

ВИЩИЙ ДЕРЖАВНИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД УКРАЇНИ
"БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ"
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ "ЛЬВІВСЬКА ПОЛІТЕХНІКА"
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ЧОРНОУС

ВІТАЛІЙ ОЛЕКСАНДРОВИЧ

Гриф _____
Прим. № _____

УДК 547.781.4 + 547.79 + 547.74 + 547.814 + 615.31

ДИСЕРТАЦІЯ

5-КАРБОФУНКЦІОНАЛІЗОВАНІ 4-ХЛОРО-1H-ІМІДАЗОЛИ:
СИНТЕЗ, СТРУКТУРНА МОДИФІКАЦІЯ
ТА БІОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

02.00.03- органічна хімія
10 - природничі науки

на здобуття наукового ступеня
доктора хімічних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання
ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне
джерело Гортоус В.О.
(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий консультант:

доктор хімічних наук, професор

Вовк Михайло Володимирович

Чернівці-2017

*Згодомість всіх
примірників дисертації
засвідчує:
Вчений секретар спеці-
алізованої наукової ради
№ 35.05*



Анотація

Чорноус В.О. 5-Карбофункціоналізовані 4-хлоро-1*H*-імідазоли: синтез, структурна модифікація та біологічні властивості. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія. – Національний університет „Львівська політехніка” Міністерства освіти і науки України, Львів, 2018.

Дисертаційна робота присвячена створенню методології синтезу нових хемотипів 5-карбофункціоналізованих 4-хлоро-1*H*-імідазолів та їх спрямованій структурній модифікації для конструювання біоактивних систем.

Ключовими субстратами для синтезу 5-карбофункціоналізованих 4-хлоро-1*H*-імідазолів стали 1-алкіл(арил)-5-форміл-4-хлороімідазоли, отримані із *N*-алкіл(арил)гліцинамідів в умовах реакції Вільсмейєра-Хаака. Для одержання їх 2-арилзаміщених аналогів була вдало використана взаємодія *N*-ароїл-*N*-арил(алкіл)гліцинамідів із трикратним надлишком реагенту Вільсмейєра-Хаака. В аналогічних умовах із 1-алкіл(арил)-імідазолідин-2,4-діонів отримані 2,4-дихлороімідазол-5-карбальдегіди. Їх взаємодія із *N*-, *O*-, та *S*-нуклеофілами дозволила значно розширити спектр нових типів 2-заміщених 4-хлоро-5-формілімідазолів. З'ясовано вплив реакційних умов та структурних параметрів, які забезпечують регіо-селективність нуклеофільного заміщення в положенні 2 імідазольного циклу.

Відновленням альдегідної групи 5-форміл-4-хлороімідазолів синтезовано 5-гідроксиметил-4-хлороімідазоли, трансформовані у 5-фторометил-4-хлороімідазоли та високореакційноздатні 5-хлорометил-4-хлороімідазоли. Взаємодією останніх із низкою *N*-, *S*- та *P*-нуклеофільних реагентів отримані нові типи 5-метилзаміщених-4-хлороімідазолів. На основі 5-азидометил-4-хлороімідазолів розроблені підходи до синтезу невідомих раніше бігетероциклічних гібридних систем - 4-заміщених 1-(5-імідазоліл)метил-1,2,3-триазолів та 1-(5-імідазоліл)дигідропіроло[3,4-*d*]триазол-4,6(1*H*,5*H*)-діонів.

Для 1-(2-галогеноарил)-5-амінометилімідазолів та 1-(2-бromoарил)-5-[(ацетилсульфаніл)метил]-4-хлоро-1*H*-імідазолів знайдена оригінальна реакція некаталітичного внутрішньомолекулярного N- та S- арилювання до раніше невідомих 3-хлорімідазо[1,5-*a*]хіноксалінів та 3-хлороімідазо[5,1-*c*][1,4]-бензотіазинів.

Розроблено спосіб селективного окиснення 4-хлоро-5-формілімідазолів до 4-хлороімідазол-5-карбонових кислот та здійснено їх перетворення у відповідні естери та амідів. Встановлено, що окиснення альдегідної групи 5-форміл-4-хлороімідазолів N-бромосукцинімідом супроводжується бромованням положення 2 імідазольного циклу з утворенням бромангідридів 2-бromo-4-хлороімідазол-5-карбонових кислот, які також використані для отримання їх амідів та естерів.

Для синтезу високофункціональних нітрилів, амідів та естерів 2-аміно-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбонових кислот запропоновано метод, що ґрунтується на селективному відновленні відповідних 2-азидопохідних станум(II)хлоридом. Виявлено, що відновлення 2-азидо-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбонових кислот в цих умовах супроводжується декарбоксілюванням до 2-аміно-4-хлоро-1*H*-імідазолів.

Розроблено загальний метод трансформування типових карбофункціоналізованих замісників у 5-му положенні 4-хлоро-1*H*-імідазолів у фторовмісні метильні групи. На основі 5-гідроксиметил(форміл)-4-хлоро-1*H*-імідазолів та 4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбонових кислот отримані раніше невідомі 5-фторо(дифторо, трифторо)метил-4-хлоро-1*H*-імідазоли.

Реакцією 4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбальдегідів із гідразинами, гідразидом ізонікотинової кислоти та тіосемикарбазидом синтезовані відповідні гідразони, N'-[(1*H*-імідазол-5-іл)метилен]ізонікотиногідразиди та тіосемикарбазони. Останні, взаємодією із моноклороцтовою кислотою або малеїновим ангідридом, перетворені в (1,3-тіазол-2-іл)гідразони 1-арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбальдегідів та [(4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)метилен]гідразино)-4-оксо-1,3-тіазол-5-іл]оцтові кислоти відповідно.

Тіосемикарбазони 4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбальдегідів виявились зручними об'єктами для отримання невідомих раніше 2-(імідазол-5-іл)-5-амінотіадіазолів, реакція яких із з діетиловим естером ацетилендикарбонової кислоти використана для їх перетворення у етил-7-оксо-[1,3,4]тіадіазоло[3,2-*a*]піримідин-5-карбоксилати – перспективні темплати для дизайну біоактивних сполук.

Хімічний потенціал альдегідної групи 5-форміл-4-хлороімідазолів був ефективно розкритий у реакціях із СН-нуклеофільними реагентами, які дозволили з'ясувати особливості хімічної поведінки синтезованих 5-алкеніл-функціоналізованих похідних та значно розширити спектр як 5-карбофункціоналізованих похідних, так і отриманих на їх основі бігетероциклічних імідазоловмісних структур.

Встановлено, що взаємодія 5-форміл-4-хлороімідазолів із надлишком нітрометану або нітроетану в присутності ацетату амонію приводить до утворення 4-хлоро-5-(2-нітровініл)імідазолів. Досліджено особливості їх поведінки у реакціях із SH-, NH- та СН-нуклеофілами. Зокрема, виявлено, що при взаємодії SH-нуклеофілів із 4-хлоро-5-(2-нітровініл)імідазолами поруч із продуктами приєднання за Міхаелем реалізується процес заміщення нітрогрупи з утворенням мінорних (4-хлороімідазол-5-іл)вінілсульфідів. З ароматичними амінами в розчині метанолу 4-хлоро-5-(2-нітровініл)імідазоли утворюють адукти, які в сильнополярних розчинниках дисоціюють до вихідних сполук за схемою *ретро*-реакції Міхаеля. Ввзаємодія 4-хлоро-5-(2-нітровініл)імідазолів із азидом натрію в ДМСО приводить до невідомих раніше 4-(4-хлороімідазол-5-іл)-1*H*-1,2,3-триазолів.

Досліджена реакція 5-(2-нітровініл)-4-хлоро-1*H*-імідазолів із нестабілізованими азометинілідами та саліциловим альдегідом, наслідком якої є утворення 4-хлоро-5-(1-метил-4-нітропіролідин-3-іл)-1*H*-імідазолів, 1'-(4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)-2'-нітро-1',2',5',6',7',7*a*'-гексагідроспіро[індол-3,3'-піролізин]-2(1*H*)-онів та 4-хлоро-5-(3-нітро-2*H*-хромен-2-іл)-1*H*-імідазолів відповідно. Здійснено аналіз регіо- і стереохімічних особливостей перебігу

цих перетворень. Для 1'-(4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)-2'-нітро-1',2',5',6',7',7а'-гексагідроспіро[індол-3,3'-піролізин]-2(1*H*)-онів встановлено факт регіо-селективного утворення одного із ізомерів, будову якого підтверджено методом РСА.

Для синтезу невідомих раніше 3-(імідазол-5-іл)-1-арил-2-пропен-1-онів 1-арил-5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазоли були введені у конденсацію із гетерилметилкетонами в умовах реакції Кляйзена-Шмідта. Отримані імідазолілпропенони були успішно використані для добування нових типів імідазоловмісних бігетероциклічних систем: піразолінів - взаємодією із гідразином та фенілгідразином; піролідиніларилкетонів - конденсацією із *N*-метилазометинілідом; піролінів - конденсацією з нітрометаном та наступною відновною циклізацією.

Трикомпонентною реакцією 1-арил-5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів із ацетофенонами та етилціаноацетатом отримано низку лінійних поліфункціональних гетероциклічних сполук - 4-(4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)-2-оксо-1,2-дигідро-3-піридинкарбонітрилів, а з малонодинітрилом та димедоном - 2-аміно-4-(4-хлоро-5-імідазоліл)-4*H*-хромен-3-карбонітрилів.

Розроблено методи синтезу потенційних біоактивних гібридних систем із 4-хлороімідазольною та тiazолідоною або імідазолідоною платформами, які базуються на конденсації 4-хлоро-5-формілімідазолів із метиленактивною групою азолідонових систем в умовах основного каталізу і приводять до утворення 5-[(4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)метилен]-2-тіоксо-1,3-тіазолідин-4-онів та 5-[(1-арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)метилен]-1,3-тіазолідин-2,4-діонів. Їх гідровані аналоги - 5-[(1-арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)метил]-1,3-тіазолідин-2,4-діони - отримані при подальшому відновленні екзоциклічного метиленового фрагмента магнієм у метанолі.

Показано, що варіантом функціоналізації положення 5 імідазольного циклу є одностадійний синтез 4-хлороімідазол-5-оцтових кислот, який передбачає конденсацію 5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів із (метилсульфініл)-

(метилтіо)метаном за наявності гідриду натрію, та наступним лужним гідролізом проміжних кетенацеталів до цільових сполук.

Результативний спосіб модифікації положення 4 імідазольного циклу включає введення фрагментів тіоалканкарбонових кислот, які є потенційними антиоксидантами. Розроблений метод такої функціоналізації ґрунтується на взаємодії 1-арил-5-форміл-4-хлор-1*H*-імідазолів із тіоалканкарбоновими кислотами у м'яких умовах, що виключає їх можливу внутрішньомолекулярну конденсацію. Отримані сполуки використані для спрямованого синтезу імідазол-4-тіоцтових кислот, що містять у положенні 5 арилпропен-2-оновий, гідроксиметильний, гідразонний, амінометильний та тіазолідоновий фрагменти.

4-(Бензилсульфаніл)-5-форміл-1*H*-імідазоли, одержані взаємодією 1-арил-5-форміл-4-хлор-1*H*-імідазолів із бензилмеркаптаном, є ефективними субстратами для синтезу невідомих раніше 1-арил-5-форміл-1*H*-імідазол-4-сульфохлоридів, який ґрунтується на окиснювальному хлоруванні бензилсульфанілімідазолів молекулярним хлором у оцтовій кислоті. Розроблені методи отримання на основі імідазол-4-сульфохлоридів відповідних сульфокислот, сульфонілазидів, сульфоніламідів та естерів, а також нової конденсованої гетероциклічної системи - 2,5-дигідроімідазо[4,5-*e*][1,2,3]-тіадіазин-1,1-діоксиду.

В рядах (імідазол-5-іл)гідразонів та тіосемикарбазонів, 1-нітро-2-(імідазол-5-іл)етенів, 4-(імідазол-5-іл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбонітрилів та імідазоловмісних 2-аміно-4*H*-хроменонів знайдено сполуки, які у діапазоні концентрацій 0,25-125мкг/мл виявляють широкий спектр протимікробної дії.

Встановлено, що окремі представники N'-[(1*H*-імідазол-5-іл)метилен]ізоніотиногідрозидів, тіосемикарбазонів 5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів та 1-арил-5-трифторометил-4-хлоро-1*H*-імідазолів в концентраціях 0,05 мкг/мл є у 4 рази більш ефективними проти *M. tuberculosis*, ніж препарат першого ряду ізоніазид при значно меншій гострій токсичності.

Отримані в експериментах *in vitro* результати досліджень 5-карбофункціоналізованих похідних імідазол-4-тіоалканкарбонових кислот засвідчили, що вказаний тип сполук виявляє виражену антиоксидантну активність в діапазоні концентрацій 10^{-1} - 10^{-3} моль/л, а окремі їх представники є більш ефективними, ніж препарат порівняння тіотриазолін.

Дослідження гіпоглікемічної дії {5-[(1,3-тіазолідин-5-іліден)метил]імідазол-4-іл}тіооцтових кислот, 5-[(1-арил-4-хлоро-1*H*-мідазол-5-іл)метилен]-1,3-тіазолідин-2,4-діонів та їх екзогідрованих аналогів, проведені в експерименті *in vivo*, показали що вони виявляють більший та триваліший гіпоглікемічний ефект ніж препарат порівняння піоглітазон при низькій гострій токсичності, що дозволяє дистанціювати досліджувані сполуки як новий клас ефективних гіпоглікемічних препаратів.

Ключові слова: 5-карбофункціоналізовані імідазоли, органічний синтез, структурна модифікація, імідазолілвмісні лінійні та конденсовані гетероциклічні сполуки, біологічна активність.

Abstract

Chornous V. O. 5-Carbofunctionalized 4-chloro-1*H*-imidazoles: synthesis, structural modification and biological properties. – On the right of manuscript.

A thesis for the scientific degree of Doctor of Chemical Science in the field 02.00.03 – organic chemistry. – Lviv Politechnik National University Ministry of Education and Science of Ukraine, Lviv, 2018.

The thesis deals with construction of the synthesis methodology for new chemotypes of 5-carbofunctionalized 4-chloro-1*H*-imidazoles and their targeted modification in view of construction of new bioactive systems.

Following compounds were used as key substrates for synthesis of 5-carbofunctionalized 4-chloro-1*H*-imidazoles: 1-alkyl(aryl)-5-formyl-4-chloroimidazoles obtained from N-alkyl(aryl)glycinamides by Vilsmeier-Haack reaction. An interaction between N-aryoyl-N-aryl(alkyl)glycinamides with Vilsmeier-Haack reagent taken in the triple excess was found useful for synthesis of their 2-

arylsubstituted analogs. 2,4-Dichloroimidazole-5-carbaldehydes were synthesized under similar conditions from 1-alkyl(aryl)imidazolidine-2,4-diones. Then a wide variety of new 2-substituted 4-chloro-5-formylimidazoles was obtained by interaction between the former compounds and N-, O- and S-nucleophiles. A role of the reaction and structural parameters in regioselectivity of the nucleophilic substitution in the second position of the imidazole cycle was clarified.

Reduction of the aldehyde group in 5-formyl-4-chloroimidazoles was employed to synthesize 5-hydroxymethyl-4-chloroimidazoles transformed consequently into 5-fluoromethyl-4-chloroimidazoles and highly reactive 5-chloromethyl-4-chloroimidazoles. Then interaction of the latter compounds with a series of N-, S- and P-nucleophilic reagents was used to obtain some new types of 5-methylsubstituted-4-chloroimidazoles. 5-azidomethyl-4-chloroimidazoles were used to elaborate new approaches to synthesis of novel biheterocyclic hybrid systems – 4-substituted 1-(5-imidazolyl)methyl-1,2,3-triazoles and 1-(5-imidazolyl)dihydropyrrolo[3,4-*d*]triazole-4,6(1*H*,5*H*)-diones.

An original reaction has been found for the intramolecular N- and S-arylation of 1-(2-haloaryle)-5-aminomethylimidazoles and 1-(2-brominearyl)-5-[(acetylsulfanyl)methyl]-4-chloro-1*H*-imidazoles to the previously unknown 3-chloroimidazo[1,5-*a*]quinoxalines and 3-chloroimidazo[5,1-*c*][1,4]-benzothiazines.

A method of selective oxidation of 4-chloro-5-formylimidazoles to 4-chloroimidazole-5-carbonic acids has been elaborated and the transformation of the acids into the corresponding esters and amides was carried out. It was found that bromination occurs in the second position of imidazole cycle during oxidation of the aldehyde group of 5-formyl-4-chloroimidazoles by N-bromsuccinimide, which results in formation of acid bromides of 2-bromo-4-chloroimidazole-5-carbonic acids. These compounds have also been used to synthesize their amides and esters.

Highly functional nitriles, amides and esters of 2-amino-4-chloro-1*H*-imidazole-5-carbonic acids were synthesized by the original method based on the selective reduction of corresponding 2-azidederivatives by tin(II) chloride. It has been found that decarboxylation to 2-amino-4-chloro-1*H*-imidazoles occurs at

reduction of 2-azydo-4-chloro-1*H*-imidazole-5-carbonic acids in the above reaction.

A common method has been elaborated for transformation of typical carbofunctionalized substitutes in the 5th position of 4-chloro-1*H*-imidazoles into fluorine-containing methyl groups. A series of previously unknown 5-fluoro(difluoro, trifluoro)methyl-4-chloro-1*H*-imidazoles have been synthesized from 5-hydroxymethyl(formyl)-4-chloro-1*H*-imidazoles and 4-chloro-1*H*-imidazole-5-carbonic acids.

The reaction between 4-chloro-1*H*-imidazole-5-carbaldehydes with hydrazines, hydrazides of nicotinic acid and thiosemicarbazide was used to synthesize corresponding hydrazones, N'-[(1*H*-imidazole-5-yl)methylen]isonicotinohydrazides and thiosemicarbazones. The interaction between the latter compounds and monochloroacetic acid or maleic anhydride has transformed them into 1,3-thiazole-2-yl)hydrazones of 1-aryl-4-chloro-1*H*-imidazole-5-carbaldehydes and [({[4-chloro-1*H*-imidazole-5-yl]methylen}-hydrazino)-4-oxo-1,3-thiazole-5-yl]acetic acids correspondingly.

Thiosemicarbazones of 4-chloro-1*H*-imidazole-5-carbaldehydes were found suitable as source compounds for synthesis of previously unknown 2-(imidazole-5-yl)-5-aminothiadiazoles, which have been used as reactants in the interaction with diethyl ester of acetylenedicarbonic acid to obtain ethyl-7-oxo-[1,3,4]thiadiazolo[3,2-*a*]pyrimidine-5-carboxylates – well known and promising templates for construction of the bioactive compounds.

Chemical potential of the aldehyde group of 5-formyl-4-chloroimidazoles was disclosed in the reactions with CH-nucleophilic reagents revealing details of chemical properties of the synthesized 5-alkenylfunctionalized derivatives and expanding a variety of both 5-carbofunctionalized derivatives and biheterocyclic imidazole-containing structures obtained from these compounds.

It has been found that 4-chloro-5-(2-nitrovinyl)imidazoles are formed in the interaction between 5-formyl-4-chloroimidazoles with nitromethane or nitroethane taken in an excess in the presence of ammonium acetate. Chemical properties of

the imidazoles were investigated in the reactions with SH-, NH- and CH-nucleophiles. It has been found that the interaction between SH-nucleophiles and 4-chloro-5-(2-nitrovinyl)imidazoles generates the Michael's addition products along with formation of the minor (4-chloroimidazole-5-yl)vinylsulfides by substitution of nitro groups. When reacting with the aromatic amines dissolved in methanol, 4-chloro-5-(2-nitrovinyl)imidazoles generate the adducts, which can dissociate in the strong polar solvents back to the source compounds by the Michael's retro-reaction. Previously unknown 4-(4-chloroimidazole-5-yl)-1*H*-1,2,3-triazoles are formed in the reaction between 4-chloro-5-(2-nitrovinyl)imidazoles and sodium azide in DMSO.

The reaction between 5-(2-nitrovinyl)-4-chloro-1*H*-imidazoles and non-stabilized azomethynylides or salicylic aldehyde has also been investigated. This reaction results in formation of 4-chloro-5-(1-methyl-4-nitropyrrolidine-3-yl)-1*H*-imidazoles, 1'-(4-chloro-1*H*-imidazole-5-yl)-2'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahydro-spyro[indole-3,3'-pyrrolizine]-2(1*H*)-ones and 4-chloro-5-(3-nitro-2*H*-chromen-2-yl)-1*H*-imidazoles correspondingly. Regio- and stereochemical properties were analyzed for the above mentioned transformations. The regioselective formation of one of isomers has been proven for 1'-(4-chloro-1*H*-imidazole-5-yl)-2'-nitro-1',2',5',6',7',7a'-hexahydro-spyro[indole-3,3'-pyrrolizine]-2(1*H*)-ones and the structure of the isomer was determined by RSA method.

1-aryl-5-formyl-4-chloro-1*H*-imidazoles were added to the condensation with heterylmethylketones by Kleisen-Schmidt reaction in order to synthesize previously unknown 3-(imidazole-5-yl)-1-aryl-2-propene-1-ones. Then the imidazolylpropenones obtained in this process were used for next transformation into new types of imidazole-containing biheterocyclic systems: pyrazolones – by interaction with hydrazine and phenylhydrazine; pyrrolidinylarylketones – by condensation with *N*-methylazomethynylide; pyrolines – by condensation with nitromethane followed by next reductive cycling.

A series of the linear polyfunctional heterocyclic compounds: 4-(4-chloro-1*H*-imidazole-5-yl)-2-oxo-1,2-dihydro-3-pyridinecarbonilenitriles was synthesized

by the three-component reaction between 1-aryl-5-formyl-4-chloro-1*H*-imidazoles with acetophenons and ethylcyanoacetate while 2-amino-4-(4-chloro-5-imidazolyl)-4*H*-chromen-3-carbonitriles were obtained by the similar reaction involving malondinitrile and dimedon.

Synthesis methods were elaborated to construct some potentially bioactive hybrid systems with 4-chloroimidazole and thiazolidone or imidazolidone platforms. These methods employ condensation of 4-chloro-5-formylimidazoles with methyleneactive group of azolydone systems under the basic catalysis conditions, which results in formation of 5-[(4-chloro-1*H*-imidazole-5-yl)methylene]-2-thioxo-1,3-thiazolidine-4-ones and 5-[(1-aryl-4-chloro-1*H*-imidazole-5-yl)methylene]-1,3-thiazolidine-2,4-diones. The hydrogenated analogs of these compounds: 5-[(1-aryl-4-chloro-1*H*-imidazole-5-yl)methyl]-1,3-thiazolidine-2,4-diones were obtained at further reduction of the exocyclic methylene fragment by magnesium in methanol.

It has been shown that the one-stage synthesis of 4-chloroimidazole-5-acetic acids, which involves condensation of 5-formyl-4-chloro-1*H*-imidazoles with (methylsulfinyl)-(methylthio)methane at the presence of sodium hydride followed by basic hydrolysis of the intermediate ketenacetals to the target compound can be used for functionalization of the 5th position in imidazole cycle.

The 4th position in imidazole cycle can be effectively modified by insertion the thialkanecarbonic acids fragments as potential antioxidation agents. A method for this functionalization has also been elaborated. It is based on the mild interaction between 1-aryl-5-formyl-4-chloro-1*H*-imidazoles with thialkanecarbonic acids, which assumes possible intramolecular condensation. The synthesized compounds were used for the targeted construction of imidazole-4-thiacetic acids having arylpropene-2-one, hydroxymethyl, hydrazone, aminomethyl and thiazolidone fragments in the 5th position.

4-(Benzylsulfanyl)-5-formyl-1*H*-imidazoles synthesized by interaction between 1-aryl-5-formyl-4-chloro-1*H*-imidazoles with benzylmercaptan were found effective as substrates for next synthesis of previously unknown 1-aryl-5-

formyl-1*H*-imidazole-4-sulfochlorides through the oxidative chlorination of benzylsulfanylimidazoles by molecular chlorine in the acetic acid medium.

Methods of synthesis of sulfoacids, sulfonylazides, sulfonylamides, esters and a new condensed heterocyclic system 2,5-dihydroimidoazo[4,5-*e*][1,2,3]-thiadiazine-1,1-dioxide from imidazole-4-sulfochlorides were elaborated.

The compounds possessing a wide antimicrobial activity with concentrations ranged from 0.25 to 125 µg/l were identified amongst (imidazole-5-yl)hydrazones, thiosemicarbazones, 1-nitro-2-(imidazole-5-yl)etens, 4-(imidazole-5-yl)-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carbo-nitriles and the imiazole-containing 2-amino-4*H*-chromenones.

It has been found that some representatives of N'-[(1*H*-imidazole-5-yl)methylene]isonicotinohydrazides, thiosemicarbazones of 5-formyl-4-chloro-1*H*-imidazoles and 1-aryl-5-trifluoromethyl-4-chloro-1*H*-imidazoles exhibit 1.5 higher efficiency against *M. tuberculosis* at concentration 0.05 µg/ml and lower toxicity than the first line medicine isoniazide.

As seen from the results of *in vitro* experiments, 5-carbofunctionalized derivatives of imidazole-4-thioalkanecarbonic acids show strong antioxidant activity for the concentrations ranged from 10^{-1} to 10^{-3} mole/l while efficiency of some representatives of this series is even higher than that of the reference medicine thiotriazolin.

In vivo experimental investigation of hypoglycemic activity of {5-[(1,3-thiazolidine-5-yliden)methyl]imidazole-4-yl}thioacetic acids, 5-[(1-aryl-4-chloro-1*H*-imidazole-5-yl)methylene]-1,3-thiazolidine-2,4-diones and their exohydrogenated analogs proves higher and more prolonged hypoglycemic activity at lower toxicity than that of the reference medicine pioglitazone. Therefore, these compounds can potentially be considered as a new class of hypoglycemic medicines.

Key words: 5-carbofunctionalized imidazoles, organic synthesis, structural modification, imidazole-containing linear and condensed heterocyclic compounds, bioactivity.

Список публікацій здобувача

Розділ у монографії

1. Черноус В.А. Карбофункционализованные галогенимидазолы / В.А. Черноус, А.Н. Грозав, М.В. Вовк // Химия и биологическая активность азолов (избранные обзоры). – 2014. – LAP Lambert academic publishing. – С. 75-101.

Статті у наукових фахових виданнях України

(для хімічних наук)

2. Черноус В.О. Синтез та деякі перетворення 2-аміно-4-хлоро-1*H*-5-формілімідазолів / В.О. Черноус, А.М. Грозав, М.В. Вовк. // Укр.хім.журн. –2011. – Т.77, №11. – С. 65-68.
3. Синтез і росторегулююча дія 4-хлорімідазол-5-карбонових кислот / В.О. Черноус, А.М. Грозав, В.С. Петренко, М.В. Вовк // Наук. вісник Чернівецького університету. –Зб. наук. праць. – Вип. 606. – „Хімія”. – Чернівці: „Рута”. – 2012. – С. 33-37.
4. 2-Аміно-5-(4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)-1,3,4-тіадіазоли: синтез, піримідиноанелювання та бактерицидна активність / А.М. Грозав, В.О. Черноус, О.І. Гаврилук, М.В. Вовк // Журн. орг. та фарм. хімії. – 2013. – Т.11, №4(44). – С. 22-27.
5. Синтез і біологічна дія тіосемикарбазонів та (1,3-тіазол-2-іл)-гідразонів [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот / В.О. Черноус, А.О. Паламар, А.М. Грозав, І.М. Яремій, М.В. Вовк // Журн. орг. та фарм. хімії. – 2013. – Т.11, №4(44). – С. 55-60.
6. Синтез і протимікробна активність нових 3-(імідазол-5-іл)-1-арил-2-пропен-1-онів і отриманих на їх основі 1*H*-піразолінів / В.О. Черноус, О.Я. Мельник, Р.В. Куцик, М.В. Вовк // Наук. вісник Чернівецького університету. – Зб. наук. праць. – Вип. 683. – „Хімія”. – Чернівці: „Рута”. – 2014. – С. 90-96.
7. Синтез та протимікробна активність 4-хлоро-5-(2-нітровініл)-1*H*-імідазолів / В.О. Черноус, О.Я. Мельник, А.М. Грозав, Н.Д. Яковичук, М.В. Вовк // Журн. орган. та фарм. хімії. – 2014. – Т. 12, № 3(47). – С. 28-32.
8. Синтез та оцінка бактерицидної активності 4-(4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбонітрилів / О.Я. Мельник, В.О. Черноус, Н.Д. Яковичук, Н.В.Мельниченко, М.В. Вовк // Журн. орган. та фарм. хімії. – 2015. – Т. 13, № 4(52). – С. 57-61.
9. Синтез, гіпоглікемічна активність та гостра токсичність нових імідазол-тіазолідинових гібридних структур / В.О. Черноус, О.Я. Мельник, О.М. Глебов, М.В. Тихоненко, Л.М. Шеремета, О.К. Ярош, О.М. Денисенко, Р.В. Родік, М.В. Вовк // Журн. орган. та фарм. хімії. – 2016. – Т. 14, № 1(53). – С. 46-52.
10. 2-(5-Імідазоліл)заміщені 3-нітрохромени: синтез, квантово-хімічне дослідження та піролідино- і триазолоанелювання / В.О. Черноус, О.Я. Мельник, Д.О. Мельник, М.В. Вовк // Укр.хім.журн. –2016. –Т.82, №5. – С. 44-52.

11. Синтез і протимікробна активність галогеновмісних імідазольних аналогів халконів і продуктів їх структурної модифікації / В.О. Черноус, О.Я. Мельник, Н.Д. Яковичук, Д.О. Мельник, М.В. Вовк // Наук. вісник Чернівецького університету. – Зб. Наук. праць. – Вип. 771.: Хімія. – Чернівці: „Рута”. – 2016. – С. 17-24.
12. Синтез, протимікробна та протигрибкова активність 4-(4-хлоро-5-імідазоліл)заміщених 2-аміно-4*H*-хромен-3-карбонітрилів / О.Я. Мельник, В.О. Черноус, Н.Д. Яковичук, М.В. Вовк // Наук. вісник Чернівецького університету. – Зб. Наук. праць.– Вип. 753.: Хімія. –Чернівці: „Рута”. – 2015. – С. 23-28.
13. Синтез (1-арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)оцтових кислот / О. Мельник, Д. Мельник, В. Черноус, Н. Мельниченко, М. Вовк // Вісник Львівського університету. Серія хімічна. – 2016. – Вип. 57, Ч. 2. – С. 280-285.
14. Синтез та біологічна активність азолітїооцтових кислот / В.О. Черноус, А.О. Паламар, А.М. Грозав, М.В. Вовк // Журн. орг. та фарм. хімії. – 2016. – Т. 14, №3(55). – С. 2-24.
15. Алкенілімідазоли: методи синтезу та хімічні властивості / О.Я. Мельник, В.О Черноус., А.М. Грозав, М.В. Вовк // Журн. орг. та фарм. хімії. – 2017. – Т. 15, №3(58). – С. 3-29.

Статті у наукових періодичних виданнях інших держав

16. Черноус В.А. Полифункциональные имидазолы I. Синтез 1-замещенных 4-хлоро-1*H*-имидазол-5-карбальдегидов по Вильсмейеру-Хааку / В.А. Черноус, М.К. Братенко, М.В. Вовк // Журн. орг. химии. – 2009. – Т.45, № 8. – С. 1219-1222.
17. Полифункциональные имидазолы II. Синтез и реакции с нуклеофильными реагентами 1-замещённых 2,4-дихлор-1*H*-имидазол-5-карбальдегидов / В.А. Черноус, А.Н. Грозав, Э.Б. Русанов, А.М. Нестеренко, М.В. Вовк // Журн. орган. химии. – 2011. – Т. 47, № 5. – С. 699-706.
18. Черноус В.А. Полифункциональные имидазолы III. Синтез 1-арил-2,4-дигалоген-1*H*-имидазол-5-карбоновых кислот и их производных / В.А. Черноус, А.Н. Грозав, М.В. Вовк // Журн. орган. химии. – 2011. – Т.47, №8. –С. 1176-1180.
19. Полифункциональные имидазолы IV. Синтез 2-арил-4-хлор-1-метил(арил)-1*H*-5-карбальдегидов / В.А. Черноус, А.Н. Грозав, М.К. Братенко, М.В. Вовк // Журн. орган. химии. – 2011. – Т. 47, № 10. – С. 1500-1503.
20. Полифункциональные имидазолы V. Синтез 1-арил-5-ди(три)фторметил-4-хлор-1*H*-имидазололов / В.А. Черноус, А.Н. Грозав, А.В. Бездудный, М.В. Вовк // Журн. орган. химии. – 2012. – Т.48, №3. – С. 399-402.
21. Черноус В.А. Полифункциональные имидазолы VI. Синтез производных 2-амино-1-арил-4-хлор-1*H*-имидазол-5-карбоновых кислот / В.А. Черноус, А.Н. Грозав, М.В. Вовк // Журн. орган. химии. – 2012. – Т.48, №5. – С. 707-713.

22. Полифункциональные имидазолы VII. 1-Арил-5-[гидрокси(галоген)метил]-4-хлор-1*H*-имидазолы и их производные / В.А. Черноус, А.Н. Грозав, Д.В. Ключковский, А.В. Бездудный, М.В. Вовк // Журн. орган. химии. – 2013. – Т.49, №4. – С. 585-590.
23. Синтез и антиоксидантная активность [(1-арил-5-формилимидазол-4-ил)тио]уксусных кислот / В.А. Черноус, А.А. Паламар, И.М. Яремий, М.В. Вовк // Химико-фармацевтический журнал. – 2013. – Т.47, №2. – С. 28-30.
24. Синтез и биологическое действие тиосемикарбазонов 4-хлор-1*H*-имидазол-5-карбальдегидов / В.А. Черноус, А.Н. Грозав, Л.Д. Тодорико, М.В. Вовк // Химико-фармацевтический журнал. – 2013. – Т.47, №10. – С. 19-21.
25. Полифункциональные имидазолы VIII. 1-Арил-5-[(*R*-сульфонил)метил]-4-хлор-1*H*-имидазолы / А.Н. Грозав, В.А. Черноус, А.А. Паламар, М.В. Вовк // Журн. орган. химии. – 2014. – Т.50, №9. – С. 1350-1355.
26. Мельник О.Я. Полифункциональные имидазолы. IX. Синтез 1-арил-5-(2-арил-3,4-дигидро-2*H*-пиррол-4-ил)-4-хлор-1*H*-имидазолов / О.Я. Мельник, В.А. Черноус, М.В. Вовк // Журн.орг.химии. – 2015. – Т. 51, – № 2. – С. 250-254.
27. Полифункциональные имидазолы X. Синтез 5-(2-нитроалкенил)-4-хлор-1*H*-имидазолов и их взаимодействие с 5-метил-2,4-дигидро-3*H*-пирозол-3-оном / В.А. Черноус, А.Н. Грозав, О.Я. Мельник, В.В. Пироженко, М.В. Вовк // Журн.орг.химии. – 2015. – Т. 51, – № 4. – С. 544-540.
28. Полифункциональные имидазолы XI. Взаимодействи 5-(2-нитровинил)-4-хлор-1*H*-имидазолов с нестабилизированными азометинидами. Синтез (4-хлор-1*H*-имидазолов-5-ил)замещенных нитропирролидинов и нитропирролизинов / В.А. Черноус, О.Я. Мельник, Д.А. Мельник, Э.Б. Русанов, М.В. Вовк // Журн.орг.химии. – 2015. – Vol. 51, № 10. – P. 1454-1460.
29. Грозав А.Н. Полифункциональные имидазолы XII. 5-(Азидометил)-4-хлор-1*H*-имидазолы в синтезе 1-[(4-хлор-1*H*-имидазол-5-ил)метил]замещенных 1,2,3-триазолов и дигидропирроло[3,4-*d*]триазолов / А.Н. Грозав, В.А. Черноус, М.В. Вовк // Журн.орг.химии. – 2015. – Vol. 52, № 6. – P. 887-895.
30. Полифункциональные имидазолы XIII. 1-Арил-5-(2-нитроэтенил)-4-хлор-1*H*-имидазолы в реакциях присоединения и циклизации с S- и N-нуклеофилами / В.А. Черноус, О.Я. Мельник, А.Н. Грозав, С.Ю. Суйков, М.В. Вовк // Журн.орг.химии. – 2017. – Vol. 53, № 3. – P. 408-412.
31. Черноус В.А. Удобный способ синтеза 3-хлоримидазо[1,5-*a*]хиноксалинов / В.А. Черноус, А.Н. Грозав, М.В. Вовк // Журн.орг.химии. – 2017. – Vol. 53, № 3. – P. 463-465.
- Патенти України**
32. Патент на винахід UA 85029, МПК C07D 233/68. 1-Арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбальдегіди та спосіб їх одержання / М.В. Вовк, В.О.

- Чорноус, М.К. Братенко; Заявник Інститут органічної хімії НАН України. – заяв. №а200804678; заяв. 11.04.2008; опубл. 10.12.2008; бюл. № 23.
33. Патент на корисну модель UA 51273, МПК C07D 233/54. Спосіб одержання 1-заміщених 2,4-дихлоро-1*H*-імідазол-5-карбальдегідів / М.В. Вовк, В.О. Чорноус, А.М. Грозав; Заявник Інститут органічної хімії НАН України. – заяв. - №u201000325; заявл. 15.01.2010; опубл. 12.07.2010; бюл. № 13.
34. Патент на корисну модель UA 55102, МПК C07D 233/54. Спосіб одержання 1-заміщених 2,4-дигалогено-1*H*-імідазол-5-карбонових кислот / М.В. Вовк, В.О. Чорноус, А.М. Грозав; Заявник Інститут органічної хімії НАН України. – заяв. - № u201004863; заявл. 23.04.2010; опубл. 10.12.2010; бюл. № 23.
35. Патент на корисну модель UA 68451, МПК A61K 31/00, C07D 233/00. [(1-Феніл-5-форміл-1*H*-імідазол-4-іл)тіо]оцтова кислота та її 5-алкенілпохідні, які виявляють антиоксидантну активність / М.В. Вовк, В.О. Чорноус, А.О. Паламар, І.М. Яремій; Заявник Інститут органічної хімії НАН України та Буковинський державний медичний університет. – заяв. - № u201110750; заявл. 07.09.2011; опубл. 26.03.2012; бюл. № 6..
36. Патент на корисну модель UA 70708, МПК C07D 213/06, C07D 249/06, A61K 31/395, A61K 31/06. N'-[(1*H*-Імідазол-5-іл)метилен]ізонікотиногідрозиди, які виявляють протитуберкульозну активність / М.В. Вовк, В.О. Чорноус, Л.Д. Тодоріко, А.М. Грозав, І.В. Єременчук, А.О. Паламар, С.А. Демидовська; Заявник Інститут органічної хімії НАН України та Буковинський державний медичний університет. – заяв. - №u201113735; заявл. 22.11.2011; опубл. 25.06.2012; бюл. № 12.
37. Патент на корисну модель UA 70746, МПК C07D 213/00, C07D 233/00, C07D 235/00, A61K 31/395. 1-Арил-4-хлоро-5-(трифторометил)-1*H*-імідазоли, які виявляють протитуберкульозну активність / М.В. Вовк, В.О. Чорноус, Л.Д. Тодоріко, А.В. Бездудний, А.М. Грозав, І.В. Єременчук, С.А. Демидовська; Заявник Інститут органічної хімії НАН України та Буковинський державний медичний університет. – заяв.- № u 201114248; заявл. 02.12.2011; Опубл. 25.06.2012; бюл. № 12.
38. Патент на корисну модель UA 70747, МПК C07D 337/00, C07D 231/00, C07D 233/00, A61K 31/395. Тіосемікарбазони 1,2-дизаміщених 4-хлороімідазол-5-карбальдегідів, які виявляють протитуберкульозну активність / М.В. Вовк, В.О. Чорноус, Л.Д. Тодоріко, А.М. Грозав, І.В. Єременчук, С.А. Демидовська; Заявник Інститут органічної хімії НАН України та Буковинський державний медичний університет. – заяв. - №u201114250; заявл. 02.12.2011; опубл. 25.06.2012; бюл. № 12.
39. Патент на корисну модель UA 92645, МПК C07D 233/54, C07D 277/20, A61K 31/395, A61K 31/425. 5-[(4-Хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)метилен]-2-тіоксо-1,3-тіазолідин-4-они, які виявляють гіпоглікемічну активність. / М.В. Вовк, О.К. Ярош, О.М. Денисенко, Р.В. Родік, В.О. Чорноус, А.М.

- Грозав, В.І. Кальченко; Заявник Інститут органічної хімії НАН України. – заяв. – №u201403304; заявл. 01.04.2014; опубл. 26.08.2014; бюл. № 16.
40. Патент на корисну модель UA 92646, МПК C07D 233/54, C07D 233/72, A61K 31/395, A61K 31/425. 1-Ацетил-5-[(4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)метилен]-2-тіоксоімідазолідин-4-они, які виявляють гіпоглікемічну активність / М.В. Вовк, О.К. Ярош, О.М. Денисенко, Р.В. Родік, В.О. Черноус, А.М. Грозав, В.І. Кальченко; Заявник Інститут органічної хімії НАН України. – заяв. - №u201403305; заявл. 01.04.2014; опубл. 26.08.2014; бюл. № 16.
41. Патент на корисну модель UA 92647, МПК C07D 233/54, C07D 277/20, A61K 31/395, A61K 31/425. ({5-[(4-оксо-2-тіоксо-1,3-тіазолідин-5-ілден)метил]-1*H*-імідазол-4-іл}тіо)оцтові кислоти, які виявляють гіпоглікемічну активність / М.В. Вовк, О.К. Ярош, О.М. Денисенко, Р.В. Родік, В.О. Черноус, А.М. Грозав, А.О. Паламар, В.І. Кальченко; Заявник Інститут органічної хімії НАН України. – заяв. - №u201403306; заявл. 01.04.2014; опубл. 26.08.2014; бюл. № 16.
42. Патент на корисну модель UA 105424, МПК C07D 233/54, C07D 277/20, A61K 31/395, A61K 31/425. 5-[(1-Арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)метил]-1,3-тіазолідин-2,4-діони, які виявляють гіпоглікемічну активність / М.В. Вовк, В.О. Черноус, О.Я. Мельник, О.М. Денисенко, Р.В. Родік, О.К. Ярош; Заявник Інститут органічної хімії НАН України; - заяв. №u201506223; заяв. 24.06.2015; опубл. 25.03.2016; бюл. №6.
43. Патент на корисну модель UA 105425, МПК C07D 233/54, C07D 277/20, A61K 31/395, A61K 31/425. 5-[(1-Арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)метилен]-1,3-тіазолідин-2,4-діони, які виявляють гіпоглікемічну активність / М.В. Вовк, В.О. Черноус, О.Я. Мельник, О.М. Денисенко, Р.В. Родік, О.К. Ярош; Заявник Інститут органічної хімії НАН України; - заяв. №u201506224; заяв. 24.06.2015; опубл. 25.03.2016; бюл. №6.

Статті у інших виданнях України

44. Гіпоглікемічна активність нових галогеновмісних імідазолілметилен-2-тіо-1,3-тіазолідин-4-онів (глітазонів) (огляд літератури та власних досліджень) / О.К. Ярош, М.В. Вовк, Р.В. Родік, О.О. Ярош, В.І. Кальченко, В.О. Черноус // “Журнал НАМН України”, 2015, т. 21, № 1. — С. 12-20.
45. Оптимізація стандартного режиму хіміотерапії при лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз легень / Л.Д. Тодоріко, І.В. Єременчук, В.О. Черноус, А.М. Грозав, Н.М. Корпан, С.А. Демидовська // Укр. пульмун. журн. – 2012. – №1. – С. 8-12.
46. Синтез та бактерицидна дія гідразонів та (тіо)семикарбазонів 1-арил-4-хлоро-5-формілімідазолу / В.О. Черноус, А.М. Грозав, І.П. Бурденюк, М.В. Вовк // Фармац. журн. – 2010. – № 1. – С. 53-56.
47. Синтез і протитуберкульозна активність [1-імідазол-5-іл]метилізонікотиногідразидів / А.М. Грозав, В.О. Черноус, А.О. Паламар, С.А. Демидовська, М.В. Вовк // Фарм. журнал. – 2012. – № 6. – С. 61-67.

