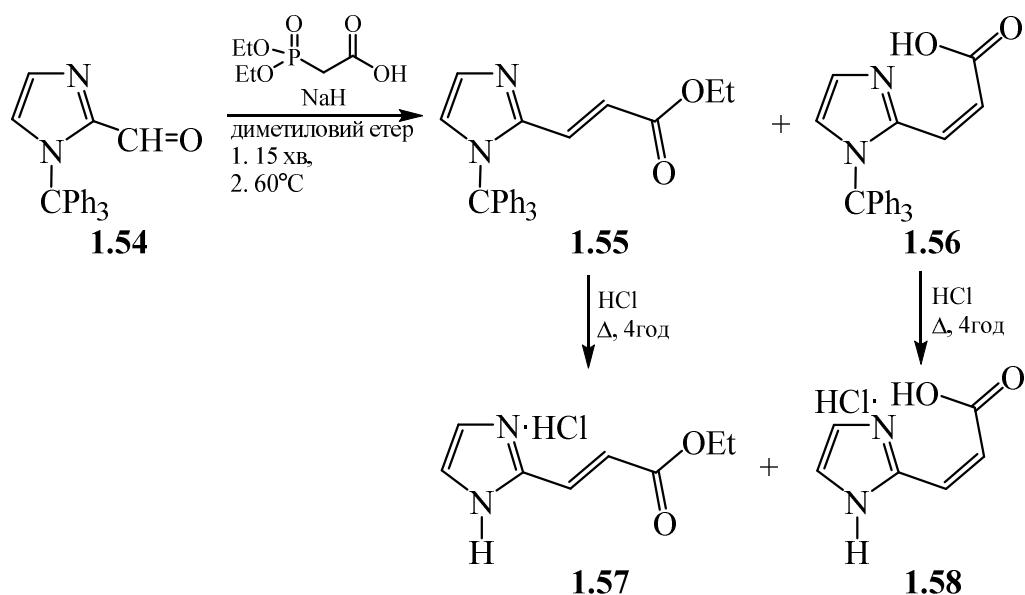
R = Alk, OAlk

Реакція Віттіга виявилася ефективною і для одержання N-заміщених 5(4)-алкенілімідазолів [59] **1.51** із 4-формілімідазолів та ілідів **1.53**.

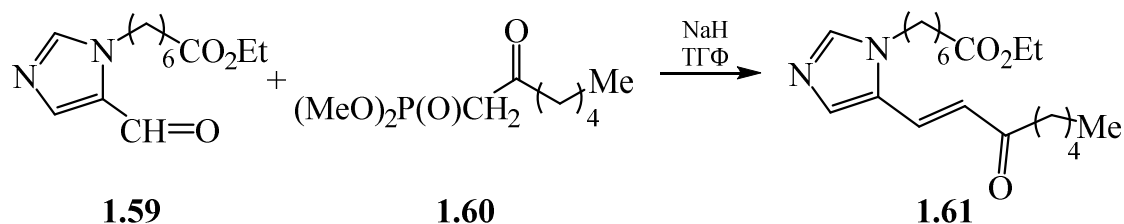


R¹, R², R³ = H, Alk; R⁴, R⁵ та R⁶ = H, Cl, Br, F, Me, Et, OMe, NH₂, OH, NO₂;
n = 0-4

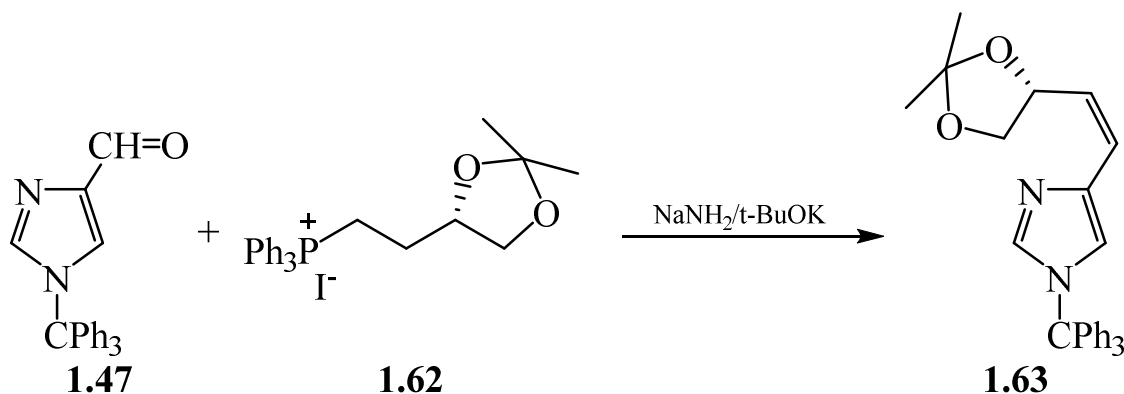
В умовах реакції Віттіга–Хорнера із 1-третил-2-формілімідазолів **1.54** отримано суміш етилового естеру **1.55** та акрилової кислоти **1.56**, які після зняття третильного захисту були перетворені у N-незаміщені імідазоліпохідні **1.57** та **1.58** [60].



Подібним чином альдегід **1.59** при взаємодії із диметил(2-оксогептил)фосфонатом **1.60** в присутності гідриду натрію і вже при кімнатній температурі легко перетворюється в α,β -ненасичений кетон **1.61** [61].



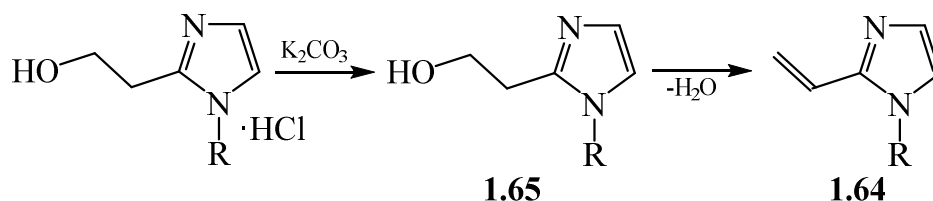
4-Форміл-1-третилімідазол **1.47** та трифенілійодид **1.62** були використані як зручні компоненти в реакції олефінування за Віттігом [62], яка супроводжується високою *Z*-стереоселективністю (*Z/E*=93:7) за рахунок використання комплексної основи ($\text{NaNH}_2/t\text{-BuOK}$ =9:1).



1.1.5. Реакції дегідратації та дегідрогалогенування

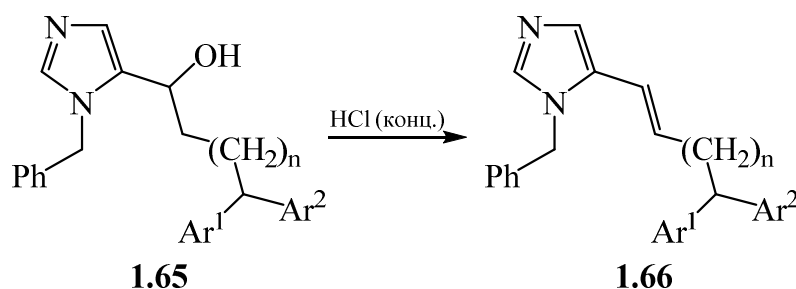
Відомо, що реакції дегідратації та дегідрогалогенування є класичним методом синтезу аліфатичних та ароматичних алкенів. Вони можуть з успіхом бути використані і для одержання відповідних вінілімідазолів.

Зокрема, автори роботи [63] описали синтез 2-вінілімідазолів **1.64** дегідратацією 2-(β-гідрокси)етилімідазолів **1.65**.



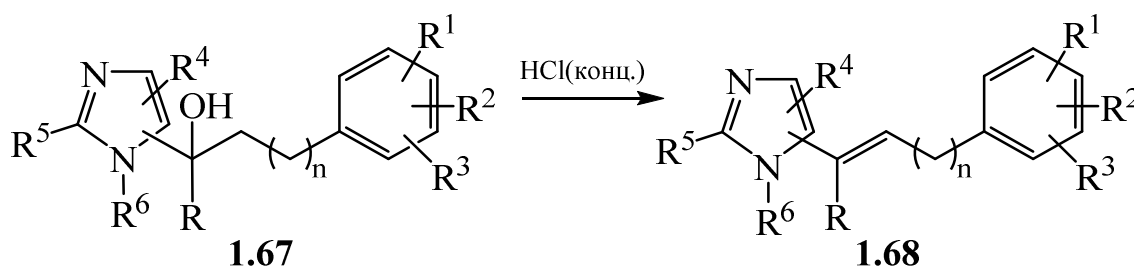
R = H (12%), R = Me (75%)

Дегідратація α-(5-гідрокси)похідної **1.65** в умовах кислого каталізу приводить до 5-алкенілімідазолу **1.66** [46].



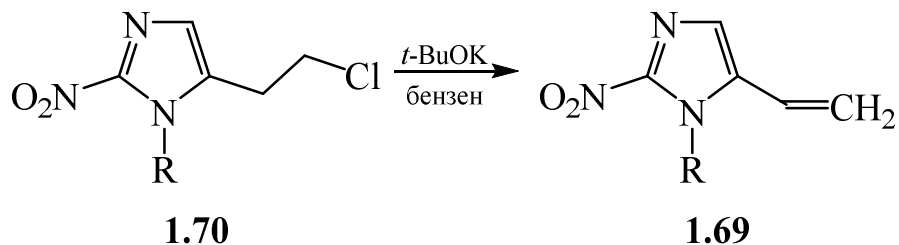
Ar¹ = 4-CNC₆H₄, Ar² = 4-FC₆H₄

Дегідратація спиртів **1.67** була вдало використана для отримання 4(5)-(α,ω-діарилалкеніл)-1*H*-імідазолів **1.68** та їх нетоксичних солей, які можуть бути застосовані при лікуванні естроген-залежних захворювань [59, 64].



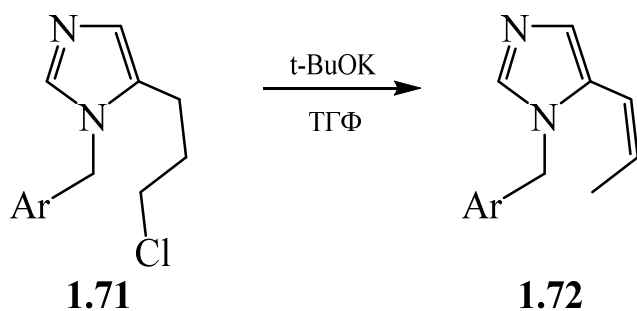
R = H, Ar; R¹, R² і R³ = H, Cl, Br, F, Me, Et, OMe, NH₂, OH, NO₂; R⁴, R⁵, R⁶ = H, Alk; n = 0-4.

Для синтезу 1-метил-2-нітро-5-вінілімідазолу **1.69** зручним виявилось дегідрогалогенування 1-метил-2-нітро-5-(2-хлоретил)імідазолу **1.70** трет-бутилатом калію при пониженій температурі в середовищі безводного бензену [29, 65].



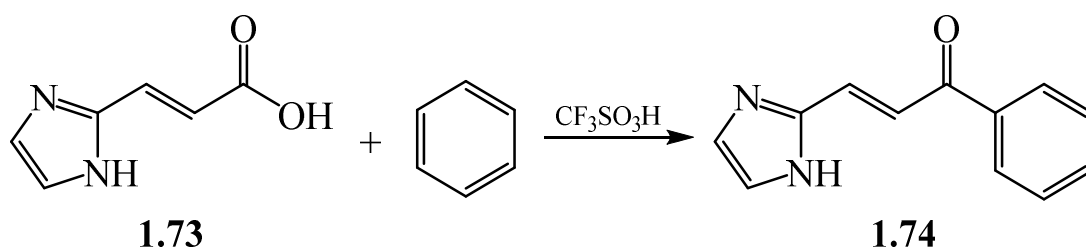
R = Me, Et

Подібний варіант дегідрохлорування 5-(γ -хлоропропіл)імідазолів **1.71** із подальшою прототропною ізомеризацією подвійного зв'язку був зреалізований при одержанні 5-вінілімідазолу **1.72** [66].

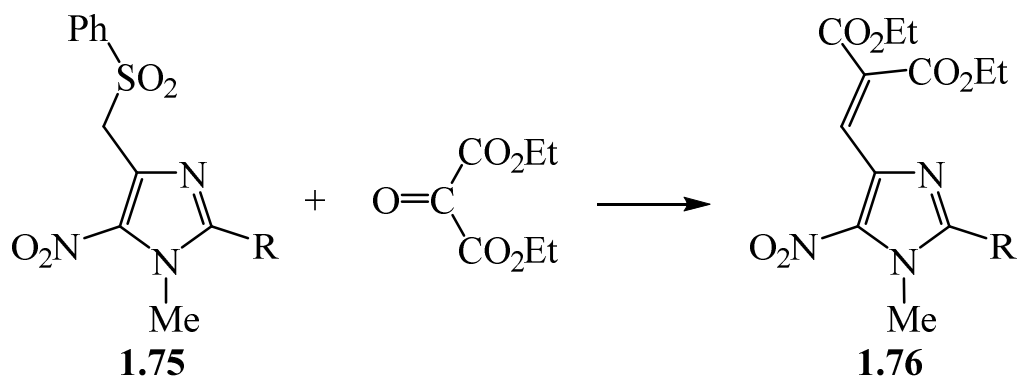


1.1.6. Інші методи синтезу алкенілімідазолів

Реакція Фріделя-Крафтса 3-(імідазол-2-іл)акрилової кислоти **1.73** з бенzenом в присутності як каталізатора трифлатної кислоти при 25°C знайшла застосування при отриманні імідазольного аналога халкону **1.74** [67].

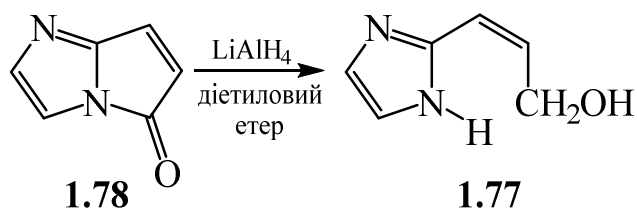


Новий синтетичний підхід [4], що включає безпосереднє олефінування по Жуліа 1,2-діалкіл-4-фенілсульфонілметил-5-нітро-1*H*-імідазолів **1.75** діетилкетомалонатом приводить до 4-алкеніл-5-нітроімідазолів **1.76**.

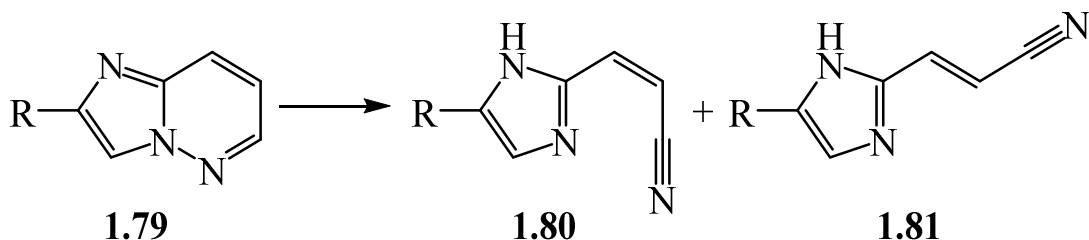


R = H, Me

Такий підхід був успішно використаний для синтезу *Z*-аллільних спиртів імідазолів **1.77** відновленням літійалюмогідридом азапіролізинонів **1.78** в діетиловому естері [68].

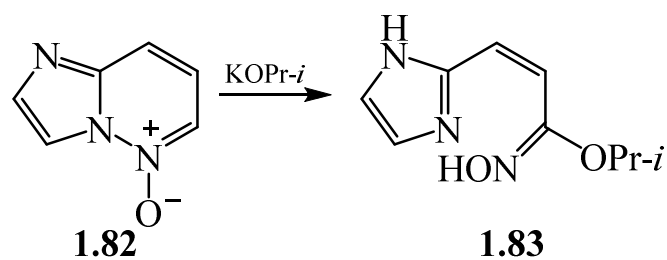


Імідазо[1,2-*b*]піридазин **1.78** (R = H) в присутності *трет*-БуОК схильний до розкриття циклу з утворенням суміші *цис*- **1.80** і *транс*- **1.81** ізомерів відповідних 2-алкенілімідазолів у співвідношенні 3:1. В разі аналога сполуки **1.79** (R = Ph) має місце утворення тільки *транс*-ізомера [69, 70].

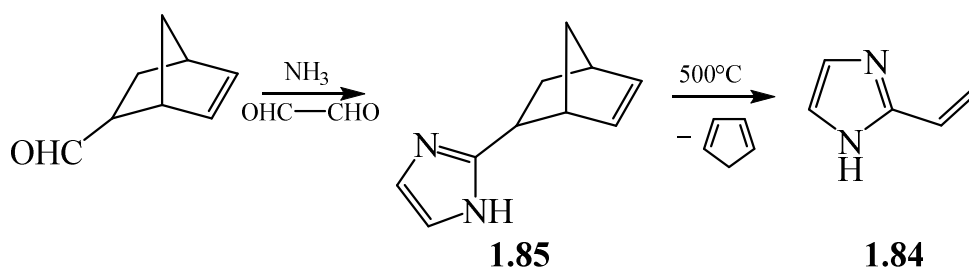


R = H, Ph

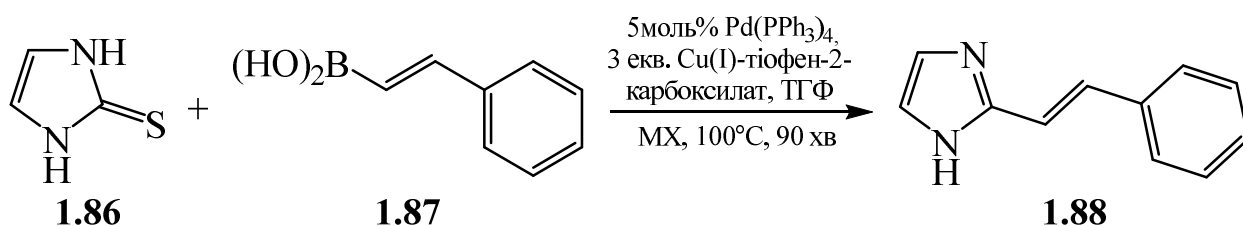
В свою чергу імідазо[1,2-*b*]піридазину-5-оксид **1.82** під дією калій ізопропілату дециклізується до відповідного *цис*-2-алкенілімідазолу **1.83** [69, 70].



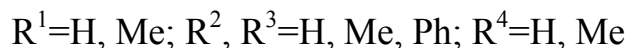
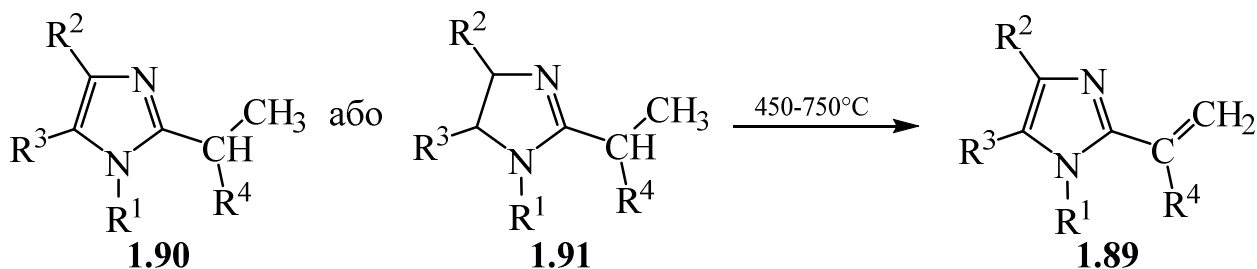
Для синтезу 2-алкенілімідазолу **1.84** був використаний піроліз 2-(біциклогепт-5-єн-2-іл)імідазолу **1.85**, котрий одержували трикомпонентною циклізацією аміаку, акролеїну і біциклогепт-5-єн-2-карбальдегіду [71].



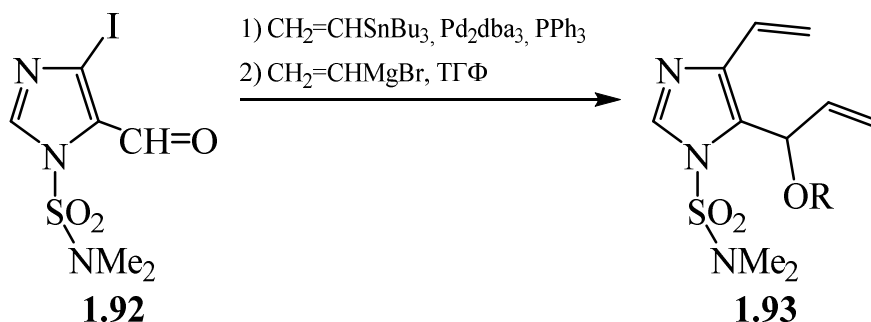
Реакція Сузукі імідазолідинтіону **1.86** із (E)-β-стирилборною кислотою **1.87** виявилась ефективною для мікрохвильового синтезу 2-алкенілімідазолів **1.88** [72].



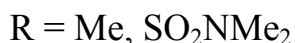
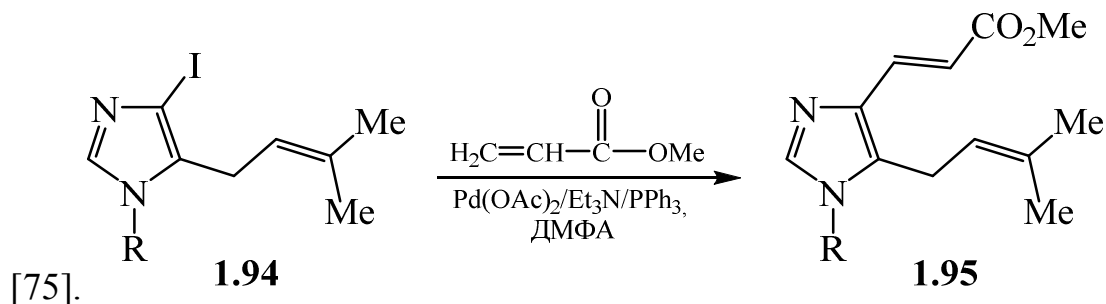
2-Алкенілімідазоли **1.89** були отримані високотемпературним дегідруванням 2-алкілімідазолів **1.90** або 2-алкілімідазолінів **1.91**. Найоптимальнішим каталізатором цієї реакції є хромат міді із включенням одного або декількох металів (молібден, залізо, кобальт, цинк), нанесених на оксид алюмінію або силікагель [73].



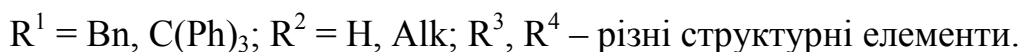
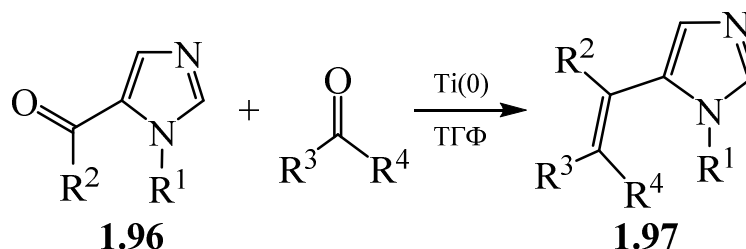
Pd-каталізована перехресна взаємодія 4-йодо-5-формілімідазолу **1.92** із трибутилвінілстанатом із наступною обробкою вінілмагнійбромідом приводить до утворення алкенілімідазолу **1.93** [74].



Для введення алкенільного замісника в положення 4 йодоімідазолу **1.94** була використана реакція Хека із метилакрилатом, яка реалізується в присутності каталітичної системи $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{Et}_3\text{N}/\text{PPh}_3$



Ще одним зручним варіантом утворення алкенілімідазолів є реакція МакМуррі – відновлювальне карбонільне сполучення імідазолкарбальдегіду або імідазолілалкілкетону **1.96** з кетонами в присутності $\text{Ti}(0)$ в ТГФ [76, 77, 46].

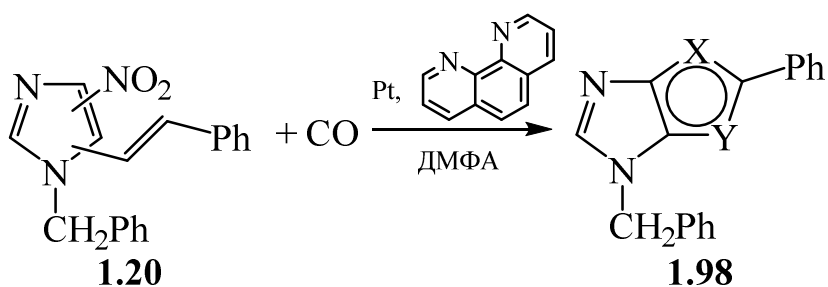


1.2. Хімічні властивості алкенілімідазолів

Алкенілімідазоли є важливими субстратами у синтезі нових біологічно активних речовин, зокрема конденсованих імідазоловмісних пяти-, шести- та семичленних систем. Зручним варіантом отримання таких біоактивних похідних імідазолу є використання алкенілімідазолів у реакціях циклоприєднання Дільса–Альдера як дієнових компонент [78], окиснення до різноманітних функціональних похідних імідазолу (спиртів, альдегідів та кислот) та відновлення подвійного зв'язку, що приводить до більшої рухливості структурних фрагментів молекули і збільшує можливість зв'язування з білковими макромолекулами.

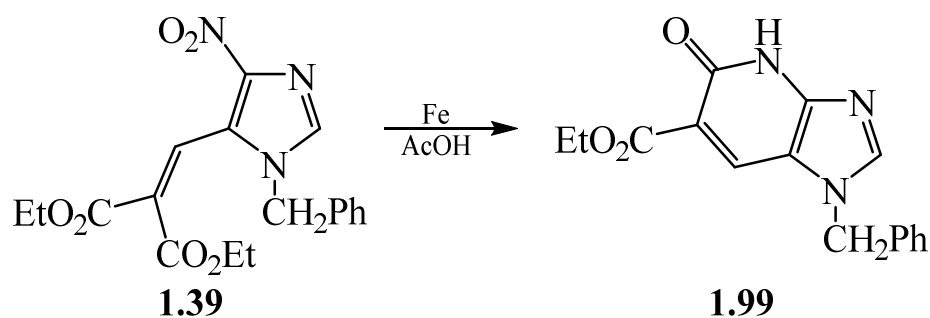
1.2.1. Циклізація алкенілімідазолів

Алкенілімідазоли є важливими синтетичними блоками для отримання низки конденсованих імідазоловмісних систем. Так, взаємодією 1-бензил-5(4)-(2-фенілетеніл)-4(5)-нітроімідазолу **1.20** із карбон(II)оксидом на платиновому каталізаторі в присутності 1,10-фенантроліну в безводному ДМФА отримували 1(3)-бензил-1(3),4-дигідро-5-фенілпіроло[3,2-*d*]імідазол **1.98** [79].

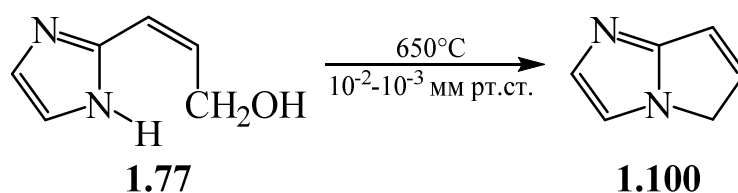


X, Y = CH, NH

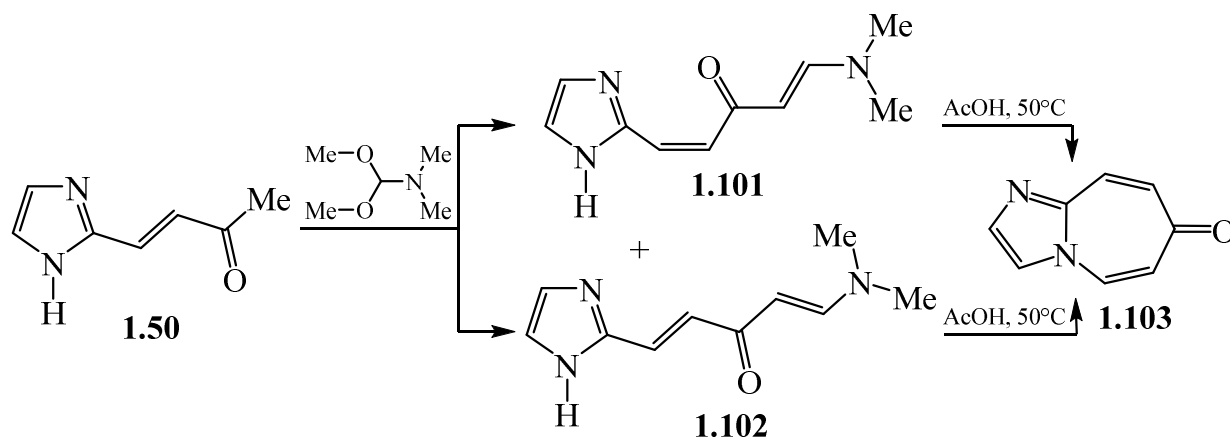
Використання іншого відновника – порошкоподібного заліза в крижаній оцтовій кислоті при кип'ятінні було ефективним у синтезі етил 1-бензил-5-оксо-4,5-дигідро-1*H*-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-карбонової кислоти **1.99** [4] із імідазолілітнітроалкєну **1.39**.



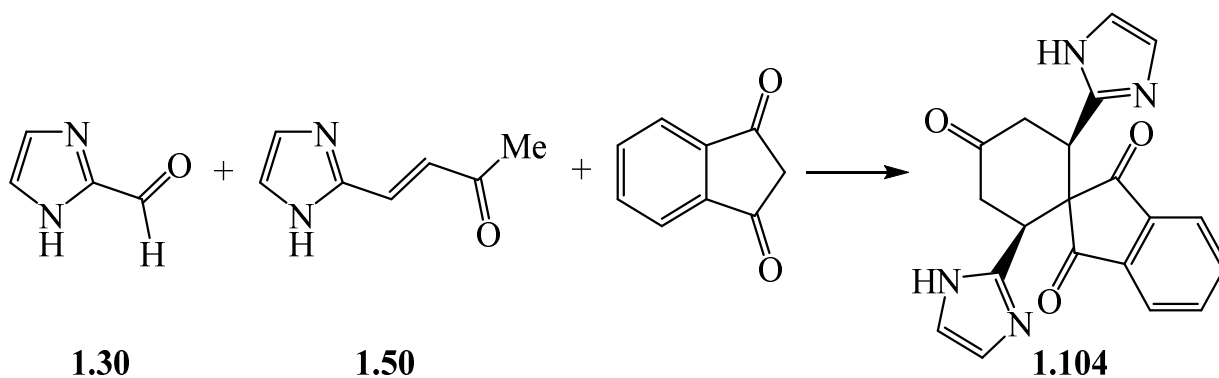
Газофазний піроліз сполуки **1.77** (650°C, 10⁻²-10⁻³ мм рт.ст.), який супроводжується елімінуванням води виявився зручним для отримання піролізину **1.100** [68].



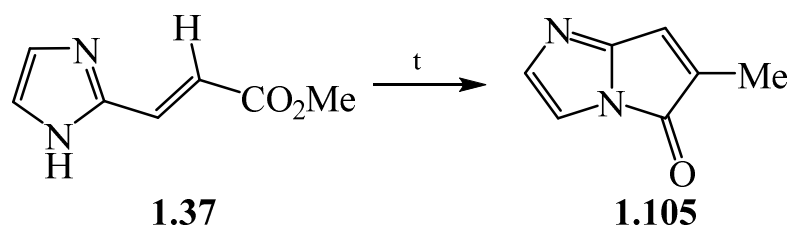
Запропонований авторами [55] спосіб взаємодії активної метильної групи сполуки **1.50** із диметилацеталем N, N-диметилформаміду приводить до суміші ізомерів **1.101** і **1.102** з виходами 8% і 62% відповідно. Однак тільки конфігурація ізомера **1.101** є придатною для подальшої циклізації і він легко циклізується до імідазо[1,2-*a*]азепін-7-ону **1.103**. В свою чергу ізомер **1.102** перетворюється в цільовий продукт із вкрай низьким виходом [55].



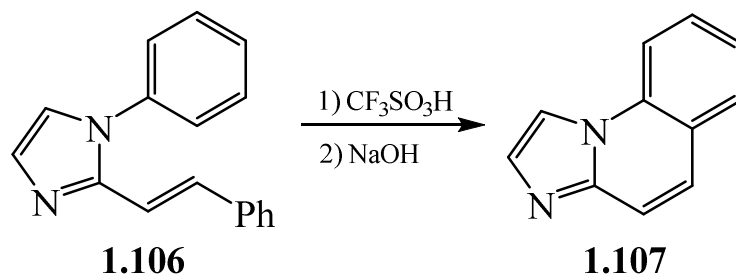
Спіроциклічні кетони **1.104** вдається синтезувати діастереоселективною трикомпонентною доміно-реакцією Кньюенагеля/Дільса–Альдера/епімеризації із комерційно доступних альдегіду **1.30**, 4-імідазоліл-3-бутен-2-ону **1.50** та 1,3-індантйону у присутності каталітичної кількості (L)-5,5-диметил триазолідин-4-карбонової кислоти [56].



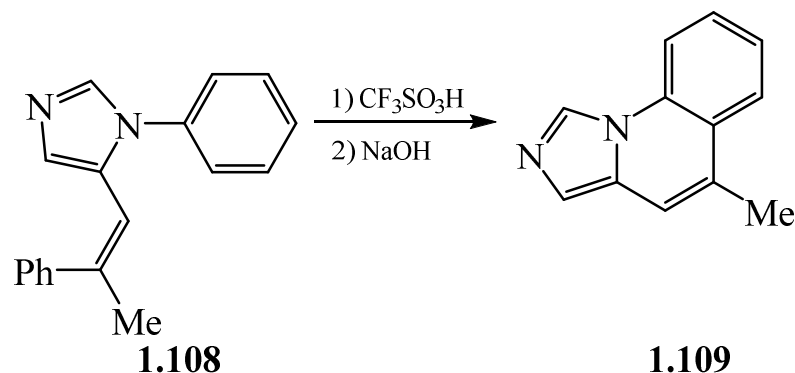
Піроліз метил 3-імідазолілпропенату **1.37** проходить з високою ефективністю із утворенням піролізину **1.105** [43].



Ще один варіант циклоконденсації за участі подвійного зв'язку зреалізовано для 2-алкенілімідазолу **1.106**, який в середовищі трифторометансульфокислоти циклізується до імідазо[1,2-*a*]хіноліну **1.107** [80].

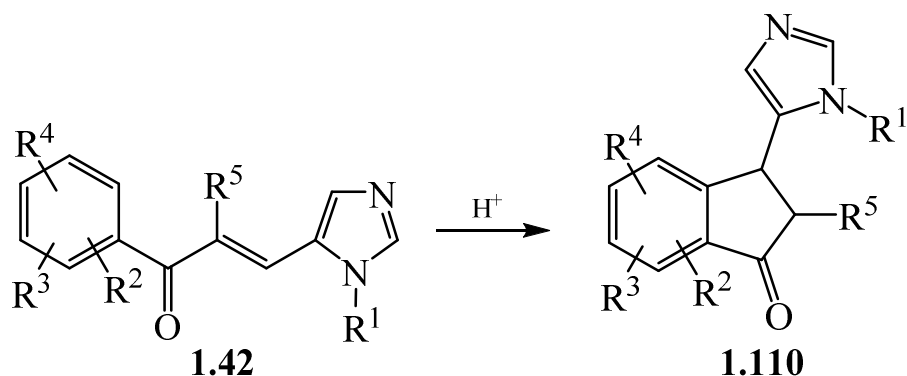


Подібним чином 5-алкенілімідазол **1.108** в аналогічних умовах перетворюється в 5-метилімідазо[1,2-*a*]хінолін **1.109** [80].

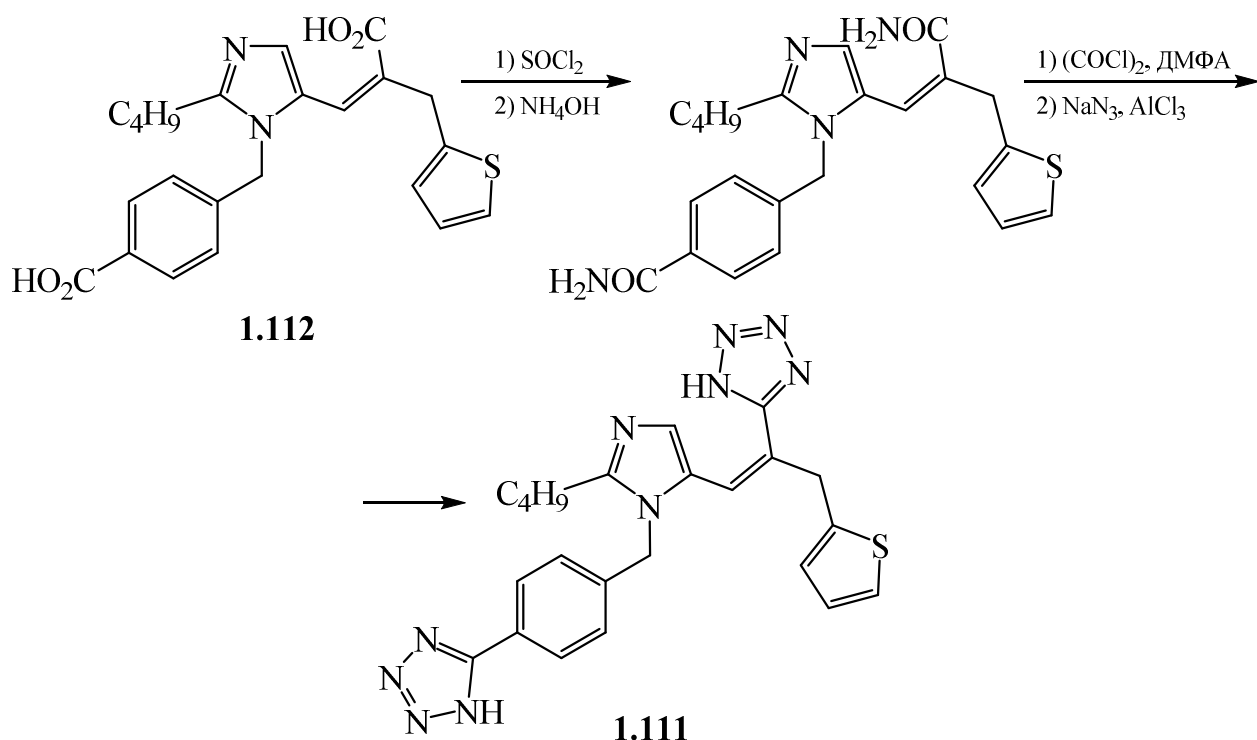


Внутрішньомолекулярна циклізація імідазольних аналогів халкону **1.42** в кислотнокаталізованих умовах не зачіпає імідазольного циклу і приводить до

гібридних структур **1.110** [77], які також були отримані конденсацією бензилуроканової кислоти із заміщеними бензенами.

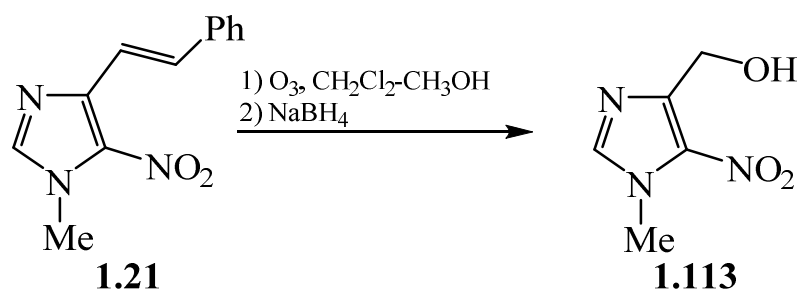


Для одержання аналогів гіпертензивного препарату Лозартан **1.111** була використана модифікація карбоксильних груп імідазолілакрилової кислоти **1.112** [45].

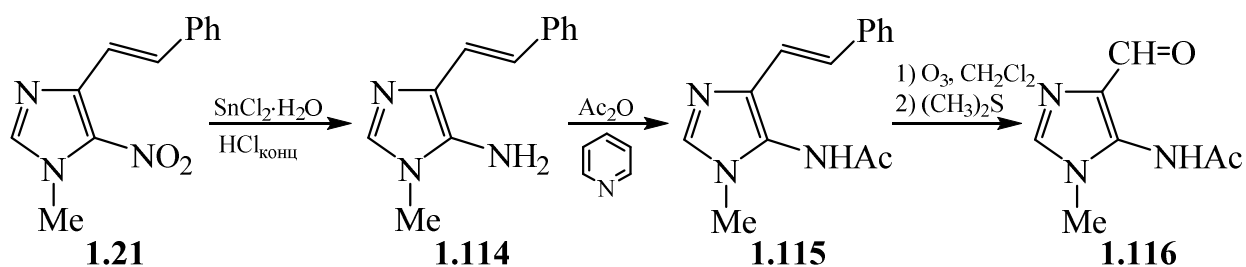


1.2.2. Реакції окиснення алкенлімідазолів

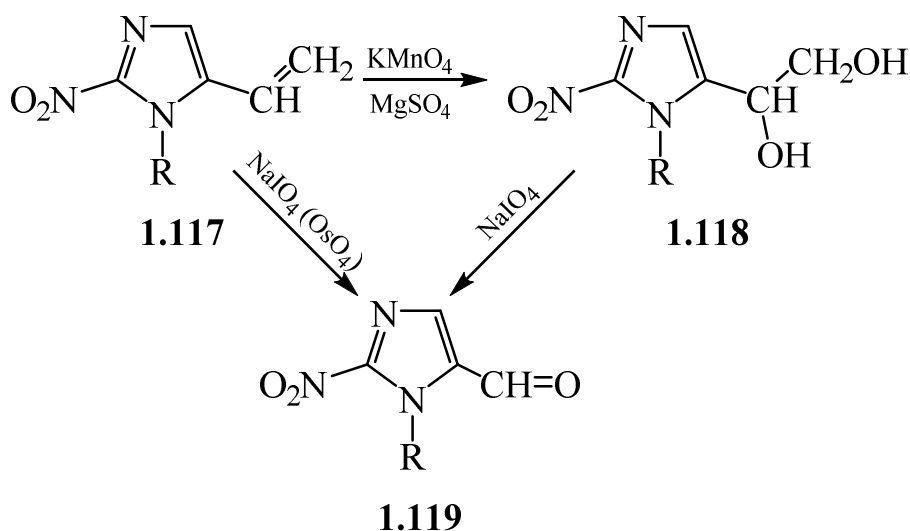
Озоноліз 5-нітро-4-стирилімідазолу **1.21** при -78°C з наступним відновленням утвореного озоніду натрій борогідридом дає 5-нітро-1-метил-1*H*-імідазол-4-метанол **1.113** із виходом 93% [81].



Відновленням нітрогрупи сполуки **1.21** системою станум(II) хлорид концентрована хлоридна кислота отримано аміноімідазол **1.114**, озонуванням N-ацилпохідної якого **1.115** синтезований альдегід **1.116** [81].

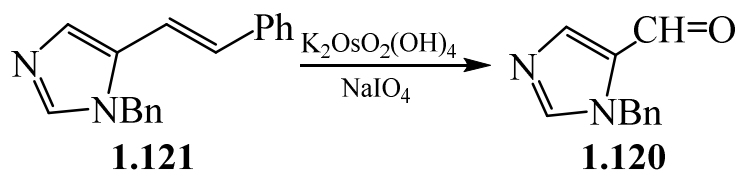


Дещо інший підхід до формілімідазолів використали автори публікації [29]. Так, вінілімідазоли **1.117** при окисненні перманганатом калію дають діоли **1.118**, подальше окиснювальне розщеплення яких періодатом натрію приводить до 1-метил-2-нітроімідазол-5-карбоксальдегідів **1.119** з виходами 40%. В альтернативному методі цільові альдегіди були одержані із виходами до 64% безпосереднім окисненням періодатом натрію в присутності оксиду осмію.

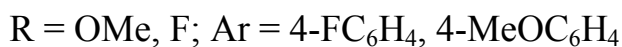
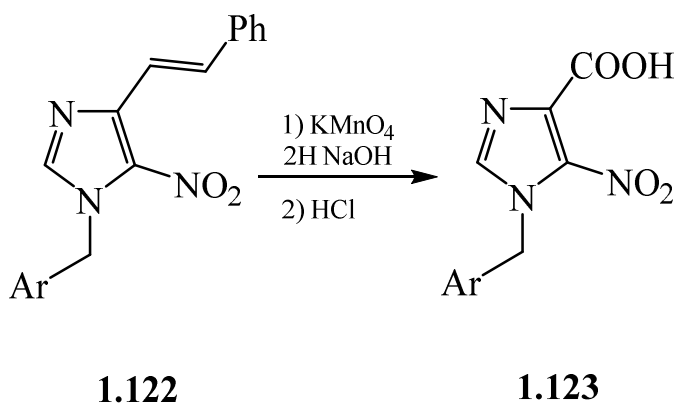


R = Me, Et

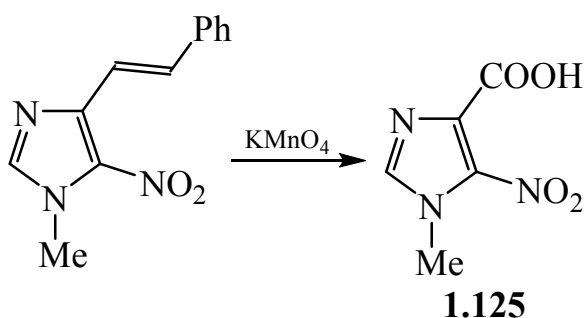
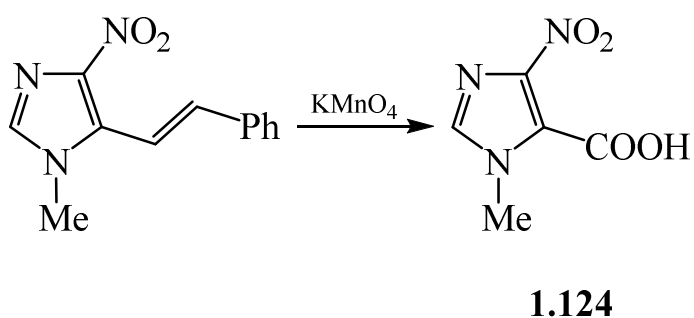
В іншому варіанті синтезу 5-формілімідазолу **1.120** стирильний фрагмент імідазолу **1.121** піддавали окислювальному розщепленню системою калію осміат–натрію періодат [14].



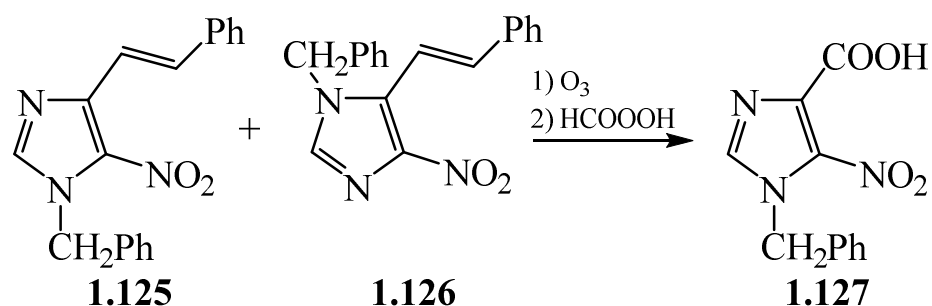
В той же час імідазольні сполуки із 4-стирильним замісником **1.122** окиснюються водним розчином калій перманганату до кислот **1.123** [25].



Аналогічний варіант окиснення був використаний також для синтезу 4(5)-нітро-1-метилімідазол-5(4)-карбонових кислот **1.124** та **1.125** [23, 24].

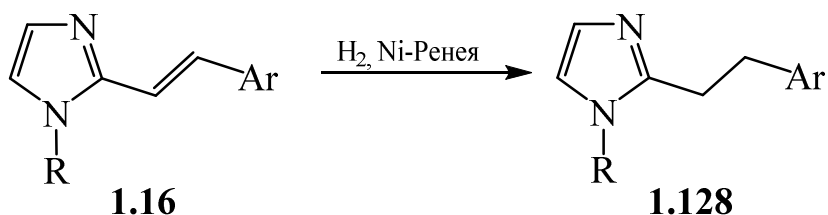


Озоноліз ізомерної суміші стирилімідазолів **1.125** та **1.126** із наступним окисненням утворених озонідів надмурашиноюю кислотою дає карбонові кислоти **1.127** [82, 27].



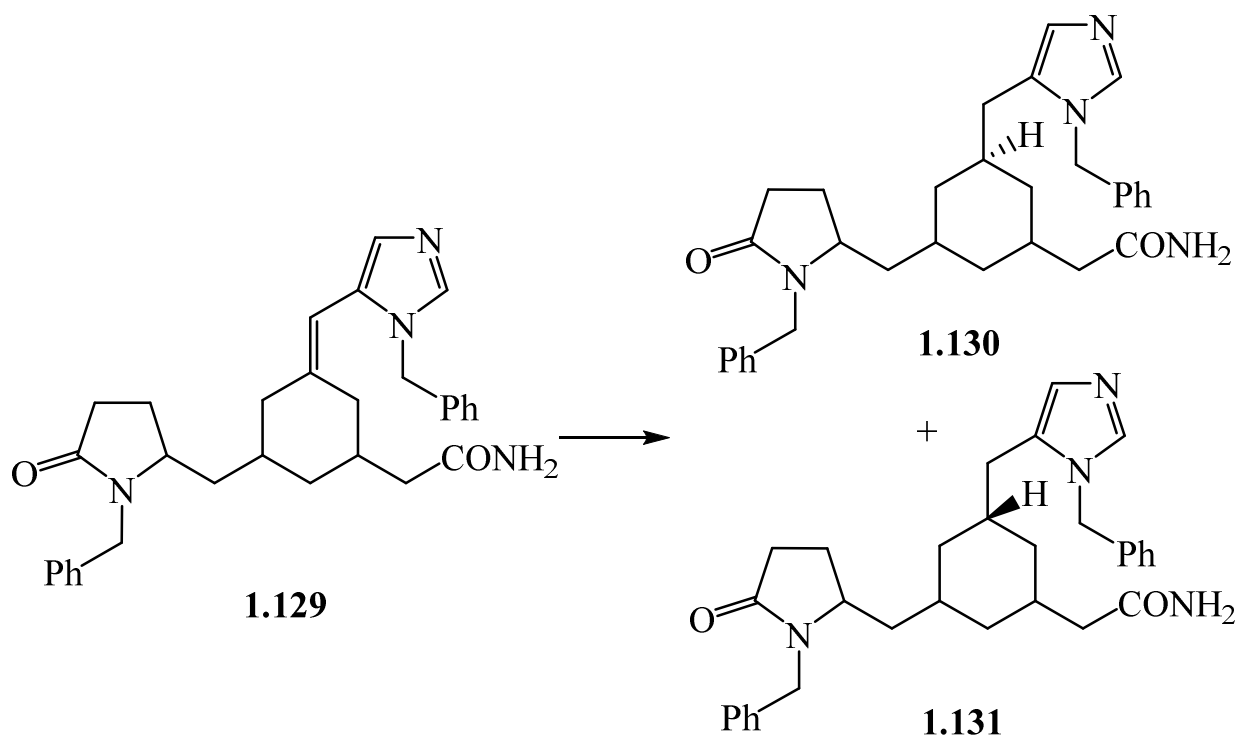
1.2.3. Реакції відновлення алкенілімідазолів

Відновлення 2-стирилімідазолу **1.16** на каталізаторі Ні-Ренея приводить до 2-(2-арилетил)імідазолів **1.128** [18].

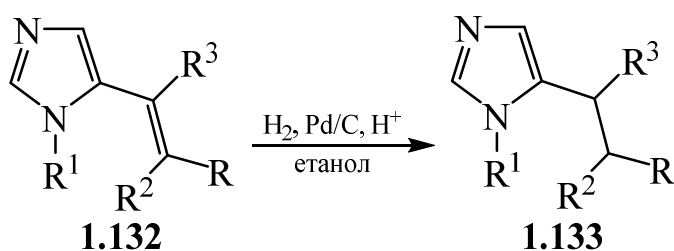


R = H, Me

Доволі поширеним методом відновлення подвійного зв'язку є гідрування воднем на паладієвому, платиновому або Ні-Ренея каталізаторах. Встановлено, що гідрування 5-алкенілімідазолу **1.129** дає різні співвідношення *цис*- **1.130** і *транс*- **1.131** ізомерів в залежності від природи каталізатора [15]. Так, при використанні 10%-ного Pd/C співвідношення *цис*-/*транс*-ізомерів становить 2:8, а Ні-Ренея – 9:1.



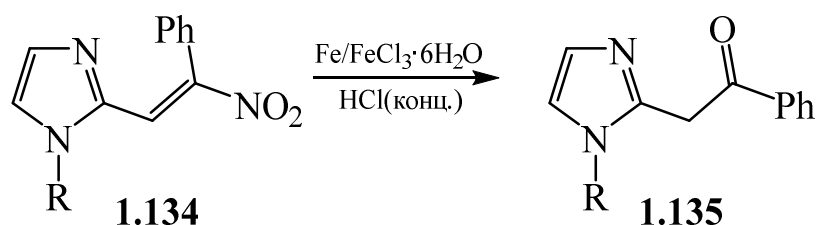
Гідрування 1-(4-метилбензил)-5-проп-1-еніл-1*H*-імідазолу **1.132**, каталізоване Pd/C, дозволяє отримувати відновлений продукт **1.133** із виходом 80% [66, 46].



R – різні структурні фрагменти; R¹ = H, CH₂Ph, CH₂C₆H₄CH₃; R², R³ = H, Ar

Процес каталітичного гідрування різноманітних похідних алкенілімідазолів знайшов широке застосування при цільовому отриманні сполук із фармакологічними властивостями [83, 54, 42, 61].

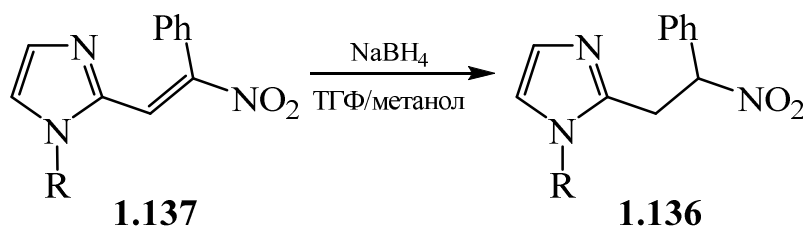
Імідазолілінітроетени **1.134** вдається відновити із високими виходами до кетопохідних **1.135** при дії хлориду заліза, великого надлишку залізних ошурків і концентрованої хлоридної кислоти [84].



R = Bn, Me, H

Відновлення кон'югованих нітроалкенів можна розглядати зручним шляхом отримання функціоналізованих нітроалканів. Для цієї цілі зазвичай використовують натрію борогідрид, натрію ціаноборогідрид, комплексні гідриди металів та каталітичне гідрування.

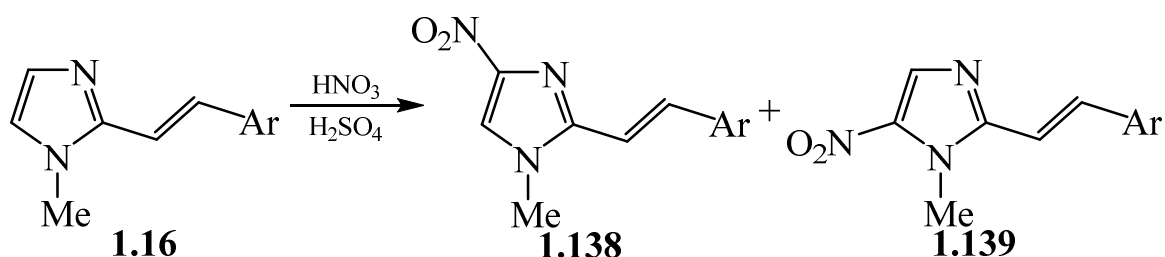
Так, нітроетилімідазоли **1.136** були отримані із нітроалкенів **1.137** при використанні NaBH_4 у суміші метанол-ТГФ [85].



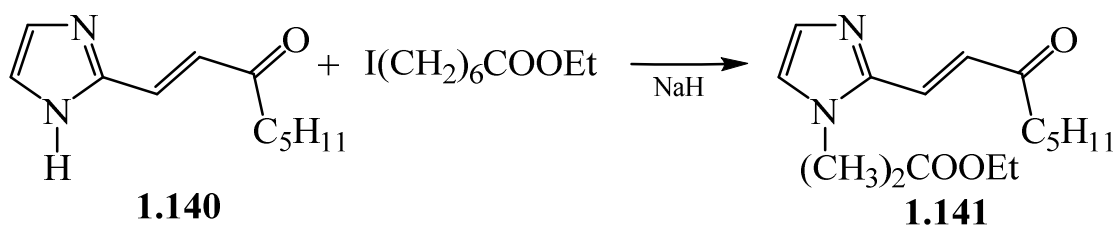
R = Bn, Me, H

1.2.4. Інші властивості алкенілімідазолів

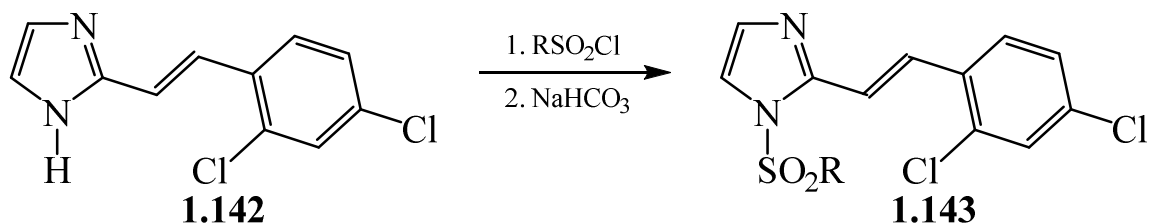
Нітрування 2-алкенілімідазолів **1.16** киплячою нітруючою сумішшю впродовж 3 год дає суміш ізомерних сполук **1.138** та **1.139** [18].



N-H-Алкілування імідазолівнілкетону **1.140** етиловим естером 7-йодогептанової кислоти проводять в абсолютному ДМФА при наявності NaN при температурі 70-80 °C впродовж 2.5 год [57].

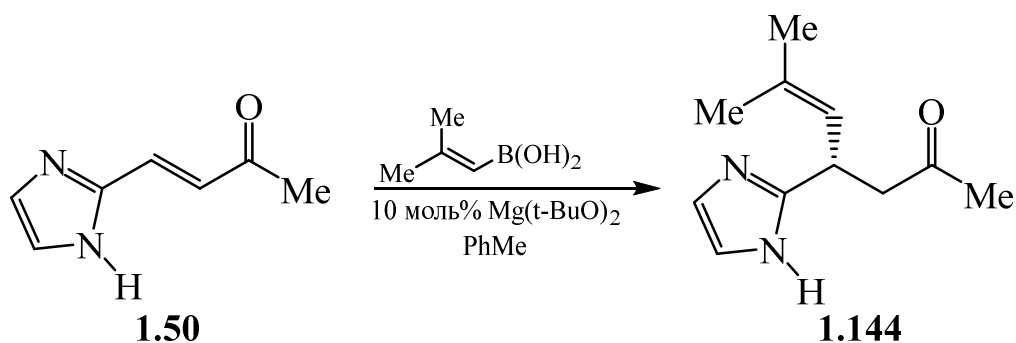


Взаємодія 1-метил-2-[2-(2,4-дихлорофеніл)етеніл]імідазолу **1.142** із метан(бензен)сульфонілхлоридом в ацетоні в присутності натрій гідрокарбонату приводить до відповідних 1-сульфоніл імідазолів **1.143** [18].

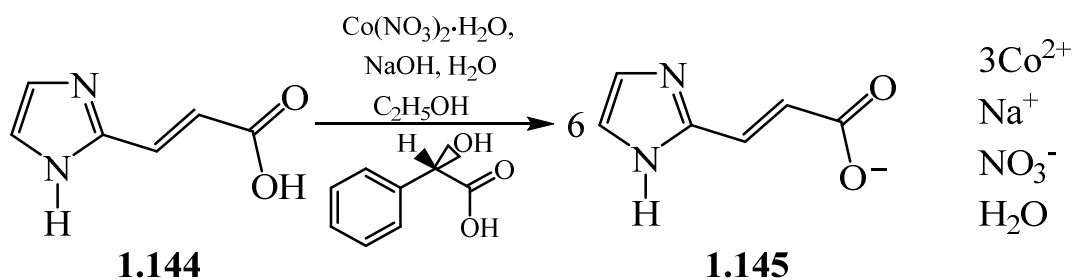


R = Me, Ph

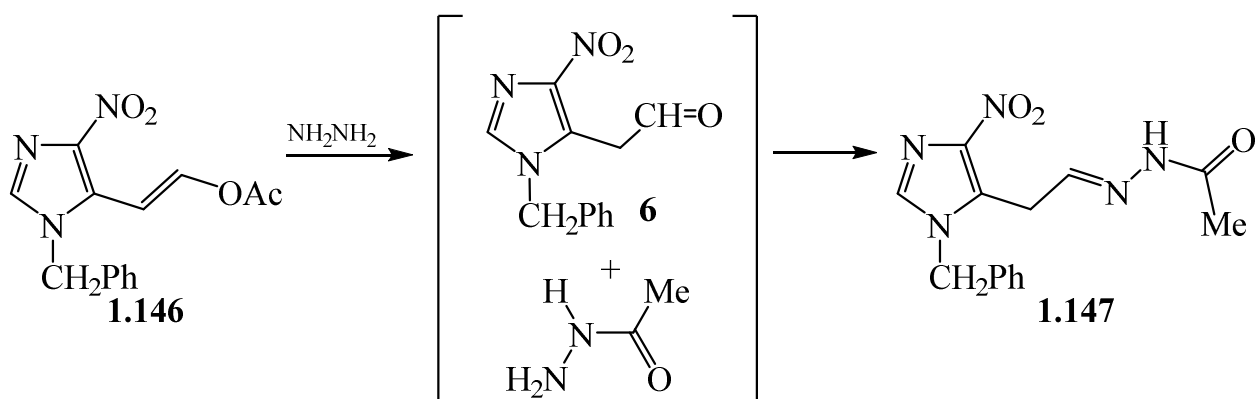
2-Кетовінілімідазоли із вільною NH групою **1.50** в каталітичних умовах стереоселективно приєднують алкенілборонові кислоти із утворенням похідних **1.144** [86].



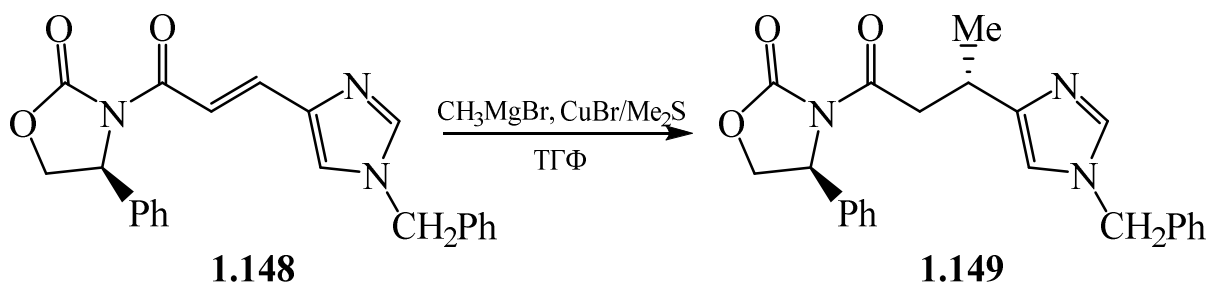
При взаємодії імідазол-4-акрилової кислоти **1.144** з кобальт(III) нітратом в присутності води та NaOH в етанолі при нагріванні в автоклаві утворюється рацематна суміш кристалів (+)-[NaCo₃(IA)₆](NO₃)·H₂O (1Δ) і (-)-[NaCo₃(IA)₆](NO₃)·H₂O (1 Δ). Присутність оптично активного каталізатора дає можливість отримувати оптично активні антиподи (-)[87].



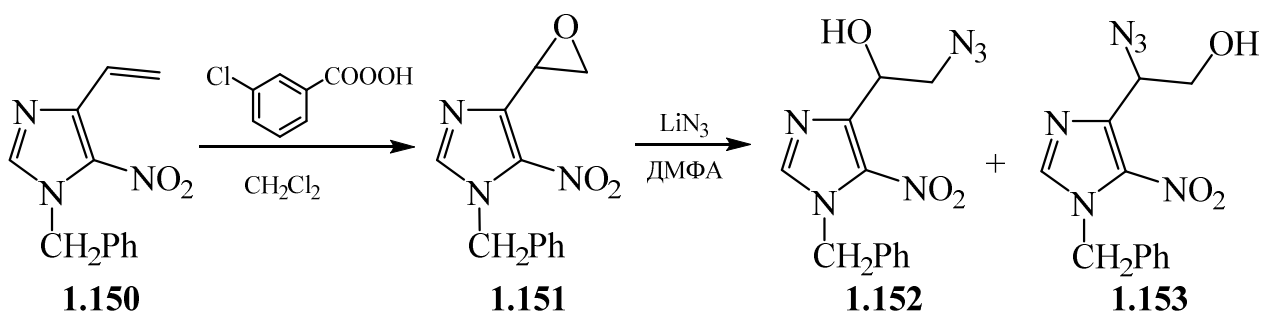
Вінілімідазол **1.146** реагує з еквівалентною кількістю гідразину із утворенням ацетилгідразону **1.147**. Реакція перебігає через стадію деацильовання проміжного імідазоліацетальдегіду та ацетогідразиду, які в подальшому конденсуються до цільового продукту [32, 36, 33].



Діастереоселективним приєднанням MeMgBr до похідної уроканінової кислоти **1.148** в присутності CuBr отриманий її гідрований аналог **1.149** [88].



Епоксидування 4-вінілімідазолу **1.150** *m*-хлоронадбензойною кислотою [81], приводить до епоксиду **1.151** практично з кількісним виходом. Подальша взаємодія при кімнатній температурі із літій азидом в ДМФА дає із невисоким виходом суміш ізомерів **1.152** та **1.153** у співвідношенні 1: 3.



* * *

Проаналізований та систематизований матеріал засвідчує виражений синтетичний потенціал алкенілзаміщених імідазолів, особливо тих їх представників, які містять додаткові функціональні групи як в імідазольному ядрі, так і біля подвійного зв'язку. В цьому контексті вкрай важливим як у хімічному, так і біологічному аспектах є раніше невідомі поліфункціональні імідазоли із атомами хлору у положенні 4 та активованим акцепторним замісником – алкенільним фрагментом у положенні 5 циклу. Розроблення методів їх одержання, з'ясування синтетичних можливостей подвійного зв'язку в таких типах сполук, вивчення структурних особливостей біологічної дії отриманих речовин стало предметом наступних розділів дисертаційного дослідження.

РОЗДІЛ 2.

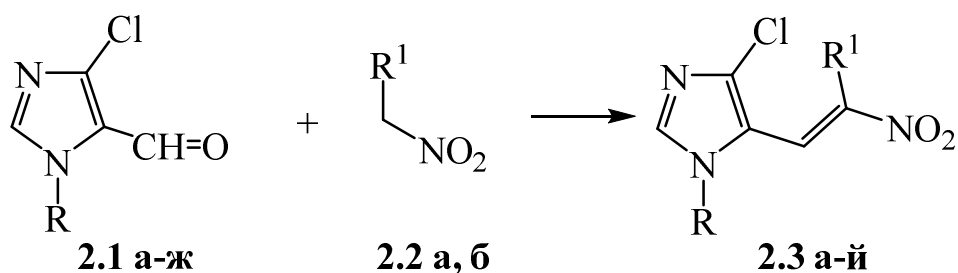
Методи синтезу та хімічні перетворення алкенілфункціоналізованих 4-хлоро-1*H*-імідазолів

Сучасні дослідження в області спрямованого синтезу біоактивних речовин довели перспективність створення нових лікарських засобів шляхом модифікації імідазольного циклу фармакологічно активними функціональними групами, що досить часто приводить до сполук із нетиповими для класичних похідних імідазолу фармакологічними властивостями, зокрема, із вираженою противірусною, протираковою, протитуберкульозною та анальгетичною активністю [89, 90]. В той же час, зважаючи на те, що значна кількість функціоналізованих похідних імідазолу виявляє протимікробну та протигрибкову дію, саме цей напрямок залишається пріоритетним для спрямованого конструювання їх нових біоактивних представників.

2.1. Синтез 5-(2-нітроалкеніл)-4-хлоро-1*H*-імідазолів

Раніше автори [31] описали використання 5-форміліпіразолів для отримання 5-(2-нітровініл)імідазолів, які зарекомендували себе перспективними протигрибковими засобами. Нещодавно проведені дослідження показали, що 4-хлоро-5-формілімідазоли [91-93], завдяки синтетичному потенціалу альдегідної групи, можуть виступати ключовими об'єктами для побудови нових типів імідазоловмісних сполук із широким спектром терапевтичної дії. В силу цього видавалось обґрунтованим та доцільним здійснити функціоналізацію положення 5 імідазольного циклу 2-нітроалкенільним фрагментом. З цією метою 4-хлоро-5-формілімідазоли **2.1 а-ж** були введені у конденсацію із нітроалканами **2.2 а, б**.

Встановлено, що 4 год кип'ятіння альдегідів **2.1 а-ж** із нітрометаном **2.2 а** або нітроетаном **2.2 б** в присутності безводного ацетату амонію приводить до 1-заміщених 4-хлоро-5-(2-нітровініл)імідазолів **2.3 а-й** із виходами 71-83 % (табл. 2.1).



2.1, R = Me (a), Ph (б), 2-ClC₆H₄ (в), 2-MeC₆H₄ (г), 3-MeC₆H₄ (д), 4-FC₆H₄ (е), 4-ClC₆H₄ (є), 4-MeC₆H₄ (ж);

2.2, R¹ = H (a), Me (б);

2.3, R¹ = H, R = Me (a), Ph (б), 2-ClC₆H₄ (в), 2-MeC₆H₄ (г), 3-MeC₆H₄ (д), 4-FC₆H₄ (е), 4-ClC₆H₄ (є), 4-MeC₆H₄ (ж); R¹ = Me, R = Ph (з), 2-ClC₆H₄ (и), 2-MeC₆H₄ (і), 4-FC₆H₄ (ї), 4-MeC₆H₄ (й)

Таблиця 2.1

Виходи, температури топлення, мас-спектри та результати елементного аналізу 1-метил(арил)-4-хлоро-5-(2-нітровініл)імідазолів **2.3 а-й**

Сполука	Вихід, %	Т.топл., °C	[M+1] ⁺	Знайдено, %			Формула	Вирахувано, %		
				C	H	N		C	H	N
2.3 а	71	165-167	188	38.39	3.20	22.43	C ₆ H ₆ ClN ₃ O ₂	38.42	3.22	22.40
2.3 б	80	152-154	250	53.12	3.25	16.72	C ₁₁ H ₈ ClN ₃ O ₂	52.92	3.23	16.83
2.3 в	75	162-164	285	46.42	2.55	14.72	C ₁₁ H ₇ Cl ₂ N ₃ O ₂	46.51	2.48	14.79
2.3 г	76	148-150	264	54.84	3.91	16.06	C ₁₂ H ₁₀ ClN ₃ O ₂	54.66	3.82	15.94
2.3 д	76	140-142	264	54.80	3.90	16.01	C ₁₂ H ₁₀ ClN ₃ O ₂	54.66	3.82	15.94
2.3 е	76	155-157	268	49.32	2.65	15.72	C ₁₁ H ₇ ClFN ₃ O ₂	49.36	2.64	15.70
2.3 є	78	172-174	285	46.42	2.58	14.72	C ₁₁ H ₇ Cl ₂ N ₃ O ₂	46.51	2.48	14.79
2.3 ж	81	144-146	264	54.63	3.81	15.96	C ₁₂ H ₁₀ ClN ₃ O ₂	54.66	3.82	15.94
2.3 з	78	115-117	264	54.60	3.80	15.98	C ₁₂ H ₁₀ ClN ₃ O ₂	54.66	3.82	15.94
2.3 и	73	152-154	299	48.42	2.95	14.22	C ₁₂ H ₉ Cl ₂ N ₃ O ₂	48.35	3.04	14.09
2.3 і	70	158-160	278	56.34	4.31	15.06	C ₁₃ H ₁₂ ClN ₃ O ₂	56.23	4.36	15.13
2.3 ї	77	110-112	282	51.10	3.24	14.93	C ₁₂ H ₉ ClFN ₃ O ₂	51.17	3.22	14.92
2.3 й	83	107-109	278	56.19	4.33	15.11	C ₁₃ H ₁₃ ClN ₃ O ₂	56.23	4.36	15.13

Структура синтезованих речовин підтверджується результатами вимірів їх ІЧ спектрів із характерними смугами валентних симетричних коливань зв'язку C=C при 1635-1645 см⁻¹, а також ЯМР ¹H та ЯМР ¹³C спектрів (табл.2.2). При цьому в спектрах ЯМР ¹H сполук **2.3 б-й**, які містять арильні замісники в

положенні 1 циклу, сигнали вінільних протонів попадають в область поглинання арильних протонів, натомість, для сполуки **2.3 а** (R = Me) їх вдається відносно легко ідентифікувати у вигляді двох дублетів при 7.87 та 7.93 м.ч. із КССВ 15.5 Гц, що свідчить про *транс*-конфігурацію молекули.

Таблиця 2.2

ГЧ, ЯМР ^1H та ^{13}C спектри
1-метил(арил)-4-хлоро-5-(2-нітровініл)імідазолів **2.3 а-й**

Сполука	ГЧ спектр, КВг, ν , cm^{-1} C=C	Спектри ЯМР ^1H та ^{13}C , ДМСО- d_6 , δ , м.ч.
2.3 а	1645	^1H : 3.81 с (3H, CH ₃), 7.87 д (1H, H ² C=, <i>J</i> 15.5), 7.93 д (1H, H ¹ C=, <i>J</i> 15.5), 8.02 с (1H, H ² імідазол). ^{13}C : 32.88 (CH ₃), 118.89 (C ⁵), 123.27 (HC ¹ =), 134.17 (C ²), 135.37(C ⁴), 141.90(HC ² =).
2.3 б	1640	^1H : 7.49 д (1H, HC=, <i>J</i> 14.0 Гц), 7.58-7.70 м (6H, 5H _{аром.} +1 HC=), 8.35 с (1H, H ² імідазол). ^{13}C : 119.20 (C ⁵), 122.99 (C ¹ =), 126.31(C ⁴), 129.92, 131.35, 134.29, 135.64 (C _{Ar}), 135.09 (C ²), 141.79 (C ² =).
2.3 в	1635	^1H : 7.29 д (1H, HC=, <i>J</i> 13.2 Гц), 7.52 д (1H, HC=, <i>J</i> 13.2 Гц), 7.66-7.86 м (4H _{аром.}), 8.37 с (1H, H ² імідазол). ^{13}C : 119.48 (C ⁵), 122.39 (C ¹ =), 128.97, 130.26, 130.63, 130.80, 131.58, 132.69 (C _{Ar}), 134.65 (C ²), 135.92 (C ⁴), 142.09 (C ² =).
2.3 г	1645	^1H : 2.03 с (3H, CH ₃), 7.07 д (1H, HC=, <i>J</i> 13.6 Гц), 7.45-7.58 м (5H, 4H _{аром.} +1HC=), 8.30 с (1H, H ² імідазол). ^{13}C : 16.66 (CH ₃), 119.24 (C ⁵), 122.60 (C ¹ =), 127.55, 127.91, 130.78, 131.60, 133.35, 135.22 (C _{Ar}), 134.04 (C ²), 136.30 (C ⁴), 141.92 (C ² =).
2.3 д	1640	^1H : 2.40 с (3H, CH ₃), 7.34-7.63 м (6H, 4H _{аром.} +2HC=), 8.32 с (1H, H ² імідазол). ^{13}C : 17.26 (CH ₃), 120.71 (C ⁵), 123.35 (C ¹ =), 126.78, 127.43, 131.08, 131.82, 133.50, 136.09 (C _{Ar}), 134.53 (C ²), 136.44 (C ⁴), 141.47 (C ² =).
2.3 е	1640	^1H : 7.51-7.72 м (6H, 4H _{аром.} + 2HC=), 8.33 с (1H, H ² імідазол). ^{13}C : 116.79 д (C _{Ar-F} , ² <i>J</i> _{C-F} 15.1 Гц), 119.43 (C ⁵), 123.01 (C ¹ =), 128.81 д (C _{Ar-F} , ³ <i>J</i> _{C-F} 6.2 Гц), 130.56 (C _{Ar}), 134.91 (C ²), 135.52 (C ⁴), 141.69 (C ² =), 162.50 д (C _{Ar-F} , ¹ <i>J</i> _{C-F} 258.3 Гц)
2.3 є	1640	^1H : 7.55-7.64 м (4H, 2H _{аром.} +2HC=), 7.71 д (2H _{аром.} , <i>J</i> 8.5 Гц), 8.34 с (1H, H ² імідазол). ^{13}C : 119.23 (C ⁵), 123.07 (C ¹ =), 128.27, 129.94, 133.06, 135.18 (C _{Ar}), 134.72 (C ²), 135.53 (C ⁴), 141.43 (C ² =)
2.3 ж	1635	^1H : 2.28 с (3H, CH ₃), 7.12-7.38 м (6H, 4H _{аром.} + 2HC=), 8.26 с (1H, H ² імідазол). ^{13}C : 16.66 (CH ₃), 119.34 (C ¹ =), 120.12 (C ⁵), 124.45, 130.16, 131.31, 132.49 (C _{Ar}), 138.06 (C ⁴), 140.64 (C ²), 147.69 (C ² =).
2.3 з	1645	^1H : 2.18 с (3H, CH ₃), 7.49-7.61 м (6H, 5H _{аром.} + H ² C=), 8.29 с (1H, H ² імідазол). ^{13}C : 15.78 (CH ₃), 16.97 (CH ₃), 119.52 (C ⁵), 121.85 (C ¹ =), 127.95, 129.73, 130.44, 130.90, 131.81, 132.47 (C _{Ar}), 134.61 (C ²), 135.76 (C ⁴), 142.35 (C ² =).

2.3 и	–	^1H : 2.20 с (3H, CH ₃), 7.33 с (1H, HC=), 7.58-7.79 м (4H _{аром.}), 8.24 с (1H, H ² _{імідазол}). ^{13}C : 15.39 (CH ₃), 119.93 (C ⁵), 122.56 (C ¹ =), 128.48, 130.41, 130.75, 130.97, 131.48, 132.74 (C _{Ar}), 134.22 (C ²), 135.60 (C ⁴), 141.85 (C ² =).
2.3 і	–	^1H : 2.04 с (3H, CH ₃), 2.22 с (3H, CH ₃), 7.29 с (1H, HC=), 7.41-7.54 м (4H _{аром.}), 8.18 с (1H, H ² _{імідазол}). ^{13}C : 15.35 (CH ₃), 16.85 (CH ₃), 118.71 (C ¹ =), 120.65 (C ⁵), 127.02, 127.84, 129.91, 130.62, 131.19, 133.94 (C _{Ar}), 134.74 (C ⁴), 140.14 (C ²), 148.53 (C ² =).
2.3 ї	1640	^1H : 2.19 с (3H, CH ₃), 7.40-7.66 м (5H, 4H _{аром.} + H ¹ C=), 8.26 с (1H, H ² _{імідазол}). ^{13}C : 15.21 (CH ₃), 116.57 д (C _{Ar-F} , ² J _{C-F} 18.2 Гц), 119.22 (C ¹ =), 120.14 (C ⁵), 127.13, 131.52 (C _{Ar}), 131.54 (C ⁴), 139.57 (C ²), 148.85 (HC ² =), 161.93 д (C _{Ar-F} , ¹ J _{C-F} 244.6 Гц).
2.3 й	1640	^1H : 2.20 с (3H, CH ₃), 2.38 с (3H, CH ₃), 7.40 с (4H _{аром.}), 7.51 с (1H, H ¹ C=), 8.23 с (1H, H ² _{імідазол}). ^{13}C : 15.20 (CH ₃), 20.27 (CH ₃), 119.30 (C ¹ =), 119.94 (C ⁵), 124.67, 130.04, 131.02, 132.67 (C _{Ar}), 138.88 (C ⁴), 139.32 (C ²), 148.50 (C ² =).

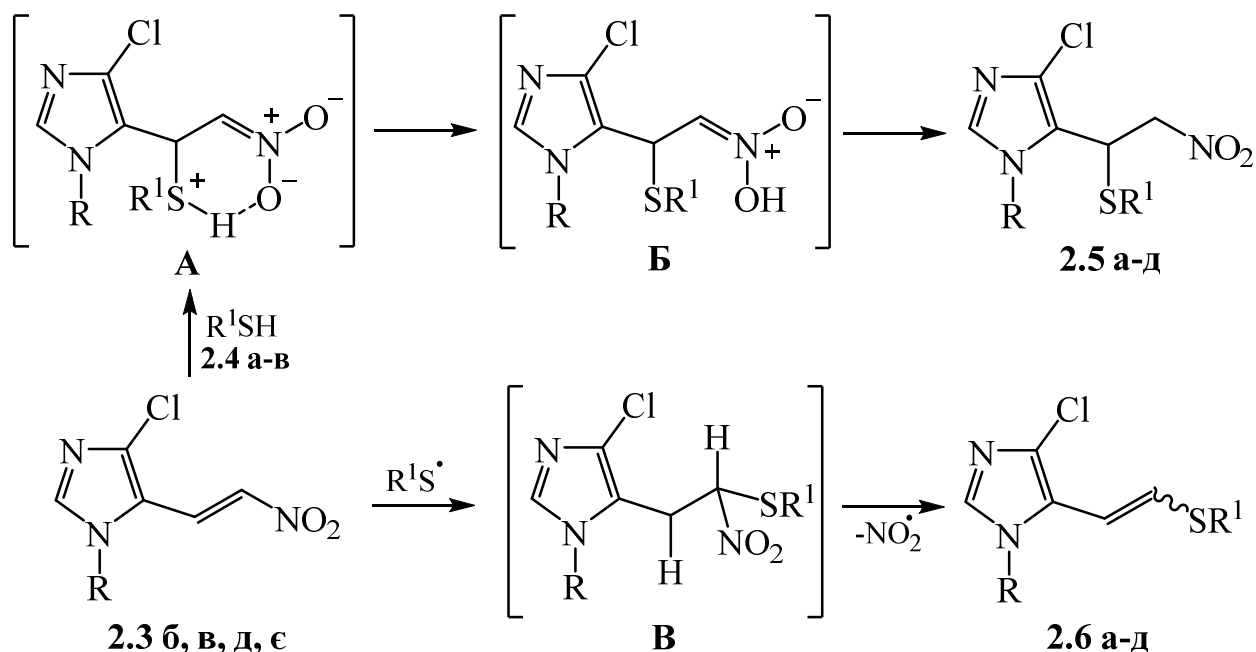
2.2. 5-(2-Нітровініл)-4-хлоро-1H-імідазоли в реакціях приєднання та циклізації із S та N-нуклеофілами

Нітроалкени належать до одного із досить привабливих типів органічних сполук, нітрогрупа яких, завдяки високій електронодефіцитності, часто розглядається як «синтетичний хамелеон» [94], оскільки легко перетворюється в інші функціональні угруповання [95, 96]. Особлива роль нітроалкенів як акцепторів Міхаеля простежується в реакціях спряженого приєднання сірко- і азотовмісних нуклеофільних реагентів, оскільки відповідні продукти □ нітросульфідів та нітроамінів □ є зручними синтетичними блоками для отримання аналогів природних сполук і фармакологічно важливих субстанцій [97, 98]. Зокрема, похідні 2-нітро-1-фенілетилсульфідів є інтермедіатами таких біоактивних сполук як подвійний антагоніст тромбоксину A₂ та лейкотриєну D₄ [99], аналогів природного алкалоїда аматаміду A [100], а також фунгіцидного препарату сулконазолу [1]. Не менш цінними попередниками в синтезі багатьох органічних сполук є 1,2-нітроаміни [101, 102], які можуть бути легко перетворені в 1,2-діаміни [103] або α-амінокислоти [104].

Детальний аналіз літературних джерел засвідчує, що в реакціях приєднання SH- та NH-нуклеofilів до активованого подвійного зв'язку найповніше вивчені β -нітростирени. У ряду їх гетероциклічних аналогів досліджені тільки 1-фурил-2-нітроетен [105] та 1-тієніл-2-нітроетен [106]. Саме тому предметом нашого дослідження стало з'ясування закономірностей приєднання сірко- та азотовмісних нуклеofilів до 5-(2-нітровініл)-4-хлоро-1*H*-імідазолів. При цьому не виключалося, що структурні особливості останніх, зумовлені стерично утрудненим 1-арил-4-хлороімідазольним фрагментом, можуть суттєво впливати на характер їх перетворень.

Установлено, що нітровінілімідазоли **2.3 б, в, д, є** реагують із такими SH-нуклеofilами як бензилтіол **2.4 а**, тіооцтова кислота **2.4 б** та 4-хлоротіофенол **2.4 в** в метанольному розчині за кімнатної температури із утворенням двох типів сполук □ продуктів приєднання за Міхаелем **2.5 а-д** та продуктів заміщення нітрогрупи **2.6 а-д**, вміст яких, за даними хроматомас-спектрометрії, коливається відповідно в межах 88-93% та 7-12%. Кристалізацією з метанолу із отриманої суміші вдається виділити із виходами 67-73% в аналітично чистому вигляді мажорні сполуки **2.5 а-д**. З урахуванням літературних даних [105] логічно допустити, що формування нітросульфідів **2.5 а-д** відбувається за схемою реакції Міхаеля через інтермедіат типу **A** та *аци*-форму **B**. Натомість утворення вінілсульфідів **2.6 а-д** реалізується за рахунок побічного радикального процесу, через інтермедіат типу **B**.

Нітроструктура 1-сульфанілзаміщених 2-нітроетилімідазолів **2.5 а-д** підтверджена їх спектральними характеристиками. Зокрема, у спектрах ЯМР ^1H в ДМСО- d_6 найбільш показовими є триплети α -протонів в діапазоні 4.27-4.71 м.ч. та мультиплети β -метиленових протонів етильного фрагмента в діапазоні 5.13-5.39 м.ч. У випадку сполуки **2.5 в** загальмоване обертання 2-хлорофенільного замісника в положенні 1 імідазольного циклу спричиняє появу атропоізомерії, внаслідок чого у спектрі ЯМР ^1H спостерігається подвоєння всіх сигналів.



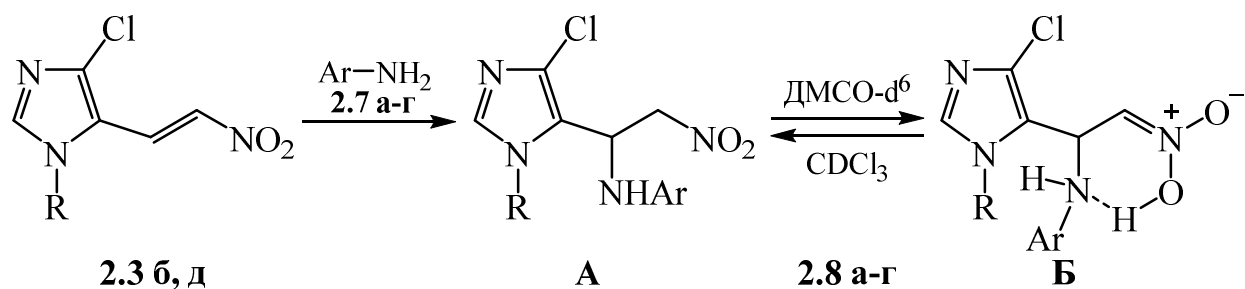
2.3, R = Ph (б), 2-ClC₆H₄ (в), 3-MeC₆H₄ (д), 4-ClC₆H₄ (е);

2.4, R¹ = CH₂Ph (а), CH₂C(O)OH (б), 4-ClC₆H₄ (в);

2.5, **2.6**, R = Ph, R¹ = CH₂C(O)OH (а), 4-ClC₆H₄ (б); R = 2-ClC₆H₄, R¹ = 4-ClC₆H₄ (в);
R = 3-MeC₆H₄, R¹ = CH₂C(O)OH (г); R = 4-ClC₆H₄, R¹ = Ph CH₂ (д)

На відміну від тіолів, реакція нітровінілімідазолів із амінами виявилась вкрай чутливою до природи останніх. На прикладах нітроетенів **2.3 б, д** показано, що вони не реагують із первинними та вторинними аліфатичними амінами, однак в розчині метанолу схильні до взаємодії із більш нуклеофільними анілінами **2.7 а-г**. У результаті із виходами 58-67 % виділені продукти приєднання **2.8 а-г**. Детальний аналіз їх ЯМР ¹H спектрів показав, що у малополярному CDCl₃ і для них типова 5-(1-ариламіно-2-нітро)етанова структура (форма **A**), яка характеризується триплетом α-метинових протонів при 5.04-5.18 м.ч. і мультиплетами β-метиленових протонів при 4.69-4.96 м.ч. Водночас у високополярному ДМСО-d₆ спектральна картина значно ускладнюється появою в інтервалі 6.03-6.60 м.ч. двох додаткових дублетних сигналів, які за інтенсивністю в 1,5-2 рази перевищують сигнали α- та β-протонів етильного фрагмента і віднесені нами до протонів таутомерних *аци*-нітросполук (форма **Б**). Явище нітро-*аци*-нітротатуомерії в ряду досліджуваних сполук найвірогідніше зумовлено впливом у розчині ДМСО-d₆ β-

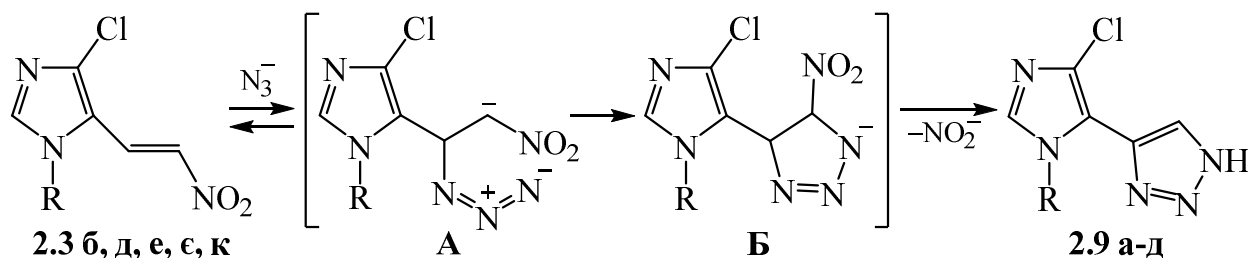
ариламіногрупи, яка каталізує процес депротонування, а також внутрішньомолекулярно стабілізує *аци*-форму.



2.7, Ar = 3-MeOC₆H₄(а), 4-BrC₆H₄(б), 4-MeC₆H₄(в), 4-MeOC₆H₄(г);

2.8, R = Ph, Ar = 3-MeOC₆H₄(а), 4-BrC₆H₄(б), 4-MeC₆H₄(в), R = 3-MeC₆H₄, Ar = 4-MeOC₆H₄(г)

Реакція α -імідазоліл- β -нітроетенів **2.3 б, д, е, є, к** із таким висококонуклеофільним реагентом як азид натрію в розчині диметилсульфоксиду при 60°C перебігає в некаталітичних умовах за схемою 1,3-диполярного циклоприєднання і приводить із виходами 87-94 % до імідазолілтриазолів **2.9 а-д**, які є новими представниками 1,2,3-триазольних систем, що відзначаються широким діапазоном застосування у медичній хімії та хімії матеріалів [107. 108].



2.3, R = 4-FC₆H₄(е), 1-C₁₀H₇(к);

2.9, R = Ph(а), 3-MeC₆H₄(б), 4-ClC₆H₄(в), 4-FC₆H₄(г), 1-C₁₀H₇(д)

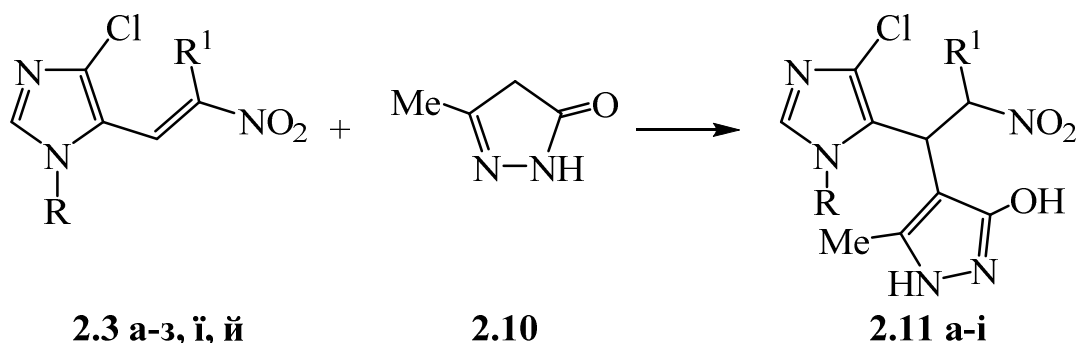
З урахуванням результатів праць [109, 110] можна достовірно стверджувати, що така взаємодія здійснюється як приєднання азид-аніона до активованого подвійного зв'язку з утворенням аніонного інтермедіата **А**, циклізація якого через інтермедіат **Б** та елімінування нітрит-аніона приводить до цільових продуктів **2.9**. Принагідно зазначимо, що, на відміну від нітростиренів [111] ця реакція не супроводжується утворенням побічних триімідазолілбензолів.

2.3. Взаємодія 5-(2-нітровініл)-4-хлоро-1*H*-імідазолів із 3-метил-2-піразолін-5-оном

5-(2-Нітроалкеніл)-4-хлороімідазоли **2.3 а-й** належать до типових акцепторів реакції Міхаеля з метиленактивними сполуками, одним з важливих представників яких є 3-метил-2-піразолін-5-он. Вказана сполука відноситься до добре відомого типу біоактивних гетероциклічних систем [112] і раніше вже ефективно використовувалася в реакції Міхаеля з нітроалкенами [113]. Незважаючи на можливість її існування у вигляді декількох таутомерних форм, її взаємодія з активованими алкенами, як правило, перебігає по найбільш нуклеофільному атому C^4 і приводить до похідних гідроксипіразольної структури [114].

Нами виявлено, що 3-метил-2-піразолін-5-он **2.10** регіоселективно реагує з нітроалкенами **2.3 а-з, і, й** при 3 год кип'ятінні у воді з утворенням продуктів приєднання по $C=C$ зв'язку – 4-[1-(1-алкіл(арил)-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)-2-нітроалкіл]-5-метил-1*H*-піразол-3-олів **2.11 а-і** з виходами 87-93% (табл. 2.3).

Будову продуктів Міхаеля **2.11 а-і** встановлено на основі аналізу їх спектральних характеристик, на які істотно впливають замісники R і R^1 . Так, в спектрах ЯМР 1H (табл. 2.4) нітровінільний фрагмент сполук **2.11 а, б, д-ж** прописується триплетом метинового протона в діапазоні 4.30-4.77 м.ч і мультиплетом метиленових протонів в діапазоні 5.07-5.29 м.ч. В їх спектрах ЯМР ^{13}C (табл. 2.4) сигнали, відповідних метинових груп проявляються при 28.37-29.30 м.ч., а метиленової групи - при 74.55-75.18 м.ч. Більш складними спектральними картинами характеризуються сполуки **2.11 в, г**, що містять в положенні 1 імідазольного циклу просторово утруднені ароматичні замісники, або сполуки **2.11 з-і** із екзоциклічною нітропропільною групою ($R = Me$).



2.11, R¹ = H, R = Me (а), Ph (б), 2-ClC₆H₄ (в), 2-MeC₆H₄ (г), 3-MeC₆H₄ (д), 4-FC₆H₄ (е), 4-ClC₆H₄ (є), 4-MeC₆H₄ (ж); R¹ = Me, R = Ph (з), 4-FC₆H₄ (и), 4-MeC₆H₄ (і)

Таблиця 2.3

Виходи, температури топлення, мас-спектри та результати елементного аналізу 4-[1-(1-алкіл(арил)-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)-2-нітроалкіл]-5-метил-1*H*-піразол-3-олів **2.11 а-і**

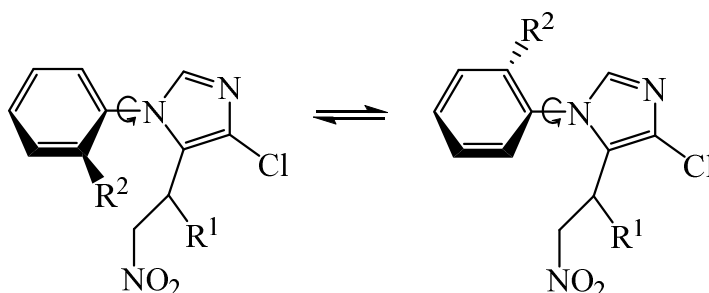
Сполука	Вихід, %	Т.топл., °С	[M+1] ⁺	Знайдено, %			Формула	Вирахувано, %		
				С	Н	N		С	Н	N
2.11 а	87	238-240	286	42.00	4.22	24.54	C ₁₀ H ₁₂ ClN ₅ O ₃	42.04	4.23	24.51
2.11 б	90	242-244	348	51.73	4.14	20.18	C ₁₅ H ₁₄ ClN ₅ O ₃	51.81	4.06	20.14
2.11 в	91	246-248	383	47.23	3.34	18.18	C ₁₅ H ₁₃ Cl ₂ N ₅ O ₃	47.14	3.43	18.23
2.11 г	91	238-240	362	53.17	4.44	19.28	C ₁₆ H ₁₆ ClN ₅ O ₃	53.12	4.46	19.36
2.11 д	91	235-237	362	53.07	4.44	19.42	C ₁₆ H ₁₆ ClN ₅ O ₃	53.12	4.46	19.36
2.11 е	93	248-250	366	49.23	3.54	19.18	C ₁₅ H ₁₃ ClFN ₅ O ₃	49.26	3.58	19.15
2.11 є	92	>250	383	47.23	3.54	18.38	C ₁₅ H ₁₃ Cl ₂ N ₅ O ₃	47.14	3.43	18.32
2.11 ж	93	238-240	362	53.09	4.48	19.35	C ₁₆ H ₁₆ ClN ₅ O ₃	53.12	4.46	19.36
2.11 з	91	247-249	362	53.09	4.48	19.35	C ₁₆ H ₁₆ ClN ₅ O ₃	53.12	4.46	19.36
2.11 и	90	232-234	380	50.63	3.94	18.42	C ₁₆ H ₁₅ ClFN ₅ O ₃	50.60	3.98	18.44
2.11 і	95	243-245	376	54.30	4.80	18.60	C ₁₇ H ₁₈ ClN ₅ O ₃	54.33	4.83	18.63

ЯМР ^1H та ^{13}C спектри
1-алкіл(арил)-4-хлоро-5-(2-нітровініл)імідазолів **2.11 а-і**

Сполука	Спектри ЯМР ^1H та ^{13}C , ДМСО- d_6 , δ , м.ч.
2.11 а	^1H : 1.91 с (3H, CH ₃), 1.97 с (3H, CH ₃), 4.77 т (1H, CH, J 8.0 Гц), 5.22-5.26 м (2H, CH ₂), 7.52 с (1H, H ² імідазол), 11.13 ш.с. (2H, OH+NH). ^{13}C : 9.17 (CH ₃), 21.17 (CH ₃), 28.52 (CH), 74.95 (CH ₂), 95.87 (C ⁴ піразол), 123.59 (C ⁵ імідазол), 125.52 (C ⁴ імідазол), 136.60 (C ² імідазол), 137.48 (C ³ піразол), 150.04 (C ⁵ піразол).
2.11 б	^1H : 1.45 с (3H, CH ₃), 4.57 т (1H, CH, J 8.8 Гц), 5.17-5.34 м (2H, CH ₂), 7.29-7.57 м (5H _{аром.}), 7.75 с (1H, H ² імідазол), 10.63 ш.с. (2H, OH+NH). ^{13}C : 9.13 (CH ₃), 28.55 (CH), 74.62 (CH ₂), 95.84 (C ⁴ піразол), 123.97 (C ⁵ імідазол), 126.61, 126.80, 129.38, 129.66 (C _{Ar}), 136.45 (C ⁴ імідазол), 135.21 (C ² імідазол), 137.04 (C ³ піразол), 159.13 (C ⁵ піразол).
2.11 в	^1H : 1.43 с, 1.48 с (3H, CH ₃), 4.39 т, 4.47 т (1H, CH, J 7.8 Гц), 5.11-5.24 м (2H, CH ₂), 7.18-7.73 м (5H, 4H _{аром.} + H ² імідазол), 10.71 ш.с. (2H, OH+NH). ^{13}C : 8.74, 8.94 (CH ₃), 28.68, 29.30 (CH), 74.75, 75.18 (CH ₂), 95.20, 95.59 (C ⁴ піразол), 123.76, 124.19 (C ⁵ імідазол), 125.91, 126.31, 128.20, 128.31, 130.21, 130.40, 131.55, 131.63, 132.17, 132.29, 136.87, 136.99 (C _{Ar}), 132.49, 132.57 (C ⁴ імідазол), 131.95, 132.06 (C ² імідазол), 137.88, 138.01 (C ³ піразол), 159.01 159.35 (C ⁵ піразол).
2.11 г	^1H : 1.43 с, 1.52 с (3H, CH ₃), 1.91 с (3H, CH ₃), 4.30 т, 4.41 т (1H, CH, J 8.0 Гц), 5.10-5.28 м (2H, CH ₂), 6.86-7.64 м (5H, 4H _{аром.} + H ² імідазол), 10.77 ш.с. (2H, OH+NH). ^{13}C : 8.20, 8.98 (CH ₃), 16.03, 16.37 (CH ₃), 28.77, 29.30 (CH), 74.97, 75.05 (CH ₂), 95.64, 95.74 (C ⁴ піразол), 123.42, 123.66 (C ⁵ імідазол), 125.46, 126.29, 128.17, 128.24, 129.90, 130.02, 131.00, 131.13, 132.17, 132.29, 136.87, 136.99 (C _{Ar}), 132.49, 132.57 (C ⁴ імідазол), 131.95, 132.06 (C ² імідазол), 137.21, 137.83 (C ³ піразол), 159.01 159.35 (C ⁵ піразол).
2.11 д	^1H : 1.48 с (3H, CH ₃), 2.33 с, (3H, CH ₃), 4.55 т (1H, CH, J 8.0 Гц), 5.13-5.32 м (2H, CH ₂), 7.03-7.44 м (4H _{аром.}), 7.71 с (1H, H ² імідазол), 10.93 ш.с. (2H, OH+NH). ^{13}C : 9.15 (CH ₃), 20.74 (CH ₃), 28.89 (CH), 74.68 (CH ₂), 95.93 (C ⁴ піразол), 123.91 (C ⁵ імідазол), 126.55, 123.53, 129.26, 129.78, 139.38, 139.58 (C _{Ar}), 135.08 (C ⁴ імідазол), 136.33 (C ² імідазол), 137.04 (C ³ піразол), 159.11 (C ⁵ піразол).
2.11 е	^1H : 1.56 с (3H, CH ₃), 4.57 т (1H, CH, J 8.0 Гц), 5.16-5.24 м (2H, CH ₂), 7.31-7.40 м (4H _{аром.}), 7.37 с (1H, H ² імідазол), 10.43 ш.с. (2H, OH+NH). ^{13}C : 9.29 (CH ₃), 28.84 (CH), 74.68 (CH ₂), 95.73 (C ⁴ піразол), 116.50 д (C _{Ar-F} , 2J 22.5 Гц), 124.20 (C ⁵ імідазол), 126.51, 129.11 (C _{Ar}), 131.54 (C ⁴ імідазол), 136.97 (C ² імідазол), 136.97 (C ³ піразол), 162.21 (C _{Ar-F} , 1J 248.4 Гц), 159.02 (C ⁵ піразол).
2.11 є	^1H : 1.55 с (3H, CH ₃), 4.57 т (1H, CH, J 7.4 Гц), 5.07-5.29 м (2H, CH ₂), 7.30 д (2H _{аром.} , J 7.6 Гц), 7.61 д (2H _{аром.} , J 7.6 Гц), 7.75 с (1H, H ² імідазол), 10.95 ш.с. (2H, OH+NH). ^{13}C : 9.31 (CH ₃), 28.84 (CH), 74.64 (CH ₂), 95.72 (C ⁴ піразол), 124.09 (C ⁵ імідазол), 126.71, 128.65, 129.62 134.05 (C _{Ar}), 134.12 (C ⁴ імідазол), 136.62 (C ² імідазол), 136.93 (C ³ піразол), 159.04 (C ⁵ піразол).
2.11 ж	^1H : 1.48 с (3H, CH ₃), 2.38 с (3H, CH ₃), 4.56 т (1H, CH, J 7.8 Гц), 5.17-5.23 м (2H, CH ₂), 7.16 д (2H _{аром.} , J 7.5 Гц), 7.35 д (2H _{аром.} , J 7.5 Гц), 7.70 с (1H, H ² імідазол), 10.45 ш.с. (2H, OH+NH). ^{13}C : 8.89 (CH ₃), 20.2 (CH ₃), 28.37 (CH), 74.55 (CH ₂), 95.77 (C ⁴ піразол), 123.76 (C ⁵ імідазол), 126.47, 129.90, 136.96, 139.12 (C _{Ar}), 132.64 (C ⁴ імідазол), 136.42 (C ² імідазол), 137.25 (C ³ піразол), 159.06 (C ⁵ піразол).

2.11 з	^1H : 1.20 с, 1.48 с (3H, CH ₃), 1.37 д, 1.63 д (3H, CH ₃ , J 6.6 Гц), 4.26 д, 4.30 д (1H, CH, J 7.6 Гц), 5.71-5.78 м (1H, CH), 7.22 д, 7.30 д (2H _{аром.} , J 7.8), 7.57-7.62 м (3H _{аром.}), 7.66 д, 7.33 д (1H, H ² _{імідазол}), 11.13 ш. с (2H, OH+NH). ^{13}C : 8.57, 9.11 (CH ₃), 18.52, 18.88 (CH ₃), 34.77, 35.07 (CH), 82.19, 82.84 д (CH), 95.83, 96.33 (C ⁴ _{піразол}), 123.59, 124.50 (C ⁵ _{імідазол}), 125.21, 124.86, 126.66, 127.01, 130.36, 130.73, 138.82, 139.44 (C _{Ar}), 132.18 (C ⁴ _{імідазол}), 136.47, 136.65 (C ² _{імідазол}), 138.83, 139.02 (C ³ _{піразол}), 159.07, 159.25 (C ⁵ _{піразол}).
2.11 и	^1H : 1.37 с, 1.64 с (3H, CH ₃), 1.41 д, 1.59 д (3H, CH ₃ , J 6.4°Гц), 4.25 д, 4.31 д (1H, CH, J 7.6), 5.64-5.73 м (1H, CH), 7.22-7.41 м (4H _{аром.}), 7.65 с, 7.72 с (1H, H ² _{імідазол}), 10.99 ш. с (2H, OH+NH). ^{13}C : 8.53, 9.33 (CH ₃), 19.07, 19.23 (CH ₃), 35.12, 35.15 (CH), 82.16, 82.70 (CH), 95.47, 96.13 (C ⁴ _{піразол}), 116.69, 116.71 (C _{Ar}), 123.81, 124.67 (C ⁵ _{імідазол}), 126.46, 126.52, 129.29, 129.72, 131.40, 136.90 (C _{Ar}), 131.49, 131.52 (C ⁴ _{імідазол}), 137.10, 137.23 (C ² _{імідазол}), 137.54 (C ³ _{піразол}), 158.88, 159.13 (C ⁵ _{піразол}), 169.30 д (C _{Ar-F} , J 253.4 Гц).
2.11 і	^1H : 1.25 с, 1.53 с (3H, CH ₃), 1.35 д, 1.59 д (3H, CH ₃ , J 6.4), 2.39 с (3H, CH ₃), 4.23 д, 4.29 д (1H, CH, J 7.6 Гц), 5.70-5.76 м (1H, CH), 7.07 д, 7.16 д (2H _{аром.} , J 7.6 Гц), 7.30-7.38 м (2H _{аром.}), 7.60 с, 7.68 с (1H, H ² _{імідазол}), 10.94 ш. с (2H, OH+NH). ^{13}C : 8.62, 9.17 (CH ₃), 18.61, 18.93 (CH ₃), 20.74, 20.95 (CH ₃), 34.82, 35.15 (CH), 82.12, 82.79 (CH), 95.75, 96.28 (C ⁴ _{піразол}), 123.66, 124.52 (C ⁵ _{імідазол}), 126.31, 126.75, 127.21, 129.96, 130.10, 132.64, 139.05, 139.32 (C _{Ar}), 137.00, 137.51 (C ⁴ _{імідазол}), 136.69, 136.87 (C ² _{імідазол}), 139.15, 139.32 (C ³ _{піразол}), 158.98, 159.18 (C ⁵ _{піразол}).

Зареєстровані при кімнатній температурі спектри ЯМР ^1H сполук **2.11 в, г**, що містять в *орто*-положенні бензольного кільця атом хлору або метильну групу, характеризуються подвоєним набором сигналів всіх груп протонів, причому інтенсивності подвоєних сигналів відрізняються незначно: [0.53: 0.47 (**2.11 в**) та 0.58: 0.42 (**2.11 г**)]. Підвищення температури реєстрації спектрів спочатку приводить до розширення сигналів, а в подальшому до їх коалесценції (рис. 2.1), що свідчить про перебіг деякого динамічного процесу. Відсутність подібного явища в спектрах сполук з аналогічними замісниками в *мета*- (**2.11 д**) або *пара*- (**2.11 є, ж**) положеннях бензольного ядра дозволяє однозначно віднести даний процес до загальмованого обертання навколо зв'язку C_{Ar}-N.



R^1 = 5-метил-2-окси-1*H*-піразол-4-іл; R^2 = Cl, Me

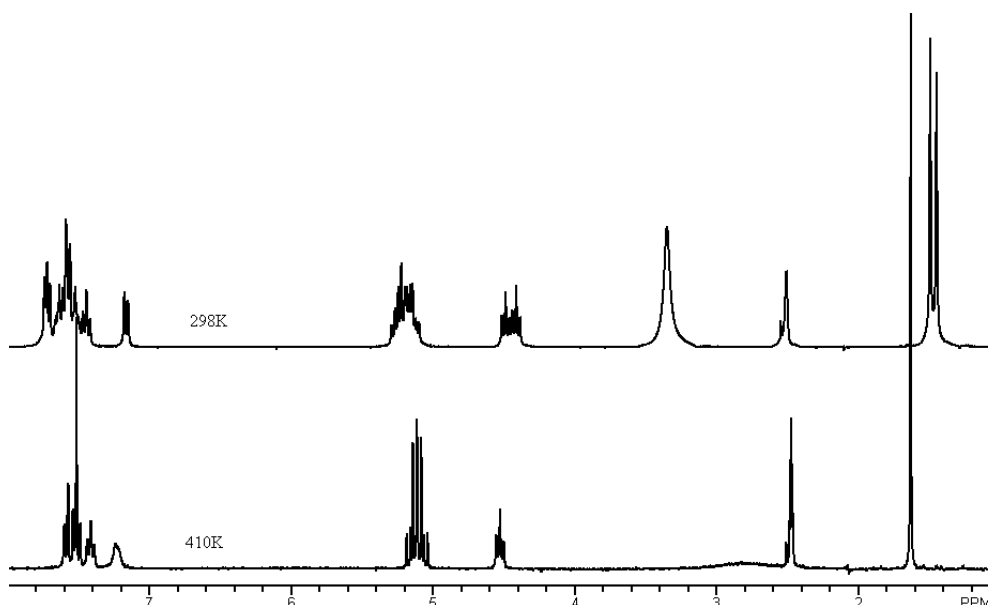


Рис. 2.1. Спектр ЯМР ^1H сполуки **2.11 в** (ДМСО- d_6) при різних температурах

Відзначимо, що аналогічні процеси характерні для *орто*-заміщених дифенілів [115].