48. [5-(3-оксо-1-пропеніл)-1*H*-імідазол-4-іл]тіооцтові кислоти. Синтез, антиоксидантна та антимікробна активність / В.О. Черноус, А.О. Паламар, І.М. Яремій, М.В. Вовк // Вісник фармації. – 2013. – 2(74). – С. 30-33.
49. Дослідження антиоксидантної активності похідних імідазол-4-тіооцтової кислоти в експериментах *in vitro* / А.О. Паламар, І.М. Яремій, В.О. Черноус, М.В. Вовк // Укр. мед. альманах. – 2013. – Т.16, №4. – С. 33-35.
50. Синтез і оцінювання антиоксидантної, протимікробної та протигрибкової дії [(5-гідроксиметил-1*H*-імідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот / В.О. Черноус, А.О. Паламар, І.М. Яремій, Н.Д. Яковичук, М.В. Вовк // Запорозький медичинський журнал. – 2014. – №2 (83). – С.103-107.
51. Synthesis and evaluation of the antioxidant activity of {[1-aryl-4-chloro-1*H*-imidazole-5-yl)methyl]thio}alkane carboxylic acids / А.М. Grozav, А.О. Palamar, V.O. Chornous, I.M. Yaremiy, M.V. Vovk // Вісник фармації. – 2014. – № 4(80). – С. 8-13.
52. Синтез і дослідження антиоксидантної дії [(1-арил-5-форміл-1*H*-імідазол-4-іл)тіо] пропанових кислот / А.О. Паламар, А.М. Грозав, В.О. Черноус, І.М. Яремій, М.В. Вовк // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2014. – № 3(16). – С. 22-26.
53. Синтез та дослідження антиоксидантних властивостей ({5-[(алкіл(арил)аміно)метил]-1-арил-1*H*-імідазол-4-іл}тіо)оцтових кислот / В.О. Черноус, А.О. Паламар, А.М. Грозав, І.М. Яремій, М.В. Вовк // Український біофармацевтичний журнал. – 2015. – №2. – С. 79-84.
54. Вивчення впливу [(1-феніл-5-форміл-1*H*-імідазол-4-іл)тіо]оцтової кислоти на стан оксидантно-антиоксидантної системи крові щурів за умов інтоксикації тетрахлоретаном / А.О. Паламар, І.М. Яремій, В.О. Черноус, А.М. Грозав, М.В. Вовк // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика. – 2016. – Вип. №6. – С. 383-390.

Тези доповідей на міжнародних і вітчизняних наукових конференціях

55. Черноус В.А. Новый способ получения 1-замещенных-4-хлор-5-формилимидазолов / В.А. Черноус, А.Н. Грозав, М.В. Вовк // Материалы I Международной конференции “Новые направления в химии гетероциклических соединений”. – Кисловодск, 3-8 мая. – 2009. – С. 476.
56. Synthesis and bactericidal action of hydrazones and (thio)semicarbazones of 1-aryl-4-chloro-5-formylimidazoles / А.М. Grozav, V.O. Chornous, P.V. Prisyazhnyuk, M.V. Vovk // Abstracts of V International conference chemistry of nitrogen containing heterocycles. – Kharkiv, 5-9 жовтня. – 2009. – Р. 52.
57. Синтез 1-алкіл(арил)-2,4-дихлоро-5-формілімідазолів / В.О. Черноус, А.М. Грозав, К.Г. Тащук, М.В. Вовк. // Тези доповідей IV Української конференції “Домбровські хімічні читання 2010”. – Львів, 17-20 травня. – 2010. – С. 135.
58. Особливості хімічної поведінки 1-алкіл(арил)-2,4-дихлороімідазол-5-карбальдегідів в реакціях нуклеофільного заміщення / В.О. Черноус, А.М. Грозав, П.В. Присяжнюк, М.В. Вовк // Тези доповідей IV Української

- конференції “Домбровські хімічні читання 2010“. – Львів, 17-20 травня. – 2010. – С. 136.
59. Черноус В.О. Нові функціональні похідні імідазолу / В.О. Черноус, А.М. Грозав, М.В. Вовк // Тези доповідей ХХІІ Української конференції з органічної хімії. – Ужгород, 20-25 вересня. – 2010. – С. 280.
60. Черноус В.А. Синтез 1,2-диарил-4-хлор-5-формілімідазолов / В.А. Черноус, А.Н. Грозав, М.В. Вовк // Матеріали ІІ Международной конференции “Новые направления в химии гетероциклических соединений”. – Железноводск, 25-30 апреля. – 2011. – С. 261.
61. Дослідження антиоксидантної активності нових похідних імідазолу / Черноус В.О., Паламар А.О., Яремій І.М., Тащук К.Г. // Матеріали 4-ї науково-практичної конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів». – Тернопіль, 29-30 вересня. – 2011. – С. 218–219.
62. Грозав А.М. Синтез і властивості 4-хлоро-5-формілімідазолів та їх похідних / А.М. Грозав, В.О. Черноус, М.В. Вовк. // Тези доповідей V Української конференції “Домбровські хімічні читання 2012“. – Ніжин, 26-28 вересня. – 2012. – С. 66.
63. [(1-Арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]оцтові кислоти, їх синтез та дослідження антиоксидантної активності / В.О. Черноус, А.О. Паламар, І.М. Яремій, М.В. Вовк // Матеріали ІІІ Всеукраїнської наук.-практ. конф. “Хімія природних сполук”. – Тернопіль, 30-31 жовтня. – 2012 року. – С. 173-174.
64. Chornous V.O. Synthesis of 5-functionalized 2-amino-4-chloroimidazoles / V.O. Chornous, A.M. Grozav, M.V. Vovk // Book of Abstracts VI International conference “Chemistry of nitrogen containing heterocycles”. – Kharkov, 12-16 november. – 2012. – P. 168.
65. Мельник О. Я. Синтез та протимікробна активність нових похідних 5-(4-хлоро-1-арил-1*H*-імідазол-5-іл)-1-феніл-3-арил-1*H*-піразолу / О.Я. Мельник, В.О. Черноус, М.В. Вовк // Тези ХХІІІ Української конференції з органічної хімії. – Чернівці, 16-20 вересня. – 2013. – С. 117.
66. Черноус В.О. Нова стратегія синтезу 5-карбофункціоналізованих галогеноімідазолів та їх використання в дизайні біоактивних сполук / В.О. Черноус, М.В. Вовк // Матеріали ХХІІІ Української конференції з органічної хімії. – Чернівці, 16-20 вересня. – 2013. – С. 47.
67. Особливості хімічної поведінки 4-хлоро-5-хлорометилімідазолів в реакціях нуклеофільного заміщення / А.М. Грозав, В.О. Черноус, П.В. Присяжнюк, М.В. Вовк // Матеріали ХХІІІ Української конференції з органічної хімії. – Чернівці, 16-20 вересня. – 2013. – С. 44.
68. Синтез [5-(3-оксо-1-пропеніл)-1*H*-імідазол-4-іл]тіооцтових кислот та вивчення їх антиоксидантної активності / В.О. Черноус, А.О. Паламар, І.М. Яремій, А.М. Грозав, М.В. Вовк // Materialy X mezinardni vedecko-prakticka conference «Veda a vznik – 2013/2014. Dil 28. Lekarstvi». – P. 58–60.

69. Мельник О.Я. Синтез нових похідних імідазолу із 3,4-дигідро-2*H*-пірольним фрагментом / О.Я. Мельник, В.О. Черноус, М.В. Вовк / Тези науково-практичної конференції, присвяченої 75-річчю Тернопільського національного педагогічного університету імені Володимира Гнатюка та хіміко-біологічного факультету “Концепція сталого розвитку та її реалізація в освіті”. – м. Тернопіль, 16-18 квітня. – 2015. – С. 122-123.
70. Взаємодія 5-(2-нітровініл)-4-хлор-1*H*-імідазолів з нестабілізованими азометилінідами / В.О. Черноус, О.Я. Мельник, Д.О. Мельник, М.В. Вовк / Матеріали VI Всеукраїнської наукової конференції «Домбровські наукові читання - 2015». – Чернівці, 22-25 вересня. – 2015. – С-52.
71. Мельник О.Я. Взаємодія 5-(2-нітроалкеніл)-4-хлоро-1*H*-імідазолів з 5-метил-2,4-дигідро-3*H*-піразол-3-оном / О.Я. Мельник, В.О. Черноус, М.В. Вовк // Матеріали VI Всеукраїнської наукової конференції «Домбровські наукові читання - 2015». – Чернівці, 22-25 вересня. – 2015. – С-77.
72. Черноус В.О. Біологічний потенціал 5-карбофункціоналізованих імідазолів / В.О. Черноус, А.М. Грозав, М.В. Вовк // Матеріали VI Української конференції «Домбровські хімічні читання-2015». – Чернівці, 22-25 вересня. – 2015. – С. Д. 11.
73. Грозав А.М. Реакція купрокаталітичного циклоприєднання в синтезі 4-заміщених 1-(імідазол-5-ілметил)-1,2,3-триазолів / А.М. Грозав, В.О. Черноус, М.В. Вовк // Матеріали VI Української конференції «Домбровські хімічні читання-2015». – Чернівці, 22-25 вересня. – 2015. – С. 11.
74. Synthesis of (1-aryl-4-chloro-1*H*-imidazole-5-yl)acetic acids / O. Melnyk, D. Melnyk, V. Chornous, N. Melnychenko, M. Vovk / Abstract of VII International Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles. – Kharkov, 9-13 November. –2015. – P-67.
75. Черноус В.О. 4-Хлоро-5-карбофункціоналізовані імідазоли: синтез та молекулярний дизайн біоактивних систем // В.О. Черноус А.М. Грозав М.В. Вовк // Матеріали XXIV Української конференції з органічної хімії. –Полтава, 18-23 вересня. – 2016. – С. 13
76. 5-Азидометил-4-хлоро-5-1*H*-імідазоли в синтезі 4-функціоналізованих 1-(імідазол-5-ілметил)1,2,3-триазолів / А.М. Грозав, В.О. Черноус, В.І. Дорохов, М.В. Вовк // Матеріали XXIV Української конференції з органічної хімії. – Полтава, 18-23 вересня. –2016. – С. 106.
77. Синтез, піролідино- та триазолоанелвання 2-(5-імідазоліл)заміщених 3-нітрохроменів / О.Я. Мельник, Д.О. Мельник, В.О. Черноус, М.В. Вовк // Української конференції з органічної хімії. – Полтава, 18-23 вересня. – 2016. – С. 238.
78. Мельник О.Я. Синтез та гіпоглікемічна активність нових гібридних імідазол-тіазолідинових структур / О.Я. Мельник, В.О. Черноус, М.В. Вовк // Матеріали XXIV Української конференції з органічної хімії. – Полтава, 18-23 вересня. –2016. – С. 295.
79. Синтез та біологічна активність [(імідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот та їх похідних / А.О. Паламар, В.О. Черноус, А.М. Грозав, М.В. Вовк //

Матеріали VII Української конференції «Домбровські хімічні читання-2017». – Яремче, 12-15 вересня. – 2017. – С. Д. 14.

80. 4-(4-Хлоро-5-імідазоліл)заміщенні 2-аміно-4*H*-хромен-3-карбонітрили: синтез та протимікробна активність / О.Я. Мельник, В.О. Черноус, А.М. Грозав, М.В. Вовк // Матеріали VII Української конференції «Домбровські хімічні читання-2017». – Яремче, 12-15 вересня. – 2017. – С. 28.
81. Черноус В.О. 5-Хлорометил-1-(2-галогенарил)імідазоли в синтезі імідазо[5,1-*c*][1,4]бензотіазинів та імідазо[1,5-*a*][1,4]хіноксалінів / В.О. Черноус, А.М. Грозав, М.В. Вовк // Матеріали VII Української конференції «Домбровські хімічні читання-2017». – Яремче, 12-15 вересня. – 2017. – С. 46.

Зміст

Анотація.....	2
Зміст	22
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	26
ВСТУП.....	28
Розділ 1. Хімія 5-формілімідазолів (літературний огляд).....	36
1.1. Методи синтезу 5-формілімідазолів	36
1.1.1. Окиснення 5-гідроксиметилімідазолів	37
1.1.2. [3+2]-Циклоконденсація амідинів та імідатів з похідними акролеїну та їх аналогами	42
1.1.4. Взаємодія похідних гліцину та імідазолідонів із реагентом Вільсмайєра-Хаака.....	47
1.1.5. Введення альдегідної групи в положення 5 імідазольного циклу	49
1.2. Хімічні властивості 5-формілімідазолів	54
1.2.1. Реакції окиснення та відновлення	54
1.2.2. Реакції з NH-нуклеофілами.....	56
1.2.3. Конденсації з метиленактивними сполуками	59
1.2.4. Реакції із фосфорорганічними сполуками.....	61
1.2.5. Перетворення за участю металоорганічних сполук	63
Розділ 2. Синтез базових 5-форміл-4-хлоро-1 <i>H</i> -імідазолів.....	66
2.1. Синтез 1-алкіл(арил)-5-форміл-4-хлоро-1 <i>H</i> -імідазолів	66
2.2. Синтез 1-метил(арил)-2-арил-5-форміл-4-хлоро-1 <i>H</i> -імідазолів	72

2.3. Синтез 1-арил-2,4-дихлоро-5-форміл-1 <i>H</i> -імідазолів та їх 2-функціоналізованих похідних	78
Розділ 3. Структурна модифікація положення 5. Синтез біоперспективних типів 4-хлоро-5-карбофункціоналізованих імідазолів	
3.1. 4-Хлоро-5-хлорометил-1 <i>H</i> -імідазоли - ключові реагенти для одержання 5-метилфункціоналізованих похідних	94
3.1.1. Синтез 1-арил-5-гідрокси(галогено)метил-4-хлоро-1 <i>H</i> -імідазолів	94
3.1.2. Модифікація 4-хлоро-5-хлорометил-1 <i>H</i> -імідазолів з N-, P-та S-нуклеофільними реагентами. Синтез нових типів 1,2,3-триазолометил- та сульфанілметилімідазолів	100
3.1.3. 5-Метилфункціоналізовані 4-хлороімідазоли у синтезі конденсованих імідазоловмісних систем	110
3.2. Синтез і перетворення 4-хлоро-1 <i>H</i> -імідазол-5-карбонових кислот та їх похідних	113
3.3. Модифікація альдегідної групи 5-форміл-4-хлоро-1 <i>H</i> -імідазолів з NH-нуклеофільними реагентами	131
3.3.1. Синтез гідразонів та тіосемикарбазонів 5-форміл-4-хлоро-1 <i>H</i> -імідазолів	131
3.3.2. Тіосемикарбазони 4-хлоро-1 <i>H</i> -імідазол-5-карбальдегідів у синтезі імідазоловмісних гібридних структур	139
3.4. 5-Алкенілфункціоналізовані 4-хлоро-1 <i>H</i> -імідазоли	146
3.4.1. Синтез та взаємодія 5-(2-нітроалкеніл)-4-хлоро-1 <i>H</i> -імідазолів з S- та N-нуклеофілами	147
3.4.2. Реакція 5-(2-нітроалкеніл)-4-хлоро-1 <i>H</i> -імідазолів із метилпіразолін-5-оном	155

3.4.3. [3+2]-Циклоприєднання нестабілізованих азометинілідів до 5-(2-нітроетеніл)-4-хлоро-1 <i>H</i> -імідазолів. Синтез імідазоловмісних піролідинів та піролізинів	161
3.4.4. Гетерофункціоналізація 4-хлоро-5-імідазолільного циклу 2-(3-нітро)хроменільними ядрами.....	173
3.4.5. Синтез та перетворення 3-(4-хлоро-1 <i>H</i> -імідазол-5-іл)-1-арил-2-пропен-1-онів	180
3.4.6. Синтез 4-(4-хлоро-5-імідазоліл)заміщених 2-аміно-4 <i>H</i> -хромен-3-карбонітрилів	196
3.4.7. Синтез 5-[(4-хлоро-1 <i>H</i> -імідазоліл-5-іл)метилен]-1,3-(імідазо)тіазолідин-2,4-(тіон)діонів та їх гідрованих аналогів	200
3.4.8. Синтез (4-хлоро-1 <i>H</i> -імідазоліл-5-іл)оцтових кислот	208
Розділ 4. 4-S-функціоналізовані 5-формілімідазоли та їх похідні... 211	
4.1. (5-Формілімідазол-4-іл)тіооцтові кислоти: синтез та модифікація альдегідної групи	212
4.2. Синтез та перетворення 1-арил-5-формілімідазол-4-сульфохлоридів	237
Розділ 5. Біологічна активність синтезованих 5-карбофункціоналізованих імідазолів..... 243	
5.1. Аналіз біологічної дії похідних 5-формілімідазолів (літературна довідка).....	243
5.1.1. Антигіпертензивна активність.....	243
5.1.2. Противірусна активність	245
5.1.3. Протипухлинна активність	247
5.1.4. Протимікробна, протитуберкульозна та протипаразитна дія	248
5.1.5. Психотропні властивості.....	249

	25
5.1.6. Гіпоглікемічний ефект.....	250
5.1.7. Біоактивні аналоги природних сполук	251
5.2. Дослідження протимікробної активності 5-карбофункціоналізованих похідних імідазолу	253
5.3. Пошук сполук з протитуберкульозною активністю в ряду 5-карбофункціоналізованих імідазолів	264
5.4. Протипухлинна активність 5-карбофункціоналізованих 4-хлоро-1 <i>H</i> -імідазолів	269
5.5. Антиоксидантна дія 5-карбофункціоналізованих імідазол-4-ілітіоалканкарбонових кислот	270
5.6. Дослідження гіпоглікемічної дії імідазоловмісних аналогів піоглітазону	289
Розділ 6. Експериментальна частина	298
6.1. Експериментальна частина до розділу 2	300
6.2. Експериментальна частина до розділу 3	305
6.3. Експериментальна частина до розділу 4	355
6.4. Експериментальна частина до розділу 5	371
Висновки.....	380

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 – дізабіциклооктан
КССВ – константа спін-спінової взаємодії
МБсК – мінімальна бактеріостатична концентрація
МБцК – мінімальна бактерицидна концентрація
МФсК – мінімальна фунгістатична концентрація
МФцК – мінімальна фунгіцидна концентрація
КУО – кількість умовних одиниць
м.ч. – мільйонні частки
РСА – рентгеноструктурний аналіз

$T_{\text{топл}}$ – температура топлення
ТГФ – тетрагідрофуран
ДМСО – диметилсульфоксид
ТМС – тетраметилсилан
TsMIC - 4-толуолсульфонілметилізоціанід
NCS - N-хлоросукцинімід
NBS - N-бромосукцинімід
NIS - N-йодосукцинімід
ТФК - трифтороцтова кислота
BOM - бутилоксиметил
SEM - триметилсілілетоксиметил
DMS - диметилсульфід
АІБН - азобісізобутиронітрил
ДМАП - 4-N,N-диметиламінопіридин
DNS -N,N-диметиламіноссульфонамід
LDA - літійдізопропіламід

ВСТУП

Актуальність теми. Імідазол належить до одного з найбільш важливих типів нітрогеновмісних гетероциклів. Наявність в його ядрі двох відмінних за властивостями атомів нітрогену є одним із головних факторів широкого діапазону хімічних та біологічних властивостей цього класу сполук. У порівнянні з іншими представниками азолів, імідазольний цикл, амфотерний за своєю природою, органічно розподіляється у компартментах живих клітин. Саме тому його ациклічні та конденсовані похідні є важливими компонентами багатьох ключових біохімічних процесів (біосинтез гістидину, гістаміну, вітаміну В₁₂). Висока біодоступність похідних імідазолу, а також їх поширеність в живих організмах є вагомим аргументом використання імідазольної платформи для конструювання біоактивних сполук. Серед відомих лікарських засобів, які включено до сучасних схем лікування, слід відзначити антигіпертензивні препарати (дибазол, лозартан), адреноміметики (клонідин, нафазолін) та холіноміметики (пілокарпін), групу антимікотичних препаратів (клотримазол, кетоконазол) тощо. Досягнення в галузі органічної та медичної хімії імідазолу за останні десятиліття підтверджують перспективність пошуку в ряду похідних імідазолу сполук з іншими типами активностей, зокрема, протипухлинною, протитуберкульозною, протівірусною та антидепресантною.

Важливим етапом у раціональному дизайні сучасних лікарських засобів є синтез ключових структур - похідних імідазолу, які містять ефективні для модифікації функціональні угруповання та фармакофорні фрагменти, що посилюють їх біологічну дію. Особлива роль у цій стратегії відводиться карбофункціоналізованим похідним імідазолу з атомом хлору в ядрі, який посилює потенціал багатьох фармацевтичних субстанцій гетероциклічного ряду внаслідок зміни об'ємних та конформаційних параметрів молекули і підвищення їх проникності через біологічні мембрани. Доступність таких об'єктів, а також вивчення їх хімічної поведінки у

різноманітних реакціях є зручним шляхом отримання споріднених рядів хімічних сполук для з'ясування залежності „структура-активність”.

Саме тому створення елегантних синтетичних підходів до нових 5-карбофункціоналізованих 4-хлороімідазолів, як базових об'єктів для їх подальшої структурної модифікації та біомедичних досліджень, є науково обгрунтованою та актуальною проблемою сучасної органічної хімії.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є частиною планових науково-дослідних робіт кафедри медичної та фармацевтичної хімії ВДНЗУ БДМУ: „Синтез функціоналізованих азолів як базових систем для спрямованого пошуку фармакологічно активних сполук”, № державної реєстрації 0110U003080 (2010-2014 рр.) та «Молекулярний дизайн біоактивних систем на основі функціоналізованих азолів», № державної реєстрації 0115U002770 (2015-2019 рр.).

Мета і завдання дослідження. Метою дисертаційного дослідження є розробка методології синтезу нових хемотипів 5-карбофункціоналізованих 4-хлоро-1*H*-імідазолів, їх спрямована структурна модифікація для конструювання біоактивних речовин.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

- Запропонувати препаративно зручні методи синтезу 1-алкіл(арил)-5-форміл 4-хлоро-1*H*-імідазолів;
- Синтезувати та дослідити хімічну поведінку 5-хлорометилімідазолів як зручних алкілюючих реагентів низки N, P та S-нуклеофілів для отримання нових типів 5-метилфункціоналізованих імідазолів та бігетероциклічних імідазоловмісних сполук;
- Опробувати синтетичний потенціал альдегідної групи 5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів у реакціях із NH-нуклеофілами для одержання потенційних біологічно активних сполук;

- Запропонувати препаративно зручні способи окиснення 5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів для отримання 4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбонових кислот та їх похідних.
- Розробити синтетичні підходи до 5-алкенілзаміщених 4-хлоро-1*H*-імідазолів та дослідити закономірності їх поведінки в реакціях циклоприєднання та циклоконденсації;
- Знайти умови селективної функціоналізації положення 2 5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів при взаємодії із N-, O- та S-нуклеофільними реагентами;
- Вивчити можливість 4-S-функціоналізації 5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів і розробити методи синтезу раніше невідомих (5-формілімідазол-4-іл)тіокарбонових кислот, 5-формілімідазол-4-сульфонілхлоридів та їх похідних;
- Використовуючи методи комп'ютерного скринінгу, дослідити можливі типи біологічної активності 5-карбофункціоналізованих 4-хлоро-1*H*-імідазолів та здійснити спрямований синтез потенційних біоактивних сполук;
- Вивчити біологічну активність структурно-модифікованих похідних імідазолу та встановити закономірності, які пов'язують їх фармакологічну дію із природою функціональних угруповань.

Об'єкт дослідження: методи синтезу, фізико-хімічні та біологічні властивості 5-карбофункціоналізованих 4-хлоро-1*H*-імідазолів.

Предмет дослідження: 5-карбофункціоналізовані 4-хлоро-1*H*-імідазоли та їх структурно модифіковані лінійні та циклічні 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, а для окремих

речовин – РСА. Квантово-хімічні розрахунки виконувались за допомогою програмної оболонки Gaussian 09. Віртуальний скринінг сполук проводився з використанням програмного пакету "PASS-online" та "OSIRIS Property Explorer", статистичних методів обробки експериментальних даних та бібліосемантичного методу. Визначення протитуберкульозної активності сполук проводили методом пропорцій (Канетті) на штаммах МБТ, взятих від 10-ти вперше діагностованих хворих на туберкульоз легень. Антимікробну активність речовин вивчали на тест-культурах мікроорганізмів з використанням одноразових полістиролових планшетів методом розведень, а для деяких типів сполук – методом дифузії в агарі. Антиоксидантну активність *in vitro* визначали за величиною інгібування швидкості Fe^{2+} -аскорбат-залежного вільнорадикального окиснення ендогенних ліпідів печінки щурів. Антиоксидантну активність в системі *in vivo* досліджували на 24 білих нелінійних щурах-самцях на загальновідомій моделі тетрахлорометанового гепатиту. Гіпоглікемічну активність синтезованих сполук вивчали на білих безпородних мишах обох статей масою 20-30 г. Дослідження гострої токсичності проведено на 34 білих безпородних лабораторних щурах, середньою масою 160-180 г.

Наукова новизна одержаних результатів.

Створено препаративно зручні методи синтезу 2-незаміщених, 2-арил та 2-хлоро-5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів які включають взаємодію відповідно N-алкіл(арил)гліцинамідів, N-ароїл-N-алкіл(арил)гліцинамідів та імідазолідин-2,4-діонів із реагентом Вільсмейєра-Хаака.

Виявлені закономірності введення в положення 2 імідазольного циклу 2,4-дихлоро-5-формілімідазолів N-, O- та S- нуклеофільних реагентів, які лягли в основу препаративного синтезу відповідних 2-функціоналізованих 5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів.

Показано, що окиснювальне бромовання 5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів призводить до бромангідридів 2-бromo-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-

карбонових кислот - зручних синтез-блоків для їх подальшої структурної модифікації.

Встановлено, що 2-аміно-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбонові кислоти схильні до спонтанного декарбоксілювання з утворенням 2-аміно-4-хлоро-1*H*-імідазолів, які використані в синтезі біоактивних 2-уреїдо-4-хлоро-1*H*-імідазолів.

Здійснено синтез високореакційноздатних 4-хлоро-5-хлорометил-1*H*-імідазолів - базових субстратів для отримання 4-хлоро-5-метилфункціоналізованих імідазолів. Розроблено оригінальний підхід до побудови нових імідазо[1,5-*a*]хіноксалінів та імідазо[5,1-*c*][1,4]бензотіазинів за рахунок внутрішньомолекулярного N(S)-арилування 1-(2-галогеноарил)-4-хлоро-5-хлорометил-1*H*-імідазолів.

На основі 5-гідроксиметил-4-хлороімідазолів, 4-хлоро-5-форміл-імідазолів та 4-хлороімідазол-5-карбонових кислот розроблено методи синтезу нових типів 4-хлороімідазолів з фторометильним, дифторометильним та трифторометильним фрагментом у положенні 5 імідазольного ядра.

Запропоновано загальний метод 5-алкенілфункціоналізації 4-хлоро-1*H*-імідазолів, який ґрунтується на конденсації 5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів із широким колом метиленактивних сполук. Показано, що високоелектрофільні 5-(2-нітровініл- та 5-(2-кетовініл)-4-хлоро-1*H*-імідазоли є ефективними диполярофілами у реакції [2+3]-циклоприєднання із нестабілізованими азометинілідами. На базі 5-алкенілзаміщених 4-хлоро-1*H*-імідазолів створено синтетичні підходи до низки біоактивних гібридних структур із 4-хлоро-1*H*-імідазольним та піролідіновим, індоліл-піролізиновим, пірольним, хроменовим, піридиновим та хроменопірольним і хроменотриазольним циклами.

Встановлено, що нуклеофільне заміщення атома хлору в 5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолах при дії HS-нуклеофілів є продуктивним методом S-функціоналізації, який може бути застосований для синтезу відповідних (5-формілімідазол-4-іл)тіоалканкарбонових кислот, як важливих скафолдів

для конструювання нових типів похідних із вираженим комплексом біологічної дії. На основі 4-сульфанілбензилімідазол-5-карбальдегідів синтезовані нові біелектрофільні системи - 5-формілімідазол-4-сульфохлориди, які використані для одержання похідних невідомої раніше гетероциклічної системи - 2,5-дигідроімідазо[4,5-*e*][1,2,3]тіадіазин-1,1-діоксиду.

Практичне значення одержаних результатів полягає у створенні препаративно простих та зручних підходів до різнопланових типів 5-карбофункціоналізованих 4-хлоро-1*H*-імідазолів як базових структур для пошуку нових малотоксичних речовин із широким спектром біологічної дії. Оптимізовані методи синтезу низки біоактивних сполук, проведено оцінку їх дії та виявлено деякі закономірності зв'язку "структура-активність".

Серед низки 5-трифторометил-4-хлоро-1*H*-імідазолів, тіосемикарбазонів та ізонікотиноїлідразонів 4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбальдегідів знайдені сполуки із протитуберкульозною активністю, яка в 4 рази перевищує дію препарату "Ізоніазид".

Показано, що (5-формілімідазол-4-іл)тіооцтові кислоти та їх структурно модифіковані похідні в експериментах *in vitro* проявляють високу антиоксидантну активність. Знайдено сполуки, які активно пригнічують процеси вільнорадикального окиснення та відновлюють функціонування антиоксидантного захисту у щурів за умов токсичного гепатиту.

Виявлена бактерицидна дія 4-хлоро-5-(2-нітровініл)-, 5-ароїлвініл-імідазолів та синтезованих на їх основі похідних піролу та хромену, а також виражені гіпоглікемічні властивості 5-(4-хлоро-1*H*-імідазоліл)метилен-1,3-тіазолідин-2,4-діонів і продуктів їх екзоциклічного відновлення.

Особистий внесок здобувача є визначальним на всіх етапах досліджень і полягає у створенні наукового напрямку та постановці завдання, виборі об'єктів дослідження, плануванні експерименту, аналізі, інтерпретації та узагальненні отриманих експериментальних даних.

Автор виражає вдячність науковому консультанту д.х.н., проф. М.В. Вовку (ІОХ НАН України) за цінні поради та дискусії на етапах підготовки оригінальних наукових праць та оформлення дисертаційної роботи.

У виконанні синтетичної частини роботи брали участь к.х.н., доц. А.М. Грозав (БДМУ) (синтез 2,4-дихлоро-5-формілімідазолів та 2-заміщених 5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів, синтез імідазол-5-карбонових кислот, синтез 5-метилзаміщених імідазольних систем), к.х.н, ас. Мельник О.Я. (ІФНМУ) (синтез та структурна модифікація 5-алкілідензаміщених 4-хлоро-1*H*-імідазолів), к.фарм.н, ас. Паламар А.О. (БДМУ) (синтез (5-формілімідазол-4-іл)тіоалканкарбонових кислот та їх функціональних похідних). Синтез похідних 5-фторометилімідазолів здійснено у співпраці із к.х.н. А. В. Бездудним та к.х.н. Д. В. Клюковським (ІОХ НАН України), похідних 4-(5-імідазоліл)-1,2-дигідропіридинів, 4-хлоро-5-імідазолілоцтових кислот - спільно із пров. інж. Н. В. Мельниченко(ІОХ НАН України).

Квантово-хімічні розрахунки виконані у співпраці з к.х.н, с.н.с. О.М. Нестеренком (ІОХ НАН України) та к.х.н., доц. Д. О. Мельником (ІФНМУ). Детальне дослідження динамічних процесів методом ЯМР¹H спектроскопії проводились у співпраці із к.х.н., с.н.с. В. В. Пироженом та к.х.н., с.н.с. С. Ю. Суйковим (ІОХ НАН України). Рентгеноструктурний аналіз проведено у співпраці із к.х.н., с.н.с. Е. Б. Русановим (ІОХ НАН України). Дослідження протитуберкульозної активності синтезованих сполук виконано у співпраці з д.м.н., проф. Л. Д. Тодоріко та к.б.н., С.А. Демидовською (БДМУ). Вивчення протимікробної активності виконано у співпраці з к.м.н, ас. І. П. Бурденюком, к.м.н., доц. Н. Д. Яковичук (БДМУ), та д.м.н., проф. Р. В. Куциком (ІФНМУ). В дослідженні антиоксидантної активності синтезованих сполук взяли участь к.фарм.н, ас. Паламар А.О. та к.б.н., доц. Яремій І.М. (БДМУ).

Гіпоглікемічна активність досліджувалась у співпраці з пров. інж. О. М. Денисенко, к.х.н. Р. В. Родиком 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., проф. Л. М. Шереметою (ІФНМУ).

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертації були представлені на V-VII Міжнародних конференціях “ Chemistry of nitrogen containing heterocycles” (м. Харків, 2009, 2012, 2015 р.р.), Міжнародній конференції “Новые направления в химии гетероциклических соединений” (м. Кисловодськ, Росія, 2009 р.), II Міжнародній конференції “Новые направления в химии гетероциклических соединений” (м. Железноводськ, Росія, 2011 р.), XXII-XXIV Українських конференціях з органічної хімії (м. Ужгород, 2010 р., м. Чернівці, 2013 р., м. Полтава, 2016 р.), IV-VII Українських конференціях “Домбровські хімічні читання” (м. Львів, 2010 р., м. Ніжин, 2012 р., м. Чернівці, 2015 р., м. Яремче, 2017 р.), 4-й науково-практичній конференції з міжнародною участю «Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів» (м. Тернопіль, 2011р.), III Всеукраїнській науково-практичній конференції «Хімія природних сполук» (м. Тернопіль, 2012 р.), та на наукових конференціях професорсько-викладацького персоналу БДМУ (м. Чернівці, 2010-2016 р.).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 44 статті у фахових журналах, тези 27 доповідей на конференціях та отримано 12 патентів.

Структура і обсяг роботи. Дисертація складається із вступу, 6 розділів, висновків, списку літератури, що нараховує 477 джерел, містить 116 таблиць та 7 рисунків. В першому розділі узагальнено та систематизовано літературні дані, що стосуються методів одержання та хімічних властивостей 5-формілімідазолів. В другому розділі розглядається методологія синтезу 5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів. У третьому та четвертому розділах описані синтез та структурна модифікація 5-карбофункціоналізованих 4-хлоро-1*H*-імідазолів. У п'ятому розділі представлено результати вивчення біологічної активності синтезованих сполук. У шостому розділі наведено методики експериментальних досліджень та результати фізико-хімічних характеристик синтезованих сполук. Загальний обсяг дисертації складає 434 сторінки.

Розділ 1.

Хімія 5-формілімідазолів (літературний огляд)

Імідазол та його похідні впродовж тривалого часу залишаються однією із найперспективніших гетероциклічних систем, задіяних у створенні нових типів лікарських препаратів. Слід зауважити, що така особливість імідазолу дає змогу кваліфікувати його як перспективний об'єкт для отримання лікарських засобів із широким спектром біологічної дії. Впродовж тривалого часу в медицині широко використовуються протигрибкові препарати групи імідазолу (Клотримазол, Метронідазол, Кетоназол), антитиреоїдний препарат Мерказоліл та спазмолітик Дибазол. За останні 20 років дослідження цієї групи препаратів було значно розширено. Особливу зацікавленість у дослідників викликають 5-карбофункціоналізовані імідазоли, серед яких є як вже впроваджені у медичну практику препарати (ефективний антигіпертензивний засіб Лозартан) так і такі, що знаходяться на стадії поглибленого дослідження.

В останні десятиріччя значно посилюється інтерес до поглибленого вивчення синтетичного потенціалу 5-формілімідазолів, як найбільш прийнятних і зручних молекулярних платформ для створення різноманітних 5-карбофункціоналізованих похідних.

Метою поданого огляду, який охоплює літературу за останні два десятиліття, став аналіз методів синтезу імідазольних систем, що містять в положенні 5 циклу альдегідну групу, та систематизація найбільш типових для них хімічних перетворень.

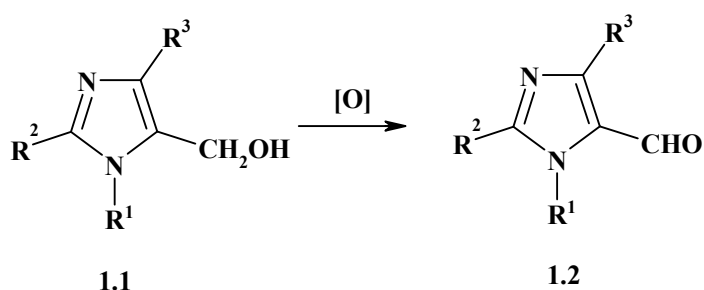
1.1. Методи синтезу 5-формілімідазолів

В імідазольному циклі, в силу неузгодженої дії "пірольного" та "піридинового" атома нітрогену, розподіл електронної густини є не настільки акцентованим, як у його найближчого структурного аналога - піразолу. Тому безпосереднє введення формільної групи в гетероциклічне ядро є менш ефективним. Як правило, більшість підходів до синтезу

5-формілімідазолів ґрунтуються на модифікації інших функцій положення 5 або ж на формуванні імідазольного циклу з систем, що вже містять альдегідну групу. Проте, з появою металоорганічних реагентів реакцій формілювання із використанням металоорганічних сполук, зацікавленість у безпосередньому введенні альдегідної групи в імідазольний цикл значно зросла.

1.1.1. Окиснення 5-гідроксиметилімідазолів

Найбільш поширеним і вивченим підходом до синтезу 5-формілімідазолів **1.2** є селективне окиснення відповідних 5-гідроксиметилімідазолів **1.1** у м'яких умовах за загальною схемою:



В залежності від типу замісників в імідазольному циклі були оптимізовані умови та обрано окисник для досягнення максимального виходу. Найефективнішим методом окиснення, який забезпечує вихід цільових альдегідів до 60-90%, виявилось використання як окисника активованого манган(IV)оксиду в киплячому діоксані [1-15], тетрагідрофурані [16], дихлорометані [17] або ацетоні [18-20]. До специфічних окисників слід віднести комплекс сульфур(VI)оксид-піридин, використання якого забезпечило отримання 5-формілімідазолів з виходами до 95% [21]. Цікаво, що спроба використати хемоселективний окисник - періодат Десса-Мартіна приводить до утворення цільових альдегідів з виходами тільки 28-30% [22].

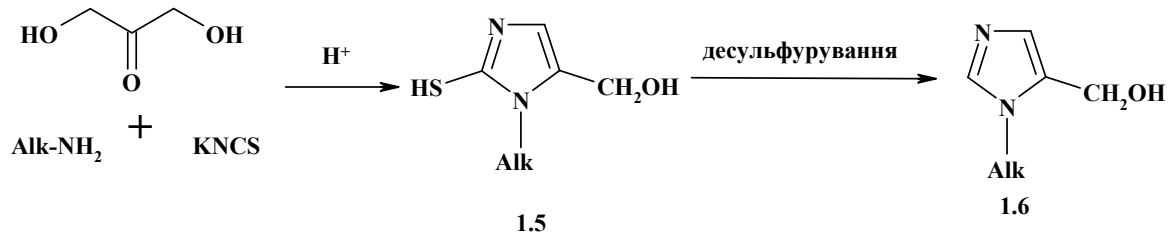
4,5-Дигідроксиметилімідазоли також можуть бути окиснені до відповідних диальдегідів. Разом з тим, стандартні підходи до їх отримання не завжди ефективні і у ряді випадків супроводжуються утворенням суміші диальдегіду, альдегідоспирту та альдегідокислоти. У роботі [23] описано

пошук оптимальних умов, які дозволили провести селективне окиснення дикарбінолів **1.3** до відповідних диальдегідів **1.4** з виходами до 85%.



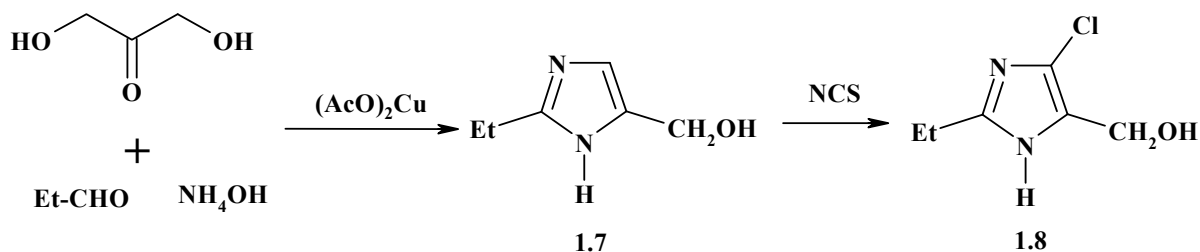
Важливим етапом такого методу синтезу імідазол-5-карбальдегідів є отримання проміжних імідазол-5-карбінолів. На сьогодні описано три основні підходи до їх синтезу: 1) трикомпонентна конденсація димеру 1,3-дигідроксиацетону з роданідом калію і первинними аліфатичними амінами або амоніаком; 2) гетероциклізація фруктози за наявності формальдегіду, амоніаку та основного карбонату міді (метод Дербі-Тотерса); 3) відновлення естерів імідазол-5-карбонових кислот.

Незважаючи на відносну складність отримання 1,3-дигідроксипропанону, перший тип реакцій добре зарекомендував себе в синтезі ряду біологічно активних імідазолвмісних сполук. В ролі амінокомпонент були використані первинні аліфатичні аміни [1, 2, 4, 9, 24] або заміщені бензилами [9, 21]. Їх нагрівання в полярних органічних розчинниках в умовах кислого каталізу приводить до 2-меркапто-5-гідроксиметилімідазолів з виходами 70-97%. Синтезовані 2-меркапто-5-гідроксиметилімідазоли **1.5** з високим виходом піддаються десульфуруванню до карбінолів **1.6** при дії нікеля Ренея [1], нітратної кислоти [2, 4] або пероксиду водню [9, 21].

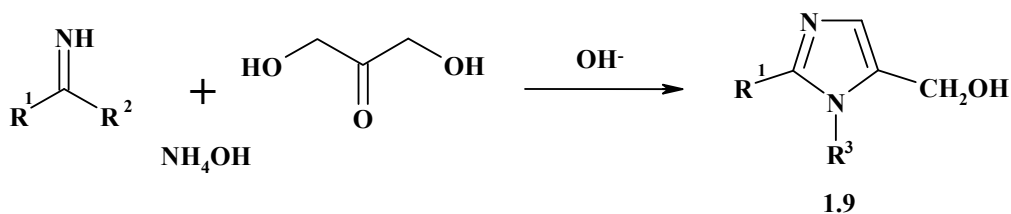


2-Етилімідазол-5-карбіноли **1.7** отримували конденсацією 1,3-дигідроксиацетону з пропіоновим альдегідом і насиченим розчином

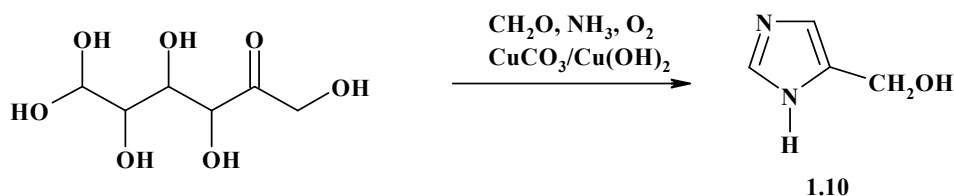
амоніаку за наявності купрум(II)ацетату [10], а відтак додатково модифікували до 4-хлоропохідної **1.8** N-хлорсукцинімідом.



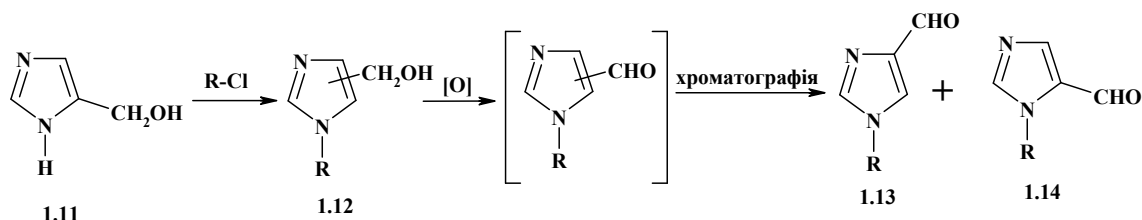
Для добування 2-гетерилімідазол-5-карбінолів **1.9** запропонована конденсація 1,3-дигідроксипропанону з амідинами [25, 26] які, в свою чергу, можуть бути легко отримані з відповідних нітрילів або їх попередників - імідатів [27] за наявності амоній гідроксиду з незначними виходами.



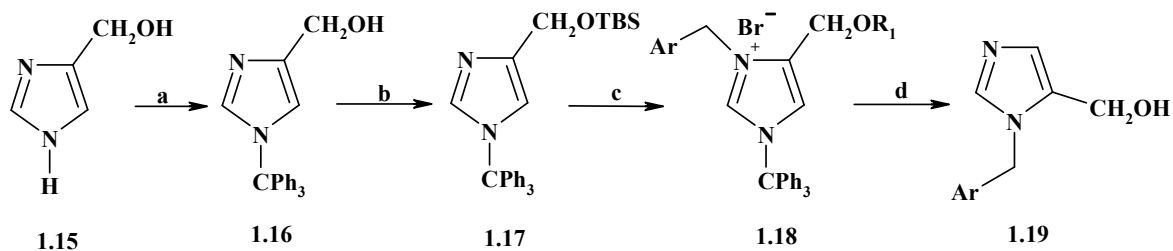
Наступний метод є досить зручним і доступним для синтезу 1-незаміщених 5-гідроксиметилімідазолів. Описаний Тоттером та Дарбі у "Organic Synthesis" [28], він передбачав циклоконденсацію фруктози за наявності формальдегиду, амоніаку, повітря як окисника та основного карбонату міді до цільових спиртів **1.10**, виходи яких становили 61-64%.



Спосіб є досить перспективним, зважаючи на доступність вихідних сполук, проте має суттєві обмеження у застосуванні, оскільки спроби отримати 1-заміщені імідазоли зазвичай приводять до утворення суміші 4- та 5-гідроксиметилімідазолів **1.12**, які тільки у вигляді відповідних альдегідів **1.13**, та **1.14** можуть бути розділені хроматографічно [8].

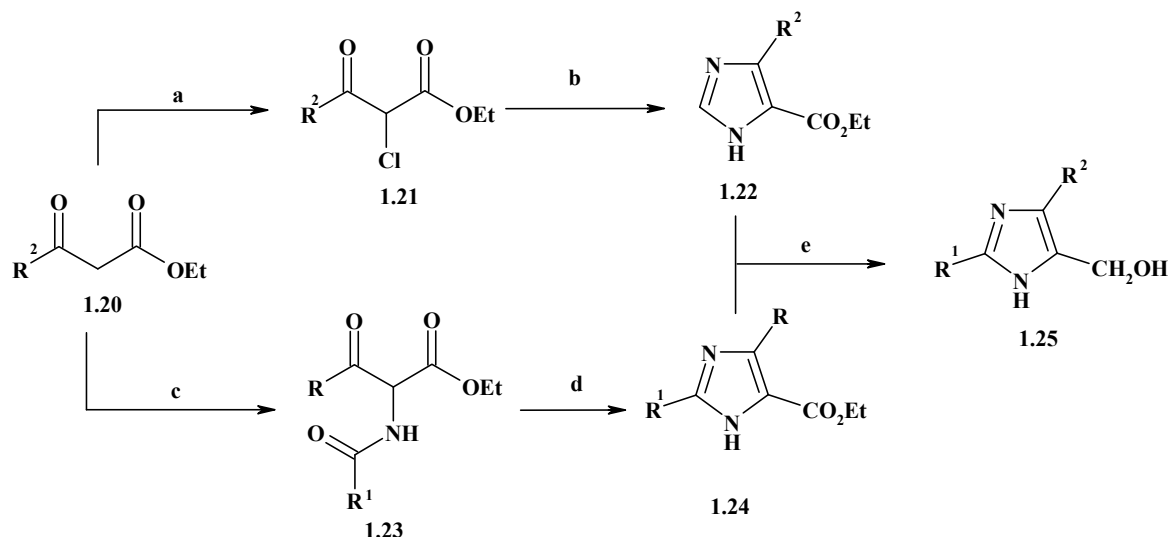


Вирішенню цієї проблеми присвячено серію робіт, у яких автори зробили спробу підвищення селективності алкілювання імідазольного циклу [6, 11, 12, 22]. Запропонована методика передбачає селективне введення тритильного захисту із утворенням 1-тритил-4-гідроксиметилімідазолу **1.16**, який в подальшому, після захисту гідроксильної групи піддавався алкілюванню заміщеними бензилбромідами з наступним зняттям тритильного фрагмента в трифтороцтовій кислоті або при кип'ятінні у метанолі з утворенням тільки сполук **1.19**.



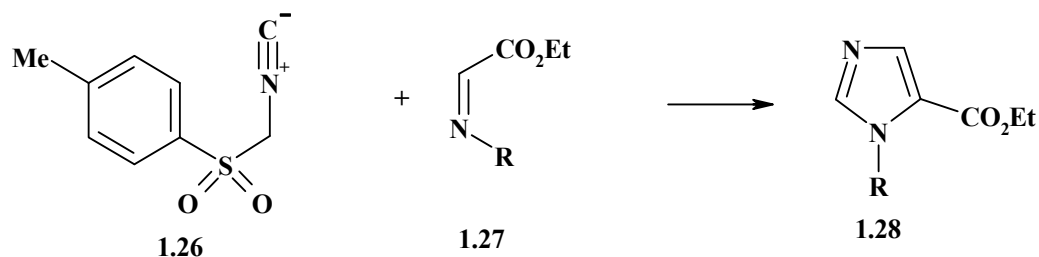
a) Ph_3CCl , Et_3N , ДМФА; b) TBSCl , DMAP , ДМФА; c) ArCH_2Br ; d) ТФК

Відновлення естерів імідазол-5-карбонових кислот **1.22**, та **1.24** літійалюмінійгідридом є одним із зручних варіантів отримання імідазол-5-карбінолів **1.25**. Вихідними сполуками для цієї цілі є доступні заміщені естери 3-оксoproпанових кислот **1.20**. Формування імідазольного циклу передбачає попереднє хлорування [18-20] або нітрузування [25] положення 2 з наступною гетероциклізацією отриманих сполук **1.21** та **1.23**.



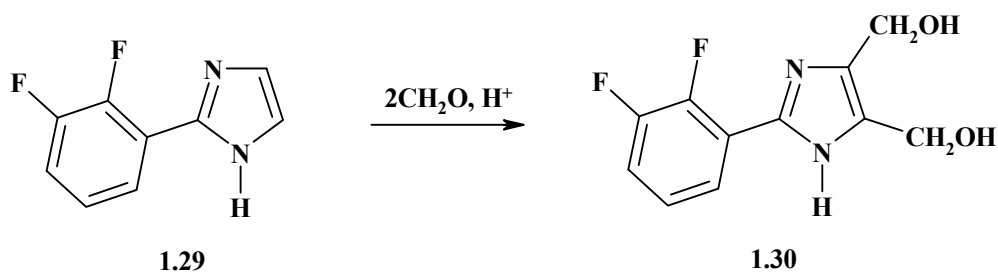
a) SO_2Cl_2 ; b) HCONH_2 ; c) NaNO_2 , AcOH , $[\text{H}]$, R^2COCl ; d) NH_4OH ; e) LiAlH_4
 $\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{Alk}, \text{Ar}$

Перспективним методом синтезу естерів незаміщених у положенні 2 імідазол-5-карбонових кислот **1.28** є [3+2] циклоконденсація імінів естерів гліцину **1.27** із TsMIC **1.26** [29-34].

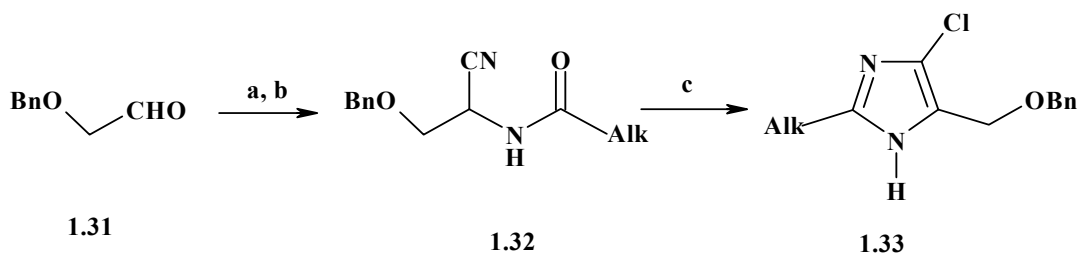


$\text{R} = \text{ArCH}(\text{Me})\text{NH}_2$

Одним із перших методів отримання імідазолкарбінолів є безпосереднє гідроксиметилування імідазольного циклу. Вказана реакція має низьку селективність з пріоритетністю заміщення положення 2 імідазольного циклу, тому є неефективною для спрямованого синтезу 5-гідроксиметилімідазолів. Однак, при наявності в положенні 2 імідазольного циклу замісника такий підхід виявився вдалим для одержання 4,5-дигідроксиметилімідазолу **1.30**, який був використаний для синтезу відповідного 4,5-імідазолодиалядегіду [15, 23]



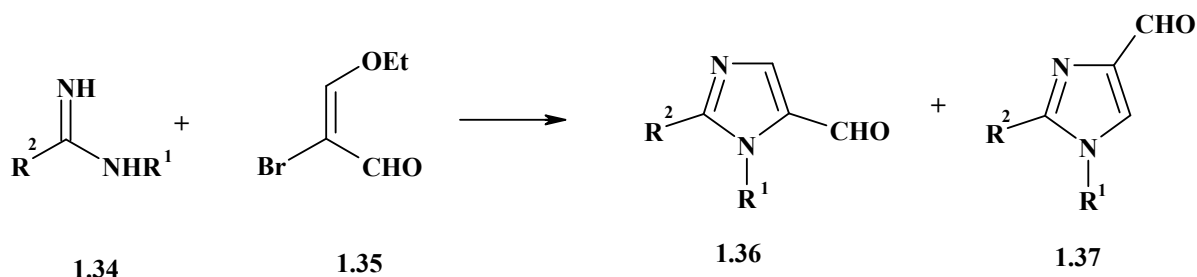
Достатньо перспективним видається синтез 5-гідроксиметилімідазолів **1.33**, що містять у положенні 4 атом хлору [35]. Цей шлях передбачає введення бензилоксиоцтового альдегиду **1.31** у реакцію Штрекера з наступною гетероциклізацією проміжного аміду **1.32** до цільового етеру, який перетворювали у спирт гідролізом.



a) NaCN, NH₄Cl, b) RCO₂H, EDC; c) PPh₃, CCl₄;

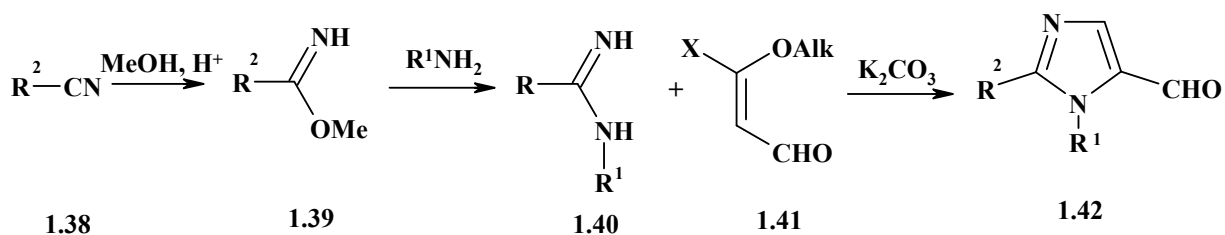
1.1.2. [3+2]-Циклоконденсація амідинів та імідатів з похідними акролеїну та їх аналогами

Циклоконденсація, як метод побудови імідазольного кільця, є досить поширеним методом синтезу цієї гетероциклічної системи і широко застосовується для отримання 2-заміщених карбофункціоналізованих імідазолів. У цьому перетворенні для одержання 5-формілімідазолів **1.36** досить зручним є конденсація амідинів **1.34**, отриманих з доступних нітрилів через відповідні імідати, із 2-бром-3-алкілоксипропеналем **1.35**. Такого типу реакція перебігає із переважним утворенням ізомерів **1.36**, вихід яких сягає 85-100% [27].



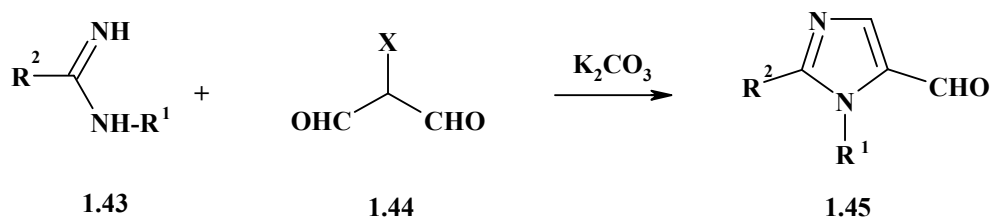
R ₁	R ₂	Вихід, %	1.36 , %	1.37 , %
CH ₂ -C ₆ H ₄ -CO ₂ Me-4	n-Bu	52	85	15
CH ₂ - C ₆ H ₄ -CO ₂ Me-4	Ph	51	88	12
Bn	n-Bu	50	91	9
Bn	Ph	33	86	14
n-Bu	n-Bu	42	94	6
n-Bu	Ph	61	87	13
CH ₂ C ₁₀ H ₇ -1	n-Bu	47	94	6
CH ₂ C ₁₀ H ₇ -1	Ph	35	100	0
Ph	n-Bu	38	87	13
Ph	Ph	52	100	0
CH ₂ - C ₆ H ₄ -CO ₂ H-4	n-Bu	83	90	10
CH ₂ - C ₆ H ₄ -CO ₂ H-4	Ph	51	не ідентифіковано	

Удосконалений варіант цього синтезу певний час був одним із найбільш прийнятних методів одержання препарату Лозартан та аналогів. На його основі розроблено підходи до цілої низки похідних 5-формілімідазолу **1.42**, які містять у положеннях 1 та 2 аліфатичні, ароматичні та гетероароматичні замісники. В подальшому ці сполуки були використані для отримання біологічно активних 5-карбофункціоналізованих імідазоловмісних систем [36-38].



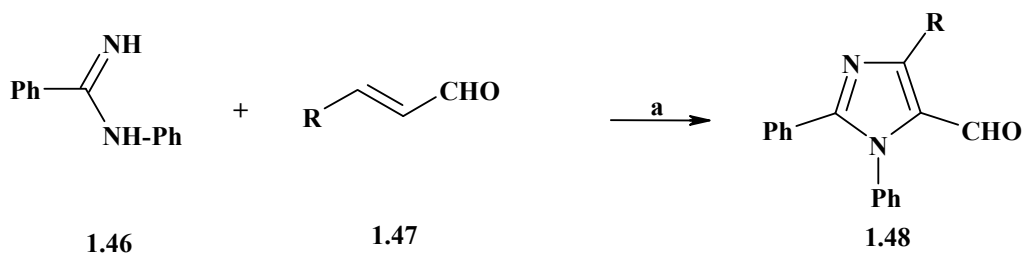
R¹, R² = Alk, Ar, Het; X = Cl, Br.

В ряді випадків ефективною карбонільною компонентою в такого роду синтезі виявився 2-галогеномалоновий альдегід **1.44**, що дозволило отримати 1,2-дизаміщені 5-формілімідазоли **1.45** [39-41].



$\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{Alk}, \text{Ar}, \text{Het}; \text{X} = \text{Cl}, \text{Br}.$

Модифікований варіант цієї реакції був запропонований авторами [42] для синтезу 1,2,4-тризаміщених 5-формілімідазолів **1.48** і передбачав використання в ролі карбонільної компоненти заміщеного кротонового альдегиду **1.47**.

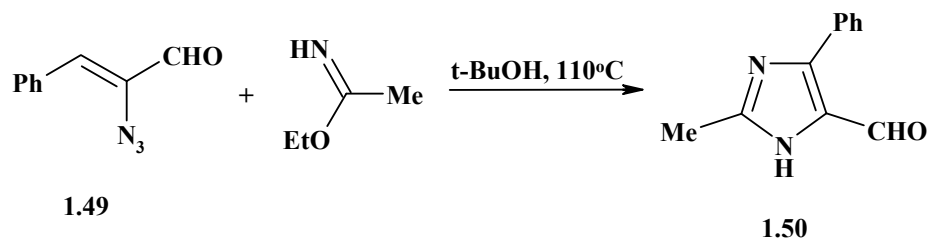


a) I_2 (2,5 моль%), $\text{FeCl}_3 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (10 моль%), 110°C , 18годин.

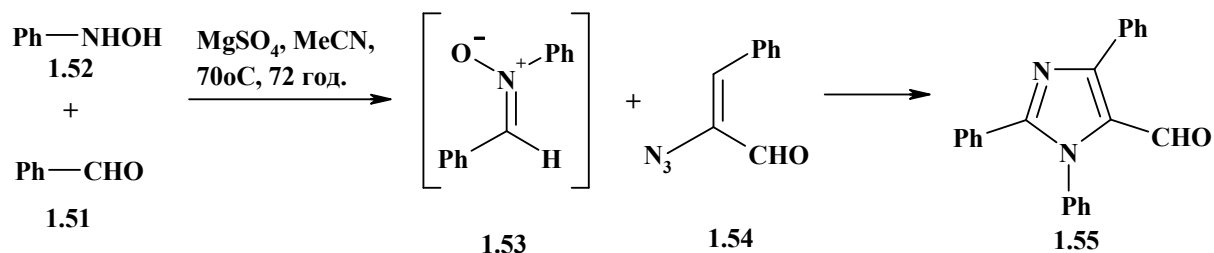
$\text{R} = \text{Alk}, \text{Ar}, \text{Het}$

Згідно із запропонованим механізмом цього перетворення йод та тривалентне залізо забезпечує генерацію відповідної йодопохідної, яка в умовах реакції окиснюється з високим виходом до цільового продукту.

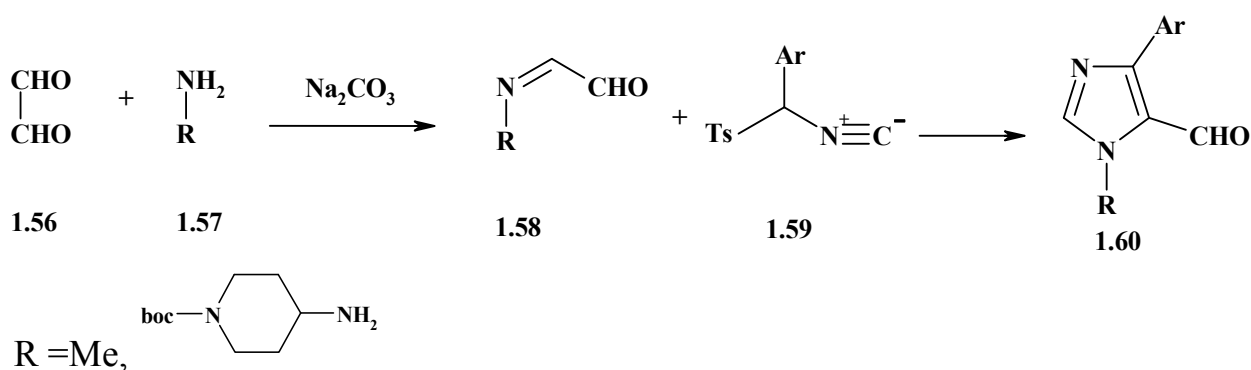
Досить цікавим варіантом циклоконденсації є підхід, який застосовується для синтезу естерів 2,4-дизаміщених імідазол-5-карбонових кислот і полягає у взаємодії естерів α -азидоакрилових кислот з імідатами. Разом з тим, використання в ролі субстрату феніл-2-азидо-3-фенілпроп-2-еналю **1.49** приводить до очікуваного альдегиду **1.50** лише з виходом 28% [43].



Трикомпонентна конденсація гідроксиламінів, альдегідів та функціоналізованих 1-азидоалкенів, яка часто практикується у синтезі тетразаміщених імідазолів, була адаптована до отримання відповідних 5-формілімідазолів. Реакція передбачає взаємодію гідроксиламіну **1.51** та альдегіду **1.52** із утворенням проміжного нітрону **1.53** з наступною конденсацією із заміщеним 2-азидопропеналем **1.54** до цільових сполук **1.55** із виходом до 38% [44, 45].

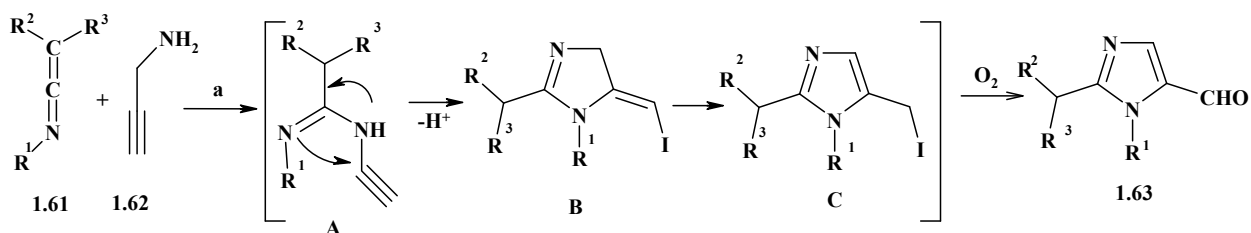


Інший варіант [2+3]-циклоконденсації ґрунтується на взаємодії моноімінів гліоксалу із заміщеними тозилметилізоціанідами [46-50] і передбачає взаємодію гліоксалу **1.56** із аліфатичними амінами **1.57** з у співвідношенні 1:1 з наступною конденсацією отриманого іміну **1.58** з ізонітрилом **1.59**, що приводить до регіоселективного отримання 1-алкіл-4-арилімідазол-5-карбальдегідів **1.60**.



Ще один ефективний метод синтезу 1,2-дизаміщених 5-формілімідазолів **1.63** було розроблено на основі тандемної реакції

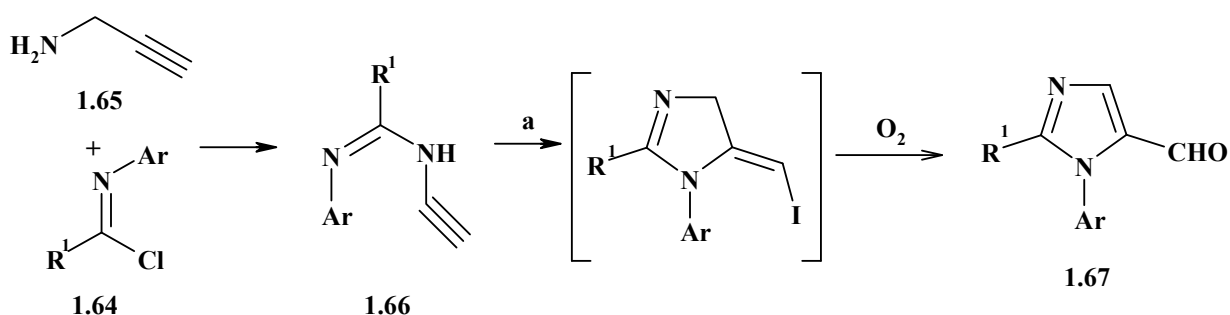
кетенімінів **1.61** із пропаргіламіном **1.62** [51]. Перетворення включає нуклеофільне приєднання пропаргіламіну **1.61** до кетеніміну **1.62**, з утворенням амідину **A**, який за наявності срібла, як каталізатора, та молекулярного йоду зазнає гетероциклізації до імідазоліл-5-метилйодиду **C**. За наявності молекулярного кисню останній окиснюється до відповідного альдегіду **1.63**.



a: Ag, I₂, O₂, Et₃N, ТГФ.

R¹ = Ar; R² = Me, Ph; R³ = Ph, CO₂Et

Із урахуванням отриманих результатів розроблено зручний підхід до формілімідазолів **1.67** на базі пропаргіламінів **1.66**, одержаних реакцією пропаргіламіну **1.65** з імідоїлхлоридами **1.64**. При цьому гетероциклізація амідинів **1.66** до альдегідів **1.67** каталізується комплексом PPh₃AuCl і в присутності молекулярного кисню, який і є донором атома кисню карбонільної групи [52].

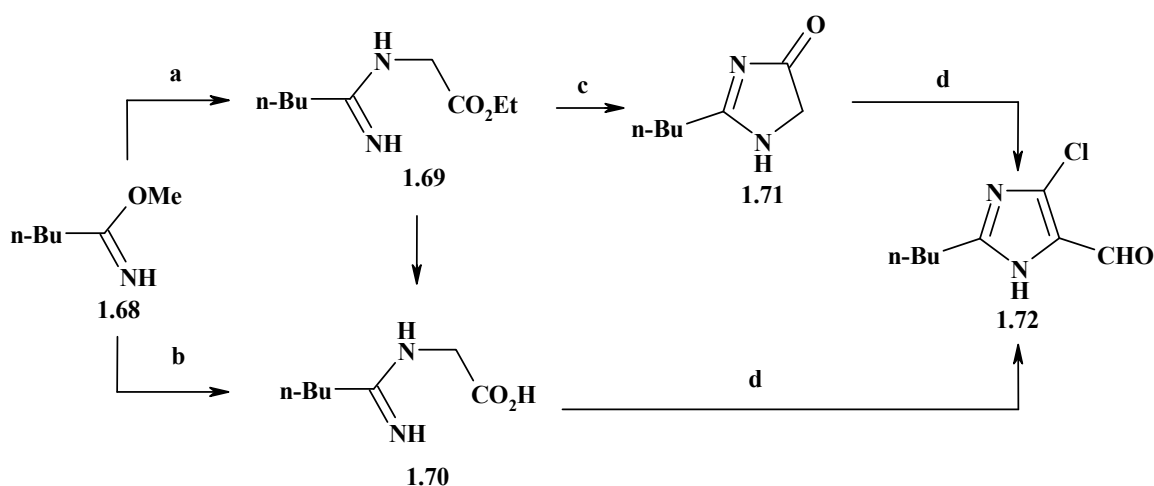


a) [PPh₃Au]Cl, AgBF₄, NIS, K₂CO₃, ацетон, к.т.

R¹ = CHF₂, CF₃, CF₂Br, C₂F₅, CO₂Et

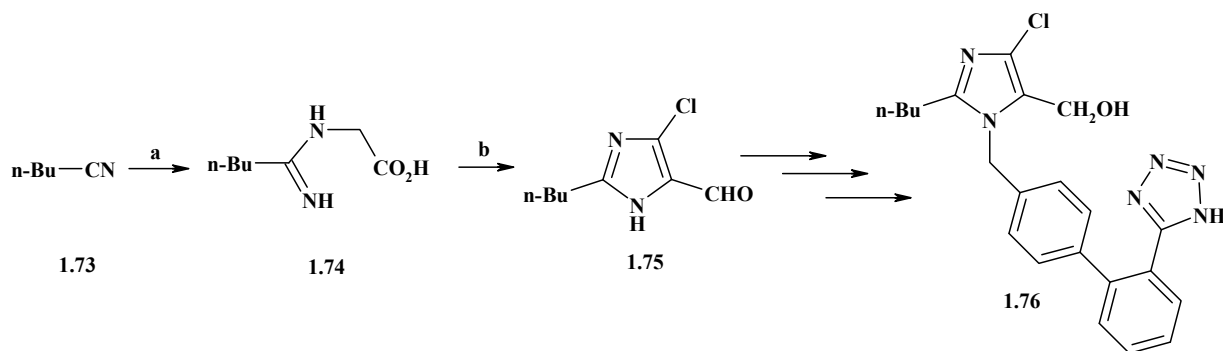
1.1.4. Взаємодія похідних гліцину та імідазолідонів із реагентом Вільсмайєра-Хаака

Реагент Вільсмайєра-Хаака ($\text{POCl}_3/\text{ДМФА}$) у ряді випадків є ефективним конденсуючим агентом, який забезпечує не тільки утворення імідазольної системи, але й приводить до одночасного введення формільного фрагмента. У працях [53, 54] запропоновано оригінальну методику синтезу однієї із ключових сполук у синтезі Лозартану - 2-*n*-бутил-5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолу **1.72**, який передбачає одностадійну циклоконденсацію амідину гліцину **1.70**, отриманого із відповідного імідату **1.68**, із реагентом Вільсмайєра-Хаака до 2-*n*-бутил-5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолу **1.72** з виходом 55%. Слід зазначити, що формілювання імідазолону **1.71**, добутого із етилового естеру амідину гліцину **1.73** приводить до цільового альдегіду з виходом тільки 33%.



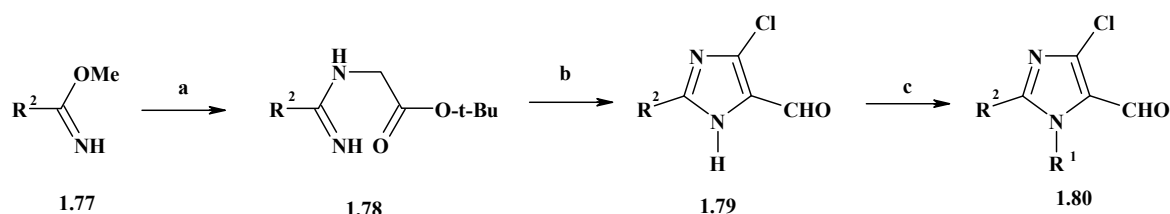
- a) NaOH, MeOH, $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$; b) NaOH, MeOH, $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, HCl;
 c) NaOH; толуол, к.т.; d) POCl_3 , ДМФА, 100°C, 2год.

Розвиваючи цей напрямок, автори публікацій [55-58] удосконалили методологію синтезу препарату Лозартан **1.76**.



a) 1. MeOH, HCl. 2. NaOH, MeOH, NH₂CH₂CO₂H, HCl; b) POCl₃, ДМФА, 100°C, 2год

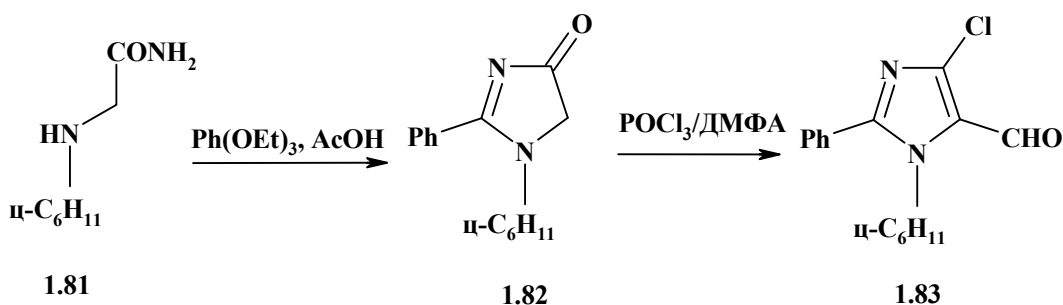
Зазначений метод було розширено для добування інших представників цього типу. Зокрема, він був використаний для отримання імідазол-5-карбальдегідів **1.80**, які були перетворені у відповідні аміди - інгібітори реніну, що виявляють антигіпертензивну дію [59].



a) Et₃N, к.т., NH₂CH₂CO₂t-Bu; b) 1. ТФО, 2. POCl₃, c) Cs₂CO₃, ДМФА, MeOCH₂CH₂SO₂Me; d) NaClO₃.

R¹ = CH₂CH₂OMe, R² = n-Bu, Ph, C₆H₁₁.

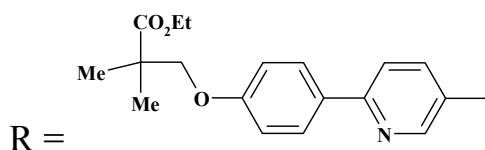
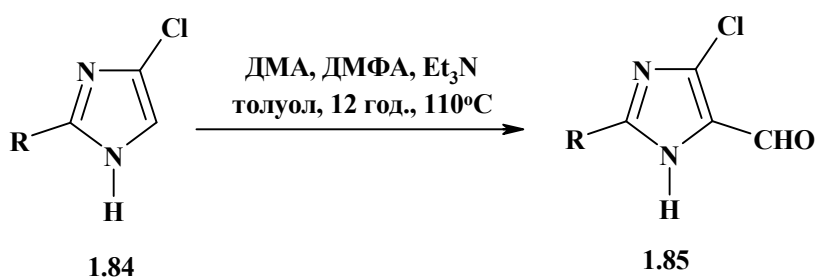
Ще одним варіантом використання в синтезі 5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів **1.83** реагента Вільсмайера-Хаака є ароматизація та формілювання 1,2-дизаміщених імідазол-2-онів **1.82** [60]. Не дивлячись на те, що вказаний метод використовувався для обмеженої кількості об'єктів, із урахуванням доступності N-заміщених піразолонів, такий підхід видається достатньо перспективним.



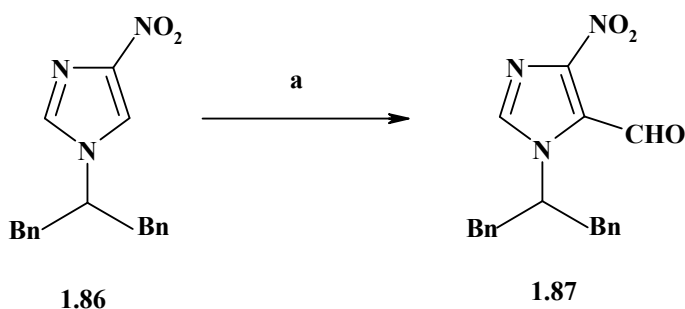
a) Ph(OEt)₃, AcOH; b) POCl₃, ДМФА.

1.1.5. Введення альдегідної групи в положення 5 імідазольного циклу

На відміну від інших типів азолів, реакції електрофільного заміщення, в силу своєї низької регіоселективності, рідко використовуються для отримання 5-карбофункціоналізованих імідазолів. Однак, в низці випадків такий підхід виявився достатньо результативним. Зокрема, при наявності в положенні 4 імідазольного циклу електроноакцепторних замісників (Cl, NO₂) можливе формілювання в положення 5. Так, похідні імідазол-5-карбальдегіду **1.85** отримано формілюванням відповідного 2-арил-4-хлоро-1*H*-імідазолу **1.84** діетилацеталем диметилформаміду з виходом 67% [61].



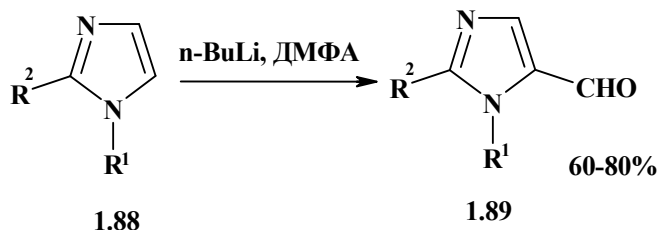
У роботі [62] описано формілювання імідазолу **1.86** за модифікованою реакцією Раймера-Тімана до імідазол-5-карбальдегіду **1.87** за наявності у положенні 4 нітрогрупи.



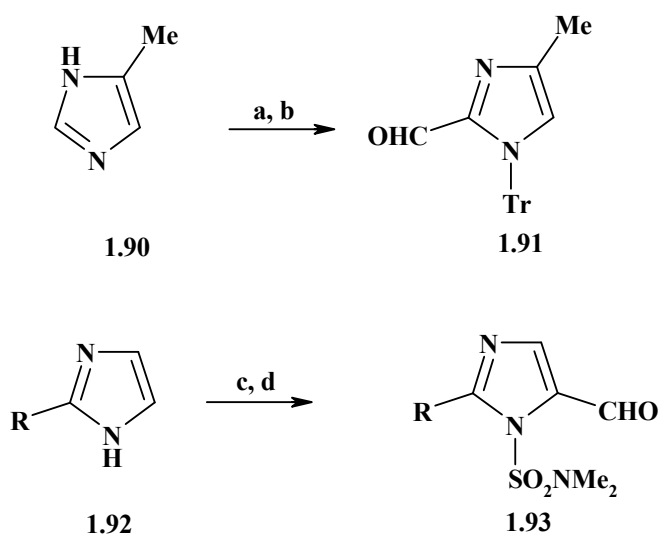
a) CHCl₃, *t*-BuOK, ТГФ-ДМФА, 100°C, CaCO₃, H₂O, 48год,

З появою сучасних методів функціоналізації гетероциклічних структур, зокрема із використанням металоорганічних сполук, безпосереднє введення формільної групи в імідазольне ядро набуло ширшого застосування.

Імідазол має 4 активних центри, по яких може відбуватися реакція з металоорганічними сполуками. Їх активність зменшується у ряду: положення 1 → положення 2 → положення 5 → положення 4. В силу цього для синтезу 5-формілімідазолів **1.89** реакція літіювання для введення альдегідної групи є ефективною тільки при наявності в імідазолах **1.88** замісників в положеннях 1 та 2 [63-65]. Як донор літію зазвичай використовують *n*-бутиллітій, як формілюючий агент - диметилформаїд.



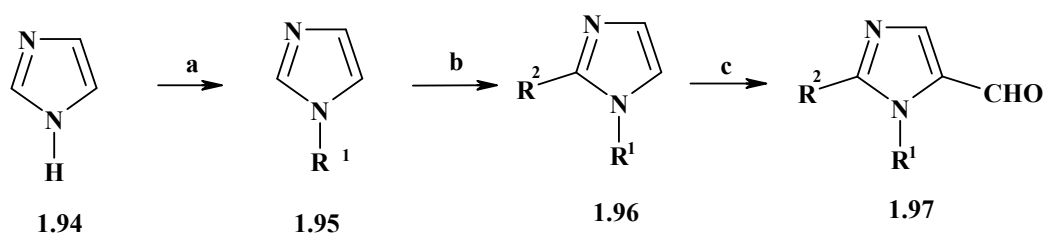
Підтвердженням саме такої поведінки імідазолів у реакціях з *n*-бутиллітієм є дослідження авторів [66], які вивчали формілювання 2-метил та 4(5-метил)імідазолів. Після введення захисної тритильної групи в молекулу 4(5)-метилімідазолу **1.90**, його літіювання та наступне формілювання проходить з утворенням 2-формілімідазолів **1.91**, натомість 2-метилімідазол **1.92** після введення захисту в положення 1 формілюється з утворенням імідазол-5-карбальдегідів **1.93**.



- a) Ph_3CCl , Et_3N , ДМАП; b) *n*-BuLi, ДМФА; c) $\text{Me}_2\text{NSO}_2\text{Cl}$, K_2CO_3 , MeCN; d) *n*-BuLi, ДМФА

R = Me, Et, i-Pr, i-Bu, t-Bu, CH(CH₂)₂O, CH₂OMe, CH₂CH₂OMe, CH₂N(CH₂)₂O

Така особливість реакційної здатності імідазольного циклу лежить в основі методології його поетапної модифікації фармакофорними угрупованнями. Вона передбачає введення потрібної функції в положення 2 імідазолу, після чого здійснюється формілювання положення 5. У випадку 1-незаміщених імідазолів **1.94**, попередньо вводяться захисні функціональні групи (BOM, SEM, DMS), які після завершення циклу перетворень можуть бути видалені [64, 67-73].



[64]: b) *n*-BuLi, NCS; c) *n*-BuLi, ДМФА; R¹ = Et, R² = Cl.

[67]: a) BnOCH₂Cl, NaH; b) *n*-BuLi, NCS; c) *n*-BuLi, ДМФА; R¹ = BOM, R² = Cl

[68]: a) BnOCH₂Cl, NaH; b) *n*-BuLi, Me₂S₂, ТГФ, -78°C; c) LDA, ДМФА, ТГФ, -78°C (93%); R¹ = BOM, R² = MeS.

[69]: b) *n*-BuLi, R²₂S₂, ТГФ, -78°C; c) *n*-BuLi, ДМФА; R¹ = MOM, BOM, SEM; R² = MeS, PhS

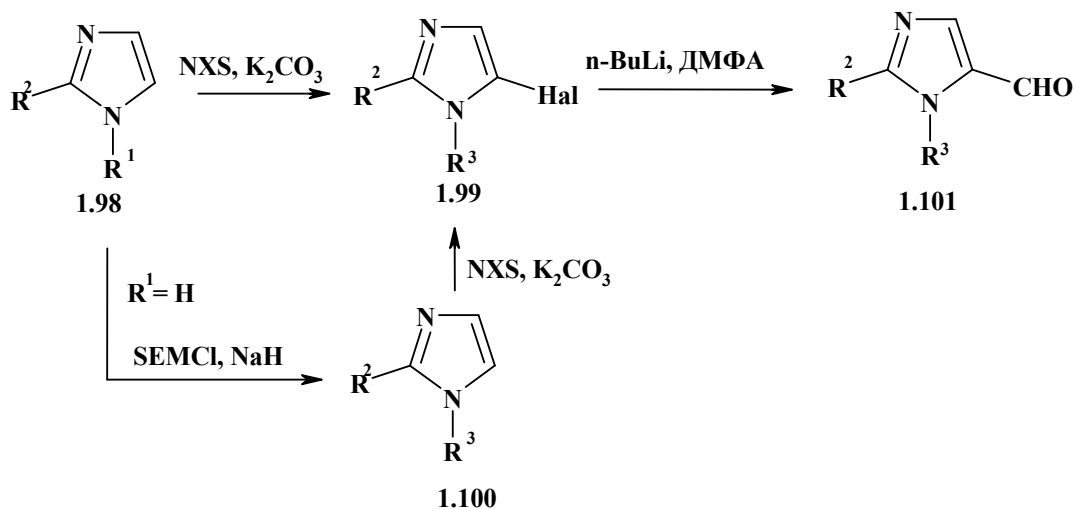
[70, 71]: c: LTMP, DMF, THF, DME; R¹ = Me, MOM, SEM; R² = TBS, PhS (95-98%)

[72]: b) *n*-BuLi, C₂Cl₆; c) *n*-BuLi, HCO₂Me (79%); R¹ = Ph, R² = Cl

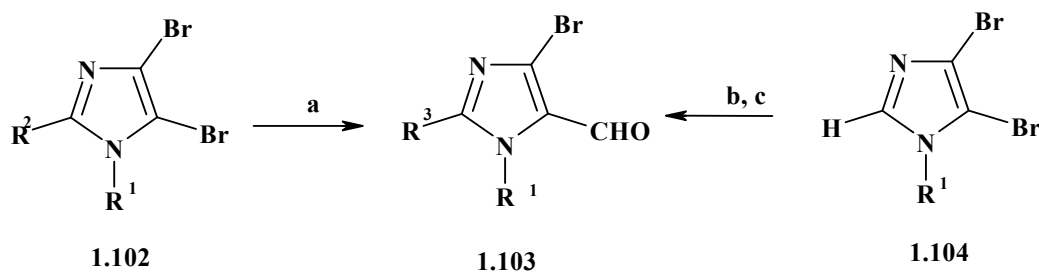
[73] b) *n*-BuLi, TMEDA, ClP(O)(OEt)₂, c) LDA, HCO₂Me (32%); R¹ = Me, R² = PO(OEt)₂

Не менш результативним виявився підхід до синтезу імідазол-5-карбальдегідів **1.101**, який полягає у літіюванні відповідних 5-галогеноімідазолів. Схема перетворення передбачає галогенування 1,2-дизаміщених імідазолів **1.98**, **1.100** у положенні 5 з наступним літіюванням отриманих галогенопохідних **1.99** за наявності ДМФА [71, 72, 74, 75]. У

випадку незаміщених у положенні 1 імідазолів **1.102**, вводиться захисна група, яка по завершенню циклу перетворень також може бути видалена [76, 77].



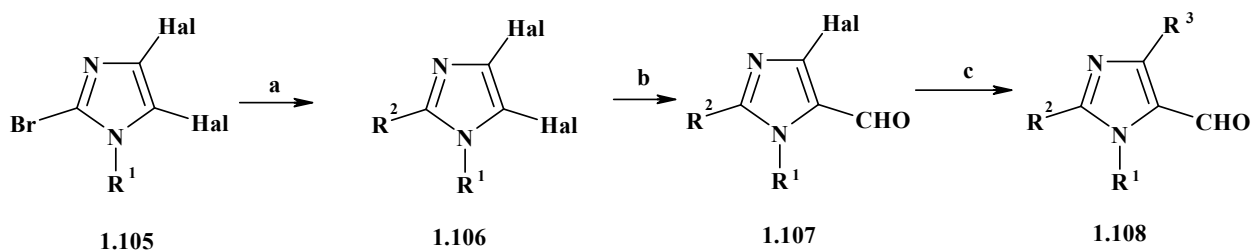
Перспективними для отримання заміщених 5-формілімідазолів є 1,2-дизаміщені 4,5-дібромімідазоли **1.102**. Різна реакційна здатність у реакції з літійорганічними сполуками дозволяє селективно вводити формільний фрагмент в положення 5 імідазолу і в подальшому використовувати бром у положенні 4 для різного роду карбоциклічних та гетероциклічних перетворень [78-82]. Висока рухливість атома гідрогену у положенні 2 імідазолів **1.102** також може бути використана для їх функціоналізації арильними замісниками [83].



a) n-BuLi, ДМФА; b) 4-IC₆H₄CO₂Et, [Pd(phen)₂](PF₆)₂, CsCO₃, ДМА, 130°C, 20 год.; c) i-PrMgCl LiCl, ТГФ, -40°C, 1,5 год

$\text{R}^1 = \text{Alk, SEM}, \text{R}^2, \text{R}^3 = \text{Alk, Ar}$

Вказаний підхід був використаний для синтезу 1,2,4-тризаміщених 5-формілімідазолів **1.108** на основі доступних 2-бромо-4,5-дигалогеноімідазолів **1.105**. Оскільки рухливість атомів галогенів в імідазолі зменшується у порядку $2 > 5 > 4$, це дозволяє послідовно вводити в імідазольний цикл різноманітні фармакофорні угруповання або синтетично привабливі для подальших перетворень функції [84, 85-88].