Нами здійснено більш детальне дослідження виявленого процесу. З цією метою було проаналізовано зміни форми ліній сигналів в спектрах ЯМР ^1H , отриманих при різних температурах (55-140°C), і методом аналізу повної форми лінії були розраховані величини констант швидкостей процесу загальмованого обертання в сполуках **2.11 в, г**. На основі отриманих величин були визначені активаційні термодинамічні параметри, що характеризують даний процес (розчин в ДМСО- d_6). Отримані величини представлені в табл. 2.5.

Таблиця 2.5.

Активаційні термодинамічні параметри процесу загальмованого обертання навколо зв'язку $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{N}$ в сполуках **2.11 в, г**

Сполука (процес)	ΔH^\ddagger , КДж/моль	ΔS^\ddagger , КДж/моль	ΔG^\ddagger_{298} , КДж/моль	Температурний інтервал ΔT , К	Число точок, n
2.11 в (A→B)	62.0±0.6	-44.9±1.6	75.4	334-410	30
2.11 в (B→A)	61.5±0.5	-44.7±1.2	74.8	334-410	30
2.11 г (A→B)	66.1±0.4	-29.0±1.0	74.8	304-406	26
2.11 г (B→A)	65.0±0.4	-31.4±1.2	74.4	304-406	26

З урахуванням того, що інтенсивності подвоєних сигналів в спектрах ЯМР хоча і незначно, але все ж таки відрізняються, логічно припустити, що більш заселеним є конформер А, в якому замісник R² найбільш віддалений від 5-метилпіразол-3-ольного фрагмента, а менш заселеним – конформер Б (рис. 2.2). Внаслідок цього в таблиці наведено активаційні термодинамічні параметри як для процесу А → Б, так і для процесу Б → А. З представлених даних видно, що величини вільної енергії активації ΔG_{298} для обох сполук незначно відрізняються, хоча можна відзначити трохи більше значення величини бар'єру в випадку 2-метилзаміщеної сполуки **2.11 г**.

Подвоєння всіх сигналів в спектрах ЯМР ¹H і ¹³C спостерігається і для сполук **2.11 з-і**, в яких відсутні стерично утруднені замісники R, проте в α -положенні до нітрогрупи міститься метильна група, що приводить до появи другого хірального центру. Результатом цього є існування продуктів реакції у вигляді суміші двох діастереомерів. Згідно з даними хроматомас-спектрів співвідношення утворених стереоізомерів сполуки **2.11 з** становить 34:66, **2.11 і** – 41:59%, **2.11 і** – 44:56%, що свідчить про низьку стереоселективність приєднання 3-метил-2-піразолін-5-ону до 5-(2-нітроалкеніл)-4-хлорімідазолів.

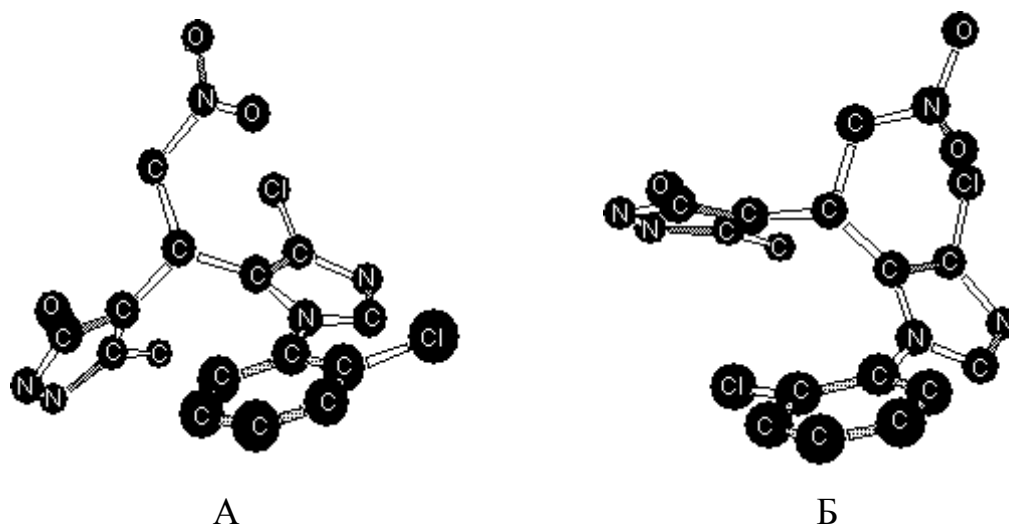
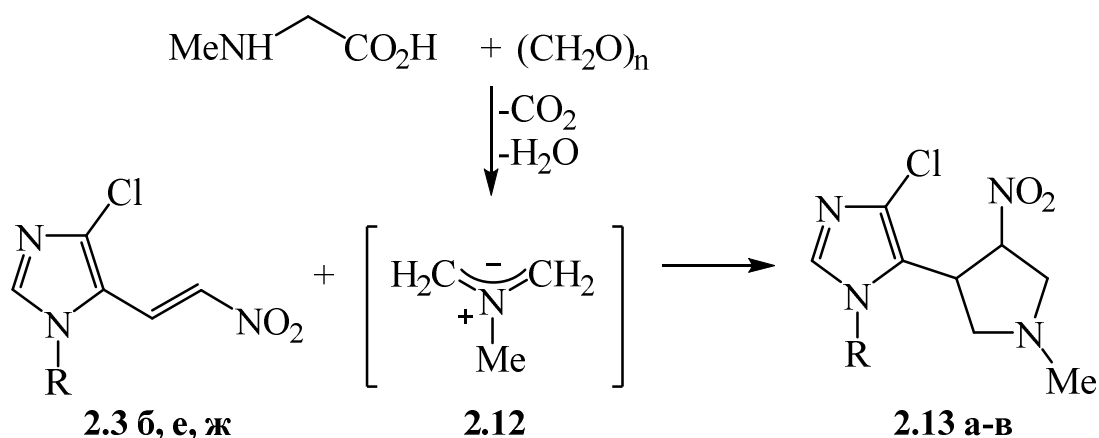


Рис. 2.2. Схематичне зображення конформерів А і Б сполуки **2.11 в**

2.4. Реакція 5-(2-нітровініл)-4-хлоро-1*H*-імідазолів із нестабілізованими азометинілідами. Синтез 4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)заміщених нітропіролідинів та нітропіролізинів

Піролідинвмісні сполуки, завдяки їх наявності в складі природних речовин, а також вираженому комплексу біологічної активності [116-119], належать до особливо цікавих для медичної хімії типів структур. Серед них останнім часом велика увага приділяється нітровмісним піролідинам, які широко застосовуються в ролі ключових попередників у синтезі біоактивних речовин [120-123], в тому числі і аналогів алкалоїду цефлотоксину [124]. Відомо, що одним з найбільш зручних підходів до функціональних піролідинів і піролізинів є реакція 1,3-диполярного циклоприєднання нестабілізованих азометинілідів, які, зазвичай, генеруються *in situ* із *N*-(метоксиметил)-*N*-(триметилсиліламіну) або з амінокислот і високоактивних карбонільних сполук із електронодефіцитними алкенами [125-127]. При цьому в ролі нітроалкенів як диполярофілів в циклізації з різними азометинілідними диполями [120-124, 128-131] в основному використовувалися β -нітростироли. Реакції їх гетероциклічних аналогів, за винятком кількох прикладів [132-134], практично не досліджувалися. З цієї причини з метою синтезу нових поліфункціональних похідних піролідину і піролізину, а також з'ясування регіо- і стереохімічних особливостей їх утворення, в реакцію з *транс*-5-(2-нітровініл)-4-хлоро-1*H*-імідазолами **2.3 б, е, ж** були залучені дві азометинілідгенеруючі системи: саркозин-параформ і L-пролін-ізатин.

Встановлено, що 3 год кип'ятіння в толуолі зазначених вінілімідазолів з найпростішим азометинілідом **2.12** приводить до 5-(4-нітропіролідин-3-іл)заміщених 4-хлороімідазолів **2.13 а-в** з виходами 68-73% (табл. 2.6). Слід зазначити, що на відміну від нітростиролів [128], стеричні і електронні параметри імідазольного фрагмента в диполярофілах **2.3 б, е, ж** практично не впливають ні на тривалість реакції, ні на виходи цільових продуктів.



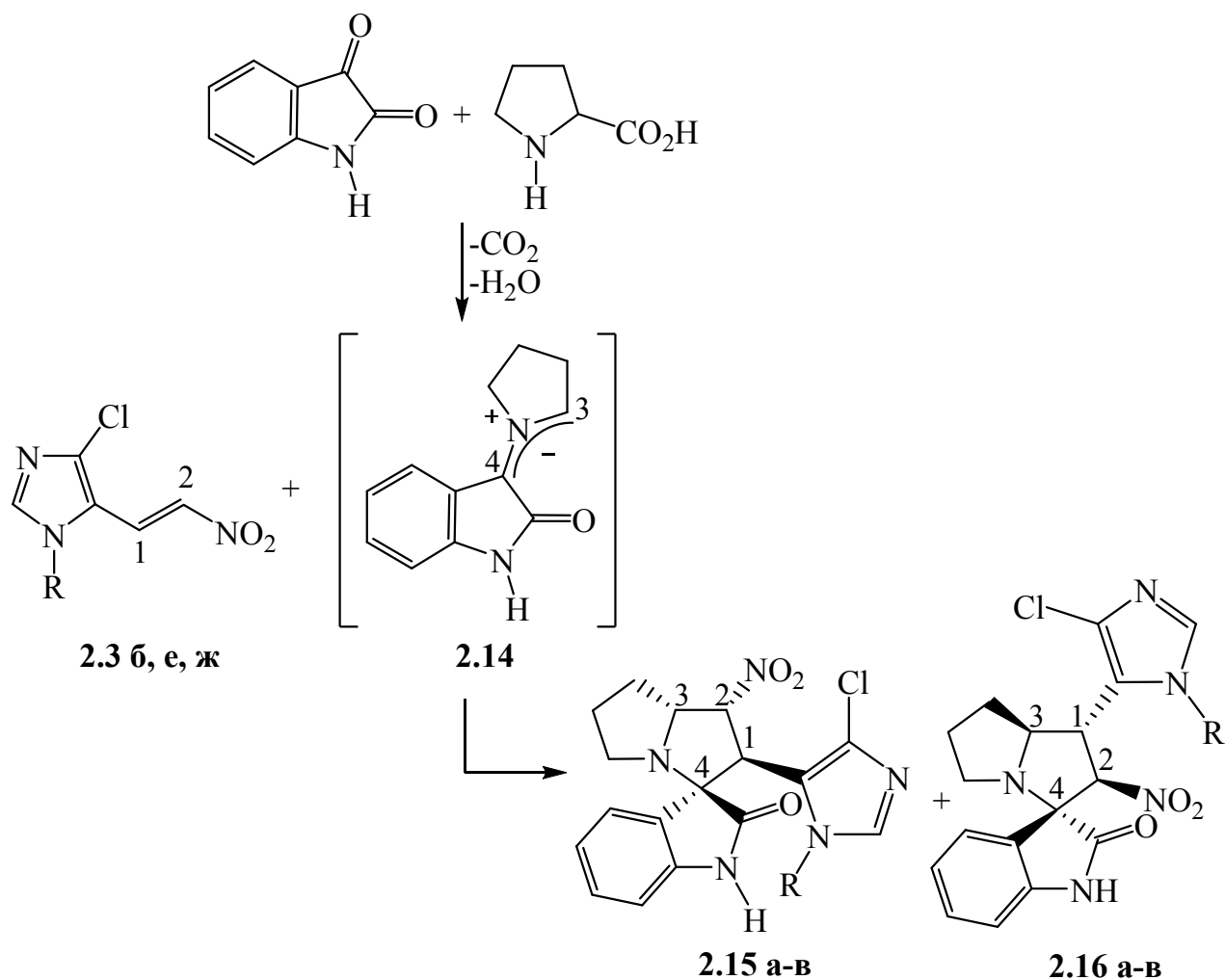
2.13, R=Ph (а), 4-FC₆H₄ (б), 4-MeC₆H₄ (в)

Утворення в процесі реакції піролідинового циклу надійно підтверджено спектрами ЯМР ¹³C (табл. 2.7), що містять характерні сигнали атомів вуглецю: C³ при 40 м.ч., C², C⁵ при 59 м.ч. і C⁴ при 88 м.ч. Наявність в спектрах ЯМР ¹H при 5.36 м.ч. дублета триплетів протона H⁴ піролідинового кільця (*J* 5.4, 6.0 Гц) вказує на взаємне *транс*-розташування нітрогрупи і імідазолільного фрагмента [134].

У сучасних методологіях отримання біологічно перспективних сполук особлива роль належить конструюванню спірооксіндольних субодиниць, які містяться в структурах деяких алкалоїдів і фармакологічно важливих речовинах [135-138]. Автори [129-131] розробили ефективні методи синтезу спірооксіндолопіролізинів, які базувались на [3 + 2]-циклоприєднанні нестабілізованих азометинілідів, отриманих із ізатину та проліну, з нітrostиrolами. Вони також показали, що на відміну від азометиніліду **2.12**, регіоселективність таких процесів контролюється електронними та стеричними особливостями реагентів, а також їх молярним співвідношенням і реакційними умовами. У зв'язку з цим було доцільним використати як дієнофіли у такого роду циклоприєднанні β-імідазолілінітроетилену **2.3 б, е, ж**.

З урахуванням структурних особливостей азометиніліду **2.14**, генерованого із ізатину та L-проліну, при його циклоприєднанні до нітроетиленів **2.3 б, е, ж** не виключалася можливість утворення двох типів регіоізомерів – **2.15 а-в** і **2.16 а-в**. Аналіз твердих осадів, що утворюються

практично з кількісним виходом після 2 год нагрівання реагентів у киплячому етанолі, методами ЯМР ^1H спектроскопії і хроматомас-спектрометрії показав, що кожен з них складається з двох ізомерних продуктів. Вміст переважаючого ізомера становив 95-96%, а мінорного – 4-5%. Подальша кристалізація отриманих сумішей з ДМФА дозволила виділити в аналітично чистому вигляді основні регіоізомери з виходами 79-85%.



2.15, 2.16 R = Ph (а), 4-FC₆H₄ (б), 4-MeC₆H₄(в)

Аналіз їх ЯМР ^1H спектрів, в яких є дублети CHNO_2 протона (6.19-6.39 м.ч., J 7.4-7.6 Гц) і метиленових протонів, пов'язаних з імідазольним фрагментом (4.72-4.80 м.д., J 9.2 Гц), не дозволяє точно визначити регіохімію даної реакції. Тільки застосування методу РСА для мажорного регіоізомера (рис. 2.3), що утворюється при циклоприєднанні азометиніліду **2.14** до

нітроетилену **2.3 б**, дозволило однозначно встановити, що йому відповідає структура **2.15 б**, отже в мінорних кількостях утворюються регіоізмери **2.16 а-в**.

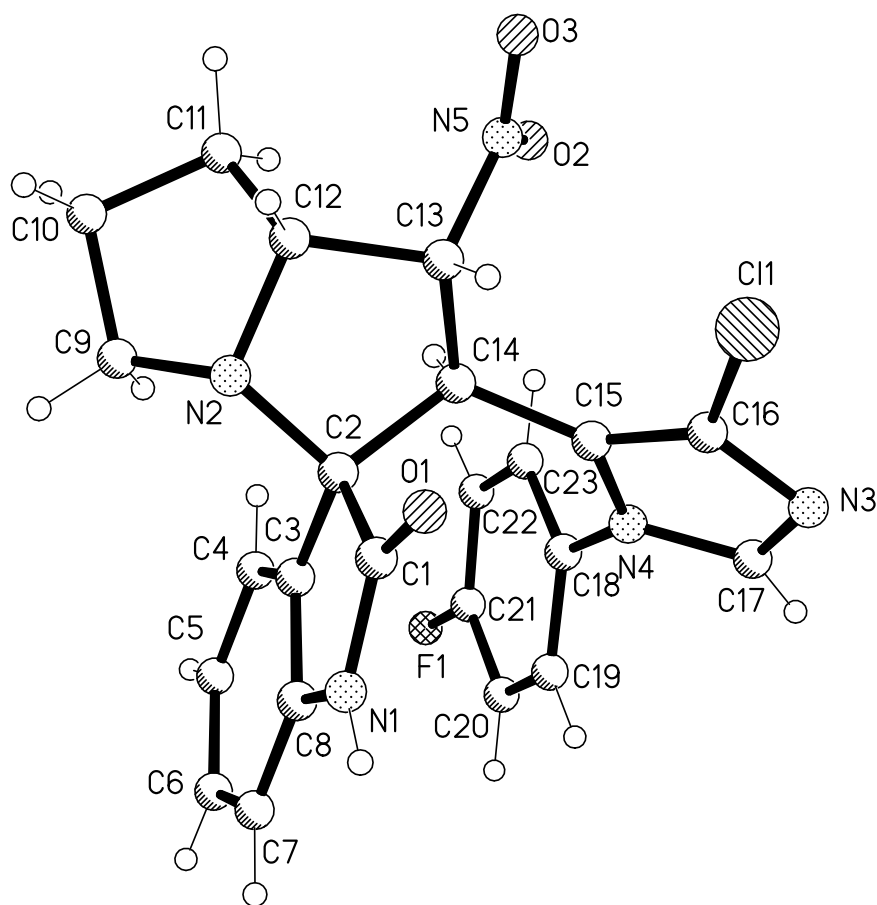


Рис. 2.3. Загальний вигляд сполуки **2.15 б** за даними РСА

Таблиця 2.6

Виходи, температури топлення, мас-спектри та результати елементного аналізу 5-(4-нітропіролідін-3-іл)заміщених 4-хлороімідазолів **2.13 а-в** та та 2'-(1-арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)-1'-нітро-1',2',5',6',7',7*a*'-гексагідроспіро[індоліл-3,3'-піролізин]-2-онів **2.15 а-в**

Сполука	Вихід, %	Т.топл., °С	[M+1] ⁺	Знайдено, %			Формула	Вирахувано, %		
				С	Н	N		С	Н	N
2.13 а	72	102-103	307	54.91	4.89	18.29	C ₁₄ H ₁₅ ClN ₄ O ₂	54.82	4.93	18.26
2.13 б	68	97-98	325	51.84	4.31	17.14	C ₁₄ H ₁₄ ClFN ₄ O ₂	51.78	4.35	17.25
2.13 в	73	124-125	321	56.04	5.37	17.59	C ₁₅ H ₁₇ ClN ₄ O ₂	56.17	5.34	17.47
2.15 а	82	230-232	450	61.33	4.52	15.65	C ₂₃ H ₂₀ ClN ₅ O ₃	61.40	4.48	15.57
2.15 б	79	251-253	468	58.89	4.15	15.07	C ₂₃ H ₁₉ ClFN ₅ O ₃	59.04	4.09	14.97
2.15 в	85	229-231	464	62.25	4.72	15.01	C ₂₄ H ₂₂ ClN ₅ O ₃	62.14	4.78	15.10

ЯМР ^1H та ^{13}C спектри 5-(4-нітропіролідин-3-іл)заміщених 4-хлороімідазолів
2.13 а-в та 2'-(1-арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)-1'-нітро-1',2',5',6',7',7*a*'-
 гексагідроспіро[індоліл-3,3'-піролізин]-2-онів **2.15 а-в**

Сполука	Спектри ЯМР ^1H та ^{13}C , ДМСО- d_6 , δ , м.ч.
2.13 а	^1H : 2.20 с (3H, CH ₃), 2.36 т (1H, CH, J 8.2 Гц), 2.64 дд (1H, CH, J 11.4, 8.0 Гц), 3.16 т (1H, CH, J 8.2 Гц), 3.50 д (1H, CH, J 11.4 Гц), 3.75 дт (1H, CH, J 14.4, 8.0 Гц), 5.36 дт (1H, CH, J 5.4, 6.0 Гц), 7.41-7.45 м (2H _{аром.}), 7.55-7.61 м (3H _{аром.}), 7.84 с (H ² _{імідазол}). ^{13}C : 38.48 (CH ₃), 40.36 (C ³ _{піролідин}), 59.35 (C ² _{піролідин}), 59.62 (C ⁵ _{піролідин}), 88.68 (C ⁴ _{піролідин}), 124.30 (C ⁵ _{імідазол}), 126.39 (C ⁴ _{імідазол}), 136.07 (C ² _{імідазол}), 126.76, 129.52, 129.71, 134.99 (C _{аром.}).
2.13 б	^1H : 2.22 с (3H, CH ₃), 2.36 т (1H, CH), 2.65 дд (1H, CH, J 11.2, 8.0 Гц), 3.16 т (1H, CH, J 8.4 Гц), 3.49 д (1H, CH, J 11.6 Гц), 3.72 дт (1H, CH, J 14.6, 8.2 Гц), 5.36 дт (1H, CH, J 5.6, 6.0 Гц), 7.42-7.54 м (4H _{аром.}), 7.84 с (1H, H ² _{імідазол}). ^{13}C : 38.49 (CH ₃), 40.42 (C ³ _{піролідин}), 59.38 (C ² _{піролідин}), 59.51 (C ⁵ _{піролідин}), 88.39 (C ⁴ _{піролідин}), 116.59 (C _{Ar-F} , $^2J_{C-F}$ 24.2 Гц), 124.45 (C ⁵ _{імідазол}), 126.33 (C ⁴ _{імідазол}), 136.56 (C ² _{імідазол}), 129.35 (C _{Ar-F} , $^3J_{C-F}$ 8.8 Гц), 131.36 (C _{аром.}), 161.25 (C _{Ar-F} , $^1J_{C-F}$ 251.4 Гц).
2.13 в	^1H : 2.20 с (3H, CH ₃), 2.35 т (1H, CH, J 8.2 Гц), 2.40 с (3H, CH ₃), 2.64 дд (1H, CH, J 11.2 Гц), 3.15 т (1H, CH, J 8.4 Гц), 3.50 д (1H, CH, J 11.2 Гц), 3.72 дт (1H, CH, J 14.8, 8.4 Гц), 5.36 дт (1H, CH, J 5.6, 6.0 Гц), 7.29 д (2H _{аром.} , J 8.4 Гц), 7.38 д (2H _{аром.} , J 8.4 Гц), 7.80 с (1H, H ² _{імідазол}). ^{13}C : 20.47 (CH ₃), 38.66 (CH ₃), 40.45 (C ³ _{піролідин}), 59.31 (C ² _{піролідин}), 59.66 (C ⁵ _{піролідин}), 88.41 (C ⁴ _{піролідин}), 124.31 (C ⁵ _{імідазол}), 126.12 (C ⁴ _{імідазол}), 136.17 (C ² _{імідазол}), 126.68, 130.23, 132.43, 139.33 (C _{аром.}).
2.15 а	^1H : 1.21-1.27 м (1H, CH), 1.64-1.70 м (1H, CH), 1.84-1.89 м (1H, CH), 1.98-2.05 м (1H, CH), 2.47-2.53 м (1H, CH), 2.69-2.76 м (1H, CH), 4.70 дд (1H, CH, J 16.4, 8.2 Гц), 4.80 д (1H, CH, J 9.2 Гц), 6.19 д (1H, CH, J 7.6 Гц), 6.42-6.52 м (1H _{аром.}), 6.66 д (1H _{аром.} , J 7.8 Гц), 6.78-6.89 м (3H _{аром.}), 7.11 т (1H _{аром.} , J 7.6 Гц), 7.42-7.50 м (3H _{аром.}), 7.61 с (1H, H ² _{імідазол}), 10.36 с (1H, NH). ^{13}C : 24.99 (C ⁶), 26.70 (C ⁷), 43.29 (C ²), 49.00 (C ⁵), 63.74 (C ^{7a'}), 72.04 (C ³), 87.13 (C ¹), 109.21 (C _{аром.}), 118.01 (C _{аром.}), 121.48 (C ² _{імідазол}), 123.39 (C ⁵ _{імідазол}), 125.13, 125.78, 128.77, 129.39, 129.67 (C _{аром.}), 134.79 (C ⁴ _{імідазол}), 137.59, 142.56 (C _{аром.}), 176.13 (C=O).
2.15 б	^1H : 1.19-1.26 м (1H, CH), 1.63-1.69 м (1H, CH), 1.83-1.89 м (1H, CH), 1.96-2.02 м (1H, CH), 2.46-2.52 м (1H, CH), 2.67-2.72 м (1H, CH), 4.62 дд (1H, CH, J 16.2, 8.2 Гц), 4.72 д (1H, CH, J 9.2 Гц), 6.39 д (1H, CH, J 7.6 Гц), 6.54 т (1H _{аром.} , J 7.2 Гц), 6.64-6.93 м (4H _{аром.}), 7.14 т (1H _{аром.} , J 8.0 Гц), 7.22-7.28 м (2H _{аром.}), 7.61 с (1H, H ² _{імідазол}), 10.31 с (1H, NH). ^{13}C : 25.06 (C ⁶), 26.41 (C ⁷), 44.13 (C ²), 48.25 (C ⁵), 64.23 (C ^{7a'}), 71.82 (C ³), 87.30 (C ¹), 109.51 (C _{аром.}), 116.53 (C _{Ar-F} , $^2J_{C-F}$ 21.3 Гц), 118.62 (C _{аром.}), 121.59 (C ² _{імідазол}), 121.59 (C _{аром.}), 123.84 (C ⁵ _{імідазол}), 125.06 (C _{аром.}), 128.07 (C _{Ar-F} , $^3J_{C-F}$ 9.9 Гц), 128.74, 129.47 (C _{аром.}), 131.09 (C ⁴ _{імідазол}), 137.86, 142.56 (C _{аром.}), 161.79 (C _{Ar-F} , $^1J_{C-F}$ 245.1 Гц), 176.13 (C=O).
2.15 в	^1H : 1.20-1.28 м (1H, CH), 1.62-1.69 м (1H, CH), 1.83-1.89 м (1H, CH), 1.97-2.03 м (1H, CH), 2.39 с (3H, CH ₃), 2.45-2.52 м (1H, CH), 2.66-2.72 м (1H, CH), 4.68 дд (1H, CH, J 16.4, 8.0 Гц), 4.79 д (1H, CH, J 9.2 Гц), 6.23 д (1H, CH, J 7.4 Гц), 6.47 т (1H _{аром.} , J 7.6 Гц), 6.64 д (1H _{аром.} , J 7.2 Гц), 6.71-6.79 м (3H _{аром.}), 7.12 т (1H _{аром.} , J 7.4 Гц), 7.21 д (2H _{аром.} , J 7.6 Гц), 7.56 с (1H, H ² _{імідазол}), 10.37 с (1H, NH). ^{13}C : 20.73 (CH ₃), 25.00 (C ⁶), 26.62 (C ⁷), 43.36 (C ²), 48.87 (C ⁵), 63.85 (C ^{7a'}), 71.97 (C ³), 87.41 (C ¹), 109.13 (C _{аром.}), 118.20 (C _{аром.}), 121.53 (C ² _{імідазол}), 123.55 (C ⁵ _{імідазол}), 125.22, 125.54, 128.58, 129.28, 130.03 (C _{аром.}), 132.26 (C ⁴ _{імідазол}), 137.38, 142.54 (C _{аром.}), 176.13 (C=O).

Спіроз'єднані дигідроіндольний та піролідіновий цикли повернені один відносно іншого таким чином, що кут між їх середніми площинами складає 89.5°. Індольна система N¹C¹–C⁸ планарна, середнє відхилення атомів від площини дорівнює 0.023Å. Два зчленовані 5-членні піролідінові цикли N²C⁹–C¹² і N²C²C¹²–C¹⁴ не планарні і мають конформації конвертів. Відповідні дієдральні кути між площинами утвореними атомами C⁹C¹⁰C¹¹ і N²C⁹C¹¹C¹² складають 37.9°, а між площинами C²N²C¹²C¹³ і C²C¹³C¹⁴ – 35.2°. Дієдральний кут між N²C⁹C¹¹C¹² і C²N²C¹²C¹³ площинами піролідінових циклів дорівнює 52.2°. Атом N² має пірамідальну конфігурацію, сума кутів зосереджених на ньому становить 337.0°. Імідазольний цикл характеризується нормальними геометричними параметрами, а фенільне кільце C¹⁸–C²³ розташоване паралельно до індольної системи на мінімальній відстані C⁴–C¹⁹, що дорівнює 3.50Å. У кристалі молекули зв'язані за допомогою міжмолекулярних NH…N водневих зв'язків, утворюючи ланцюжок, спрямований вздовж кристалографічної осі *a* з наступними параметрами: N¹–H¹ 0.88 (3), N¹–N^{3a} 3.047 (4) Å, N¹HN^{3a} 152(3)°; (буквою *a* відзначений атом азоту, пов'язаний з базовими атомами операціями симетрії: *x* – 0.5, 0.5 – *y*, 1 – *z*).

Результати РСА дозволяють визначити відносну конфігурацію стереогенних атомів вуглецю в утвореному піролідіновому циклі. Так, для кожного з атомів C¹⁴, C¹³, C¹² і C² (відповідно C¹, C², C³ і C⁴ на схемі утворення сполук **2.15** та **2.16**) виявлена R-конфігурація.

Для пояснення високої регіо- і стереоселективності [3+2]-циклоприєднання азометиніліду **2.14** (диполь) до *транс*-β-нітровінілімідазолів **2.3 а-в** (диполярфіл) були виконані квантово-хімічні розрахунки характеристик ГМО розроблених К.Фукуї [139, 140]. Сучасна класифікація реакцій 1,3-диполярного приєднання [141-143] поділяє їх на три типи, в залежності від відносного розташування ГМО між диполем і диполярфілом. Розраховані нами енергії мають такі значення: диполь **2.14** (ВЗМО – 4.45 еВ, НВМО – 1.09 еВ), диполярфіл **2.3 а** (ВЗМО – 6.52 еВ, НВМО – 2.58 еВ), **2.3 б** (ВЗМО – 6.49 еВ, НВМО – 2.51 еВ), **2.3 в** (ВЗМО – 6.47 еВ, НВМО – 2.54 еВ) і

вказують на те, що реакція контролюється взаємодією ВЗМО_{диполя} – НВМО_{диполярфіла}. Отже, найбільш ефективно повинні перекриватися атоми з більш високими значеннями коефіцієнтів. Як видно з табл. 2.8 молекула диполя **2.14 а** має більш високий коефіцієнт ВЗМО на атомі C⁴, а диполярфіл **2.3 а-в** – вищий коефіцієнт НВМО на атомі C¹. Таким чином, утворення зв'язків повинно відбуватися між атомами C¹-C⁴ і C²-C³.

Таблиця 2.8.

Коефіцієнти ГМО на реакційних центрах диполя **2.14 а** і диполярфілів **2.3 а-в**.

Сполука	Номер атома			
	C ¹		C ²	
	ВЗМО	НВМО	ВЗМО	НВМО
2.3 а	-0.194	0.606	-0.509	-0.462
2.3 б	-0.181	0.604	-0.504	-0.535
2.3 в	-0.17	0.621	-0.521	-0.438
	C ³		C ⁴	
	ВЗМО	НВМО	ВЗМО	НВМО
	2.14	-0.538	0.933	0.613

Дієвим засобом для більш глибокого розуміння процесів 1,3-циклопрієднання є визначення глобальних і локальних індексів в контексті теорії функціонала густини [144-145]. Схильність молекули до передачі заряду в основному стані наближено можна представити електронним хімічним потенціалом, який визначається сумою одноелектронних енергій граничних молекулярних орбіталей ВЗМО і НВМО (ϵ_V і ϵ_N), як $\mu = (\epsilon_V + \epsilon_N)/2$. Хімічна жорсткість η , яка є мірою стабільності системи, може бути визначена як $\epsilon_N - \epsilon_V$. Глобальний індекс електрофільності ω , який є мірою стабілізації енергії, коли система отримує додатковий електронний заряд ΔN іззовні, визначається виразом $\omega = (\mu^2/2\eta)$. Розраховані нами загальні властивості молекул μ , η і ω наведені в табл. 2.9. Показано, що величина електрохімічного потенціалу μ для диполя **2.14** є більшою, ніж для диполярфілів **2.3 а-в**. Однак електрофільність диполярфіла перевищує таку для диполя і заряд передається від диполя до диполярфілу.

Глобальні індекси реакційної здатності диполя **2.14** і диполярофілів **2.3 а-с**

Сполука	Електрохімічний потенціал, μ	Жорсткість, η	Глобальний індекс електрофільності, ω
2.14	-2.771	3.359	1.143
2.3 а	-4.548	3.942	2.623
2.3 б	-4.498	3.975	2.545
2.3 в	-4.505	3.936	2.578

Для інтерпретації регіоселективності досліджуваної реакції були використані дескриптори реакційної здатності на основі функції Фукуї і місцевих індексів електрофільності. Зазначені параметри раніше [146-149] виявили свою ефективність при поясненні регіохімії реакцій приєднання. Локальний індекс електрофільності, розрахований за формулою $\omega_k = \omega f_k^+$, де f_k^+ – функція Фукуї для нуклеофільної атаки, показує, що для центру електрофільної атаки характерно максимальне значення f_k^+ . Для полярного циклоприєднання азометиніліду **2.14** до нітроетиленів **2.3 а-в** найбільш сприятливому регіоізомерному шляху відповідає утворення зв'язку в місцях найбільшої електрофільності і нуклеофільності несиметричних реагентів. Регіоселективність таких реакцій добре пояснюється значенням локального індексу електрофільності ω_k в більш електрофільному реагенті і нуклеофільною функцією Фукуї f_k^- в менш електрофільному реагенті.

Розраховані локальні властивості диполя **2.14** та диполярофілів **2.3 а-в** наведені в табл. 2.10. Для несиметричного диполя **2.14** значення f_k^- для атома C^4 (0.102) більше, ніж для атома C^3 (0.092). У свою чергу, реакційний центр C^1 диполярофілів **2.3 а-в** має більше значення локальної електрофільності, ніж C^2 і з цієї причини він буде кращим для нуклеофільної атаки центру C^4 диполя **2.14**, що узгоджується з даними, отриманими при дослідженні коефіцієнтів ГМО (табл. 2.8).

Для прогнозування структури утвореного стереоізомера на прикладі циклоприєднання азометиніліду **2.14** до нітроетилену **2.3 а** було виконано моделювання перехідного стану із застосуванням напівемпіричної методу AM1

(Austin Model 1) [150], результати якого в більшості випадків наближаються до рівня розрахунків *ab initio* і перевершують інші напівемпіричні методи. Раніше [128] цей метод використовувався при вивченні 1,3-циклоприєднання азометинілідів з β -нітростиролами. В даному процесі можлива реалізація чотирьох варіантів взаємодії, для кожного з яких змодельовані перехідні стани. Перших два варіанти відповідають приєднанню до центрів з найбільш сприятливими індексами нуклеофільності і електрофільності з утворенням продукту **2.15 а**. Третій і четвертий варіанти атаки повинні приводити до регіоізомера **2.16 а**. При цьому найбільш низькою енергією перехідного стану (рис. 2.4, табл. 2.11) характеризується реакція, продукт якої **2.15 а** по конфігурації відповідає структурі аналога **2.15 б**, дослідженого методом РСА. Отже, для сполук типу **2.16** найбільш імовірною видається конфігурація четвертого варіанту взаємодії.

Таблиця 2.10

Локальні індекси реакційних центрів диполя **2.14** та диполярофілів **2.3 а-в**

Сполука	Реакційний центр	f_k^+	f_k^-	ω_k
2.14	C ³	0.121	0.092	0.138
	C ⁴	0.011	0.102	0.013
2.3 а	C ¹	0.078	0.010	0.206
	C ²	0.042	0.088	0.111
2.3 б	C ¹	0.076	0.010	0.193
	C ²	0.042	0.090	0.106
2.3 в	C ¹	0.079	0.010	0.203
	C ²	0.042	0.087	0.108

Таблиця 2.11

Енергії вихідних сполук, перехідного стану і продуктів реакції, розраховані напівемпіричним методом АМ1

Варіанти взаємодії	E _{2.3 а+2.13} , кДж/моль	E _{пер.ст.} , кДж/моль	E _{акт.} (E _{пер.ст.} -E _{2.3 а+2.13}) кДж/моль	E _{прод.} , кДж/моль	Конфігурація продукту			
					C ¹	C ²	C ³	C ⁴
1	585.77	655.78	70.01	460.52	R	R	R	R
2	585.77	664.97	79.20	446.98	R	R	S	S
3	585.77	675.28	89.51	455.81	S	R	R	S
4	585.77	661.73	75.96	436.93	S	R	S	R

На рис. 2.4 приведена схема зміни енергії системи під час протікання реакції. Як видно, енергія перехідного стану є нижчою при утворенні сполуки **2.15 а**, яка і буде основним продуктом реакції. Структура перехідного стану утворення зазначеної сполуки наведена на рис. 2.5.

Більш низька енергія продукту **2.16 а** ймовірно обумовлена максимальним віддаленням оксоіндольного і імідазольного фрагментів в піролідиновому циклі, що створює менші стеричні затруднення.

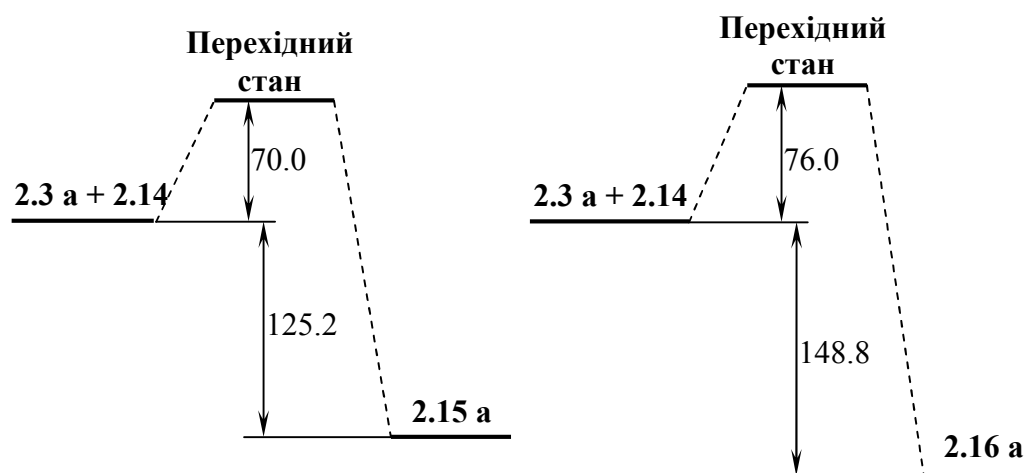


Рис. 2.4. Зміна енергії (кДж/моль) реакції циклоприєднання нітроетилену **2.3 а** до азометиніліду **2.14**

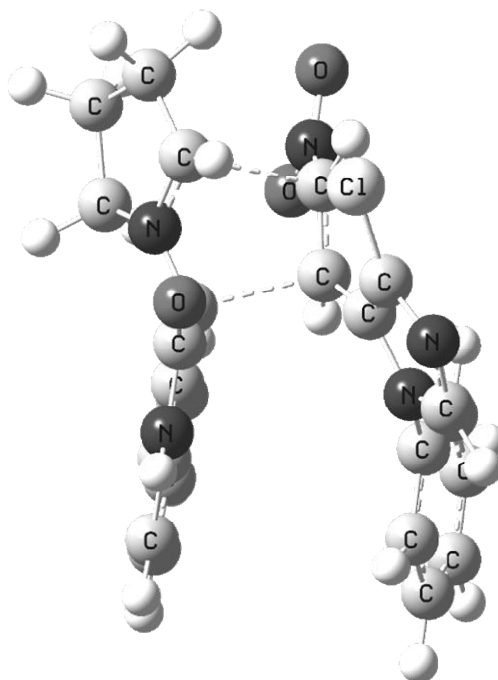
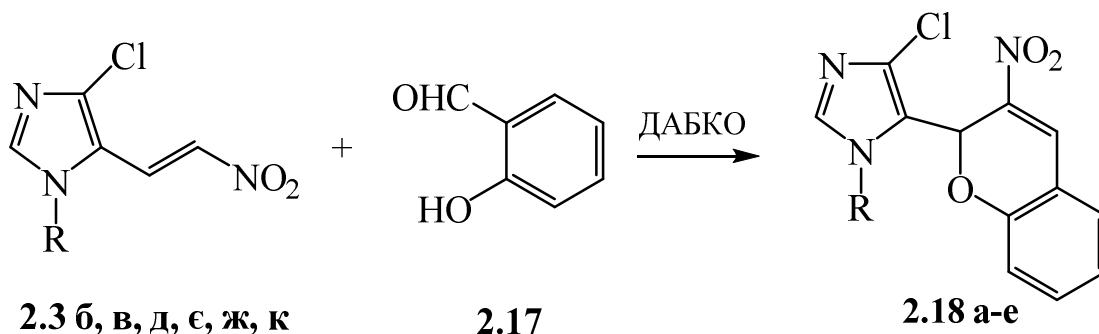


Рис. 2.5. Оптимізована структура перехідного стану утворення сполуки **2.15 а**, розрахована напівемпіричним методом AM1

2.5. Взаємодія 5-(2-нітровініл)-4-хлоро-1*H*-імідазолів із саліциловим альдегідом. Синтез та перетворення 2-(5-імідазоліл)заміщених 3-нітрохроменів

Заміщені 2*H*-хромени (2*H*-1-бензопірани) належать до структур, які виявлені у великому масиві фізіологічно активних сполук природного та синтетичного походження [151-152]. В силу різноманітної функціональності вони є зручними будівельними блоками для конструювання полігетероциклічних систем із потужним потенціалом практичного застосування. 3-Нітро-2*H*-хромени є важливим підтипом 2*H*-хроменів, оскільки виявляють виражену фармакологічну дію [153-155], використовуються як попередники при отриманні важливих біомішеней [156-159], а також є перспективними об'єктами для нелінійної оптики [160]. Основним підходом до отримання 3-нітро-2*H*-хроменів є тандемна реакція *окса*-Міхаеля-Генрі саліцилового альдегіду із β -нітростиролами [161-163], яка в більшості описаних у літературі прикладів стосується 2-арил-3-нітрохроменів. При цьому ряд їх 2-гетерилпохідних обмежений представниками сполук із фурильним [164], індолільним [165], піримідинільним [161] та карбазолільним [166] замісниками. Враховуючи фармакофорний характер значної кількості скафолдів азольного типу, видавався обґрунтованим синтез гібридних сполук, в яких були б поєднані ядра імідазолу та 3-нітрохромену. Саме тому важливою видавалася гетерофункціоналізація 3-нітрохроменового циклу біоперспективним [167] 4-хлоро-5-імідазолільним структурним фрагментом та його подальше анелювання.

В ролі ключових сполук для успішного вирішення поставленого завдання стали 4-хлоро-5-(2-нітровініл)-1*H*-імідазоли **2.3 б, в, д, є, ж, к**, які були опробовані у реакції *окса*-Міхаеля-Генрі із саліциловим альдегідом **2.17**. Показано, що нагрівання реагентів у відсутності розчинника при 60°C при наявності каталітичної добавки ДАБКО приводить до утворення 2-імідазоліл-3-нітрохроменів **2.18 а-е** із виходами 58-65%.



2.18, R = Ph (а), 2-ClC₆H₄ (б), 4-ClC₆H₄ (в), 3-MeC₆H₄ (г), 4-MeC₆H₄ (д), 1-C₁₀H₇ (е).

Склад та структура синтезованих сполук (табл. 2.12, 2.13) строго узгоджуються із їх фізико-хімічними параметрами. Так, формування в процесі внутрішньомолекулярної конденсації хроменового циклу підтверджується наявністю в спектрах ЯМР ¹H синглетів Н²-протонів при 6.37-6.63 м.ч. та Н⁴ протонів при 8.11-8.29 м.ч., а у спектрах ЯМР ¹³C - синглетів атомів С² при 63-64 м.ч. та С⁴ при 129-134 м.ч. Характерно, що для сполук **2.18 б, е** спостерігається подвоєння всіх типів сигналів, що обумовлено загальмованим обертанням відносно зв'язку N-C 2-хлорофенільного та нафтильного замісників.

Таблиця 2.12

Виходи, температури топлення, мас-спектри та результати елементного аналізу 5-(3-нітро-2H-хромен-2-іл)-1-арил-4-хлоро-1H-імідазолів **2.18 а-е**

Сполука	Вихід, %	Т.топл., °С	[M+1] ⁺	Знайдено, %			Формула	Вираховано, %		
				С	Н	N		С	Н	N
2.18 а	59	146-147	354	60.83	3.15	12.05	C ₁₈ H ₁₂ ClN ₃ O ₃	61.11	3.42	11.88
2.18 б	58	158-160	389	55.91	3.04	10.71	C ₁₈ H ₁₁ Cl ₂ N ₃ O ₃	55.69	2.86	10.82
2.18 в	65	190-192	389	55.88	2.73	10.98	C ₁₈ H ₁₁ Cl ₂ N ₃ O ₃	55.69	2.86	10.82
2.18 г	60	138-139	370	61.89	4.25	11.53	C ₁₉ H ₁₆ ClN ₃ O ₃	61.71	4.36	11.36
2.18 д	63	143-145	368	61.80	3.70	11.52	C ₁₉ H ₁₄ ClN ₃ O ₃	62.05	3.84	11.43
2.18 е	60	167-168	404	65.21	3.54	10.63	C ₂₂ H ₁₄ ClN ₃ O ₃	65.44	3.49	10.41

ЯМР ^1H та ^{13}C спектри
5-(3-нітро-2*H*-хромен-2-іл)-1-арил-4-хлоро-1*H*-імідазолів **2.18 а-е**

Сполука	Спектри ЯМР ^1H та ^{13}C , ДМСО- d_6 , δ , м.ч.
2.18 а	^1H : 6.55 с (1H, $\text{H}^2_{\text{хромен}}$), 6.90 д (1H _{аром.} , J 8.0 Гц), 7.06 т (1H _{аром.} , J 7.6 Гц), 7.39 т (1H _{аром.} , J 8.0 Гц), 7.42-7.63 м (6H _{аром.}), 7.99 с (1H, $\text{H}^2_{\text{імідазол}}$), 8.29 с (1H, $\text{H}^4_{\text{хромен}}$). ^{13}C : 63.98 ($\text{C}^2_{\text{хромен}}$), 116.05 ($\text{C}^2_{\text{імідазол}}$), 117.76 ($\text{C}^5_{\text{імідазол}}$), 122.46, 122.87, 126.56, 129.67, 129.70, 131.16, 131.42, 134.14, 134.70 (C_{Ar}), 129.52 ($\text{C}^4_{\text{імідазол}}$), 136.86 ($\text{C}^3_{\text{хромен}}$), 137.58 ($\text{C}^4_{\text{хромен}}$), 152.50 ($\text{C}^{8a}_{\text{хромен}}$).
2.18 б	^1H : 6.46 с, 6.63 с (1H, $\text{H}^2_{\text{хромен}}$), 6.79 д, 6.86 д (1H _{аром.} , J 8.4 Гц), 6.96-7.68 м (7 H _{аром.}), 7.93 с, 7.97 с (1H, $\text{H}^2_{\text{імідазол}}$), 8.11 с, 8.20 с (1H, $\text{H}^4_{\text{хромен}}$). ^{13}C : 63.92, 64.22 ($\text{C}^2_{\text{хромен}}$), 115.92, 116.22 ($\text{C}^2_{\text{імідазол}}$), 116.84, 117.38 ($\text{C}^5_{\text{імідазол}}$), 122.31, 122.58, 122.75, 123.42, 127.96, 128.04, 130.10, 130.97, 131.09, 131.17, 131.47, 131.51, 131.79, 131.93, 131.94, 132.22, 138.80 (C_{Ar}), 134.31, 134.38 ($\text{C}^4_{\text{хромен}}$), 136.21, 136.69 ($\text{C}^3_{\text{хромен}}$), 152.37, 152.56 ($\text{C}^{8a}_{\text{хромен}}$).
2.18 в	^1H : 6.59 с (1H, $\text{H}^2_{\text{хромен}}$), 6.88 д (1H _{аром.} , J 8.4 Гц), 7.06 т (1H _{аром.} , J 7.8 Гц), 7.41 т (1H _{аром.} , J 7.8 Гц), 7.51-7.66 м (5H _{аром.}), 7.99 с (1H, $\text{H}^2_{\text{імідазол}}$), 8.29 с (1H, $\text{H}^4_{\text{хромен}}$). ^{13}C : 64.13 ($\text{C}^2_{\text{хромен}}$), 116.02 ($\text{C}^2_{\text{імідазол}}$), 117.68 ($\text{C}^5_{\text{імідазол}}$), 122.44, 122.98, 128.22, 129.61, 130.91, 131.59, 134.34 (C_{Ar}), 133.52 ($\text{C}^4_{\text{імідазол}}$), 136.85 ($\text{C}^3_{\text{хромен}}$), 137.86 ($\text{C}^4_{\text{хромен}}$), 152.50 ($\text{C}^{8a}_{\text{хромен}}$).
2.18 г	^1H : 2.34 с (CH_3), 6.60 с (1H, $\text{H}^2_{\text{хромен}}$), 6.89 д (1H _{аром.} , J 8.4 Гц), 7.06 т (1H _{аром.} , J 7.6 Гц), 7.26-7.62 м (6H _{аром.}), 7.95 с (1H, $\text{H}^2_{\text{імідазол}}$), 8.24 с (1H, $\text{H}^4_{\text{хромен}}$). ^{13}C : 20.61 (CH_3), 64.38 ($\text{C}^2_{\text{хромен}}$), 116.12 ($\text{C}^2_{\text{імідазол}}$), 117.64 ($\text{C}^5_{\text{імідазол}}$), 122.57, 123.02, 123.57, 126.89, 129.34, 130.15, 131.09, 131.34, 134.34, 134.66, 139.51 (C_{Ar}), 129.44. ($\text{C}^4_{\text{імідазол}}$), 136.91 ($\text{C}^3_{\text{хромен}}$), 137.89 ($\text{C}^4_{\text{хромен}}$), 152.34 ($\text{C}^{8a}_{\text{хромен}}$).
2.18 д	^1H : 2.39 с (3H, CH_3), 6.53 с (1H, $\text{H}^2_{\text{хромен}}$), 6.89 д (1H _{аром.} , J 7.6 Гц), 7.06 т (1H _{аром.} , J 7.6 Гц), 7.37-7.53 м (6H _{аром.}), 7.94 с (1H, $\text{H}^2_{\text{імідазол}}$), 8.28 с (1H, $\text{H}^4_{\text{хромен}}$). ^{13}C : 20.23 (CH_3), 63.80 ($\text{C}^2_{\text{хромен}}$), 116.20 ($\text{C}^2_{\text{імідазол}}$), 117.80 ($\text{C}^5_{\text{імідазол}}$), 122.59, 123.00, 126.26, 129.30, 130.00, 131.07, 131.36, 134.28, 139.41 (C_{Ar}), 132.16 ($\text{C}^4_{\text{імідазол}}$), 136.91 ($\text{C}^3_{\text{хромен}}$), 137.79 ($\text{C}^4_{\text{хромен}}$), 152.58 ($\text{C}^{8a}_{\text{хромен}}$).
2.18 е	^1H : 6.37 с, 6.51 с (1H, $\text{H}^2_{\text{хромен}}$), 6.59 д, 6.66 д (1H _{аром.} , J 8.0 Гц), 6.87 т, 6.97 т (1H _{аром.} , J 7.6 Гц), 7.12-8.14 м (11H, H _{аром.} + $\text{H}^2_{\text{імідазол}}$ + $\text{H}^4_{\text{хромен}}$). ^{13}C : 63.37, 63.58 ($\text{C}^2_{\text{хромен}}$), 115.69, 115.93 ($\text{C}^2_{\text{імідазол}}$), 116.57, 116.83 ($\text{C}^5_{\text{імідазол}}$), 121.29, 122.03, 122.32, 122.70, 123.18, 123.39, 126.66, 126.81, 128.11, 128.43, 130.26, 130.42, 131.63, 131.72, 132.07, 132.25, 136.34, 136.52, 138.31, 138.49 (C_{Ar}), 135.21, 135.29 ($\text{C}^4_{\text{хромен}}$), 137.14, 137.42 ($\text{C}^3_{\text{хромен}}$), 152.88, 153.09 ($\text{C}^{8a}_{\text{хромен}}$).

Методами квантової хімії оцінена можливість обмеженого обертання двох фрагментів в 3-нітрохроменах **2.18**: 1-арильного замісника вздовж зв'язку C-N та 5-хроменового вздовж зв'язку C-C. Для з'ясування конфігурації локальних мінімумів та перехідних станів при обертанні [168], було проведено «сканування» кута між площинами імідазольного кільця та арильного і хроменового циклів. За допомогою напівемпіричного методу AM1, що

потребує незначного машинного ресурсу, було визначено енергії молекул сполук **2.18 а-г, е** при повороті навколо зв'язку імідазол–арил (рис. 2.6) та імідазол–хромен (рис. 2.7).

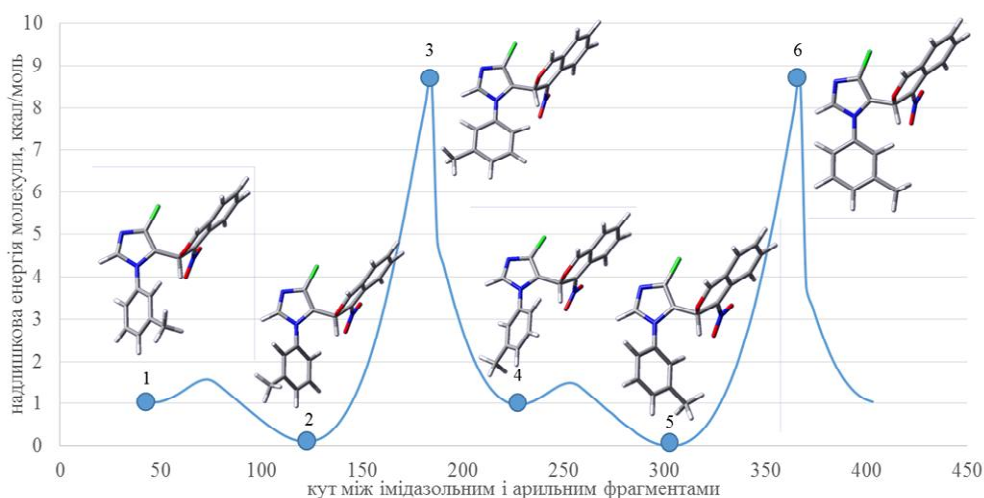


Рис. 2.6. Надлишкова енергія 3-нітрохромену **2.18 г** при обертанні арильного замісника

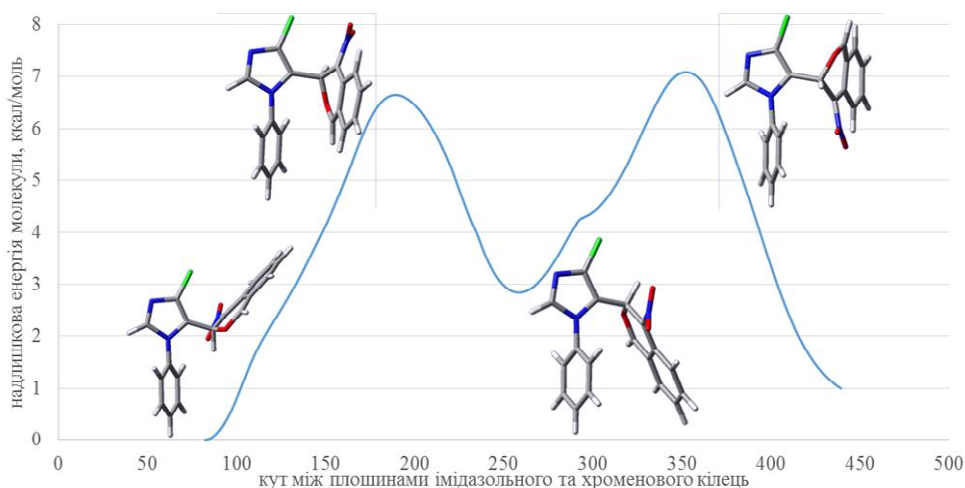


Рис. 2.7. Надлишкова енергія 3-нітрохромену **2.18 а** при обертанні хроменого замісника

При обертанні навколо зв'язку C-N зв'язку (рис. 2.6) спостерігається два перехідні стани 3 і 6 з вищою енергією та чотири із мінімальною - 1, 2, 4 та 5, в яких відбувається стабілізація структури за рахунок додаткового притягання атома водню в *o*-положенні ароматичної системи нітрогрупою в хроменовому кільці (перехідні стани 2 і 5) та атомом кисню хроменого кільця (перехідні стани 1 і 4). Стабілізація за рахунок взаємодії водень-нітрогрупа є сильнішою, тому конформації 2 і 5 мають нижчу енергію, ніж 1 і 4. 3-Нітрохромен **2.18 б**,

що містить атом хлору в *орто*-положенні ароматичного кільця, має тільки два мінімуми (перехідні стани 1 і 5). 3-Нітрохромен **2.18 г** із несиметричним *мета*-толільним замісником має чотири такі кручені конформації приблизно однакової енергії: одна містить метильну групу в *син*-положенні до зв'язку C-Cl імідазольного циклу конфігурації 1 (двогранний кут = 47°), інша в *анти*-положенні до зв'язку C-Cl імідазольного циклу конфігурації 2 (двогранний кут = 123°). Вони обмінюються через перехідний стан в якому площини імідазольного і *мета*-толільного кілець по суті ортогональні: відповідний бар'єр, який іноді називають π -бар'єром, дуже низький (до 2 ккал/моль) [169]. Такий обмінний процес дуже швидкий і практично не впливає на картину спектра ЯМР в діапазоні звичайних температур.