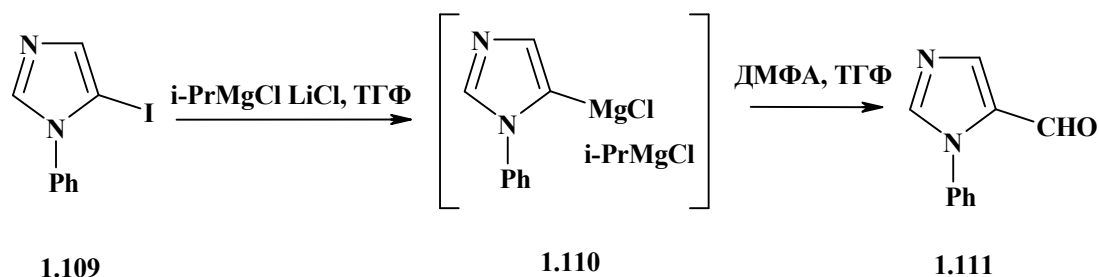
[84]: a) *n*-BuLi, MeSSMe; b) *n*-BuLi, ДМФА; Hal = Cl, R¹ = SEM; R² = MeS

[85-87]: a) EtONa, EtOH; b) *n*-BuLi, ДМФА; c) EtNa[BF₄], PdAc₂; Hal = Br,

R¹ = SEM; R² = EtO, R³ = Et

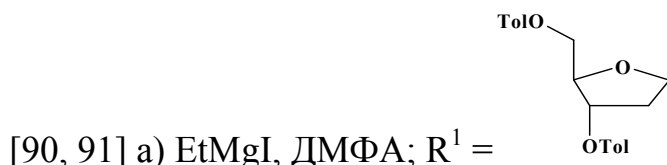
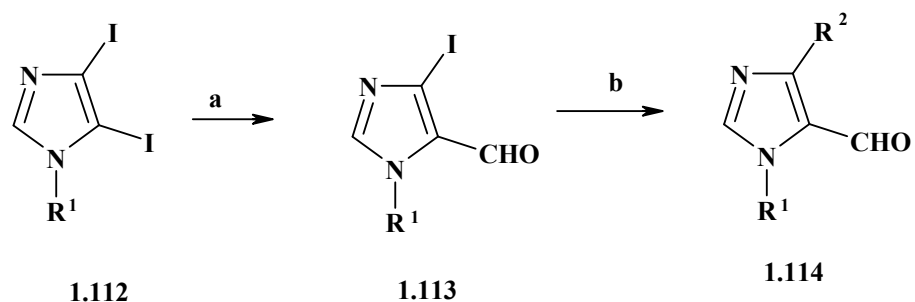
[88] Hal = Br, R¹ = SEM; R² = MeS, R³ = CH=CH₂.

Для синтезу 2-незаміщених 5-формілімідазолів більш зручно виявилася стратегія застосування 5-йодоімідазолів і магнійорганічних сполук. Зокрема, 1-феніл-5-йодоімідазол **1.109** з високим виходом (71%) був перетворений у відповідний 5-формілімідазол **1.111** при дії *i*-PrMgCl у ТГФ з наступною обробкою проміжного комплексу ДМФА [89].



Зазначений підхід набув поширення для синтезу ряду перспективних хімотерапевтичних препаратів [90, 91], алільних похідних імідазолу [92, 93] та деяких алкалоїдів, що виробляються морськими тваринами [94-96].

Використання 4,5-дйодоімідазолів **1.112**, дозволило, як і у випадку дибромоімідазолів, послідовно вводити альдегідну групу в положення 5 та іншу функцію у положення 4 імідазольного циклу **1.114** [90-96].



[92, 93] a) EtMgBr, 2-PyN(CHO)Me, b) CH₂=CHSnBu₃, Pd₂dba₃, PPh₃ R¹ = SO₂NMe₂, R² = CH=CH₂.

[94-96] a) EtMgBr, ДМФА R¹ = Me

Слід зазначити, що для забезпечення селективного введення формільної групи в положення 5 імідазолу необхідний попередній захист положення 1 та 2. Різна активність протонів в імідазольному циклі з успіхом була використана для введення інших типів груп, які у поєднанні із альдегідною забезпечили синтез цілого ряду привабливих синтонів.

1.2. Хімічні властивості 5-формілімідазолів

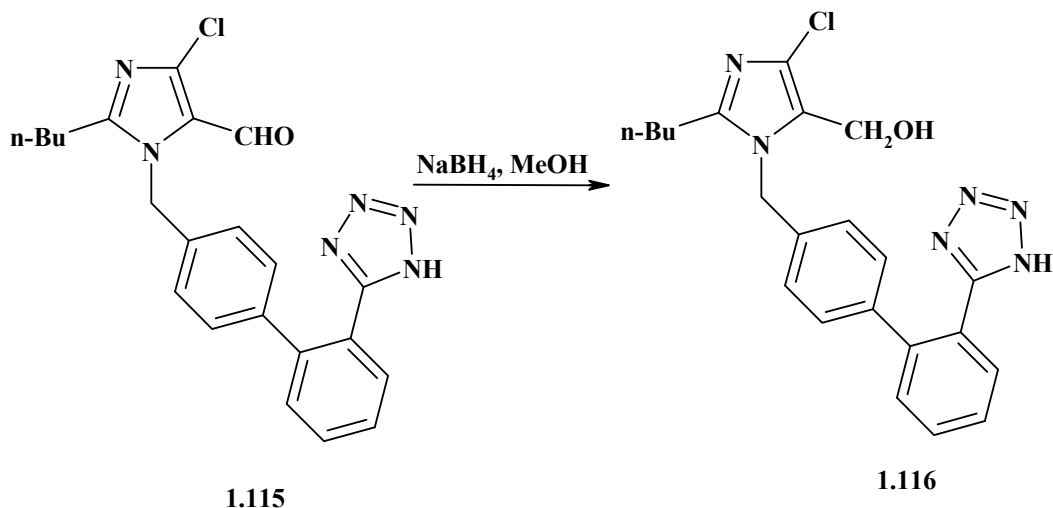
Альдегідна група є вельми зручною функцією для структурної модифікації та дизайну різноманітних біофорних похідних. Саме тому 5-формілімідазоли по праву можна розглядати як об'єкти з потужним синтетичним потенціалом.

1.2.1. Реакції окиснення та відновлення

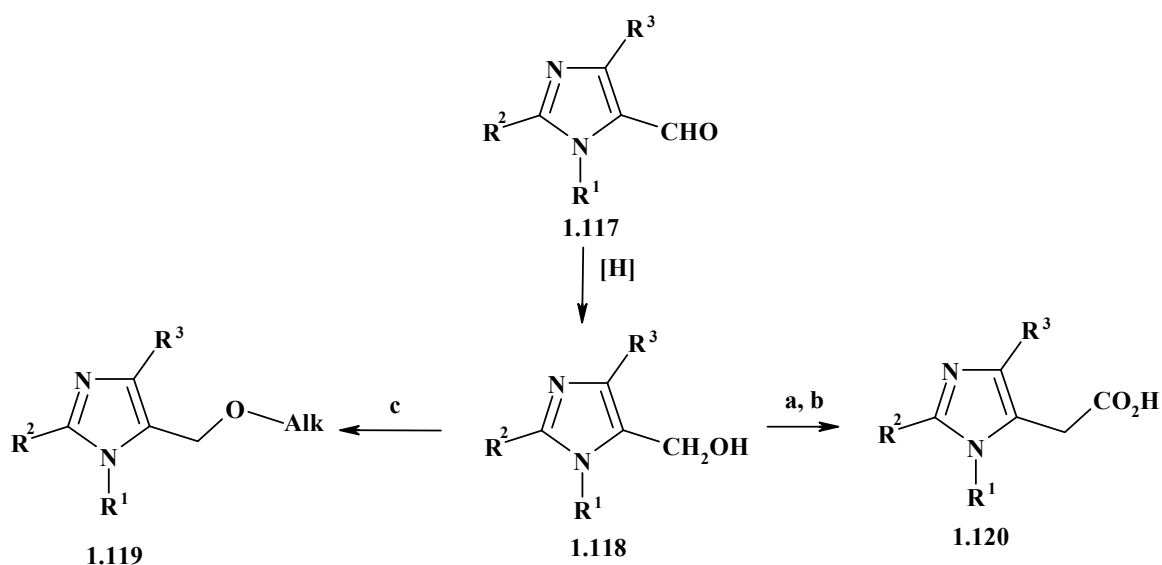
Не зважаючи на те, що досить часто імідазол-5-карбонові кислоти і імідазол-5-карбіноли є стартовими об'єктами для синтезу 5-формілімідазолів, у деяких випадках саме вони є більш прийнятними "будівельними блоками" для отримання відповідних похідних імідазолу. При цьому кислоти та спирти можуть бути як кінцевими об'єктами

перетворень, так і проміжними сполуками, які в подальшому використовувалися для добування інших похідних імідазолу.

Зокрема, синтез відомого антигіпертензивного препарату Лозартан включає стадію відновлення відповідного 5-формілімідазолу **1.115** борогідридом натрію до 5-гідроксиметилпохідної **1.116** [38, 55-58].



Результативним виявилось використання 5-гідроксиметилімідазолів **1.118** для одержання імідазол-5-оцтових кислот **1.120** - перспективних протидіабетичних сполук [61, 65]. В реакціях із галогеноалканами за наявності *трет*-бутилату калію отримані відповідні етери **1.119** [37].

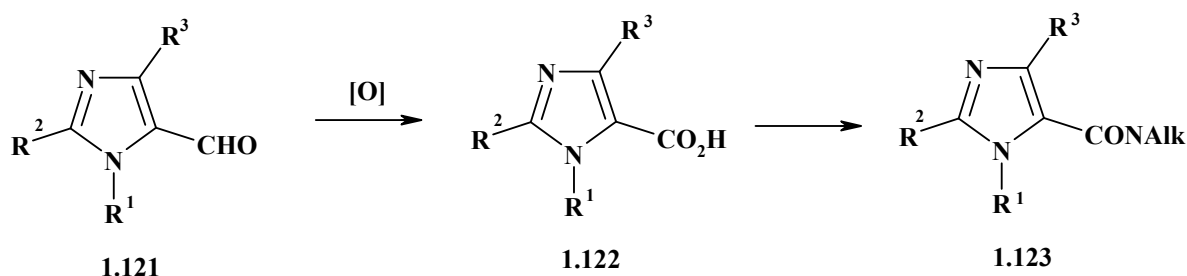


a) SOCl_2 , NaCN; b) H_2O , H^+ ; c) $\text{R}^4\text{-Br}$, t-BuOK

$\text{R}^1 = \text{H}$, BOM, Ar, Het; $\text{R}^2 = \text{Alk}$, Ar, Het; $\text{R}^3 = \text{H}$, Cl; $\text{R}^4 = \text{Alk}$

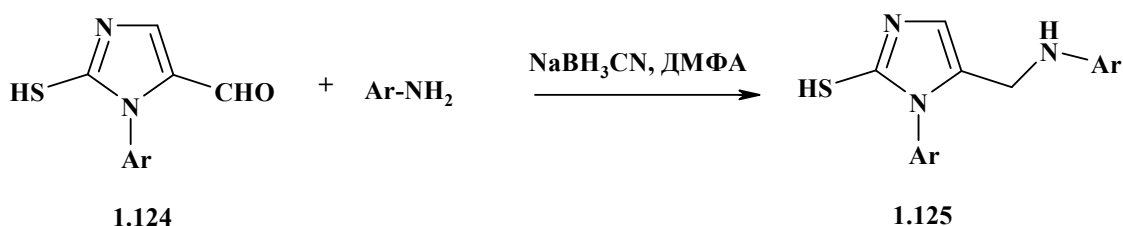
Синтез імідазол-5-карбонових кислот окисненням відповідних 5-формілімідазолів є більш доцільним у випадку, коли відповідні альдегіди

1.121 можна отримати в одну-дві стадії. Як окисник найчастіше застосовують натрій хлорит у воді за наявності фосфатного буферу, що забезпечує вихід цільових кислот 50-70% [35, 40, 59, 84] або ж калій перманганат (вихід 48%) [49, 50]. Кислоти **1.122** знаходять використання у синтезі ряду амідів **1.123** - перспективних противірусних та антигіпертензивних препаратів.

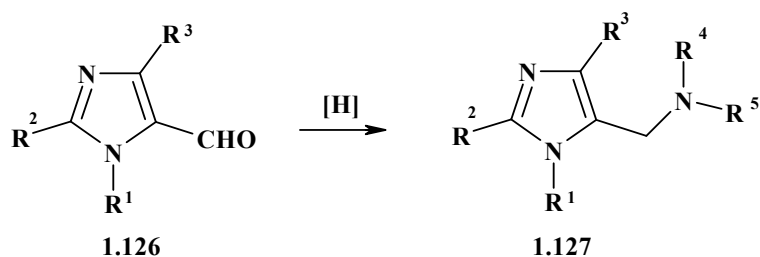


1.2.2. Реакції з NH-нуклеофілами

Імідазол-5-карбальдегіди також є важливими субстратами для синтезу (імідазол-5-іл)метиламінів - сполук з широким спектром біологічної дії. Так, конденсація 5-формілімідазолів **1.124** з ароматичними амінами приводить до утворення імінів, які відновлюють натрій ціаноборогідридом до вторинних амінів **1.125** [97, 98].

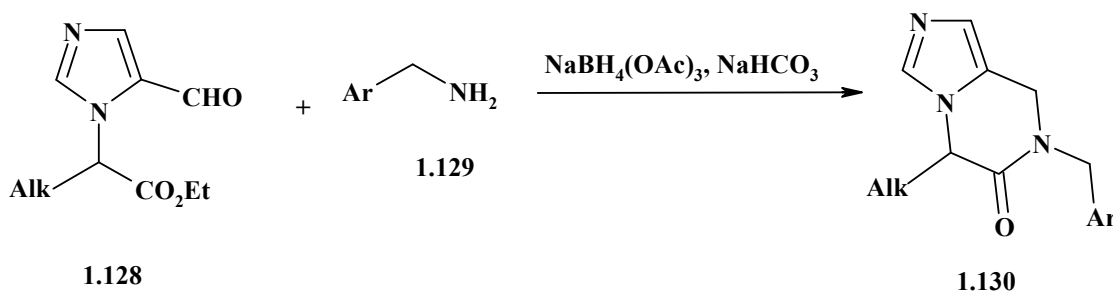


Аналогічний підхід лежить в основі методу синтезу третинних імідазоловмісних амінів. Так, реакція 5-формілімідазолів **1.126** із вторинними аліфатичними амінами із використанням як відновника триацетату борогідриду [1, 5, 9, 17, 21, 22] або натрій ціаноборогідриду [6, 7, 40, 97, 98] дозволяє в одну стадію отримувати третинні імідазоловмісні аміни **1.127** із виходом 42-52%.

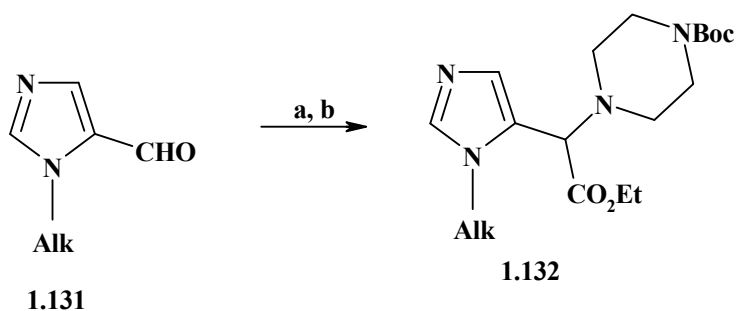


R¹ = H, Alk, Ar; R² = H, Alk, SH; R⁴, R⁵ = Alk, c-Alk

При наявності в положенні 1 формілімідазолів **1.128** естерної функції отримані аміни внутрішньомолекулярно циклізуються до імідазопіразинів **1.130** [14].

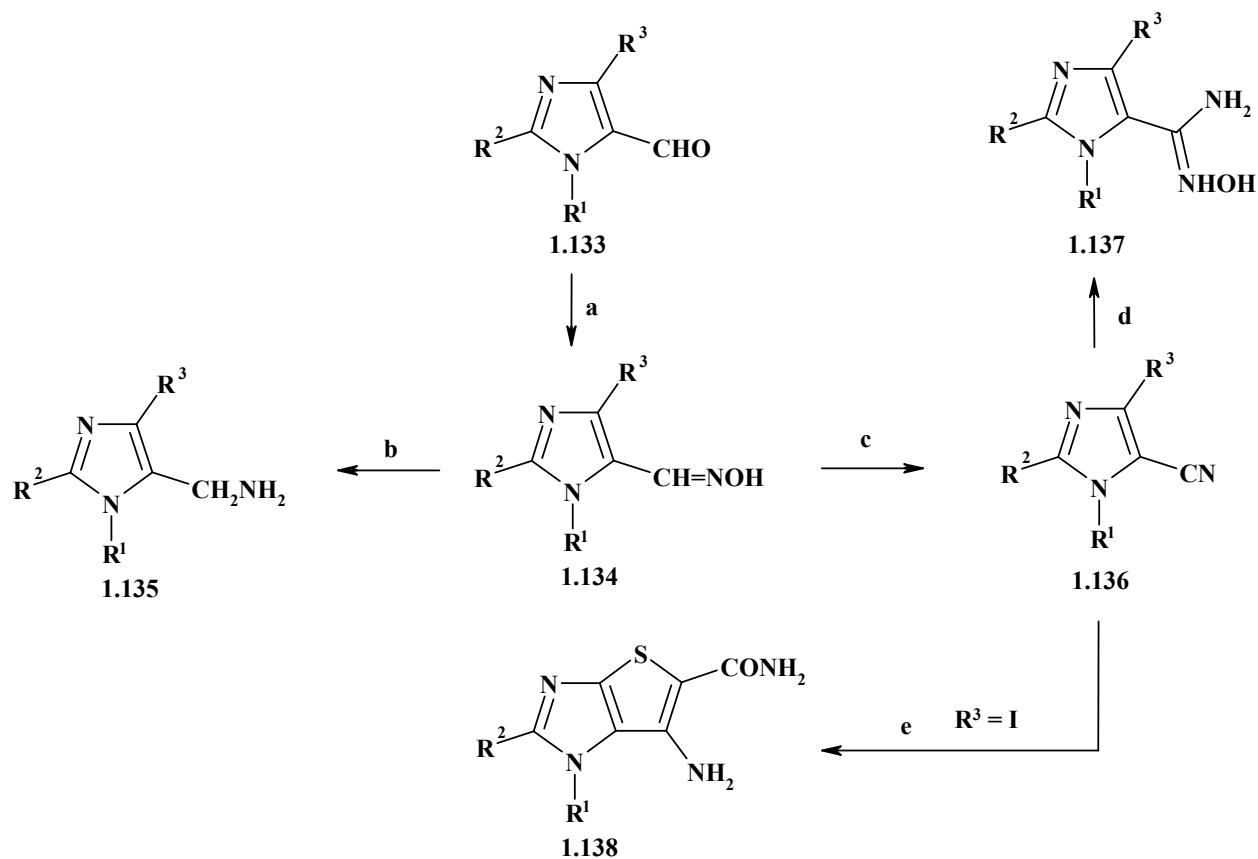


Використання 5-формілімідазолів **1.131** у реакції Штреккера дозволило отримати ряд похідних імідазоловмісних амінокислот **1.132** - потенційних противірусних препаратів [29-34].



a) HN(CH₂)₂NBoc, TMS-CN, ZnI₂; b) EtOH, HCl

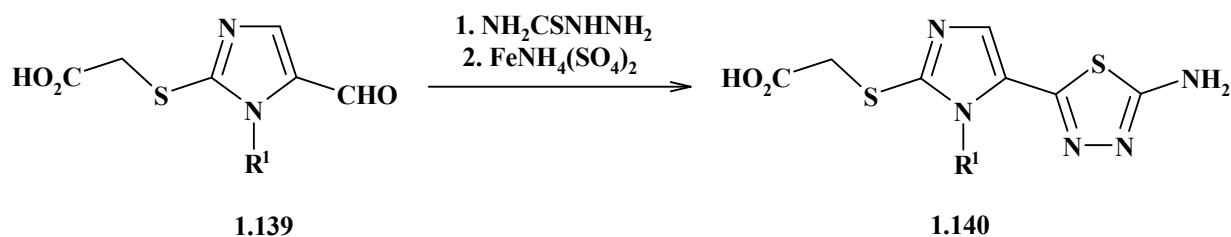
Реакція 5-формілімідазолів **1.133** з гідроксиламіном приводить до оксимів **1.134**, які виявились зручними об'єктами для синтезу первинних амінів **1.135** [85-87], нітрилів **1.136** [46, 47], амідоксимів **1.137** [74] та поліфункціональних тіеноімідазолів **1.138** [90, 91].



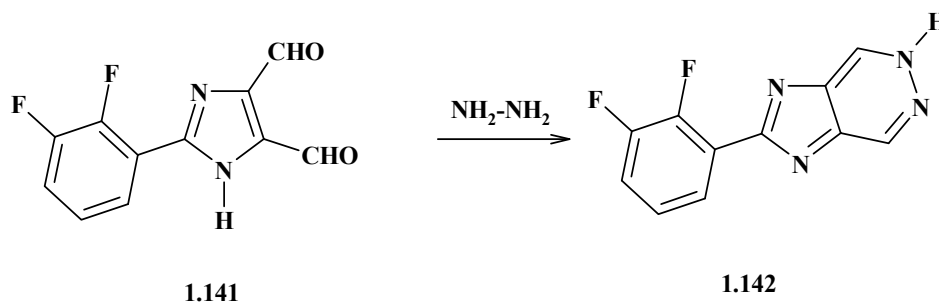
a) NH_2OH ; b) H_2 , Ni_{Raney} ; c) SOCl_2 ; d) NH_2OH ; e) $\text{HSCH}_2\text{CONH}_2$, EtONa , EtOH

$R^1 = \text{Alk, Ar, Het}$; $R^2 = \text{H, EtO, Ar}$; $R^3 = \text{H, Alk, Ar, Hal}$

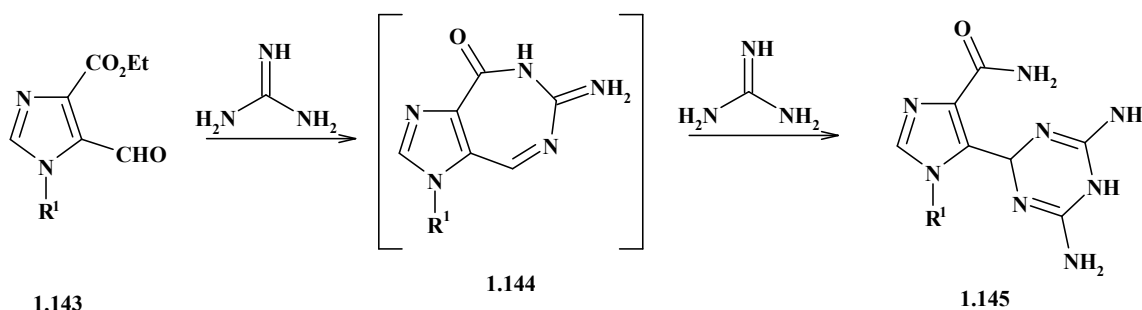
Взаємодія 5-формілімідазолів з біфункціональними NH-нуклеофілами використана для отримання ряду бігетероциклічних та конденсованих імідазоловмісних систем. Зокрема, (імідазол-5-іл)тіадіазоли **1.140** одержані взаємодією альдегідів **1.139** з тіосемикарбазидом і наступним окисненням тіосемикарбазонів залізоамонійними галунами [24].



Конденсація 4,5-диформілімідазолів **1.141** з гідразин-гідратом приводить до утворення 1*H*-імідазо[4,5-*d*]піридазинів **1.142** з виходом 39% [15, 23].

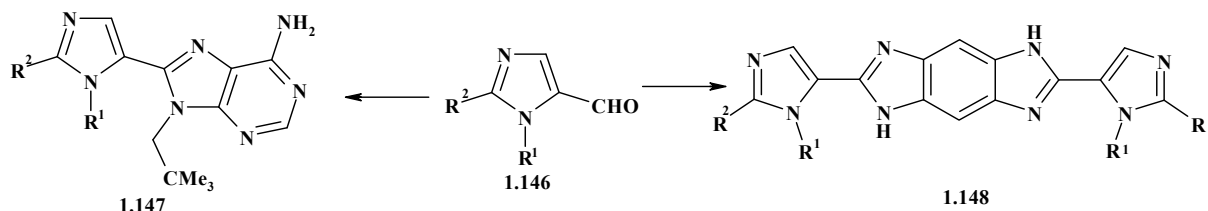


Використання двох функціональних груп у синтезі бігетероциклічних імідазоловмісних систем було ефективним і для синтезу (імідазол-5-іл)діамінодигідротриазинів. Взаємодія естерів 5-формілімідазол-4-карбонових кислот **1.143** із надлишком гуанідину приводить до утворення сполук **1.145** з виходом до 60% [99, 100].



$R^1 = \text{Bn}, \text{CH}_2\text{OBn}, \text{дезоксирибозил}$

Доступний метод синтезу (імідазол-5-іл)пуринів та симетричних біс(імідазол-5-іл)імідазо[2,3-*f*]бензоімідазолів було запропоновано авторами робіт [73, 77]. Він полягає у конденсації заміщених *орто*-діанілінів або *орто*-аміногіофенолів з альдегідною групою з наступною окиснювальною циклоконденсацією проміжних імінів до цільових сполук **1.147** та **1.148**.

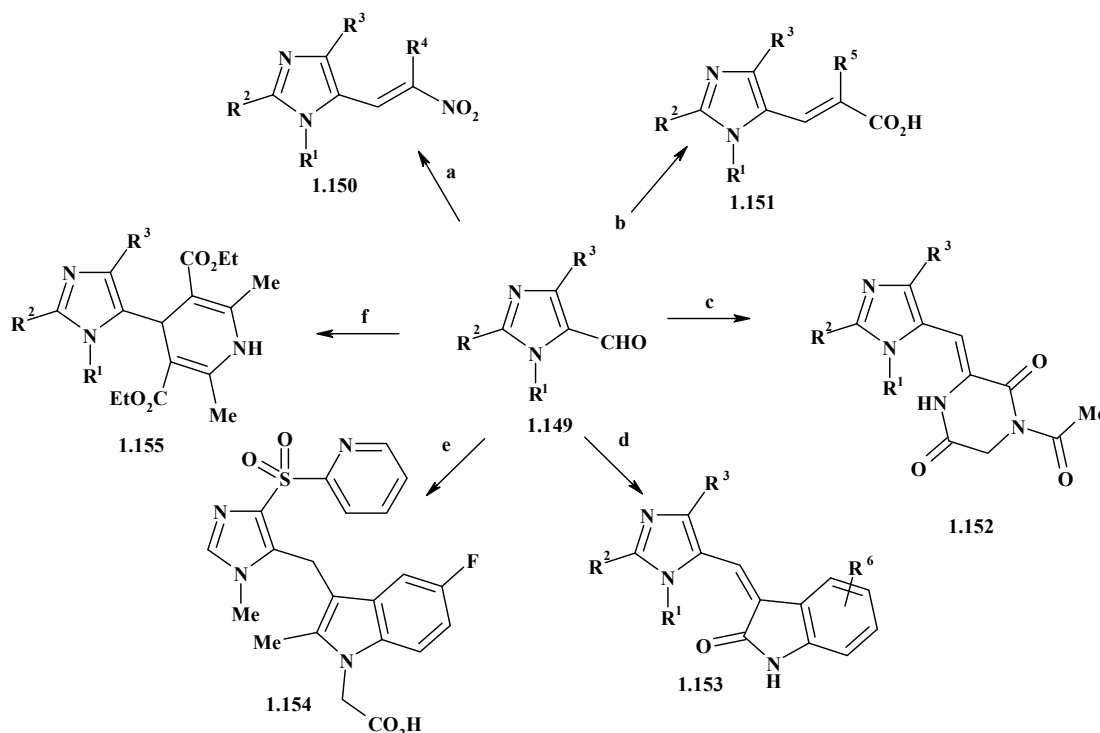


$R^1 = \text{H}, \text{Alk}; R^2 = \text{H}, \text{Alk}, \text{Ar}.$

1.2.3. Конденсації з метиленактивними сполуками

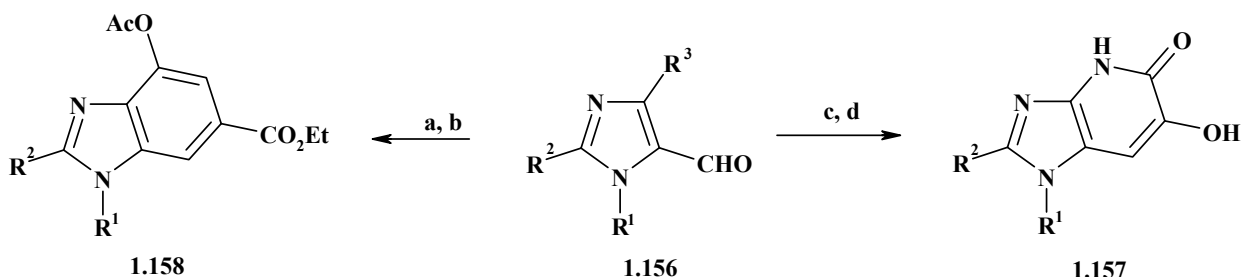
Конденсація альдегідів з метиленактивними компонентами, яка часто використовується для отримання ряду важливих ненасичених похідних, була вдало застосована і у випадку 5-формілімідазолів для синтезу низки

(імідазол-5-іл)нітроетенів **1.150** [4], (імідазол-5-іл)акрилових кислот **1.151** [27], а також бігетероциклічних іліденопохідних імідазолу **1.152-1.155** [18-20, 66, 101].



- a) $n\text{-BuNH}_2$, PhCH_2NO_2 , AcOH ; $\text{R}^1 = \text{H}, \text{Me}, \text{Bn}$; $\text{R}^2, \text{R}^3 = \text{H}$; $\text{R}^4 = \text{Ph}$
 b) Монометил-(2-тієніл)малонат, піридин, піперидин, PhMe , кип.; $\text{R}^1 = 4\text{-CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{Et}$, $\text{R}^2 = n\text{-Bu}$, $\text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^5 = 2\text{-тієніл}$,
 c) 1,4-діацетилпіперазин-2,5-діон, ДМФА, Cs_2CO_3 ; $\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{трет-Bu}$
 d) індолін-5-он, піперидин, EtOH , кип.; $\text{R}^1, \text{R}^3 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{Me}, i\text{-Pr}$; $\text{R}^6 = \text{H}, 5\text{-F}, 5\text{-Cl}, 5\text{-MeO}, 6\text{-MeO}, 5\text{-OCF}_3$
 e) (5-фторо-2-метиліндол-1-іл)оцтова кислота, SiEt_3 , ТФК, нагр.
 f) $\text{MeCOCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, NH_3 ; $\text{R}^1 = \text{H}, \text{Me}, \text{Bn}$; $\text{R}^2, \text{R}^3 = \text{H}$.

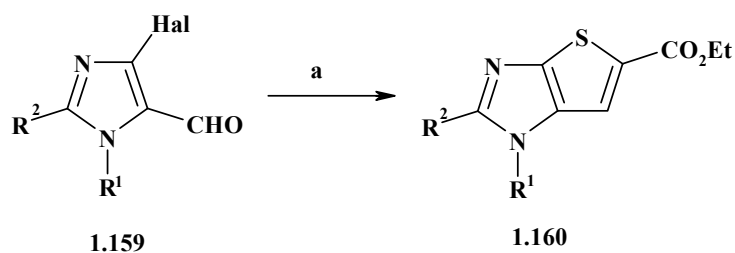
В деяких випадках продукти первинної конденсації можуть бути використані для побудови конденсованих імідазоловмісних систем - 1,4-дигідро-5*H*-імідазо[4,5-*d*]піридин-5-онів **1.157** [62] та бензімідазолів **1.158** [36].



a) $\text{EtO}_2\text{C}(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{Et}$, EtONa , EtOH ; b) Ac_2O , MeCN $\text{R}^1 = \text{Bn}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$, Et , трет-Вц, $\text{R}^3 = \text{H}$

c) етилалілоксиацетат, $(\text{Me}_3\text{Si})_2\text{NLi}$, ТГФ; d) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PPh_3 , HCO_2H ; $\text{R}^1 = \text{Bn}_2\text{CH}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{NH}_2$.

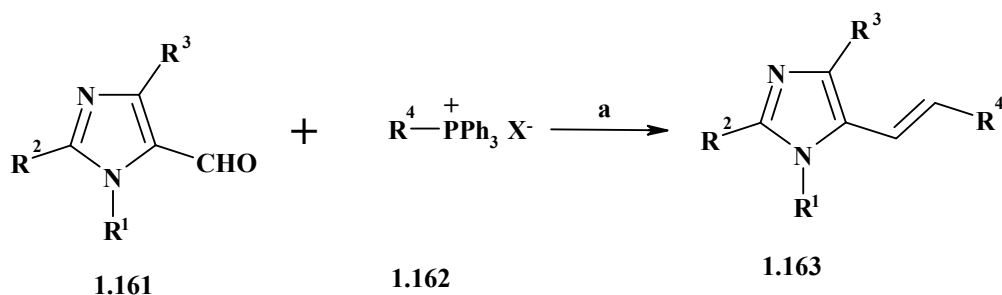
4-Галогено-5-формілімідазоли **1.159** при взаємодії з естерами тіоглікової кислоти схильні до циклізації в тієно[2,3-*d*]імідазоли **1.160** [60, 79-81].



a) $\text{HSCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, EtONa , EtOH ; $\text{R}^1 = \text{SEM}$, *цикло*-Alk; $\text{R}^2 = \text{Alk}$, Ar; Hal = Cl, Br.

1.2.4. Реакції із фосфорорганічними сполуками

Взаємодія карбонільних сполук з ілідами фосфору є одним з найбільш ефективних методів синтезу алкенілпохідних **1.163**. Дослідниками достатньо ґрунтовно вивчено синтетичний потенціал 5-формілімідазолів **1.161** у перетвореннях такого типу. В умовах реакції Віттіга іліди були генеровані "in situ" з відповідних фосфонієвих солей **1.162**, що містять аліфатичні [3, 13, 68] та гетероароматичні фрагменти [26, 63].



[3]: a) NaH, ДМСО; $R^1 = \text{H, Bn, Ph}_3\text{C}$; $R^2, R^3 = \text{H}$, $R^4 = \text{Me}$, $\text{X} = \text{Br}$;

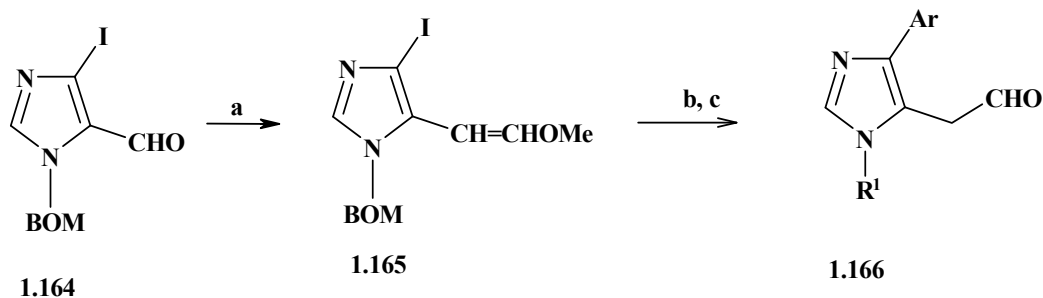
[13]: a) $\text{NaN}(\text{Si}(\text{Me})_3)_2$, ТГФ; $R^1 = 3,3\text{-диметил-1-оксоізохроман-4-іл}$;
 $R^2, R^3 = \text{H}$, $R^4 = \text{Pr}$, $\text{X} = \text{Br}$;

[68]: a) *t*-BuOK, ТГФ; $R^1 = \text{BOM}$; $R^2 = \text{SMe}$, $R^3 = \text{H}$, $R^4 = \text{ICH}_2$, $\text{X} = \text{I}$;

[26]: a) ДБУ, ТГФ; $R^1 = \text{H}$; $R^2 = \text{Ph}$, $R^3 = \text{H}$, $R^4 = 2\text{-метилден[1,2,4]триазоло[1,5-}a\text{]піразиніл}$, $\text{X} = \text{Cl}$;

[63]: a) NaOH, толуол; $R^1 = \text{Me, Et, цикло-Pr}$; $R^2 = \text{H, Et}$, $R^3 = \text{H, Me}$, $R^4 = 2\text{-тієнілкарбонілметилден, 5-метил-2-тіазолілкарбонілметилден}$, $\text{X} = \text{Br}$;

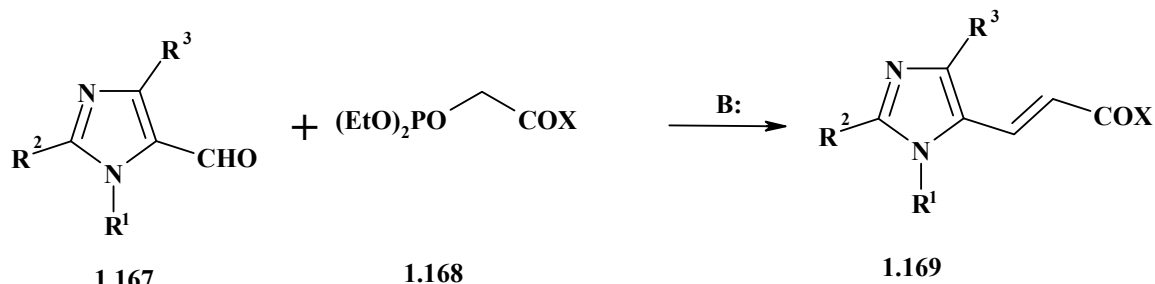
Використання в цій реакції специфічної фосфонієвої солі - метоксиметилентрифенілфосфонійхлориду - відкрило шлях до синтезу 1-(імідазол-5-іл)-2-метоксиетенів **1.165** [65], гідроліз яких дозволяє отримати (імідазол-5-іл)оцтові альдегіди **1.166**.



a) $[\text{MeOCH}_2\text{PPh}_3]^+\text{Cl}^-$, NAHMDS; b) $\text{ArB}(\text{OH})_2$, K_3PO_4 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, 1,4-діоксан, c) 6M HCl.

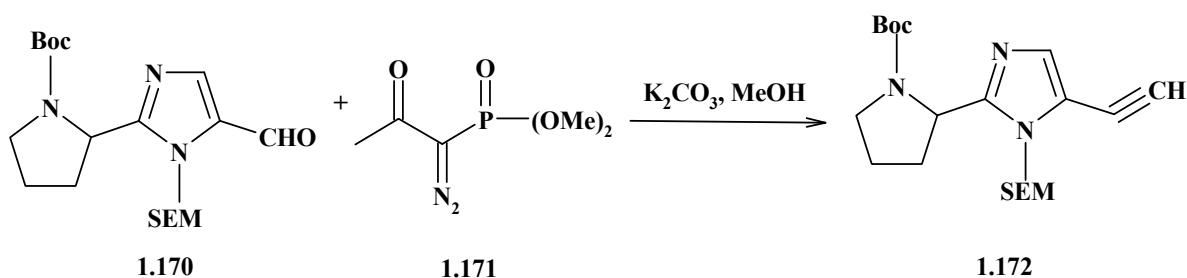
Реакція Хорнера-Вудсворта-Еммонса, яка є удосконаленим варіантом реакції Віттіга, виявилась більш ефективною для отримання серії 5-функціоналізованих похідних імідазолу. Джерелом ілідів слугували естери [70, 71, 94] або аміді [69] діетоксифосфорилоцтової кислоти **1.68**. Реакції, як

правило, відбуваються в м'яких умовах і з високими виходами цільових алкіліденімідазолів **1.169**.



$\text{R}^1 = \text{H, Me, MOM}$; $\text{R}^2 = \text{H, SPh}$; $\text{X} = \text{OEt, NH}_2$; $\text{B:} = \text{KHMDS, трет-BuOK}$

Для одностадійного синтезу перспективних (імідазол-5-іл)ацетиленів **1.172** більш зручним виявився реагент Бестмана-Охіри - диметилдіазометилфосфонат [76].



1.2.5. Перетворення за участю металоорганічних сполук

Одним із важливих напрямків використання імідазол-5-карбальдегідів **1.173** у синтезі 5-карбофункціоналізованих імідазолів є їх взаємодія з металоорганічними сполуками. Найбільш детально в цьому напрямку вивчена взаємодія з реактивом Грін'єра, яка відкриває можливості одержання синтетично привабливих вторинних спиртів **1.174** [37, 72, 92, 93], а також ряду кетонів **1.175** [78] та амінів **1.176** [29-34, 64], які знайшли застосування в дизайні ряду біологічно активних сполук.

Систематизований матеріал вказує прикладний характер досліджень 5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів, пов'язаних із синтезом препарату лозартан та його похідних. Загалом, їх похідні - 5-карбофункціоналізовані 4-хлоро-1*H*-імідазоли залишаються практично не вивченими об'єктами. В силу цього, створення системних підходів до нових типів цього класу сполук та вивчення їх хімічних і біологічних властивостей є важливим завданням синтетичної органічної хімії.

Розділ 2. Синтез базових 5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів

2.1. Синтез 1-алкіл(арил)-5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів

В ряду п'ятичленних нітрогеновмісних гетероциклічних систем, які використовуються для пошуку нових лікарських препаратів, похідні імідазолу займають одну із ключових позицій. При цьому на особливу увагу заслуговують карбофункціоналізовані імідазоли, що містять атом галогену у ядрі [102, 103]. Нещодавно стало відомо, що ведення атомів галогену, переважно фтору або хлору, у гетероциклічне ядро, є ефективним інструментом посилення фармацевтичного потенціалу багатьох лікарських засобів [104, 105]. Квантово-хімічні розрахунки показують, що присутність у структурі молекули атома галогену змінює її об'ємні та конформаційні властивості та підвищує здатність до поглинання та переносу через мембранний бар'єр [106]. З усього ряду галогенів, атом хлору, в силу більшого радіусу ніж фтор та утворення стійкішого зв'язку з карбоном ніж бром та йод, є найбільш прийнятним галогеном для посилення фармакологічної активності біологічно активних гетероциклічних систем. Зокрема, експериментально підтверджено, що атом хлору у лікарському засобі немонаприді є функціонально визначальним фрагментом, видалення якого знижує селективність препарату до дофамінергічних рецепторів [107]. В ряду лейшманіцидних похідних *N*-бензилтицину, його хлоропохідне продемонструвало у 10 разів сильніше інгібування, ніж інші представники [108], а заміна 3-метокси групи на атом хлору у ароматичному кільці дуданілу підвищує його здатність до інгібування FAAH [109].

Особливо перспективними у цьому плані є 4-хлоро-5-карбофункціоналізовані імідазоли, окремі представники яких, зокрема антигіпертензивний препарат лозартан [110-113], вже впроваджені у медичну практику. Серед інших похідних 5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів, які знайшли використання для отримання біологічно активних сполук слід також відзначити амідні 4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбонових кислот - потенційні

інгібітори реніну [59], зворотної транскриптази вірусу імунодефіциту людини [35] та ряду модифікованих NNRTI вірусів [84]. У патентах [49,50] описано методи отримання піперазінамідів імідазол-5-карбонової кислоти, які є дієвими для профілактики і лікування вірусу грипу.

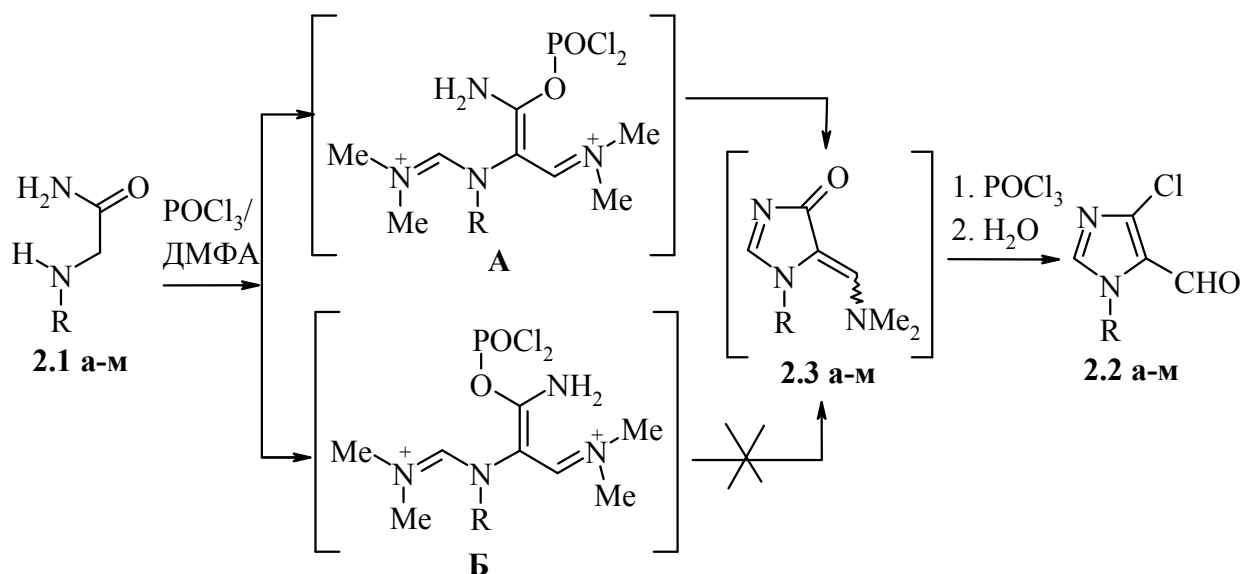
Аналіз літературних джерел, присвячених цій тематиці показав, що, незважаючи на достатньо добре вивчені хімічні перетворення і біологічну активність основних представників імідазолу, цікавість до об'єктів такого роду постійно зростає.

Тому важливим етапом системних досліджень цього типу сполук є синтез імідазольних структур із різноплановими функціональними угрупованнями, зручними для їх подальшої модифікації та фармакоформними угрупованнями.