В залежності від природи арильного замісника хіральна вісь може утворювати конформаційно мобільні або конформаційно стійкі енантіомери (атропоізомери), які визначаються енергією перехідних станів 3 та 6. Результати «сканування» показали, що енергія перехідних станів головним чином залежить від наявності замісника в *орто*-положенні фенільного кільця. В 3-нітрохроменах **2.18 а, в, г**, в яких відсутній *орто*-замісник, енергія перехідних станів 3 і 6 приблизно однакова (біля 9 ккал/моль). Зазначимо, що обертання зв'язку зазвичай не розглядається коли бар'єр складає більше 20 ккал/моль при 300К [170].

Для більш точного визначення будови перехідного стану та енергії обертання 3-нітрохроменів **2.18 а-г, е** нами виконані квантово-хімічні розрахунки за допомогою теорії функціонала густини (DFT) основних станів 2 і 5 та перехідних станів 3 і 6 (для сполук без замісника в *орто*-положенні тільки станів 2 і 3) (табл. 2.14). Більш точний розрахунок показав, що *мета*- та *пара*-замісники практично не впливають на енергію обертання, значення якої у 11-12 ккал/моль в 3-нітрохроменах **2.18 а, в, г** не в силі загальмувати обертання замісника і при кімнатній температурі воно відбувається без особливих перешкод. В 3-нітрохроменах **2.18 б, е**, в яких енергія обертання приблизно в два рази більша, є можливість утворення двох енантіомерних форм, яким

складніше взаємоперетворюватись. Такий процес відбувається через перехідні стани 3 і 6, в яких імідазольний цикл та ароматичний замісник знаходяться по суті в одній площині. 3-Нітрохромен **2.18 е** має два таких перехідних стани: в одному нафтильний цикл знаходиться в *анти*-положенні (перехідний стан 3), в іншому – в *син*-положенні (перехідний стан 6) до хроменового замісника. В силу стеричних перешкод, які спричинює нафталінове кільце, перехідний стан має вищу енергію у випадку, коли воно перебуває в *син*-положенні до хроменового замісника (перехідний стан 6). Таким чином, через перехідний стан 3 відбувається процес взаємного перетворення в 3-нітрохромені **2.18 е**. Аналогічним чином, 3-нітрохромен **2.18 б** характеризується двома такими самими перехідними станами і обертання відбувається через перехідний стан 3 в якому атом хлору фенільного замісника знаходиться в *анти*-положенні до хроменового ядра.

Таблиця 2.14.

Енергія обертання арильного замісника у сполуках **2.18 а-г,е**

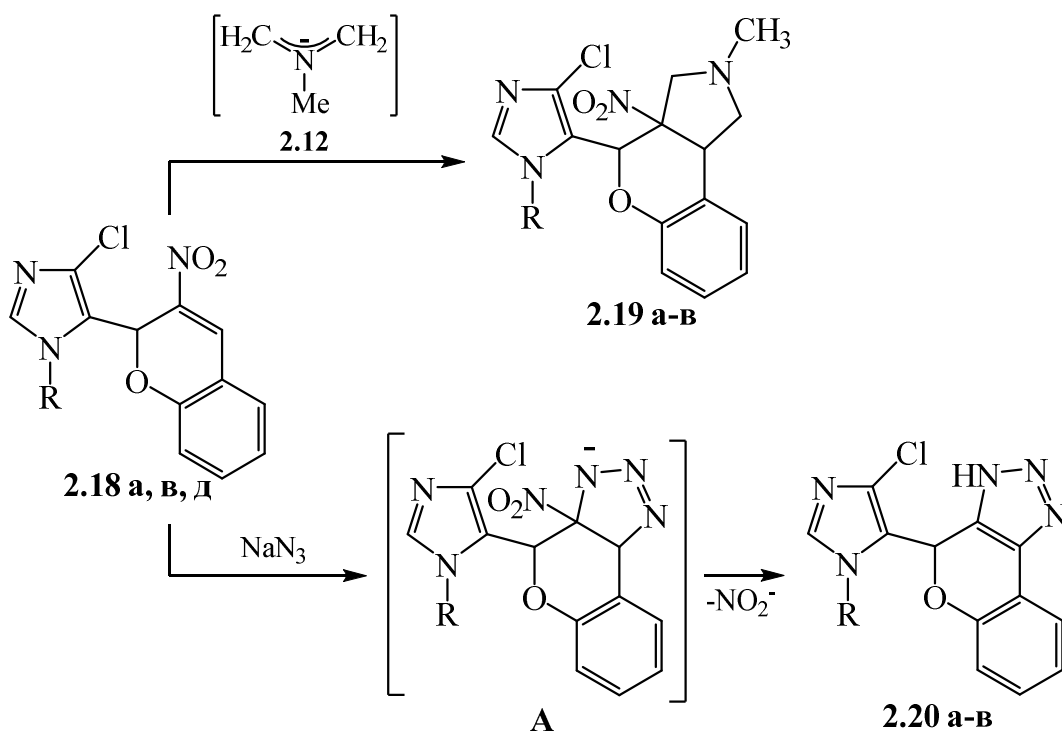
Сполука	R	E ₃ -E ₂ , кДж/моль	E ₆ -E ₅ , кДж/моль	E ₃ -E ₂ , ккал/моль	E ₆ -E ₅ , ккал/моль
2.18 а	Ph	45.5	–	10.9	–
2.18 б	2-ClC ₆ H ₄	84.0	106.4	20.1	25.4
2.18 в	4-ClC ₆ H ₄	46.8	–	11.2	–
2.18 г	3-MeC ₆ H ₄	48.0	–	11.5	–
2.18 е	1-C ₁₀ H ₇	91.8	124.6	21.9	29.8

При обертанні навколо зв'язку С-С хроменового замісника (рис. 2.7.) можна відзначити наявність двох мінімумів енергії. Перший, з нижчою енергією, відповідає максимальному віддаленню арильного та хроменового кілець. Другий, з дещо вищою енергією, відповідає їх максимальному зближенню. Цей факт вказує, що арильний цикл практично не впливає на обертання хроменового ядра, а отже положення замісника в ньому не є суттєвим. Два перехідні стани з максимумами енергії відповідають конфігураціям, які характеризуються максимальним відштовхуванням між атомом хлору імідазольного циклу та нітрогрупою або атомом кисню

хроменого циклу. Перший перехідний стан, в якому реалізується відштовхування між атомом хлору і нітрогрупою, має дещо меншу енергію, тому обертання більш імовірно відбувається через нього. Для точнішого визначення будови перехідного стану та енергії обертання 3-нітрохромену **2.18 а** були проведені квантово-хімічні розрахунки за допомогою теорії функціонала густини (DFT), що показали енергію обертання 9.8 ккал/моль. Таким чином, обертання хроменого замісника не може привести до утворення стійких енантіомерних форм.

Раніше було показано, що 2-арил-3-нітрохромени за рахунок активованого подвійного зв'язку схильні до реакцій [2+3]-циклоприєднання із такими 1,3-диполярними агентами як нестабілізовані азометиніліди [157, 171] та азид-аніон [172]. Оскільки структурні аналоги деяких із отриманих при цьому продуктів, зокрема, похідні бензопіранопіролідину є антагоністами 5-НТ_{2c} рецепторів [173] та рецепторів допаміну D₃ [174], видавалось доцільним дослідити в подібного типу перетвореннях 2-імідазоліл-3-нітрохромени типу **2.18**.

Встановлено, що взаємодія сполук **2.18 а, в, д** із азометинілідом **2.12**, генерованим із параформу та саркозину в киплячому толуолі, приводить до піролідиноанельованих нітрохроменів **2.19 а-в** із виходами 51-59%. В їх ЯМР ¹H спектрах поруч із триплетами метинового протона при 3.96-3.99 м.ч. містяться мультиплети метиленових протонів піролідинового циклу в діапазонах 2.49-2.56 та 3.10-3.19 м.ч. В свою чергу, циклізація 3-нітрохроменів **2.18 а, в, д** із азидом натрію в розчині ДМСО при 60°C реалізується через проміжні продукти аніонного типу **A**, стабілізація яких за рахунок відщеплення нітрит-аніона, приводить до похідних 4-імідазоліл-1,4-дигідрохромено[4,3-*d*][1,2,3]триазолу **2.20 а-в** із практично кількісними виходами. В спектрах ЯМР ¹H отриманих продуктів відсутні сигнали Н⁴ протонів вихідних нітрохроменів в області 8.11-8.29 м.ч. та наявні широкі синглети N-H-протонів триазольного циклу в інтервалі 14.87-15.11 м.ч.



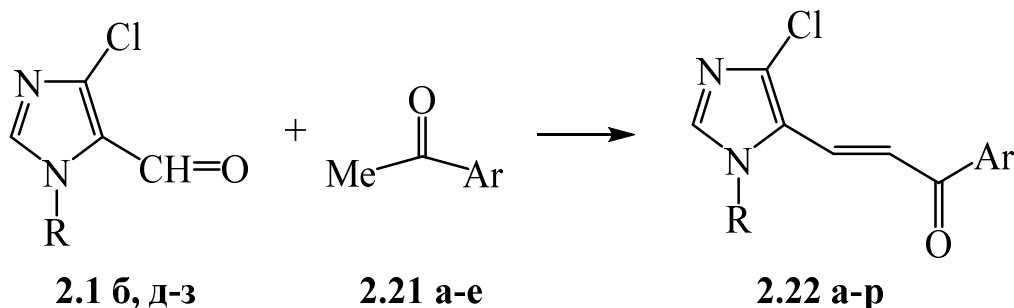
2.19, 2.20, R = Ph(a), 4-ClC₆H₄(б), 4-MeC₆H₄(в)

2.6. Синтез 3-(4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)-1-арил-2-пропен-1-онів

У контексті раціонального дизайну нових біоперспективних похідних імідазолу важливою видається функціоналізація азольного циклу структурними елементами, які, окрім того, що є фармакофорними, можуть виступати в ролі ефективних темплатів для подальшої хімічної модифікації. Власне таким вимогам відповідають кетовінільні фрагменти, що є основою структури 1,3-діарилвінілкетонів (халконів), які характеризуються протиконвульсійним [175], цитотоксичним [175] та протимікробним [176] ефектами. Зазначимо, що халкони – одні з найзручніших попередників в синтезі різноманітних біодинамічних гетероциклів [177-180].

Вихідними сполуками для синтезу нових імідазолівмісних халконів нами були обрані 1-арил-4-хлоро-5-формілімідазоли **2.1 б, д-з** які легко конденсуються за Кляйзенем-Шмідтом із гетерилметилкетонами **2.21 а-е**. Встановлено, що взаємодія реагентів в розчині етанолу в присутності

каталітичної добавки гідроксиду натрію практично із кількісними виходами приводить до 3-(імідазол-5-іл)-1-арил-2-пропен-1-онів **2.22 а-р**. Варто зазначити, що в таких реакційних умовах не зачіпається атом хлору в положенні 4 імідазольного циклу, що є свідченням його малорухливості.



2.1, R = 4-MeOC₆H₄ (з);

2.21, Ar = Ph (а), 4-FC₆H₄ (б), 3-ClC₆H₄ (в), 4-MeC₆H₄ (г), 2,4-F₂C₆H₃ (д), 2,4-Cl₂C₆H₃ (е);

2.22, R = Ph, Ar = Ph (а), 4-FC₆H₄ (б); 3-MeC₆H₄ (в), 2,4-F₂C₆H₃ (г), 2,4-Cl₂C₆H₃ (д); R = 3-MeC₆H₄, Ar = 2,4-F₂C₆H₃ (е), 2,4-Cl₂C₆H₃ (е); R = 4-FC₆H₄, Ar = Ph (ж), 3-ClC₆H₄ (з); R = 4-ClC₆H₄, Ar = 4-FC₆H₄ (и), 4-MeC₆H₄ (і); R = 4-MeC₆H₄, Ar = Ph (ї), 4-FC₆H₄ (й), 3-ClC₆H₄ (к), 2,4-F₂C₆H₃ (л), 2,4-Cl₂C₆H₃ (м); R = 4-MeOC₆H₄, Ar = 4-MeC₆H₄ (н), Ph (о), 4-FC₆H₄ (п), 2,4-F₂C₆H₃ (р).

Індивідуальність та склад імідазолілвмісних пропенонів **2.22 а-р** підтверджені результатами елементного аналізу та хроматомас-спектрів (табл. 2.15), а їх структура узгоджується із даними ІЧ- та ЯМР ¹H спектрів (табл. 2.16). Зокрема, в ІЧ-спектрах сполук **2.22 а-р** група C=O, спряжена із арильними та імідазолільними замісниками, характеризується смугою поглинання в діапазоні 1650-1670 см⁻¹. В спектрах ЯМР ¹H більшості пропенонів алкенільні протони попадають в область поглинання протонів ароматичних замісників, хоча для сполук (**2.22 ж, к**) вони ідентифікуються як два дублети відповідно при 7.31 і 7.44 м.ч. та 7.21 і 7.36 м.ч. із КССВ 15.6 Гц, що вказує на *транс*-розміщення імідазолільного та арильного замісників по відношенню до подвійного зв'язку.

Таблиця 2.15

Виходи, температури топлення, мас-спектри та результати елементного аналізу
3-(1-арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)-1-арил-2-пропен-1-онів **2.22 а-р**

Сполука	Вихід, %	Т.топл., °С	[M+I] ⁺	Знайдено, %			Формула	Вирахувано, %		
				С	Н	N		С	Н	N
2.22 а	98	229-231	309	70.33	4.39	8.81	C ₁₈ H ₁₃ ClN ₂ O	70.02	4.24	9.07
2.22 б	99	147-148	327	66.17	3.70	8.57	C ₁₈ H ₁₂ ClFN ₂ O	66.17	3.70	8.57
2.22 в	96	133-134	344	62.99	3.52	8.16	C ₁₈ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O	62.99	3.52	8.16
2.22 г	97	145-146	345	62.71	3.22	8.13	C ₁₈ H ₁₁ ClF ₂ N ₂ O	62.71	3.22	8.13
2.22 д	99	167-168	378	57.25	2.94	7.42	C ₁₈ H ₁₁ Cl ₃ N ₂ O	57.25	2.94	7.42
2.22 е	99	144-145	359	63.61	3.65	7.81	C ₁₉ H ₁₃ ClF ₂ N ₂ O	63.61	3.65	7.81
2.22 є	98	159-160	392	58.26	3.35	7.15	C ₁₉ H ₁₃ Cl ₃ N ₂ O	58.26	3.35	7.15
2.22 ж	91	164-166	327	66.01	3.58	8.33	C ₁₈ H ₁₂ ClFN ₂ O	66.16	3.70	8.57
2.22 з	89	198-200	361	60.07	3.28	7.60	C ₁₈ H ₁₁ Cl ₂ FN ₂ O	59.85	3.07	7.76
2.22 и	96	208-210	361	59.58	3.01	7.72	C ₁₈ H ₁₁ Cl ₂ FN ₂ O	59.85	3.07	7.76
2.22 і	83	201-203	357	64.07	4.11	7.97	C ₁₉ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ O	63.88	3.95	7.84
2.22 ї	94	191-193	323	70.46	4.83	8.75	C ₁₉ H ₁₅ ClN ₂ O	70.70	4.68	8.68
2.22 й	99	196-198	341	66.66	4.28	8.41	C ₁₉ H ₁₄ ClFN ₂ O	66.97	4.14	8.22
2.22 к	90	185-187	357	64.12	3.76	7.58	C ₁₉ H ₁₄ Cl ₂ N ₂ O	63.88	3.95	7.84
2.22 л	96	143-144	359	63.61	3.65	7.81	C ₁₉ H ₁₃ ClF ₂ N ₂ O	63.61	3.65	7.81
2.22 м	94	160-161	392	58.26	3.35	7.15	C ₁₉ H ₁₃ Cl ₃ N ₂ O	58.26	3.35	7.15
2.22 н	96	198-300	353	67.76	4.74	8.13	C ₂₀ H ₁₇ ClN ₂ O ₂	68.09	4.86	7.94
2.22 о	91	207-209	339	67.39	4.44	8.25	C ₁₉ H ₁₅ ClN ₂ O ₂	67.36	4.46	8.27
2.22 п	93	196-198	357	63.93	3.94	7.87	C ₁₉ H ₁₄ ClFN ₂ O ₂	63.96	3.96	7.85
2.22 р	99	159-160	375	60.89	3.50	7.47	C ₁₉ H ₁₃ ClF ₂ N ₂ O ₂	60.89	3.50	7.47

Таблиця 2.16

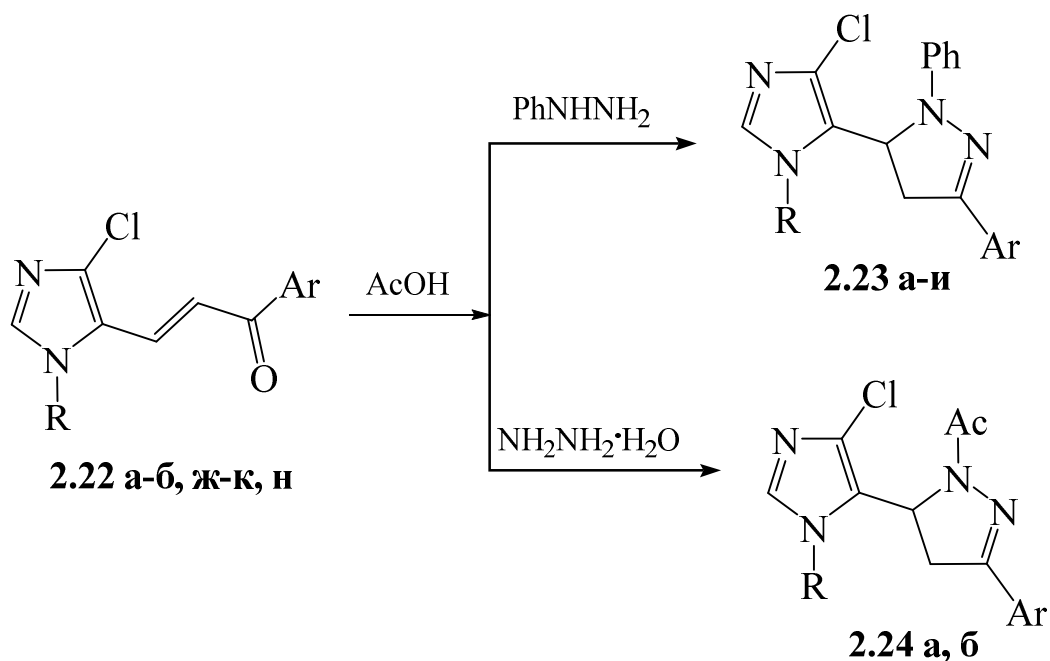
ІЧ та ЯМР ^1H спектри
3-(1-арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)-1-арил-2-пропен-1-онів **2.22 а-р**

Сполука	ІЧ спектр, KBr , ν , cm^{-1} $\text{C}=\text{O}$	Спектри ЯМР ^1H , ДМСО- d_6 , δ , м.ч.
2.22 а	1660	7.37-7.84 м (12H, 10H _{аром.} +2CH=), 8.29 с (1H, H ² _{імідазол}).
2.22 б	1655	7.28-7.793 м (11H, 9H _{аром.} +2CH=), 8.21 с (1H, H ² _{імідазол}).
2.22 в	1656	7.26 д (1H, HC=, J 16.0 Гц), 7.46 д (1H, HC=, J 16.0 Гц), 7.57-7.77 м (8H _{аром.}), 8.20 с (1H, H ² _{імідазол}).
2.22 г	1655	7.31-7.92 м (11H, 9H _{аром.} +2HC=), 8.20 с (1H, H ² _{імідазол}).
2.22 д	1655	7.16-7.81 м (10H, 8H _{аром.} +2HC=), 8.19 с (1H, H ² _{імідазол}).
2.22 е	1657	6.88 д (1H, HC=, J 15.8 Гц), 7.07 д (1H, HC=, J 15.8 Гц), 8.12 с (1H, H ² _{імідазол}).
2.22 є	1656	2.40 с (3H, CH ₃), 7.19-7.80 м (9H, 7H _{аром.} +2HC=), 8.17 с (1H, H ² _{імідазол}).
2.22 ж	1650	7.31 д (1H, CH=, J 15.6 Гц), 7.44 д (1H, CH=, J 15.6 Гц), 7.46-7.90 м (9H _{аром.}), 8.18 с (1H, H ² _{імідазол}).
2.22 з	1650	7.38-7.81 м (10H, 8H _{аром.} +2CH=), 8.20 с (1H, H ² _{імідазол}).
2.22 и	1660	7.28-7.51 м (4H, 2H _{аром.} +2CH=), 7.62 д (2H _{аром.} , J 8.8 Гц), 7.74 д (2H _{аром.} , J 8.8 Гц), 7.95 т (2H _{аром.} , J 7.6 Гц), 8.21 с (1H, H ² _{імідазол}).
2.22 і	1655	2.39 с (3H, CH ₃), 7.28-7.79 м (10H, 8H _{аром.} +2CH=), 8.21 с (1H, H ² _{імідазол}).
2.22 ї	1660	7.32-7.67 м (9H, 7H _{аром.} +2CH=), 7.83 д (2H _{аром.} , J 7.2 Гц), 8.14 с (1H, H ² _{імідазол}).
2.22 й	1655	2.45 с (3H, CH ₃), 7.31-7.45 м (8H _{аром.}), 7.93 м. с (2H _{аром.}), 8.15 с (1H, H ² _{імідазол}).
2.22 к	1650	2.46 с (3H, CH ₃), 7.21 д (1H, CH=, J 15.6 Гц), 7.36 д (1H, CH=, J 15.6 Гц), 7.42-7.77 м (8H _{аром.}), 8.13 с (1H, H ² _{імідазол}).
2.22 л	1658	2.43 с (3H, CH ₃), 7.18-7.79 м (9H, 7H _{аром.} +2HC=), 8.13 с (1H, H ² _{імідазол}).
2.22 м	1656	2.41 с (3H, CH ₃), 6.90 д (1H, HC=, J 16.4 Гц), 7.09 д (1H, HC=, J 16.4 Гц), 7.37-7.52 м (6H _{аром.}), 7.71 с (1H _{аром.}), 8.17 с (1H, H ² _{імідазол}).
2.22 н	1655	2.39 с (3H, CH ₃), 3.88 с (3H, CH ₃ O), 7.18 д (2H _{аром.} , J 7.6 Гц), 7.29-7.36 м (4H, 2 H _{аром.} +2CH=), 7.48 д (2H _{аром.} , J 7.2 Гц), 7.73 д (J 7.2 Гц), 8.18 с (1H, H ² _{імідазол}).
2.22 о	1660	3.83 с (3H, CH ₃ O), 7.12-7.50 м (8H, 6H _{аром.} +2CH=), 7.84-7.92 м (2H _{аром.}), 8.14 с (1H, H ² _{імідазол}).
2.22 п	1655	3.86 с (3H, CH ₃ O), 7.16-7.49 м (8H, 6H _{аром.} +2CH=), 7.91-7.96 м (2H _{аром.}), 8.12 с (1H, H ² _{імідазол}).
2.22 р	1655	3.85 с (3H, CH ₃ O), 7.07-7.78 м (9H, 7H _{аром.} +2HC=), 8.13 с (1H, H ² _{імідазол}).

2.7. 3-(Імідазол-5-іл)-1-арил-2-пропен-1-они в синтезі похідних 1*H*-піразоліну

Нещодавно увагу дослідників почали привертати гетероциклічні аналоги халконів [181-183] □ ключові об'єкти для отримання гетерилзаміщених піразолінів та ізоксазолінів. З урахуванням того, що піразоліни відносяться до привілейованого в медичній хімії скафолда, на платформі якого здійснено дизайн сполук із широким спектром біологічної дії [184-186], нами досліджені можливості формування піразолінового циклу на основі імідазолілпропенонів **2.22 а-б, ж-к, н** шляхом їх введення в циклоконденсацію із фенілгідрaziном та гідразин-гідратом.

Установлено, що при 5 год нагріванні сполук **2.22 а-б, ж-к, н** із фенілгідрaziном в киплячій оцтовій кислоті утворюються 5-імідазоліл-3-арил-1-феніл-1*H*-піразоліни **2.23 а-и** із виходами 61-82 % (табл. 2.25).



- 2.23**, R = Ph, Ar = Ph (а), 4-FC₆H₄ (б); R = 4-FC₆H₄, Ar = Ph (в), 3-ClC₆H₄ (г);
R = 4-ClC₆H₄, Ar = 4-FC₆H₄ (д), 4-MeC₆H₄ (е); R = 4-MeC₆H₄, Ar = Ph (є), 4-FC₆H₄ (ж), 3-ClC₆H₄ (з); R = 4-MeOC₆H₄, Ar = 4-MeC₆H₄ (и);
2.24, R = 4-ClC₆H₄, Ar = 4-MeC₆H₄ (а); R = 4-MeOC₆H₄, Ar = 4-MeC₆H₄ (б).

Особливість перебігу конденсації імідазолпропенонів **2.22 і, н** з гідразин-гідратом в аналогічних умовах полягає в тому, що її продуктами, на відміну від халконів [187], є не N-1-незаміщені піразоліни, а їх ацетильовані похідні **2.24 а, б**, які утворюються в результаті ацилювання оцтовою кислотою. При проведенні цієї реакції в етанолі утворюється суміш продуктів, в якій вміст N-1-незаміщеного піразоліну не перевищує 40 %.

Індивідуальність і склад піразолінів **2.23 а-и** підтверджені результатами елементного аналізу та хроматомас-спектрів (табл. 2.17), а їх структура узгоджується із даними ІЧ- та ЯМР ¹Н спектрів (табл. 2.18). У спектрах ЯМР ¹Н сполук **2.23 а-и**, **2.24 а, б** протони метиленової та метинової груп піразолінового ядра виражають собою триспінову АВС-систему і прописуються 12 лініями, які згруповані в три дублети дублетів. Сигнал в діапазоні 5.29-5.59 м.ч. найвірогідніше належить метиновому протону, а сигнали в діапазонах 3.26-3.45 та 5.29-5.59 м.ч. – діастереотопним протонам метиленової групи. Протони N-ацетильної групи сполук **2.24 а, б** фіксуються як синглети відповідно при 2.16 та 2.12 м.ч.

Таблиця 2.17

Виходи, температури топлення, мас-спектри та результати елементного аналізу 5-(1-арил-5-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)-3-арил-1-феніл-4,5-дигідро-1*H*-піразолів **2.23 а-и**

Сполука	Вихід, %	Т.топл., °С	[M+1] ⁺	Знайдено, %			Формула	Вирахувано, %		
				С	Н	N		С	Н	N
2.23 а	77	197–199	399	72.01	4.69	13.83	C ₂₄ H ₁₉ ClN ₄	72.27	4.80	14.05
2.23 б	61	237–239	417	69.08	4.49	13.73	C ₂₄ H ₁₈ ClFN ₄	69.15	4.35	13.44
2.23 в	75	176–178	417	68.90	4.51	13.27	C ₂₄ H ₁₈ ClFN ₄	69.15	4.35	13.44
2.23 г	73	196–198	451	63.55	4.03	12.18	C ₂₄ H ₁₇ Cl ₂ FN ₄	63.87	3.80	12.41
2.23 д	78	189-191	451	64.05	3.84	12.60	C ₂₄ H ₁₇ Cl ₂ FN ₄	63.87	3.80	12.41
2.23 е	82	189–191	449	67.33	4.44	12.31	C ₂₅ H ₂₀ Cl ₂ N ₄	67.12	4.51	12.52
2.23 є	69	195–197	413	72.48	5.00	13.81	C ₂₅ H ₂₁ ClN ₄	72.72	5.13	13.57
2.23 ж	77	179-181	431	69.55	4.84	12.84	C ₂₅ H ₂₀ ClFN ₄	69.68	4.68	13.00
2.23 з	71	165–167	447	66.93	4.32	12.79	C ₂₅ H ₂₀ Cl ₂ N ₄	67.12	4.51	12.52
2.23 и	81	187-189	443	70.64	5.34	12.52	C ₂₆ H ₂₉ ClN ₄ O	70.50	5.23	12.65

ЯМР ^1H спектри 5-(1-арил-5-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)-3-арил-1-феніл-4,5-дигідро-1*H*-піразолів **2.23 а-и**

Сполука	Спектри ЯМР ^1H , ДМСО- d_6 , δ , м.ч.
2.23 а	3.42 д, 3.45 д (1H, CH, <i>J</i> 2.8 Гц), 3.84 д, 3.86 д (1H, CH, <i>J</i> 3.2 Гц), 5.41 д, 5.43 д (1H, CH, <i>J</i> 2.8 Гц), 6.83-7.78 м (1H _{аром.}), 8.19 с (1H, H ² _{імідазол}).
2.23 б	3.40 д, 3.43 д (1H, CH, <i>J</i> 2.6 Гц), 3.80 д, 3.83 д (1H, CH, <i>J</i> 3.0 Гц), 5.45 д, 5.48 д (1H, CH, <i>J</i> 2.6 Гц), 6.74-7.56 м (1H _{аром.}), 7.82 с (1H, H ² _{імідазол}).
2.23 в	3.39 д, 3.42 д (1H, CH, <i>J</i> 2.6 Гц), 3.80 д, 3.83 д (1H, CH, <i>J</i> 3.0 Гц), 5.50 д, 5.53 д (1H, CH, <i>J</i> 2.6 Гц), 6.78-7.52 м (14H _{аром.}), 7.77 с (1H, H ² _{імідазол}).
2.23 г	3.40 д, 3.42 д (1H, CH, <i>J</i> 2.6 Гц), 3.80 д, 3.84 д (1H, CH, <i>J</i> 3.4 Гц), 5.56 д, 5.59 д (1H, CH, <i>J</i> 2.6 Гц), 7.13-7.82 м (13H _{аром.}), 8.20 с (1H, H ² _{імідазол}).
2.23 д	3.40 д, 3.44 д (1H, CH, <i>J</i> 2.4 Гц), 3.81 д, 3.84 д (1H, CH, <i>J</i> 3.2 Гц), 5.52 д, 5.56 д (1H, CH, <i>J</i> 2.4 Гц), 6.76-7.98 м (13H _{аром.}), 8.20 с (1H, H ² _{імідазол}).
2.23 е	2.34 с (3H, CH ₃), 3.39 д, 3.43 д (1H, CH, <i>J</i> 2.4 Гц), 3.80 д, 3.85 д (1H, CH, <i>J</i> 3.0 Гц), 5.48 д, 5.52 д (1H, CH, <i>J</i> 2.4 Гц), 6.76-7.46 м (13H _{аром.}), 8.14 с (1H, H ² _{імідазол}).
2.23 є	2.25 с (3H, CH ₃), 3.38 д, 3.43 д (1H, CH, <i>J</i> 2.6 Гц), 3.82 д, 3.87 д (1H, CH, <i>J</i> 3.2 Гц), 5.44 д, 5.47 д (1H, CH, <i>J</i> 2.6 Гц), 6.77-7.55 м (14H _{аром.}), 7.74 с (1H, H ² _{імідазол}).
2.23 ж	2.24 с (3H, CH ₃), 3.37 д, 3.40 д (1H, CH, <i>J</i> 2.4 Гц), 3.80 д, 3.83 д (1H, CH, <i>J</i> 3.2 Гц), 5.51 д, 5.55 д (1H, CH, <i>J</i> 2.4 Гц), 6.47-7.98 м (13H _{аром.}), 8.11 с (1H, H ² _{імідазол}).
2.23 з	2.29 с (3H, CH ₃), 3.36 д, 3.44 д, (1H, CH, <i>J</i> 2.6 Гц), 3.81 д, 3.86 д (1H, CH, <i>J</i> 3.2 Гц), 5.52 д, 5.56 д (1H, CH, <i>J</i> 2.6 Гц), 6.59-7.64 м (13H _{аром.}), 8.17 с (1H, H ² _{імідазол}).
2.23 и	2.33 с (3H, CH ₃), 3.38 д, 3.40 д (1H, CH, <i>J</i> 2.4 Гц), 3.77 д, 3.81 д (1H, CH, <i>J</i> 3.0 Гц), 3.88 с (3H, CH ₃ O), 5.40 д, 5.42 д (1H, CH, <i>J</i> 2.4 Гц), 6.75-7.76 м (13H _{аром.}), 8.13 с (1H, H ² _{імідазол}).

2.8. Синтез 1-арил-5-(2-арил-3,4-дигідро-2*H*-пірол-4-іл)-4-хлоро-1*H*-імідазолів

3,4-Дігідропіроли (Δ^1 -піроліни) належать до 5-членних азотистих гетероциклів, які входять до складу таких природних продуктів як феромони, алкалоїди, стероїди, хлорофіли [188, 189]. Як представники циклічних імінів вони також є цінними синтетичними блоками для дизайну різноманітних функціоналізованих азагетероциклів [190-191]. В ряду дизамічених Δ^1 -піролінів на сьогодні найбільш детально вивчені 3,5-діарилпохідні [192-195]. Їх

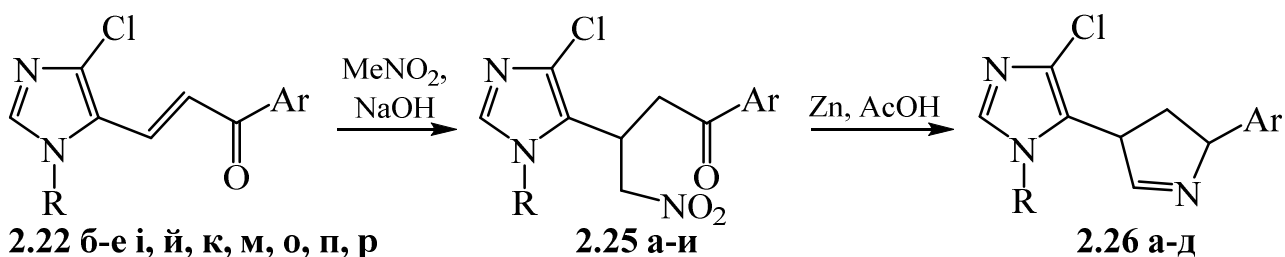
3-гетерильні аналоги обмежені прикладами сполук, що містять фурильні [196], тієнільні [197, 198] і піридині [199-200] замісники.

З метою розробки нових функціональних похідних імідазолу, важливих як для органічного синтезу, так і для біологічного скринінгу, нами модифіковано положення 3 Δ^1 -піролінового циклу фармакофорним [167] 4-хлорімідазол-5-ілільним фрагментом.

Відомо, що один з найбільш зручних способів утворення 3,5-дизаміщених Δ^1 -піролінів базується на відновній циклізації γ -нітрокетонів, отриманих в свою чергу, приєднанням нітрометану до халконів [192-195].

Експериментально встановлено, що при дії на сполуки **2.22 б-е і, й, к, м, о, п, р** 5-кратного надлишку нітрометану і гідроксиду натрію в розчині диметилформаміду при кімнатній температурі з виходами 63-85% (табл. 2.19) утворюються 3-імідазолілзаміщені 4-нітробутанони **2.25 а-и**. В їх ІЧ спектрах (табл. 2.20) смуги поглинання групи C = O зміщені в область 1715-1720 cm^{-1} . В спектрах ЯМР ^1H протони α - і γ -метиленових груп проявляються у вигляді дублета дублетів АВ частини спінової системи АВХ відповідно в діапазонах 3.47-3.53 і 3.73-3.79 м.ч. Утворення 4-нітробутанонового фрагмента надійно підтверджується і спектрами ЯМР ^{13}C , що містять сигнали атомів вуглецю при 28 м.ч. (СН), 38 м.ч. [$\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$], 76 м.ч. (CH_2NO_2) і 195-196 м.ч. (C=O).

Для перетворення 4-нітро-1,3-діарилбутан-1-онів до відповідних 3,5-діарил- Δ^1 -піролінів зазвичай використовують гідрування над Ni [195] або Pd / C [193], а також відновлення цинком в соляній [195] і оцтовій [193, 194] кислотах або ж в присутності хлориду амонію [192]. Нами встановлено, що для відновлювальної циклізації 1-арил-3-імідазоліл-4-нітробутанонів **2.25 а-и** препаративно зручним видається застосування цинку в оцтовій кислоті. Показано, що використання 6-кратного надлишку цинкового пилу дозволяє при кімнатній температурі отримувати цільові продукти з виходами 53-61%.



2.25, R = 4-ClC₆H₄, Ar = 4-MeC₆H₄ (а); R = 4-MeC₆H₄, Ar = 3-ClC₆H₄ (б), 4-FC₆H₄ (в); R = 4-MeOC₆H₄, Ar = Ph (г), 4-FC₆H₄ (д), R = Ph, Ar = 3-ClC₆H₄ (е), 4-FC₆H₄ (є), 2,4-F₂C₆H₃ (ж), 2,4-Cl₂C₆H₃ (з); R = 4-MeC₆H₄, Ar = 2,4-Cl₂C₆H₃ (и);

2.26, R = 4-ClC₆H₄, Ar = 4-MeC₆H₄ (а); R = 4-MeC₆H₄, Ar = 3-ClC₆H₄ (б), 4-FC₆H₄ (в); R = 4-MeOC₆H₄, Ar = Ph (г), 4-FC₆H₄ (д).

Таблиця 2.19

Виходи, температури топлення, мас-спектри та результати елементного аналізу 3-(1-арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)-1-арил-4-нітробутан-1-онів **2.25 а-и**

Сполука	Вихід, %	Т.топл., °С	[M+1] ⁺	Знайдено, %			Формула	Вирахувано, %		
				С	Н	N		С	Н	N
2.25 а	83	165-167	419	57.51	4.18	10.09	C ₂₀ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ O ₃	57.43	4.10	10.05
2.25 б	85	118-120	419	57.52	4.04	10.12	C ₂₀ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ O ₃	57.43	4.10	10.05
2.25 в	79	142-144	402	59.61	4.20	10.34	C ₂₀ H ₁₇ ClFN ₃ O ₃	59.78	4.26	10.46
2.25 г	81	109-110	400	60.21	4.49	10.46	C ₂₀ H ₁₈ ClN ₃ O ₄	60.08	4.54	10.51
2.25 д	76	127-129	418	57.40	4.05	10.12	C ₂₀ H ₁₇ ClFN ₃ O ₄	57.49	4.10	10.06
2.25 е	68	110-111	405	56.45	3.74	10.39	C ₁₉ H ₁₅ Cl ₂ N ₃ O ₃	56.45	3.74	10.39
2.25 є	71	98-100	388	58.85	3.90	10.84	C ₁₉ H ₁₅ ClFN ₃ O ₃	58.85	3.90	10.84
2.25 ж	63	121-122	406	56.24	3.48	10.36	C ₁₉ H ₁₄ ClF ₂ N ₃ O ₃	56.24	3.48	10.36
2.25 з	64	120-121	439	52.02	3.22	9.58	C ₁₉ H ₁₄ Cl ₃ N ₃ O ₃	52.02	3.22	9.58
2.25 и	69	100-101	453	53.06	3.56	9.28	C ₂₀ H ₁₆ Cl ₃ N ₃ O ₃	53.06	3.56	9.28

Склад і структура сполук **2.26 а-д** узгоджується з результатами вимірювань їх хроматомас- і ЯМР спектрів. Слід зазначити, що в спектрах ЯМР ¹H, на відміну від ациклічних попередників **2.25 а-д**, сигнали протонів піролінового циклу менш структуровані і прописуються в вигляді мультиплетів. У свою чергу, в спектрах ЯМР¹³C піролінове ядро надійно ідентифікується синглетами атомів С³ при 30-31 м.ч., С⁴ при 40-41 м.ч., С² при 66 м.ч. і С⁵ при 169-171 м.ч.

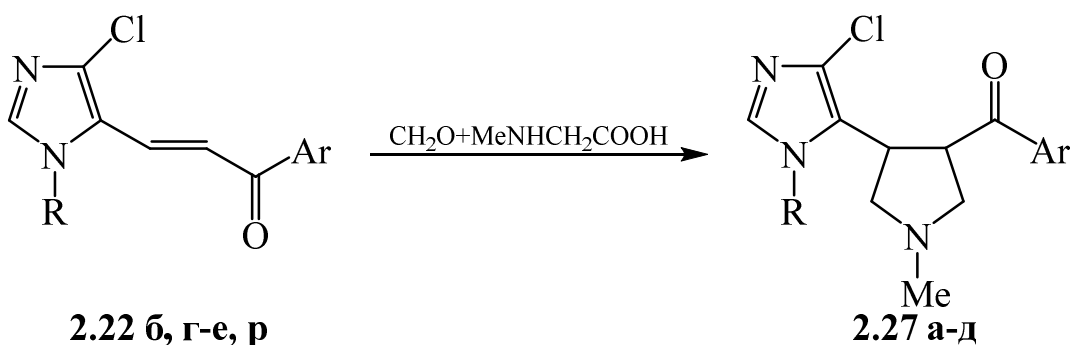
ГЧ, ЯМР ^1H та ^{13}C спектри
3-(1-арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)-1-арил-4-нітробутан-1-онів **2.25 а-д**

Сполука	ГЧ спектр, КВг, ν , cm^{-1} C=O	Спектри ЯМР ^1H та ^{13}C , ДМСО- d_6 , δ , м.ч.
2.25 а	1715	^1H : 2.37 с (3H, CH ₃), 3.47 дд (1H, CH, 1J 18.0 Гц, 2J 6.8 Гц), 3.79 дд (1H, CH, 1J 18.0 Гц, 2J 6.8 Гц), 3.95-4.01 м (1H, CH), 4.83-4.95 м (2H, CH), 7.31 д (2H _{аром} , J 7.6 Гц), 7.53 д (2H _{аром} , J 8.2 Гц), 7.66 д (2H _{аром} , J 7.6 Гц), 7.79 д (2H _{аром} , J 7.6 Гц), 7.82 с (1H, H ² _{імідазол}). ^{13}C : 20.95 (CH ₃), 28.68 (CH), 38.39 (CH ₂), 76.21 (CH ₂), 124.47 (C ⁵), 133.31 (C ⁴), 136.42 (C ²), 126.58, 128.11, 128.65, 129.19, 129.46, 134.03, 134.10, 144.09 (C _{Ar}), 196.27 (C=O).
2.25 б	1715	^1H : 2.39 с (3H, CH ₃), 3.53 дд (1H, CH, 1J 18.4 Гц, 2J 6.8 Гц), 3.75 дд (1H, CH, 1J 18.4 Гц, 2J 6.8 Гц), 3.92-3.98 м (1H, CH), 4.74-4.83 м (1H, CH), 4.88-4.94 м (1H, CH), 7.32 д (2H _{аром} , J 8.6 Гц), 7.36 д (2H _{аром} , J 8.6 Гц), 7.55 т (1H _{аром} , J 7.2 Гц), 7.71 с (1H _{аром}), 7.74 с (1H, H ² _{імідазол}), 7.84-7.99 м (2H _{аром}). ^{13}C : 20.46 (CH ₃), 28.32 (CH), 38.50 (CH ₂), 76.10 (CH ₂), 124.31 (C ⁵), 132.55 (C ⁴), 136.34 (C ²), 126.45, 126.53, 126.68, 127.53, 129.68, 130.57, 132.86, 133.68, 137.61, 139.11 (C _{Ar}), 195.83 (C=O).
2.25 в	1720	^1H : 2.39 с (3H, CH ₃), 3.51 дд (1H, CH, 1J 18.0 Гц, 2J 7.0 Гц), 3.75 дд (1H, CH, 1J 18.0 Гц, 2J 7.0 Гц), 3.74 д, 3.79 д (1H, J 7.0 Гц), 3.98-4.02 м (1H, CH), 4.75-4.84 м (1H, CH), 4.88-4.93 м (1H, CH), 7.32-7.38 м (6H _{аром}), 7.72 с (1H, H ² _{імідазол}), 7.97-8.01 м (2H _{аром}). ^{13}C : 20.28 (CH ₃), 28.37 (CH), 38.29 (CH ₂), 76.19 (CH ₂), 115.70 д (C _{Ar-F} , $^2J_{\text{C-F}}$ 26.4 Гц), 124.38 (C ⁵), 132.57 (C ⁴), 136.56 (C ²), 126.41, 126.63, 129.87, 132.61, 139.09 (C _{Ar}), 131.03 д (C _{Ar-F} , $^3J_{\text{C-F}}$ 10.0 Гц), 165.19 д (C _{Ar-F} , $^1J_{\text{C-F}}$ 250.8 Гц), 195.36 (C=O).
2.25 г	1720	^1H : 3.52 дд (1H, CH, 1J 18.2 Гц, 2J 7.0 Гц), 3.76 дд (1H, CH, 1J 18.2 Гц, 2J 7.0 Гц), 3.83 с (3H, CH ₃ O), 3.96-4.01 м (1H, CH), 4.76-4.91 м (2H, CH ₂), 7.10 д (2H _{аром} , J 8.0 Гц), 7.39 д (2H _{аром} , J 8.0 Гц), 7.50-7.65 м (3H _{аром}), 7.70 с (1H, H ² _{імідазол}), 7.91 д (2H _{аром} , J 7.2 Гц). ^{13}C : 28.36 (CH), 38.60 (CH ₂), 55.21 (CH ₃ O), 76.27 (CH ₂), 114.19 (C _{Ar}), 135.81 (C ⁴), 136.85 (C ²), 126.21, 127.74, 127.90, 128.29, 128.69, 133.24, 159.74 (C _{Ar}), 196.74 (C=O).
2.25 д	1720	^1H : 3.50 дд (1H, CH, 1J 18.2 Гц, 2J 7.2 Гц), 3.73 дд (1H, CH, 1J 18.2 Гц, 2J 7.2 Гц), 3.82 с (3H, CH ₃ O), 3.93-3.99 м (1H, CH), 4.78-4.91 м (2H, CH ₂), 7.08 д (2H _{аром} , J 8.4 Гц), 7.32-7.39 м (4H _{аром}), 7.69 с (1H, H ² _{імідазол}), 7.96-8.02 м (2H _{аром}). ^{13}C : 28.20 (CH), 38.61 (CH ₂), 55.61 (CH ₃ O), 76.22 (CH ₂), 114.29 (C _{Ar}), 115.98 д (C _{Ar-F} , $^2J_{\text{C-F}}$ 20.6 Гц), 124.56 (C ⁵), 132.58 (C ⁴), 136.38 (C ²), 126.23, 127.71, 127.99 (C _{Ar}), 130.98 д (C _{Ar-F} , $^3J_{\text{C-F}}$ 8.4 Гц), 159.75 (C _{Ar}), 165.16 д (C _{Ar-F} , $^1J_{\text{C-F}}$ 258.6 Гц), 195.37 (C=O).

2.25 е	1717	3.53 дд (1H, CH, 1J 17.8 Гц, 2J 6.8 Гц), 3.78 дд (1H, CH, 1J 17.8 Гц, 2J 6.8 Гц), 3.97-4.03 м (1H, CH), 4.84-4.92 м (2H, CH ₂), 7.45-7.64 м (7H _{аром.}), 7.76 с (1H, H ² _{імідазол.}), 7.85-7.91 м (2H _{аром.}).
2.25 є	1715	3.53 дд (1H, CH, 1J 18.0 Гц, 2J 6.6 Гц), 3.79 дд (1H, CH, 1J 18.0 Гц, 2J 6.6 Гц), 3.99-4.03 м (1H, CH), 4.80-4.95 м (2H, CH ₂), 7.32 т (2H _{аром.} , J 8.4 Гц), 7.47-7.59 м (5H _{аром.}), 7.76 с (1H, H ² _{імідазол.}), 7.85-7.91 м (2H _{аром.}).
2.25 ж	1716	3.48 дд (1H, CH, 1J 17.6 Гц, 2J 7.0 Гц), 3.68 дд (1H, CH, 1J 17.6 Гц, 2J 7.0 Гц), 4.00-4.04 м (1H, CH), 4.77-4.92 м (2H, CH ₂), 7.24 т (1H _{аром.} , J 7.6 Гц), 7.36-7.59 м (6H _{аром.}), 7.78 с (1H, H ² _{імідазол.}), 7.86-7.92 м (1H _{аром.}).
2.25 з	1716	3.47 дд (1H, CH, 1J 17.6 Гц, 2J 6.4 Гц), 3.65 дд (1H, CH, 1J 17.6 Гц, 2J 6.4 Гц), 3.98-4.02 м (1H, CH), 4.81-4.95 м (2H, CH ₂), 7.45-7.72 м (8H _{аром.}), 7.98 с (1H, H ² _{імідазол.}).
2.25 и	1715	2.41 с (3H, CH ₃), 3.47 дд (1H, CH, 1J 17.8 Гц, 2J 6.8 Гц), 3.63 дд (1H, CH, 1J 17.8 Гц, 2J 6.8 Гц), 3.95-3.99 м (1H, CH), 4.76-4.90 м (2H, CH ₂), 7.32 д (2H _{аром.} , J 8.0 Гц), 7.38 д (2H _{аром.} , J 8.0 Гц), 7.54 д (1H _{аром.} , J 7.6 Гц), 7.67 д (1H _{аром.} , J 7.6 Гц), 7.72с (1H _{аром.}), 7.74 с (1H, H ² _{імідазол.}).

2.9. Синтез [4-(імідазол-5-іл)-3-піролідиніл]арилкетонів

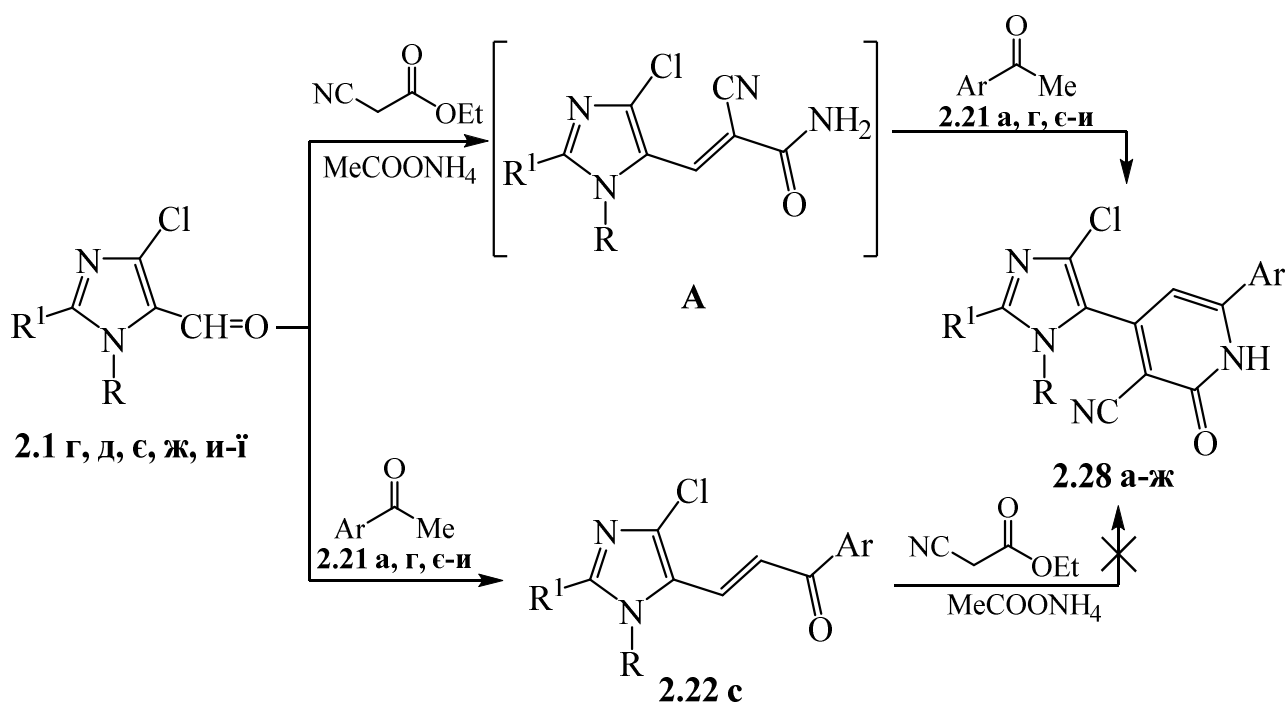
В останні декілька років реакція 1,3-диполярного циклоприєднання до халконів азометинілідів, які зазвичай отримуються декарбоксилуювальною конденсацією альдегідів або кетонів із N-заміщеними α -амінокислотами, є ефективним підходом до низки функціональних піролідинів [201-204]. Нами показано, що ароїлвінілімідазоли **2.22 б, г-е, р** реагують із параформом та саркозином в киплячому толуолі, тобто в умовах генерування N-метилазометиніліду, із утворенням [4-(імідазол-5-іл)-3-піролідиніл]арилкетонів **2.27 а-д** із виходами 59-72 %. Структура отриманих біциклічних піролідинілімідазольних ансамблів узгоджується із результатами ІЧ спектрів, в яких група C=O ароїльного фрагмента фіксується в інтервалі 1685-1690 см⁻¹ та спектрів ЯМР ¹H із набором сигналів піролідинового циклу в діапазоні 2.38-3.74 м.ч.



2.27, R = Ph, Ar = 4-FC₆H₄ (а), 2,4-F₂C₆H₃ (б), 2,4-Cl₂C₆H₃ (в); R = 3-MeC₆H₄, Ar = 2,4-F₂C₆H₃ (г); R = 4-MeOC₆H₄, Ar = 2,4-F₂C₆H₃(д)

2.10. Синтез 4-(4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбонітрилів

Розроблені на даний час синтетичні підходи до 3-ціано-2-піридонів зазвичай стосуються їх 4,6-діарилзаміщених похідних і базуються на багатокomпонентній конденсації ароматичних альдегідів, ацетофенонів, етилціаноацетату та ацетату амонію або ціаноацетаміду [205, 207, 210-214]. Їх 4-гетерильні аналоги обмежені прикладами сполук із фурильним [206], тієнільним [206, 211], пірольним [215] та піразольним [208, 209] замісниками. З урахуванням нещодавно виявленого впливу природи альдегіду на перебіг такого типу циклоконденсацій [207], а також замісника в положенні 4 піридонових систем на деякі види біоактивності [206], доцільним видався синтез їх нових представників із фармакофорним 4-хлороімідазольним фрагментом, як цікавих об'єктів для біомедичного скринінгу. Саме тому в ролі альдегідної складової в досліджуваній мультикомпонентній реакції були випробувані 5-форміл-4-хлороімідазоли **2.1 г, д, є, ж и-ї**. На їх основі в умовах реакції генерувались відповідні 5-алкенілфункціоналізовані похідні, які, як очікувалось, будуть об'єктами подальших циклоконденсацій.