У цьому напрямку зроблено досить багато і класичні підходи до функціоналізації імідазольного циклу в значній мірі вже вичерпують себе. Сучасні ж методи органічної хімії, які передбачають використання металоорганічних сполук або ж комплексних металокаталізаторів, хоча і виглядають привабливими, технологічно ще не можуть використовуватись для отримання значних кількостей цільових продуктів [114, 115]. Застосування таких способів для одержання 1-арилзаміщених 5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів є ще більш проблематичним.

Зважаючи на це нами вперше запропоновано варіант одностадійного синтезу 1-алкіл(арил)-5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів **2.2 а-м**, який ґрунтується на реакції амідів *N*-заміщених гліцинів **2.1 а-м** з подвійною кількістю реагента Вільсмейера-Хаака, що забезпечує одночасно із формуванням імідазольного ядра введення альдегідної групи в його 5 положення [116].

Нагрівання *N*-алкіл(арил)гліцинамідів **2.1 а-м** з комплексом ДМФА-POCl₃ у надлишку хлорокису фосфору при 90°C приводить до утворення невідомих раніше 1-заміщених 5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів **2.2 а-м** з виходами 51-55 % [117].



2.1-2.3, R= Me (a), Bu (б), PhCH₂ (в), Ph (г), 2-ClC₆H₄ (д), 2-MeC₆H₄ (е), 3-MeC₆H₄ (є), 4-FC₆H₄ (ж), 4-ClC₆H₄ (з), 4-BrC₆H₄ (и), 4-MeC₆H₄ (і), 4-MeOC₆H₄ (ї), 2,5-Me₂C₆H₃ (й), 1-C₁₀H₇ (к), 2-BrC₆H₄ (л), 4-Me-2-BrC₆H₃ (м).

Найбільш вірогідним механізмом, за яким реалізується знайдене перетворення, на нашу думку, є взаємодія комплексу Вільсмейєра-Хаака з нуклеофільними центрами гліцинамиду, з утворенням двох ізомерних інтермедіатів А та Б. Очевидно, що умовах реакції лише в інтермедіаті А просторове розташування функціональних замісників забезпечує його гетероциклізацію в імідазолідоні **2.3**, які при дії надлишку POCl₃ та подальшому гідролізі перетворюються в імідазоли **2.2 а-м**. Підтвердженням саме такого перебігу реакції є утворення проміжного імідазолону **2.3 а** який був виділений із реакційної суміші.

Будова та склад синтезованих 5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів доведені результатами елементного аналізу та вимірювання ІЧ-, ЯМР ¹H та ¹³C спектрів. Зокрема, спектри ЯМР ¹H сполук **2.2 а-м** характеризуються синглетами протонів Н² імідазольного циклу (7.51-8.08 м.ч.) та формільної групи (9.57-9.76 м.ч.). Сигнали відповідних атомів карбону в спектрах ЯМР ¹³C прописуються в діапазонах 126-136 м.ч. та 176-177 м.ч.

Виходи, температури топлення та результати елементного аналізу

1-алкіл(арил)-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбальдегідів **2.2 а-м**

Сполука	Вихід, %	Т.топл., °C	Знайдено, %			Формула	Вирахувано, %		
			С	Н	N		С	Н	N
2.2 а	52	65-66	41.78	3.58	19.22	C ₅ H ₅ ClN ₂ O	41.54	3.49	19.38
2.2 б	48	олія	51.16	12.03	14.82	C ₈ H ₁₁ ClN ₂ O	51.48	11.88	15.01
2.2 в	52	71-72	60.11	4.27	12.85	C ₁₁ H ₉ ClN ₂ O	59.88	4.11	12.70
2.2 г	47	116-117	58.39	3.47	13.75	C ₁₀ H ₇ ClN ₂ O	58.13	3.41	13.56
2.2 д	55	135-136	49.56	2.62	11.75	C ₁₀ H ₆ Cl ₂ N ₂ O	49.82	2.51	11.62
2.2 е	45	105-106	60.07	4.29	12.61	C ₁₁ H ₉ ClN ₂ O	59.88	4.11	12.70
2.2 є	51	142-143	60.09	3.99	12.55	C ₁₁ H ₉ ClN ₂ O	59.88	4.11	12.70
2.2 ж	54	105-107	53.24	2.59	12.65	C ₁₀ H ₆ ClFN ₂ O	53.47	2.69	12.47
2.2 з	49	159-160	50.04	2.37	11.70	C ₁₀ H ₆ Cl ₂ N ₂ O	49.82	2.51	11.62
2.2 и	54	176-177	42.31	2.05	9.71	C ₁₀ H ₆ BrClN ₂ O	42.07	2.12	9.81
2.2 і	49	117-118	59.59	4.33	12.53	C ₁₁ H ₉ ClN ₂ O	59.88	4.11	12.70
2.2 ї	46	102-103	55.59	3.97	11.75	C ₁₁ H ₉ ClN ₂ O ₂	55.83	3.83	11.84
2.2 й	51	110-111	61.19	4.85	12.12	C ₁₂ H ₁₁ ClN ₂ O	61.41	4.72	11.94
2.2 к	52	140-141	65.28	5.59	11.06	C ₁₄ H ₉ ClN ₂ O	65.51	3.53	10.91
2.2 л	50	115-116	42.17	2.04	9.86	C ₁₀ H ₆ BrClN ₂ O	42.07	2.12	9.81
2.2 м	55	119-120	44.28	2.75	9.48	C ₁₁ H ₈ BrClN ₂ O	44.11	2.69	9.35

ІЧ, ЯМР ^1H та ^{13}C спектри1-алкіл(арил)-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбальдегідів **2.2 а-м**

Сполука	ІЧ спектр, KBr, ν , cm^{-1} C=O	Спектри ЯМР ^1H та ^{13}C , ДМСО- d_6 , δ , м.ч.
2.2 а	1685	^1H : 3.86 с (3H, CH_3), 8.02 с (1H, H^2), 9.69 с (1H, $\text{CH}=\text{O}$). ^{13}C : 33.49 (CH_3), 126.41 (C^5), 127.61 (C^2), 141.11 (C^4), 176.03 ($\text{CH}=\text{O}$).
2.2 б*	1685	^1H : 0.92 т (CH_3), 1.24-1.30 м (2H, CH_2), 1.95-2.02 м (2H, CH_2), 4.28 т (2H, NCH_2), 8.02 с (1H, H^2), 9.74 с (1H, $\text{CH}=\text{O}$). ^{13}C : 13.43 (CH_3), 19.50 (CH_2), 32.75 (CH_2), 47.80 (CH_2), 124.46 (C^5), 140.82 (C^2), 142.93 (C^4), 178.33 ($\text{CH}=\text{O}$).
2.2 в	1670	^1H : 5.50 с (2H, CH_2), 7-24-7.32 м (5 $\text{H}_{\text{аром.}}$), 8.20 с (1H, H^2), 9.71 с (1H, $\text{CH}=\text{O}$). ^{13}C : 51.06 (CH_2), 124.56 (C^5), 127.89, 128.70, 129.10, 134.75 ($\text{C}_{\text{ар}}$), 140.96 (C^2), 143.14 (C^4), 178.52 ($\text{CH}=\text{O}$).
2.2 г	1675	^1H : 7.32 м (2 $\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.49 м (3 $\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.62 с (1H, H^2), 9.82 с (1H, $\text{CH}=\text{O}$). ^{13}C : 125.21 (C^5), 125.72, 129.43, 129.69, 135.12 ($\text{C}_{\text{ар}}$), 140.87 (C^2), 142.80 (C^4), 177.27 ($\text{CH}=\text{O}$).
2.2 д	1680	^1H : 7.16-7.42 м (4 $\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.51 с (1H, H^2), 9.76 с (1H, $\text{CH}=\text{O}$). ^{13}C : 125.88 (C^5), 126.92, 130.16, 131.11, 134.64, 135.09, ($\text{C}_{\text{аром}}$), 136.87 (C^2), 141.96 (C^4), 177.22 ($\text{CH}=\text{O}$).

Таблиця 2.2 (продовження)

2.2 е	1670	¹ H: 2.05 с (3H, CH ₃), 7.16-7.42 м (4H _{аром.}), 7.51 с (1H, H ²), 9.76 с (1H, CH=O). ¹³ C: 17.25 (CH ₃), 125.88 (C ⁵), 126.92, 130.16, 131.11, 134.64, 135.09, (C _{Ar}), 140.87 (C ²), 141.96 (C ⁴), 177.22 (CH=O).
2.2 є	1685	¹ H: 2.34 с (3H, CH ₃), 7.21-7.40 м (4H _{аром.}), 8.08 с (1H, H ²) 9.69 с (1H, CH=O). ¹³ C: 19.44 (CH ₃), 119.19 (C ⁵), 126.52, 128.17, 128.76, 129.15, 133.43, 135.47 (C _{аром.}), 130.51 (C ²), 135.91 (C ⁴), 177.22 (CH=O).
2.2 ж	1680	¹ H: 7.38-7.58 м (4H _{аром.}), 7.78 с (1H, H ²), 9.57 с (1H, CH=O). ¹³ C: 116.73д (<i>J</i> ² _{C-F} 22.6 Гц), 127.54, 129.12, 163.31д (<i>J</i> ¹ _{C-F} 251.5 Гц) (C _{аром.}), 129.92(C ⁵), 136.61 (C ²), 141.12 (C ⁴), 176.03 (CH=O).
2.2 з	1675	¹ H: 7.27д (2H _{аром.}), 7.45 д (2H _{аром.}), 7.61 с (1H, H ²), 9.82 с (1H, CH=O). ¹³ C: 125.12 (C ⁵), 127.03, 129.58, 133.63, 135.69 (C _{Ar}), 140.90 (C ²), 142.25 (C ⁴), 177.21 (CH=O).
2.2 и	1670	¹ H: 7.44 д (2H _{аром.}), 7.69 д (2H _{аром.}), 8.18 с (1H, H ²), 9.71 с (1H, CH=O). ¹³ C: 125.11 (C ⁵), 123.78, 127.28, 132.62, 134.15 (C _{Ar}), 143.38 (C ²), 147.05 (C ⁴), 177.26 (CH=O).
2.2 і	1665	¹ H: 2.36 с (3H, CH ₃), 7.33 м (4H _{аром.}), 8.11 с (1H, H ²), 9.67 с (1H, CH=O). ¹³ C: 21.25 (CH ₃), 121.39 (C ⁵), 125.30, 130.01, 132.60, 139.96 (C _{Ar}), 140.85 (C ²), 142.69 (C ⁴), 177.35 (CH=O).

Таблиця 2.2 (продовження)

2.2 і	1675	^1H : 3.85 с (3H, CH^3), 6.96 д (2Наром.), 7.23 д (2Наром.), 7.58 с (1H, H^2), 9.80 с (1H, $\text{CH}=\text{O}$). ^{13}C : 55.64 (CH_3O), 125.38 (C^5), 114.52, 126.99, 127.85 140.99 (C_{Ar}), 142.50 (C^2), 160.38 (C^4), 177.37 ($\text{CH}=\text{O}$).
2.2 й	1675	^1H : 1.98 с (3H, CH_3), 2.34 с (3H, CH_3), 7.12 с (1Наром.), 7.26 с (2Наром.), 8.03 с (1H, H^2), 9.64 с (1H, $\text{CH}=\text{O}$). ^{13}C : 16.78 (CH_3), 20.75 (CH_3), 125.87 (C^5), 127.39, 130.86, 131.79, 134.38, 136.90 (C_{Ar}), 140.83 (C^2), 141.78 (C^4), 177.22 ($\text{CH}=\text{O}$).
2.2 к	1680	^1H : 7.28 д (2Наром.), 7.53-7.65 м (4Наром.), 8.06-8.14 м (2Наром.), 8.23 с (H^2), 9.64 с ($\text{CH}=\text{O}$).
2.2 л	1680	^1H : 7.48-7.70 м (4Наром.), 8.28 с (1H, $\text{H}^2_{\text{имідазол}}$), 9.71 с (1H, $\text{CH}=\text{O}$)
2.2 м	1675	^1H : 2.42 с (3H, CH_3), 7.19-7.23 м (2Наром.) 7.44-7.54 м (2Наром.), 8.15 с (1H, $\text{H}^2_{\text{имідазол}}$), 9.78 с (1H, $\text{CH}=\text{O}$)

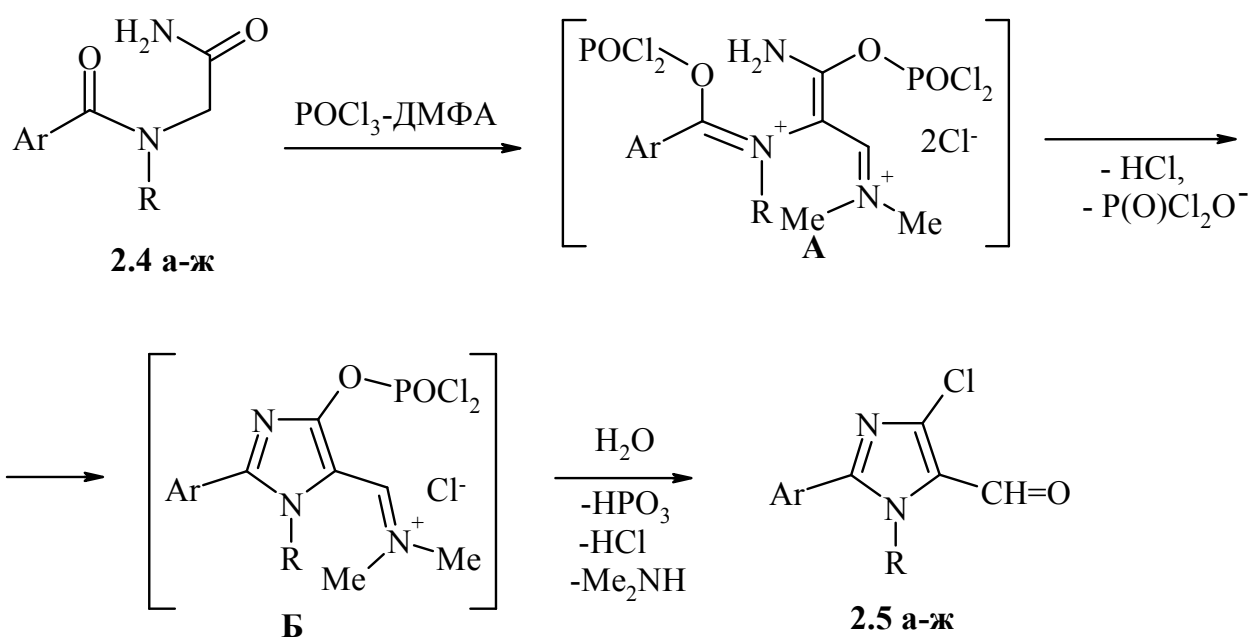
* - в пластинах КВг

2.2. Синтез 1-метил(арил)-2-арил-5-форміл-4-хлоро-1H-імідазолів

5-Карбофункціоналізовані похідні 2-арил-4-галогеноімідазолів, які містять у положенні 1 імідазольного ядра аліфатичний замісник були вдало використані при синтезі широкого набору біологічно активних сполук [118-120]. Один із ключових етапів одержання таких сполук передбачає алкілювання [110] 1-незаміщених 2-арил-5-форміл-4-хлоро-1H-імідазолів, що у більшості випадків призводить до утворення суміші 1- та 3-алкілзаміщених ізомерних структур, які не завжди вдається розділити [59-62]. Отримання ж 1-арил-5-форміл-4-хлоро-1H-імідазолів введенням відповідного ароматичного фрагмента в ядро незаміщеного імідазолу пов'язано з певними труднощами, зумовленими особливостями реакції N-арилування. Зважаючи на широкий спектр біологічної активності

1-арилімідазолів [114], видається актуальним розроблення доступного та загального способу, який би дозволив добувати 2-арил-5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазоли із алкільним або арильним фрагментами в положенні 1.

Враховуючи це, нами запропоновано зручний шлях до сполук такого типу, що передбачає формування 2-арилімідазольного циклу, додатково функціоналізованого атомом хлору і альдегідною групою, при взаємодії реагента Вільсмейєра-Хаака з *N*-метил(арил)-*N*-ароїлгліцинамідами **2.4 а-ж** [121].



2.4-2.5, R = Me, Ar = 3-NO₂C₆H₄ (а), 4-IC₆H₄ (б); R = Ph, Ar = Ph (в), 2-ClC₆H₄ (г), 4-NO₂C₆H₄ (д); R = 4-MeC₆H₄, Ar = Ph (е); R = 4-MeOC₆H₄, Ar = 3-BrC₆H₄ (є); R = 2,5-(Me)₂C₆H₃, Ar = 4-FC₆H₄ (ж)

Проведеними експериментальними дослідженнями встановлено, що *N*-ароїлгліцинаміди, отримані взаємодією відповідних *N*-гліцинамідів із ароїлхлоридами, при 6-ти годинному нагріванні при 90°C із 3-кратним надлишком комплексу ДМФА-POCl₃ (1:2) утворюють 1-метил(арил)-2-арил-5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазоли **2.5 а-ж** із виходами 32-44 %. Із урахуванням проведених раніше досліджень [122] логічно припустити, що найбільш ймовірним шляхом такого перетворення є первинне генерування ациклічних

інтермедіатів **A**, які при підвищеній температурі схильні до формування поліфункціональних імідазолів **B**, гідроліз яких приводить до цільових альдегідів **2.5**.

Будова та склад субстратів **2.4 а-ж** і утворених з них цільових імідазолів **2.5 а-ж** підтверджені даними елементного аналізу, ІЧ та ЯМР спектроскопії (табл. 2.3-2.6). Зокрема, у спектрах ЯМР ^1H N-ароїлгліцинамідів **2.4 а-ж** протони метиленової групи прописуються синглетом в інтервалах 3.81-3.91 м.ч. сполуки **2.4 а-б** або 4.31-4.44 м.ч. сполуки **2.4 в-є**. У випадку гліцинаміду **2.4 ж** вказана група проявляється у вигляді двох дублетів АВ системи при 3.82 і 4.64 м.ч., внаслідок магнітної нееквівалентності її протонів, зумовленої просторовим впливом 2,5-диметилфенільного фрагмента біля атома нітрогену.

Таблиця 2.3

Виходи, температури топлення та результати елементного аналізу
N-метил(арил)-N-ароїлгліцинамідів **2.4 а-ж**

Сполука	Вихід, %	Т.топл., °С	Знайдено, %			Формула	Вирахувано, %		
			С	Н	N		С	Н	N
2.4 а	80	148-150	50.58	4.60	17.78	$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4$	50.63	4.67	17.71
2.4 б	84	масло	37.48	3.64	8.65	$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{IN}_2\text{O}_2$	37.76	3.49	8.81
2.4 в	87	172-173	58.39	3.47	13.75	$\text{C}_{10}\text{H}_7\text{ClN}_2\text{O}$	58.13	3.41	13.56
2.4 г	81	119-120	62.14	4.69	9.55	$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2$	62.40	4.54	9.70
2.4 д	76	165-167	60.28	4.30	14.12	$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4$	60.20	4.38	14.04
2.4 е	84	108-110	71.68	6.05	10.40	$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$	71.62	6.01	10.44
2.4 є	78	масло	53.18	4.05	7.56	$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_3$	52.91	4.16	7.71
2.4 ж	83	162-164	68.23	5.59	9.50	$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_2$	67.99	5.71	9.33

Формільна група сполук **2.5 а-ж** проявляється в ІЧ-спектрах інтенсивними смугами поглинання в області 1685-1695 cm^{-1} , а у спектрах ЯМР ^1H – синглетами відповідних протонів в інтервалі 9.57-9.84 м.ч. У спектрах ЯМР ^{13}C атом карбону формільного фрагмента молекули ідентифікується сигналами при 177-178 м.ч., а атоми карбону імідазольного циклу в наступних діапазонах: C^2 (138-140 м.ч.), C^4 (147-150 м.ч.), C^5 (121-126 м.ч.).

Таблиця 2.4

ІЧ- та ЯМР ^1H спектри N-арил(метил)-N-ароїлгліцинамідів **2.4 а-ж**

Сполука	ІЧ спектр, KBr, ν , cm^{-1}		Спектри ЯМР ^1H , ДМСО- d_6 , δ , м.ч.
	C=O	NH ₂	
2.4 а	1640, 1710	3200, 3310	2.93 с (3H, CH ₃), 3.81 с (2H, CH ₂), 7.46-7.92 м (6H, 4H _{аром.} +NH ₂).
2.4 б	1655, 1700	3240, 3330	3.01 с (3H, CH ₃), 3.91 с (2H, CH ₂), 7.46 д (2H _{аром.} , <i>J</i> 7.5 Гц), 7.64 ш.с (2H, NH ₂), 7.93 д (2H _{аром.} , <i>J</i> 7.5 Гц).
2.4 в	1645, 1715	3205, 3320	4.31 с (2H, CH ₂), 7.24-7.70 м (12H, 10H _{аром.} +NH ₂).
2.4 г	1650, 1710	3220, 3315	4.39 с (2H, CH ₂), 7.08-7.48 м (9H _{аром.}), 7.72 ш.с (2H, NH ₂).
2.4 д	1645, 1720	3200, 3310	4.43 с (2H, CH ₂), 7.19-7.64 м (9H, 5H _{аром.} +NH ₂), 8.09 д (2H _{аром.} , <i>J</i> 8.6 Гц).
2.4 е	1645, 1715	3205, 3320	2.39 с (3H, CH ₃), 4.42 с (2H, CH ₂), 7.17-7.52 м (9H _{аром.}), 7.68 ш.с (2H, NH ₂).
2.4 є	1650, 1710	3210, 3315	3.84 с (3H, CH ₃ O), 4.44 с (2H, CH ₂), 6.99 д (2H _{аром.} , <i>J</i> 8.8 Гц), 7.49 д (2H _{аром.} , <i>J</i> 8.8 Гц), 7.83 ш.с (2H, NH ₂).
2.4 ж	1650, 1715	3225, 3320	2.05 с (3H, CH ₃), 2.23 с (3H, CH ₃), 3.82 д, 4.64 д (2H, CH ₂ , <i>J</i> 16.0 Гц), 6.96-7.68 м (9H, 5H _{аром.} +NH ₂).

Таблиця 2.5

Виходи, температури топлення, мас-спектри та результати елементного аналізу 2-арил-1-метил(арил)-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбальдегідів **2.5 а-ж**

Сполука	Вихід, %	Т.топл., °С	[M+1] ⁺	Знайдено, %			Формула	Вирахувано, %		
				С	Н	N		С	Н	N
2.5 а	44	129-130	266	49.50	3.08	15.97	C ₁₁ H ₈ ClN ₃ O ₃	49.73	3.04	15.82
2.5 б	32	157-159	347	38.36	2.22	8.22	C ₁₁ H ₈ ClIN ₂ O	38.12	2.33	8.08
2.5 в	38	111-112	283	67.73	3.96	9.70	C ₁₆ H ₁₁ ClN ₂ O	67.97	3.92	9.91
2.5 г	39	131-132	318	60.86	3.02	8.61	C ₁₆ H ₁₀ Cl ₂ N ₂ O	60.59	3.18	8.83
2.5 д	39	134-135	328	58.89	3.22	12.56	C ₁₆ H ₁₀ ClN ₃ O ₃	58.64	3.08	12.82
2.5 е	35	112-113	297	69.04	4.36	9.20	C ₁₇ H ₁₃ ClN ₂ O	68.81	4.42	9.44
2.5 є	33	97-98	392	52.38	3.01	6.93	C ₁₇ H ₁₂ BrClN ₂ O ₂	52.14	3.09	7.15
2.5 ж	30	104-105	329	65.93	4.44	8.36	C ₁₈ H ₁₄ ClFN ₂ O	65.76	4.29	8.52

ІЧ-, ЯМР ^1H та ^{13}C спектри2-арил-1-метил(арил)-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбальдегідів **2.5 а-ж**

Сполука	ІЧ спектр, КВr, ν , cm^{-1} C=O	Спектри ЯМР ^1H та ^{13}C , ДМСО- d_6 , δ , м.ч.
2.5 а	1695	^1H : 3.97 с (3H, CH_3), 7.84 т (1H _{аром.} , J 8.0 Гц), 8.20 д (1H _{аром.} , J 7.5 Гц), 8.41 д (1H _{аром.} , J 7.5 Гц), 8.53 с (1H _{аром.}), 9.84 с (1H, CH=O). ^{13}C : 34.33 (CH_3), 123.99, 124.93, 129.11, 130.50, 135.43, 147.86 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 128.85 (C^5), 140.32 (C^2), 148.63 (C^4), 178.73 (CH=O).
2.5 б	1690	^1H : 3.89 с (3H, CH_3), 7.50 д (2H _{аром.} , J 7.5 Гц), 7.91 д (1H _{аром.} , J 7.5 Гц), 9.78 с (1H, CH=O). ^{13}C : 34.32 (CH_3), 97.84, 126.97, 130.98, 137.56, 147.86 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 125.59 (C^5), 140.54 (C^2), 150.05 (C^4), 178.35 (CH=O).
2.5 в	1685	^1H : 7.36-7.58 м (10H _{аром.}), 9.60 с (1H, CH=O). ^{13}C : 126.54 (C^5), 127.71, 127.97, 128.34, 128.81, 129.39, 129.74, 130.04, 135.22 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 139.46 (C^2), 149.31 (C^4), 178.22 (CH=O).
2.5 г	1685	^1H : 7.34-7.71 м (9H _{аром.}), 9.71 с (1H, CH=O). ^{13}C : 125.83 (C^5), 126.84, 127.33, 127.58, 127.78, 129.22, 129.36, 132.01, 132.65, 132.99, 134.24 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 138.90 (C^2), 147.88 (C^4), 177.41 (CH=O).
2.5 д	1690	^1H : 7.50-7.62 м (7H _{аром.}), 8.15 д (2H _{аром.} , J 8.6 Гц), 9.62 с (1H, CH=O). ^{13}C : 123.42 (C^5), 127.10, 127.89, 129.67, 130.09, 133.70, 134.70, 135.30, 147.03 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 139.24 (C^2), 147.82 (C^4), 177.66 (CH=O).
2.5 е	1685	^1H : 2.39 с (3H, CH_3), 7.32-7.44 м (9H _{аром.}), 9.58 с (1H, CH=O). ^{13}C : 20.72 (CH_3), 126.57 (C^5), 127.67, 127.78, 128.34, 128.79, 129.88, 129.99, 132.61, 139.26 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 139.37 (C^2), 149.27 (C^4), 177.22 (CH=O).
2.5 є	1685	^1H : 3.81 с (3H, CH_3O), 7.04 д (2H _{аром.} , J 9.0 Гц), 7.28-7.31 м (2H _{аром.}), 7.42 д (2H _{аром.} , J 9.0 Гц), 7.52-7.60 м (2H _{аром.}), 9.57 с (1H, CH=O). ^{13}C : 55.48 (CH_3O), 121.41 (C^5), 114.59, 126.91, 127.36, 127.57, 129.13, 129.96, 130.43, 131.38, 132.67, 159.96 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 138.96 (C^2), 147.64 (C^4), 177.44 (CH=O).
2.5 ж	1690	^1H : 31.88 с (3H, CH_3), 2.26 с (3H, CH_3), 7.12-7.43 м (7H _{аром.}), 9.57 с (1H, CH=O). ^{13}C : 16.27 (CH_3), 20.21 (CH_3), 115.66 д ($^2J_{\text{C-F}}$ 27.5 Гц), 124.24 (C^5), 126.02, 128.30, 130.58, 130.65, 131.03, 131.74, 134.26, 136.88 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 139.88 (C^2), 148.01 (C^4), 162.95 д ($^1J_{\text{C-F}}$ 251.4 Гц), 177.07 (CH=O).

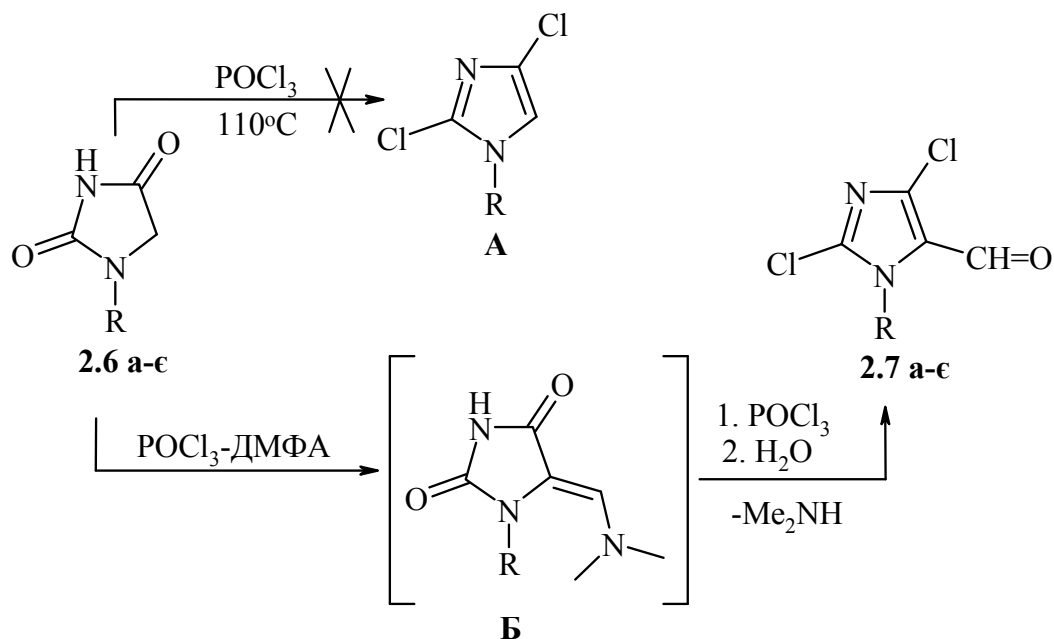
2.3. Синтез 1-арил-2,4-дихлоро-5-форміл-1*H*-імідазолів та їх 2-функціоналізованих похідних

Полігалогенозаміщені 5-формілімідазоли є важливими представниками класу азолів, які застосовуються у комбінаторній органічній хімії для синтезу важливих лікарських засобів з антигіпертензивною [53-57], протівірусною [35, 84] та протидіабетичною [61] дією. Основним методом синтезу таких сполук є функціоналізація тригалогеноімідазолів з використанням металоорганічних сполук [71, 72, 74, 75, 123]. Проте такий підхід є не завжди ефективним, оскільки на процес нуклеофільного заміщення атома галогену суттєво впливає характер замісників, які знаходяться в імідазольному циклі. Зважаючи на те, що нуклеофільне заміщення атома галогену в положенні 2 тригалогеноімідазолів є пріоритетним [85-88], можливість використання металоорганічних сполук для синтезу 5-форміл-2,4-дигалогеноімідазолів виглядає особливо проблематичною.

Нами запропоновано одностадійний метод синтезу невідомих раніше 1-заміщених 2,4-дихлоро-5-формілімідазолів, що ґрунтується на реакції 1-алкіл(арил)імідазолідин-2,4-діонів (гідантоїнів) [124, 125] з надлишком реагенту Вільсмейєра-Хаака. В результаті проведених експериментальних досліджень знайдено оптимальні умови перебігу цієї реакції, які передбачають 6-ти годинного нагрівання імідазолідин-2,4-діонів **2.6 а-є** з комплексом ДМФА/ POCl_3 у співвідношенні 1:2:5 при 90°C та наступному гідролізі реакційної суміші до 1-метил(арил)-2,4-дихлоро-5-формілімідазолів **2.7 а-є** з виходами 47-52% [126].

Автори праці [127] описали синтез 1-незаміщених 5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів послідовним перетворенням імідазол-2,4-діонів при нагріванні з POCl_3 до 2,4-дихлороімідазолів, наступне формілювання яких реагентом Вільсмейєра-Хаака призводило до 2,4-дихлоро-5-формілімідазолів. Проведене нами спеціальне експериментальне дослідження показало, що 1-арил- імідазол-2,4-діони **2.6** навіть при 12-ти годинному нагріванні у надлишку POCl_3 не утворюють 2,4-дихлороімідазоли **A**. Зважаючи на те, що

їх нагрівання з надлишком хлорокису фосфору за наявності ДМФА приводить до утворення альдегідів **2.7**, більш ймовірним шляхом даного перетворення є утворення проміжних 5-диметиламінометиленгідантоїнів **Б**, які в умовах реакції, при дії надлишку POCl_3 перетворюються після гідролізу в цільові сполуки **2.7** [128].



2.6, 2.7, R = Me (а), Ph (б), 2- MeC_6H_4 (в), 4- FC_6H_4 (г), 4- ClC_6H_4 (д), 4- MeC_6H_4 (е), 4- MeOC_6H_4 (є)

Будова дихлороформілімідазолів **2.7 a-ε** підтверджена результатами елементного аналізу та спектральними дослідженнями (табл. 2.7, 2.8). Зокрема, карбонільна група в ІЧ спектрах проявляється у вигляді смуг при $1680\text{-}1685\text{ см}^{-1}$. ЯМР ^1H спектри досліджуваних сполук містять характерні синглети альдегідного протона в діапазоні $9.52\text{-}9.69$ м.ч. У спектрах ЯМР ^{13}C атом карбону формільної групи прописується в області $175\text{-}177$ м.ч.

Виходи, температури топлення, мас-спектри та результати елементного аналізу 1-метил(арил)-2,4-дихлоро-1*H*-імідазол-5-карбальдегідів **2.7 а-є**

Сполука	Вихід, %	Т.топл., °С	[M+1] ⁺	Знайдено, %			Формула	Вирахувано, %		
				С	Н	N		С	Н	N
2.7 а	49	52-54	180	33.31	2.30	15.51	C ₅ H ₄ Cl ₂ N ₂ O	33.55	2.25	15.65
2.7 б	52	110-112	242	49.60	2.55	11.78	C ₁₀ H ₆ Cl ₂ N ₂ O	49.82	2.51	11.62
2.7 в	50	85-86	256	51.70	3.24	10.81	C ₁₁ H ₈ Cl ₂ N ₂ O	51.79	3.16	10.98
2.7 г	49	123-125	260	46.50	1.87	10.64	C ₁₀ H ₅ Cl ₂ FN ₂ O	46.36	1.95	10.81
2.7 д	51	135-137	276	43.30	1.72	10.25	C ₁₀ H ₅ Cl ₃ N ₂ O	43.59	1.83	10.14
2.7 е	48	99-100	256	51.72	3.10	10.89	C ₁₁ H ₈ Cl ₂ N ₂ O	51.79	3.16	10.98
2.7 є	51	64-66	272	48.96	2.91	10.19	C ₁₁ H ₈ Cl ₂ N ₂ O ₂	48.73	2.97	10.33

Таблиця 2.8

ІЧ-, ЯМР ¹H та ¹³C спектри

1-метил(арил)-2,4-дихлоро-1*H*-імідазол-5-карбальдегідів **2.7 а-є**

Сполука	ІЧ спектр, КВr, ν, см ⁻¹ C=O	Спектри ЯМР ¹ H та ¹³ C, ДМСО-d ₆ , δ, м.ч.
2.7 а	1685	¹ H: 3.86 с (3H, CH ₃), 9.69 с (1H, CH=O). ¹³ C: 33.49 (CH ₃), 126.41 (C ⁵), 134.61 (C ²), 141.11 (C ⁴), 177.39 (CH=O).
2.7 б	1680	¹ H: 7.48-7.67м (5H _{аром.}), 9.54 с (1H, CH=O). ¹³ C: 127.19, 129.59, 130.36, 133.93 (C _{Ar}), 127.56 (C ⁵), 138.58 (C ²), 140.65 (C ⁴), 176.07 (CH=O).
2.7 в	1685	¹ H: 2.03 с (3H, CH ₃), 7.36-7.52 м (4H _{аром.}), 9.56 с (1H, CH=O). ¹³ C: 17.24 (CH ₃), 127.25, 127.39, 130.67, 131.31, 133.41, 135.47 (C _{Ar}), 127.45 (C ⁵), 138.61 (C ²), 140.59 (C ⁴), 176.07 (CH=O).
2.7 г	1680	¹ H: 7.38-7.58 м (4H _{аром.}), 9.57 с (1H, CH=O). ¹³ C: 116.73 д (J ² _{C-F} 22.6 Гц), 127.54, 129.12, 163.31 д (J ¹ _{C-F} 251.5 Гц) (C _{Ar}), 129.92(C ⁵), 138.93 (C ²), 141.12 (C ⁴), 176.03 (CH=O).
2.7 д	1685	¹ H: 7.53-7.63 м (4H _{аром.}), 9.58 с (1H, CH=O). ¹³ C: 127.45(C ⁵), 128.49, 129.87, 132.41, 136.58 (C _{Ar}), 138.79 (C ²), 141.28 (C ⁴), 175.99 (CH=O).
2.7 е	1685	¹ H: 2.45 с (3H, CH ₃), 7.34-7.39 м (4H _{аром.}), 9.52 с (1H, CH=O). ¹³ C: 21.37 (CH ₃), 126.87, 130.22, 131.31, 140.68 (C _{Ar}), 127.57 (C ⁵), 138.67(C ²), 140.55 (C ⁴), 176.16(CH=O).
2.7 є	1685	¹ H: 3.87 с (3H, CH ₃ O), 7.08-7.41 м (4H _{аром.}), 9.52 с (1H, CH=O). ¹³ C: 55.61 (CH ₃ O), 114.74, 126.39, 128.32, 160.79 (C _{Ar}), 127.66 (C ⁵), 138.94 (C ²), 140.53 (C ⁴), 176.23 (CH=O).

Із врахуванням того, що 2-галогеноімідазоли є зручними об'єктами для синтезу 2-функціоналізованих імідазольних систем [71-75], нами вивчена можливість використання 2,4-дихлоро-5-формілімідазолів **2.7 а-є** для отримання їх деяких 2-заміщених похідних. Зважаючи на наявність трьох реакційних електрофільних центрів в імідазольному циклі, слід було очікувати на специфічну хімічну поведінку цих сполук, зокрема, у реакціях нуклеофільного заміщення атомів галогену. Відомо [84], що рухливість останніх визначається положенням в імідазольному циклі, поляризаційною здатністю та типом нуклеофільного реагенту. Оскільки даний тип імідазолів досліджувався вперше, видавалось доцільним вивчити реакційну здатність 2,4-дигалогено-5-формілімідазолів і їх похідних у реакціях з типовими нуклеофільними реагентами, а також оцінити вплив функціональної групи в положенні 5 імідазольного циклу на перебіг таких взаємодій.

Для прогнозування хімічної поведінки досліджуваних об'єктів нами здійснено квантово-хімічні розрахунки розподілу електронної густини 1-феніл-2,4-дихлоро-5-формілімідазолу **2.7 а** в реакції нуклеофільного заміщення хлору, яка, як відомо [129], може відбуватися за умови домінування орбітального або зарядового контролю. При переважанні орбітального контролю відносна реакційна здатність атомів хлору в положеннях 2 та 4 молекули по відношенню до нуклеофільних реагентів в першу чергу залежатиме від величини вкладів атомних орбіталей центрів (атомів карбону C^2 і C^4), на які здійснюється атака, у нижчу вакантну МО, на яку переноситься електронна густина з МО нуклеофіла. У разі ж переважання зарядового контролю, очікується нуклеофільне заміщення біля атома карбону, який несе більший позитивний заряд.

Для виявлення чинника, який визначає напрям заміщення атомів хлору було виконано розрахунки електронного розподілу в сполуці **2.7 а** в наближенні матриці густини методом B3LYP в базисі 6-31++G(d,p) за програмою Gaussian-3W [130].

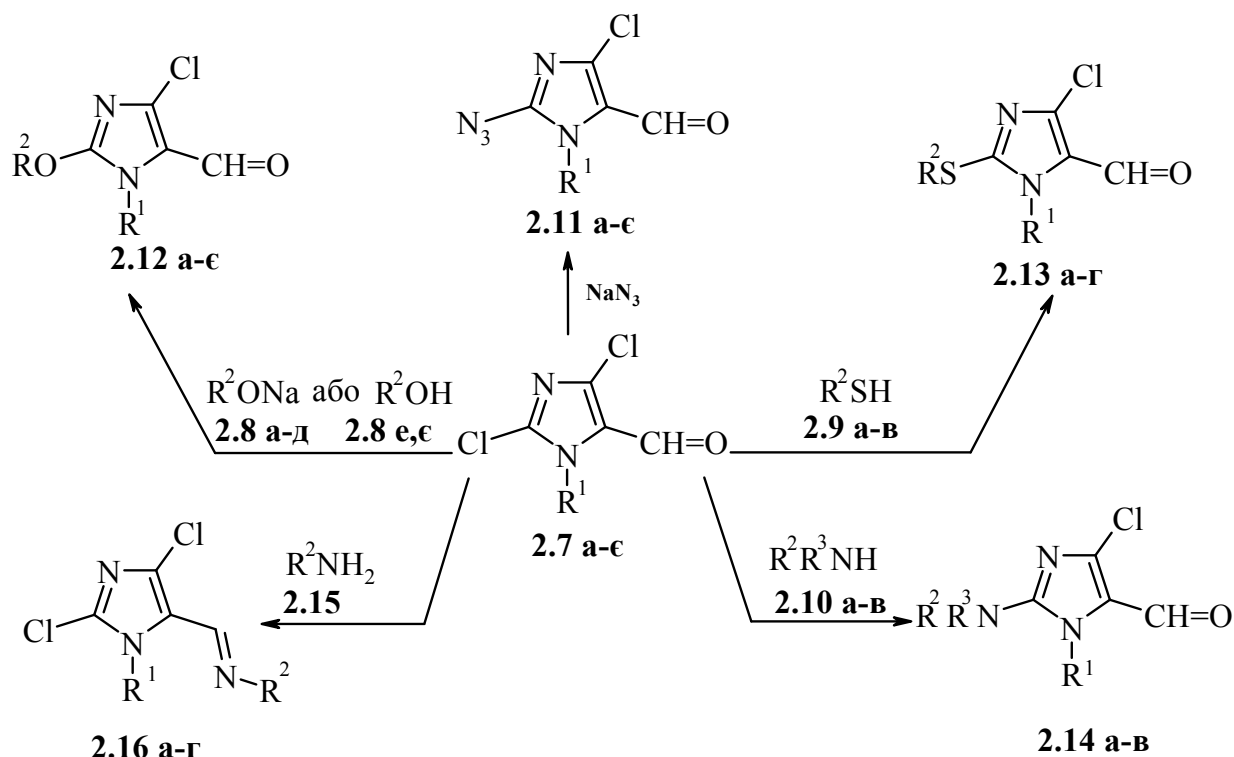
Заряди атомів карбону C^2 і C^4 сполуки **2.7 а** і вклади $2p_z$ АО в НВМО

Характеристики	C^2	C^4
Вклад $2p_z$ АО в НВМО (π -типу)	-0.243	0.297
Заряд на атомі карбону по Маллікену	-0.048	-0.215
Заряд на атомі карбону (NBO)	0.352	0.319
Заряд на атомі карбону по Мерцу-Коллману	0.336	0.311

Наведені у таблиці 2.9 дані дозволяють зробити висновок про можливий напрямок реакції. Слід відзначити, що аналіз відповідних вкладів в енергію перехідного стану було спрощено завдяки відповідності НВМО π -типу. Окрім цього, величини зарядів на атомах C^2 і C^4 було розраховано традиційним методом Маллікена, методом NBO [131] та методом Мерца-Коллмана [132, 133], в якому величини зарядів на реакційних центрах обрано з таким чином, щоб точніше відтворити розподіл електростатичного потенціалу молекули.

Ми виходили з позицій, що вклад взаємодіючих АО реагентів в енергію стабілізації перехідного стану при орбітальному контролі реакції пропорційний квадратам відповідних коефіцієнтів АО в граничних МО. Отримані результати показали відносно невеликі відмінності в коефіцієнтах АО атомів C^2 і C^4 в НВМО. Отже, можна вважати, що цей вид стабілізації не є визначальним для напрямку реакції, незалежно від типу нуклеофіла, тобто процес контролюється переважно зарядовим розподілом. Отримані методом Маллікена результати є недостатньо надійними, оскільки розраховані заряди атомів карбону - негативні. Проте порівняння цих даних свідчить, що незалежно від методу розрахунку електронна густина на атомі C^2 значно нижча, ніж на атомі C^4 , що і визначає пріоритетний напрямок атаки нуклеофільних реагентів саме по положенню 2 сполук **2.7 а-є**. Результати проведених теоретичних розрахунків повністю підтверджуються експериментальними даними, отриманими при взаємодії сполук **2.7 а-є** з

різноманітними нуклеофільними реагентами: азидом натрію, алкоголями натрію **2.8 а-д**, фенолами **2.8 е-є**, тіолами **2.9 а-в**, а також вторинними аліфатичними амінами **2.10 а-в** [124].