2.1, $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R} = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (г), $2\text{-MeC}_6\text{H}_4$ (д), $3\text{-MeC}_6\text{H}_4$ (е), $4\text{-MeC}_6\text{H}_4$ (ж), $1\text{-C}_{10}\text{H}_7$ (и);
 $\text{R}^1 = \text{Cl}$, $\text{R} = \text{Ph}$ (і), $4\text{-FC}_6\text{H}_4$ (ї);

2.21, $\text{Ar} = \text{Ph}$ (а), $4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (г), $4\text{-MeC}_6\text{H}_4$ (е), $4\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (ж), $4\text{-HOOC}_6\text{H}_4$ (з),
 $4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ (и);

2.22, $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R} = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $\text{Ar} = \text{Ph}$ (с)

2.28, $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R} = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $\text{Ar} = \text{Ph}$ (а); $\text{R} = 2\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $\text{Ar} = 4\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (б);
 $\text{R} = 3\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $\text{Ar} = 4\text{-HOOC}_6\text{H}_4$ (в); $\text{R} = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $\text{Ar} = 4\text{-CF}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (г); $\text{R} = 1\text{-C}_{10}\text{H}_7$,
 $\text{Ar} = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$ (д); $\text{R}^1 = \text{Cl}$, $\text{R} = \text{Ar} = \text{Ph}$ (е); $\text{R} = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$, $\text{Ar} = \text{Ph}$ (е), $4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ (ж).

Встановлено, що альдегіди **2.1 г, д, е, ж и-ї** реагують із ацетофенонами **2.21 а, г, е-и** і етил ціаноацетатом у співвідношенні 1:1.2:1.2 в присутності 10-кратного надлишку ацетату амонію при довготривалому (15-30 год) кип'ятінні в етанолі з утворенням 4-(4-хлороімідазол-5-іл)-2-оксо-1,2-дигідро-3-піридинкарбонітрилів **2.28 а-ж** із виходами 41-51% (табл. 2.21).

Відомо [211, 212], що подібного типу реакції, як правило, реалізуються через первинне утворення продуктів конденсації альдегіду із етил ціаноацетатом або ацетофеноном, кожен із яких під дією іншої метиленактивної компоненти у присутності ацетату амонію циклізується до

однієї і тієї ж цільової сполуки. Детальний моніторинг перебігу реакції альдегіду **2.1** є із ацетофеноном **2.21 а**, етил ціаноацетоном і ацетатом амонію методом хроматомас-спектрометрії показав, що після 8 год нагрівання в реакційній суміші поряд із вихідними реагентами і продуктом реакції **2.28 а** міститься халкон **2.22 с**, який після закінчення процесу був виділений із виходом 23%. Отриманий результат є свідченням того, що формування піридинового циклу найвірогідніше здійснюється через стадію проміжних акриламідів **A**, взаємодія яких із ацетофенонами **2.21 а, г, є-и** за Міхаелем і подальша внутрішньомолекулярна циклоконденсація приводить до цільових сполук **2.28 а-ж**.

Таблиця 2.21

Виходи, температури топлення, мас-спектри та результати елементного аналізу 4-(1-арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)-2-оксо-6-арил-1,2-дигідро-3-піридинкарбонітрилів (**2.28 а-ж**)

Сполука	Вихід, %	Т.топл., °С	[M+1] ⁺	Знайдено, %			Формула	Вираховано, %		
				С	Н	N		С	Н	N
2.28 а	44	250-253	408	62.24	2.81	13.51	C ₂₁ H ₁₂ Cl ₂ N ₄ O	61.93	2.97	13.76
2.28 б	51	259-261	455	60.49	3.04	12.51	C ₂₃ H ₁₄ ClF ₃ N ₄ O	60.74	3.10	12.32
2.28 в	41	>270	403	65.36	3.84	14.07	C ₂₂ H ₁₅ ClN ₄ O ₂	65.60	3.75	13.91
2.28 г	48	260-263	422	62.92	3.54	13.09	C ₂₂ H ₁₄ Cl ₂ N ₄ O	62.72	3.35	13.30
2.28 д	43	254-256	437	71.71	4.06	12.61	C ₂₆ H ₁₇ ClN ₄ O	71.48	3.92	12.82
2.28 е	46	>270	408	62.20	3.14	13.87	C ₂₁ H ₁₂ Cl ₂ N ₄ O	61.93	2.97	13.76
2.28 є	42	259-261	426	59.14	2.83	12.92	C ₂₁ H ₁₁ Cl ₂ FN ₄ O	59.31	2.61	13.17
2.28 ж	47	251-254	456	57.90	2.97	13.53	C ₂₂ H ₁₃ Cl ₂ FN ₄ O ₂	58.04	2.88	12.31

Найбільш достовірно, що 4-хлороімідазольний замісник за рахунок просторових параметрів (наявність в положенні 1 арильних фрагментів, а в положенні 4 – атомів хлору) понижує електрофільність первинних продуктів конденсації **A** та **2.22**, хоча для проміжних сполук **A**, внаслідок впливу акцепторних ціано- і карбамоїльної груп, вона залишається достатньою для подальшого приєднання в умовах реакції ацетофенону.

Формування в дослідженій конденсації поліфункціонального піридинового циклу підтверджено комплексом спектральних даних (табл. 2.22).

Зокрема, в ІЧ спектрах містяться смуги поглинання груп C=O (1646-1655 см⁻¹), C≡N (2225-2234 см⁻¹) та N–H (3386-3395 см⁻¹). Спектри ЯМР ¹H характеризуються синглетами протонів Н⁵ при 6.40-6.66 м.ч. та N–H при 12.53-13.07 м.ч. В спектрах ЯМР ¹³C наявні сигнали циклічної піридонової системи в діапазонах: C³(90-92 м.ч.), C⁵(115-116 м.ч.), C⁴(127-129 м.ч.), C⁶(144-146 м.ч.) та C²(159-161 м.ч.).

Таблиця 2.22

ІЧ, ЯМР ¹H спектри
4-(1-арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)-2-оксо-6-арил-1,2-дигідро-3-піридинкарбонітрилів (2.28 а-ж)

Сполука	ІЧ спектр, КВг, ν, см ⁻¹			Спектри ЯМР ¹ H та ¹³ C, ДМСО-d ₆ , δ, м.ч.
	C=C	C≡N	NH	
2.28а	1652	2229	3394	¹ H: 6.57 с (1H, Н ⁵ піридин), 7.42-7.63 м (9H _{аром.}), 8.33 с (Н ² імідазол), 12.98 с (1H, NH). ¹³ C: 90.88 (C ³ піридин), 115.26 (C≡N), 116.03 (C ⁵ піридин), 121.83, 125.73, 126.86, 128.31, 129.02, 129.73, 133.43, 133.95 (Ar, Ar'), 127.55 (C ⁴ піридин), 130.75 (C ⁵ імідазол), 131.49 (C ⁴ імідазол), 139.19 (C ² імідазол), 144.01 (C ⁶ піридин), 159.82 (C ² піридин).
2.28б	1649	2233	3390	¹ H: 2.06 с (3H, CH ₃), 6.64 с (1H, Н ⁵ піридин), 7.39-7.87 м (8H _{аром.}), 8.21 с (Н ² імідазол), 13.07 с (1H, NH). ¹³ C: 20.74, 122.68, 122.85, 123.47 (CF ₃ , J _{C-F} 253.20 Гц), 124.84, 125.72, 126.90, 128.32, 130.79, 132.26, 134.66 (Ar, Ar'), 92.17 (C ³ піридин), 115.41 (C≡N), 115.63 (C ⁵ піридин), 128.17 (C ⁴ піридин), 130.18 (C ⁵ імідазол), 131.05 (C ⁴ імідазол), 139.68 (C ² імідазол), 145.78 (C ⁶ піридин), 159.63 (C ² піридин).
2.28 в	1655	2230	3393	¹ H: 2.31 с (3H, CH ₃), 6.43 с (1H, Н ⁵ піридин), 6.82 д (2H _{аром.} , J 7.8 Гц), 7.10-7.49 м (7H _{аром.}), 8.23 с (1H, Н ² імідазол), 10.28 ш. с (1H, OH), 12.67 ш. с (1H, NH). ¹³ C: 20.55, 122.17, 123.45, 124.59, 125.57, 125.89, 126.81, 129.32, 130.65, 135.11, 161.49 (Ar, Ar'), 90.21 (C ³ піридин), 115.59 (C≡N), 115.73 (C ⁵ піридин), 129.32 (C ⁴ піридин), 130.23 (C ⁵ імідазол), 132.12 (C ⁴ імідазол), 138.74 (C ² імідазол), 145.33 (C ⁶ піридин), 160.35 (C ² піридин).
2.28 г	1651	2227	3395	¹ H: 2.35 с (3H, CH ₃), 6.66 с (1H, Н ⁵ піридин), 7.23-7.28 м (4H _{аром.}), 7.55-7.65 м (4H _{аром.}), 8.27 с (1H, Н ² імідазол), 13.03 с (1H, NH). ¹³ C: 91.25 (C ³ піридин), 115.13 (C≡N), 116.31 (C ⁵ піридин), 121.83, 124.83, 128.96, 129.42, 129.77, 130.07, 136.27, 138.65 (Ar, Ar'), 128.35 (C ⁴ піридин), 130.33 (C ⁵ імідазол), 132.65 (C ⁴ імідазол), 138.89 (C ² імідазол), 144.72 (C ⁶ піридин), 160.13 (C ² піридин).

2.28 д	1646	2234	3390	^1H : 2.21 с (3H, CH ₃), 6.40 с (1H, H ⁵ піридин), 7.19-8.09 м (11H _{аром.}), 8.28 с (1H, H ² імідазол), 12.53 с (1H, NH). ^{13}C : 92.44 (C ³ піридин), 115.41 (C≡N), 115.53 (C ⁵ піридин), 120.83, 124.19, 125.32, 126.59, 126.97, 127.21, 128.63, 129.31, 129.50, 131.88, 132.04, 133.42, 134.51, 141.67 (Ar, Ar'), 128.47 (C ⁴ піридин), 130.39 (C ⁵ імідазол), 131.26 (C ⁴ імідазол), 140.39 (C ² імідазол), 145.29 (C ⁶ піридин), 160.53 (C ² піридин).
2.28 е	1650	2225	3388	^1H : 6.50 с (1H, H ⁵ піридин), 7.44-7.57 м (10H _{аром.}), 12.97 с (1H, NH). ^{13}C : 90.30 (C ³ піридин), 115.06 (C≡N), 116.20 (C ⁵ піридин), 124.27, 125.89, 127.27, 127.77, 128.99, 129.71, 131.36, 133.62 (Ar, Ar'), 128.36 (C ⁴ піридин), 130.28 (C ⁵ імідазол), 133.30 (C ⁴ імідазол), 135.47 (C ² імідазол), 145.30 (C ⁶ піридин), 161.27 (C ² піридин).
2.28 є	1648	2229	3391	^1H : 6.57 с (1H, H ⁵ піридин), 7.22-7.53 м (9H _{аром.}), 12.93 с (1H, NH). ^{13}C : 90.47 (C ³ піридин), 115.04 (C≡N), 115.49 (C ⁵ піридин), 121.43, 122.57, 125.36, 127.30, 128.93, 130.20, 131.53, 162.44 g ($J_{\text{C-F}}$ 282.5 Гц) (Ar, Ar'), 29.88 (C ⁴ піридин), 131.05 (C ⁵ імідазол), 133.31 (C ⁴ імідазол), 136.53 (C ² імідазол), 144.88 (C ⁶ піридин), 160.31 (C ² піридин).
2.28 ж	1653	2232	3386	^1H : 3.81 с (3H, CH ₃ O), 6.45 с (1H, H ⁵ піридин), 7.02 д (2H _{аром.}), 7.49-7.58 м (7H _{аром.}), 12.82 ш.с (1H, NH). ^{13}C : 58.44, 123.52, 124.14, 125.43, 127.69, 128.25, 129.69, 133.68, 160.51 (Ar, Ar'), 92.18 (C ³ піридин), 115.34 (C≡N), 115.88 (C ⁵ піридин), 129.07 (C ⁴ піридин), 130.49 (C ⁵ імідазол), 133.21 (C ⁴ імідазол), 135.43 (C ² імідазол), 146.70 (C ⁶ піридин), 161.86 (C ² піридин).

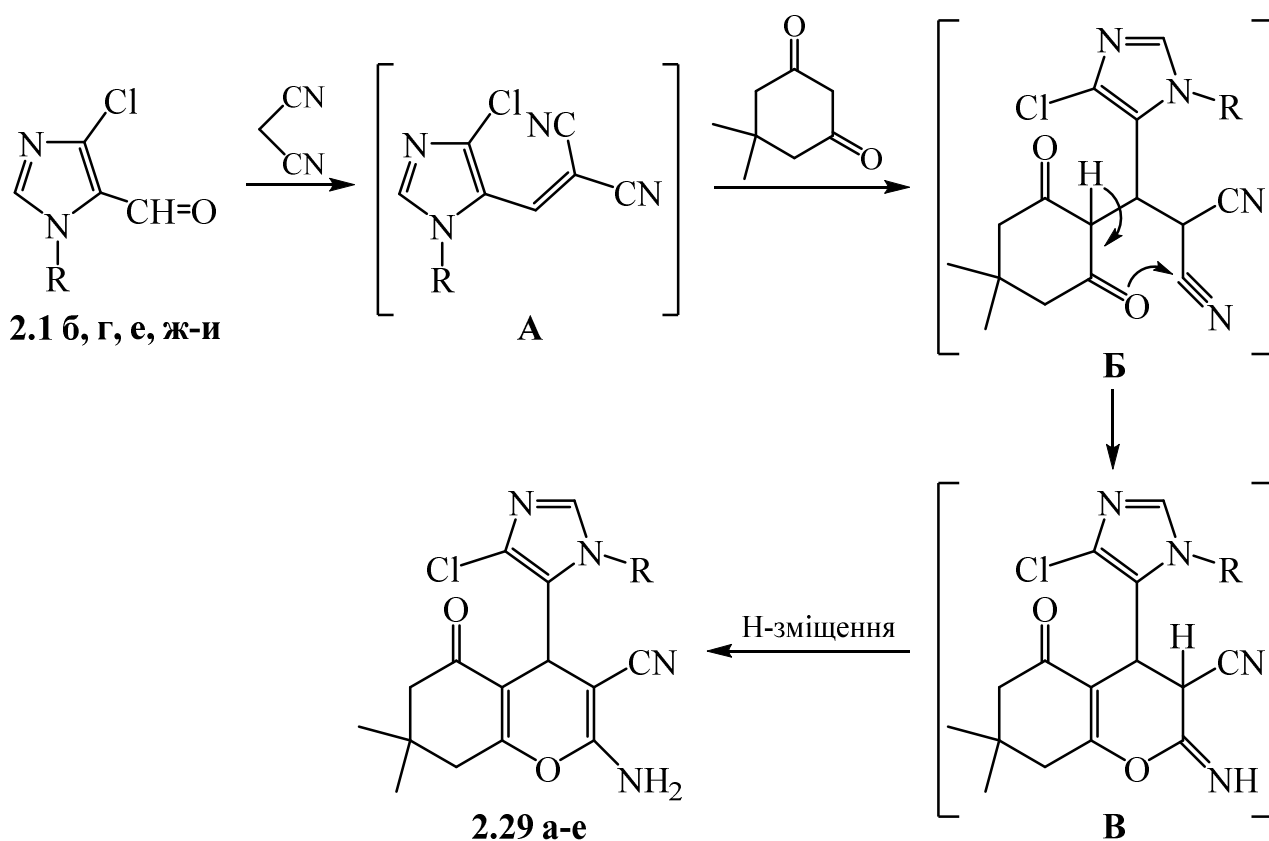
2.11. Синтез 4-(4-хлоро-5-імідазоліл)заміщених 2-аміно-4H-хромен-3-карбонітрилів

Сполуки 4H-хроменового ряду, завдяки широкому діапазону синтетичних та біологічних властивостей [216, 217], належать до об'єктів поглибленого зацікавлення фахівців в галузях органічної та медичної хімії. Зокрема, низка полізаміщених представників даних сполук містить фрагменти, які виявлені в речовинах природного походження [218, 219]. Спектр біологічної дії цього класу сполук був значно розширений введенням в положення 4 хроменового ядра гетероциклічних замісників. Не менш важливим видається використання деяких 4-заміщених 2-аміно-3-ціанохроменів в ролі будівельних блоків для одержання біоперспективних конденсованих гетероциклів [221-223].

Загалом, арсенал поліфункціональних похідних хромену може бути значно розширений за рахунок ведення в базовий скафолд нових біофорних гетероциклічних фрагментів, до яких в першу чергу слід віднести залишок 4-

хлоро-5-імідазолу [167]. Для практичного розв'язку цієї задачі було досліджено циклоконденсацію 1-арил-4-хлоро-5-формілімідазолів **2.1 б, г, е, ж-и** із малононітрилом і димедоном та досліджені бактерицидні властивості одержаних сполук (розд. 3.4). Як і у попередньому випадку (розд. 2.10) вірогідні 5-алкенілфункціоналізовані похідні були проміжними продуктами у низці подальших послідовних перетворень.

Знайдено, що нагрівання еквімолярних кількостей вказаних реагентів за наявності каталітичної добавки натрій ацетату впродовж 10 год в етанолі при 55-58 °С приводить до 2-аміно-4-(4-хлоро-5-імідазоліл)-4*H*-хромен-3-карбонітрилів **2.29 а-е** із виходами 73-94%. Зазначимо, що вплив просторових параметрів замісників у альдегідах **2.1 б, г, е, ж-и** практично не позначається на селективності перебігу трикомпонентної циклізації. Із урахуванням допущень авторів праць [220, 224], найвірогідніше вона здійснюється через первинну стадію утворення диціанетенільних продуктів Кньовенагеля **A** із наступною реакцією Міхаеля, яка приводить до інтермедіатів **Б**, що схильні до циклізації в цільові сполуки **2.29 а-е** через прототропне зміщення в інтермедіаті **B**.



2.29, Ar=Ph (а), 4-FC₆H₄ (б), 2-MeC₆H₄ (в), 4-MeC₆H₄ (г), MeOC₆H₄ (д), 1-C₁₀H₇ (е).

Будова синтезованих сполук (табл. 2.23, 2.24) узгоджується із результатами вимірів їх спектральних характеристик. Так, в ІЧ спектрах наявні сильноінтенсивні смуги аміногруп (3327-3331 та 3381-3391 cm^{-1}), а також нітрильної (2189-2195 cm^{-1}), карбонільної (1683-1687 cm^{-1}) та алкенільної (1647-1651 cm^{-1}) груп. В спектрах ЯМР ^1H сполук **2.29 а, б, г, д** поруч із синглетами протонів аміногрупи при 7.04-7.17 м.ч. та протонів H^4 при 4.14-4.22 м.ч. наявні дублети діастереотопних метиленових протонів в положенні 6 хроменого циклу при 2.09-2.12 м.ч. та 2.16-2.23 м.ч., а також мультиплети метиленових протонів в положенні 8 при 2.29-2.52 м.ч. В той же час сполуки **2.29 в, е**, які мість в положенні 1 імідазольного циклу просторово утруднені 2-метилфенільний та 2-нафтильний замісники, за рахунок загальмованого обертання створюють передумови для виникнення ефекту атропоізомерії і появи осі хіральності. Це приводить до ускладнення спектральної картини: для сполуки **2.29 в** протони метиленових і метильних груп хроменого циклу прописуються мультиплетами, а для сполуки **2.29 е** мультиплети характерні для всіх без винятку груп протонів.

Таблиця 2.23

Виходи, температури топлення, мас-спектри та результати елементного аналізу 2-аміно-4(1-арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)-7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-4*H*-хромен-3-карбонітрили **2.29 а-е**

Сполука	Вихід, %	Т.топл., °C	[$M+1$] ⁺	Знайдено, %			Формула	Вирахувано, %		
				C	H	N		C	H	N
2.29 а	73	259-261	395	64.15	4.71	13.95	$\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_2$	63.88	4.85	14.19
2.29 б	88	274-276	413	61.34	4.50	13.42	$\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClFN}_4\text{O}_2$	61.10	4.39	13.57
2.29 в	73	230-232	409	64.81	5.07	13.79	$\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_2$	64.62	5.18	13.70
2.29 г	79	277-279	409	64.47	5.03	13.86	$\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_2$	64.62	5.18	13.70
2.29 д	91	270-272	425	61.93	4.83	13.35	$\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_3$	62.19	4.98	13.19
2.29 е	94	191-193	445	67.25	4.93	12.74	$\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{ClN}_4\text{O}_2$	67.49	4.76	12.59

Формування в процесі циклізації піранового ядра надійно підтверджується спектрами ЯМР ^{13}C , які відзначаються наборами характерних

сигналів в діапазонах: C²(158-159 м.ч.), C³(53-54 м.ч.), C⁴(25-26 м.ч.), C^{4a}(108-109 м.ч.), C⁵(195-196 м.ч.) та C^{8a}(162-163 м.ч.).

Таблиця 2.24

ІЧ, ЯМР ¹H та ¹³C спектри [4-(1-арил-4-хлоро-1-імідазол-5-іл)-2-аміно-4(1-арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)-7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-4*H*-хромен-3-карбонітрили **2.29 а-е**

Сполука	ІЧ спектр, КВг, ν, см ⁻¹				Спектри ЯМР ¹ H та ¹³ C, ДМСО-d ₆ , δ, м.ч.
	C=C	C=O	C≡N	NH ₂	
2.29 а	1650	1686	2194	3329, 3387	¹ H: 1.01 с (6H, 2CH ₃), 2.09 д (1H, <i>J</i> 16.0), 2.16 д (1H, <i>J</i> 16.0), 2.35-2.52 м (2H, CH ₂), 4.20 с (1H, H ⁴ _{піран}), 7.17 с (2H, NH ₂), 7.54-7.59 м (5H _{аром.}), 7.70 с (1H, H ² _{імідазол}). ¹³ C: 24.46 (CH ₃), 26.69 (C ⁴ _{хромен}), 27.98 (C ⁷ _{хромен}), 31.60 (C ⁸ _{хромен}), 49.85 (C ⁶ _{хромен}), 53.88 (C ³ _{хромен}), 108.83 (C ^{4a} _{хромен}), 119.63 (C ^{5□} _{імідазол}), 120.53 (C≡N), 127.06, 129.24, 135.40, 145.86 (Ar), 135.23 (C ^{2□} _{імідазол}), 128.29 (C ^{4□} _{імідазол}), 159.90 (C ² _{імідазол}), 162.88 (C ^{8a} _{імідазол}), 196.05 (C ⁵ _{імідазол}).
2.29 б	1651	1685	2191	3330, 3386	¹ H: 1.01 с (6H, 2CH ₃), 2.12 д (1H, <i>J</i> 15.6), 2.23 д (1H, <i>J</i> 15.6), 2.33-2.48 м (2H, CH ₂), 4.16 с (1H, H ⁴ _{піран}), 7.12 с (2H, NH ₂), 7.44-7.62 м (4H _{аром.}), 7.71 с (1H, H ² _{імідазол}). ¹³ C: 24.85 (CH ₃), 26.67 (C ⁴ _{хромен}), 28.08 (C ⁷ _{хромен}), 31.65 (C ⁸ _{хромен}), 49.85 (C ⁶ _{хромен}), 53.78 (C ³ _{хромен}), 108.82 (C ^{4a} _{хромен}), 116.14 д (² J _{C-F} 27.3Гц), 131.63, 131.65 (Ar), 162.74 д (¹ J _{C-F} 281.4 Гц), 119.61 (C ^{5□} _{імідазол}), 120.74 (C≡N), 135.69 (C ^{2□} _{імідазол}), 128.17 (C ^{4□} _{імідазол}), 158.8 (C ² _{імідазол}), 163.07 (C ^{8a} _{імідазол}), 195.44 (C ⁵ _{імідазол}).
2.29 в	1648	1683	2190	3327, 3381	¹ H: 0.94 с, 0.98 с, 1.00 с (6H, 2CH ₃), 2.03-2.26 м (7H, CH ₃ +2CH ₂), 4.22 с (1H, H ⁴ _{піран}), 7.04 с (2H, NH ₂), 7.27-7.48 м (4H _{аром.}), 7.64 с (1H, H ² _{імідазол}). ¹³ C: 17.35, 24.94 (CH ₃), 25.11, 25.32 (C ⁴ _{хромен}), 27.71 (C ⁷ _{хромен}), 31.67, 31.77 (C ⁸ _{хромен}), 49.93, 50.06 (C ⁶ _{хромен}), 53.65 (C ³ _{хромен}), 108.76, 109.16 (C ^{4a} _{хромен}), 119.29 (C ^{5□} _{імідазол}), 120.04 (C≡N), 126.05, 126.39, 126.81, 129.31, 130.96, 135.85 (Ar), 136.19 (C ^{2□} _{імідазол}), 128.07 (C ^{4□} _{імідазол}), 158.91, 159.19 (C ² _{імідазол}), 162.70, 163.55 (C ^{8a} _{імідазол}), 195.55, 195.26 (C ⁵ _{імідазол}).
2.29 г	1651	1687	2195	3331, 3392	¹ H: 1.01 с (6H, 2CH ₃), 2.09 д (1H, <i>J</i> 16.0), 2.22 д (1H, <i>J</i> 16.0), 2.29-2.44 м (2H, CH ₂), 2.40 с (3H, CH ₃), 4.17 с (1H, H ⁴ _{піран}), 7.11 с (2H, NH ₂), 7.37-7.42 м (4H _{аром.}), 7.65 с (1H, H ² _{імідазол}). ¹³ C: 20.18, 24.65 (CH ₃), 25.44 (C ⁴ _{хромен}), 28.24 (C ⁷ _{хромен}), 31.58 (C ⁸ _{хромен}), 49.85 (C ⁶ _{хромен}), 53.88 (C ³ _{хромен}), 108.84 (C ^{4a} _{хромен}), 119.62 (C ^{5□} _{імідазол}), 120.57 (C≡N), 127.11, 129.77, 132.86, 138.78 (Ar), 136.41 (C ^{2□} _{імідазол}), 128.31

					(C ^{4□} імідазол), 158.88 (C ² імідазол), 162.85 (C ^{8a} імідазол), 196.00 (C ⁵ імідазол).
--	--	--	--	--	--

Продовження таблиці 2.24

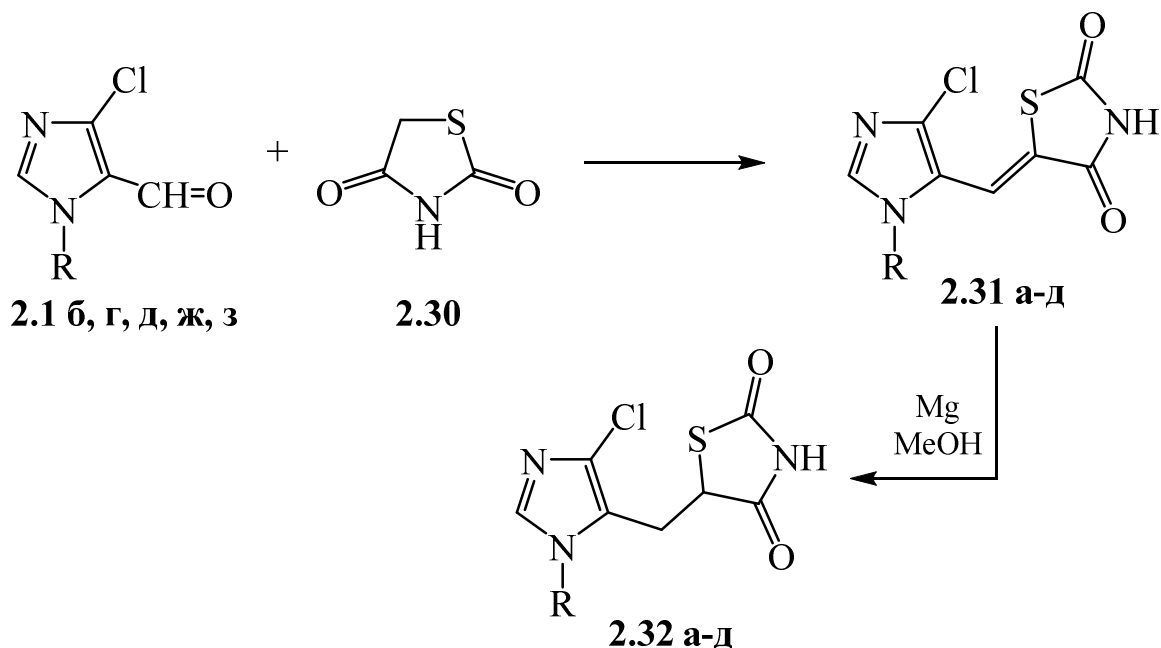
2.29 д	1650	1685	2193	3328, 3391	¹ H: 1.00 с (6H, 2CH ₃), 2.09 д (1H, <i>J</i> 15.2), 2.22 д (1H, <i>J</i> 15.2), 2.33-2.50 м (2H, CH ₂), 3.82 с (3H, CH ₃ O), 4.14 с (1H, H ⁴ піран), 7.08 с (2H, NH ₂), 7.11 д (2H _{аром.} , <i>J</i> 7.2), 7.49 ш.с (2H _{аром.}), 7.62 с (1H, H ² імідазол). ¹³ C: 15.37, 24.78 (CH ₃), 26.79 (C ⁴ хромен), 28.22 (C ⁷ хромен), 31.56 (C ⁸ хромен), 49.87 (C ⁶ хромен), 53.95 (C ³ хромен), 108.86 (C ^{4a} хромен), 114.76, 126.20, 127.97, 159.57 (Ar), 119.43 (C ^{5□} імідазол), 119.57 (C≡N), 136.20 (C ^{2□} імідазол), 128.48 (C ^{4□} імідазол), 158.84 (C ² імідазол), 162.80 (C ^{8a} імідазол), 195.98 (C ⁵ імідазол).
2.29 е	1647	1683	2189	3330, 3385	¹ H: 0.65-2.14 м (9H, CH ₃ +2CH ₂ +2CH), 4.36-4.49 м (1H, H ⁴ піран), 6.67-6.92 м (2H, NH ₂), 7.34-7.70 м (5H _{аром.}), 7.77 с (1H, H ² імідазол), 8.04-8.17 м (2H _{аром.}). ¹³ C: 24.91, 25.59 (CH ₃), 26.08, 26.29 (C ⁴ хромен), 28.31 (C ⁷ хромен), 31.27, 31.65 (C ⁸ хромен), 49.44, 49.87 (C ⁶ хромен), 54.96 (C ³ хромен), 108.48 (C ^{4a} хромен), 119.79 (C ^{5□} імідазол), 119.03 (C≡N), 125.47, 126.34, 126.71, 127.25, 129.71, 130.23, 131.29, 131.54, 133.47, 133.76 (Ar), 137.10 (C ^{2□} імідазол), 128.15 (C ^{4□} імідазол), 158.71 (C ² імідазол), 162.50 (C ^{8a} імідазол), 195.47 (C ⁵ імідазол).

2.12. Синтез 5-[(4-хлоро-1*H*-імідазоліл-5-іл)метилен]-1,3-тіазолідин-2,4-діонів та їх гідрованих аналогів

Зважаючи на широкий спектр біологічної активності похідних імідазолу та 1,3-тіазолідину важливою задачею видавався синтез їх нових гібридних структур – 5-[(1-арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)метилен]-1,3-тіазолідин-2,4-діонів, які є представниками 5-алкенілфункціоналізованих імідазолів та їх екзогідрованих аналогів – 5-[(1-арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)метил]-1,3-тіазолідин-2,4-діонів.

Для одержання цільових сполук **2.31 а-д** нами запропонована препаративно зручна схема, яка базується на конденсації доступних 1-арил-4-хлоро-5-форміліміда-золів **2.1 б, г, д, ж, з** [225] із 1,3-тіазолідин-4-оном **2.30**. Показано, що при 2 год нагріванні реагентів в киплячому толуолі в присутності каталітичних кількостей оцтової кислоти та піперидину очікувані продукти утворюються із виходами 67-80 %. Подальшим відновленням їх екзоциклічного

СН=С зв'язку магнієм в метанольному розчині отимані 5-[(1-арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)метил]-1,3-тіазолідин-2,4-діони **2.32 а-д** із виходами 67-73 %.



2.31, 2.32, R=Ph (а), 2-MeC₆H₄ (б), 3-MeC₆H₄ (в), 4-MeC₆H₄ (г), 4-MeOC₆H₄ (д).

Таблиця 2.25

Виходи, температури топлення, мас-спектри та результати елементного аналізу 5-[(1-арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)метил]-1,3-тіазолідин-2,4-онів **2.31 а-д** та 5-[(1-арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)метил]-1,3-тіазолідин-2,4-діонів **2.32 а-д**

Сполука	Вихід, %	Т.топл., °С	[M+1] ⁺	Знайдено, %			Формула	Вирахувано, %		
				С	Н	N		С	Н	N
2.31 а	74	>250	306	51.33	2.48	13.95	C ₁₃ H ₈ ClN ₃ O ₂ S	51.07	2.64	13.74
2.31 б	76	>250	320	52.68	3.02	13.31	C ₁₄ H ₁₀ ClN ₃ O ₂ S	52.59	3.15	13.14
2.31 в	76	>250	320	52.32	3.04	13.29	C ₁₄ H ₁₀ ClN ₃ O ₂ S	52.59	3.15	13.14
2.31 г	80	>250	320	52.40	3.32	13.31	C ₁₄ H ₁₀ ClN ₃ O ₂ S	52.59	3.15	13.14
2.31 д	67	246-247	336	49.83	3.15	12.38	C ₁₄ H ₁₀ ClN ₃ O ₃ S	50.08	3.00	12.52
2.32 а	68	201-202	308	50.95	3.09	13.81	C ₁₃ H ₁₀ ClN ₃ O ₂ S	50.74	3.28	13.65
2.32 б	70	222-223	322	52.54	3.84	12.87	C ₁₄ H ₁₂ ClN ₃ O ₂ S	52.26	3.76	13.06
2.32 в	69	190-192	322	52.12	3.61	13.24	C ₁₄ H ₁₂ ClN ₃ O ₂ S	52.26	3.76	13.06
2.32 г	73	195-196	322	52.50	3.85	13.14	C ₁₄ H ₁₂ ClN ₃ O ₂ S	52.26	3.76	13.06
2.32 д	67	146-147	338	50.03	3.38	12.27	C ₁₄ H ₁₂ ClN ₃ O ₃ S	49.78	3.58	12.14

Утворення гібридних імідазол-тіазолідинових структур підтверджено результатами вимірів їх фізико-хімічних параметрів (табл. 2.25, 2.26), серед

яких найдоказовішими є спектри ЯМР ^1H із синглетами протонів $\text{HC}=\text{}$ при 7.11-7.30 м.ч. (сполуки **2.31 а-д**) та двома дублетами дублетів діастереотопних протонів метиленої групи в діапазонах 3.09-3.18 та 3.41-3.44 м.ч. та дублетом дублетів протонів H^5 тiazолідинового циклу в діапазоні 4.31-4.40 м.ч. (сполуки **2.32 а-д**). У спектрах ЯМР ^{13}C сигнали атомів вуглецю групи $\text{HC}=\text{}$ сполук **2.31 а-д** прописуються при 116 м.д., атомів вуглецю метиленового мостика - при 25-26 м.ч., а атомів C^5 тiazолідинового циклу – при 50.м.ч.

Таблиця 2.26

ІЧ, ЯМР ^1H та ^{13}C спектри

5-[(1-арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)метилен]-1,3-тіазолідин-2,4-онів **2.31 а-с** та 5-[(1-арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)метил]-1,3-тіазолідин-2,4-діонів **2.32 а-д**

Сполука	ІЧ спектр, КВт, ν , cm^{-1}				Спектри ЯМР ^1H та ^{13}C , DMSO-d_6 , δ , м.ч.
	C=C	C=O	C=O	N-H	
2.31 а	1612	1711	1740	3476	^1H : 7.30 с (1H, $\text{HC}=\text{}$), 7.52-7.61 м (5 $\text{H}_{\text{аром.}}$), 8.24 с (1H, H^2 імідазол), 12.60 (NH). ^{13}C : 116.82 ($\text{HC}=\text{}$), 121.86 (C^5 тiazолідин), 125.65 (C^5 імідазол), 125.72, 129.28, 129.82, 134.86 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 131.43 (C^4 імідазол), 140.08 (C^2 імідазол), 166.53 (C^4 тiazолідин), 167.72 (C^2 тiazолідин).
2.31 б	1614	1713	1742	3470	^1H : 2.04 с (3H, CH_3), 7.11с (1H, $\text{HC}=\text{}$), 7.44-7.53 м (4 $\text{H}_{\text{аром.}}$), 8.16 с (1H, H^2 імідазол), 12.58 с (1H, NH). ^{13}C : 16.33 (H_3C), 116.00 ($\text{HC}=\text{}$), 122.29 (C^5 тiazолідин), 124.43 (C^5 імідазол), 127.04, 128.28, 130.15, 131.39, 133.77, 135.33 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 131.59 (C^4 імідазол), 140.53 (C^2 імідазол), 166.75 (C^4 тiazолідин), 167.41 (C^2 тiazолідин).
2.31 в	1614	1715	1744	3472	^1H : 2.39с (3H, CH_3), 7.29-7.49 м (5H, 4 $\text{H}_{\text{аром.}}$ + $\text{HC}=\text{}$), 8.18 с (1H, H^2 імідазол), 12.52 с (1H, NH). ^{13}C : 18.74 (H_3C), 116.27 ($\text{HC}=\text{}$), 122.73 (C^5 тiazолідин), 124.17 (C^5 імідазол), 126.88, 127.94, 129.86, 131.44, 133.52, 135.70 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 132.11 (C^4 імідазол), 140.18 (C^2 імідазол), 166.32 (C^4 тiazолідин), 167.48 (C^2 тiazолідин).
2.31 г	1611	1710	1742	3475	^1H : 2.40 с (3H, CH_3), 7.27 с (1H, $\text{HC}=\text{}$), 7.40 с (4 $\text{H}_{\text{аром.}}$), 8.19 с (1H, H^2 імідазол), 12.58 (1H, NH). ^{13}C : 20.32 (H_3C), 116.90 ($\text{HC}=\text{}$), 121.85 (C^5 тiazолідин), 125.44 (C^5 імідазол), 125.52, 130.03, 132.29, 139.28 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 131.14 (C^4 імідазол), 139.94 (C^2 імідазол), 166.66 (C^4 тiazолідин), 167.42 (C^2 тiazолідин).
2.31 д	1614	1708	1745	3478	^1H : 3.84 с (3H, CH_3O), 7.08 д (2 $\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8.8 Гц), 7.26 с (1H, $\text{HC}=\text{}$), 7.45 д (2 $\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8.8Гц), 8.17 с (1H, H^2 імідазол), 12.59с (1H, NH). ^{13}C : 55.36 (CH_3O), 114.62, 127.17, 127.52, 159.89 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 116.71 ($\text{HC}=\text{}$), 122.09 (C^5 тiazолідин), 125.08 (C^5 імідазол),

					131.13 (C ⁴ імідазол), 140.24 (C ² імідазол), 166.72 (C ⁴ тiazолідин), 167.46 (C ² тiazолідин).
--	--	--	--	--	---

Продовження таблиці 2.26

2.32 а		1703	1755	3470, 3482	¹ H: 3.18 дд (1H, ¹ J 16.0 Гц, ² J 5.6 Гц), 3.43 дд (1H, ¹ J 16.0 Гц, ² J 5.0 Гц), 4.39 дд (1H, ¹ J 10.0 Гц, ² J 5.0 Гц), 7.29-7.58 м (5H _{аром.}), 7.86с (1H, H ² імідазол), 12.09 с (1H, NH). ¹³ C: 25.98 (H ₂ C), 50.45 (C ⁵ тiazолідин), 126.02, 129.04, 129.59, 135.33 (C _{аром.}), 127.71 (C ⁵ імідазол), 128.14 (C ⁴ імідазол), 136.65 (C ² імідазол), 174.67 (C ⁴ тiazолідин), 171.20 (C ² тiazолідин).
2.32 б		1700	1752	3470, 3486	¹ H: 3.09 дд (1H, ¹ J 15.8 Гц, ² J 5.2 Гц), 3.41 дд (1H, ¹ J 15.8 Гц, ² J 5.2 Гц), 4.31 дд (¹ J 10.4 Гц, ² J 5.2 Гц), 7.39-7.49 м (4H _{аром.}), 7.80 с (1H, H ² імідазол), 12.08 с (1H, NH). ¹³ C: 16.88 (H ₃ C), 25.92 (H ₂ C), 50.36 (C ⁵ тiazолідин), 122.68 (C ⁵ імідазол), 127.34 (C ⁴ імідазол), 128.07, 127.89, 129.83, 131.26, 134.07, 135.72 (C _{аром.}), 136.47 (C ² імідазол), 174.88 (C ⁴ тiazолідин), 171.14 (C ² тiazолідин).
2.32 в		1702	1755	3474, 3489	¹ H: 2.39 с (3H, CH ₃), 3.16 дд (1H, ¹ J 16.2 Гц, ² J 5.0 Гц), 3.44 дд (1H, ¹ J 16.2 Гц, ² J 5.0 Гц), 4.39 дд (1H, ¹ J 12.0 Гц, ² J 5.2 Гц), 7.27-7.48 м (4H _{аром.}), 7.82с (1H, H ² імідазол), 12.44 с (1H, NH). ¹³ C: 20.47 (H ₃ C), 25.98 (H ₂ C), 50.05 (C ⁵ тiazолідин), 122.65, 126.38, 129.61, 129.91, 135.21, 139.61 (C _{аром.}), 122.99 (C ⁵ імідазол), 128.05 (C ⁴ імідазол), 136.53 (C ² імідазол), 174.65 (C ⁴ тiazолідин), 171.16 (C ² тiazолідин).
2.32 г		1701	1754	3476, 3490	¹ H: 2.38 с (3H, CH ₃), 3.18 дд (1H, ¹ J 16.0Гц, ² J 5.2Гц), 3.42 дд (1H, ¹ J 16.0 Гц, ² J 5.2 Гц), 4.40 дд (1H, ¹ J 10.0 Гц, ² J 5.0 Гц), 7.40 с (4H _{аром.}), 7.80 с (1H, H ² імідазол), 12.08 с (1H, NH). ¹³ C: 20.65 (H ₃ C), 26.00 (H ₂ C), 50.24 (C ⁵ тiazолідин), 122.71 (C ⁵ імідазол), 125.74, 130.05, 132.82, 138.92 (C _{аром.}), 128.00 (C ⁴ імідазол), 136.57 (C ² імідазол), 174.65 (C ⁴ тiazолідин), 171.15 (C ² тiazолідин).
2.32 д		1703	1757	3472, 3484	¹ H: 3.14 дд (1H, ¹ J 16.2 Гц, ² J 5.2 Гц), 3.44 дд (1H, ¹ J 16.2 Гц, ² J 5.2 Гц), 4.40 дд (1H, ¹ J 9.8Гц, ² J 5.2 Гц), 7.09 д (2H _{аром.} , 8.6 Гц), 7.43 д (2H _{аром.} , J 8.6 Гц), 7.78 с (1H, H ² імідазол), 12.01 с (1H, NH). ¹³ C: 55.07 (CH ₃ O), 25.12 (H ₂ C), 50.17 (C ⁵ тiazолідин), 115.07, 126.93, 127.80, 157.14 (C _{аром.}), 122.41 (C ⁵ імідазол), 128.74 (C ⁴ імідазол), 136.44 (C ² імідазол), 172.68 (C ⁴ тiazолідин), 170.64 (C ² тiazолідин).

2.13. Синтез (4-хлоро-1H-імідазоліл-5-іл)оцових кислот

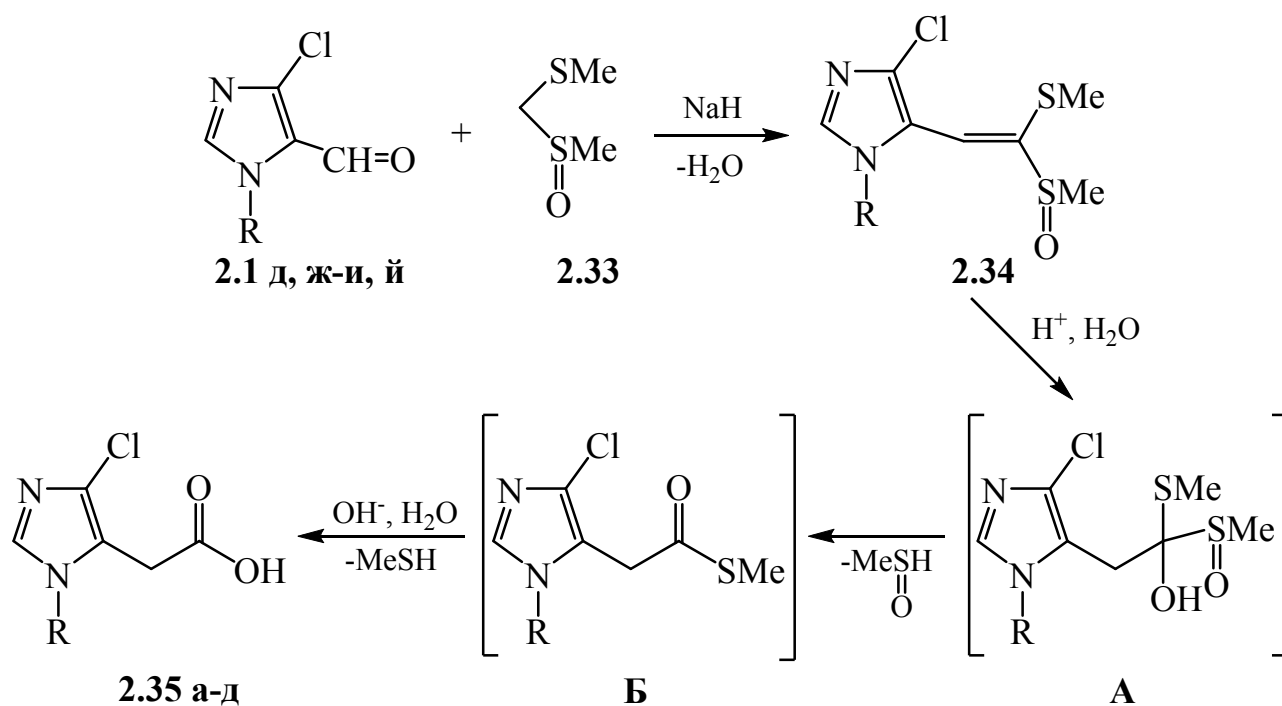
5-Імідазолілоцтові кислоти є важливими структурними блоками для молекулярного дизайну різноманітних біоактивних систем. На їхній основі

розроблено ефективні підходи до низки селективних інгібіторів фарнезилпротеїнтрансферази [226, 227], рецепторів колоніестимулюючого фактора тирозинкіназ [228] та ензиму дегідратази [229]. Синтез цього типу гетарилоцтових кислот зазвичай ґрунтується на послідовних перетвореннях 5-гідроксиметилімідазолів через 5-хлорометилімідазоли до 5-ціанометилпохідних з подальшим їхнім лужним гідролізом [229]. Нещодавно автори дослідження [228] описали зручніший спосіб їхнього одержання, який передбачає взаємодію 5-формілімідазолів із (метилсульфініл)(метилтіо)метаном з подальшим кислотним гідролізом продуктів конденсації за Кньовенагелем. Зазначимо, що названий реагент застосовують в однореакторному перетворенні деяких ароматичних і гетероароматичних альдегідів в арил(гетарил)оцтові кислоти [230, 231] та їхні естери [232, 233], хоча він і має певні обмеження у випадку альдегідів з електроноакцепторними замісниками.

З урахуванням потужного біофорного потенціалу 5-карбофункціональних 4-хлороімідазолів [167] було доцільно розробити препаративно зручний варіант отримання їхніх нових представників, які б поєднували у собі фрагменти 4-хлороімідазолу та оцтової кислоти. З огляду на це випробувано підхід до такого типу сполук, який ґрунтується на взаємодії 5-форміл-4-хлороімідазолів **2.1 д, ж, и, й** із (метилсульфініл)(метилтіо)метаном **2.33** і передбачає проміжне утворення 5-алкенілфункціоналізованих структур.

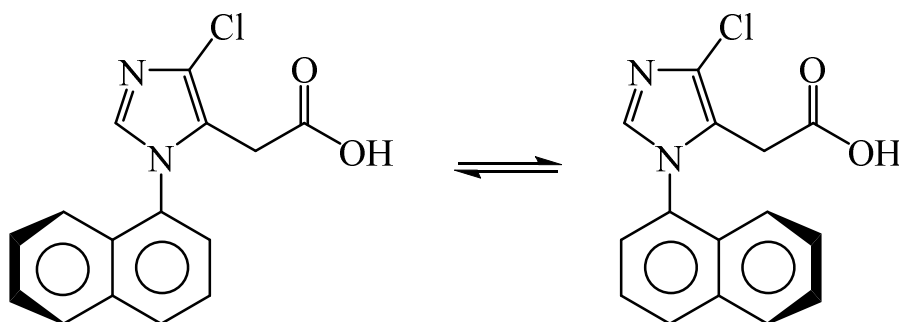
З'ясовано, що нагрівання зазначених сполук у ТГФ за наявності гідриду натрію приводить до утворення продуктів конденсації, вміст у яких кетенацеталів **2.34** згідно з результатами хроматомас-спектрів коливається в межах 50–60%, через що їх не вдається виділити в індивідуальному стані. Однак оброблення неочищених продуктів надлишком соляної кислоти за кімнатної температури впродовж трьох діб дає змогу отримати цільові кислоти **2.35 а-д** з виходами 38–47%.

На підставі результатів досліджень авторів [234] вірогідною є схема реакції, згідно з якою гідроліз кетенацеталів **2.34** у цільові 5-імідазоліоцтові кислоти **2.35 а-д** відбувається через проміжні продукти **А** та **Б**:



2.35, R = 4-BrC₆H₄ (а), 3-MeC₆H₄ (б), 4-MeC₆H₄ (в), 4-MeOC₆H₄ (г), 1-C₁₀H₇ (д).

Структура сполук **2.35 а-д** надійно доведена результатами вимірювання їхніх ІЧ, ЯМР ¹Н та ЯМР ¹³С спектрів. Зокрема, для сполук **2.35 а-г** із просторово неутрудненим арильним замісником у положенні 1 імідазольного циклу екзоциклічна метиленова група описується синглетом у спектрах як ЯМР ¹Н (3.52-3.60 м. ч.), так і ЯМР ¹³С (28.70-28.72 м. ч.). Натомість у спектрах ЯМР ¹Н кислоти **2.35 д** протони метиленової групи набувають діастеротопного характеру і виявляються як два дублети АВ системи при 3.43 і 3.20 м. ч. із КССВ 17.6 Гц. Така спектральна картина є свідченням атропоізомерії молекули, зумовленої загальмованим обертанням об'ємного 1-нафтильного замісника:



Можливість обмеженого обертання в 1-арилзаміщених імідазолах **2.35 а-д** навколо зв'язку N–R оцінено за допомогою квантово-хімічного моделювання. Залежно від розмірів арильного замісника відповідна хіральна вісь може утворювати конформаційно мобільні або конформаційно стійкі енантіомери (атропоізомери).

Квантово-хімічні розрахунки за допомогою теорії функціонала густини (DFT) в узагальненому градієнтному наближенні B3LYP зі стандартним набором базисних функцій 6-31G(d) зазвездують, що для сполук **2.35 а-д** характерна кручена конформація. Це, відповідно, приводить до утворення двох енантіомерних форм, які взаємно перетворюються через перехідні стани, у яких імідазольне кільце та ароматична система перебувають, по суті, в одній площині. Сполуці **2.35 д** притаманні два такі перехідні стани, в одному з яких нафтильне кільце перебуває в *анти*-, а в іншому – у *син*-положенні до карбоксиметиленової групи. Стосовно енергії основного стану розраховано їхні енергії обертання. Через стеричні переваження, які спричиняє атом водню в положенні 8 нафталінового циклу, перехідний стан із нафталіновим кільцем у *син*-положенні до карбоксиметиленової групи має вищу енергію, ніж у разі *анти*-положення. Відповідні значення енергії обертання становлять 25.5 та 18.9 ккал/моль (107 та 79 кДж/моль). Отже, енергія обертання, відповідає шляху, за яким відбувається процес взаємного перетворення.

На рис. 2.8 показано два основні та перехідний стани, отримані за розрахунками конформаційних енантіомерів.

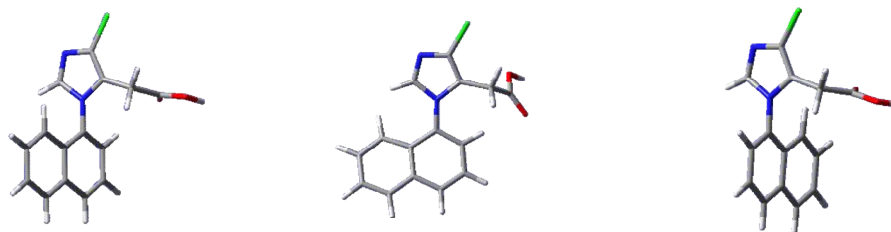


Рис. 2.8. Дві енантіомерні форми сполуки **2.35 д** (A, C) та найімовірніший перехідний стан (B)

Аналогічні розрахунки виконано і для сполуки **2.35 в**, у якій *пара-*толільний замісник у положенні 1 імідазольного циклу не створює додаткових перешкод для обертання. Отримані результати енергії обертання цієї сполуки дають значення 7.0 ккал/моль.

РОЗДІЛ 3.

Біологічна дія 5-алкенілфункціоналізованих 4-хлоро-1*H*-імідазолів та їх похідних

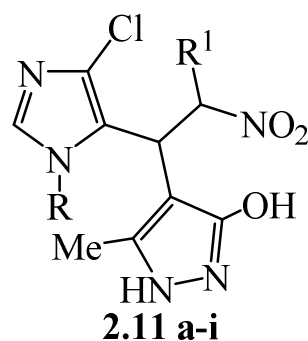
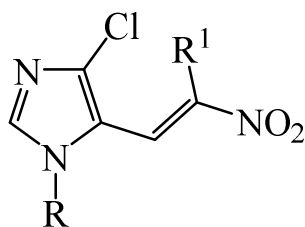
Сучасні підходи до створення нових лікарських засобів ґрунтуються на аналізі біологічної активності структурно близьких аналогів відомих препаратів з метою підвищення їх біодоступності та пониження токсичності. Така методологія дозволяє значно розширити спектр антигіпертензивних, протитуберкульозних та гіпоклікемічних засобів [235] і видається доволі перспективною для пошуку ефективних протимікробних препаратів на базі 5-алкенілзаміщених 4-хлоро-1*H*-імідазолів. Вагомою підставою для такого припущення є виражена біоактивність низки їх функціональних аналогів [93, 236].

3.1. Протимікробна дія 4-хлоро-5-(2-нітровініл)-1*H*-імідазолів і продуктів їх взаємодії із 3-метил-2-піразолін-5-оном

Відомо, що похідні імідазолу широко застосовуються в сучасній медицині як ефективні лікарські препарати [237]. Окремі представники цієї гетероциклічної системи (клотримазол, міконазол, біфоназол) є одними із найпоширеніших протигрибкових препаратів і внесені до Національного переліку основних (життєво необхідних) лікарських засобів та виробів медичного призначення [238]. В силу цього пошук нових бактерицидних речовин в ряду 5-алкенілфункціоналізованих імідазолів та їх похідних є важливою задачею медичної хімії.

Бактерицидну та протигрибкову дію 5-(2-нітровініл)-1*H*-імідазолів **2.3 а, е, ж, з, і, й** та продуктів їх взаємодії із 3-метил-2-піразолін-5-оном **2.11 а, е, ж-і** вивчали на виділених у хворих антибіотикорезистентних штаммах *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus* за мінімальною інгібуючою (МІК) та мінімальною

бактерицидною (МБцК) і фунгістатичною (МФсК) та фунгіцидною (МФцК) концентраціями [239]. Результати досліджень (табл. 3.1) вказують, що синтезовані сполуки виявляють високу бактерицидну та фунгіцидну дію. Встановлено, що на величину активності впливає як природа замісника в положенні 1 імідазольного циклу, так і особливості будови фрагмента молекули, що містить нітрогрупу. Зокрема, продукти конденсації з нітроетаном **2.3 з, ї, й** показали в 4-6 разів вищу бактерицидну активність, ніж аналогічні сполуки **2.3 а, е, ж**, отримані конденсацією з нітрометаном. Така ж залежність спостерігається і для продуктів приєднання піразолону **2.11 а, е, ж-і**, що свідчить про домінуючу роль метильної групи у посиленні бактерицидної дії препаратів. Цікаво, що адукти **2.11 а, е, ж-і**, виявляють в 2-4 рази меншу бактерицидну та протигрибкову активність, ніж відповідні нітроалкени, що, очевидно, пов'язано із зниженням їх біодоступності. Загалом бактерицидна дія досліджуваних сполук в 2-4 рази вища ніж протигрибкова, що дозволяє зробити припущення про перспективність пошуку нових бактерицидних препаратів серед цього ряду похідних імідазолу.



2.3, $R^1 = H$, $R = Me$ (а), Ph (б), 2-ClC₆H₄ (в), 2-MeC₆H₄ (г), 3-MeC₆H₄ (д), 4-FC₆H₄ (е), 4-ClC₆H₄ (є), 4-MeC₆H₄ (ж); $R^1 = Me$, $R = Ph$ (з), 2-ClC₆H₄ (и), 2-MeC₆H₄ (і), 4-FC₆H₄ (ї), 4-MeC₆H₄ (й);

2.11, $R^1 = H$, $R = Me$ (а), Ph (б), 2-ClC₆H₄ (в), 2-MeC₆H₄ (г), 3-MeC₆H₄ (д), 4-FC₆H₄ (е), 4-ClC₆H₄ (є), 4-MeC₆H₄ (ж); $R^1 = Me$, $R = Ph$ (з), 4-FC₆H₄ (и), 4-MeC₆H₄ (і)

Противіробкова та протимікробна активність сполук **2.3 а, е, ж, з, ї, й** та **2.11 а, е, ж-і**

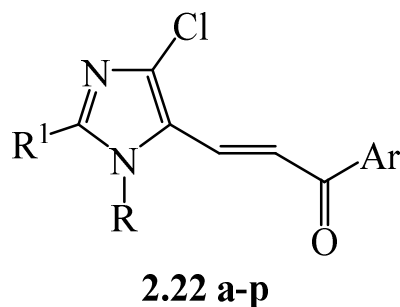
№	<i>C. albicans</i>		<i>S. aureus</i>		<i>B. cereus</i>		<i>A. fumigatus</i>		<i>A. niger</i>	
	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МФсК	МФцК	МФсК	МФцК
2.3 а	125	62.5	125	62.5	125	62.5	125	62.5	250	125
2.3 е	125	62.5	62.5	31.5	125	62.5	125	62.5	62.5	31.5
2.3 ж	125	62.5	62.5	31.5	125	62.5	125	62.5	62.5	31.5
2.3 з	125	62.5	7.8	2.9	31.5	15.6	125	62.5	250	125
2.3 ї	125	62.5	7.8	2.9	62.5	31.5	125	62.5	250	125
2.3 й	125	62.5	7.8	2.9	31.5	15.6	250	125	250	125
2.11а	500	250	62.5	31.3	125	62.5	250	125	250	125
2.11е	500	250	62.5	31.3	125	62.5	250	125	250	125
2.11ж	500	250	15.6	7.8	125	62.5	250	125	250	125
2.11з	500	250	7.8	3.9	125	62.5	250	125	250	125
2.11и	125	62.5	250	125	125	62.5	250	125	250	125
2.11і	125	62.5	250	125	125	62.5	250	125	250	125
Контроль	3.9	1.95	15.6	7.8	15.6	7.8	1000	500	250	125

*При визначенні бактерицидної активності як контроль використовували препарат «Фурацилін» виробництва АТ «Галичфарм»; при визначенні противіробкової активності як контроль використовували препарат «Клотримазол» виробництва ЗАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод».

3.2. Протимікробна активність 3-(імідазол-5-іл)-1-арил-2-пропен-1-онів

Незважаючи на широкий спектр протимікробних та противіробкових препаратів, що використовуються у сучасній медицині, проблема створення нових, більш активних сполук цього ряду залишається актуальною. Головними причинами такого стану речей є висока токсичність препаратів та швидкий розвиток резистентності мікрофлори до бактеріостатиків, що приводить до зниження ефективності лікування. Тому спрямований синтез сполук, які б мали високу бактерицидну та противіробкову активність по відношенню до антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів та грибків і низьку токсичність є важливим завданням фармацевтичної хімії.

Скринінг синтезованих імідазоліл пропенонів **2.22 а, б, ж-к, н** встановив їх високу протимікробну активність проти клінічних штамів *Staphylococcus epidermidis* та *Klebsiella ozaemas* (табл. 3.2). Найбільшу активність серед 3-імідазол-1-арил-2-пропен-1-онів виявила сполука **2.22 ж** із атомом фтору в *para*-положенні арильного замісника імідазольного фрагмента.



2.22, R = Ph, Ar= Ph (а), 4-FC₆H₄ (б); 3-MeC₆H₄ (в), 2,4-F₂C₆H₃ (г), 2,4 Cl₂C₆H₃ (д); R=3-MeC₆H₄, Ar=2,4-F₂C₆H₃ (е), 2,4 Cl₂C₆H₃ (є); R = 4-FC₆H₄, Ar = Ph (ж), 3-ClC₆H₄ (з); R = 4-ClC₆H₄, Ar = 4-FC₆H₄ (и), 4-MeC₆H₄ (і); R = 4-MeC₆H₄, Ar = Ph (ї), 4-FC₆H₄ (й), 3-ClC₆H₄ (к), 2,4-F₂C₆H₃ (л), 2,4 Cl₂C₆H₃ (м); R = 4-MeOC₆H₄, Ar = 4-MeC₆H₄ (н), Ph (о), 4-FC₆H₄ (п), 2,4-F₂C₆H₃ (р).

Вивчення протимікробної активності синтезованих сполук виконано методом дифузії в агар. В поживному агарі на чашці Петрі виготовляли лунки діаметром 4.0 мм, після чого агар рівномірно засівали стандартизованими суспензіями тест-культур (концентрації 1×10^7 КУО/мл). В ролі тест-мікроорганізмів використовували клінічні ізоляти мікроорганізмів, виділені від пацієнтів із гнійно-септичними захворюваннями: *Pseudomonas aeruginosa*, *Citrijbacter freundii*, *Klebsiella ozaenae*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis*. Клінічні штами мікроорганізмів ідентифікували на основі морфологічних, культуральних властивостей відповідно до рекомендацій 9-го видання «Визначника бактерій Берджі» [240] та біохімічних мікротестів за допомогою наборів «STAPHYtest 16», «ENTEROtest 24», «NEFERMtest 24» (Lachema, Чехія).

В лунки агару на чашці Петрі вносили по 20 мкл розчинів досліджуваних сполук (концентрація 1000 мкг/мл) в суміші етанол/ДМСО/вода 1:1:2. В контрольні лунки вносили чистий розчинник. Результати дослідів вираховували після інкубації посівів в термостаті впродовж доби. З метою оцінки антибактеріальної активності речовин визначали діаметри зон затримки росту мікроорганізмів. Одержували цифрові зображення посівів на чашках, обробку яких здійснювали за допомогою комп'ютерної програми UTHSCSA ImageTool 2.0 (The University of Texas Health Science Center in San Antonio, ©1995-1996) [241]. Одержані результати обробляли методами варіаційної статистики. В контрольних лунках, які містили суміш розчинників (етанол/ДМСО/вода 1:1:2) пригнічення росту тест-культур не спостерігалось.

Протимікробну та протигрибкову активність синтезованих сполук **2.22** оцінювали за мінімальними бактеріостатичною (МБсК), бактерицидною (МБцК), фунгістатичною (МФсК) та фунгіцидною (МФцК) концентраціями відповідно по відношенню до еталонних штамів *S.aureus* 209, *E.coli* 055, *B.subtilis* 6633, *B. anthracoides* 297, *C.albicans* за методом [242].

Таблиця 3.2

Протимікробна активність 3-імідазол-1-арил-2-пропен-1-онів **2.22 а, б, ж-к, н**

Сполука	Тест-культури мікроорганізмів				
	<i>Ps. aeruginosa</i>	<i>Citrjbacter freundii</i>	<i>Klebsiella ozaenae</i>	<i>E. coli</i>	<i>Staph. epidermidis</i>
2.22 а	[7.7±0.8]*	6.02±0.63	-	[7.2±0.12]	[8.04±1.15]
2.22 б	[6.88±0.38]	6.32±0.38	5.71±0.41	[5.65±0.68]	[12.86±0.52]
2.22 ж	[6.3±0.16]	-	25.56±1.33	[5.84±0.12]	[11.14±0.52]
2.22 з	-	-	19.72±0.76	6.78±0.13	-
2.22 и	[9.21±0.5]	[6.54±0.41]	13±0.51	6.81±0.23	-
2.22 і	-	-	9.7±0.37	[5.47±0.11]	-
2.22 ї	-	7.22±0.32	7.15±0.24	-	-
2.22 й	[8.45±0.82]	8.35±0.53	9.49±0.6	[7.44±0.7]	-
2.22 к	-	-	10.43±0.93	[5.91±0.08]	[13.31±1.47]
2.22 н	-	5.82±0.2	14.4±0.39	[6.25±0.34]	[5.74±0.42]

*У квадратних дужках наведено результати часткового пригнічення росту культур (бактеріостатична дія), без квадратних дужок – повного пригнічення (бактерицидна дія).

Мінімальну бактериостатичну концентрацію визначали методом серійних подвійних розведень у рідкому оптимальному живильному середовищі. Бактерицидну концентрацію встановлювали шляхом висіву бактеріологічною петлею із пробірок, де був відсутній видимий ріст відповідного мікроорганізму, на сектори чашки Петрі з оптимальним твердим живильним середовищем.

Результати досліджень (табл. 3.3) показали, що певний вплив на протимікробну активність має і тип замісника в положенні 1 імідазольного циклу. В цілому, досліджувані сполуки показали помірну протимікробну та антимікотичну активність.

Таблиця 3.3

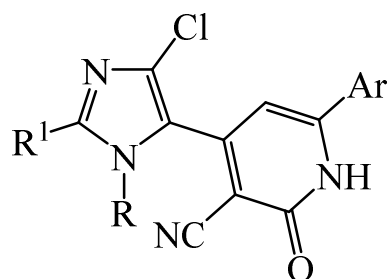
Результати вивчення бактерицидної активності
3-імідазол-1-арил-2-пропен-1-онів **2.22 б-є, к-м, р**

Сполука	Тест-культури мікроорганізмів											
	<i>S.aureus</i> 209		<i>E.coli</i> 055		<i>Pr.vulgaris</i>		<i>B.cereus</i>		<i>C.albicans</i>		<i>P.aeruginosa</i>	
	Концентрація препаратів (в мкг/мл)											
	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МФсК	МФцК	МБсК	МБцК
2.22 б	62.5	125	250	500	500	1000	250	500	125	250	250	500
2.22 в	125	250	250	500	500	1000	250	500	62.5	125	500	1000
2.22 г	125	250	250	500	500	1000	500	1000	125	250	500	1000
2.22 д	125	250	250	500	500	1000	250	500	62.5	125	500	1000
2.22 е	500	1000	500	1000	500	1000	500	1000	250	500	500	1000
2.22 є	62.5	125	125	500	500	1000	250	500	125	250	250	500
2.22 к	62,5	125	125	500	500	1000	250	500	62,5	125	250	500
2.22 л	125	500	125	500	500	1000	250	500	125	250	250	500
2.22 м	62,5	125	125	500	500	1000	250	500	62,5	125	250	500
2.22 р	125	500	125	500	500	1000	250	500	125	250	250	500

3.3. Оцінка бактерицидної активності 4-(4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбонітрилів

Серед різноманітних похідних піридину, які відзначаються різнобічними біологічними властивостями, особлива роль належить 4,6-дизаміщеним 3-ціано-2-піридонам [243]. Сполуки цього типу характеризуються широким діапазоном хемотерапевтичної дії: антифібролітичної [244], протипухлинної

[205, 206], протималарійної [207], кардіотонічної [245], бактерицидної [245, 208]. Не менш важливим є використання 3-ціано-2-піридонових скафолдів для дизайну на їх основі потенційно біоактивних конденсованих [209, 246-248] та гібридних [249, 250] структур. Саме тому доречним, з нашого погляду, є пошук нових біологічно активних речовин серед 4-(4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбонітрилів **2.28 а-ж**.



2.28 а-ж

2.28, R¹ = H, R = 4-ClC₆H₄, Ar = Ph (а); R = 2-MeC₆H₄, Ar = 4-CF₃C₆H₄ (б); R = 3-MeC₆H₄, Ar = 4-HOC₆H₄ (в); R = 4-MeC₆H₄, Ar = 4-CF₃C₆H₄ (г); R=1-C₁₀H₇, Ar=4-MeC₆H₄ (д); R¹=Cl, R=Ar=Ph (е); R=4-FC₆H₄, Ar=Ph (є), 4-CH₃OC₆H₄ (ж).

Результати досліджень протимікробної та протигрибкової активності (табл. 3.4) переконливо підтвердили, що сполуки **2.28 а, в, г, е-ж** виявляють високу бактерицидну дію на тест культури бактерій *S.aureus* 25923, *E.faecalis* 6783, *E. coli* 25922, *B. Subtilis* *P. aeruginosa* 27853 та грибів *C. albicans* 815. Вони пригнічують розвиток вегетативних форм мікроорганізмів у концентраціях 7.8-125 мкг/мл, що співрозмірно, а у деяких випадках навіть вище за бактерицидний ефект використаного в ролі тест-об'єкта антибіотика Лораксона. При цьому сполуки **2.28 а, в, г**, які не містять атомів хлору в положенні 2 імідазольного замісника, виявились найактивнішими по відношенню до штамів *B. subtilis*. Їх мінімальна бактеріостатична концентрація знаходилась в діапазоні 7.8 - 31.3 мкг/мл. Скринінг протигрибкових властивостей досліджених сполук по відношенню до *C. albicans* 815 показав, що всі вони є активними у концентраціях 15.6 - 62.5 мкг/мл, хоча їх виражена фунгіцидна дія проявляється у двічі вищих концентраціях. Таким чином, отримані біологічні характеристики 4-

імідазолівмісних 2-оксо-1,2-дигідро-3-піридинкарбонітрилів дозволяють стверджувати про перспективність їх подальших поглиблених досліджень з метою пошуку нових ефективних бактерицидних препаратів.

Протимікробну та протигрибкову активність визначали мікрометодом дворазових серійних розведень в одноразових полістиролових 96-лункових планшетах із використанням 8-канального титратора [251]. Як тест-культури мікроорганізмів використовували клінічні штами бактерій *S.aureus* 25923, *E.faecalis* 6783, *E. coli* 25922, *B. Subtilis* *P. aeruginosa* 27853 та грибів *C. albicans* 815, які часто викликають інвазійні процеси в організмі людини. Чисті культури бактерій інкубували 24 год у м'ясо-пептонному бульоні при $37\pm 1^{\circ}\text{C}$, отримували суспензію бактеріальних клітин до кінцевої кількості 10^5 КУО/мл. Виділену чисту культуру *C. albicans* 815 культивували на живильному агарі Сабуро при $30\pm 1^{\circ}\text{C}$ до 7 діб, отримували суспензію грибових клітин у бульйоні Сабуро до кінцевої кількості 10^5 КУО/мл. Концентрацію доводили відповідно до 0.5 стандарту McFarlang за візуальним контролем.

Таблиця 3.4

Протимікробна та протигрибкова активність 4-(4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбонітрилів **2.28 а-ж**

Сполука	Тест-культури мікроорганізмів											
	<i>S.aureus</i> 25923		<i>E.faecalis</i> 6783		<i>E.coli</i> 25922		<i>B. subtilis</i>		<i>P. aeruginosa</i> 27853		<i>C. albicans</i> 815	
	Концентрація препаратів (в мкг/мл)											
	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МФсК	МФцК
2.28 а	62.5	125	62.5	125	62.5	125	15.6	31.3	31.3	62.5	31.3	62.5
2.28 в	62.5	125	62.5	125	31.3	62.5	31.3	62.5	62.5	125	15.6	31.3
2.28 г	62.5	125	62.5	125	62.5	125	7.8	15.6	62.5	125	31.3	62.5
2.28 е	62.5	125	62.5	125	62.5	125	31.3	62.5	62.5	125	31.3	62.5
2.28 є	62.5	125	62.5	125	62.5	125	31.3	62.5	62.5	125	62.5	125
2.28 ж	62.5	125	125	250	62.5	125	125	250	125	250	31.3	62.5
Лораксон	62.5	125	62.5	125	62.5	125	62.5	125	125	250	-	-

Із досліджуваних сполук готували дворазові серійні розведення (від 500 мкг/мл до 7.8 мкг/мл). Визначення мінімальної інгібуючої концентрації сполук

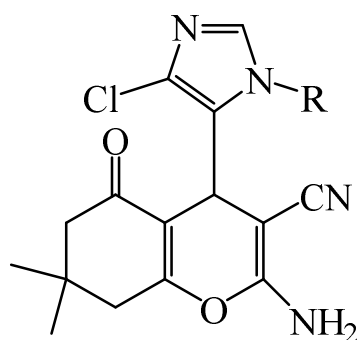
стосовно бактерій оцінювали після 24 год інкубації, а щодо грибів *C. albicans* 815 □ після 48-72 год. Мінімальну бактеріостатичну концентрацію (МБСК) і мінімальну фунгістатичну концентрацію (МФСК) оцінювали за найменшим розведенням сполуки, за наявності якої відбувалось пригнічення росту тест-культури мікроорганізму.

3.4. Протимікробна та протигрибкова активність 4-(4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)-2-аміно-4*H*-хромен-3-карбонітрилів

Віднедавна предметом особливої уваги стали 2-аміно-5-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-4*H*-хромен-3-карбонітрили, як потенційні препарати для лікування нейродегенеративних захворювань [252]. Відомо, що похідні 2-аміно-5-оксохромен-3-карбонітрилів, 4-функціоналізовані фурильним [253] фрагментом відзначаються молюскоцидною дією, тієнільним [220], пірольним [220], піразольним [254, 255], індолільним [256] та хінолінільним [257] ядрами – бактерицидною активністю, кумарильним [258] залишком – антидепресантним ефектом.

Скринінг протимікробної дії 4-імідазолізаміщених 2-аміно-4*H*-хроменів **2.29 а-с** (табл. 3.5) показав, що більшість із них проявляє мінімальну бактеріостатичну активність у концентраціях 65.5 - 31.3 мкг/мл, що відповідно у 2-4 рази перевищує дію взятого як тест-об'єкт антибіотичного препарату Лораксон. При цьому найвиразнішим ефектом по відношенню до всіх типів клінічних штамів відзначаються сполуки **2.29 а, б**, які у положенні 1 імідазольного циклу містять фенільний або 4-фторофенільний замісники. Фунгістатична дія щодо грибів *C. albicans* 815 сполук **2.29 а-г, е** також виявилась високою і сягає рівня 31.3 мкг/мл.

Отримані експериментальні результати є доволі обнадійливими для подальшого спрямованого пошуку в ряду 4-імідазолізаміщених похідних 2-аміно-3-ціанохроменів ефективних бактерицидних препаратів.



2.29 а-е

2.29, Ar=Ph (а), 4-FC₆H₄ (б), 2-MeC₆H₄ (в), 4-MeC₆H₄ (г), MeOC₆H₄ (д), 1-C₁₀H₇ (е).

Таблиця 3.5

Протибактеріальна та протигрибкова активність 2-аміно-4(1-арил-4-хлоро-1H-імідазол-5-іл)-7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-4H-хромен-3-карбонітрили **2.29 а-е**

Сполука	Тест-культури мікроорганізмів											
	<i>S.aureus</i> 25923		<i>E.faecalis</i> 6783		<i>E.coli</i> 25922		<i>B. subtilis</i>		<i>P. aeruginosa</i> 27853		<i>C. albicans</i> 815	
	Концентрація препаратів (в мкг/мл)											
	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МФсК	МФцК
2.29 а	62.5	125	31.3	62.5	31.3	62.5	31.3	62.5	62.5	125	31.3	62.5
2.29 б	62.5	125	62.5	125	31.3	62.5	62.5	125	62.5	125	31.3	62.5
2.29 в	62.5	125	31.3	62.5	62.5	125	31.3	62.5	62.5	125	31.3	62.5
2.29 г	250	500	62.5	125	31.3	62.5	62.5	125	62.5	125	31.3	62.5
2.29 д	250	500	62.5	125	62.5	125	62.5	125	62.5	125	62.5	125
2.29 е	62.5	125	31.3	62.5	31.3	62.5	31.3	62.5	62.5	125	31.3	62.5
Лораксон	62.5	125	62.5	125	62.5	125	62.5	125	125	250	-	-

Протибактеріальну та протигрибкову активність сполук **2.29 а-е** визначали модифікованим мікрометодом дворазових серійних розведень в одноразових полістиролових 96-лункових планшетах із використанням 8-канального титратора [251]. В ролі тест-культур мікроорганізмів використовували клінічні штами бактерій *S.aureus* 25923, *E.faecalis* 6783, *E. coli* 25922, *B. Subtilis* *P. aeruginosa* 27853 та грибів *C. albicans* 815. Із досліджуваних сполук готували дворазові серійні розведення (від 500мкг/мл до 7.8 мкг/мл).

Визначення мінімальної інгібуючої концентрації сполук щодо *S.aureus* 25923 оцінювали після 24 год інкубації, а щодо *C. albicans* 815 – після 48-72 год. Мінімальну бактеріостатичну (МБСК) та мінімальну фунгістатичну (МФСК) концентрації оцінювали за найменшими розведеннями сполуки, за наявності якої відбувалось пригнічення росту тест-культури мікроорганізму.

3.5. Гіпоглікемічна активність та гостра токсичність імідазол-тіазолідинових гібридних структур

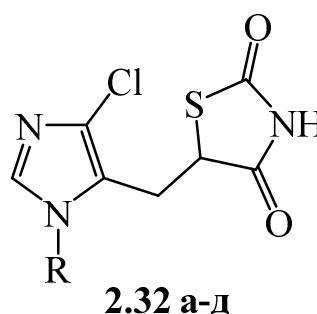
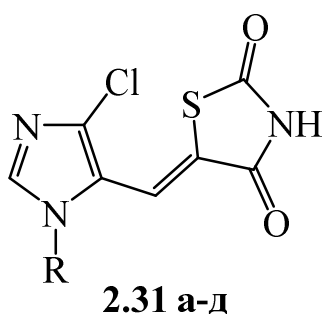
В останні роки цукровий діабет другого типу (ЦД-2) набув беспрецедентних темпів поширення і став однією із найактуальніших проблем охорони здоров'я як у розвинутих країнах, так і країнах, що розвиваються. За прогнозами експертів ВОЗ число хворих на цей тип діабету до 2030 р сягне 552 млн [259].

Серед вживаних в даний час пероральних цукрознижуючих препаратів найпотужнішою дією відзначаються сполуки ряду тіазоліндіонів (ТЗД), для яких ще використовується узагальнююча назва глітазони. Їх основний терапевтичний ефект полягає у збільшенні чутливості периферійних тканин до інсуліну і, як наслідок – до поліпшення утилізації глюкози. При цьому терапія ТЗН сприяє зниженню ризику розвитку ускладнення серцево-судинних захворювань: гіперглікемії, гіпертонії, дисліпідемії, маркерів ендотеліального запалення, а також маркерів підвищеного тромбоутворення [260].

В той же час під впливом глітазонів у пацієнтів можливе підвищення чутливості до інсуліну гепатоцитів та периферійних тканин, зростання інсулінозалежних витрат глюкози, зменшення виведення глюкози із печінки, зниження рівня глюкози, інсуліну і глюкозильованого гемоглобіну у крові, а також інші патології. Зокрема, у 2012 р. було різко обмежено використання медичного препарату піоглітазону [261-263] (5-{4-[2-(5-етилпіридин-2-іл)етокси]бензил}тіазолідин-2,4-діон), оскільки виникли підозри на можливість

серйозних побічних кардіоваскулярних ефектів, змін в ліпідному профілі, а також при тривалому застосуванні високого ризику розвитку раку нирок [264]. Перераховані факти є вагомою підставою для системного пошуку нових біоактивних та безпечних сполук гіпоглікемічної дії.

Зважаючи на широкий спектр біологічної активності похідних імідазолу [265, 266] та 1,3-тіазолідину [267, 268], було досліджено гіпоглікемічну дію їх нових гібридних структур □ 5-[(1-арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)метилен]-1,3-тіазолідин-2,4-діонів **2.31 а-д** та їх екзогідрованих аналогів □ 5-[(1-арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)метил]-1,3-тіазолідин-2,4-діонів **2.32 а-д**.



2.31, 2.32, R=Ph (а), 2- MeC_6H_4 (б), 3- MeC_6H_4 (в), 4- MeC_6H_4 (г), 4- MeOC_6H_4 (д).

Результати досліджень впливу сполук **2.31 а, в, д** та **2.32 а, в, д** на концентрацію глюкози в крові лабораторних тварин наведено у табл. 3.6. Отримані дані переконливо свідчать про їх здатність знижувати вміст глюкози в крові, тобто проявляти гіпоглікемічну дію, причому більш ефективно, ніж референтний препарат піоглітазон. Гіпоглікемічний ефект даних сполук збільшується поступово й досягає максимуму через 3-5 годин, він є дозозалежним, тобто максимальний ефект спостерігається в дозі 100 мг/кг.

Проміж з тестованих речовин найбільшою активністю відзначаються сполуки **2.31 в** та **2.31 а** (кожна в своїй групі), які було обрано для більш детальних досліджень. Відносні (у відсотках) зміни вмісту глюкози в крові після введення даних сполук наведено у табл. 3.7 та на рис. 3.1. Так, сполука **2.31 в** вже з другої години після введення викликає тривалий гіпоглікемічний ефект (до 55%), значно більший, ніж у піоглітазону. Сполука **2.32 а** в аналогічних дозах теж перевершує піоглітазон, але діє більш повільно.

Суттєвою і достовірною різницею в дії цих класів сполук є швидкість настання гіпоглікемічного ефекту, що добре видно з рис. 3.1. У сполуки **2.31 в** він розвивається швидше за сполуку **2.32 а**, але різниця між ефективністю в точках 3, 5 та 8 год вже не є достовірною, тобто сполуки діють практично з однаковою ефективністю. Через 24 год сполука **2.31 в** знову достовірно більш ефективна ніж **2.32 а**.

Таблиця 3.6

Динаміка змін рівня глюкози в крові мишей у різні періоди після перорального введення сполук **2.31 а, в, д, 2.32 а, в, д**

Сполука	Доза, мг/кг	Вихідний рівень	Час після введення речовин, год				
			1	3	5	8	24
Контроль	0.3 мл	7.4±0.2	7.3±0.3	6.6±0.2	6.9±0.3	6.9±0.3	7.3±0.2
Піоглітазон	1	7.2±0.5	6.9±0.4	6.3*±0.3	6.5*±0.3	6.5*±0.3	7.4±0.3
	10	6.5±0.4	6.2±0.4	5.2*±0.3	5.7*±0.5	5.8*±0.4	7.0±0.3
	100	7.1±0.5	6.6±0.4	5.7*±0.4	5.1*±0.3	6.1*±0.4	7.0±0.5
2.31 а	1	8.0±0.6	5.7*±0.5	5.8**±0.4	6.3*±0.5	7.1±0.6	7.8±0.7
	10	8.0±0.7	6.1±0.6	5.9*±0.5	5.8*±0.5	6.2*±0.5	7.4±0.6
	100	7.9±0.6	5.6**±0.5	4.7**±0.3	5.2**±0.4	4.8**±0.4	6.5±0.5
2.31 в	1	8.5±0.6	6.6±0.6	5.4*±0.4	5.2*±0.4	5.9*±0.4	7.4±0.6
	10	7.4±0.6	5.7**±0.5	4.7**±0.3	4.0**±0.2	4.8**±0.3	6.4±0.5
	100	7.9±0.5	5.4**±0.3	3.8**±0.2	3.5**±0.2	4.2**±0.2	6.7*±0.4
2.31 д	1	9.5±0.7	7.5±0.5	7.8±0.5	7.7±0.6	8.1±0.7	8.7±0.7
	10	7.4±0.5	5.8*±0.4	5.9*±0.5	5.7*±0.4	5.5*±0.5	7.0±0.6
	100	6.8±0.5	4.9**±0.4	4.5*±0.4	4.0**±0.2	3.6**±0.2	5.3*±0.6
2.32 а	1	8.5±0.5	7.4±0.6	6.1**±0.5	5.4**±0.5	6.1**±0.5	8.0±0.6
	10	8.5±0.6	7.1±0.5	5.7**±0.4	4.9**±0.3	4.7**±0.3	8.1±0.5
	100	8.8±0.4	7.5±0.4	4.8**±0.2	4.1**±0.2	4.4**±0.2	7.6±0.4
2.32 в	1	8.1±0.6	6.8±0.5	5.6*±0.3	5.9*±0.4	6.1*±0.5	7.2±0.7
	10	5.8±0.5	4.7±0.4	3.4**±0.3	4.5*±0.3	4.5*±0.4	6.0±0.6
	100	7.8±0.6	5.2*±0.5	4.5**±0.5	4.5**±0.5	5.9*±0.6	7.0±0.6
2.32 д	1	9.0±0.5	7.1±0.6	5.9*±0.4	6.6*±0.4	7.6*±0.5	8.6±0.6
	10	8.9±0.7	7.1±0.5	5.6*±0.4	5.8*±0.4	7.2±0.5	8.4±0.6
	100	9.1±0.7	6.9*±0.5	5.7*±0.4	5.9*±0.4	7.4±0.5	8.4±0.7

Примітки: * - $P < 0.05$ відносно вихідного рівня; ** - $P < 0.05$ відносно вихідного рівня та піоглітазону.

Таблиця 3.7

Порівняльна динаміка змін рівня глюкози (в %) в крові мишей у різні періоди після перорального введення сполук **2.31 в**, **2.32 а**

Сполука	Доза, мг/кг	Вихідний рівень	Час після введення речовин, год				
			1	3	5	8	24
Контроль	0,3 мл	100 %	-0.5±0.03	-10.5±1.0	-5.8±0.4	6.1±0.4	-0.02±
Піоглітазон	1	100 %	-2.2±0.2	-11.7±0.8	-8.2±0.6	-8.3±0.6	3.5±0.3
	10	"-	-4.3±0.3	-18.1±1.0	-12.5±1.1	-9.7±0.7	9.1±0.5
	100	"-	-6.0±0.4	-18.6±1.7	-28.1±2.2	-13.3±1.2	1.2±0.2
2.31 в	1	100 %	-22.8*±2.1	-36.7*±2.9	-38.4±2.4	-30.1±2.1	-13.2*±1.4
	10	"-	-22.2*±2.0	-36.5±2.3	-45.4±2.3	-35.4±2.2	-13.1*±1.1
	100	"-	-31.4*±2.4	-51.6±2.7	-55.5±3.2	-46.8±2.2	-15.5±1.3
2.32 а	1	100 %	-11.9*±1.0	-29.0*±2.4	-36.2±3.4	-28.3±2.3	-6.2*±0.6
	10	"-	-15.9*±1.1	-31.8±2.3	-41.2±2.5	-44.4±2.8	-4.4*±0.4
	100	"-	-15.7*±1.7	-45.5±2.0	-53.1±2.6	-49.8±2.3	-13.1±1.4

Примітки: * - $P < 0,05$ достовірна різниця між сполуками **2.31 в** та **2.32 а** в аналогічних дозах.

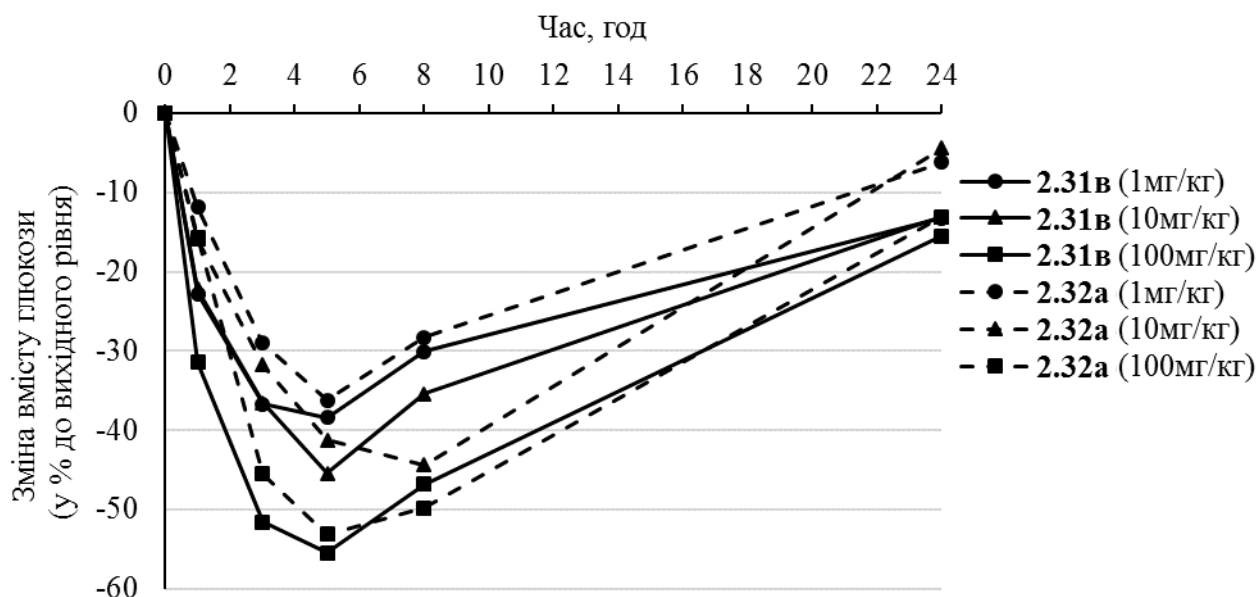


Рис. 3.1. Вплив досліджуваних сполук **2.31 в** та **2.32 а** в дозах 1, 10 та 100 мг/кг на концентрацію глюкози в крові у мишей

Таким чином, відновлення подвійного зв'язку у сполуках **2.31 а, в, д**, як метод їх структурного наближення до піоглітазону не приводить до посилення гіпоглікемічної дії і навіть зменшує швидкість настання ефекту та його тривалість. Загалом, синтезовані сполуки після їх доклінічних досліджень та

ретельного вивчення безпечності можуть стати претендентами для створення нових гіпоглікемічних засобів.

За результатами прогнозування параметрів гострої токсичності для найбільш доступної сполуки сполуки **2.31** г у програмі GUSAR було визначено, що LD_{50} при внутрішньоочеревному шляху введення складає 759.1 мг/кг маси тіла, LD_{50} при пероральному введенні – 1412 мг/кг маси тіла. Досліджувана сполука програмним забезпеченням GUSAR була віднесена до V класу токсичності при внутрішньоочеревному введенні та до IV класу токсичності – при пероральному.

Ґрунтуючись на отриманих за допомогою програми GUSAR розрахункових даних, досліджувана сполука була введена експериментальній групі тварин “Дослід 1400 п/о” пероральним шляхом з розрахунку 1400 мг/кг маси тіла. Одразу після введення ДС було відзначене незначне пригнічення тварин, що супроводжувалось зменшенням рухової активності та відмовою від їжі та води. Впродовж перших 3-4 год тварини групувались в куті клітки, частота дихальних рухів залишалась майже незмінною, але вже через 5 год вказані симптоми зникали і тварини не відрізнялись за поведінковими показниками від інтактних тварин. Впродовж наступних 14 діб загибелі тварин виявлено не було, LD_{50} у даної групи тварин визначити не вдалося.

В групі тварин “Дослід 1000 в/о” загинула 1 тварина через 19 годин після введення індивідуальної розрахованої дози сполуки, а в групі тварин “Дослід 1400 в/о” загинуло 4 тварини: через 1.5 год, через 5 год, через 19 та 20 год після введення розрахованої індивідуальної дози ДС.

Відповідно розрахункові параметри гострої токсичності склали: $LD_{16} = 1009.49$ мг/кг, $LD_{50} = 1292.92$ мг/кг, $LD_{84} = 1576.35$ мг/кг та $LD_{100} = 1718.06$ мг/кг.

РОЗДІЛ 4.

Експериментальна хімічна частина

Температури топлення всіх синтезованих речовин визначались на приладі з капілярною трубкою і не відкоректовувались. Спектри ЯМР ^1H та ^{13}C розчинів в $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ або CDCl_3 вимірювались на спектрометрі Bruker Avance DRX-500 (500.13 та 127.75 МГц відповідно), Varian-Gemini (300 МГц), Varian-Gemini-400 (400.0019 і 125.7126 МГц відповідно), Varian VXR-400 (399.97 та 125.74 МГц відповідно) внутрішні стандарти ТМС (^1H і ^{13}C) константи спінової взаємодії подані в Гц. ІЧ спектри вимірювались на спектрометрі SPECORD-80M, UR-20 в таблетках KBr. Елементні аналізи виконувались на мікроаналізаторі Perkin-Elmer CHNO/S Ser II 2400. Хроматомас-спектрометричний аналіз проводився на приладі Agilent 1100/DAD/HSD/VLG119562, Agilent G1956A 110 LC/MSD SL LCMS, PE SCXAPI 150 EX, детектори UV (250 нм) та ELSOJ. Температурні вимірювання спектрів ^1H проводили на спектрометрі ЯМР VARIAN VXR-300 (300 МГц). Квантово-хімічні розрахунки виконували на ПК з використанням програмної оболонки Gaussian 09.

Кристаліграфічні вимірювання проводились на дифрактометрі Bruker Smart Apex II. Кристали сполуки **2.15 б** орторомбічні, просторова група $\text{P}2_12_12_1$, $a = 11.1977(5)$, $b = 13.5368(6)$, $c = 13.6353(5)$ Å, $V = 2066.85(15)\text{Å}^3$, $Z = 4$, $d_c = 1.504$ г·см $^{-3}$, $\mu = 0.232$ мм $^{-1}$, $F(000) = 968$, розмір кристалу $0.15 \times 0.18 \times 0.40$ мм. Дані інтенсивності збирались в межах $2.12 \leq \theta \leq 26.44^\circ$, використовуючи Mo-K_α випромінювання ($\lambda = 0.71078$ Å). Були зібрані інтенсивності 17513 відбивань (з них 4241 незалежних відбивань $R_{\text{merg}} = 0.070$). Структура розшифровувалась прямими методами і уточнювалась методом найменших квадратів в анізотропному наближенні для неводневих атомів з використанням програмного пакету Bruker SHELXTL [269]. Всі атоми гідрогену були уточнені в моделі «вершники» з використанням 4241 незалежних відбивань. Конвергенція одержана при $R1 = 0.0992$ і $wR2 = 0.0989$ для всіх відбивань і $R1 = 0.0451$ та $wR2 = 0.0798$, $\text{GOF} = 1.001$ для 2648 відбитків, що спостерігались з $I \geq 2\sigma(I)$, 302

параметра; максимальний і мінімальний піки в кінцевій різничній карті Фур'є $0.18 i - 0.25 e/\text{Å}^3$, вагова схема: $\omega = 1/[\sigma^2(\text{Fo}^2) + (0.0376\text{P})^2]$, де $\text{P} = (\text{Fo}^2 + 2\text{Fc}^2)/3$, параметр Флака дорівнює 0.00(8).

Всі кристалографічні характеристики депоновані в Кембріджському кристалографічному центрі даних, реєстраційний номер 1402675.

1-Метил(арил)-4-хлоро-5-(2-нітровініл)імідазоли (2.3 а-й) (табл. 2.1, 2.2). До розчину 10 ммоль альдегіду **2.1 а-й** в 5 мл нітроалкану **2.2 а, б** додавали 0.39 г (5 ммоль) ацетату амонію і кип'ятили 4 год. Надлишок нітроалкану випарювали при пониженому тиску, залишок кристалізували з етанолу.

1-Арил-5-(2-нітро-1-сульфанілетил)-4-хлоро-1H-імідазоли (2.5 а-д). Суміш 0.005 моль нітровінілімідазолу **2.3 б, в, д, є** та 0.005 моль тіолу **2.4 а-в** у 5 мл метанолу перемішували при кімнатній температурі впродовж 12 год. Утворений осад відфільтровували і кристалізували з метанолу.

Сполука **2.5 а**. Вихід 70%, т.топл. 136-137°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 3.41 дд (2H, CH_2COOH , 1J 32.0, 2J 14.4 Гц), 4.67 т (1H, CH, J 7.2 Гц), 5.14-5.27 м (2H, CH+CH), 7.52-7.64 м (5H_{аром.}), 7.89 с (1H, H²_{імідазол}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 33.10 (CH_2), 34.65 (CH), 75.05 (CH_2), 121.92 (C^5 _{імідазол}), 125.59 (C^2 _{імідазол}), 126.47, 127.81, 129.74, 137.53 (C_{Ar}), 134.67 (C^4 _{імідазол}), 170.56 (COOH). Знайдено, %: C 45.74; H 3.50; N 12.27. $[\text{M}+1]^+$ 342. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$. Вирахувано, %: C 45.69; H 3.54; N 12.30. M 341.77.

Сполука **2.5 б**. Вихід 69%, т.топл. 154-155°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 4.71 т (1H, CH J 7.8 Гц), 5.06-5.11 м (1H, CH), 5.34-5.39 м (1H, CH), 7.23-7.60 м (9H_{аром.}), 7.90 с (1H, H²_{імідазол}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 40.52 (CH), 74.98 (CH_2), 121.47 (C^5 _{імідазол}), 125.34 (C^2 _{імідазол}), 126.62, 128.18, 128.95, 129.38, 129.80, 134.49, 134.64, 137.32 (C_{Ar}), 134.70 (C^4 _{імідазол}). Знайдено, %: C 51.68; H 3.28; N 10.52. $[\text{M}+1]^+$ 395. $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вирахувано, %: C 54.79; H 3.32; N 10.66. M 394.27.

Сполука **2.5 в**. Вихід 67%, т.топл. 161-163°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 4.41 т, 4.58 т (1H, CH, J 7.0 Гц), 4.98-5.05 м (1H, CH), 5.26-5.33 м (1H, CH), 7.23-7.80 м (9H_{аром.}), 7.94 с, 7.98 с (1H, H²_{імідазол}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 41.03, 41.22 (CH),

75.06, 75.49 (CH₂), 121.62, 121.77 (C⁵_{імідазол}), 125.79, 125.90 (C²_{імідазол}), 128.08, 128.32, 128.47, 128.66, 128.79, 128.86, 129.53, 129.64, 130.45, 130.59, 130.86, 131.39, 136.23, 136.58, 138.07, 138.39 (C_{Ar}), 134.71, 134.95 (C⁴_{імідазол}). Знайдено, %: С 47.60; Н 2.80; N 9.84. [M+1]⁺ 429. C₁₇H₁₂Cl₃N₃O₂S. Вирахувано, %: С 47.63; Н 2.82; N 9.80. М 428.71.

Сполука **2.5 г**. Вихід 69%, т.топл. 128-129°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2.40 с (3H, CH₃), 3.34-3.42 м (2H, CH₂COOH), 4.68 т (1H, CH, J 7.2 Гц), 5.13-5.24 м (2H, CH+CH₂), 7.30-7.49 м (4H_{аром.}), 7.85 с (1H, H²_{імідазол}). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.ч.: 19.36 (CH₃), 33.52 (CH₂), 34.81 (CH), 74.86 (CH₂), 122.23 (C⁵_{імідазол}), 125.41 (C²_{імідазол}), 126.98, 127.80, 128.41, 128.59, 130.64, 138.09 (C_{Ar}), 134.15 (C⁴_{імідазол}), 169.83 (COOH). Знайдено, %: С 47.21; Н 3.93; N 11.86. [M+1]⁺ 356. C₁₄H₁₄ClN₃O₄S. Вирахувано, %: С 47.26; Н 3.97; N 11.81. М 355.79.

Сполука **2.5 д**. Вихід 73%, т.топл. 105-106°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 3.74-3.87 м (2H, CH₂), 4.27 т (1H, CH, J 7.2 Гц), 5.21-5.26 м (2H, CH₂), 7.17-7.24 м (7H_{аром.}), 7.48 д (2H_{аром.}, J 7.6 Гц), 7.84 с (1H, H²_{імідазол}). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.ч.: 33.41 (CH₂), 34.84 (CH), 74.98 (CH₂), 121.70 (C⁵_{імідазол}), 127.70 (C²_{імідазол}), 127.88, 128.01, 128.61, 128.84, 129.83, 133.25, 136.88, 137.37 (C_{Ar}), 134.29 (C⁴_{імідазол}). Знайдено, %: С 52.90; Н 3.74; N 10.18. [M+1]⁺ 409. C₁₈H₁₅Cl₂N₃O₂S. Вирахувано, %: С 52.95; Н 3.70; N 10.29. М 408.30.

N-[2-Нітро-1-(1-арил-4-хлоро-1H-імідазол-5-іл)етил]-N-ариламіни (2.8 а-г). Суміш 0.005 моль нітровінілімідазолу **2.3 б, д** та 0.005 моль аніліну **2.7 а-г** в 7 мл метанолу перемішували при кімнатній температурі впродовж 24 год. Утворений осад відфільтровували та кристалізували з метанолу.

Сполука **2.8 а**. Вихід 63%, т.топл. 143-144°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 3.70 с (3H, CH₃), 4.00 ш.с (1H, NH), 4.80-4.89 м (2H, CH₂), 5.18 т (1H, CH, J 6.6 Гц), 6.03 с (1H_{аром.}), 6.07 д, 6.35 д (1H_{аром.}, J 8.0 Гц), 7.06 т (1H_{аром.}, J 7.8 Гц), 7.13 д (1H_{аром.}, J 7.6 Гц), 7.41-7.53 м (5H, 4H_{аром.} + H²_{імідазол}). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.ч.: 46.37 (CH), 55.16 (CH₃O), 75.60 (CH₂), 100.63, 105.37, 107.16, 126.60, 128.89, 129.99, 130.18, 136.42, 145.87, 160.89 (C_{Ar}), 123.42 (C⁵_{імідазол}), 130.38 (C²_{імідазол}),

134.76 (C^4 імідазол). Знайдено, %: С 57.90; Н 4.65; N 15.08. $[M+1]^+$ 373. $C_{18}H_{17}ClN_4O_3$. Вирахувано, %: С 57.99; Н 4.60; N 15.03. М 372.81.

Сполука **2.8 б**. Вихід 58%, т.топл. 179-180°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 4.03 ш.с (1H, NH), 4.69-4.80 м (2H, CH_2), 5.09 т (1H, CH, J 6.4 Гц), 6.53 д (2H_{аром.}, J 7.6 Гц), 6.90 д (2H_{аром.}, J 7.6 Гц), 7.38 д (2H_{аром.}, J 7.8 Гц), 7.52 с (1H, H^2 імідазол), 7.83 д (2H_{аром.}, J 7.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 46.62 (CH), 74.07 (CH_2), 116.81, 126.40, 129.33, 130.72, 130.91, 131.44, 135.88, 142.42 (C_{Ar}), 124.13 (C^5 імідазол), 130.16 (C^2 імідазол), 135.89 (C^4 імідазол). Знайдено, %: С 48.36; Н 3.30; N 13.32. $[M+1]^+$ 422. $C_{17}H_{14}BrClN_4O_2$. Вирахувано, %: С 48.42; Н 3.35; N 13.29. М 421.68.

Сполука **2.8 в**. Вихід 67%, т.топл. 175-176°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 2.23 с (3H, CH_3), 3.95 ш.с (1H, NH), 4.74-4.89 м (2H, CH_2), 5.16 т (1H, CH, J 6.2 Гц), 6.42 д (2H_{аром.}, J 7.8 Гц), 6.94 д (2H_{аром.}, J 7.6 Гц), 7.26 д (2H_{аром.}, J 7.6 Гц), 7.41 с (1H, H^2 імідазол), 7.44-7.51 м (3H_{аром.}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 20.47 (CH_3), 47.92 (CH), 75.75 (CH_2), 115.03, 126.59, 128.79, 129.55, 129.96, 130.04, 134.81, 142.18 (C_{Ar}), 123.58 (C^5 імідазол), 130.11 (C^2 імідазол), 136.20 (C^4 імідазол). Знайдено, %: С 60.54; Н 4.83; N 15.71. $[M+1]^+$ 357. $C_{18}H_{17}ClN_4O_2$. Вирахувано, %: С 60.59; Н 4.80; N 15.70. М 356.81.

Сполука **2.8 г**. Вихід 61%, т.топл. 127-128°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 2.34 с (3H, CH_3), 3.72 с (3H, CH_3O), 3.90 ш.с (1H, NH), 4.82-4.96 м (2H, CH_2), 5.04 т (1H, CH, J 6.0 Гц), 6.47 д (2H_{аром.}, J 7.2 Гц), 6.70 д (2H_{аром.}, J 7.6 Гц), 6.79 с (1H_{аром.}), 6.83-6.88 м (1H_{аром.}), 7.32-7.44 м (3H, 2H_{аром.} + H^2 імідазол). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 20.32 (CH_3), 46.52 (CH), 54.71 (CH_3O), 74.87 (CH_2), 99.72, 104.44, 107.33, 125.49, 126.32, 127.40, 128.91, 129.83, 130.14, 136.85, 145.23, 159.32 (C_{Ar}), 122.64 (C^5 імідазол), 130.67 (C^2 імідазол), 134.49 (C^4 імідазол). Знайдено, %: С 58.90; Н 4.93; N 14.14. $[M+1]^+$ 387. $C_{19}H_{19}ClN_4O_3$. Вирахувано, %: С 58.99; Н 4.95; N 14.48. М 386.84.

4-(1-Арил-4-хлоро-1H-імідазол-5-іл)-1H-1,2,3-триазоли (2.9 а-д). Суміш 0.005 моль нітровінілімідазолу **2.3 б, д, е, є, к** і 0.36 г (0.005 моль) азиду натрію в 10 мл ДМСО перемішували при 60°C впродовж 4 год, охолоджували і

вливали в 50 мл крижаної води. Утворений осад відфільтровували, сушили на повітрі та кристалізували із 70%-ного водного етанолу.

Сполука **2.9 а**. Вихід 90%, т.топл. 147-148°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 7.30-7.35 м ($2\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.43-7.49 м ($3\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.92 с (1H , $\text{H}^5_{\text{триазол}}$), 15.27 ш с (1H , NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 118.74 ($\text{C}^2_{\text{імідазол}}$), 122.51 ($\text{C}^5_{\text{триазол}}$), 125.63, 127.81, 129.15, 136.44 (C_{Ag}), 129.30 ($\text{C}^5_{\text{імідазол}}$), 132.03 ($\text{C}^4_{\text{імідазол}}$), 135.07 ($\text{C}^4_{\text{триазол}}$). Знайдено, %: С 53.69; Н 3.24; N 28.49. $[\text{M}+1]^+$ 246. $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{ClN}_5$. Вирахувано, %: С 53.78; Н 3.28; N 28.51. М 245.67.

Сполука **2.9 б**. Вихід 87%, т.топл. 125-126°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 2.36 с (3H , CH_3), 7.08 д ($1\text{H}_{\text{аром.}}$, J 7.2 Гц), 7.21-7.35 м ($3\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.92 ш.с (1H , $\text{H}^5_{\text{триазол}}$), 8.03 с (1H , $\text{H}^2_{\text{імідазол}}$), 15.26 ш. с (1H , NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 20.69 с (CH_3), 118.50 ($\text{C}^2_{\text{імідазол}}$), 122.79 ($\text{C}^5_{\text{триазол}}$), 126.32, 128.77, 129.00, 129.46, 133.23, 138.48 (C_{Ag}), 129.94 ($\text{C}^5_{\text{імідазол}}$), 132.71 ($\text{C}^4_{\text{імідазол}}$), 134.15 ($\text{C}^4_{\text{триазол}}$). Знайдено, %: С 53.56; Н 3.84; N 26.95. $[\text{M}+1]^+$ 260. $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClN}_5$. Вирахувано, %: С 55.50; Н 3.88; N 26.97. М 259.70.

Сполука **2.9 в**. Вихід 94%, т.топл. >250°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 7.37 д ($2\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8.0 Гц), 7.53 д ($2\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8.0 Гц), 8.02 с (1H , $\text{H}^5_{\text{триазол}}$), 8.07 с (1H , $\text{H}^2_{\text{імідазол}}$), 15.25 ш. с (1H , NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 119.44 ($\text{C}^2_{\text{імідазол}}$), 121.07 ($\text{C}^5_{\text{триазол}}$), 127.89, 129.34, 133.44, 137.92 (C_{Ag}), 129.11 ($\text{C}^5_{\text{імідазол}}$), 132.02 ($\text{C}^4_{\text{триазол}}$), 132.77 ($\text{C}^4_{\text{імідазол}}$). Знайдено, %: С 47.10; Н 2.54; N 25.04. $[\text{M}+1]^+$ 281. $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{N}_5$. Вирахувано, %: С 47.17; Н 2.52; N 25.00. М 280.11.

Сполука **2.9 г**. Вихід 89%, т.топл. 202-203°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 7.28-7.43 м ($4\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.99 с (1H , $\text{H}^5_{\text{триазол}}$), 8.04 с (1H , $\text{H}^2_{\text{імідазол}}$), 14.98 ш. с (1H , NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 116.16 д (C_{Ag} , $^2J_{\text{C-F}}$ 22.6 Гц), 118.80 ($\text{C}^2_{\text{імідазол}}$), 120.44 ($\text{C}^5_{\text{триазол}}$), 128.51 д (C_{Ag} , $^3J_{\text{C-F}}$ 9.8 Гц), 128.74 ($\text{C}^5_{\text{імідазол}}$), 131.42 ($\text{C}^4_{\text{триазол}}$), 132.42 (C_{Ag}), 132.44 ($\text{C}^4_{\text{імідазол}}$), 133.43 (C_{Ag}), 160.89 (C_{Ag} , $^1J_{\text{C-F}}$ 246.0 Гц). Знайдено, %: С 50.19; Н 2.64; N 26.58. $[\text{M}+1]^+$ 264. $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{ClFN}_5$. Вирахувано, %: С 50.11; Н 2.68; N 26.56. М 263.66.

Сполука **2.9** д. Вихід 92%, т.топл. 186-187°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 7.21 д ($1\text{H}_{\text{аром.}}$, J 7.6 Гц), 7.49-7.73 м (8H , $6\text{H}_{\text{аром.}}$ + $\text{H}^5_{\text{триазол}}$ + $\text{H}^2_{\text{імідазол}}$), 14.99 ш. с (1H , NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 119.63 ($\text{C}^2_{\text{імідазол}}$), 121.78 ($\text{C}^5_{\text{триазол}}$), 125.52, 126.14, 126.95, 127.90, 127.97, 128.34, 129.90, 130.03, 133.50, 138.04 (C_{Ar}), 129.09 ($\text{C}^5_{\text{імідазол}}$), 132.02 ($\text{C}^4_{\text{імідазол}}$), 134.61 ($\text{C}^4_{\text{триазол}}$). Знайдено, %: С 60.90; Н 3.44; N 23.62. $[\text{M}+1]^+$ 296. $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClN}_5$. Вирахувано, %: С 60.92; Н 3.41; N 23.68. М 295.73.

4-[1-(1-Алкіл(арил)-4-хлоро-1H-імідазол-5-іл)-2-нітроалкіл]-5-метил-1H-піразол-3-оли (2.11 а-і) (табл. 2.3, 2.4). Суміш 5 ммоль (2-нітроалкіл)імідазолу **2.3 а-з, й, й** і 0,6 г (6 ммоль) 3-метил-2-піразолін-5-ону **2.10** кип'ятили 3 год в 20 мл води. Реакційну суміш охолоджували, осад, що утворився фільтрували, сушили і кристалізували з оцтової кислоти.