2.8, $R^2 = \text{Me}$ (а), Et (б), Bu (в), *i*-C₅H₁₁ (г), CH₂Ph (д); $R^2 = \text{Ph}$ (е), 4-MeC₆H₄ (є); **2.9**, $R^2 = \text{цикло-C}_6\text{H}_{11}$ (а), CH₂COOH (б), 4-ClC₆H₄ (в); **2.10**, $R^2R^3 = (\text{CH}_2)_5$ (а), (CH₂)₂O(CH₂)₂ (б), 1-CH₂-2-(CH₂)₂C₆H₄ (в); **2.11**, $R^1 = \text{Me}$ (а), Ph (б), 2-MeC₆H₄ (в), 4-FC₆H₄ (г), 4-ClC₆H₄ (д), 4-MeC₆H₄ (е), 4-MeOC₆H₄ (є); **2.12**, $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{CH}_2\text{Ph}$ (а); $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{Me}$ (б), Et (в), Bu (г); $R^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $R^2 = i\text{-C}_5\text{H}_{11}$ (д); $R^1 = R^2 = \text{Ph}$ (е); $R^1 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, $R^2 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$ (є); **2.13**, $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (а); $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{цикло-C}_6\text{H}_{11}$ (б), CH₂COOH (в), 4-ClC₆H₄ (г); **2.14**, $R^1 = \text{Ph}$, $R^2R^3 = (\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$ (а); $R^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $R^2R^3 = (\text{CH}_2)_5$ (б); $R^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $R^2R^3 = 1\text{-CH}_2\text{-2-(CH}_2)_2\text{C}_6\text{H}_4$ (в); **2.15**, $R^2 = \text{Me}$ (а), CH₂CH₂OH (б), Ph (в), 4-MeC₆H₄ (г); **2.16**, $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{Me}$ (а), $R^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (б), R^1 , $R^2 = \text{Ph}$ (в), $R^1 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, $R^2 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$ (г).

Встановлено, що при взаємодії 2,4-дихлоро-5-формілімідазолів **2.7 а-є** з азидом натрію, взятим у 2,5-кратному надлишку в ДМФА при кімнатній температурі єдиним продуктом перетворення є 2-азидо-5-форміл-4-хлоро-1H-імідазоли **2.11 а-є**, виходи яких досягають 80-95% (табл. 2.10, 2.11).

Використання як нуклеофілів "жорстких" основ - алкоголятів натрію **2.8 а-д** у розчині спирту - призводить до утворення 2-алкоксизаміщених похідних **2.12 а-д** з альдегідів **2.7 а, б, д** (табл. 2.12, 2.13). Разом з тим, взаємодія альдегіду **2.7а** з фенолятом натрію в киплячому етанолі приводить до 2-етоксиімідазолу **2.12 в**. Найбільш ймовірною причиною утворення аномального продукту в цій реакції, на нашу думку є реалізація нуклеофільного заміщення атома хлору в положенні 2 імідазольного циклу у відповідності до механізму $S_{N1\text{аром}}$. [134]. Для отримання цільових 2-арилоксиімідазолів **2.12 е-є**, нами запропоновано інший варіант синтезу, який передбачає нагрівання дихлороімідазолів **2.7 б,є** з фенолами **2.8 е,є** у ДМФА при нагріванні за наявності еквімолярних кількостей калій карбонату. В той же час більш "м'які" нуклеофіли - тіоли **2.9 а-в** утворюють 2-алкіл(арил)тіо-5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазоли **2.13 а-г** з виходами 61-74 % при кип'ятінні в етанолі за наявності натрій гідроксиду.

Серед інших особливостей хімічної поведінки 2,4-дихлоро-5-формілімідазолів **2.7** слід відзначити їх взаємодію з NH-нуклеофілами, які можуть реагувати як з карбонільним фрагментом так, і з атомом хлору в положенні 2 гетероциклу. Встановлено, що вторинні аліциклічні аміни **2.10 а-в** як більш основні, в киплячому етанолі заміщують атоми хлору з утворенням 2-амінопохідних **2.14 а-в**. У випадку первинних алкіл- та ариламінів **2.15 а-г**, реакція зупиняється на стадії утворення 5-імінопохідних імідазолу **2.16 а-г**.

Будова синтезованих похідних імідазолу **2.11-2.13** та **2.14, 2.16** підтверджена результатами фізико-хімічного аналізу. Так, в ІЧ спектрах 2-азидо-5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів **2.11 а-є** наявні інтенсивні смуги поглинання карбонільної ($1680-1685\text{ см}^{-1}$) та азидної ($2150-2155\text{ см}^{-1}$) груп. У спектрах ЯМР ^1H поруч із сигналами ароматичних замісників в положенні 1 імідазолу присутні синглети протонів альдегідної групи при 9.50-9.61 м.ч.

Виходи, температури топлення та результати елементного аналізу
2-азидо-1-алкіл(арил)-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбальдегідів **2.11 а-є**

Сполука	Вихід, %	Т.топл., °С	Знайдено, %			Формула	Вирахувано, %		
			С	Н	N		С	Н	N
2.11 а	80	70-72	32.30	2.27	37.62	C ₅ H ₄ ClN ₅ O	32.36	2.17	37.74
2.11 б	89	138-140	48.31	2.49	28.36	C ₁₀ H ₆ ClN ₅ O	48.50	2.44	28.48
2.11 в	95	135-137	45.01	1.98	26.17	C ₁₀ H ₅ ClFN ₅ O	45.22	1.90	26.36
2.11 г	93	100-102	42.42	1.68	24.88	C ₁₀ H ₅ Cl ₂ N ₅ O	42.58	1.79	24.83
2.11 д	84	68-70	50.40	3.17	26.71	C ₁₁ H ₈ ClN ₅ O	50.49	3.08	26.76
2.11 е	87	98-100	50.42	3.19	26.68	C ₁₁ H ₈ ClN ₅ O	50.49	3.08	26.76
2.11 є	86	69-71	47.40	2.78	25.03	C ₁₁ H ₈ ClN ₅ O ₂	47.58	2.90	25.22

Таблиця 2.11

ІЧ-, ЯМР ¹H та ¹³C спектри2-азидо-1-алкіл(арил)-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбальдегідів **2.11 а-є**

Сполука	ІЧ спектр, KBr, ν, см ⁻¹		Спектри ЯМР ¹ H та ¹³ C, ДМСО-d ₆ , δ, м.ч.
	C=O	N ₃	
2.11 а	1680	2150	¹ H: 3.61 с (3H, CH ₃), 9.61 с (1H, CH=O).
2.11 б	1685	2155	¹ H: 7.47-7.53 м (5H, H _{аром.}), 9.54 с (1H, CH=O). ¹³ C: 124.68 (C ⁵), 127.07, 128.92, 129.45, 132.95 (C _{Ar}), 138.84 (C ²), 144.90 (C ⁴), 175.94 (CH=O).
2.11 в	1680	2155	¹ H: 7.28 д (1H, H _{аром.}) (<i>J</i> 8.7Гц), 7.31 д (1H, H _{аром.}) (<i>J</i> 8.7Гц), 7.43-7.48м (2H, H _{аром.}), 9.53 с (1H, CH=O). ¹³ C: 115.88 д (<i>J</i> ² _{C-F} 24.4 Гц), 124.80(C ⁵), 129.51, 129.58, 163.20д (<i>J</i> ¹ _{C-F} 252.0 Гц) (C _{Ar}), 138.99 (C ²), 145.12 (C ⁴), 176.14 (CH=O).
2.11 г	1680	2150	¹ H: 7.47-7.54 м (4H, H _{аром.}), 9.54 с (1H, CH=O).
2.11 д	1685	2150	¹ H: 2.02 с (3H, CH ₃), 7.24-7.44 м (4H, H _{аром.}), 9.52 с (1H, CH=O).
2.11 е	1680	2150	¹ H: 2.39 с (3H, CH ₃), 7.23-7.30 м (4H, H _{аром.}), 9.50 с (1H, CH=O).
2.11 є	1685	2155	¹ H: 73.83 с (3H, CH ₃ O), 6.99-7.31 м (4H, H _{аром.}), 9.50 с (1H, CH=O). ¹³ C: 55.44 (CH ₃ O), 124.89 (C ⁵), 114.13, 125.50, 128.42, 159.79 (C _{Ar}), 138.45 (C ²), 145.01 (C ⁴), 176.15 (CH=O).

Таблиця 2.12

Виходи, температури топлення та результати елементного аналізу 1-алкіл(арил)-2-алкіл(арил)окси-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбальдегідів **2.12 а-є**

Сполука	Вихід, %	Т.топл., °С	Знайдено, %			Формула	Вирахувано, %		
			С	Н	N		С	Н	N
2.12 а	53	69-70	57.41	4.48	10.99	C ₁₂ H ₁₁ ClN ₂ O ₂	57.50	4.42	11.17
2.12 б	57	107-109	55.65	3.71	11.75	C ₁₁ H ₉ ClN ₂ O ₂	55.83	3.83	11.84
2.12 в	59	82-84	57.27	4.38	11.34	C ₁₂ H ₁₁ ClN ₂ O ₂	57.50	4.42	11.17
2.12 г	54	олія	60.53	5.49	10.15	C ₁₄ H ₁₅ ClN ₂ O ₂	60.33	5.42	10.05
2.12 д	58	олія	55.31	4.80	8.41	C ₁₅ H ₁₆ Cl ₂ N ₂ O ₂	55.06	4.93	8.56
2.12 е	75	85-87	64.57	3.65	9.19	C ₁₆ H ₁₁ ClN ₂ O ₂	64.33	3.71	9.38
2.12 є	70	114-115	62.86	4.33	8.34	C ₁₈ H ₁₅ ClN ₂ O ₂	63.07	4.41	8.17

Таблиця 2.13

ІЧ-, ЯМР ¹H та ¹³C спектри 1-алкіл(арил)-2-алкіл(арил)окси-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбальдегідів **2.12 а-є**

Сполука	ІЧ спектр, КВr, ν, см ⁻¹ ¹ C=O	Спектри ЯМР ¹ H та ¹³ C ДМСО-d ₆ , δ, м.ч.
2.12 а	1685	¹ H: 3.60 с (3H, CH ₃), 5.44 с (2H, CH ₂), 7.32-7.47 м (5H, H _{аром.}), 9.55 с (1H, CH=O).
2.12 б	1685	¹ H: 4.01 с (3H, CH ₃), 7.36-7.46 м (5H, H _{аром.}), 9.50 с (1H, CH=O).
2.12 в	1680	¹ H: 1.30 т (3H, CH ₃ , J 6.6 Гц), 4.44 кв (2H, CH ₂ , J 6.6 Гц), 7.34-7.48 м (5 H _{аром.}), 9.50 с (1H, CH=O).
2.12 г	1685	¹ H: 0.88 т (3H, CH ₃ , J 6.0 Гц), 1.35 кв (2H, CH ₂ , J 6.0 Гц), 1.65 т (2H, CH ₂ , J 6.0 Гц), 4.37 т (2H, CH ₂ , J 6.0 Гц), 7.25-7.46 м (5H _{аром.}), 9.51 с (1H, CH=O).
2.12 д	1685	¹ H: 0.88 д (6H, CH ₃ , J 6.3 Гц), 1.54-1.59 м (2H, CH ₂), 1.63-1.71 м (1H, CH), 4.36 т (2H, CH ₂ , J 6.3 Гц), 7.26 д (2H _{аром.} , J 7.8 Гц), 7.49 д (2H _{аром.} , J 7.8 Гц), 9.50 с (1H, CH=O).
2.12 е	1685	¹ H: 7.27-7.52 м (10H, H _{аром.}), 9.57 с (1H, CH=O). ¹³ C: 120.00, 125.92, 127.21, 128.98, 129.22, 129.78, 132.90, 137.63 (C _{Ar}), 122.85 (C ⁵), 151.64 (C ⁴), 152.97 (C ²), 175.97 (CH=O).
2.12 є	1685	¹ H: 2.35 с (3H, CH ₃), 7.04 д (2H _{аром.} , J 9.0 Гц), 7.15 д (2H _{аром.} , J 8.5 Гц), 7.22 д (2H _{аром.} , J 8.5 Гц), 7.45 (2H _{аром.} , J 9.0 Гц), 9.55 с (1H, CH=O).

Введення в положення 2 імідазольного циклу електродонорних замісників приводить до зміщення сигналів атомів C^2 у спектрах ЯМР ^{13}C . Зокрема, для 2-етокси- **2.12 в**, 2-фенокси- **2.12 є**, 2-морфоліно- **2.14 а** та 2-піперидинопохідних **2.14 б** вказаний сигнал зміщується у слабке поле (152-153 м.ч.). Для 2-тіозаміщених **2.13 в, г** сигнали атомів C^2 зафіксовано при 147-150 м.ч. Вплив азидогрупи сполук **2.11** на атоми C^2 практично відсутній, тому їх спектральна картина подібна до 2,4-дихлороімідазолкарбальдегідів **2.7**, для яких сигнали атомів C^2 проявляються при 138 м.ч.

Власне тому для підтвердження утворення 2-азидоальдегідів нами проведено рентгеноструктурне дослідження на прикладі сполуки **2.11 б**. Її кристали моноклінні, просторова група $P2_1/c$, $a = 19.240(4)$, $b = 6.6641(13)$, $c = 18.381(3)$ Å, $\beta = 110.483(10)^\circ$, $V = 2207.8(7)\text{Å}^3$, $Z = 8$ (дві незалежних молекули), $d_c = 1.49$, μ 0.336 мм^{-1} , $F(000)$ 1008.

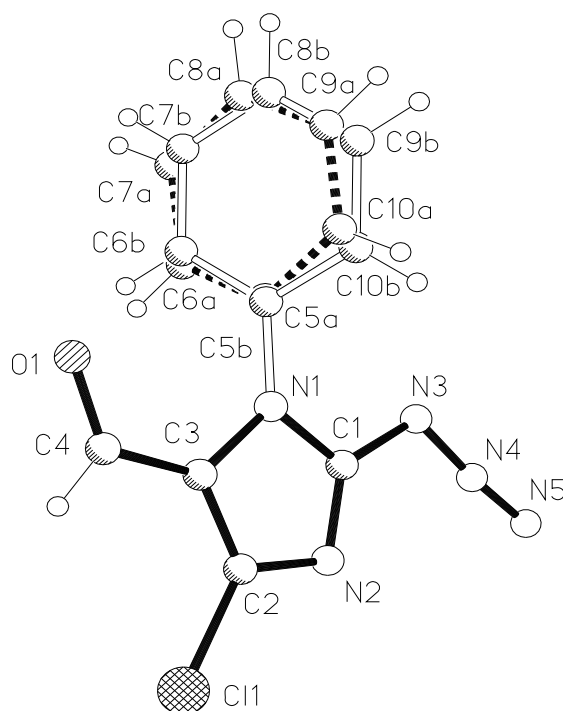


Рисунок 2.1. Загальний вигляд молекули 2-азидо-1-феніл-4-хлор-1*H*-імідазол-5-карбальдегіду **2.11 б**. Для спрощення показана лише одна з незалежних проєкцій молекул, інша виглядає аналогічно.

Картина розподілу довжин зв'язків і валентних кутів у центральному імідазольному циклі (рис.2.1) звичайна для подібних систем. Основні геометричні параметри вказані в таблицях 2.14, 2.15. Власне гетероцикл планарний, середнє відхилення атомів від середньоквадратичної площини складає 0.004 і 0.003 Å для незалежних молекул А і В.

Таблиця 2.14

Довжини зв'язків в двох незалежних молекулах А і В сполуки **2.11 б**.

Зв'язок	Молекула А, d, Å	Молекула В, d, Å
C ¹ N ² /C ¹¹ N ⁶	1.298(7)	1.335(7)
C ¹ N ¹ /C ¹¹ N ⁷	1.352(8)	1.342(8)
C ¹ N ³ /C ¹¹ N ⁸	1.407(9)	1.371(8)
C ² N ² /C ¹² N ⁷	1.347(8)	1.346(8)
C ² C ³ /C ¹² C ¹³	1.374(8)	1.377(8)
C ² C ¹ /C ¹² C ¹	1.719(6)	1.704(6)
C ³ N ¹ /C ¹³ N ⁶	1.386(8)	1.397(8)
C ³ C ⁴ /C ¹³ C ¹⁴	1.449(9)	1.416(8)
C ⁴ O ¹ /C ¹⁴ O ²	1.218(7)	1.231(7)
N ³ N ⁴ /N ⁸ N ⁹	1.237(8)	1.230(8)
N ⁴ N ⁵ /N ⁹ N ¹⁰	1.136(8)	1.130(8)

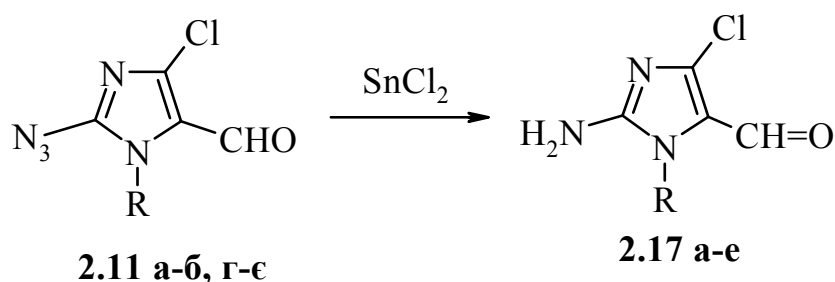
Таблиця 2.15

Валентні кути в двох незалежних молекулах А і В сполуки **2.11 б**

Кут	Молекула А ω, град	Молекула В ω, град
N ² C ¹ N ¹ /N ⁶ C ¹¹ N ⁷	115.3(6)	113.3(6)
N ² C ² C ³ /N ⁷ C ¹² C ¹³	113.2(5)	113.4(6)
C ² C ³ N ¹ /C ¹² C ¹³ N ⁶	103.8(6)	103.2(5)
C ¹ N ¹ C ³ /C ¹¹ N ⁶ C ¹³	105.0(5)	107.1(5)
C ¹ N ² C ² /C ¹¹ N ⁷ C ¹²	102.6(5)	103.0(5)
N ⁴ N ³ C ¹ /N ⁹ N ⁸ C ¹¹	111.5(6)	113.6(6)
N ⁵ N ⁴ N ³ /N ¹⁰ N ⁹ N ⁸	174.5(8)	171.2(8)

Похідні 2-аміноімідазолів є важливими об'єктами, що використовуються для отримання синтетичних аналогів алкалоїдів, виділених з морських організмів [67, 70-72, 135]. Синтез таких об'єктів зазвичай може бути реалізований двома шляхами. Перший базується на формуванні імідазольного кільця з одночасним введенням амінофункції і передбачає циклоконденсацію α -амінокарбонільних сполук з ціанамідом [136, 137], α -дикетонів з гуанідином [138] або ж α -галогенкетонів з N-ацетилгуанідином [139]. Інший підхід полягає у безпосередньому введенні аміногрупи в положення 2 імідазольного циклу діазотуванням імідазольного циклу з подальшим відновленням утворених азосполук [140]. Разом з тим, зазначені перетворення не можуть бути використані для одержання похідних імідазолу з вільною аміногрупою в положенні 2 циклу. Саме важливим є розроблення способу синтезу нових типів 2-аміно-4-хлоро-1*H*-імідазолів, які містять в положенні 5 альдегідну групу.

Для вирішення поставленого завдання найбільш перспективними об'єктами виявилися 2-азидо-5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазоли **2.11 а-б, г-є**. Їх відновлення в м'яких умовах дихлоридом олова приводить до відповідних 2-амінозаміщених імідазолів **2.17 а-е** (табл. 3.18, 3.19) [141].

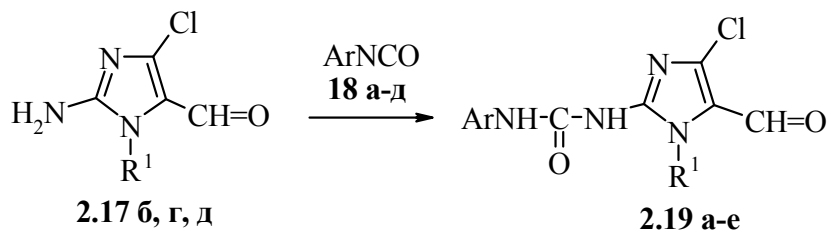


2.17, R = Me (а), Ph (б), 4-FC₆H₄ (в), 4-ClC₆H₄ (г), 4-MeC₆H₄ (д), 4-MeOC₆H₄ (е)

Електроноакцепторні замісники в ядрі 2-аміно-5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів **2.17 а-е** суттєво знижують основність аміногрупи в положенні 2, тому спроби функціоналізації аміногрупи в реакціях з типовими електрофільними реагентами (оцтовим ангідридом, хлорангідрідами карбонових кислот, ізотіоціанатами) були неефективними навіть у жорстких

умовах. Лише використання високоелектрофільних арилізоціанатів **2.18 а-д** в киплячому ацетонітрилі дозволило отримати N-імідазол-N'-арилсечовини **2.19 а-е** з виходами 63-75 % (табл. 2.16, 2.17).

Будова сполук **2.19 а-е** повністю узгоджується з їх спектральними характеристиками (табл. 2.18, 2.19). Зокрема, в ІЧ спектрах сечовин **2.19 а-е** наявні додаткові смуги поглинання карбонільних груп уреїдного фрагмента при 1650-1665 cm^{-1} , а в спектрах ЯМР ^1H – сигнали протонів цієї ж групи.



2.19, $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{Ar} = 3\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (а), $4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (б); $\text{R}^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $\text{Ar} = \text{Ph}$ (в), $4\text{-}i\text{-}pr\text{e}t\text{-Bu-C}_6\text{H}_4$ (г); $\text{R}^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $\text{Ar} = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (д), $3\text{-MeC}_6\text{H}_4$ (е)

Таблиця 2.16

Виходи, температури топлення, мас-спектри та результати елементного аналізу 2-аміно-4-хлоро-1H-імідазол-5-карбальдегідів **2.17 а-е**

Сполука	Вихід, %	Т.топл., °C	$[\text{M}+1]^+$	Знайдено, %			Формула	Вирахувано, %		
				C	H	N		C	H	N
2.17 а	60	192-194	160	37.32	3.58	26.02	$\text{C}_5\text{H}_6\text{ClN}_3\text{O}$	37.63	3.79	26.33
2.17 б	72	175-177	222	54.02	3.58	18.77	$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}$	54.19	3.64	18.96
2.17 в	60	152-154	240	50.34	2.90	17.50	$\text{C}_{10}\text{H}_7\text{FCIN}_3\text{O}$	50.12	2.94	17.53
2.17 г	61	155-157	257	46.62	2.63	16.22	$\text{C}_{10}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$	46.90	2.76	16.41
2.17 д	63	144-146	236	55.86	4.28	17.62	$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}$	56.06	4.43	17.83
2.17 е	67	168-170	252	52.76	3.93	16.62	$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_2$	52.50	4.01	16.70

ІЧ-, ЯМР ^1H та ^{13}C спектри2-аміно-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбальдегідів **2.17 а-е**

Сполука	ІЧ спектр, KBr, ν , cm^{-1}		Спектри ЯМР ^1H та ^{13}C ДМСО- d_6 , δ , м.ч.
	C=O	NH ₂	
2.17 а	1695	3370	^1H : 3.56 с (3H, CH ₃ N), 6.96 с (2H, NH ₂), 9.30 с (1H, CH=O). ^{13}C : 30.50 (CH ₃ N), 120.37 (C ⁵), 143.04 (C ²), 153.69(C ⁴), 173.52 (CH=O).
2.17 б	1690	3375	^1H : 6.71 с (2H, NH ₂), 7.32-7.50 м (5H _{аром.}), 9.27 с (1H, CH=O). ^{13}C : 126.06 (C ⁵), 127.12, 128.68, 129.24. 134.22 (C _{аром.}), 143.37 (C ²), 151.17(C ⁴), 172.38 (CH=O).
2.17 в	1695	3360	^1H : 6.84 с (2H, NH ₂), 7.31-7.45 м (4H _{аром.}), 9.27 с (1H, CH=O). ^{13}C : 122.02 (C ⁵), 127.33, 129.25, 133.45(C _{аром.}), 143.51 (C ²), 152.52(C ⁴), 158.03 д (C _{аром.} , $J_{\text{C-F}}=245.4$ Гц), 172.49 (CH=O).
2.17 г	1695	3360	^1H : 6.88 с (2H, NH ₂), 7.38 д (2H _{аром.} , J 8.8 Гц), 7.54 д (2H _{аром.} , J 8.8 Гц), 9.28 с (1H, CH=O). ^{13}C : 121.02 (C ⁵), 129.28, 129.48, 133.27. 133.36 (C _{аром.}), 143.68 (C ²), 153.22(C ⁴), 172.36 (CH=O).
2.17 д	1690	3370	^1H : 2.34 с (3H, CH ₃), 6.76 с (2H, NH ₂), 7.14 д (2H _{аром.} , J 8.0 Гц), 7.35 д (2H _{аром.} , J 8.0 Гц), 9.24 с (1H, CH=O). ^{13}C : 25.56 (CH ₃), 121.17 (C ⁵), 114.36, 126.83, 128.73, 139.54 (C _{аром.}), 143.28 (C ²), 152.85(C ⁴), 172.50 (CH=O).
2.17 е	1695	3370	^1H : 3.82 с (3H, CH ₃ O), 6.72 с (2H, NH ₂), 7.04 д (2H _{аром.} , J 9.0 Гц), 7.27 д (2H _{аром.} , J 9.0 Гц), 9.26 с (1H, CH=O). ^{13}C : 55.36 (CH ₃ O), 121.26 (C ⁵), 114.36, 126.83, 128.73, 159.21 (C _{аром.}), 143.18 (C ²), 153.38(C ⁴), 172.28 (CH=O).

Таблиця 2.18

Виходи, температури топлення, мас-спектри та
результати елементного аналізуN-[5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазол-2-іл]-N'-арилсечовин **2.19 а-е**

Сполука	Вихід, %	Т.топл., °C	$[M+1]^+$	Знайдено, %			Формула	Вирахувано, %		
				C	H	N		C	H	N
2.19 а	71	211-213	376	54.18	3.07	15.16	C ₁₇ H ₁₂ Cl ₂ N ₄ O ₂	54.42	3.22	14.93
2.19 б	65	198-200	376	54.57	3.32	15.05	C ₁₇ H ₁₂ Cl ₂ N ₄ O ₂	54.42	3.22	14.93
2.19 в	73	218-220	376	54.59	3.14	14.74	C ₁₇ H ₁₂ Cl ₂ N ₄ O ₂	54.42	3.22	14.93
2.19 г	74	202-204	432	58.57	4.53	12.84	C ₂₁ H ₂₀ Cl ₂ N ₄ O ₂	58.48	4.67	12.99
2.19 д	63	196-197	390	55.32	3.57	14.33	C ₁₈ H ₁₄ Cl ₂ N ₄ O ₂	55.54	3.63	14.39
2.19 е	71	210-211	369	61.57	4.50	15.39	C ₁₉ H ₁₇ ClN ₄ O ₂	61.88	4.65	15.19

ІЧ- та ЯМР ^1H спектриN-[5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазол-2-іл]-N'-арилсечовин **2.19 а-е**

Сполука	ІЧ спектр, KBr, ν , cm^{-1}		Спектри ЯМР ^1H , ДМСО- d_6 , δ , м.ч.
	CH=O	NH	
2.19 а	1660, 1695	3310	7.04-7.66 м ($9\text{H}_{\text{аром.}}$), 9.24 с (1H, NH), 9.38 с (1H, NH), 9.54 с (1H, CH=O).
2.19 б	1655, 1695	3320	7.31-7.52 м ($9\text{H}_{\text{аром.}}$), 9.17 с (1H, NH), 9.42 с (1H, NH), 9.52 с (1H, CH=O).
2.19 в	1660, 1700	3340	6.89-7.66 м ($9\text{H}_{\text{аром.}}$), 9.27 с (1H, NH), 9.48 с (1H, NH), 9.54 с (1H, CH=O).
2.19 г	1660, 1700	3335	1.25 с (9H , <i>мет</i> - C_4H_9), 7.30 с ($4\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.49 д ($2\text{H}_{\text{аром.}}$, J 7.8 Гц), 7.59 д ($2\text{H}_{\text{аром.}}$, J 7.8 Гц), 9.22 с (1H, NH), 9.39 с (1H, NH), 9.54 с (1H, CH=O).
2.19 д	1650, 1690	3340	7.34-7.41 м ($6\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.48 д ($2\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8.2 Гц), 9.12 с (1H, NH), 9.42 с (1H, NH), 9.50 с (1H, CH=O).
2.19 е	1665, 1695	3325	2.25 с (3H , CH_3), 2.38 с (3H , CH_3), 6.82 с ($1\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.15-7.34 м ($7\text{H}_{\text{аром.}}$), 8.96 с (1H, NH), 9.28 с (1H, NH), 9.49 с (1H, CH=O).

Розділ 3. Структурна модифікація положення 5.

Синтез біоперспективних типів

4-хлоро-5-карбофункціоналізованих імідазолів

Структурна модифікація органічних сполук, як потужний інструмент отримання речовин із наперед заданими властивостями, інтенсивно використовується в різних областях синтетичної органічної та медичної хімії. Одним із напрямків її застосування є створення нових фармацевтичних субстанцій із високою ефективністю та низькою токсичністю. В сучасних методологіях створення біоактивних сполук спрямована структурна модифікація є важливим принципом реалізації молекулярного дизайну органічних структур. З появою широкого спектру інструментальних методів дослідження та спеціалізованого програмного забезпечення власне молекулярний дизайн органічних сполук вийшов на якісно новий рівень і передбачає багатоетапний аналіз віртуальних структур з їх наступним синтезом та вивченням властивостей. Слід також зауважити, що не всі віртуальні структури з потенційною біологічною активністю можуть бути синтезовані доступними на сьогодні методами, тому ключову роль у даному методі відіграє визначення синтетичного потенціалу даного типу сполук. Таким чином, найефективнішим комплексним підходом, який дозволяє отримувати сполуки з біологічною активністю є наступна етапність досліджень: вивчення синтетичних можливостей об'єктів дослідження - комп'ютерний скринінг віртуальних структур, які можуть бути синтезовані з урахуванням їх реакційної здатності - дослідження біологічної дії у відповідності до прогнозованих властивостей.

В контексті сказаного вище органічно вписуються 5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазоли які, завдяки наявності у ядрі зручних для модифікації функціональних груп, є важливими субстратами для синтезу рядів структурно споріднених молекул, що дозволить виявити залежності "структура-активність" для цього типу сполук.

Для комп'ютерного прогнозування біологічної дії 5-заміщених 4-хлоро-1*H*-імідазолів були використані програми "PASS-online" [142] та "OSIRIS Property Explorer" [143]. Прогнозування у програмі "PASS-online" базується на аналізі структурних зв'язків активності більш ніж 250000 біологічно активних речовин, включаючи ліки, лікоподібні сполуки-лідери та токсичні сполуки. "OSIRIS Property Explorer" дозволяє оцінити можливу токсичність сполук, розчинність у воді та ліпофільність, потенційну загальну біологічну дію, тощо.

Аналіз результатів комп'ютерного скринінгу, які ми не наводимо в цій роботі, оскільки вони дуже об'ємні та не є метою нашого дослідження, дозволив побудувати загальну стратегію функціоналізації імідазольного ядра.

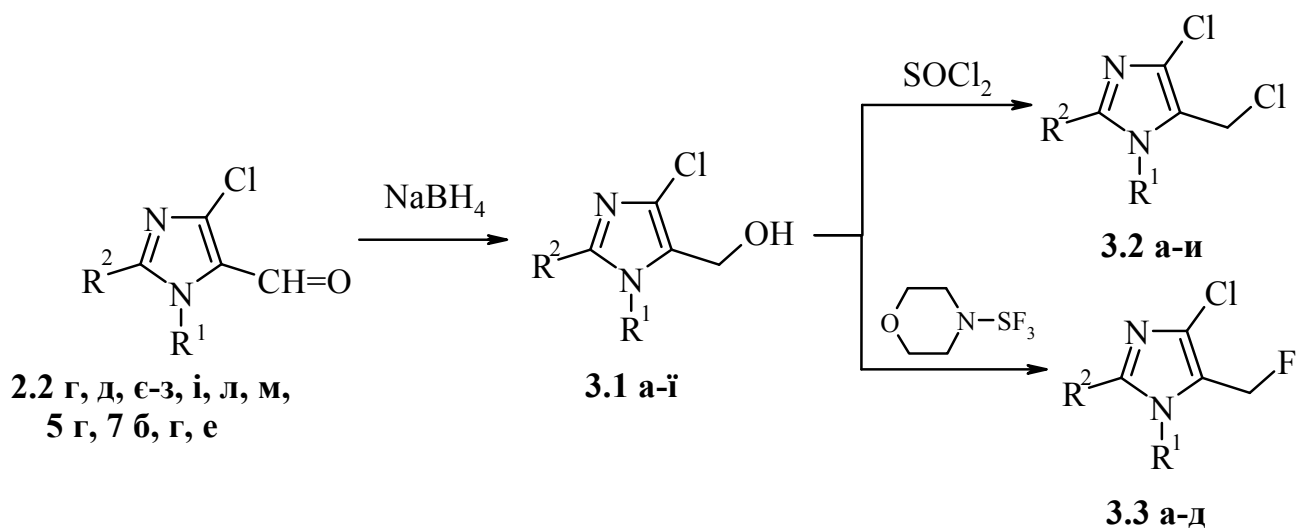
3.1. 4-Хлоро-5-хлорометил-1*H*-імідазоли - ключові реагенти для одержання 5-метилфункціоналізованих похідних

3.1.1. Синтез 1-арил-5-гідрокси(галогено)метил-4-хлоро-1*H*-імідазолів

Відкриття в ряду 5-метилфункціоналізованих 2-бутил-4-хлоро-1*H*-імідазолів непептидних блокаторів рецепторів ангіотензину II - Лозартану - стало одним із головних рушіїв вивчення сполук цього типу. В той же час методи отримання таких сполук залишаються складними, багатостадійними та вимагають використання дороговартісних реагентів і обладнання. Враховуючи доступність описаних у розділі 2 5-форміл-4-хлоро-імідазолів, нами розроблена стратегія синтезу 5-гідрокси(галогено)метилімідазолів та досліджено їх найважливіші хімічні перетворення. Аналіз огляду літератури (розділ 1) засвідчив, що системне дослідження хімічних перетворень та біологічної активності було використано переважно для 1-незаміщених та 1-алкілпохідних цього типу імідазолів. Натомість, їх 1-арилзаміщені аналоги, в силу відсутності надійних методів добування, практично не вивчались.

Саме тому нами розроблено підхід до синтезу 1-арил-5-гідроксиметилімідазолів **3.1 а-з** (табл. 3.1, 3.2), що ґрунтується на відновленні відповідних 5-форміл-4-хлоро-імідазолів **2.2 г, є-з, і, 2.5 г** та **2.7 б, г, е** натрій борогідридом в киплячому етанолі з виходами 82-90 %. Будова отриманих сполук підтверджена даними ЯМР ^1H спектрів, в яких присутні дублети протонів метиленової (4.18-4.36 м.ч.) та гідроксиметильної (5.11-5.32 м.ч.) груп із КССВ 4.8-5.2 Гц.

Варто зауважити, що гідроксиметильна група є не тільки ефективним фармакофорним фрагментом, але й перспективним об'єктом для її подальшої модифікації. З цією метою спирти **3.1 а, в-є** при обробці надлишком тіонілхлориду в толуолі при нагріванні були перетворені у більш реакційноздатні 5-хлорометилімідазоли **3.2 а-є** з виходами 72-78 % (табл. 3.3, 3.4) [144].



3.1, $\text{R}^2=\text{H}$, $\text{R}^1=\text{Ph}$ (а), 3- MeC_6H_4 (б), 4- MeC_6H_4 (в), 4- FC_6H_4 (г), 2- ClC_6H_4 (д), 4- ClC_6H_4 (е), 2- BrC_6H_4 (є), 2- $\text{Br-4-MeC}_6\text{H}_4$ (ж); $\text{R}^2=\text{Cl}$, $\text{R}^1=\text{Ph}$ (з), 4- FC_6H_4 (и), 4- MeC_6H_4 (і); $\text{R}^2=2\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^1=\text{Ph}$ (ї). **3.2**, $\text{R}^2=\text{H}$, $\text{R}^1=\text{Ph}$ (а), 4- MeC_6H_4 (б), 4- FC_6H_4 (в), 2- ClC_6H_4 (г), 4- ClC_6H_4 (д), 2- BrC_6H_4 (е), 2- $\text{Br-4-MeC}_6\text{H}_4$ (є); $\text{R}^2=\text{Cl}$, $\text{R}^1=\text{Ph}$ (ж), 4- FC_6H_4 (з), 4- MeC_6H_4 (и); **3.3**, $\text{R}^2=\text{H}$, $\text{R}^1=\text{Ph}$ (а), 3- MeC_6H_4 (б), 4- ClC_6H_4 (в); $\text{R}^2=\text{Cl}$, $\text{R}^1=4\text{-FC}_6\text{H}_4$ (г), 4- MeC_6H_4 (д)

Використання морфоліотрифториду сульфуру як донора фтору в розчині дихлорометану дозволило перетворити імідазоли **3.1 а, б, г, є, ж** у

5-фторометилпохідні **3.3 а-д** (табл. 3.5, 3.6). Їх будова доведена ЯМР ^1H та ^{19}F спектрами. Зокрема, у перших присутні дублети протонів метиленової групи (5.07-5.23 м.ч.), а у спектрах ЯМР ^{19}F - сигнали триплетів атомів фтору групи CH_2F в діапазоні – 196.26 – 198.6 м.ч. із КССВ 49.8-50.8 Гц.

Таблиця 3.1

Виходи, температури топлення, мас спектри та результати елементного аналізу (1-арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)метанолів **3.1 а-ї**

Сполука	Вихід, %	Т.топл., °C	[M+1] ⁺	Знайдено, %			Формула	Вирахувано, %		
				C	H	N		C	H	N
3.1 а	85	158-160	209	57.78	4.46	13.55	$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}$	57.57	4.35	13.43
3.1 б	80	100-102	223	59.08	4.90	12.70	$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}$	59.33	4.98	12.58
3.1 в	88	154-156	223	59.08	4.90	12.70	$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}$	59.33	4.98	12.58
3.1 г	87	125-127	227	53.27	3.69	12.53	$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{ClFN}_2\text{O}$	53.00	3.56	12.36
3.1 д	80	120-121	244	49.61	3.45	11.60	$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$	49.41	3.32	11.52
3.1 е	82	132-134	244	49.65	3.43	11.70	$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$	49.41	3.32	11.52
3.1 є	87	124-125	288	41.70	2.86	9.71	$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{BrClN}_2\text{O}$	41.77	2.80	9.74
3.1 ж	82	142-144	302	43.73	3.30	9.21	$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{BrClN}_2\text{O}$	43.81	3.34	9.29
3.1 з	90	122-124	244	49.69	3.22	11.35	$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$	49.41	3.32	11.52
3.1 и	80	135-137	262	46.26	2.58	10.55	$\text{C}_{10}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{FN}_2\text{O}$	46.00	2.70	10.73
3.1 і	89	128-130	258	51.12	4.03	11.01	$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$	51.39	3.92	10.90
3.1 ї	85	167-169	320	60.47	3.67	8.97	$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$	60.21	3.79	8.78

ІЧ, ЯМР ^1H та ^{13}C спектри(1-арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)метанолів **3.1 а-ї**

Сполука	ІЧ спектр, KBr, ν , OH cm^{-1}	Спектри ЯМР ^1H та ^{13}C , ДМСО- d_6 , δ , м.ч. (J , Гц)
3.1 а	3350	^1H : 4.36 д (2H, CH_2 , J 5.0 Гц), 5.32 т (1H, OH, J 5.0 Гц), 7.51-7.63 м (5H _{аром.}), 7.93 с (1H, H^2). ^{13}C : 50.67 (CH_2), 124.85 (C^2), 126.45 (C^5), 128.40, 128.56, 129.56, 135.87 (C_{Ar}), 135.93 (C^4).
3.1 б	3340	^1H : 2.41 с (3H, CH_3), 4.36 д (2H, CH_2 , J 5.0 Гц), 5.30 т (1H, OH, J 5.0 Гц), 7.31-7.46 м (4H _{аром.}), 7.90 с (1H, H^2). ^{13}C : 20.84 (CH_3), 50.66 (CH_2), 121.89, 125.30, 126.43, 129.10, 129.24, 135.87, 139.25 ($\text{C}_{\text{Ar}}+\text{C}^2$), 128.52 (C^5), 135.82 (C^4).
3.1 в	3340	^1H : 2.39 с (3H, CH_3), 4.33 д (2H, CH_2 , J 5.0 Гц), 5.35 т (1H, OH, J 5.0 Гц), 7.35 д (2H _{аром.} , J 7.8 Гц), 7.46 д (2H _{аром.} , J 7.8 Гц), 7.84 с (1H, H^2).
3.1 г	3340	^1H : 4.32 д (2H, CH_2 , J 4.8 Гц), 5.30 т (1H, OH, J 4.8 Гц), 7.40 м (2H _{аром.}), 7.67 м (2H _{аром.}), 7.91 с (1H, H^2).
3.1 д	3345	^1H : 4.23 ш.с (2H, CH_2), 5.02 т (1H, OH, J 5.2 Гц), 7.52-7.72 м (4H _{аром.}), 7.82 с (1H, H^2 _{імідазол}). ^{13}C : 50.50 (CH_2), 126.31 (C^2), 126.60 (C^5), 128.53, 129.40, 130.08, 134.62 (C_{Ar}), 136.06 (C^4).
3.1 е	3345	^1H : 4.36 д (2H, CH_2 , J 5.0 Гц), 5.35 т (1H, OH, J 5.0 Гц), 7.65 д (2H _{аром.} , J 8.0 Гц), 7.69 д (2H _{аром.} , J 8.0 Гц), 7.96 с (1H, H^2). ^{13}C : 50.58 (CH_2), 126.39 (C^2), 126.64 (C^5), 128.55, 129.44, 130.03, 134.64 (C_{Ar}), 136.06 (C^4).
3.1 є	3340	^1H : 4.27 ш.с (2H, CH_2), 5.02 т (1H, OH, J 5.2 Гц), 7.53-7.70 м (4H _{аром.}), 7.80 с (1H, H^2 _{імідазол}). ^{13}C : 50.52 (CH_2), 126.36 (C^2), 126.68 (C^5), 128.55, 129.41, 130.10, 134.62 (C_{Ar}), 136.08 (C^4).
3.1 ж	3340	^1H : 2.39 с (3H, CH_3), 4.11 ш.с., 4.26 ш.с. (2H, CH_2), 4.99 т (1H, OH, J 5.4 Гц), 7.37 д (1H _{аром.} , J 8.4 Гц), 7.47 д (1H _{аром.} , J 8.4 Гц), 7.70 с (1H _{аром.}), 7.75 с (1H, H^2 _{імідазол}).
3.1 з	3345	^1H : 4.20 д (2H, CH_2 , J 5.2 Гц), 5.14 т (1H, OH, J 5.2 Гц), 7.49-7.61 м (5H _{аром.}).
3.1 и	3345	^1H : 4.19 д (2H, CH_2 , J 5.2 Гц), 5.16 т (1H, OH, J 5.2 Гц), 7.38-7.71 м (4H _{аром.}).
3.1 і	3340	^1H : 2.41 с (3H, CH_3), 4.18 д (2H, CH_2 , J 5.0 Гц), 5.11 т (1H, OH, J 5.0 Гц), 7.36 д (2H _{аром.} , J 7.8 Гц), 7.41 д (2H _{аром.} , J 7.8 Гц). ^{13}C : 20.40 (3H, CH_3), 51.10 (CH_2), 125.89 (C^5), 127.32, 129.50, 129.63, 139.53 (C_{Ar}), 130.14 (C^2), 131.41 (C^4).
3.1 ї	3340	^1H : 7.34-7.71 м (9H _{аром.}), 5.35 т (1H, OH, J 5.0 Гц). ^{13}C : 51.10 (CH_2), 125.83 (C^5), 126.84, 127.33, 127.58, 127.78, 129.22, 129.36, 132.01, 132.65, 132.99, 134.24 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 138.90 (C^2), 147.88 (C^4).