5-(4-Нітропіролідін-3-іл)заміщених 4-хлороімідазоли (2.13 а-в) (табл. 2.6, 2.7). Суміш 0.002 моль 2-нітровінілімідазолу, 0.445 г (0.005 моль) саркозину і 0.36 г (0.012 моль) параформу кип'ятили в 30 мл толуолу в колбі, оснащент насадкою Діна-Старка, протягом 3 год. Реакційну суміш охолоджували, нерозчинний осад фільтрували, фільтрат упарювали при пониженому тиску, залишок очищували хроматографуванням на силікагелі (елюент гексан-етилацетат, 3: 1) і кристалізували з 70%-ного етанолу.

2'-(1-Арил-4-хлоро-1H-імідазол-5-іл)-1'-нітро-1',2',5',6',7',7a'-гексагідропіро[індоліл-3,3'-піролізин]-2-они (2.15 а-в) (табл. 2.6, 2.7). Суміш 0.002 моль 2-нітровінілімідазолу, 1.023 г (0.002 моль) L-проліну і 0.29 г (0.002 моль) ізатину кип'ятили в 30 мл етанолу 2 год. Осад відфільтровували, промивали водою (2×25 мл), сушили і кристалізували з диметилформаміду.

5-(3-Нітро-2H-хромен-2-іл)-1-арил-4-хлоро-1H-імідазоли (2.18 а-е) (табл. 2.12, 2.13). Суміш 0.01 моль нітростиролу (**2.3 б, в, д, є, ж, к**) та 3.6 г (0.03 моль) саліцилового альдегіду нагрівали при перемішуванні до 60°C до утворення прозорого розплаву, до якого додавали 0.56 г (0.0054 моль) ДАБКО і перемішували при 60°C 4 год. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли 150 мл води, органічний шар екстрагували дихлорометаном (2×40), сушили над

Na₂SO₄, фільтрували, розчинник випарювали, залишок хроматографували на силікагелі (гексан-етилацетат, 4:1), а потім кристалізували із 70%-ного етанолу.

4-(1-Арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)-2-метил-3*a*-нітро-1,2,3,3*a*,4,9*b*-гексагідрохромено[3,4-*c*]піроли (2.19 а-в). Суміш 0.002 моль 3-нітрохромену (2.18 а, в, д), 1.05 г (0.005 моль) саркозину та 0.36 г (0.012 моль) параформу кип'ятили в 30 мл толуолу в колбі, обладнаній насадкою Діна-Старка, впродовж 3 год. Реакційну суміш охолоджували, відфільтровували нерозчинний осад, фільтрат упарювали, залишок очищали кристалізацією із етанолу.

Сполука **2.19 а.** Вихід 59%, т.топл. 179-180°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1.91 с (3H, CH₃), 2.49-2.56 м (2H, CH₂), 3.10-3.19 м (2H, CH₂), 3.98 т (1H, H^{9b}, *J* 7.8 Гц), 5.3 с (1H, H⁴), 6.98-7.08 м (2H_{аром.}), 7.18-7.26 м (2H_{аром.}), 7.44-7.54 м (5H_{аром.}), 7.94 с (1H, H²_{імідазол}). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.ч.: 39.50 (CH₃), 41.92 (C^{9b}), 60.58 (CH₂), 62.21 (CH₂), 71.92 (C⁴), 92.55 (C^{3a}), 116.78 (C²_{імідазол}), 119.51 (C⁵_{імідазол}), 122.39, 123.22, 126.87, 127.46, 129.10, 129.47, 129.58, 135.17, 138.56, 153.05 (C_{Ar}), 130.34 (C⁴_{імідазол}). Знайдено, %: С 61.61; Н 4.51; N 13.83. [M+1]⁺ 411. C₂₁H₁₉ClN₄O₃. Вирахувано, %: С 61.39; Н 4.66; N 13.64. М 410.86.

Сполука **2.19 б.** Вихід 54%, т.топл. 167-168°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1.91 с (3H, CH₃), 2.50-2.55 м (2H, CH₂), 3.09-3.19 м (2H, CH₂), 3.99 т (1H, H^{9b}, *J* 7.6 Гц), 5.29 с (1H, H⁴), 7.00-7.19 м (2H_{аром.}), 7.20-7.28 м (2H_{аром.}), 7.32-7.38 м (4H_{аром.}), 7.89 с (1H, H²_{імідазол}). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.ч.: 39.32 (CH₃), 41.80 (C^{9b}), 60.84 (CH₂), 62.4 (CH₂), 72.03 (C⁴), 95.61 (C^{3a}), 116.53 (C²_{імідазол}), 119.32 (C⁵_{імідазол}), 121.49, 123.64, 126.94, 127.05, 129.74, 129.85, 130.15, 137.16, 138.77, 154.01 (C_{Ar}), 130.49 (C⁴_{імідазол}). Знайдено, %: С 56.55; Н 3.93; N 12.79. [M+1]⁺ 446. C₂₁H₁₈Cl₂N₄O₃. Вирахувано, %: С 56.64; Н 4.07; N 12.58. М 445.30.

Сполука **2.19 в.** Вихід 51%, т.топл. 183-184°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 61.95 с (3H, CH₃), 2.34 с (3H, CH₃), 2.52-2.55 м (2H, CH₂), 3.10-3.19 м (2H, CH₂), 3.96 т (1H, H^{9b}, *J* 7.6 Гц), 5.28 с (1H, H⁴), 7.00-7.08 м (2H_{аром.}), 7.20-7.28 м (2H_{аром.}), 7.34 д (2H_{аром.}, *J* 7.8 Гц), 7.39 д (2H_{аром.}, *J* 7.8 Гц), 7.90 с (1H, H²_{імідазол}). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.ч.: 20.37 (CH₃), 39.50 (CH₃), 41.91 (C^{9b}), 60.68 (CH₂), 62.25 (CH₂), 72.15 (C⁴), 95.60 (C^{3a}), 116.77 (C²_{імідазол}), 119.60 (C⁵_{імідазол}), 122.47,

123.29, 126.73, 127.44, 128.88, 129.67, 132.62, 138.86, 139.17, 155.99 (C_{Ar}), 130.13 ($C^4_{\text{імідазол}}$). Знайдено, %: С 62.43; Н 5.11; N 13.41. $[M+1]^+$ 425. $C_{22}H_{21}ClN_4O_3$. Вирахувано, %: С 62.19; Н 4.98; N 13.19. М 424.88.

4-(1-Арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)-1,3*a*,4,9*b*-тетрагідрохромено[3,4-*d*][1,2,3]тріазоли (2.20 а-в). Суміш 0.005 моль 3-нітрохромену (2.12 а, в, д), і 0.36 г (0.0055 моль) азиду натрію в 50 мл ДМСО перемішували при 60°C впродовж 1 год, охолоджували і виливали у 75 мл крижаної води. Утворений осад відфільтровували, промивали водою і сушили на повітрі.

Сполука **2.20 а.** Вихід 98%, т.топл. 143-144°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 6.82 (1H, $H^2_{\text{хромен}}$), 6.98-7.50 м (9 $H_{\text{аром.}}$), 7.99 с ($H^2_{\text{імідазол}}$), 15.11 ш. с. (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 68.71 ($C^4_{\text{хромен}}$), 115.24 ($C^2_{\text{імідазол}}$), 117.09 ($C^5_{\text{імідазол}}$), 122.33, 122.61, 124.10, 126.34, 129.27, 129.38, 129.43, 130.09, 130.14, 130.57, 138.36, 152.37 (C_{Ar}), 132.22 ($C^4_{\text{імідазол}}$). Знайдено, %: С 61.53; Н 3.60; N 20.27. $[M+1]^+$ 350. $C_{18}H_{12}ClN_5O$. Вирахувано, %: С 61.81; Н 3.46; N 20.02. М 349.78.

Сполука **2.20 б.** Вихід 95%, т.топл. 144-146°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 6.85 (1H, $H^2_{\text{хромен}}$), 6.96 д (2 $H_{\text{аром.}}$, J 8.0Гц), 7.03 т (1 $H_{\text{аром.}}$, J 7.2Гц), 7.25 т (1 $H_{\text{аром.}}$, J 7.2Гц), 7.31 д (2 $H_{\text{аром.}}$, J 8.4Гц), 7.38 д (2 $H_{\text{аром.}}$, J 8.0Гц), 7.57 д (1 $H_{\text{аром.}}$, J 7.6Гц), 8.00 с ($H^2_{\text{імідазол}}$), 14.87 ш. с. (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 68.32 ($C^4_{\text{хромен}}$), 115.62 ($C^2_{\text{імідазол}}$), 117.31 ($C^5_{\text{імідазол}}$), 123.05, 123.49, 124.30, 125.88, 126.59, 130.47, 130.66, 130.99, 131.55, 138.44, 139.42, 151.73 (C_{Ar}), 133.41 ($C^4_{\text{імідазол}}$). Знайдено, %: С 56.02; Н 3.07; N 18.36. $[M+1]^+$ 385. $C_{18}H_{11}Cl_2N_5O$. Вирахувано, %: С 56.27; Н 2.89; N 18.23. М 384.22.

Сполука **2.20 в.** Вихід 97%, т.топл. 176-177°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 2.27 с (3H, CH_3), 6.77 (1H, $H^2_{\text{хромен}}$), 6.95 д (1 $H_{\text{аром.}}$, J 8.0Гц), 7.02 т (1 $H_{\text{аром.}}$, J 7.6Гц), 7.13-7.20 м (5 $H_{\text{аром.}}$), 7.51 д (1 $H_{\text{аром.}}$, J 7.6Гц), 7.94 с ($H^2_{\text{імідазол}}$), 15.01 ш. с. (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 21.07 (CH_3), 66.97 ($C^4_{\text{хромен}}$), 115.37 ($C^2_{\text{імідазол}}$), 117.74 ($C^5_{\text{імідазол}}$), 122.59, 122.90, 124.45, 126.41, 126.46, 130.11, 130.37, 130.58, 131.92, 138.63, 139.29, 152.70 (C_{Ar}), 132.98 ($C^4_{\text{імідазол}}$). Знайдено, %: С 62.94; Н 3.74; N 19.43. $[M+1]^+$ 364. $C_{19}H_{14}ClN_5O$. Вирахувано, %: С 62.73; Н 3.88; N 19.25. М 363.81.

3-(1-Арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)-1-арил-2-пропен-1-они (2.22 а-р) (табл. 2.15, 2.16). До розчину 0.005 моль альдегіду (2.1 б, д-з) в 20 мл етанолу додавали при перемішуванні при кімнатній температурі 0.005 моль метиларилкетону (2.21 а-е) і 4 краплі 40%-ного розчину гідроксиду натрію. Реакційну суміш доводили до кип'ятіння і охолоджували. Утворений осад відфільтровували, промивали 80%-ним етанолом і висушували.

5-(1-Арил-5-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)-3-арил-1-феніл-4,5-дигідро-1*H*-піразоли (2.23 а-и) (табл. 2.17, 2.18) та **1-ацетил-5-(1-арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)-3-арил-1-феніл-4,5-дигідро-1*H*-піразоли (2.24 а, б)**. Суміш 0.001 моль пропенону (2.22 а-б, ж-к, н) і 0.160 г (0.0015 моль) фенілгідразину або 0.075 г (0.0015 моль) гідразин-гідрату в 10 мл оцтової кислоти кип'ятили впродовж 5 год, охолоджували, утворений осад відфільтровували, послідовно промивали 10 мл етанолу та 10 мл води і висушували.

Сполука **2.24 а**. Вихід 66%, т.топл. 215-217°C. ІЧ спектр, cm^{-1} : 1680 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 2.16 с (3H, CH₃), 2.34 с (3H, CH₃) 3.27 д, 3.29 д (1H, CH, J 2.4 Гц), 3.71 д, 3.75 д (1H, CH, J 3.4 Гц), 3.79 с (3H, CH₃O), 5.34 д, 5.37 д (1H, CH, J 2.4 Гц), 6.97 д (2H_{аром.}, J 7.8 Гц), 7.24 д (2H_{аром.}, J 7.6 Гц), 7.40 д (2H_{аром.}, J 7.8 Гц), 7.52 д, (2H_{аром.}, J 7.8 Гц), 7.69 с (1H, H²_{імідазол}). Знайдено, %: С 61.34; Н 4.17; N 13.66. $[\text{M}+1]^+$ 414. C₂₁H₁₈Cl₂N₄O. Вираховано, %: С 61.03; Н 4.39; N 13.56. М 413.30.

Сполука **2.24 б**. Вихід 63%, т.топл. 161-162°C. ІЧ спектр, cm^{-1} : 1685 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 2.15 с (3H, CH₃), 2.34 с (3H, CH₃) 3.26 д, 3.30 д (1H, CH, J 2.6 Гц), 3.64 д, 3.69 д (1H, CH, J 3.2 Гц), 5.29 д, 5.31 д (1H, CH, J 2.6 Гц), 7.04-7.86 м (11H_{аром.}), 8.07 с (1H, H²_{імідазол}). Знайдено, %: С 64.51; Н 5.37; N 13.50. $[\text{M}+1]^+$ 409. C₂₂H₂₁ClN₄O₂. Вираховано, %: С 64.62; Н 5.18; N 13.70. М 408.89.

3-(1-Арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)-1-арил-4-нітробутан-1-они (2.25 а-и) (табл. 2.19, 2.20). До розчину 0.003 моль пропенону (2.22 б-е, і, й, к, м, о, п, р) в 30 мл диметилформаміду послідовно додавали при перемішуванні 0.92 г (0.015 моль) нітрометану і 0.6 г (0.015 моль) гідроксиду натрію, розчиненого в 10 мл диметилформаміду. Реакційну суміш

перемішували 1 год, виливали в 50 мл крижаної води і обробляли 1М розчином соляної кислоти до рН 5-6. Осад відфільтровують, промивають водою (2×20 мл), сушили і кристалізували з етанолу.

1-Арил-5-(2-арил-3,4-дигідро-2H-пірол-4-іл)-4-хлоро-1H-імідазоли (2.26 а-д). До розчину 0.001 моль 4-нітробутанону (2.25 а-д) в 15 мл оцтової кислоти додавали при перемішуванні при кімнатній температурі 0.33 г (0.005 моль) цинкового пилю і перемішували 8 год. Реакційну суміш фільтрували, фільтрат упарювали, до залишку додавали 20 мл води, утворений залишок фільтрували, сушили і кристалізували з етанолу.

Сполука **2.26 а.** Вихід 55%, т.топл. 94-96°C. ІЧ спектр, cm^{-1} : 1645 (C=N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 2.37 с (3H, CH_3), 3.16-3.21 м (1H, CH), 3.29-3.35 м (1H, CH), 3.48-3.53 м (1H, CH), 4.02-4.08 м (1H, CH), 4.21-4.27 м (1H, CH), 7.23 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.2 Гц), 7.48 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 7.59 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.2 Гц), 7.66 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 7.77 с (1H, $\text{H}^2_{\text{імідазол}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 20.67 (CH_3), 30.56 ($\text{C}^3_{\text{піролін}}$), 40.72 ($\text{C}^4_{\text{піролін}}$), 66.12 ($\text{C}^2_{\text{піролін}}$), 125.04 ($\text{C}^5_{\text{імідазол}}$), 134.23 ($\text{C}^4_{\text{імідазол}}$), 135.62 ($\text{C}^2_{\text{імідазол}}$), 127.35, 128.42, 128.75, 128.92, 129.63, 131.15, 133.76, 140.14 ($\text{C}_{\text{Аг}}$), 170.70 ($\text{C}^5_{\text{піролін}}$). Знайдено, %: С 64.91; Н 4.69; N 11.22. $[\text{M}+1]^+$ 371. $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_3$. Вирахувано, %: С 64.88; Н 4.63; N 11.35. М 370.28.

Сполука **2.26 б.** Вихід 78%, т.топл. 127-128°C. ІЧ спектр, cm^{-1} : 1640 (C=N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 2.34 с (3H, CH_3), 3.20-3.25 м (1H, CH), 3.31-3.36 м (1H, CH), 3.45-3.51 м (1H, CH), 4.07-4.12 м (1H, CH), 4.22-4.28 м (1H, CH), 7.26-7.49 м ($8\text{H}_{\text{аром}}$), 7.69 с (1H, $\text{H}^2_{\text{імідазол}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 20.52 (CH_3), 30.65 ($\text{C}^3_{\text{піролін}}$), 40.89 ($\text{C}^4_{\text{піролін}}$), 66.41 ($\text{C}^2_{\text{піролін}}$), 125.27 ($\text{C}^5_{\text{імідазол}}$), 133.95 ($\text{C}^2_{\text{імідазол}}$), 136.53 ($\text{C}^4_{\text{імідазол}}$), 125.79, 126.17, 126.88, 127.84, 129.66, 130.42, 131.89, 132.92, 137.42, 138.25 ($\text{C}_{\text{Аг}}$), 170.85 ($\text{C}^5_{\text{піролін}}$). Знайдено, %: С 64.96; Н 4.71; N 11.19. $[\text{M}+1]^+$ 371. $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_3$. Вирахувано, %: С 64.88; Н 4.63; N 11.35. М 370.28.

Сполука **2.26 в.** Вихід 87%, т.топл. 144-146°C. ІЧ спектр, cm^{-1} : 1645 (C=N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 2.33 с (3H, CH_3), 3.18-3.24 м (1H, CH), 3.30-3.35 м (1H, CH), 3.47-3.52 м (1H, CH), 4.04-4.11 м (1H, CH), 4.21-4.26 м (1H, CH), 7.21-7.42 м ($6\text{H}_{\text{аром}}$), 7.71 с (1H, $\text{H}^2_{\text{імідазол}}$), 7.80-7.85 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.:

20.48 (CH₃), 30.97 (C³_{піролін}), 40.77 (C⁴_{піролін}), 66.28 (C²_{піролін}), 115.30 д (C_{Аг-Ф}, ²J_{C-F} 22.5 Гц), 124.78 (C⁵_{імідазол}), 132.87 (C⁴_{імідазол}), 135.33 (C²_{імідазол}), 126.36, 126.67 (C_{Аг}), 129.75 д (C_{Аг-Ф}, ³J_{C-F} 10.2 Гц), 130.08, 130.45, 138.78 (C_{Аг}), 163.38 д (C_{Аг-Ф}, ²J_{C-F} 250.6 Гц), 169.85 (C⁵_{піролін}). Знайдено, %: С 67.71; Н 4.86; N 11.92. [M+1]⁺ 354. C₂₀H₁₇ClFN₃. Вирахувано, %: С 67.89; Н 4.84; N 11.88. М 353.83.

Сполука **2.26 г**. Вихід 75%, т.топл. 117-119°C. ІЧ спектр, см⁻¹: 1645 (C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 3.14-3.20 м (1H, CH), 3.24-3.28 м (1H, CH), 3.45-3.50 м (1H, CH), 3.68 с (3H, CH₃O), 4.04-4.09 м (1H, CH), 4.23-4.29 м (1H, CH), 7.03 д (2H_{аром.}, J 8.2 Гц), 7.35 д (2H_{аром.}, J 8.2 Гц), 7.38-7.47 м (3H_{аром.}), 7.69 с (1H, H²_{імідазол}), 7.88 д (2H_{аром.}, J 7.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.ч.: 31.18 (C³_{піролін}), 41.07 (C⁴_{піролін}), 55.83 (CH₃O), 66.56 (C²_{піролін}), 115.06 (C_{Аг}), 126.99 (C⁵_{імідазол}), 134.24 (C²_{імідазол}), 136.13 (C⁴_{імідазол}), 124.92, 127.80, 128.39, 128.94, 129.37, 130.77, 159.78 (C_{Аг}), 171.26 (C⁵_{піролін}). Знайдено, %: С 68.65; Н 5.06; N 11.82. [M+1]⁺ 352. C₂₀H₁₈ClN₃O. Вирахувано, %: С 68.28; Н 5.16; N 11.94. М 351.83.

Сполука **2.26 д**. Вихід 95%, т.топл. 145-147°C. ІЧ спектр, см⁻¹: 1645 (C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 3.19-3.23 м (1H, CH), 3.28-3.33 м (1H, CH), 3.48-3.53 м (1H, CH), 3.77 с (3H, CH₃O), 4.04-4.09 м (1H, CH), 4.18-4.24 м (1H, CH), 7.02 д (2H_{аром.}, J 8.4 Гц), 7.25 т (2H_{аром.}, J 8.0 Гц), 7.35 д (2H_{аром.}, J 8.4 Гц), 7.68 с (1H, H²_{імідазол}), 7.78-7.82 м (2H_{аром.}). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.ч.: 31.10 (C³_{піролін}), 40.72 (C⁴_{піролін}), 55.17 (CH₃O), 66.26 (C²_{піролін}), 114.38 (C_{Аг}), 115.30 д (C_{Аг-Ф}, ²J_{C-F}, 22.8 Гц), 124.61 (C⁵_{імідазол}), 127.98, 128.11, 128.89 (C_{Аг}), 129.77 д (C_{Аг-Ф}, ³J_{C-F}, 9.4 Гц), 130.46 (C⁴_{імідазол}), 135.60 (C²_{імідазол}), 159.61 (C_{Аг}), 163.40 д (C_{Аг-Ф}, ¹J_{C-F}, 256.2 Гц), 169.86 (C⁵_{піролін}). Знайдено, %: С 65.05; Н 4.51; N 11.26. [M+1]⁺ 370. C₂₀H₁₇ClFN₃O. Вирахувано, %: С 64.96; Н 4.63; N 11.36. М 369.82.

[4-(1-Арил-4-хлоро-1H-імідазол-5-іл)-1-метил-3-піролідиніл]метанони (2.27 а-д). Суміш 0.005 моль пропен-1-ону (**2.22 б-е, к, м, р**) 1.1г (0.0125моль) саркозину і 0.9г (0.03 моль) пара форму нагрівали в сухому толуолі 4 години. Осад відфільтровували, фільтрат випарили. Залишок хроматографували на силікагелі (елюент: етилацетат-гексан, 1:4).

Сполука **2.27 а**. Вихід 68%, т.топл. 102-103°C. ІЧ спектр, cm^{-1} : 1685 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 2.20 с (3H, CH_3), 2.40т (1H, CH, J 7.8 Гц), 2.78 т (1H, CH, J 8.0 Гц), 2.88-2.91 м (1H, CH), 2.99 т (1H, CH, J 7.6Гц), 3.59-3.64 м (1H, CH), 4.32-4.36 м (1H, CH), 7.18-7.80 м (10H, $9\text{H}_{\text{аром.}} + \text{H}^2_{\text{імідазол.}}$). Знайдено, %: C 65.55; H 4.84; N 10.75. $[\text{M}+1]^+$ 384. $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClFN}_3\text{O}$. Вирахувано, %: C 65.71; H 4.99; N 10.95. М 383.85.

Сполука **2.27 б**. Вихід 60%, т.топл. 97-98°C. ІЧ спектр, cm^{-1} : 1688 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 2.28 с (3H, CH_3), 2.41т (1H, CH, J 8.0 Гц), 2.66 т (1H, CH, J 7.8 Гц), 2.96-3.03 м (2H, CH_2), 3.70-3.74 м (1H, CH), 4.16-4.20 м (1H, CH), 7.16-7.63 м (9H, $8\text{H}_{\text{аром.}} + \text{H}^2_{\text{імідазол.}}$). Знайдено, %: C 62.58; H 4.65; N 10.65. $[\text{M}+1]^+$ 402. $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}$. Вирахувано, %: C 62.77; H 4.52; N 10.46. М 401.84.

Сполука **2.27 в**. Вихід 73%, т.топл. 104-105°C. ІЧ спектр, cm^{-1} : 1690 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 2.21 с (3H, CH_3), 2.38т (1H, CH, J 8.0Гц), 2.69 т (1H, CH, J 7.8 Гц), 3.09-3.14 м (2H, CH_2), 3.39-3.43 м (1H, CH), 4.19-4.22 м (1H, CH), 7.12-7.72 м (9H, $8\text{H}_{\text{аром.}} + \text{H}^2_{\text{імідазол.}}$). Знайдено, %: C 58.22; H 4.05; N 9.81. $[\text{M}+1]^+$ 435. $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}$. Вирахувано, %: C 58.02; H 4.17; N 9.67. М 434.75.

Сполука **2.27 г**. Вихід 82%, т.топл. 99-100°C. ІЧ спектр, cm^{-1} : 1686 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 2.15 с (3H, CH_3), 2.35 с (3H, CH_3), 2.41т (1H, CH, J 7.8Гц), 2.65 т (1H, CH, J 7.8 Гц), 2.98-3.03 м (2H, CH_2), 3.65-3.69 м (1H, CH), 4.41-4.44 м (1H, CH), 7.01-7.69м (8H, $7\text{H}_{\text{аром.}} + \text{H}^2_{\text{імідазол.}}$). Знайдено, %: C 63.33; H 4.74; N 10.31. $[\text{M}+1]^+$ 416. $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}$. Вирахувано, %: C 63.54; H 4.85; N 10.10. М 415.87.

Сполука **2.27 д**. Вихід 59%, т.топл. 103-104°C. ІЧ спектр, cm^{-1} : 1686 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 2.16 с (3H, CH_3), 2.39т (1H, CH, J 8.0 Гц), 2.65 т (1H, CH, J 7.8 Гц), 2.94-2.98 м (2H, CH_2), 3.69-3.72 м (1H, CH), 3.83 с (3H, CH_3O), 4.18-4.22 м (1H, CH), 7.04-7.72 м (8H, $7\text{H}_{\text{аром.}} + \text{H}^2_{\text{імідазол.}}$). Знайдено, %: C 61.32; H 4.78; N 9.92. $[\text{M}+1]^+$ 432. $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_2$. Вирахувано, %: C 61.19; H 4.67; N 9.73. М 431.87.

4-(1-Арил-4-хлоро-1H-імідазол-5-іл)-2-оксо-6-арил-1,2-дигідро-3-піридинкарбонітрили (2.28 а-ж) (табл. 2.21, 2.22). Суміш 2 ммоль 4-хлоро-5-формілімідазолу (2.1 г, д, є, ж и-ї), 2.4 ммоль ацетофенону (2.21 а, г, є-и), 0.27 г

(2.4 ммоль) етил ціаноацетату та 1.54 г (20 ммоль) ацетату амонію в 25 мл етанолу кип'ятили впродовж 15 год (сполуки **2.1 є, і, ї**), 18 год (сполука **2.1 г**), 20 год (сполука **2.1 д**), 26 год (сполука **2.1 и**) та 30 год (сполука **2.1 ж**). Утворений осад (сполуки **2.28 а, г-ж**) відфільтровували гарячими, промивали етанолом і висушували на повітрі. Фільтрат після відділення сполуки (**2.28 а**) упарювали, до залишку додавали 7 мл етилацетату, осад відфільтровували і кристалізували із етанолу. Отримували сполуку **2.22 с**, вихід 23%, т. топл. 227-229 °С [23].

В разі сполук **2.28 б, в** реакційну суміш упарювали, до залишку додавали 10 мл ацетонітрилу, утворений осад відфільтровували і висушували на повітрі.

2-Аміно-4(1-арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)-7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-4*H*-хромен-3-карбонітрили (2.29 а-е) (табл. 2.23, 2.24). До суміші 0.165 г (2.5 ммоль) малонітрилу, 0.35 г (2.5 ммоль) димедону та 0.05 г (0.6 ммоль) ацетату натрію в 5 мл 20%-ного водного етанолу додавали при перемішуванні розчин 2.5 ммоль імідазол-5-карбальдегіду (**2.1 б, г, е, ж-и**) в 10 мл 20%-ного водного етанолу. Реакційну суміш нагрівали впродовж 10 год при 55-58°C, охолоджували і нейтралізували розведеною соляною кислотою до рН 5. Утворений осад відфільтровували, промивали 20%-ним етанолом, сушили і кристалізували із 60%-ного водного етанолу.

5-[(1-Арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)метилен]-1,3-тіазолідин-2,4-они (2.31 а-д) (табл. 2.25, 2.26). До суміші 0.005 моль відповідного 5-форміл-4-хлороімідазолу (**2.1 б, г, д, ж, з**), 0.59 г (0,005 моль) 1,3-тіазолідин-2,4-діону у 20 мл сухого толуолу додають 0.5 мл оцтової кислоти та 0.5 мл піперидину. Суміш нагрівають при кипінні впродовж 2-х год, осад, що утворився, відфільтровують, промивають етанолом, водою та кристалізують із диметилформаміду.

5-[(1-Арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)метил]-1,3-тіазолідин-2,4-діони (2.32 а-д) (табл. 2.25, 2.26). До 30 мл сухого метанолу при перемішуванні додають 0.12 г (0.005 моль) магнію (стружки) і 1 кристалик йоду, а через 5 хв. 0.001 моль відповідного [(імідазол-5-іл)метилен]-1,3-тіазолідин-2,4-діону (**2.31 а-д**). Реакційну суміш перемішують до розчинення магнію, фільтрують,

фільтрат підкислюють оцтовою кислотою і додають 50 мл води. Органічну фазу екстрагують метиленхлоридом, сушать, випарюють розчинник, залишок кристалізують з етанолу.

(1-Арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)оцтові кислоти (2.35 а-д). До розчину 0.28 г (2.26 ммоль) (метилсульфініл)(метилтіо)метану (**2.33**) в 20 мл ТГФ додавали 0.11 г (2.7 ммоль) 60% гідриду натрію і перемішували 3 год. До реакційної суміші додавали 2.26 ммоль 4-хлороімідазоліл-5-карбальдегіду (**2.1 д, ж-и, й**), кип'ятили 4 год, охолоджували та додавали 0.5 мл води. Органічний шар екстрагували дихлорометаном (2×20 мл), сушили сульфатом магнію, розчинник упарювали. До залишку додавали 8 мл 2*N* розчину хлоридної кислоти і залишали на три дні. Обережно підлужнювали концентрованим розчином карбонату натрію до рН 8, а потім підкислювали хлоридною кислотою до рН 1. Твердий продукт екстрагували етилацетатом (2×5 мл), сушили над MgSO₄, розчинник упарювали, залишок кристалізували із 80% водного етанолу.

Сполука **2.35 а.** Вихід 47%, т.топл. 216-218°C. ІЧ спектр, см⁻¹: 2520-2840 (COOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 3.60 с (2H, CH₂), 7.40 д (2H, *J* 7.6 Гц, C₆H₄), 7.75 д (2H, *J* 7.6 Гц, C₆H₄), 7.87 с (1H, H²_{імідазол}), 12.64 ш. с (1H, COOH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.ч.: 28.78 (CH₂), 120.96, 127.27, 132.40, 135.00 (C_{Ar}), 121.97 (C⁵_{імідазол}), 128.31 (C⁴_{імідазол}), 135.82 (C²_{імідазол}), 169.63 (COOH). Знайдено, %: C 41.58; H 2.68; N 8.62. [M+1]⁺ 316. C₁₁H₈BrClN₂O₂. Вираховано, %: C 41.87; H 2.56; N 8.88. M 315.55.

Сполука **2.35 б.** Вихід 45%, т.топл. 131-132°C. ІЧ спектр, см⁻¹: 2500-2835 (COOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2.36 с (3H, CH₃), 3.56 с (2H, CH₂), 7.21–7.49 м (4H, C₆H₄), 7.83 с (1H, H²_{імідазол}), 12.60 ш. с (1H, COOH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.ч.: 20.49 (CH₃), 28.82 (CH₂), 120.91 (C⁵_{імідазол}), 122.24, 125.97, 129.30, 129.41, 135.58, 139.44 (C_{Ar}), 128.11 (C⁴_{імідазол}), 135.94 (C²_{імідазол}), 170.10 (COOH). Знайдено, %: C 57.73; H 4.57; N 11.02. [M+1]⁺ 251. C₁₂H₁₁ClN₂O₂. Вираховано, %: C 57.50; H 4.42; N 11.18. M 250.68.

Сполука **2.35 в.** Вихід 46%, т.топл. 176-177°C. ІЧ спектр, см⁻¹: 2495-2845 (COOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2.38 с (3H, CH₃), 3.56 с (2H, CH₂), 7.30 д (2H, *J*

8.0 Гц, C₆H₄), 7.35 д (2H, *J* 8.0 Гц), 7.81 с (1H, H²_{імідазол}), 12.47 ш. с (1H, COOH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.ч.: 20.40 (CH₃), 28.78 (CH₂), 121.01 (C⁵_{імідазол}), 125.16, 129.86, 133.18, 138.57 (C_{Ar}), 127.98 (C⁴_{імідазол}), 135.70 (C²_{імідазол}), 170.09 (COOH). Знайдено, %: С 57.24; Н 4.35; N 11.33. [M+1]⁺ 251. C₁₂H₁₁ClN₂O₂. Вираховано, %: С 57.50; Н 4.42; N 11.18. М 250.68.

Сполука **2.35** г. Вихід 38%, т.топл. 203-205°C. ІЧ спектр, см⁻¹: 2510-2830 (COOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 3.52 с (2H, CH₂), 3.80 с (3H, CH₃O), 7.07 д (2H, *J* 8.8 Гц), 7.33 д (2H, *J* 8.8 Гц), 7.77 с (1H, H²_{імідазол}), 12.58 ш. с (1H, COOH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.ч.: 28.73 (CH₂), 55.32 (CH₃O), 114.47, 126.94, 128.39, 159.43 (C_{Ar}), 121.27 (C⁵_{імідазол}), 127.11 (C⁴_{імідазол}), 135.86 (C²_{імідазол}), 170.11 (COOH). Знайдено, %: С 53.78; Н 4.09; N 10.63. [M+1]⁺ 267. C₁₂H₁₁ClN₂O₃. Вираховано, %: С 54.05; Н 4.16; N 10.50. М 266.68.

Сполука **2.35** д. Вихід 42%, т.топл. 102-103°C. ІЧ спектр, см⁻¹: 2505-2855 (COOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 3.20 д (1H, *J* 17.6 Гц, CH), 3.43 д (1H, *J* 17.6 Гц, CH) 7.26 д (1H, *J* 8.0 Гц, C₁₀H₇), 7.55–7.66 м (4H, C₁₀H₇), 7.91 с (1H, H²_{імідазол}), 8.08 д (1H, *J* 7.6 Гц, C₁₀H₇), 8.14 д (1H, *J* 7.6 Гц, C₁₀H₇), 12.31 ш. с (1H, COOH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.ч.: 28.70 (CH₂), 121.52, 125.45, 125.89, 127.02, 127.80, 128.25, 129.57, 130.00, 131.42, 133.67 (C_{Ar}), 122.37 (C⁵_{імідазол}), 127.91 (C⁴_{імідазол}), 137.04 (C²_{імідазол}), 170.21 (COOH). Знайдено, %: С 63.07; Н 3.66; N 9.58. [M+1]⁺ 287. C₁₅H₁₁ClN₂O₂. Вираховано, %: С 62.84; Н 3.87; N 9.77. М 286.72.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі запропонована методологія одержання 5-алкенілфункціоналізованих 4-хлороімідазолів, вивчена регіохімія їх перетворень за участю екзоциклічної алкенільної групи, синтезовані нові типи ациклічних та гетероциклічних похідних імідазолу, досліджені їх структурні особливості та біологічні властивості.

1. Розроблено препаративно зручний метод синтезу 5-алкеніл-4-хлороімідазолів із акцепторними нітро- та ароїльними замісниками в алкенільній групі, який базується на конденсації 5-форміл-4-хлороімідазолів відповідно із нітроалкенами та ацетофенонами.

2. Встановлено, що 5-(2-нітровініл)-4-хлороімідазоли реагують із тіолами, анілінами та 3-метил-2-піразолін-5-оном за схемою реакції Міхаеля із утворенням відповідно 5-(2-нітроетил-1-сульфаніл)-4-хлороімідазолів, N-[2-нітроетил-1-(4-хлороімідазол-5-іл)]-N-ариламінів та 4-[2-нітроалкіл-1-(4-хлороімідазол-5-іл)]-5-метилпіразол-3-онів.

3. Показано, що 5-(2-нітровініл)-4-хлороімідазоли взаємодіють із генерованим із параформу та саркозину азометинілідом за схемою [2+3]-циклоприсоединення і утворюють 5-(4-нітропіролідін-3-іл)-4-хлороімідазоли. Їх реакція із азометинілідом, отриманим із L-проліну та ізатину, відзначається високою регіоселективністю і приводить до 1'-нітро-2'-(4-хлороімідазол-5-іл)-1',2',5',6',7',7'a-гексагідроспіро(індоліл-3,3'-піролізин)-2-онів. Квантово-хімічними методами визначені коефіцієнти граничних молекулярних орбіталей, глобальні та молекулярні індекси реакційної здатності диполя та дипольрофіла, а також енергії вихідних сполук, перехідних станів та продуктів реакції.

4. Циклоконденсацією 5-(2-нітровініл)-4-хлороімідазолів із саліциловим альдегідом синтезовані 2-(4-хлоро-5-імідазоліл)-3-нітрохромени. Методами квантової хімії проведено кількісну оцінку можливості обмеженого обертання навколо імідазольного ядра арильного та хроменового фрагментів. Виявлено, що [2+3]-циклоприсоединення до отриманих нітрохроменив N-метилазометиніліду та азиду натрію приводить відповідно до похідних 4-(4-хлоро-5-імідазоліл)-3a-

нітрохромено[3,4-*c*]піролу та 4-(4-хлоро-5-імідазоліл)хромено[3,4-*d*][1,2,3]триазолу.

5. Показано, що 3-(імідазол-5-іл)-1-арил-2-пропен-1-они (4-хлороімідазолілхалкони) є ефективними електрофільними субстратами для конструювання імідазолілівмісних азольних структур. На основі їх взаємодії із фенілгідразином або гідразингідратом синтезовані 5-(імідазол-5-іл)-1-феніл(ацетил)-3-арилпіразоліни, із нітрометаном – (3,4-дигідропірол-3-іл)-4-хлороімідазоли, із параформом та саркозином – [4-(4-хлороімідазол-5-іл)-3-піролідиніл]-арилкетони.

6. Трикомпонентні реакції 5-форміл-4-хлороімідазолів із ціанооцтовим естером та ацетофенонами або малононітрилом та димедоном, які реалізуються через проміжні 4-хлоро-5-алкенілфункціоналізовані імідазоли, використані для синтезу біоперспективних 4-(4-хлороімідазол-5-іл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбонітрилів та 4-(4-хлороімідазол-5-іл)-2-аміно-4*H*-хромен-3-карбонітрилів.

7. Конденсацією 5-форміл-4-хлороімідазолів із (метилсульфініл)(метилтіо)метаном за Кньовенагелем одержано *S,S*(*O*)-кетенацетальні похідні імідазолу, кислотний гідроліз яких приводить до синтетично важливих (4-хлороімідазол-5-іл)оцтових кислот.

8. Дослідження біологічних властивостей 5-алкенілфункціоналізованих 4-хлороімідазолів та їх похідних виявило серед них сполуки із бактерицидною властивістю: 5-(2-нітровініл)-4-хлороімідазоли та продукти їх взаємодії із 3-метил-2-піразолін-5-оном; 3-(імідазол-5-іл)-1-арил-2-пропенони; 4-(4-хлороімідазол-5-іл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбонітрили; 4-(4-хлороімідазол-5-іл)-2-амінохромен-3-карбонітрили, а також із вираженою гіпоглікемічною дією: 5-(4-хлороімідазол-5-іл)метилен-1,3-тіазолідин-2,4-діони та продукти їх екзоциклічного гідрування.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Fromtling R. A. Overview of medically important antifungal azole derivatives / R. A. Fromtling // Clin. Microbiol. Rev. – 1988. – Vol. 1. – P. 187-217.
2. Sharpe T. R. Preparation and Antiarthritic and Analgesic Activity of 4,5-Diaryl-2-(substituted thio) - 1 H -imidazoles and Their Sulfoxides and Sulfones / T. R. Sharpe, S. C. Cherkofsky, W. E. Hewes [et al.] // J Med. Chem. – 1985. – Vol. 28. – P. 1188-1194.
3. Ucucu U. Synthesis and analgesic activity of some 1-benzyl-2-substituted-4,5-diphenyl-1*H*-imidazole derivatives / U. Ucucu, N. G. Karaburun, I. Isikdag // Il Farmaco. – 2001. – Vol. 56, No. 4. – P. 285 – 290.
4. Graczyk P. P. The neuroprotective action of JNK3 inhibitors based on the 6,7-dihydro-5*H*-pyrrolo[1,2-*a*]imidazole scaffold / P. P. Graczyk, A. Khan, G. S. Bhatia [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2005. – Vol. 15. – P. 4666-4670.
5. Tetrasubstituted Imidazole Inhibitors of Cytokine Release: □ Probing Substituents in the N-1 Position / S. A. Laufer, W. Zimmermann, K. J. Ruff // J Med. Chem. – 2004. – Vol. 47. – P. 6311-6325.
6. Black J. W. Sulphur-methylene isosterism in the development of metiamide, a new histamine H₂-receptor antagonist / J. W. Black, G. J. Durant, J. C. Emmett // Nature. – 1974. – Vol. 248. – P. 65-67.
7. Jin Z. Muscarine, imidazole, oxazole and thiazole alkaloids / Z. Jin // Nat. Prod. Rep. – 2009. – Vol. 26, No. 3. – P. 382-445.
8. Jin Z. Imidazole, oxazole and thiazole alkaloids / Z. Jin // Nat. Prod. Rep. – 2006. – Vol. 23, No. 3. – P. 464-498.
9. Jin Z. Muscarine, imidazole, oxazole and thiazole alkaloids / Z. Jin // Nat. Prod. Rep. – 2005. – Vol. 22, No. 2. – P. 196-229.
10. Cui B. Imidazole alkaloids from *Lepidium meyenii* / B. Cui, B. L. Zheng, K. He [et al.] // J. Nat. Prod. – 2003. – Vol. 66, No. 8. – P. 1101-1103.
11. Grimmett M. R. Imidazole and benzimidazole synthesis / M. R. Grimmett. - London: Academic Press, 1997. - 265 p.

12. Katritzki A. R. Comprehensive heterocyclic chemistry / A. R. Katritzki, C. W. Rees. - Elsevier Science Ltd, 1997. -Vol. 5. - 994 p.
13. Kyrides L. P. Substituted imidazoles and 2-imidazolines / L. P. Kyrides, F. R. Zienty, G. W. Steahly [et al.] // J. Org. Chem. – 1947. – Vol. 12. – P. 557-586.
14. Cappon J. J. Synthesis of L-histidine specifically labelled with stable isotopes / J. J. Cappon, K. D. Witters, J. Baart [et al.] // Recl. Trav. Chim. Pays-Bas. – 1994. – Vol. 113, No. 6. – P. 318-328.
15. Olson G. L. Peptide mimetics of thyrotropin-releasing hormone based on a cyclohexane framework design, synthesis, and cognition-enhancing properties / G. L. Olson, H. - C. Cheung, E. Chiang [et al.] // J. Med. Chem. – 1995. – Vol. 38, No. 15. – P. 2866-2879.
16. Pat US 4812473 A. 1,5-Disubstituted imidazoles as inhibitors of juvenile hormone / E. Kuwano, R. Takeya, M. Eto; applicant Earth Chemical Co., Ltd. - № 07/141361; filed. 24.03.1987; publ. 14.03.1989. <http://uspto.gov/>
17. Arbonés C. Fluorinated analogues of the imidazole insect growth regulator KK-42 / C. Arbonés, F. J. Sánchez, M.-P. Marco [et al.] // Heterocycles. – 1990. – Vol. 31, No. 1. – P. 67-78.
18. Shafiee A. Syntheses of 2-(2-arylethyl)imidazoles / A. Shafiee, N. Rastkary, A. Foroumadi // J. Heterocycl. Chem. – 1998. – Vol. 35. – P. 607-610.
19. Henry D. W. Chemotherapeutic nitroheterocycles. Antischistosomal properties of nitrofurylvinyl and nitrothienylvinyl heterocycles / D. W. Henry, V. H. Brown, M. Cory [et al.] // J. Med. Chem. – 1973. – Vol. 16, No. 11. – P. 1287-1291.
20. Pat US 3993643 A. N-substituted 2-[2-(5-nitro-2-furyl) vinyl]imidazoles / D. W. Henry, M. Cory applicant Stanford Research Institute. - № 05/684289; filed. 07.05.76; publ. 23.11.76. <http://www.uspto.gov/>
21. DeBernardis J. F. Evaluation of the side arm of (naphthylvinyl)pyridinium inhibitors of choline acetyltransferase / J. F. DeBernardis, P. Gifford, M. Rizk [et al.] // J. Med. Chem. – 1988. – Vol. 31, No. 1. – P. 117-121.
22. Suwiriski J. Nitroimidazoles XVII. Nucleophilic amination or ring transformation in reactions of 1-aryl-4-nitroimidazoles with 4-amino-1,2,4-triazole or

hydroxylamine / J. Suwiriski, K. Swierczek // Tetrahedron. – 1993. – Vol. 49, No. 24. – P. 5339-5350.

23. Allsebrook W. E. The constitution of purine nucleosides. Part X. A new synthesis of xanthine and attempted syntheses of xanthine glucosides from glyoxalines / W. E. Allsebrook, J. M. Gulland, L. F. Story // J. Chem. Soc. – 1942. – P. 232-236.

24. Baddiley J. Chemical studies in the biosynthesis of purine nucleotides. Part 111. The synthesis of 5-amino-1-(β -D-ribofuranosyl)glyoxaline-4-carboxyamide and 4-amino-1-(β -D-ribofuranosyl)glyoxaline-5-carboxyamide // J. Baddiley, J. G. Buchanan, F. E. Hardy // J. Chem. Soc. – 1959. – P. 2893-2901.

25. Tantravedi S. Analogs of *iso*-azepinomycin as potential transition-state analog inhibitors of guanase: synthesis, biochemical screening, and structure-activity correlations of various selectively substituted imidazo[4,5-*e*][1,4]diazepines / S. Tantravedi, S. Chakraborty, N. H. Shah [et al.] // Bioorg. Med. Chem. – 2013. – Vol. 21, No. 17. – P. 4893-4903.

26. Giraldi P. N. Studies on antiprotozoans. Synthesis and biological activity of some styrylimidazole derivatives / P. N. Giraldi, V. Mariotti, I. De Carneri // J. Med. Chem. – 1968. – Vol. 11, No. 1. – P. 66-70.

27. Chan E. Total Synthesis of (8*R*)-3-(2-deoxy- β -D-erythro-pentofuranosyl)-3,6,7,8-tetrahydroimidazo[4,5-*d*][1,3]diazepin-8-ol (Pentostatin), the potent inhibitor of adenosine deaminase / E. Chan, S. R. Putt, H. D. H. Showalter [et al.] // J. Org. Chem. – 1982. – Vol. 47, No. 18. – P. 3457-3464.

28. Asato G. Nitroheterocyclic antimicrobial agents. 1-Methyl-2-nitro-5-imidazolyl derivatives / G. Asato, G. Berkelhammer // J. Med. Chem. – 1972. – Vol. 15, No. 10. – P. 1086-1088.

29. Cavalleri B. Synthesis of 1-alkyl-2-nitroimidazole-5-carboxaldehydes / B. Cavalleri, R. Ballotta, G. C. Lancini // J. Heterocycl. Chem. – 1972. – Vol. 9. – P. 979-984.

30. Cavalleri B. New 5-Substituted 1-alkyl-2-nitroimidazoles / B. Cavalleri, R. Ballotta, V. Arioli [et al.] // J. Med. Chem. – 1973. – Vol. 16, No. 5. – P. 557-560.

31. Cavalleri B. Synthesis and biological activity of some vinyl-substituted 2-nitroimidazoles / B. Cavalleri, G. Volpe, V. Arioli // *J. Med. Chem.* – 1977. – Vol. 20, No. 5. – P. 656-660.

32. Burnett F. N. Synthesis of a novel ring-expanded purine analogue containing a 5:8-fused imidazo[4,5-*e*][1,2,4]triazocine ring system amidst opportunistic rearrangements and ring transformations / F. N. Burnett, R. S. Hosmane // *Tetrahedron.* – 2002. – Vol. 58, No. 47. – P. 9567-9578.

33. Hosmane R. S. Facile conversion of 4(5)-nitro-5(4)-methylimidazoles into 4(5)-nitro-5(4)-cyanoimidazoles / R. S. Hosmane, A. Bhan, M. E. Rauser // *J. Org. Chem.* – 1985. – Vol. 50, No. 26. – P. 5892-5895.

34. Burnett F. N. Imidazo[4,5-*e*][1,2,4]triazocine: a novel 5:8-fused ring system riddled with rearrangements / F. N. Burnett, R. S. Hosmane // *Heterocycl. Commun.* – 1997. – Vol. 45, No. 5. – P. 857-861

35. Ross W. J. Antiparasitic nitroimidazoles. 7. Some 4- and 5-styrylnitroimidazoles / W. J. Ross, A. Todd // *J. Med. Chem.* – 1973. – Vol. 16, No. 7. – P. 863-865.

36. Burnett F. N. Synthetic approaches to 5:8-fused heterocyclic systems. A novel rearrangement during the synthesis of imidazo[4,5-*e*][1,2,4]triazocine ring system. / F. N. Burnett, R. S. Hosmane // *Nucleosides & Nucleotides.* – 1995. – Vol. 14, No. 3-5. – P. 325-328.

37. Siddiqui S. Synthetic analogue of stilbene containing an imidazole nucleus / S. Siddiqui, R. S. Hosmane // *Molecules.* – 2000. – Vol. 5. – P. 856-863.

38. Alcalde E. Aza-analogs of stilbene with a dipolar character. (E)-1-alkyl-(2-(azolyl-2-ylidene)ethylidene)-dihydropyridines and (E)-2-(2-(1-alkyl-3-pyridinium)vinyl)azolates inner salts / E. Alcalde, T. Roca, J. P. Fayet [et al.] // *Chem. Lett.* – 1991. – No. 12. – P. 2151-2154.

39. Alcalde E. Heterocyclic betaines. 14. (E)-1-Alkyl-[2-(imidazol-2-ylidene)ethylidene]dihydropyridines with a betaine character. An improved protocol for a Knoevenagel-type condensation for synthesis of (E)-1-alkyl-[2-(1*H*-imidazol-2-

yl)vinyl]pyridinium salts / E. Alcalde, T. Roca // J. Org. Chem. – 1992. – Vol. 57, No. 18. – P. 4834-4838.

40. Fichera M. Studies on the interactions of the new 2,6-bis[2-(heteroaryl)vinyl]-1-methylpyridinium cations with the decamer d(CGTACGTACG)₂ / M. Fichera, C. G. Fortuna, G. Impallomeni [et al.] // Eur. J. Org. Chem. – 2002. – No. 1. – P. 145-150.

41. Adamo M. F. A. An improved synthesis of 3-methyl-4-nitro-5-heteroarylethenylisoxazoles / M. F. A. Adamo, E. F. Duffy, V. R. Konda [et al.] // Heterocycles. – 2007. – Vol. 71, No. 5. – P. 1173 - 1181.

42. Pat US 5098923 A. Aromatase inhibiting 4(5)-imidazoles / A. J. Karjalainen, L. V. M. Kangas, K. O. A. Kurkela; applicant Farnos-Yhtymä Oy. - № 07/588873; filed. 27.09.1990; publ. 24.03.1992. <http://uspto.gov/>

43. McNab H. New synthetic routes to pyrrolo-[1,2-*a*]- and -[1,2-*c*]-imidazol-5-ones by flash vacuum pyrolysis / H. McNab, C. Thornley // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. – 1997. – No. 15. – P. 2203-2209.

44. Crozet M. D. Synthesis of a new imidazo[4,5-*b*]pyridin-5-one *via* a vicarious nucleophilic substitution of hydrogen / M. D. Crozet, C. Suspene, M. Kaafarani [et al.] // Heterocycl. Commun. – 2004. – Vol. 63, No. 7. – P. 1629-1635.

45. Keenan R. M. Potent nonpeptide angiotensin II receptor antagonists. 2. 1-(Carboxybenzyl)imidazole-5-acrylic acids / R. M. Keenan, J. Weinstock, J. A. Finkelstein [et al.] // J. Med. Chem. – 1993. – Vol. 36. – P. 1880-1892.

46. Karjalainen A. Synthesis of new potent and selective aromatase inhibitors based on longchained diarylalkylimidazole and diarylalkyltriazole molecule skeletons / A. Karjalainen, A. Kalapudas, M. Sodervall [et al.] // Eur. J. Pharm. Sci. – 2000. – Vol. 11, No. 7. – P. 109-131.

47. Ono M. Structure–activity relationship of chalcones and related derivatives as ligands for detecting of β -amyloid plaques in the brain / M. Ono, M. Hori, M. Haratake [et al.] // Bioorg. Med. Chem. – 2007. – Vol. 15. – P. 6388–6396.

48. Pat EP 2030635 A1. Composition for diagnosing amyloid-related disease / M. Nakayama, M. Haratake, M. Ono; applicant Nagasaki University. - № 07743870.3; filed. 22.05.2007; publ. 04.03.2009. <http://www.epo.org/>
49. Pat US 6071943 A. Imidazole derivative and medicine comprising the same as active ingredient / N. Shioiri, T. Mikami, S. Morimoto [et al.]; applicant SSP Co. Ltd. - № 09/200750; filed. 30.11.98; publ. 06.06.00. <http://www.uspto.gov/>
50. Omar M. Identification of a novel class of covalent modifiers of hemoglobin as potential antisickling agents / M. Omar, M. A. Mahran, M. S. Ghatge [et al.] // *Org. Biomol. Chem.* – 2015. – Vol. 13. – P. 6353–6370.
51. Selvakumar N. Synthesis, SAR and antibacterial studies on novel chalcone oxazolidinone hybrids / N. Selvakumar, G. S. Kumar, A. M. Azhagan [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2007. – Vol. 42. – P. 538-543.
52. Kokosa J. M. Practical multigram synthesis for 4(5)-vinylimidazole / J. M. Kokosa, R. A. Szafasz, E. Tagupa // *J. Org. Chem.* – 1983. – Vol. 43, No. 20. – P. 3605-3607.
53. Cheng J.-F. Design and synthesis of heterocyclic malonyl-CoA decarboxylase inhibitors / J.-F. Cheng, M. Chen, B. Liu, Z. Hou [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2006. – Vol. 16. – P. 695–700.
54. Ohta M. Novel 5-hydroxytryptamine (5-HT₃) receptor antagonists. I. Synthesis and structure-activity relationships of conformationally restricted fused imidazole derivatives / M. Ohta, T. Suzuki, T. Koide [et al.] // *Chem. Pharm. Bull.* – 1996. – Vol. 44, No. 5. – P. 991-999.
55. Wolf U. 7*H*-Imidazo[1.2-*a*]- und -[1.5-*a*]azepin-7-one / U. Wolf // *Z. Naturforsch., B: Chem. Sci.* – 1981. – Vol. 36, No. 3. – P. 383 - 385.
56. Pizzirani D. Identification of biphenyl-based hybrid molecules able to decrease the intracellular level of bcl-2 protein in bcl-2 overexpressing leukemia cells / D. Pizzirani, M. Roberti, S. Grimaudo [et al.] // *J. Med.* – 2009. – Vol. 52. – P. 6936-6940.

57. Домбровский В. А. Синтез гетероциклического аналога простагландина на основе имидазола / В. А. Домбровский, Е. В. Грачева, Е. П. Прокофьев // Хим. фарм. журн. – 1989. – Т. 23, №. 12. – С. 1496-1498.
58. Leclaire J. Bare histidine–serine models: implication and impact of hydrogen bonding on nucleophilicity / J. Leclaire, M. Mazari, Y. Zhang [et al.] // Chem. Eur. J. – 2013. – Vol. 19, No. 34. – P. 11301-11309.
59. Pat US RE32400 E. Substituted imidazole derivatives and their use as anti-thrombosis agents / A. J. Karjalainen, K. O. A. Kurkela; applicant Farnos Yhtyma Oy. - № 06/760608; filed. 30.07.1985; publ. 14.04.1987. <http://uspto.gov/>
60. Hack S. Development of imidazole alkanolic acids as mGAT3 selective GABA uptake inhibitors / S. Hack, B. Wörlein, G. Höfner [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2011. – Vol. 49. – P. 1483-1498.
61. Amino Y. Synthesis of 1,5-disubstituted imidazoles including an imidazole analogue of prostaglandin from 4(5)-hydroxymethylimidazole / Y. Amino, H. Eto, C. Eguchi // Chem. Pharm. Bull. – 1989. – Vol. 37, No. 6. – P. 1481-1487.
62. Deredas D. Stereocontrolled synthesis of enantiomeric imidazolopiperidinoses and imidazoloazepanoses using Wittig/dihydroxylation reactions / D. Deredas, M. Skowron, E. Salomon [et al.] // Tetrahedron. – 2007. – Vol. 63, No. 13. – P. 2915-2922.
63. Lawson J. K. 2-Vinylimidazole and 1-methyl-2-vinylimidazole / J. K. Lawson // J. Am. Chem. Soc. – 1953. – Vol. 75. – P. 3398- 3400.
64. Pat US 5439928 A. Aromatase inhibiting 4(5)-imidazoles / A. J. Karjalainen. R. O. Pelkonen; M.-L. Sodervall,; applicant Orion-Yhtyma Oy. - № 08/063471; filed. 19.05.1993; publ. 08.08.1995. <http://uspto.gov/>
65. Sartori G. Synthesis of 5-substituted 1-methyl-2-nitro-1*H*-imidazoles (2-¹⁴C) / G. Sartori, G. C. Lancini, B. Cavalleri // J. Labell. Compd. Radiopharm. – 1978. – Vol. 15. – P. 673-680.
66. Pat E P2095819 A1. N-Benzyl imidazole derivatives and their use as aldosterone synthase inhibitors / The designation of the inventor has not yet been

filed; applicant Maastricht University. - № 20080152079; filed. 28.02.2008; publ. 02.09.2009. <http://epo.org/>

67. Rendy R. Superacid-catalyzed reactions of cinnamic acids and the role of superelectrophiles / R. Rendy, Y. Zhang, A. McElrea [et al.] // *J. Org. Chem.* – 2004. – Vol. 69, No. 7. – P. 2340-2347.

68. Clark B. A. J. Pyrolytic cyclisation reactions of 3-azolypropenyl alcohols; unexpectedly facile thermal decomposition of 5*H*-pyrrolo-[2,1-*a*]isoindole / B. A. J. Clark, X. L. M. Despinoy, H. McNab [et al.] // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 1999. – No. 15. – P. 2049-2051.

69. Pollak A. Über ringöffnungen einiger azolo- und azinoazine / A. Pollak, S. Polanc, B. Stanovnik [et al.] // *Monatsh. Chem.* – 1972. – Vol. 103. – P. 1591-1603.

70. Pollak A. Pyridazines. XLVI. Ring opening of some azolo and azino pyridazines / A. Pollak, B. Stanovnik, M. Tišler // *Synth. Commun.* – 1971. – Vol. 1, No. 4. – P. 289 — 293.

71. Rothenberg V. A. S. Ein einfacher weg zu 2-vinylimidazolen / V. A. S. Rothenberg, D. L. Dauplaise, H. P. Punier // *Angew. Chem.* – 1983. – Vol. 95, No. 7. – P. 573-574.

72. Arshad N. Palladium(0)-catalyzed, copper(I)-mediated coupling of cyclic thioamides with alkenylboronic acids, organostannanes, and siloxanes / N. Arshad, J. Hashim, C. O. Kappe // *J. Org. Chem.* – 2009. – Vol. 74, No. 14. – P. 5118–5121.

73. Pat. US 4410706. Preparation of *Z*-vinylimidazoles by dehydrogenation of *Z*-ethylimidazoles and *Z*-ethylimidazolines / A. S. Rothenberg, H. P. Panzer, J. L. Schmitt [et al.]; applicant American Cyanamid Company. - № 379608; filed. 19.05.82; publ. 18.10.83. <http://www.uspto.gov/>.

74. Chen Y. Synthesis of fused bicyclic imidazoles by ring-closing metathesis / Y. Chen, H. V. R. Dias, C. J. Lovely // *Tetrahedron Lett.* – 2003. – Vol. 44, No. 7. – P. 1379-1382.

75. Benhida R. First Total Synthesis of Fungerin an Antifungal Alkaloid From *Fusarium* sp. / R. Benhida, R. Lezama, J.-L. Fourrey // *Tetrahedron Lett.* – 1998. – Vol. 39. – P. 5963-5964.

76. Pat EP 1261588 B1. Imidazole compounds as alpha2-adrenoceptors antagonists / A. Haapalinna, P. Huhtala, A. Karjalainen; applicant Orion Corporation. - № 20010942360; filed. 12.01.2001; publ. 20.10.2004. <http://epo.org/>

77. Pat US 6313311 B1. Imidazole derivatives having affinity for alpha2 receptors / A. Karjalainen, P. Huhtala, J.-M. Savola; applicant Orion Corporation. - № 09/051151; filed. 02.10.1996; publ. 06.11.2001. <http://uspto.gov/>

78. Lovely C. J. Preparation and Diels-Alder chemistry of 4-vinylimidazoles / C. J. Lovely, H. Du, R. Sivappa [et al.] // J. Org. Chem. – 2007. – Vol. 72, No. 10. – P. 3741-3749.

79. Gorugantula S. P. Palladium-catalyzed reductive N-heterocyclization of alkenyl-substituted nitroarenes as a viable method for the preparation of bicyclic pyrrolo-fused heteroaromatic compounds / S. P. Gorugantula, G. M. Carrero-Martinez, S. W. Dantale [et al.] // Tetrahedron. – 2010. – Vol. 66, No. 10. – P. 1800–1805.

80. Li A. Preparation of aza-polycyclic aromatic compounds via superelectrophilic cyclizations / A. Li, T. M. Gilbert, D. A. Klumpp // J. Org. Chem. – 2008. – Vol. 73, No. 9. – P. 3654-3657.

81. Baker D. C. Studies related to the total synthesis of pentostatin. Approaches to the synthesis of (8R)-3,6,7,8-tetrahydroimidazo-[4,5-*d*][1,3]diazepin-8-ol and N-3 alkyl congeners (1a) / D. C. Baker, S. R. Putt, H. D. H. Showalter // J. Heterocyclic Chem. – 1983. – Vol. 20. – P. 629-634.

82. Baker D. C. A total synthesis of pentostatin, the potent inhibitor of adenosine deaminase / D. C. Baker, S. R. Putt // J. Amer. Chem. Soc. – 1979. – Vol. 101. – P. 6127-6128.

83. Keller M. M2 Subtype preferring dibenzodiazepinone-type muscarinic receptor ligands: Effect of chemical homo-dimerization on orthosteric (and allosteric?) binding / M. Keller, C. Trankle, X. She [et al.] // Bioorg. Med. Chem. – 2015. – Vol. 23, No. 14. – P. 3970-3990.

84. Aulaskari P. Preparation of 1-substituted-5-[(2-oxo-2-phenyl)ethyl]imidazoles / P. Aulaskari, M. Ahlgren, P. Vainiotalo // J. Heterocycl. Chem. – 2000. – Vol. 37, No. 1. – P. 87-93.

85. Aulaskari P. Synthesis of 1-substituted-5-[(2-nitro-2-phenyl)ethyl]imidazoles / P. Aulaskari, E. Pohjalab, P. Vainiotalo // Synth. Commun. – 1997. – Vol. 27, No. 15. – P. 2627-2635.

86. Le P. Q. A general method for the enantioselective synthesis of α -chiral heterocycles / P. Q. Le, T. S. Nguyen, J. A. May // Org. Let. – 2012. – Vol. 14, No. 23. – P. 6104-6107.

87. Yao R.-X. A homochiral magnet based on D_3 symmetric $[(NaO_3)Co_3]$ clusters: from spontaneous resolution to absolute chiral induction / R.-X. Yao, X. Cui, J. Wang [et al.] // Chem. Commun. – 2015. – Vol. 51, No. 24. – P. 5108 – 5111.

88. Guerin D. J. Asymmetric azidation-cycloaddition with open-chain peptide-based catalysts. A sequential enantioselective route to triazoles / D. J. Guerin, S. J. Miller // J. Am. Chem. Soc. – 2002. – Vol. 124, No. 10. – P. 2134-2136.

89. Verma A. Imidazole: Having Versatile Biological Activities / A. Verma, S. Joshi, D. Singh // J. Chem. – 2013. – Vol. 2013. – P. 1-12.

90. Aleksandrova E. V. Methods for the synthesis of haloimidazoles (review) / E. V. Aleksandrova, A. N. Kravchenko, P. M. Kochergin // Chem. Heterocycl. Compd. – 2011. – Vol. 46, No. 11. – P. 1295-1317.

91. Грозав А. М. Синтез і протитуберкульозна активність [(імідазол-5-іл)метилен] ізонікотиногідразидів / А. М. Грозав, В. О. Черноус, А. О. Паламар та ін. // Фармацевтичний журнал. – 2012. – № 6. – С. 61-66.

92. Черноус В. О. [5-(3-Оксо-1-пропеніл)-1H-імідазол-4-іл]тіоцтові кислоти. Синтез, антиоксидантна та антимікробна активність / В. О. Черноус, А. О. Паламар, І. М. Яремій та ін. // Вісн. Фарм. – 2013. – № 2 (74)12. – С. 30-33.

93. Chornous V. A. Synthesis and biological activity of 4-chloro-1H-imidazole-5-carbaldehyde thiosemicarbazones / V. A. Chornous, A. N. Grozav, L. D. Todoriko [et al.] // Pharm. Chem. J. – 2013. – Vol. 47, No. 10. – P. 524-526.

94. Calderari G. Asymmetrische Michael-additionen. Stereoselektive alkylierung chiraler, nicht racemischer enolate durch nitroolefine. Herstellung enantiomerenreiner γ -aminobuttersaure- und bernsteinsaure-derivate / G. Calderari, D. Seebach // *Helv. Chim. Acta.* – 1985. – Vol. 68. – P. 1592–1604.
95. Rajappa S. Nitroenamines. Preparation, structure and synthetic potential / S. Rajappa // *Tetrahedron.* – 1981. – Vol. 37. – P. 1453-1480.
96. Barret A. Conjugated nitroalkenes: Versatile intermediates in organic synthesis / A. Barret, G. Graboski // *Chem. Rev.* – 1986. – Vol. 86, No. 5. – P. 751–762.
97. Trost B. M. Enol thioethers as enol substitutes. An alkylation sequence / B. M. Trost, A. C. Lavoie // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1983. – Vol. 105. – P. 5075-5090.
98. Cordova A. The direct catalytic asymmetric Mannich reaction / A. Cordova // *Acc. Chem. Res.* – 2004. – Vol. 37. – P. 102-112.
99. Okamoto Y. Antagonist of thromboxane A₂ and leukotriene D₄ receptors: Synthesis and structure-activity relationships of chloroquinolylvinyl derivatives / Y. Okamoto, M. Yokota, S. Kawazoe [et al.] // *Chem. Pharm. Bull.* – 2006. – Vol. 54. – P. 603-610.
100. Ramirez-Osuna M. Synthesis of analogs of amathamide A and their preliminary antimicrobial activity / M. Ramirez-Osuna, D. Chavez, L. Hernandez [et al.] // *Molecules.* – 2005. – Vol. 10. – P. 295-301.
101. Bloch R. Additions of organometallic reagents to C=N bonds: reactivity and selectivity / R. Bloch // *Chem. Rev.* – 1998. – Vol. 98. – P. 1407-1438.
102. Kobayashi S. Ishitani H. Catalytic Enantioselective addition to imines / S. Kobayashi // *Chem. Rev.* – 1999. – Vol. 99. – P. 1069-1094.
103. Lucet D. The chemistry of vicinal diamines / D. Lucet, T. Le Gall, C. Mioskowski // *Angew. Chem.* – 1998. – Vol. 37. – P. 2580–2627.
104. Ballini R. Recent synthetic developments in the nitro to carbonyl conversion (Nef reaction) / R. Ballini, M. Petrini // *Tetrahedron.* – 2004. – Vol. 60. – P. 1017-1047.

105. Chu C.-M. Straightforward and highly efficient catalyst-free regioselective reaction of thiol to β -nitrostyrene: a concise synthesis of vinyl sulfide and nitro sulfide / C.-M. Chu, Z. Tu, P. Wu. [et al.] // *Tetrahedron*. – 2009. – Vol. 65 – P. 3878-3885.

106. Ziyaei-Halimehjani A. Synthesis of aza-Henry products and enamines in water by Michael addition of amines or thiols to activated unsaturated compounds / A. Ziyaei-Halimehjani, M. R. Saidi // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – Vol. 49. – P. 1244–1248.

107. Kolb H. C. The growing impact of click chemistry on drug discovery / H. C. Kolb, K. B. Sharpless // *Drug Discovery Today*. – 2003. – Vol. 8, No. 24. – P. 1128-1137.

108. Thirumurugan P. Click chemistry for drug development and diverse chemical-biology applications / P. Thirumurugan, D. Matosiuk, K. Jozwiak // *Chem. Rev.* – 2013. – Vol. 113. – P. 4905–4979.

109. Quan X.-J. p-Toluenesulfonic acid mediated 1,3-dipolar cycloaddition of nitroolefins with NaN_3 for synthesis of 4-aryl-NH-1,2,3-triazoles / X.-J. Quan, Z.-H. Ren, Y.-Y. Wang [et al.] // *Org. Lett.* – 2014. – Vol. 16. – P. 5728–5731.

110. Quiclet-Sire B. The synthesis of 1,2,3-triazoles from nitroalkenes – revisited / B. Quiclet-Sire, S. Zard // *Synthesis*. – 2005. – Vol. 19. – P. 3319–3326.

111. Zefirov N. S. Synthesis of 1,2,3-triazoles by reaction of azide ion with α,β -unsaturated nitro-compounds and nitriles / N. S. Zefirov, N. K. Chapovskaya., V. V. Kolesnikov // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* – 1971. – Vol. 17. – P. 1001-1002.

112. Katritzki A. R. *Comprehensive heterocyclic chemistry III* / A. R. Katritzki, C. A. Ramsden, E. F. V. Scriven [et al.] // Elsevier Ltd. – 2008. – Vol. 4. – 1304 p.

113. Meshram H. M. Catalyst free Michael addition of 3- methyl-2-pyrazolin-5-one to β -nitrostyrenes “on water”: A green protocol for facile synthesis of 4-(1-aryl-2-nitroethyl)-3-methyl- 1H-pyrazol-5-ol / H. M. Meshram, N. S. Kumar, J. B. Nanubolu [et al.] // *Tetrahedron Lett.* – 2013. – Vol. 54, No. 45. – P. 5941-5949.

114. Li J.-H. Squaramide-catalysed Enantioselective Michael Addition of Pyrazolin- 5-ones to Nitroalkenes / J.-H. Li, D.-M. Du // *Org. Biomol. Chem.* – 2013. – Vol. 11, No. 38. – P. 6215-6223.

115. Oki M. Effects of *para*-substituents on the rates of inversion of biphenyl derivatives. II. 2-Isopropyl-2'-methoxybiphenyls / M. Oki, G. Yamamoto // Bull. Chem. Soc. Jpn. – 1971. – Vol. 44. – P. 266-270.

116. Cordell G.A. The alkaloids: chemistry and biology / Cordell G.A. // Academic Press, Inc., San Diego, CA. – 1998. – Vol. 51. – 439 pp.

117. Cui C.-B. Novel mammalian cell cycle inhibitors, spirotryprostatins A and B, produced by *Aspergillus fumigatus*, which inhibit mammalian cell cycle at G2/M phase / C.-B. Cui, H. Kakeya, H. Osada // Tetrahedron. – 1996. – Vol.52. – P. 12651-12666.

118. Klumpp D. A. Preparation of 3,3-diaryloxindoles by superacid-induced condensations of isatins and aromatics with a combinatorial approach / D. A. Klumpp, K. Y. Yeung, G. K. S. Prakash, G. A. Olah / J. Org. Chem. – 1998. – Vol. 63. – P. 4481-4484.

119. Xue J. Photoinduced Reactions of 1-Acetylisatin with Phenylacetylenes / J. Xue, Y. Zhang, X.-I. Wang [et al.] // Org. Lett. – 2000. – Vol. 2. – P. 2583-2586.

120. Fox B. M. Novel pyrrolidine melanin-concentrating hormone receptor 1 antagonists with reduced hERG inhibition / B. M. Fox, R. Natero, K. Richard [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2011. – Vol. 21. – P. 2460-2467.

121. Thewlis K. M. N-substituted pyrrolidines and tetrahydrofurans as novel AMPAR positive modulators / K. M. Thewlis, L. Aldegheri, M. N. Harries [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2010. – Vol. 20. – P. 7116-7119.

122. Bucsh R. A. Synthesis and antimicrobial evaluation of a series of 7-[3-amino (or aminomethyl)-4-aryl (or cyclopropyl)-1-pyrrolidinyl]-4-quinolone and -1,8-naphthyridone-3-carboxylic acids // R. A. Bucsh, J. M. Domagala, L. Edgardo [et al.] // J. Med. Chem. – 1993. – Vol. 36. – P. 4139-4151.

123. Rajesh S. M. Antimycobacterial activity of spirooxindolo-pyrrolidine, pyrrolizine and pyrrolothiazole hybrids obtained by a three-component regio- and stereoselective 1,3-dipolar cycloaddition / S. M. Rajesh, S. Perumal, J. C. Menendez [et al.] // Med. Chem. Commun. – 2011. – Vol. 2. – P. 626-630.

124. Nyerges M. 1,3-dipolar cycloaddition approach towards the stereoselective preparation of Aza-cephalotaxine skeleton / M. Nyerges, I. Bitter, I. Kadas [et al.] // *Tetrahedron*. – 1995. – Vol. 51. – P. 11489-11502.
125. Padwa A. 1,3-Dipolar cycloaddition chemistry / Padwa A. // New York: Wiley. – 1984. – Vol. 1. – 653 p.
126. Gothelf K. V. Asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition reactions / K. V. Gothelf, K. A. Jorgensen // *Chem. Rev.* – 1998. – Vol.98. – P. 863-910.
127. Lakshmi N. V. An expedient approach for the synthesis of dispiropyrrolidine bisoxindoles, spiropyrrolidine oxindoles and spiroindane-1,3-diones through 1,3-dipolar cycloaddition reactions / N. V. Lakshmi, P. Thimurugan, P. T. Perumai // *Tetrahedron Lett.* – 2010. – Vol.51. – P. 1064-1068.
128. Nyerges M. Trans-3-aryl-4-nitro-pyrrolidines via 1,3-dipolar cycloaddition of nonstabilized azomethine ylide to β -nitro styrenes/ M. Nyerges, L. Balazs, I. Kadas [et al.] // *Tetrahedron*. – 1995. – Vol. 51. – P. 6783-6788.
129. Chen G. Spiro[pyrrolidine-2,3'-oxindole] derivatives synthesized by novel regioselective 1,3-dipolar cycloadditions / G. Chen, J. Yang, S. Gao [et al.] // *Mol. Divers.* – 2012. – Vol. 16. – P. 151-156.
130. Chen G. Investigation of regioselectivity in the synthesis of spiro [pyrrolidine-2,3'-oxindoles] by use of the Huisgen reaction / G. Chen, Y. Miao, R. Zhou // *Res. Chem. Intermed.* – 2013. – Vol. 13, No. 6. – P. 2445-2450.
131. Gayen B. Simple and efficient routes to substituted oxazolidine and spiro-oxindole systems by one-pot synthetic strategies / B. Gayen, A. Banerji // *Monatsh. Chem.* – 2014. – Vol. 145, No. 12. – P. 1953-1965.
132. Baumann M. Synthesis of 3-nitropyrrolidines *via* dipolar cycloaddition reactions using a modular flow reactor / M. Baumann, I. R. Baxendale, S. V. Ley // *Synlett.* – 2010. – Vol. 5. – P. 749-752.
133. Baumann M. Synthesis of a drug-like focused library of trisubstituted pyrrolidines using integrated flow chemistry and batch methods / M. Baumann, J. R. Baxendale, C. Kurati [et al.] // *ACS Comb. Sci.* – 2011. – Vol. 13. – P. 405-413.

134. Baumann M. Synthesis of highly substituted nitropyrrolidines, nitropyrrolizines and nitropyrroles *via* multicomponent-multistep sequences within a flow reactor / M. Baumann, I. R. Baxendale, A. Kirsching [et al.] // *Heterocycles*. – 2011. – Vol. 82. – P. 1297-1316.
135. Stanley R. The three-component reaction between isatin, α -amino acids, and dipolarophiles / R. Stanley, B. Jan, S. Birgitta // *Eur. J. Org. Chem.* – 2004. – Vol. 2. – P. 413-418.
136. El-Ahl A.-A. S. Three-component 1,3-dipolar cycloaddition reactions in synthesis of spiro[pyrrolidine-2,3'-oxindoline] derivatives / El-Ahl A.-A. S. // *Heteroat. Chem.* – 2002. – Vol. 13. – P. 324-329.
137. Demonsthenes F. Solution phase synthesis of a spiro[pyrrolidine-2,3'-oxindole] library via a three component 1,3-dipolar cycloaddition reaction / F. Demonsthenes, J. R. William, S. C. David // *Tetrahedron Lett.* – 1998. – Vol. 39. – P. 2235-2238.
138. Rathna D. R. S. M. A novel entry to dispiropyrrolo-bicyclo[2.2.1]heptanes through sequential 1,3-dipolar and Diels–Alder cycloaddition reactions / D. R. S. M. Rathna, J. S. Jagedevan, K. Selva [et al.] // *Tetrahedron Lett.* – 2006. – Vol. 47. – P. 829-832.
139. Fukui K. Recognition of stereochemical paths by orbital interaction / K. Fukui // *Acc. Chem. Res.* – 1971. – Vol. 4. – P. 57-64.
140. Fukui K. The path of chemical reactions - the IRC approach / K. Fukui // *Acc. Chem. Res.* – 1981. – Vol. 14. – P. 363-368.
141. Sustmann R. A simple model for substituent effects in cycloaddition reactions. I. 1,3-dipolar cycloadditions / R. Sustmann // *Tetrahedron Lett.* – 1971. – Vol. 12, No. 29. – P. 2717-2720.
142. Sustmann R. Photoelektronenspektroskopische bestimmung von substituenten-effekten II. α,β -ungesättigte Carbonester / R. Sustmann, H. Trill // *Tetrahedron Lett.* – 1972. – Vol. 13. – P. 4271-4274.
143. Sustmann R. Orbital energy control of cycloaddition reactivity / R. Sustmann // *Pure Appl. Chem.* – 1974. – Vol.40. – P. 569-593.

144. Parr R. G. Absolute hardness: companion parameter to absolute electronegativity / R. G. Parr, R. G. Pearson // *J. Am. Chem. Soc.* – 1983. – Vol. 105. – P. 7512-7516.

145. Parr R.G. Density-functional theory of atoms and molecules / G. Parr, W. Yang // New York: Oxford University Press. – 1989. – 333 p.

146. Domingo L. R., Density functional theory study for the cycloaddition of 1,3-butadienes with dimethyl acetylenedicarboxylate. Polar stepwise vs concerted mechanisms / L. R. Domingo, M. Arno, R. Contreras, [et al.] // *J. Phys. Chem. A.* □ 2002. □ Vol. 106. □ P. 952-961.

147. Domingo L. R. A density functional theory study for the Diels–Alder reaction between N-acyl-1-aza-1,3-butadienes and vinylamines. Lewis acid catalyst and solvent effects / L. R. Domingo // *Tetrahedron.* □ 2002. □ Vol. 58. □ P. 3765.

148. Domingo L. R. Density functional theory study of the cycloaddition reaction of furan derivatives with masked o-benzoquinones. Does the furan act as a dienophile in the cycloaddition reaction? / L. R. Domingo, M. J. Aurell // *J. Org. Chem.* □ 2002. □ Vol.67. □ P. 959-965.

149. Domingo L. R. Enhancing reactivity of carbonyl compounds via hydrogen-bond formation. A DFT study of the hetero-Diels–Alder reaction between butadiene derivative and acetone in chloroform / L. R. Domingo, J. Andres // *J. Org. Chem.* □ 2003. □ Vol. 68. □ P. 8662-8668.

150. Dewar M. J. S. Development and use of quantum mechanical molecular models. 76. AM1: a new general purpose quantum mechanical molecular model / M. J. S. Dewar, E. G. Zoebisch, E. F. Healy [et al.] // *J. Am. Chem. Soc.* – 1985. – Vol. 107, No. 13. – P. 3902–3909.

151. Schweizer E. E. The chemistry of heterocyclic compounds. Chromenes, chromanones and chromones / E. E. Schweizer, O. Meeder-Nycz // New York: Wiley-Interscience. □ 1977. □ Vol. 31. – P. 11–139.

152. Zeni G. Synthesis of heterocycles via palladium π -olefin and π -alkyne chemistry / G. Zeni, R. C. Larock // *Chem. Rev.* – 2004. – Vol. 104. – P. 2285-2309.

153. Xiao G.-Q. 3-Nitro-2*H*-chromenes as a new class of inhibitors against thioredoxin reductase and proliferation of cancer cells / G.-Q. Xiao, B.-X. Liang, S.-H. Chen [et al.] // Arch. Pharm. – 2012. – Vol. 345. – P. 767-770.

154. Yin S.-Q. Preparation of S14161 and its analogues and the discovery of 6-bromo-8-ethoxy-3-nitro-2*H*-chromene as a more potent antitumor agent in vitro / S.-Q. Yin, M. Shi, T.-T. Kong [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2013. – Vol. 23. – P. 3314-3319.

155. Rahmani-Nezhad S. Synthesis, in vitro cytotoxicity and apoptosis inducing study of 2-aryl-3-nitro-2*H*-chromene derivatives as potent anti-breast cancer agents / S. Rahmani-Nezhad, M. Safavi, M. Pordeli [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2014. – Vol. 86. – P. 562-569.

156. Furuta T. Concise synthesis of dideoxy-epigallocatechin gallate (DO-EGCG) and evaluation of its anti-influenza virus activity / T. Furuta, Y. Hirooka, A. Abe [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2007. – Vol. 17, No. 11. – P. 3095-3098.

157. Nyeryes M. 3-Nitrochromene derivatives as 2π components in 1,3-dipolar cycloadditions of azomethine ylides / M. Nyerges, A. Viranyi, G. Marth [et al.] // Synlett. – 2004. – Vol. 15. – P. 2761-2765.

158. Viranyi A. 3-Nitrochromene derivatives as 2π components in 1,3-dipolar cycloadditions of azomethine ylides / A. Viranyi, G. Marth, A. Dancso [et al.] // Tetrahedron. – 2006. – Vol. 62, No. 37. – P. 8720-8730.

159. Habib P. M. “On-water”-promoted C-alkylation of indoles with 2-aryl-3-nitro-2*H*-chromenes under catalyst-free conditions / P. M. Habib, V. Kavala, B. R. Raju [et al.] // Eur. J. Org. Chem. – 2009. – Vol. 2009, No. 26. – P. 4503-4514.

160. Ono N. 3-Nitrochromenes for second order nonlinear optical applications / N. Ono, K. Sugi, T. Ogawa [et al.] // J. Chem. Soc. Chem. Commun. – 1993. – No. 23. – P. 4503-4514.

161. Sakakibara T. A convenient synthesis of 2-substituted 3-nitro-2*H*-chromene derivatives / T. Sakakibara, M. Koezuka, R. Sudoh // Bull. Chem. Soc. Jpn. – 1978. – Vol. 51, No. 10. – P. 3095-3096.

162. Rao T. S. A novel synthesis of 6-methoxy and 7-methoxy flavonols / T. S. Rao, S. Deshpande, H. Mathur [et al.] // *Heterocycles*. – 1943. – Vol. 22, No. 9. – P. 1943-1946.

163. Varma R. S. A convenient one-pot synthesis of 3-nitro-2*H*-chromenes by ultrasonic agitation on basic alumina / R. S. Varma, G. W. Kabalka // *Heterocycles*. – 1985. – Vol. 23, No. 1. – P. 139-141.

164. Li P. A simple method for the synthesis of functionalized 6-aryl-6*H*-dibenzo[b,d]pyran derivatives from 3-nitro-2*H*-chromenes / P. Li, L.-L. Luo, X.-S. Li [et al.] // *Tetrahedron*. – 2010. – Vol. 66, No. 38. – P. 7590-7594.

165. Rao J. N. S. An expedient synthesis of pyrrolidinyl spirooxindole grafted 3-nitrochromanes through 1,3-dipolar cycloaddition reaction of azomethine ylides / J. N. S. Rao, R. Raghunathan // *Tetrahedron Lett.* – 2013. – Vol. 54, No. 48. – P. 6568-6573.

166. Chaitanya T. K. An efficient, solvent-free approach to heteroarylcarbazoles: synthesis of 3-chromenylcarbazoles, 3,6-bis-(chromenyl)carbazoles and 3-quinolylcarbazoles / T. K. Chaitanya, R. Nagarajan // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – Vol. 48, No. 14. – P. 2489-2492.

167. Черноус В. А. Химия и биологическая активность азолов / В. А. Черноус, А. Н. Грозав, М. В. Вовк // Saarbrücken: Lambert Acad. Publ. – 2014. – С. 75-106.

168. Jaeger R. Ab initio studies on the structure, conformation, and chain flexibility of halogenated poly(thionylphosphazenes) / R. Jaeger, J. B. Lagowski, I. Manners [et al.] // *Macromolecules*. – 1995. – Vol. 28, No. 2. – P. 539-546.

169. Lunazzi L. Stereomutation of axially chiral aryl coumarins / L. Lunazzi, M. Mancinelli, A. Mazzanti [et al.] // *J. Org. Chem.* – 2010. – Vol. 75, No. 17. – P. 5927–5933.

170. Ayala P. Y. Identification and treatment of internal rotation in normal mode vibrational analysis / P. Y. Ayala, H. B. Schlegel // *J. Chem. Phys.* – 1998. – Vol. 108, No. 6. – P. 2314-2325.

171. Korotaev V. Yu . Highly diastereoselective 1,3-dipolar cycloaddition of nonstabilized azomethine ylides to 3-nitro-2-trihalomethyl-2*H*-chromenes: synthesis of 1-benzopyrano[3,4-*c*]pyrrolidines / V. Yu. Korotaev, A. Yu. Barkov, V. S. Moshkin, [et al.] // Tetrahedron. – 2013. – Vol. 69, No. 40. – P.8602–8608.

172. Habib P. M. Catalyst-free 1,3-dipolar cycloaddition of 3-nitrochromen with sodium azide: a facile method for the synthesis of 4-aryl-1,4-dihydrochromeno[4,3-*d*][1,2,3]triazole derivatives / P. M. Habib, B. R. Raju, V. Kavala [et al.] // Tetrahedron. – 2009. – Vol. 65, No. 29-30. – P. 5799-5804.

173. Dubuffet T. Novel benzopyrano[3,4-*c*]pyrrole derivatives as potent and selective dopamine D₃ receptor antagonists / T. Dubuffet, A. Newman-Tancredi, D. Cussac [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 1999. – Vol. 9, No. 14 – P. 2059–2064.

174. Haight A. R A Scaleable Synthesis of Fiduxosin / A. R. Haight, A. E. Bailey, W. S. Baker // Org. Process. Res. Dev. – 2004. – Vol. 8, No. 6. – P. 897–902.

175. Jacob D. A. Suppression of mouse fertility of after administration of derivatives of chalcone / D. A. Jacob, G. Lal, M. M. Sharma // Curr. Sci. – 1979. – Vol. 48. □ P. 961-962.

176. Abdou N. A. New pyrimidine-containing antimicrobial agents: synthesis and preliminary testing / N. A. Abdou, K. M. Youssef, M. M. Kandeel // Bull. Fac. Pharm. – 1993. □ Vol. 31, No. 3. □ P. 361-365.

177. Barot V. M. Synthesis and antibacterial activity of 6-substituted phenyl-4-(2'-hydroxy-4'-ethoxy-5*H*-nitro(bromo)phen-1'-yl)-2,3,4,5-tetrahydropyrimidin-2-thione / V. M. Barot, H. B. Naik // Asian. J. Chem. □ 1995. □ Vol. 7, No. 3. □ P. 669-671.

178. Wiley R. H. 1,3,5-Triaryl-2-pyrazolines for use as scintillation solutes / R. H. Wiley, C. H. Jarboe, F. H. Hayes [et al.] // J. Org. Chem. □ 1958. □ Vol. 23, No. 5. □ P. 732-738.

179. Barnes R. P. A study of the direction of enolization of 3-nitro-4-methoxybenzoylmethane / R. P. Barnes, J. L. Snead // J. Am. Chem. Soc. – 1945. □ Vol.67. □ P. 138-140.

180. Kioshi T. Studies of anti-inflammatory agents. IV. Synthesis and pharmacological properties of 1,5-diarylpyrazole and related derivatives / T. Kioshi, N. Katsuya, K. Nobukiyo [et al.] // Chem. Pharm. Bull. – 1997. □ Vol. 45, No. 6. □ P. 987-995.

181. Котляр В. Н. Новые арил- и гетерилзамещенные 2-пиразолина – производные альдегидов имидазольного ряда / В. Н. Котляр, П. А. Пушкарев, А. П. Шкумат [и др.]// Вісн. Харківського нац. ун-ту. Хімія. □ 2009. □ № 17(40). □ С. 149-156.

182. Братенко М. К. 4-Функционально замещенные 3-гетерилпиразолы IV. 1-Фенил-3-арил(гетерил)-5-(4-пиразолил)-2-пиразолины / М. К. Братенко, В. А. Черноус, М. В. Вовк // Журн. орг. химии. □ 2001. □ Т.37, № 4. □ С.591-594.

183. Rane R. A. Synthesis and evaluation of novel marine bromopyrrole alkaloid – based hybrids as anticancer agents / R. A. Rane, N. U. Sahu, S. D. Gutte // Eur. J. Med. Chem. – 2013. □ Vol. 63. □ P. 793-799.

184. Rahman M. A. Pyrazoline derivatives: a worthy insight into the recent advances and potential pharmacological activities / M. A. Rahman, A. A. Siddiqui // Int. J. Pharm. Sci. Drug. Res. – 2010. □ Vol. 2. □ P. 165-175.

185. Holan G. Synthesis, insecticidal and anti-acetylcholinesterase activity of a new class of heterocyclic methansulfonates / G. Holan, C. T. Virgona, K. G. Watson [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 1996. □ Vol. 6. □ P. 77-80.

186. Ucar G. 1-N-Substitutes thiocarbamoyl-3-phenyl-2-pyrolizines : a novel cholin-esteraze and selective monoamine oxidaze B inhibitors for the treatment of Parkinson's and Alzheimer's diseases / G. Ucar, N. Gokhan, A. Yesilada [et al.] // Neurosci. Lett. - 2005. - Vol. 382.- P. 327-331.

187. Gautam N. Synthesis, characterization, antimicrobial, insecticidal and anthelmintic screening of some new s-triazine derivatives of prrolizine, pyrimidine, isoxazoline and isothiazoline moiety / N. Gautam, O. P. Chourasia // Ind. J. Chem. B. □ 2012. □ Vol. 51. □ P. 1400-1410.

188. Miltyk W. Potential role of pyrroline 5-carboxylate in regulation of collagen biosynthesis in cultured human skin fibroblasts / W. Miltyk, J. A. Palka // *Comp. Biochem. Physiol. A: Physiol.* – 2000. – Vol. 125, No. 2. □ P. 265-271.

189. Stapon A. Carbapenem biosynthesis: □ Carbapenem biosynthesis: confirmation of stereochemical assignments and the role of CarC in the ring stereoinversion process from L-proline. / A. Stapon, R. Li, C. A. Townsend // *J. Am. Chem. Soc.* – 2003. – Vol. 125. – P. 8486-8493.

190. Lombardo M. Entropy-controlled selectivity in the vinylation of a cyclic chiral nitron. An efficient route to enantiopure polyhydroxylated pyrrolidines / M. Lombardo, S. Fabbroni, C. Trombini // *J. Org. Chem.* – 2001. – Vol. 66. – P. 1264-1268.

191. Goti A. Iterative organometallic addition to chiral hydroxylated cyclic nitrones: highly stereoselective syntheses of α,α' - and α,α -substituted hydroxypyrrolidines / A. Goti, S. Cicchi, V. Manucci [et al.] // *J. Org. Lett.* – 2003. – Vol. 5. – P. 4235-4238.

192. Kloetzel M. C. Heterocyclic compounds. IV. The structure of 2-phenylpyrroline and 2,4-diphenylpyrroline / M. C. Kloetzel, J. L. Pinkus, R. M. Washburn // *J. Am. Chem. Soc.* – Vol. 1957. – Vol. 79. – P. 4222-4225.

193. Davey W. Chalcones and related compounds. Part V. Addition of nitro-compounds to chalcones / W. Davey, D. J. Tivey // *J. Chem. Soc.* – 1958. – P. 2276-2282.

194. Sonn A. Über die Konstitution der Pyrroline / A. Sonn // *Chem. Ber.* – 1935. – Vol. 68, No. 1. – P. 148-151.

195. Liand Y. One-pot synthesis of substituted δ^1 -pyrrolines through the michael addition of nitroalkanes to chalcones and subsequent reductive cyclization in aqueous media / Y. Liang, D. Dong, Y. Lu [et al.] // *J. Org. Lett.* – 2006. – Vol. 19. – P. 3301-3304.

196. Marrec O. Synthesis of β -Trifluoromethylated Δ^1 -Pyrrolines / O. Marrec, C. Christophe, T. Billard [et al.] // *Adv. Synt. Cat.* – 2010. – Vol. 352, No. 16. – P. 2825-2830.

197. Srivastava P. A radical cyclization route to cyclic imines / P. Srivastava, L. Engman // *Tetrahedron Lett.* – 2010. – Vol. 51, No. 8. – P. 1149–1151.
198. Zheng Q. Pyrroles versus cyclic nitrones: catalyst-controlled divergent cyclization of N-(2-perfluoroalkyl-3-alkynyl) hydroxylamines / Q. Zeng, L. Zhang, J. Yang [et al.] // *Chem. Commun.* – 2014. – Vol. 50. – P. 4203-4206.
199. Yohannes D. First total synthesis of (±)-3-hydroxy-11-norcytisine: structure confirmation and biological characterization / D. Yohannes, C. P. Hansen, S. R. Akireddy [et al.] // *Org. Lett.* – 2008. – Vol. 10, No. 23. – P. 5353-5356.
200. Cludius-Bramdt S. [3+2]-Cycloadditions of nitrile ylides after photoactivation of vinyl azides under flow conditions / S. Cludius-Brandt, L. Kupracz, A. Kirschning // *J. Org. Chem.* – 2013. – Vol. 9. – P. 1745-1750.
201. Okino T. Synthesis of (-)tetracycline / T. Okino, Y. Hoashi, T. Furukawa [et al.] // *J. Amer. Chem. Soc.* – 2005. – Vol. 127. – P. 119-125.
202. Chen G. Spiro indane-1,3-dione pyrrolizidine compounds synthesized by 1,3-dipolar cyclo-addition reactions / G. Chen, X. Wu, X. Gu. // *Heterocycl. Commun.* – 2011. – Vol. 17. – P. 161-163.
203. Peng C. Additive-assisted regioselective 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylides with benzylidene-acetone / C. Peng, J. Ren, J. Xiao [et al.] // *Beilst. J. Org. Chem.* – 2014. – Vol. 10. – P. 352-360.
204. Moemeni M. An Efficient multicomponent and stereoselective synthesis of new spiro indeno[1,2-b]quinoxaline-11, 2'-pyrrolidine derivatives / M. Moemeni, H. Arvinhezhad, S. Samadi. // *J. Heterocycl. Chem.* – 2012. – Vol. 49. – P. 190-194.
205. Abadi A. H. Discovery of colon tumor cell growth inhibitory agents through a combinatorial approach / A. H. Abadi, D. A. Abouel-Ella, J. Lehmann [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 45, No. 1. – P. 90-97.
206. Cheney I. W. Identification and structure–activity relationships of substituted pyridones as inhibitors of Pim-1 kinase / I. W. Cheney, S. Yan, T. Appleby [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2007. – Vol. 17, No. 6. – P. 1679-1683.

207. Bekhit A. A. Synthesis and biological screening of some pyridine derivatives as anti-malarial agents / A. A. Bekhit, A. Hymete, A. Damtew [et al.] // J. Enzym Inhib. Med. Chem. – 2010. – Vol. 27, No. 1. – P. 69-77.

208. Abd El Salam H. A. Facile synthesis of heterocycles having bacteriocidal activity incorporating oleic acid residues / H. A. Abd El Salam, N. O. Shaker, E. M. El-Telbani [et al.] // J. Chem. Res. – 2009. – Vol. 2009, No. 6. – P. 400-404.

209. El-Emary T. I. Synthesis and biological screening of new 1,3-diphenylpyrazoles with different heterocyclic moieties at position-4 / T. I. El-Emary, E. A. Banhite [et al.] // Pharmazie. – 1999. – Vol. 54, No. 2. – P. 106-111.

210. Rong L. One-Pot Synthesis of 4,6-Diaryl-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carbonitriles via Three-Component Cyclocondensation under Solvent-Free Conditions / L. Rong, H. Han, H. Jiang [et al.] // Synth. Commun. – 2008. – Vol. 38, No. 2. – P. 217-224.

211. Zayed S. M. A. D. One step synthesis of 3-cyano-4-(5-nitrobenzothienyl)pyridines and 3-cyano-4-(5-nitrobenzothienyl)pyridin-2-ones for biological evaluation / S. M. A. D. Zayed, A. Attia // J. Heterocycl. Chem. – 1983. – Vol. 20, No. 1. – P. 129-131.

212. Michael M. A. Pyridinethiones. VIII. The aldol and wittig condensations of 3-formyl-2(1*H*)-pyridones, -thiones and -selones. Preparation of new cyanopyridones / M. A. Michael, J. Becher, I. Winckelmann // J. Heterocycl. Chem. – 1983. – Vol. 20, No. 6. – P. 1651-1656.

213. El-Sayed H. A. An efficient and facile multicomponent synthesis of 4,6-diarylpyridine derivatives under solvent-free conditions / H. A. El-Sayed, N. H. Ouf, A. H. Moustafa // Res. Chem. Intermed. – 2014. – Vol. 40, No. 1. – P. 407-412.

214. Nalage S. V. One-pot four component synthesis of 4, 6-disubstituted 3-cyano-2-pyridones in polyethylene glycol / S. V. Nalage, A. P. Nikum, M. B. Kalyankar [et al.] // Lett. Org. Chem. – 2010. – Vol. 7, No. 5. – P. 406-410.

215. Rostom S. A. F. Microwave-assisted synthesis of certain pyrrolylpyridines, some derived ring systems and their evaluation as anticancer and antioxidant agents / S. A. F. Rostom, A. A. Bekhit // Eur. J. Med. Chem. – 2015. – Vol. 92. – P. 712-722.

216. Foye W. O. *Principi di Chimica Farmaceutica* / Foye W. O. □ Padova, Italy: Piccin, 1991. – 416 p.

217. Bonsignore L. Synthesis and pharmacological activity of 2-oxo-(2H)-1-benzopyran-3-carboxamide derivatives / L. Bonsignore, G. Loy, D. Secci [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 1993. – Vol. 28. – P. 517-520.

218. Hatakeyama S. A new route to substituted 3-methoxycarbonyldihydropyrans; enantioselective synthesis of (-)-methyl elenolate / S. Hatakeyama, N. Ochi, H. Numata [et al.] // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* – 1988. – Vol. 17. – P. 1202-1204.

219. Gonzalez R. The first asymmetric synthesis of polyfunctionalized 4H-pyrans via Michael addition of malononitrile to 2-acyl acrylates / R. Gonzalez, N. Martín, C. Seoane [et al.] // *Tetrahedron lett.* – 1992. – Vol. 33. – P. 3809-3812.

220. Paliwal P. K. Green approach towards the facile synthesis of dihydropyrano(c)chromene and pyrano[2,3-d] pyrimidine derivatives and their biological evaluation / P. K. Paliwal, S. R. Jetti, S. Jain // *Med. Chem. Res.* – 2013. – Vol. 22. – P. 2984-2900.

221. Wamhoff H. Dihalogenetriphenylphosphorane in der heterocyclensynthese; 27: Heterokondensierte 1,2,4-triazolo[1,5-c]pyrimidine aus enamionitrilen via O-ethylformimide / H. Wamhoff, E. Kroth, C. Strauch // *Synthesis* – 1993. – Vol. 11. – P. 1129-1132.

222. Wang Z.-X. Synthesis of novel 9,9-dimethyl-8,12-dihydro-9H-chromeno[3,2-e][1,2,4]triazolo[1,5-c]pyrimidin-11(10H)-one derivatives / Z.-X. Wang, B. Li, Z. Xing [et al.] // *J. Chem. Res.(S)*. – 2014. – Vol. 38, No. 8. – P. 480-485.

223. Marco-Contelles J. New multipotent tetracyclic tacrines with neuroprotective activity / J. Marco-Contelles, R. Leon, C. Ríos [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 14. – P. 8176-8185.

224. Kumar D. A facile one-pot green synthesis and antibacterial activity of 2-amino-4H-pyrans and 2-amino-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-chromenes / D. Kumar, V. B. Reddy, S. Sharad // *Eur. J. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 44. – P. 3805-3809.

225. Черноус В. А. Полифункциональные имидазолы. II. Синтез и реакции с нуклеофильными реагентами 1-замещенных 2,4-дихлор-1*H*-имидазол-5-карбальдегидов / Черноус В. А., Грозав А. М., Русанов Э. Б. [и др.] // Журн. орг. хим. – 2011. – Т. 47, №. 5. – С. 699-706.

226. Autong N. J. Design and in vivo analysis of potent non-thiol inhibitors of farnesyl protein transferase / N. J. Autong, R. P. Gomez, M. D. Shaber [et al.] // J. Med. Chem. □ 1999. □ Vol. 42. □ P. 3356-3368.

227. Gwaltney S. L. Aryl tetrahydropyridine inhibitors of farnesyltransferase: bioavailable analogues with improved celluor potency / S. L. Gwaltney, S. J. O'Connor, L. T. J. Nelson [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. □ 2003. □ Vol. 13. □ P. 1363-1366.

228. Wall M. J. Synthesis and evaluation of novel 3,4,6-substituted 2-quinolones as FMS kinase inhibitors / M. J. Wall, J. Chen, S. Meegalla [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. □ 2008. □ Vol. 18. □ P. 2097-2112.

229. Paz M. M. A versatile, enantioselective, stereocontrolled synthesis of (1*S*,2*R*)-imidazolglycerol / M. M. Paz, J. F. Correa, M. J. Cabeza [et al.] // Tetrahedron Lett. □ 1996. □ Vol. 37, No. 51. □ P. 9259-9262.

230. Garner P. The asymmetric synthesis of (-)-quinocarcin via 1,3-dipolar cycloadditive strategy / P. Garner, W. B. Ho, H. Shin // J. Amer. Chem. Soc. □ 1993. □ Vol. 115. □ P. 10742-10753.

231. Garuti L. 1*H*-Indole derivatives as calcium antagonists / L. Garuti, G. Giovanninetti, S. Bova [et al.] // Arch. Pharm. □ 1988. □ Vol. 321. □ P. 377-383.

232. Ogura K. A new synthesis of phenylacetic acid derivatives using methyl methylthiomethyl sulfoxide / K. Ogura, G. Tsuchihoshi // Tetrahedron Lett. □ 1972. □ Vol. 13, No. 15. □ P. 1383-1386.

233. Madsen C. 5-Substituted imidazole-4-acetic acids analogues: synthesis, modelling, and pharmacological characterization of a series novel γ -aminobutyric acids receptor agonists / C. Madsen, A. A. Jensen, T. Liljetors [et al.] // J. Med. Chem. □ 2007. □ Vol. 50. □ P. 4147-4161.

234. Hewson A. T. Acid catalised reactions of aryl ketene dithioacetal s-oxides: synthesis of chloroketene thioacetals and thioesters / A. T. Hewson, S. K. Richardson, D. A. Sharpe // *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1.* □ 1990. □ P. 2967-2970.
235. Reynolds C. H. *Drug Design: Structure- and Ligand Based Approaches* / C. H. Reynolds, K. M. Merz, D. Ringe. – Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2010. – 1368 p.
236. Chornous V. A. Synthesis and antioxidant activity of [(1-aryl-5-formylimidazol-4-yl)thio]acetic acids / V. A. Chornous, A. A. Palamar, I. N. Yaremii [at al.] // *Pharm. Chem. Journ.* – 2013. – Vol. 47. – P. 96-98.
237. Машковский М. Д. *Лекарственные средства. Пособие для врачей* / М. Д. Машковский. – Москва: Новая линия, 2000. – Т. 2. – С. 917-924.
238. Деякі питання регулювання цін на лікарські засоби і виробництва медичного призначення / Постанова Кабінету міністрів України від 25.03.2009 № 333 / <http://www.moz.gov.ua>.
239. Першин Г. Н. *Методы экспериментальной химиотерапии: (Практ. руководство)* / Под ред. проф. Г. Н. Першина // Москва: Медгиз., 1959. – 502 с.
240. *Определитель бактерий Берджи. 9-е изд. В 2-х т. Т.2.; Пер. с англ.* / [Под ред. Дж. Хоулта, Н. Крига, П. Снита, и др.] – [9-е изд.]. – Москва: Мир, 1997. – 368 с.
241. UTHSCSA ImageTool 2.0, The University of Texas Health Science Center in San Antonio, ©1995-1996.-Режим доступа: <http://ddsdx.uthscsa.edu/>. – Заголовок з екрану.
242. Kauffman C. A. *Introduction to the Mycoses* / C. A. Kauffman. – Philadelphia: Saunders, 2004. – 2043 p.
243. Katritzki A. R. *Comprehensive heterocyclic chemistry* / A. R. Katritzki, C. W. Rees. – Elsevier Science Ltd., 1984. – Vol. 2. – 689 p.
244. Ismail M. M. F. Novel pirfenidone analogs as antifibrotic agents: Synthesis and antifibrotic evaluation of 2-pyridones and fused pyridines / M. M. F. Ismail, E. Noaman // *Med. Chem. Res.* – 2005. – Vol. 14. – № 7. – P. 382-403.

245. Bekhit A.A. Novel milrinone analogs of pyridine-3-carbonitrile derivatives as promising cardiotoxic agents / A. A. Bekhit, A. M. Baraka // Eur. J. Med. Chem. – 2005. – Vol. 40. – P. 69-77.

246. Al-Issa S. A. R. Synthesis of a New Series of Pyridine and Fused Pyridine Derivatives / Al-Issa S. A. R. // Molecules. – 2012. – Vol.17, №9. – P. 10902-10915.

247. Atmakur K. Synthesis of novel fluorinated 11*H*-azaindolo[3,2-*c*]isoquinolines / K. Atmakur, N. R. Emmadi, S. Balasubramanian // J. Heterocycl. Chem. – 2013. – Vol. 50, №3. – P. 513-518.

248. Chavva K. Synthesis and biological evaluation of novel alkyl amide functionalized trifluoromethyl substituted pyrazolo[3,4-*b*]pyridine derivatives as potential anticancer agents / K. Chavva, S. Pillalamarri, V. Banda // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2013. – Vol. 23, №21. – P. 5893-5895.

249. Abdou I. M. Fast and efficient microwave synthetic methods for some new 2(1*H*)-pyridone arabinosides / I. M. Abdou, N. M. Rateb, H. A. Eldeab // Heterocycl. Commun. – 2012. – Vol. 18, №3. – P. 135-141.

250. Raju K. Synthesis, characterization and antitumor activity of novel triazole/isoxazole tagged pyridine hybrids / Raju K., Chandra S. A, Sathaiah G // Letters in Organic Chemistry. – 2014. – Vol. 11, №4. – P. 293-302.

251. Лабинская А.С. Общая и санитарная микробиология с техникой микробиологических исследований / Лабинская А. С., Блинковская Л. П., Ещина А. С. // Москва: Медицина, 2004. – 576 с.

252. Pat. Int. Appl WO 2000075123 A1. Substituted 5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4*h*-1-benzopyrans and benzothiopyrans and the use thereof as potentiators of AMPA / Konkoy C. S., Fick D. B., Cai S. X. [et al.] publ.15.08.2000 // Chem. Abstr. – 2001. – Vol. 134. – 29313a.

253. Abdelrazek F. M. Synthesis and molluscicidal activity of new chromene and pyrano[2,3-*c*]pyrazole derivatives / F. M. Abdelrazek, P. Metz, O. Kataeva [et al.] // Arch. Pharm. – 2007. – Vol. 340, No. 10. – P. 543-548.

254. Sangani C.B. Microwave-assisted synthesis of novel 4*H*-chromene derivatives bearing phenoxy pyrazole and their antimicrobial activity assessment /

C. B. Sangani, N. M. Shah, M. P. Patel [et al.] // J. Serb. Chem. Soc. – 2012. – Vol. 77, No. 9. – P. 1165-1174.

255. Kalaria P.N. Synthesis, characterization and biological screening of novel 5-imidazopyrazole incorporated fused pyran motifs under microwave irradiation / P. N. Kalaria, S. P. Satasia, D. K. Raval // New J. Chem. – 2014. – Vol. 38, No. 4. – P. 1512-1521.

256. Kathrotiya H.G. Microwave-assisted synthesis of 3'-indolyl substituted 4H-chromenes catalyzed by DMAP and their antimicrobial activity / H. G. Kathrotiya, M. P. Patel // Med. Chem. Res. – 2012. – Vol. 21. – P. 3406–3416.

257. Sangani C. B. Microwave-assisted synthesis of novel 4H-chromene derivatives bearing 2-aryloxyquinoline and their antimicrobial activity assessment / C. B. Sangani, N. M. Shah, M. P. Patel [et al.] // Med. Chem. Res. – 2013. – Vol. 22. – P. 3831-3842.

258. Sashidhara K. V. Design and synthesis of new series of coumarin-aminopyran derivatives possessing potential anti-depressant-like activity / K. V. Sashidhara, R. K. Modukuri, S. Singh et al. // Bioorg. Med. Chem. Let. – 2015. – Vol. 25. – P. 337-341.

259. Сунцов Ю. И. Современные сахароснижающие препараты, используемые в России при лечении сахарного диабета 2 типа / Сунцов Ю. И. // Сахарный диабет. – 2012. – №.1. – С. 6-9.

260. Kendall D.M. The insulin resistance syndrome and coronary artery disease // Kendall D. M., Sobel B. E., Coulston A. M. // Coron. Artery Dis. – 2003. – Vol. 14, No.4. – P. 335-348.

261. The 36th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (EASD), Jerusalem, Israel, 17–21 September 2000 // Diabetes/Metabolism Research and Reviews. 2001. – Vol. 17, No1. – P. 75–82.

262. Александров Ан. А. Тиазолидиндионы: «герои нашего времени». Ан. А. Александров, С. С. Кухаренко, М. Н. Ядрихинская и др. // Лечащий врач. – 2012. – №.11. – с. 23-27.

263. Inzucchi S. E. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes / S. E. Inzucchi // Journal of American Medicinal Association. – 2002. – Vol. 287, No.3. – P. 360-372.

264. Mannuci E. Pioglitazone and cardiovascular risk. A comprehensive meta-analysis of randomized clinical trials / E. Mannucci, M. Monami, C. Lamanna // Diabets Obes Metabolism. – 2008. – Vol. 10, No. 12. – P. 1221-1238.

265. Middlemiss D. A medicinal chemistry case study: An account of an angiotensin II antagonist drug discovery programme / D. Middlemiss, S. P. Watson. – Tetrahedron. – 1994. – Vol. 50, No 46. – P. 13049-13080.

266. Narasimhan B. Biological importance of imidazole nucleus in the new millennium / B. Narasimhan, D. Sharma, P. Kumar // Medicinal Chemistry Research. – 2011. – Vol. 20, No. 8. – P. 1119-1140.

267. Mendgen T. Privileged scaffolds or promiscuous binders: a comparative study on rhodanines and related heterocycles in medicinal chemistry / T. Mendgen, C. Steuer, C. D. Klein // J. Med. Chem. – 2012. – Vol. 55, No. 2. – P. 743-753.

268. Tomasic T. Rhodanine as a scaffold in drug discovery: a critical review of its biological activities and mechanisms of target modulation / T. Tomasic, L. P. Masic // Expert Opinion on Drug Discovery. – 2012. – Vol. 7, No.7. – P. 549–560.

269. Sheldrick G. M. A short history of SHELX / G. M. Sheldrick // Acta Cryst. Sect. A. – 2008. – Vol. 64, No. 1. – P. 112-122.