Виходи, температури топлення та результати елементного аналізу

1-арил-4-хлоро-5-хлорометил-1*H*-імідазолів **3.2 а-и**

Сполука	Вихід, %	Т.топл., °С	Знайдено, %			Формула	Вирахувано, %		
			С	Н	N		С	Н	N
3.2 а	72	61-62	52.68	3.46	12.46	C ₁₀ H ₈ Cl ₂ N ₂	52.89	3.55	12.34
3.2 б	78	79-80	54.98	4.31	11.80	C ₁₁ H ₁₀ Cl ₂ N ₂	54.79	4.18	11.62
3.2 в	75	65-67	49.25	2.62	11.22	C ₁₀ H ₇ Cl ₂ FN ₂	49.01	2.88	11.43
3.2 г	70	71-72	45.76	2.53	10.81	C ₁₀ H ₇ Cl ₃ N ₂	45.92	2.70	10.71
3.2 д	76	98-100	45.71	2.55	10.85	C ₁₀ H ₇ Cl ₃ N ₂	45.92	2.70	10.71
3.2 е	71	82-83	39.29	2.25	9.10	C ₁₀ H ₇ BrCl ₂ N ₂	39.25	2.31	9.16
3.2 є	78	97-98	41.24	2.88	8.70	C ₁₁ H ₉ BrCl ₂ N ₂	41.29	2.83	8.75
3.2 ж	75	96-97	46.11	2.57	10.87	C ₁₀ H ₇ Cl ₃ N ₂	45.92	2.70	10.71
3.2 з	77	94-95	43.20	2.27	10.19	C ₁₀ H ₆ Cl ₃ FN ₂	42.97	2.16	10.02
3.2 и	78	олія	48.20	3.40	10.38	C ₁₁ H ₉ Cl ₃ N ₂	47.95	3.29	10.17

Таблиця 3.4

ЯМР ¹H спектри 1-арил-4-хлоро-5-хлорометил-1*H*-імідазолів **3.2 а-и**

Сполука	CDCl ₃ , δ, м.ч. (J, Гц)
3.2 а	4.49 с (2H, CH ₂), 7.24-7.52 м (5H _{аром.}), 7.59 с (1H, H ²).
3.2 б	2.38 с (3H, CH ₃), 4.48 с (2H, CH ₂), 7.29 д (2H _{аром.} , J 8.2 Гц), 7.51 д (2H _{аром.} , J 8.2 Гц), 7.59 с (1H, H ²).
3.2 в	4.48 с (2H, CH ₂), 7.19-7.43 м (4H _{аром.}), 7.57 с (1H, H ²).
3.2 г	4.46 с (2H, CH ₂), 7.20-7.52 м (4H _{аром.}), 7.53 с (1H, H ²).
3.2 д	4.48 с (2H, CH ₂), 7.24-7.54 м (5H, 4H _{аром.} + H ²), 7.57 с (1H, H ²).
3.2 е	4.43 с (2H, CH ₂), 7.18-7.54 м (4H _{аром.}), 7.56 с (1H, H ²).
3.2 є	2.38 с (3H, CH ₃), 4.42 с (2H, CH ₂), 7.34 д (1H _{аром.} , J 8.4 Гц), 7.46 д (1H _{аром.} , J 8.4 Гц), 7.71 с (1H _{аром.}), 7.76 с (1H, 1H, H ²).
3.2 ж	4.36 с (2H, CH ₂), 7.24-7.55 м (5H _{аром.}).
3.2 з	4.34 с (2H, CH ₂), 7.28 м (2H _{аром.}), 7.52 м (2H _{аром.}).
3.2 и	2.45 с (3H, CH ₃), 4.37 с (2H, CH ₂), 7.23 д (2H _{аром.} , J 8.4 Гц), 7.55 д (2H _{аром.} , J 8.4 Гц).

Виходи, температури топлення, мас-спектри та результати елементного аналізу 1-арил-5-фторометил-4-хлоро-1*H*-імідазолів **3.3 а-д**

Сполука	Вихід, %	Т.топл., °С	[M+1] ⁺	Знайдено, %			Формула	Вирахувано, %		
				С	Н	N		С	Н	N
3.3 а	55	139-140	211	57.19	3.70	13.44	C ₁₀ H ₈ ClFN ₂	57.02	3.83	13.30
3.3 б	50	81-82	225	59.01	4.57	12.60	C ₁₁ H ₁₀ ClFN ₂	58.81	4.49	12.47
3.3 в	54	77-78	246	49.27	3.00	11.58	C ₁₀ H ₇ Cl ₂ FN ₂	49.01	2.88	11.43
3.3 г	49	олія	264	45.40	2.45	10.50	C ₁₀ H ₆ Cl ₂ F ₂ N ₂	45.66	2.30	10.65
3.3 д	50	олія	260	51.25	3.40	10.65	C ₁₁ H ₁₁ ClN ₂ O	50.99	3.50	10.81

Таблиця 3.6

ЯМР ¹H та ¹⁹F спектри

1-арил-5-фторометил-4-хлоро-1*H*-імідазолів **3.3 а-д**

Сполука	Спектри ЯМР ¹ H, ¹⁹ F CDCl ₃ , δ, м.ч. (<i>J</i> , Гц)
3.3 а	¹ H: 5.23 д (2H, CH ₂ , <i>J</i> _{H-F} 50.0 Гц), 7.49-7.64 м (6H, 5H _{аром.} +H ²). ¹⁹ F: -196.48 т (FCH ₂ , <i>J</i> 50.8 Гц).
3.3 б	¹ H: 2.44 с (3H, CH ₃), 5.23 д (2H, CH ₂ , <i>J</i> _{H-F} 50.0 Гц), 7.32-7.64 м (5H, 4H _{аром.} +H ²). ¹⁹ F: -196.50 т (FCH ₂ , <i>J</i> 50.6 Гц).
3.3 в	¹ H: 5.22 д (2H, CH ₂ , <i>J</i> _{H-F} 50.0 Гц), 7.38 д (2H _{аром.} , <i>J</i> 8.2 Гц), 7.51 д (2H _{аром.} , <i>J</i> 8.2 Гц), 7.60 с (1H, H ²). ¹⁹ F: -196.26 т (FCH ₂ , <i>J</i> 50.2 Гц).
3.3 г	¹ H: 5.07 д (2H, CH ₂ , <i>J</i> _{H-F} 50.0 Гц), 7.25-7.40 м (4H _{аром.}). ¹⁹ F: -197.35 т (FCH ₂ , <i>J</i> 50.4 Гц).
3.3 д	¹ H: 2.46 с (3H, CH ₃), 5.12 д (2H, CH ₂ , <i>J</i> _{H-F} 50.0 Гц), 7.21 д (2H _{аром.} , <i>J</i> 7.8 Гц), 7.33 д (2H _{аром.} , <i>J</i> 7.8 Гц). ¹⁹ F: -198.6 т (FCH ₂ , <i>J</i> 49.8 Гц).

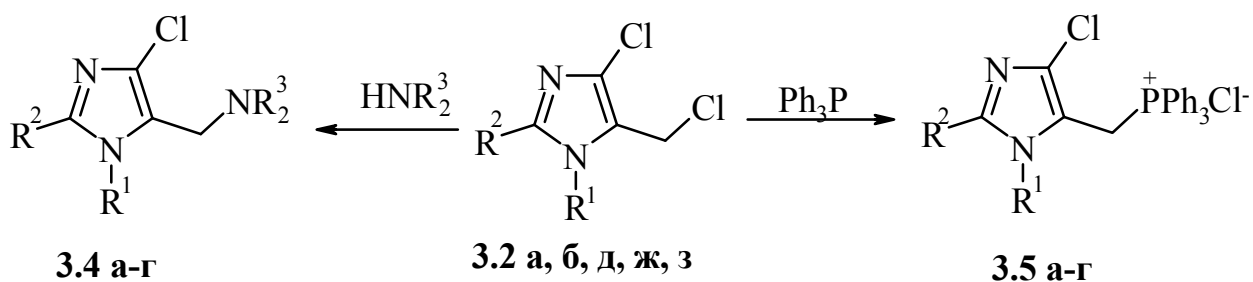
3.1.2. Модифікація 4-хлоро-5-хлорометил-1*H*-імідазолів з

N-, P- та S-нуклеофільними реагентами.

Синтез нових типів 1,2,3-триазолометил- та сульфанілметилімідазолів

5-Хлорометилімідазоли **3.2** належать до поліфункціональних гетероциклічних систем, що містять два (сполуки **3.2 а-є**) або три (сполуки **3.2 ж-и**) електрофільних реакційних центри. Встановлено, що за звичайних умов та відсутності каталізаторів вони реагують із різноманітними N-, P- і S-нуклеофільними реагентами селективно, лише за участю хлорометильної групи.

Так, вже при кімнатній температурі або ж при нагріванні в ацетонітрилі сполуки **3.2 а, б, д, ж** реагують з надлишком вторинних амінів з утворенням третинних амінів **3.4 а-г**. Фосфонієві солі **3.5 а-г** було отримано в результаті P-алкілювання трифенілфосфіну 5-хлорометилімідазолами **3.2 а, д, ж, з** у киплячому бензолі.



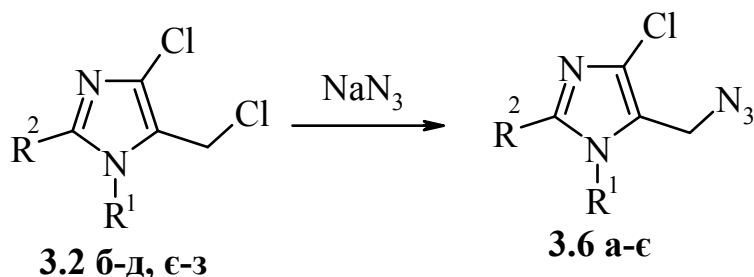
3.4, $\text{R}^2=\text{H}$, $\text{R}^1=\text{Ph}$, $\text{R}^3_2=(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$ (а); $\text{R}^1=4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^3_2=(\text{CH}_2)_5$ (б); $\text{R}^1=4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^3=\text{Me}$ (в); $\text{R}^2=\text{Cl}$, $\text{R}^1=\text{Ph}$, $\text{R}^3=\text{Me}$ (г); **3.5**, $\text{R}^2=\text{H}$, $\text{R}^1=\text{Ph}$ (а), $\text{R}^1=4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (б); $\text{R}^2=\text{Cl}$, $\text{R}^1=\text{Ph}$ (в), $4\text{-FC}_6\text{H}_4$ (г)

Наступним етапом визначення препаративних меж застосування 5-хлорометилімідазолів стало дослідження умов отримання 5-азидометилпохідних, які відносяться до синтетично привабливого типу будівельних блоків і широко використовуються для отримання відповідних 5-амінометилпохідних - важливих реагентів для конструювання антагоністів непептидних рецепторів ангіотензину II [145, 146], інгібіторів тромбіну та трипсину [147], ліпопротеїнозв'язаної фосфоліпази [148] і

фенілпротеїнотрансферази [149, 150]. Однак синтетичний потенціал азидогрупи зазначених сполук, як одного з найбільш ефективних 1,3-диполів в модульному підході до триазолокон'югованих гетероциклических систем, залишається практично не дослідженим. Слід зазначити, що сполуки 1,2,3-триазольного типу останнім часом набули особливого значення для біомедичних досліджень [151-156]. Одним з найбільш потужних інструментів їх синтезу є мідь-каталізоване [3+2]-циклоприєднання азидів до термінальних алкінів, що відноситься до типу «клік-реакцій» [157-159]. Заслуговує на увагу і циклоприєднання азидів до активованих алкенів, зокрема до малеїніміду, яке було успішно використано для отримання алкалоїдів [160, 161]. Особливо цікавою є взаємодія 5-азидометил-1,2,4-оксадіазолу з малеїнімідом, що приводить до дигідропіроло[3,4-*d*][1,2,3] триазолів з протипухлинною [162] та антипротозойною [163] активністю.

З метою отримання гнучких гібридних структур, що містять імідазольний та 1,2,3-триазольний або піролотриазольний цикл, цікавих як в плані хімічних перетворень, так і біологічного скринінгу, нами синтезовано низку 5-азидометил-4-хлоро-1*H*-імідазолів **3.6 а-є** та вивчено їх взаємодію монозаміщеними ацетиленами і *N*-арилмалеїнімідами.

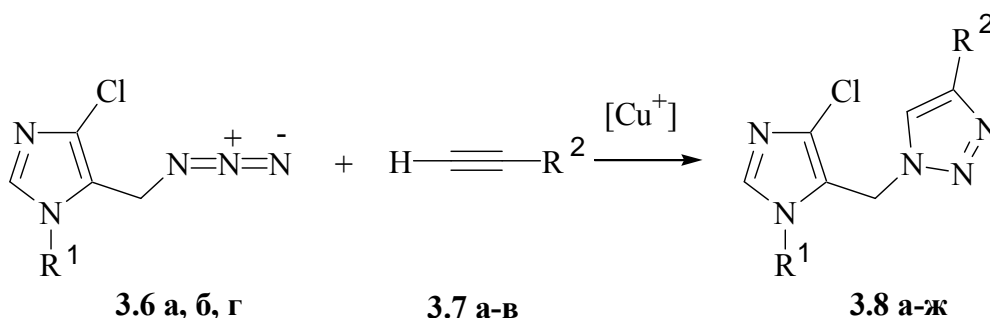
Сполуки **3.6** отримано реакцією хлорометилів **3.2 б-д, є-з** із надлишком натрій азиду в розчині ДМФА при кімнатній температурі.



25, R²= H, R¹=4-FC₆H₄ (а), 4-MeC₆H₄ (б), R¹=2-ClC₆H₄ (в), R¹=4-ClC₆H₄ (г), 2-Br-4-MeC₆H₃ (д); R²=Cl, R¹=Ph (е), 4-FC₆H₄ (є)

Структура 5-азидометилімідазолів **3.6** корелюється із величинами хімічних зсувів метиленових протонів в спектрах ЯМР ¹H, які прописуються в діапазоні 4.34-4.49 м.ч.

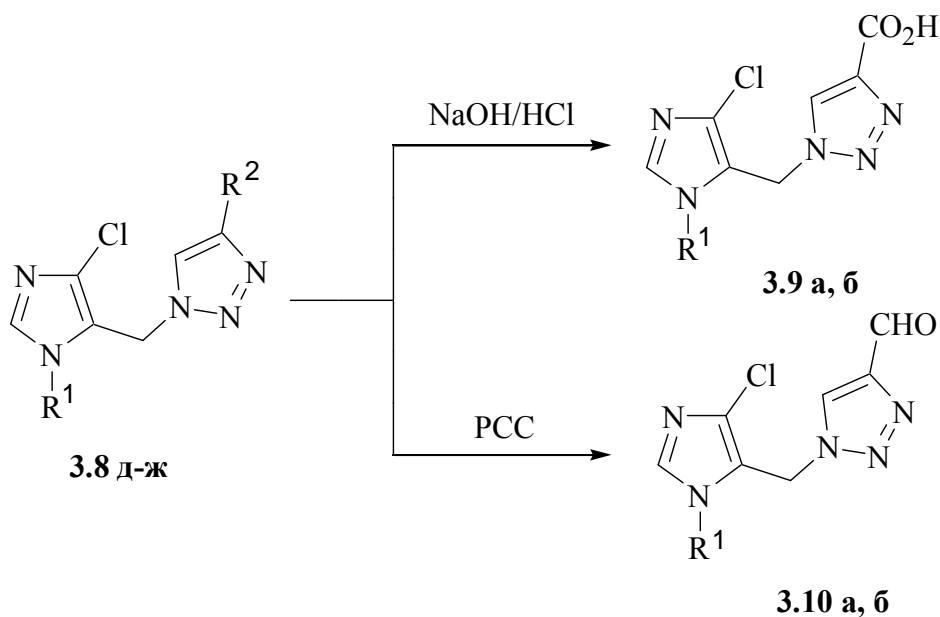
Показано, що азидометилімідазоли **3.6 а-д** гладко реагують з фенілацетиленом **3.7 а** або метиловим естером ацетиленкарбонової кислоти **3.7 б** у водно-тетрагідрофурановому середовищі за наявності каталітичної системи сульфат міді (II) - аскорбінова кислота, як джерела іонів Cu^+ , з утворенням 4-заміщених 1-(5-імідазоліл)метил-1,2,3-триазолів **3.8 а-е**, виходи яких складають 80-85% [164]. У разі ж пропаргілового спирту **3.7 в** такі експериментальні умови не є ефективними і цільові сполуки **3.8 є, ж** вдається отримати з виходами 72-75% в розчині *трет*-бутанолу та ацетату міді (II) як каталізатора [165].



3.7, $\text{R}^2 = \text{Ph}$ (а), $\text{R}^2 = \text{CO}_2\text{Me}$ (б), $\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{OH}$ (в), **3.8**, $\text{R}^2 = \text{Ph}$, $\text{R}^1 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$ (а), $4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (б), $4\text{-MeC}_6\text{H}_4$ (в); $\text{R}^2 = \text{CO}_2\text{Me}$, $\text{R}^1 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$ (г), $4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (д), $4\text{-MeC}_6\text{H}_4$ (е); $\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{OH}$, $\text{R}^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (є), $4\text{-MeC}_6\text{H}_4$ (ж)

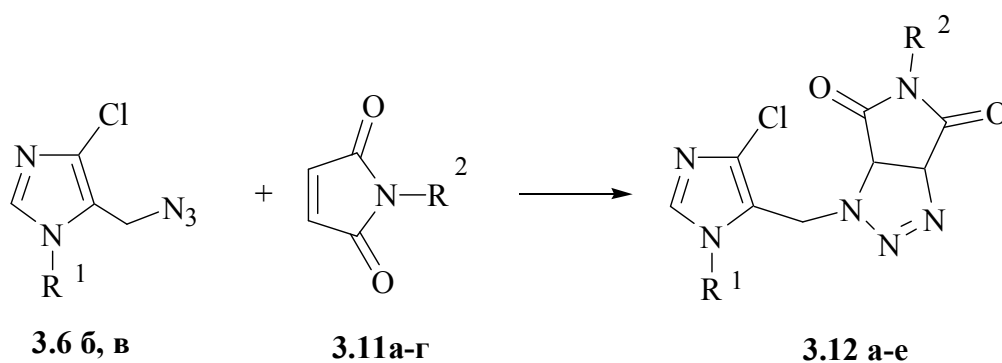
Формування триазольного кільця в результаті [3 + 2]-циклоприєднання підтверджується наявністю в спектрах ЯМР ^1H сигналів протонів H^5 при 8.21-8.25 м.ч. (сполуки **3.8 а-в**), 8.44-8.47 м.ч. (сполуки **3.8 г-е**) і 7.61-7.68 м.ч. (сполуки **3.8 є-ж**). У свою чергу, для спектрів ЯМР ^{13}C характерні сигнали триазольних атомів C^4 при 138-148 м.ч. та C^5 при 122-128 м.ч.

Сполуки **3.8 д, е**, які містять в триазольному циклі естерну групу, а сполуки **3.8 є, ж** - гідроксиметильну, відповідно лужним гідролізом і окисненням хлорохроматом піридинію (PCC) [166] були перетворені в перспективні для комбінаторної хімії синтез-блоки - кислоти **3.9 а, б** та альдегіди **3.10 а, б**.



3.9, 3.10, $R^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (а), $4\text{-MeC}_6\text{H}_4$ (б)

Циклопрієднання імідазолілметилазидів **3.6 б, в** до N-арилмалеїнімідів **3.11 а-г** на відміну від їх 1,2,4-оксадіазолметильних аналогів [154], які реагують лише при кип'ятінні в бензолі протягом 2-4 діб, протікає відносно легко (2 год кип'ятіння в бензолі) і призводить до 1-(5-імідазоліл)-метилзаміщених дигідропіроло[3,4-d]тріазол-4,6(1H,5H)-діонів **3.12 а-е** з виходами 72-81%.



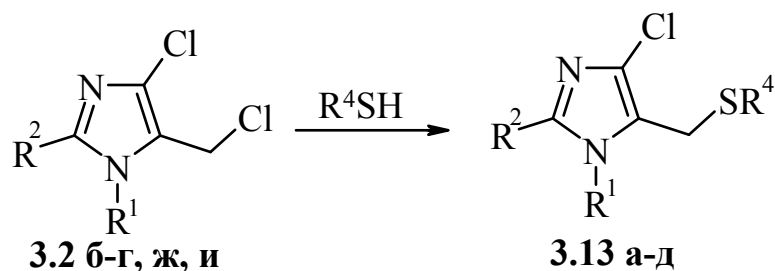
3.11, $R^2 = \text{Ph}$ (а), $4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (б), $4\text{-BrC}_6\text{H}_4$ (в), $4\text{-MeC}_6\text{H}_4$ (г); **3.12**, $R^1 = R^2 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (а), $R^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $R^2 = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$ (б), $4\text{-MeC}_6\text{H}_4$ (в), $R^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{Ph}$ (г), $R^1 = R^2 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$ (е)

Будова сполук **3.12 а-е** підтверджена їх спектральними параметрами. Зокрема, в ІЧ спектрах групи $\text{C}=\text{O}$ проявляються інтенсивними смугами поглинання в діапазоні $1713\text{-}1716\text{ см}^{-1}$. Спектри ЯМР ^1H характеризуються

дублетами протонів H^{6a} і H^{3a} дигідропіролотриазольного біциклу при 4.23-4.27 м.ч. і 5.62-5.68 м.ч. з КССВ 10.8 Гц, що вказує на їх *цис*-розташування, а також двома дублетами протонів АВ системи мостикової метиленової групи при 4.88-4.91 і 4.94-5.01 м.ч. з КССВ 15.2-16.0 Гц. В спектрах ЯМР ^{13}C атоми C^{6a} і C^{3a} прописуються відповідно в інтервалах 58-59 і 82-83 м.ч.

Не менш важливим типом 5-метилфункціоналізованих імідазолів, які можуть бути отримані з відповідних хлорометилімідазолів є імідазоліл-5-метилмеркаптани та імідазоліл-5-метилсульфіди. Імідазолілметилсульфанільна група та її S-окиснені форми відносяться до важливих фармакофорів, які використовуються в дизайні біоактивних сполук. Зокрема, описано її застосування для модифікації піримідинових структур, що володіють протизапальною, анальгетичною та протиепілептичною активністю [167], N-арилсечовин, що виявляють антиатеросклеротичні властивості [168], цефалоспоринів, що характеризуються вираженою бактерицидною дією [169]. 5-Імідазолілметилсульфінатні та сульфонатні структурні фрагменти виявилися дуже цінними для конструювання анти-ВІЛ-агентів у ряду похідних бензазепінів [170] і бензазоцинів [171]. З урахуванням цього, а також зважаючи вплив на біологічну активність замісників у циклі, зокрема, атомів хлору в положенні 4 [111, 172-174], важливим синтетичним завданням є створення підходів до нових сульфуровмісних похідних імідазолу. Вирішення такого завдання на нашу думку доцільно було почати з розробки методу синтезу 5-сульфанілметилзаміщених 1-арил-4-хлоро-1*H*-імідазолів.

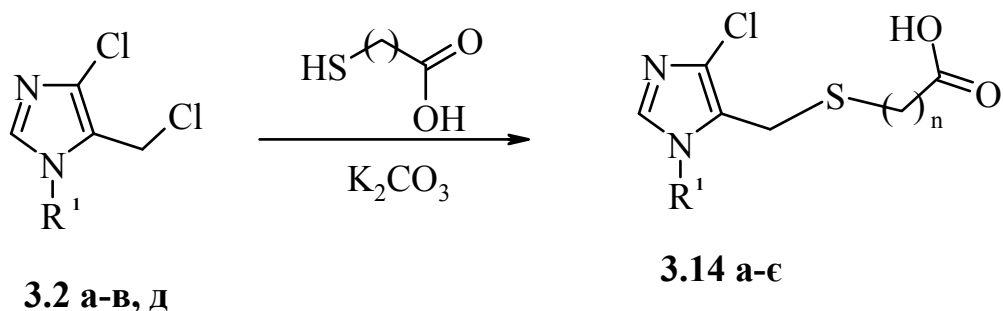
Показано, що при нагріванні до 90°C розчину імідазолів **3.2 б-г, ж, и** у ДМФА з 3-кратним надлишком 4-хлоротіофенолу або 2-азагетерилтіонів утворюються продукти S-алкілювання **3.13 а-д** [175].



3.13 R²=H, R¹=4-MeC₆H₄, R⁴=4-ClC₆H₄ (а); R¹=4-ClC₆H₄, R⁴=4-метил-6-гідроксипіримідин-2-ил (б); R¹=4-FC₆H₄, R⁴=бензтіазол-2-іл (в); R²=Cl, R¹=Ph, R⁴=4-ClC₆H₄ (г); R¹=4-MeC₆H₄, R⁴=бензтіазол-2-іл (д).

Будова 5-метилсульфанілпохідних імідазолів **3.13** підтверджена результатами спектрального аналізу ЯМР ¹H, в яких протони метиленової групи поглинають в діапазоні 4.34-4.49 м.ч.

Відомо, що гетероциклічні системи, які містять у своєму складі фрагменти тіоалканкарбонових кислот є потенційними антиоксидантами. Враховуючи це нами синтезовано [(1-арилімідазол-5-іл)метилтіо]алканкарбонові кислоти **3.14 а-є** взаємодією 4-хлоро-5-хлорометилімідазолів **3.2 а-в**, д з тіогліколевою та тіопропановою кислотами. Реакція перебігає із достатньо високими виходами (75-82%) в сухому ДМФА в присутності поташу при 50°C [176].



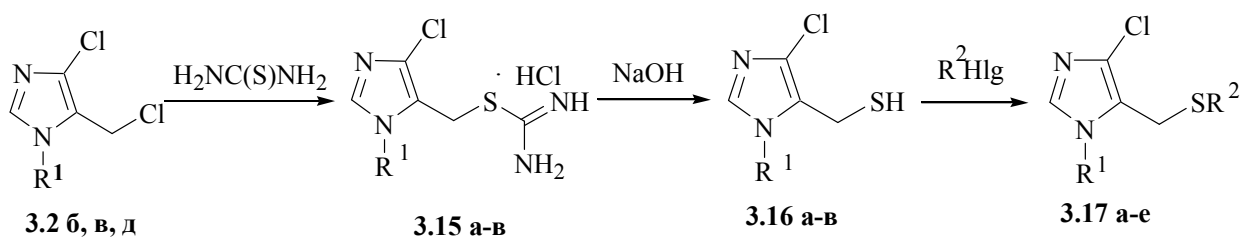
3.14, n=1, R¹ = 4-FC₆H₄ (а), 4-ClC₆H₄ (б), 4-MeC₆H₄ (в); n=2, R¹ = Ph (г), 4-FC₆H₄ (д), 4-ClC₆H₄ (е), 4-MeC₆H₄ (є)

Будова та склад синтезованих речовин підтверджені результатами елементного аналізу та ІЧ-, ЯМР¹H- і хроматомас-спектрами (табл.3.7, 3.8). Зокрема, ІЧ-спектри містять інтенсивні смуги поглинання карбонільних груп

в діапазоні 1675-1685 cm^{-1} та карбоксильних груп з широким інтервалом поглинання (2430-2850 cm^{-1}), що підтверджує димерний характер цих кислот у кристалічному стані. В ЯМР ^1H спектрах сполук **3.14 а-є** присутні синглети протонів H^2 імідазольного циклу біля 7.83-7.95 м.ч. та синглети метиленових груп при 3.72-3.85 м.ч., а сигнали метиленових протонів фрагментів карбонових кислот проявляються синглетами при 3.17 м.ч. для тіооцтових кислот та триплетами в діапазонах 2.30-2.35 та 2.49-2.54 м.ч для тіопропанових кислот.

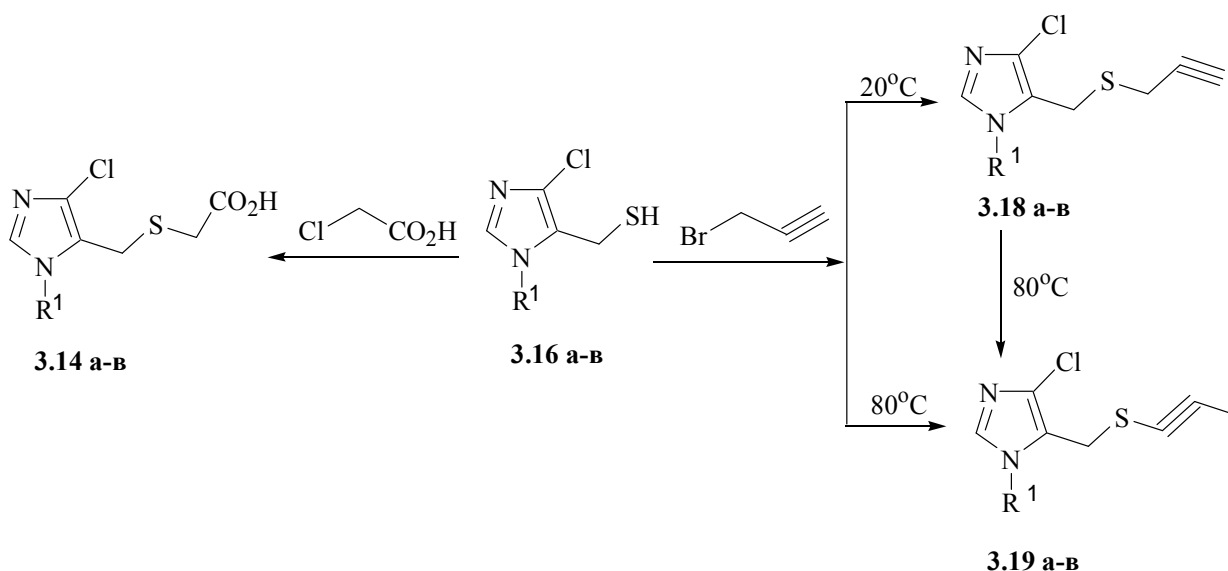
Разом з тим підхід, який базується на використанні 5-хлорометилімідазолів для отримання сульфуровмісних похідних імідазолу, викликає певні препаративні труднощі для деяких типів S-нуклеофілів і не завжди є виправданим. Тому нами запропоновано варіант синтезу 5-[(алкілсульфаніл)метил]імідазолів, який включає алкілювання алкілгалогенідами 4-хлоро-5-імідазолілметилтіолів.

Для його реалізації вихідні 1-арил-4-хлоро-5-хлорометил-1*H*-імідазоли **3.2 б, в, д** нагрівали в діоксані з тіосечовиною і з виходами 80-89% отримували тіуронієві солі **3.15 а-в**, гідроліз яких у спиртовому розчині натрій гідроксиду при кімнатній температурі призводив до 5-імідазолілметилтіолів **3.16 а-в** - твердих речовин, практично без специфічного запаху. Обробкою метилйодидом в присутності гідроксиду натрію їх спиртових розчинів синтезовані з виходами 80-86% S-метилпохідні **3.17 а-є** (спосіб а). Останні також можуть бути отримані з приблизно такими ж виходами і при метилюванні тіолів **3.16 а-в** без їх додаткового виділення з реакційної суміші (спосіб б). Такий однореакторний метод виявився препаративно зручним і у випадку використання як алкілюючого агенту бутилброміду та бензилхлориду, що дозволяє отримувати відповідні сульфанілпохідні **3.17 а-є**.



3.15-3.16, $R^1 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$ (а), $4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (б), $4\text{-MeC}_6\text{H}_4$ (в); **3.17**, $R^2 = \text{Me}$, $R^1 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$ (а), $4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (б), $4\text{-MeC}_6\text{H}_4$ (в); $R^2 = \text{Bu}$, $R^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (г), $R^2 = \text{PhCH}_2$, $R^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (д), $4\text{-MeC}_6\text{H}_4$ (е)

З урахуванням синтетичної важливості S-функціоналізованих сульфанільних сполук нами було досліджено алкілювання тіолів **3.16 а-в** пропаргілбромідом і хлороцтовою кислотою. Встановлено, що їх взаємодія з пропаргілбромідом у лужному середовищі при кімнатній температурі призводить до 5-(проп-2-інілсульфаніл)метилімідазолів **3.18 а-в**, в той же час як проведення реакції в киплячому етанолі дає 5-(проп-1-інілсульфаніл)метилімідазоли **3.19 а-в** (спосіб а). Утворення останніх відбувається, очевидно, за рахунок ізомеризації первинних продуктів алкілювання **3.18 а-в** при підвищеній температурі за наявності луку, що узгоджується як з літературними даними [177, 178], так і з виконаним нами експериментом з перетворення сполуки **3.18 б** в **3.19 б** (спосіб б).

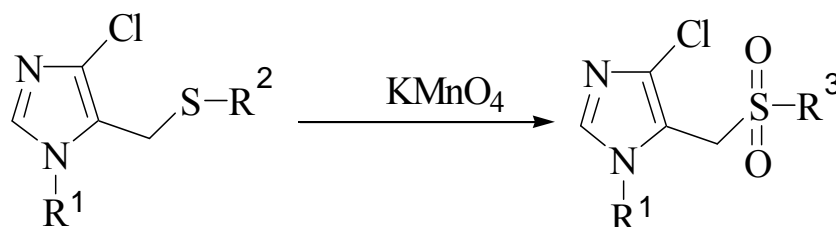


3.18, 3.19, $R^1 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$ (а), $4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (б), $4\text{-MeC}_6\text{H}_4$ (в)

Також у досить м'яких умовах відбувається алкілювання тіолів **3.16 а-в** хлороцтовою кислотою, яке з високими виходами призводить до

сульфанілоцтових кислот **3.14 а-в**, отриманих нами також з хлорметилімідазолів та тіогліколевої кислоти.

Наявність у положенні 4 імідазольного циклу сполук **3.14**, **3.18**, **3.19** атома хлору істотно позначається на реакціях окиснення атома сульфуру. На відміну від 4-незаміщених аналогів [171, 173] їх не вдається перевести в сульфініл- або сульфонілпохідні при дії *m*-хлоронадбензойної кислоти або пероксиду водню. Застосування такого сильного окислювача як KMnO_4 виявилось продуктивним для перетворення сульфідів **3.14 а, б**, **3.17 а-в** у сульфони **3.20 а-д**, проте в разі похідних **3.14 а**, **3.17 а** така реакція протікає з утворенням складних олієподібних сумішей, з яких не вдається виділити індивідуальні продукти.



3.14 а, б, 3.17 а-в

3.20 а-д

3.20, $\text{R}^2 = \text{Me}$, $\text{R}^1 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$ (а), $4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (б), $4\text{-MeC}_6\text{H}_4$ (в); $\text{R}^2 = \text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $\text{R}^1 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$ (г), $4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (д)

Індивідуальність та будова синтезованих сполук узгоджується з результатами вимірювань ІЧ, ЯМР ^1H (^{13}C) і хроматомасс-спектрів. Зокрема, типовим для сулфанілметилімідазолів **3.14**, **3.17** є наявність в спектрах ЯМР ^1H синглетів метиленових груп, зв'язаних з імідазольним циклом, в діапазоні 3.63-4.00 м.ч. У випадку сульфонілпохідних **3.20 а-г** зазначені сигнали зміщені у слабке поле і прописуються в інтервалі 4.29-4.53 м.ч. 2-Пропінілсульфанільний фрагмент сполук **3.18 а-в** характеризується синглетом метинових (3.11 м.ч.) і метиленових (3.22 м.ч.) протонів, а в ізомерному 1-пропінілсульфанільному фрагменті сполук **38 а-в** є лише синглет метинових протонів при 1.81-1.83 м.ч.

Таблиця 3.7

Результати елементного аналізу, фізико-хімічні константи та мас-спектри
 {[(1-арил-4-хлор-1*H*-імідазол-5-іл)метил]тіо} алканкарбонових кислот (**3.14 а-є**)

Сполука	Вихід, %	Т. топл., °С	[M+1] ⁺	Знайдено, %			Формула	Вирахувано, %		
				С	Н	N		С	Н	N
3.14 а	75	139-140	301	47,82	3,28	9,14	C ₁₂ H ₁₀ ClFN ₂ O ₂ S	47,93	3,35	9,31
3.14 б	81	86-87	318	45,64	3,28	9,01	C ₁₂ H ₁₀ Cl ₂ N ₂ O ₂ S	45,44	3,18	8,83
3.14 в	76	111-113	297	52,42	4,33	9,30	C ₁₃ H ₁₃ ClN ₂ O ₂ S	52,61	4,42	9,44
3.14 г	82	105-107	297	52,34	4,33	9,42	C ₁₃ H ₁₃ ClN ₂ O ₂ S	52,61	4,42	9,44
3.14 д	75	132-134	315	49,34	3,79	8,77	C ₁₃ H ₁₂ ClFN ₂ O ₂ S	49,61	3,84	8,90
3.14 е	79	100-102	332	47,07	3,62	8,33	C ₁₃ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O ₂ S	47,14	3,65	8,46
3.14 є	75	142-144	311	53,88	4,75	8,87	C ₁₄ H ₁₅ ClN ₂ O ₂ S	54,10	4,86	9,01

Таблиця 3.8

ІЧ та ЯМР¹H спектри {[(1-арил-4-хлор-1*H*-імідазол-5-іл)метил]тіо} алканкарбонових кислот **3.14 а-є**

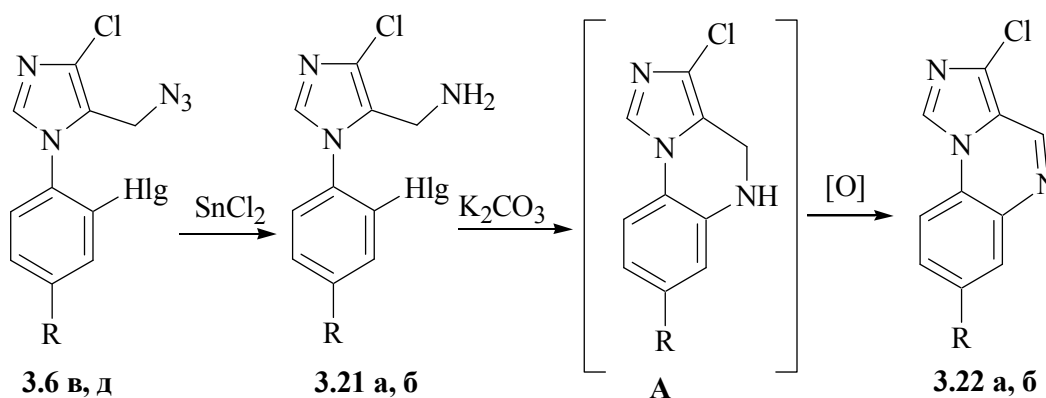
Сполука	ІЧ-спектр, см ⁻¹		ЯМР ¹ H, δ, м.ч.
	C=O	COOH	
3.14 а	1685	2430-2850	3.17 с (2H, CH ₂), 3.82 с (2H, CH ₂), 7.36-7.43 м (2H _{аром.}), 7.60-7.65 м (2H _{аром.}), 7.87 с (1H, H ² _{імідазол}), 12.55 ш.с. (1H, COOH).
3.14 б	1680	2450-2840	3.17 с (2H, CH ₂), 3.85 с (2H, CH ₂), 7.57-7.63 м (4H _{аром.}), 7.90 с (1H, H ² _{імідазол}), 12.60 ш.с. (1H, COOH).
3.14 в	1680	2450-2820	2.38 с (3H, CH ₃), 3.17 с (2H, CH ₂), 3.82 с (2H, CH ₂), 7.36 д (2H _{аром.} , <i>J</i> 8.0 Гц), 7.41 д (2H _{аром.} , <i>J</i> 8.0 Гц), 7.83 с (1H, H ² _{імідазол}), 12.54 ш.с. (1H, COOH).
3.14 г	1675	2435-2830	2.34 т (2H, CH ₂ , <i>J</i> 6.8 Гц), 2.54 т (2H, CH ₂ , <i>J</i> 6.8 Гц), 3.75 с (2H, CH ₂), 7.49-7.55 м (5H _{аром.}), 7.87 с (1H, H ² _{імідазол}), 12.24 с. (1H, COOH).
3.14 д	1680	2440-2835	2.32 т (2H, CH ₂ , <i>J</i> 6.8 Гц), 2.50 т (2H, CH ₂ , <i>J</i> 6.8 Гц), 3.77 с (2H, CH ₂), 7.40-7.48 м (2H _{аром.}), 7.62-7.69 м (2H _{аром.}), 7.90 с (1H, H ² _{імідазол}), 12.28 ш.с. (1H, COOH).
3.14 е	1680	2435-2850	2.35 т (2H, CH ₂ , <i>J</i> 6.8 Гц), 2.49 т (2H, CH ₂ , <i>J</i> 6.8 Гц), 3.76 с (2H, CH ₂), 7.56 д (2H _{аром.} , <i>J</i> 8.0 Гц), 7.64 д (2H _{аром.} , <i>J</i> 8.0 Гц), 7.94 с (1H, H ² _{імідазол}), 12.20 ш.с. (1H, COOH).
3.14 є	1685	2445-2840	2.30 т (2H, CH ₂ , <i>J</i> 6.8 Гц), 2.38 с (3H, CH ₃), 2.53 т (2H, CH ₂ , <i>J</i> 6.8 Гц), 3.72 с (2H, CH ₂), 7.36 д (2H _{аром.} , <i>J</i> 7.0 Гц), 7.42 д (2H _{аром.} , <i>J</i> 7.0 Гц), 7.95 с (1H, H ² _{імідазол}), 12.40 ш.с. (1H, COOH).

3.1.3. 5-Метилфункціоналізовані 4-хлороімідазоли у синтезі конденсованих імідазоловмісних систем

Ще одним важливим напрямком молекулярного дизайну імідазольного ядра, у якому ключову роль відіграють 5-метилфункціоналізовані імідазоли, є синтез важливих типів трициклічних систем - хлороімідазо[1,5-*a*]хіноксалінів та імідазо[5,1-*c*][1,4]бензотіазинів.

Імідазо[1,5-*a*]хіноксалінова платформа є досить перспективною для побудови біологічно важливих об'єктів. На її основі були зконструйовані інгібітори сАМР- і сGMP-фосфодіестерази [179], Src-сімейства кінази p56Lck [180], агоністи ГАКУ діазепіну [181, 182], A1 і A2-аденозинових рецепторів [183], а також потенційні протипухлинні [184, 185] та імунологічні [186] агенти.

Загальним підходом до отримання похідних імідазо[1,5-*a*]хіноксаліну є анелювання хіноксалінового циклу до імідазольного ядра. Для цієї мети зазвичай використовується циклізація 5-незаміщених 1-(2-аміноарил)імідазолів з одноцентровими електрофільними реагентами [187] або ж внутрішньомолекулярна циклоконденсація їх 5-оксопохідних [189-190]. Нами виявлена можливість формування піразинового кільця імідазо[1,5-*a*]хіноксаліну за рахунок некаталітичного внутрішньомолекулярного N-арилювання 1-(2-галогеноарил)-5-амінометилімідазолів. Базовими сполуками для реалізації цього методу були використані 5-азидометил-1-(2-галогеноарил)-4-хлоро-1*H*-імідазоли **3.6 в, д**, які в результаті відновлення SnCl₂ були перетворені в 5-амінометил-1-(2-галогеноарил)-4-хлорімідазоли **3.21 а,б**. При 20-ти годинному нагріванні останніх в киплячому ДМФА за наявності K₂CO₃ відбувається утворення 4,5-дигідроімідазохіноксалінів **А**, які в умовах реакції окиснюються киснем повітря до раніше невідомих 3-хлорімідазо[1,5-*a*]хіноксалінів **3.22 а, б** [191].



3.21, R = H, Hlg = Cl (a); R = Me, Hlg = Br (б); **3.22**, R = H (a), Me (б)

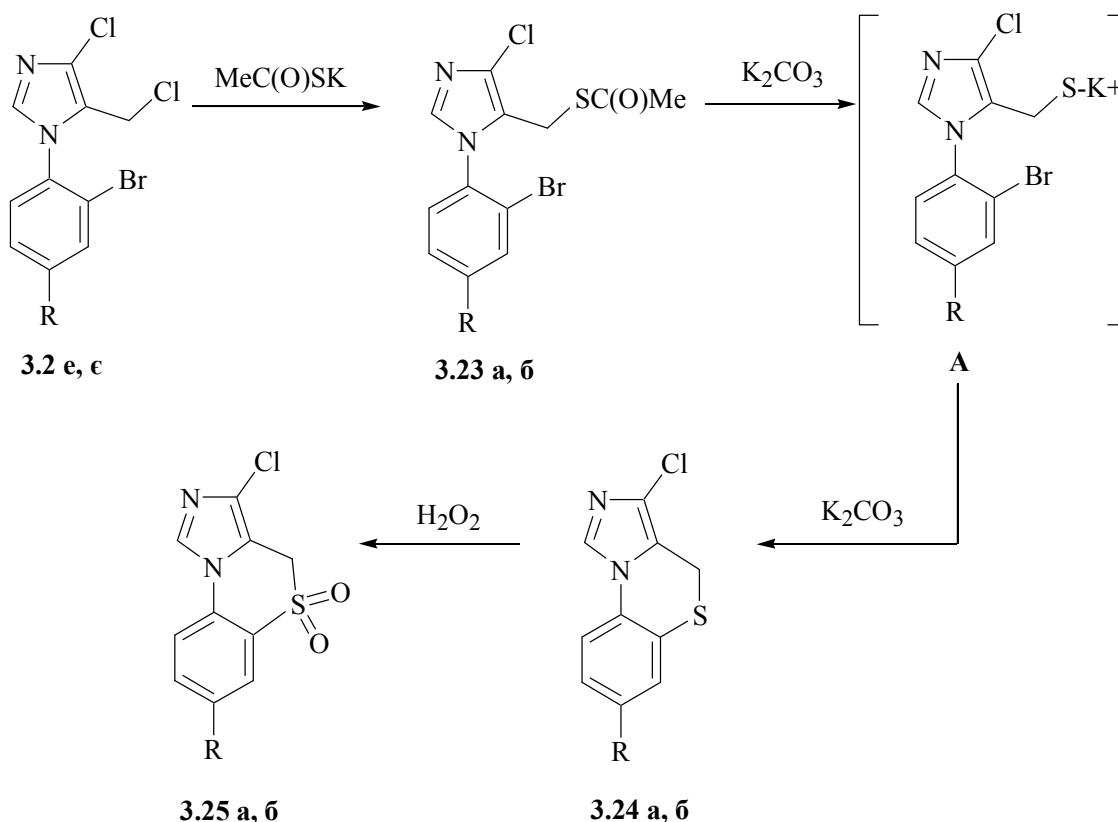
Структура синтезованих сполук **3.22 а, б** підтверджена їх спектральними характеристиками. Так, у спектрах ЯМР¹H присутні синглети протонів Н⁴ при 9.21-9.26 м.ч., а у спектрах ЯМР¹³C - сигнали атомів карбону піразинового циклу: С^{3a} (118 м.ч.), С⁴ (142 м.ч.), С^{5a} (124 м.ч.), С^{9a} (122-124 м.ч.).

3-Функціональнозаміщені імідазо[5,1-с][1,4]-бензотіазини вперше було синтезовано в 1983 р ацелюванням імідазольного циклу до 1,4-бензотіазинового каркасу [192]. Впродовж тривалого часу, об'єкти такого роду не досліджувались, і тільки в 2011 р подібний підхід був застосований для отримання сполук, які є антагоністами метаботропного глутаматного рецептора (MGluR5) [193].

Нами запропоновано новий варіант синтезу цієї гетероциклічної системи, який включає циклоконденсацію поліфункціональних похідних імідазолу. Він базується на утворенні бензотіазинового циклу за рахунок внутрішньомолекулярного S-арилування 1-(2-бромарил)-5- [(ацетилсульфаніл)метил]-4-хлоро-1*H*-імідазолів **3.23 а, б**, які були отримані реакцією відповідних 5-хлорометилімідазолів **3.2 е, є** з тіоацетатом калію [194]. Знайдено, що на відміну від Pd-каталізованого лінійного крос-приєднання S-алкілацетилсульфанілпохідних з арилбромідами [195, 196], таке перетворення відбувається за наявності К₂СО₃ в киплячому ДМФА і приводить до утворення невідомих раніше 3-хлоро-4*H*-імідазо[5,1-с][1,4]бензотіазинів **3.24 а, б** з виходами 91-95%. Достовірно можна стверджувати [197, 198], що в зазначених умовах

ацетилсульфанілметилпохідні **3.23 а, б** зазнають деацетилювання з утворенням тіолятів А, які циклізуються у відповідності до механізму S_{NAr} -заміщення.

При обробці сполук **3.24 а, б** перекисом водню в нагрітій до 40°C оцтовій кислоті атом сульфуру тіазинового циклу легко окиснюється до S-діоксидів **3.25 а, б** які утворюються практично з кількісними виходами [199].



3.24, 3.25, R = H (а), Me (б)

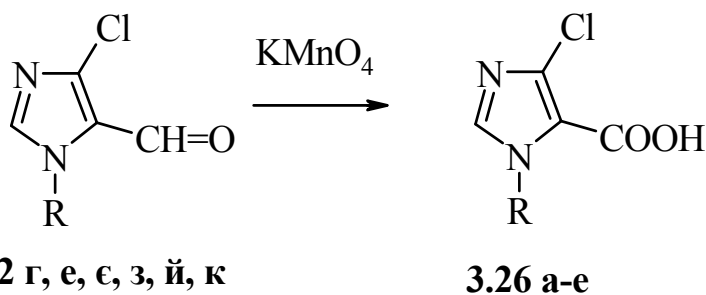
Утворення 1,4-тіазинового циклу в сполуках **3.24 а, б** підтверджується спектрами ЯМР ^{13}C з характерними сигналами атомів карбону при 20 м.ч. (C^4), 119 м.ч. (C^3a), 123-125 м.ч. (C^5a) та 123-124 м.ч. (C^9a). Для окиснених продуктів **3.25 а, б** спостерігається незначна зміна відповідних хімічних зсувів, за винятком атомів C^4 (зсув на 20 м.ч. в область слабого поля).

3.2. Синтез і перетворення 4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбонових кислот та їх похідних

В ряду 5-карбофункціоналізованих імідазолів відповідні 5-карбонові кислоти та їх похідні займають особливе місце. Представники цього типу сполук виявляють широкий спектр біологічних властивостей [35, 49, 50, 84]. Синтез імідазол-5-карбонових кислот, які містять у положенні 4 фармакофорний атом хлору, видається ефективним виходом на сполуки, які можуть бути значимими для подальших біологічних досліджень.

Саме тому нами вивчена можливість модифікації альдегідної групи базових 5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів до карбоксильної та її використання для отримання низки перспективних похідних.

Класичний підхід, який був нами реалізований для отримання імідазол-5-карбонових кислот **3.26 а-е**, полягав у окисненні альдегідів **2.2 г, е, є, з, й, к** калій перманганатом в середовищі 80%-вого водного діоксану і приводив до цільових сполук з виходами 68-82% [200].



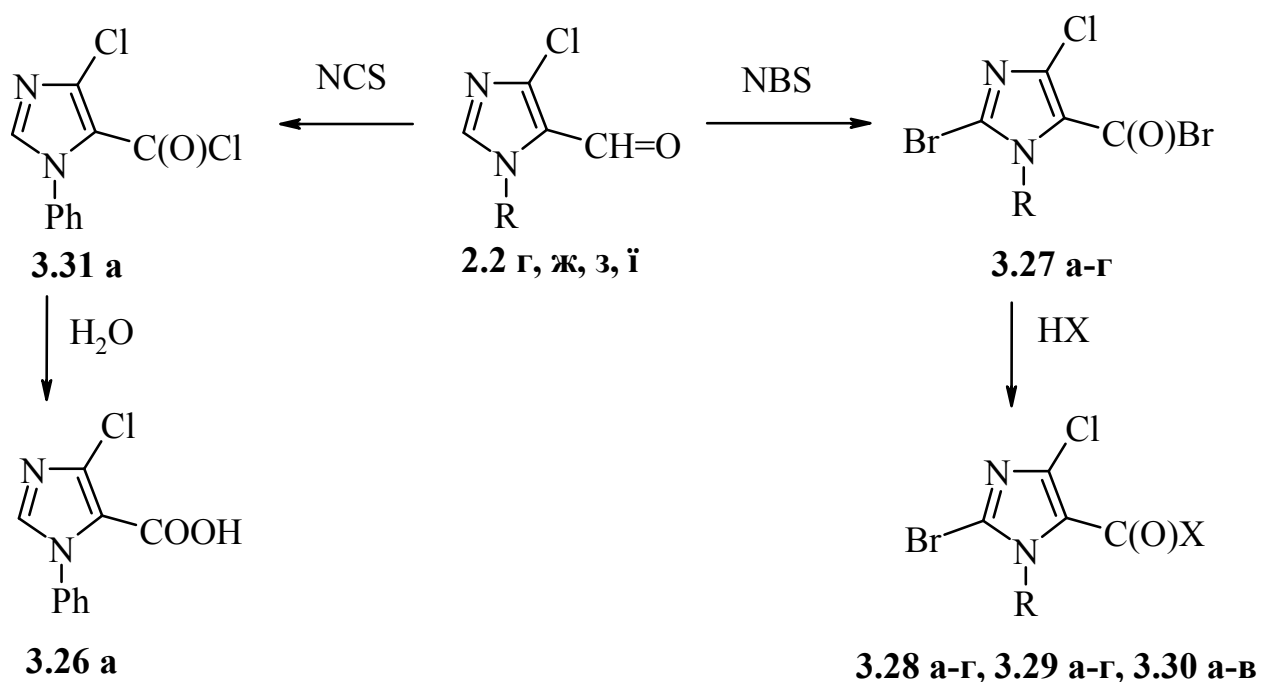
3.26, R=Ph (а), 2- MeC_6H_4 (б), 3- MeC_6H_4 (в), 4- ClC_6H_4 (г), 4- MeOC_6H_4 (д), 1-нафтил (е).

Склад та структура кислот **3.26 а-е** надійно підтверджені їх спектральними характеристиками (табл. 3.9, 3.10).

Для окиснення альдегідної групи нами також були використані інші типи окисників. Зокрема, встановлено що при нагріванні 1-арил-5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів **2.2 г, ж, з, ї** в CCl_4 з надлишком *N*-бромосукциніміду за наявності АІБН як ініціатора радикального бромовання, впродовж 7 годин, разом із бромованням положення 2 циклу спостерігається окиснювальне галогенування альдегідної групи з утворенням бромангідридів 2-бromo-4-

хлоро-1*H*-імідазол-5-карбонових кислот **3.27 а-г** [201]. Останні без виділення були перетворені у відповідні кислоти **3.28 а-г**, естери **3.29 а-г** та аміди **3.30 а-в**.

Використання як галогенуючого агента *N*-хлоросукциніміду в аналогічних умовах призводить до окиснювального хлорування лише альдегідної групи з утворенням відповідних хлорангідридів, що було показано на прикладі альдегіду **2.2 г**. Хлорангідрид 1-феніл-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбонової кислоти **3.31 а**, був ідентифікований у вигляді кислоти **3.26 а**, отриманої при його гідролізі [202].



3.27, R= Ph (а), 4-FC₆H₄ (б), 4-ClC₆H₄ (в), 4-MeOC₆H₄ (г); **3.28**, X=OH, R= Ph (а), 4-FC₆H₄ (б), 4-ClC₆H₄ (в), 4-MeOC₆H₄ (г); **3.29**, X=OMe, R= Ph (а), 4-ClC₆H₄ (б); X=OEt, R=4-FC₆H₄ (в); X=OPh, R=4-MeOC₆H₄ (г); **3.30**, R=4-MeOC₆H₄, X=NHMe (а); R=4-FC₆H₄, X=NHPh (б); R=Ph, X=N(CH₂)₂O(CH₂)₂ (в)

Виходи, температури топлення та результати елементного аналізу

1-арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбонових кислот **3.26 а-е**

Сполука	Вихід, %	Т.топл., °С	Знайдено, %			Формула	Вирахувано, %		
			С	Н	N		С	Н	N
3.26 а	80	208-210	53.67	3.12	12.55	C ₁₀ H ₇ ClN ₂ O ₂	53.95	3.17	12.58
3.26 б	68	240-242	55.67	3.72	11.65	C ₁₁ H ₉ ClN ₂ O ₂	55.83	3.83	11.84
3.26 в	70	183-184	56.00	3.71	11.75	C ₁₁ H ₉ ClN ₂ O ₂	55.83	3.83	11.84
3.26 г	82	205-207	46.57	2.42	10.75	C ₁₀ H ₆ Cl ₂ N ₂ O ₂	46.72	2.35	10.90
3.26 д	74	248-250	52.37	3.43	11.23	C ₁₁ H ₉ ClN ₂ O ₃	52.29	3.59	11.09
3.26 е	73	228-230	61.42	3.25	10.45	C ₁₄ H ₉ ClN ₂ O ₂	61.66	3.33	10.27

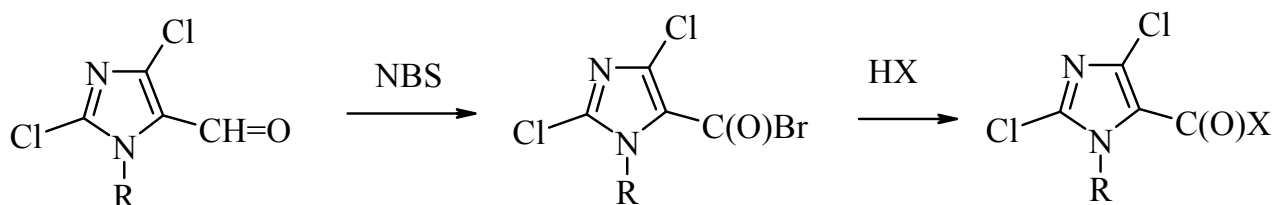
Таблиця 3.10

ІЧ, ЯМР ¹H та ¹³C спектри1-арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбонових кислот **3.26 а-е**

Сполука	ІЧ спектр, KBr, ν, см ⁻¹		Спектри ЯМР ¹ H та ¹³ C, CDCl ₃ , δ, м.ч.
	C=O	COOH	
3.26 а	1715	2510-2810	¹ H: 7.44-7.51 м (5H _{аром.}), 8.04с (1H, H ²). ¹³ C: 119.25 (C ⁵), 126.19, 128.84, 128.89, 136.63 (C _{аром.}), 135.79 (C ⁴), 140.48 (C ²), 159.23 (COOH).
3.26 б	1710	2520-2870	¹ H: 2.00 с (3H, CH ₃), 7.31-7.43 м (4H _{аром.}), 8.17 с (1H, H ²). ¹³ C: 16.81 (CH ₃), 119.39 (C ⁵), 126.47, 127.34, 129.25, 130.34, 134.57, 136.19 (C _{аром.}), 135.38 (C ⁴), 140.40 (C ²), 159.07 (COOH).
3.26 в	1710	2520-2850	¹ H: 2.34 с (3H, CH ₃), 7.21-7.40 м (4H _{аром.}), 8.08с (1H, H ²). ¹³ C: 19.44 (CH ₃), 119.19 (C ⁵), 126.52, 128.17, 128.76, 129.15, 133.43, 135.47 (C _{аром.}), 135.91 (C ⁴), 140.51 (C ²), 159.13 (COOH).
3.26 г	1715	2560-2830	¹ H: 7.50 д (2H _{аром.} , J 8.2 Гц), 7.58 д (2H _{аром.} , J 8.2 Гц), 8.28 (1H, H ²). ¹³ C: 119.20 (C ⁵), 128.15, 128.75, 133.43, 133.47 (C _{аром.}), 135.13 (C ⁴), 140.49 (C ²), 159.40 (COOH).
3.26 д	1710	2520-2825	¹ H: 3.81 с (3H, CH ₃ O), 7.03 д (2H _{аром.} , J 8.0 Гц), 7.36 д (2H _{аром.} , J 8.0 Гц), 7.96 с (1H, H ²). ¹³ C: 55.47 (CH ₃ O), 113.88 (C _{Ar}), 119.32 (C ⁵), 127.52, 129.51 (C _{аром.}), 135.55 (C ⁴), 140.57 (C ²), 159.23 (COOH), 159.36 (C _{аром.}).
3.26 е	1715	2510-2890	¹ H: 7.22 д (1H _{аром.} , J 8.4 Гц), 7.55-8.09 м (6H _{аром.}), 8.13 с (1H, H ²). ¹³ C: 120.57 (C ⁵), 121.48, 125.05, 125.29, 126.72, 127.77, 128.20, 129.57, 129.94, 133.28, 133.39 (C _{Ar}), 135.65 (C ⁴), 141.26 (C ²), 158.94 (COOH).

2,4-Дихлороімідазол-5-карбонові кислоти **3.33 а-в** були отримані окиснювальним галогенуванням 2,4-дихлоро-5-формілімідазолів з їх наступним гідролізом.

Враховуючи високу ефективність такого підходу до отримання похідних імідазол-5-карбонових кислот з відповідних альдегідів, нами розроблено метод синтезу бромангідридів 2,4-дихлороімідазол-5-карбонових кислот **3.32 а-е** взаємодією альдегідів **2.7 б, г, є** із N-бромосукцинімідом в умовах радикального ініціювання реакції АІБН у тетрахлорометані при нагріванні. Одержані бромангідриди **3.32 а-в** без виділення були перетворені у кислоти **3.33 а-в** (табл. 3.11, 3.12) з виходами 71-80 %. Їх реакції з метанолом та амінами призводять до естеру **3.33 г** і амідів **3.33 д, е**.



2.7 б, г, є

3.32 а-в

3.33 а-е

3.32, R=Ph (а), 4-FC₆H₄ (б), 4-MeOC₆H₄ (в); **3.33**, X=OH, R=Ph (а), 4-FC₆H₄ (б), 4-MeOC₆H₄ (в); X=OMe, R=4-FC₆H₄ (г), X=HNMe, R=4-MeOC₆H₄ (д), X= N(CH₂)₂O(CH₂)₂, R=Ph (е)

Таблиця 3.11

Виходи, температури топлення та результати елементного аналізу 1-арил-2,4-дихлоро-1*H*-імідазол-5-карбонових кислот та їх похідних **3.33 а-е**

Сполука	Вихід, %	Т.топл., °С	Знайдено, %			Формула	Вирахувано, %		
			С	Н	N		С	Н	N
3.33 а	72	212-214	46.50	2.46	10.98	C ₁₀ H ₆ Cl ₂ N ₂ O ₂	46.72	2.35	10.90
3.33 б	78	205-207	43.50	1.97	10.34	C ₁₀ H ₅ Cl ₂ FN ₂ O ₂	43.67	1.83	10.18
3.33 в	71	188-189	46.27	2.72	9.55	C ₁₁ H ₈ Cl ₂ N ₂ O ₃	46.02	2.81	9.76
3.33 г	81	103-105	45.57	2.22	9.85	C ₁₁ H ₇ Cl ₂ FN ₂ O ₂	45.70	2.44	9.69
3.33 д	73	132-134	47.77	3.42	14.45	C ₁₂ H ₁₁ Cl ₂ N ₃ O ₂	48.02	3.69	14.00
3.33 е	80	120-122	51.37	3.92	12.75	C ₁₄ H ₁₃ Cl ₂ N ₃ O ₂	51.55	4.02	12.88

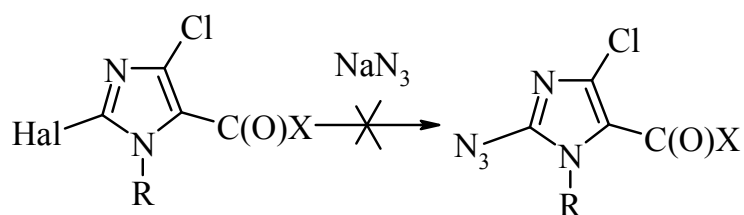
Таблиця 3.12

ІЧ, ЯМР ^1H та ^{13}C спектри 1-арил-2,4-дихлоро-1*H*-імідазол-5-карбонових кислот та їх похідних **3.33 а-е**

Сполука	ІЧ спектр, KBr, ν , cm^{-1}		Спектри ЯМР ^1H та ^{13}C ДМСО- d_6 , δ , м.ч.
	C=O	COOH	
3.33 а	1705	2600-2920	^1H : 7.48-7.67 м ($5\text{H}_{\text{аром.}}$), 13.15 ш. с (1H, COOH). ^{13}C : 119.30 (C^5), 126.17, 128.40, 128.90, 135.40 (C_{Ar}), 138.58 (C^2), 137.65 (C^4), 158.07 (COOH).
3.33 б	1705	2580-2850	^1H : 7.37-7.60 м ($4\text{H}_{\text{аром.}}$), 13.37 ш. с (1H, COOH). ^{13}C : 115.90 д ($J^2_{\text{C-F}}$ 22.8 Гц) (C_{Ar}), 122.05 (C^5), 130.17, 134.09, 162.20 д ($J^1_{\text{C-F}}$ 251.5 Гц) (C_{Ar}), 131.92 (C^2), 135.02 (C^4), 158.24 (COOH).
3.33 в	1710	2580-2930	^1H : 3.84 с (3H, CH_3O), 7.07 д ($2\text{H}_{\text{аром.}}$, J 7.5 Гц), 7.45 д ($2\text{H}_{\text{аром.}}$, J 7.5 Гц), 13.24 ш. с (1H, COOH). ^{13}C : 55.43 (CH_3O), 114.10 (C_{Ar}), 122.08 (C^5), 129.22, (C_{Ar}), 128.92 (C_{Ar}), 133.93 (C^2), 135.28 (C^4), 158.30 (COOH), 159.81 (C_{Ar}).
3.33 г	1730	-	^1H : 3.65 с (3H, CH_3O), 7.40 м ($2\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.60 м ($2\text{H}_{\text{аром.}}$). ^{13}C : 51.78 (CH_3O), 116.01 д ($J^2_{\text{C-F}}$ 22.6 Гц) (C_{Ar}), 121.10 (C^5), 130.06, 131.56 (C^2), 134.35, 162.40 д ($J^1_{\text{C-F}}$ 250.84 Гц) (C_{Ar}), 135.72 (C^4), 157.37 (C=O).
3.33 д	1665	-	^1H : 2.63 д (3H, CH_3N , J 4.8 Гц), 3.84 с (3H, CH_3O), 7.07 д ($2\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8.0 Гц), 7.32 д ($2\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8.0 Гц), 8.33 м (1H, NH).
3.33 е	1665	-	^1H : 3.48-3.56 м (8H, CH_2), 7.48 м ($2\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.59 м ($3\text{H}_{\text{аром.}}$). ^{13}C : 41.96 (CH_2), 46.77 (CH_2), 65.86 (CH_2), 66.40 (CH_2), 124.97 (C^5), 125.80, 126.92, 129.44, 129.83 (C_{Ar}), 131.83 (C^2), 133.99 (C^4), 156.90 (C=O).

Наступним етапом дослідження стало вивчення можливості синтезу 4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбонових кислот, що містять у положенні 2 імідазолу аміногрупу.

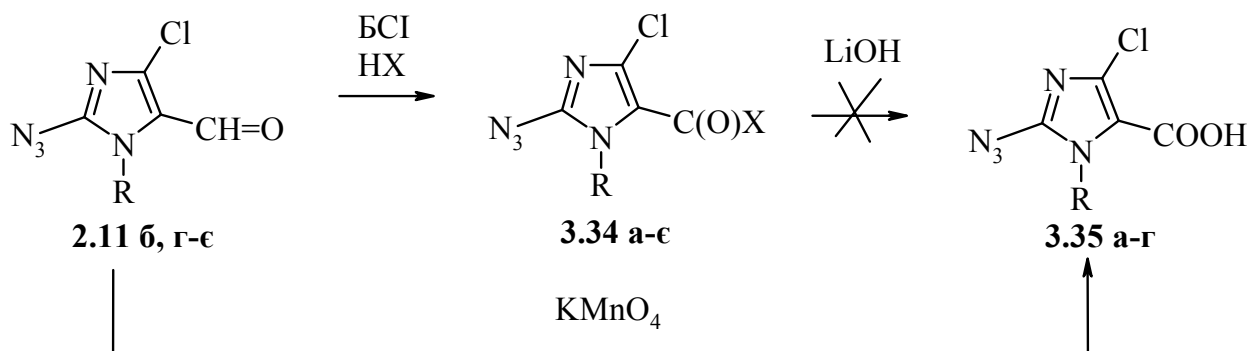
Не зважаючи на те, що 2,4-дихлоро-5-формілімідазоли досить легко вступають у реакцію з азидом натрію, заміна карбонільної групи на карбоксильну або її похідні приводить до значного зниження рухливості галогена в положенні 2 імідазолу, що унеможливорює реалізацію такої схеми перетворення для їх функціоналізації. Зокрема, 2-галогено-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбонові кислоти **3.28 а**, **3.33 а** та їх похідні **3.33 г д**, не реагують з надлишком натрій азиду з утворенням 2-азидопохідних, що свідчить про дезактивуючий вплив карбоксильної (метоксикарбонільної або карбамоїльної) групи на атом галогену в положенні 2 циклу.



3.28 а, 3.33 а, г, д

Саме тому цільові естери і амідні 2-азидозаміщених 4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбонових кислот були отримані альтернативним шляхом - бромованням 2-азидо-5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів **2.11 б, г-е** NBS до відповідних бромангідридів, які при нагріванні з метанолом утворювали естери **3.34 а-г**, а з амінами – амідні **3.34 д-є**. Проте для одержання відповідних кислот лужний гідроліз бромангідридів виявився неефективним. За результатами хроматомас-спектрометрії їх вміст в продуктах гідролізу не перевищував 10-15%. Описаний авторами [203] метод отримання 2-аміно-4-ціаноімідазол-5-карбонових кислот при лужному гідролізі їх естерів також не дав позитивних результатів. Спроба гідролізу естерів **3.34 а-г** літій гідроксидом в м'яких умовах привела до утворення складної суміші продуктів у якій відповідні кислоти виявлені не були. Тому нами була розроблена препаративна процедура, яка полягала в окисненні

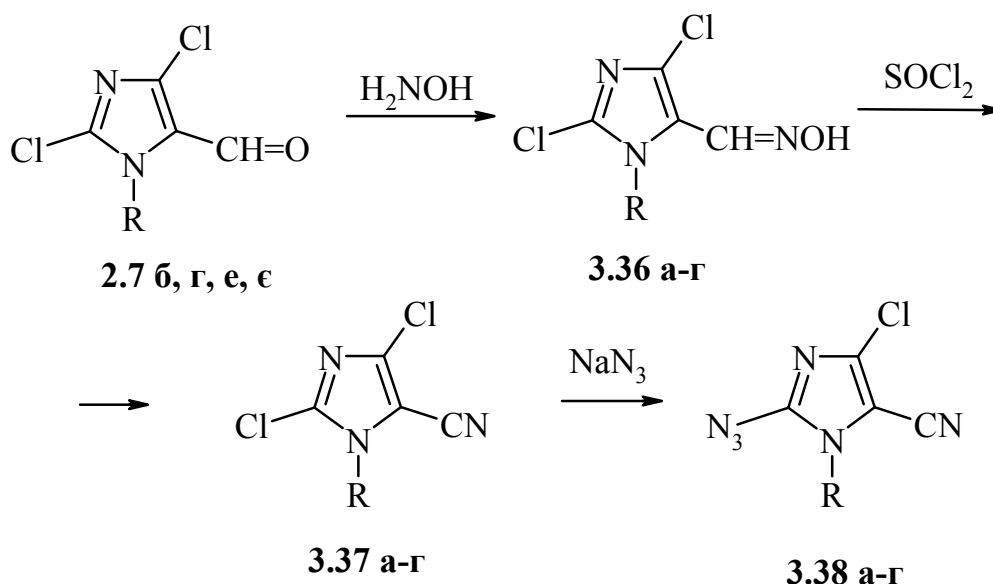
альдегідів **2.11** KMnO_4 у діоксані і дозволяла отримувати кислоти з виходами 20-25%.



3.34, X = MeO, R = Ph (а), 4-FC₆H₄ (б), 4-ClC₆H₄ (в), 4-MeC₆H₄ (г); X = PhCH₂NH, R = Ph (д); X = 4-MeC₆H₄NH, R = 4-ClC₆H₄ (е); X = 3-FC₆H₄NH, R = 4-MeC₆H₄ (е); **3.35**, X = OH, R = Ph (а), 4-ClC₆H₄ (б), 4-MeC₆H₄ (в), 4-MeOC₆H₄ (г).

Для більш детального вивчення впливу функціональної групи у положенні 5 імідазольного циклу на можливість нуклеофільного заміщення атома галогену у положенні 2 нами синтезовані нітрили 2,4-дихлороімідазол-5-карбонових кислот та досліджено їх реакційну здатність із азидом натрію. Запропонована схема включала перетворення 2,4-дихлоро-5-формілімідазолів **2.7 б, г, е, є** у відповідні оксими **3.36 а-г**, які при взаємодії з тіонілхлоридом утворювали нітрили **3.37 а-г** (табл. 3.13, 3.14) з виходами 68-80 %. Виявлено, що на відміну від естерів та амідів 2,4-дихлороімідазол-5-карбонових кислот, нітрили **3.37 а-г** взаємодіють з азидом натрію в ДМФА вже при кімнатній температурі із утворенням нових поліфункціональних похідних імідазолу – нітрилів 2-азидо-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбонових кислот **3.38 а-г**.

Будова нітрилів **3.38 а-г** підтверджується ІЧ спектрами із характеристичними смугами поглинання азидо- (2160-2165 cm^{-1}) і нітрильної (2240-2245 cm^{-1}) груп. Окрім цього, заміщення хлору на азидогрупу у положенні 2 підтверджено даними спектрів ЯМР ¹³C, в яких присутні сигнали атомів C² імідазольного циклу при 135-137 м.ч.



3.36-3.38, R = Ph (а), 4-FC₆H₄ (б), 4-MeC₆H₄ (в), 4-MeOC₆H₄ (г)

Таким чином, проведений системний експеримент дозволив визначити межі застосування реакції нуклеофільного заміщення для отримання 2-функціоналізованих імідазолів та виявити фактори електронного впливу акцепторності функції у положенні 5 імідазолу на її перебіг.

Таблиця 3.13

Виходи, температури топлення та результати елементного аналізу нітрилів 1-арил-2-хлоро(азидо)-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбонових кислот

3.37 а-г та 3.38 а-г

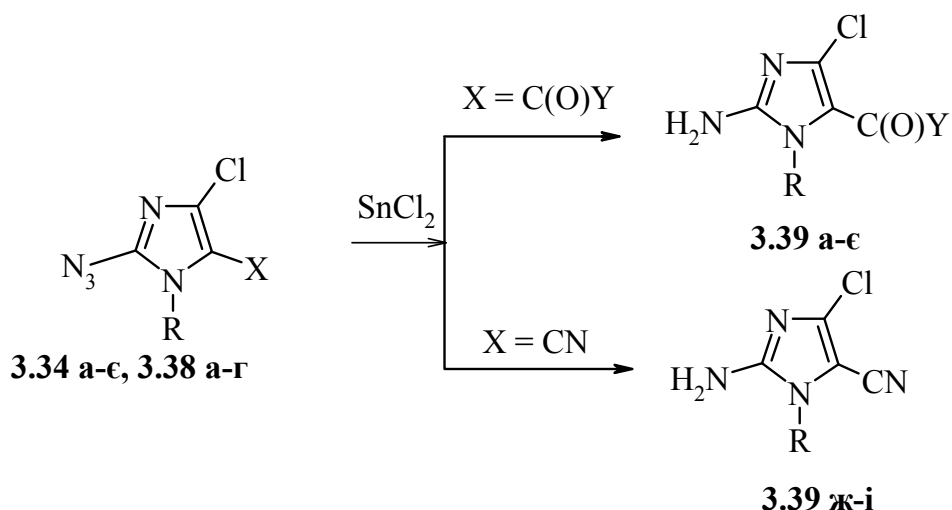
Сполука	Вихід, %	Т.топл., °С	Знайдено, %			Формула	Вирахувано, %		
			С	Н	N		С	Н	N
3.37 а	80	63-64	50.12	2.22	17.53	C ₁₀ H ₅ Cl ₂ N ₃	50.45	2.12	17.65
3.37 б	70	99-100	46.77	1.42	16.55	C ₁₀ H ₄ Cl ₂ FN ₃	46.91	1.57	16.41
3.37 в	78	75	52.58	2.72	16.78	C ₁₁ H ₇ Cl ₂ N ₃	52.41	2.80	16.67
3.37 г	76	83	49.17	2.52	15.82	C ₁₁ H ₇ Cl ₂ N ₃ O	49.28	2.63	15.67
3.38 а	79	79-80	49.23	2.22	34.17	C ₁₀ H ₅ ClN ₆	49.10	2.06	34.35
3.38 б	72	83-84	45.57	1.42	32.15	C ₁₀ H ₄ ClFN ₆	45.73	1.54	32.00
3.38 в	77	59-60	50.98	2.62	32.68	C ₁₁ H ₇ ClN ₆	51.14	2.73	32.49
3.38 г	71	101-102	47.87	2.42	30.79	C ₁₁ H ₇ ClN ₆ O	48.10	2.57	30.60

Таблиця 3.14

ІЧ, ЯМР ^1H та ^{13}C спектри нітрилів 1-арил-2-хлоро(азидо)-4-хлоро-1*H*-
імідазол-5-карбонових кислот **3.37 а-г** та **3.38 а-г**

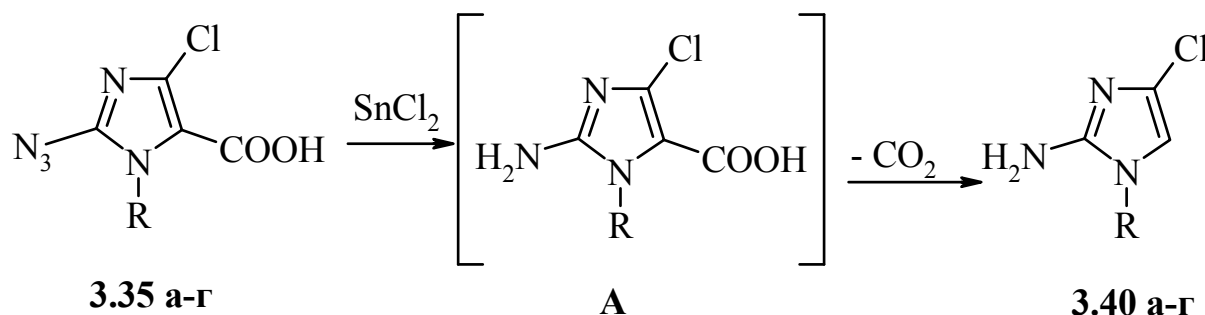
Сполука	ІЧ спектр, KBr, ν , cm^{-1}		Спектри ЯМР ^1H та ^{13}C ДМСО- d_6 , δ , м.ч. (J , Гц)
	$\text{C}\equiv\text{N}$	N_3	
3.37 а	2220	-	^1H : 7.59-7.68 м ($5\text{H}_{\text{аром.}}$).
3.37 б	2220	-	^1H : 7.54 т ($2\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8.2 Гц), 7.79-7.84 м ($2\text{H}_{\text{аром.}}$).
3.37 в	2225	-	^1H : 2.42 с (3H , CH_3), 7.40 д ($2\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8.0 Гц), 7.46 д ($2\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8.0 Гц). ^{13}C : 20.38 (CH_3), 105.79 (C^5), 109.06 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 126.66, 129.77, 135.15, 137.10 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 130.25 (C^2), 141.03 (C^4).
3.37 г	2220	-	^1H : 3.86 с (3H , CH_3O), 7.18 д ($2\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8.8 Гц), 7.62 д ($2\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8.8 Гц). ^{13}C : 55.61 (CH_3O), 106.04 (C^5), 109.14 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 114.95, 125.38, 128.83, 160.76 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 135.43 (C^2), 136.91 (C^4).
3.38 а	2245	2165	^1H : 7.54-7.63 м ($5\text{H}_{\text{аром.}}$).
3.38 б	2235	2160	^1H : 7.59-7.84 м ($4\text{H}_{\text{аром.}}$). ^{13}C : 102.31 (C^5), 109.61 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 116.75 д ($J^2_{\text{C-F}}$ 25.2 Гц) ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 128.47, 128.97, 162.60 д ($J^1_{\text{C-F}}$ 252.4 Гц) ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 137.39 (C^2), 143.23 (C^4).
3.38 в	2240	2165	^1H : 2.40 с (3H , CH_3), 7.41 д ($2\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8.0 Гц), 7.48 д ($2\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8.0 Гц). ^{13}C : 20.67 (CH_3), 102.13 (C^5), 109.66 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 126.02, 129.68, 130.09, 140.32 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 137.32 (C^2), 143.18 (C^4).
3.38 г	2240	2160	^1H : 3.84 с (3H , CH_3O), 7.14 д ($2\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8.4 Гц), 7.53 д ($2\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8.4 Гц). ^{13}C : 55.61 (CH_3O), 102.43 (C^5), 109.76 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 114.78, 124.78, 127.82, 160.36 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 135.05 (C^2), 143.18 (C^4).

Доцільним також видавалось вивчити можливість відновлення азидофункції отриманих 5-карбофункціоналізованих імідазолів, що містять в положенні 5 естерну, амідну (**3.34 а-є**) або нітрильну (**3.38 а-г**) групи. Використання хлориду олова як відновника призвело до утворення відповідних 2-амінозаміщених імідазолів **3.39 а-і**, будова яких підтверджена спектральними методами (табл. 3.15, 3.16) [204].



3.39, Y = MeO, R = Ph (а), 4-FC₆H₄ (б), 4-ClC₆H₄ (в), 4-MeC₆H₄ (г); Y = PhCH₂NH, R = Ph (д), Y = 4-MeC₆H₄NH, R = 4-ClC₆H₄ (е), Y = 3-FC₆H₄NH, R = 4-MeC₆H₄ (е); R = Ph (ж), 4-FC₆H₄ (з), 4-MeC₆H₄ (и), 4-MeOC₆H₄ (і).

Особливою поведінкою в умовах реакції відновлення станум(II)хлоридом вирізняються 2-азидо-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбонові кислоти **3.35 а-г**. На відміну від інших 5-карбофункціоналізованих 2-азидо-4-хлоро-1*H*-імідазолів разом із відновленням азидогрупи спостерігається декарбоксилювання до 2-аміно-4-хлоро-1*H*-імідазолів **3.40 а-г**. На нашу думку, продукти відновлення азидогрупи – амінокислоти **A** нестабільні і в умовах реакції схильні до відщеплення карбоксильної групи. Будова 2-аміноімідазолів **3.40 а-г** узгоджується із результатами спектрів ЯМР ¹H, в яких наявні синглети протонів групи NH₂ (5.58-5.63 м.ч.) та H⁵ імідазольного циклу при 6.82-6.91 м.ч.



3.40, R = Ph (а), 4-ClC₆H₄(б), 4-MeC₆H₄(в), 4-MeOC₆H₄(г)

Таблиця 3.15

Виходи, температури топлення, мас-спектри та результати елементного аналізу 5-карбофункціоналізованих 2-аміно-4-хлоро-1*H*-імідазолів **3.39 а-і**

Сполука	Вихід, %	Т.топл., °С	[M+1] ⁺	Знайдено, %			Формула	Вирахувано, %		
				С	Н	N		С	Н	N
3.39 а	84	119-120	252	52.23	4.06	16.67	C ₁₁ H ₁₀ ClN ₃ O ₂	52.50	4.01	16.70
3.39 б	76	179-180	270	48.72	3.43	15.39	C ₁₁ H ₉ ClFN ₃ O ₂	49.00	3.36	15.58
3.39 в	79	188-189	286	46.41	3.06	14.52	C ₁₁ H ₉ Cl ₂ N ₃ O ₂	46.18	3.17	14.69
3.39 г	80	156-157	266	54.08	4.42	15.64	C ₁₂ H ₁₂ ClN ₃ O ₂	54.25	4.55	15.81
3.39 д	63	олія	327	62.76	4.52	17.39	C ₁₇ H ₁₅ ClN ₄ O	62.48	4.63	17.14
3.39 е	58	125-126	361	56.30	3.73	15.28	C ₁₇ H ₁₄ Cl ₂ N ₄ O	56.53	3.91	15.51
3.39 є	65	199-200	345	59.19	4.11	16.27	C ₁₇ H ₁₄ ClFN ₄ O	59.22	4.09	16.25
3.39 ж	74	151-152	219	54.78	3.14	25.47	C ₁₀ H ₇ ClN ₄	54.93	3.23	25.62
3.39 з	65	159-160	237	50.57	2.70	23.45	C ₁₀ H ₆ ClFN ₄	50.76	2.56	23.68
3.39 и	69	152-153	233	57.05	3.78	24.19	C ₁₁ H ₉ ClN ₄	56.78	3.90	24.08
3.39 і	63	155-157	249	52.97	3.48	22.72	C ₁₁ H ₉ ClN ₄ O	53.13	3.65	22.53

Таблиця 3.16

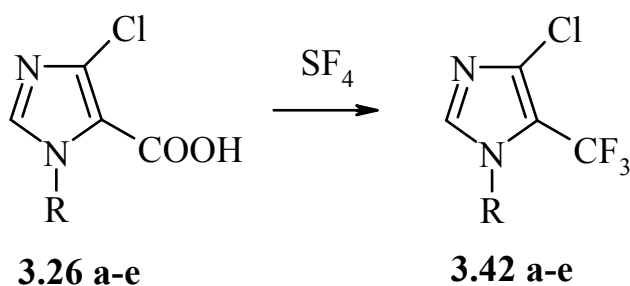
ІЧ, ЯМР ^1H та ^{13}C спектри 5-карбофункціоналізованих 2-аміно-4-хлоро-1*H*-імідазолів **3.39 а-і**

Сполука	ІЧ спектр, KBr, ν , cm^{-1}		Спектри ЯМР ^1H та ^{13}C ДМСО- d_6 , δ , м.ч.
	C=O	NH ₂	
3.39 а	1720	3390	^1H : 3.51 с (3H, CH ₃ O), 6.22 с (2H, NH ₂), 7.24-7.32 м (2H _{аром.}), 7.44-7.50 м (3H _{аром.}). ^{13}C : 50.61 (CH ₃ O), 112.57 (C ⁵), 127.57, 128.51, 129.12, 151.63 (C _{аром.}), 135.59 (C ²), 136.35 (C ⁴), 158.24 (C=O).
3.39 б	1725	3400	^1H : 3.52 с (3H, CH ₃ O), 6.31 с (2H, NH ₂), 7.29-7.43 м (4H _{аром.}).
3.39 в	1720	3385	^1H : 3.53 с (3H, CH ₃ O), 6.36 с (2H, NH ₂), 7.35 д (2H _{аром.} , J 8.4 Гц), 7.54 д (2H _{аром.} , J 8.4 Гц).
3.39 г	1725	3405	^1H : 2.38 с (3H, CH ₃), 3.52 с (3H, CH ₃ O), 6.21 с (2H, NH ₂), 7.16 д (2H _{аром.} , J 7.4 Гц), 7.33 д (2H _{аром.} , J 7.4 Гц). ^{13}C : 20.55 (CH ₃), 50.36 (CH ₃ O), 112.59 (C ⁵), 127.37, 129.71, 137.99, 151.69 (C _{аром.}), 132.96 (C ²), 136.45 (C ⁴), 158.29 (C=O).
3.39 д	1660	3450	^1H : 4.32 д (2H, CH ₂ , J 6.0 Гц), 5.92 с (2H, NH ₂), 7.15-7.54 м (10H _{аром.}), 8.94 т (1H, NH, J 6.0 Гц).
3.39 е	1670	3415	^1H : 2.28 с (3H, CH ₃), 6.18с (2H, NH ₂), 7.38 д (2H, CH ₂ , J 8.0 Гц), 7.56 д (2H, CH ₂ , J 8.0 Гц), 9.64 с (1H, NH).
3.39 є	1675	3420	^1H : 2.35 с (3H, CH ₃), 6.11 с (2H, NH ₂), 7.17-7.42 м (8H _{аром.}), 9.99 с (1H, NH).
3.39 ж	-	3415	^1H : 6.78 с (2H, NH ₂), 7.50-7.61 м (5H _{аром.}). ^{13}C : 96.17 (C ⁵), 111.52 (C \equiv N), 126.59, 129.47, 129.98, 138.73 (C _{аром.}), 133.22 (C ²), 150.90 (C ⁴).
3.39 з	-	3430	^1H : 6.70 с (2H, NH ₂), 7.50-7.56 м (2H _{аром.}), 7.81-7.88 м (2H _{аром.}). ^{13}C : 95.98 (C ⁵), 109.04 (C \equiv N), 117.00 д (C _{аром.} , $J^2_{\text{C-F}}$ 25.1 Гц), 129.13 (C _{аром.}), 129.73 д (C _{аром.} , $J^3_{\text{C-F}}$ 8.7 Гц), 135.39 (C ²), 147.17 (C ⁴), 162.98 д (C _{аром.} , $J^1_{\text{C-F}}$ 251.5 Гц).
3.39 и	-	3415	^1H : 2.40 с (3H, CH ₃), 6.72 с (2H, NH ₂), 7.32-7.42 м (4H _{аром.}). ^{13}C : 20.70 (CH ₃), 96.21 (C ⁵), 111.58 (C \equiv N), 126.46, 130.43, 130.65, 138.50 (C _{аром.}), 139.26 (C ²), 150.99 (C ⁴).
3.39 і	-	3425	^1H : 3.84 с (3H, CH ₃ O), 6.62 ш.с (NH ₂), 7.12 д (2H _{аром.} , J 8.4 Гц), 7.42 д (2H _{аром.} , J 8.4 Гц). ^{13}C : 55.53 (CH ₃ O), 96.54 (C ⁵), 111.60 (C \equiv N), 115.09, 125.75, 128.28, 159.84 (C _{аром.}), 138.19 (C ²), 151.22 (C ⁴).

* ІЧ спектр ν (C \equiv N), cm^{-1} : 2215-2225

дублети атомів фтору групи CHF_2 при - 111 м.ч. з КССВ 50-53 Гц. У випадку імідазолів **3.41 б, е**, із стерично затрудненими 2-метилфенільним або 1-нафтильним замісником у положенні 1, спектральна картина має вигляд АВ-частини спінової системи АВХ. На нашу думку, це пов'язано із магнітною нееквівалентністю атомів фтору групи CHF_2 , внаслідок їх загальмованого обертання за рахунок впливу відповідних замісників.

Інші фторовмісні похідні цього типу - 5-трифторометилімідазоли, як правило, отримують циклоконденсацією з трифтороацетилгідрозонами [213-215] або трифтороацетоімідоїлхлоридами [216, 217]. Фотохімічне трифторметилування імідазолів є менш дослідженим [218]. Проте відомо, що фторування карбоксильної функції гексафторидом молібдену [219] або тетрафторидом сульфуру [220] є ефективним при перетворенні 4,5-імідазолодикарбонових кислот в 4,5-дитрифторометилімідазоли. Саме тому синтетичні можливості цього реагента були використані нами для одержання 4-хлоро-5-трифторометилімідазолів **3.42 а-е**. Виявлено, що при взаємодії 4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбонових кислот **3.26 а-е** із тетрафторидом сульфуру в автоклаві при 100-130°C утворюються 1-арил-5-трифторметил-4-хлоро-1*H*-імідазоли **3.42 а-е** з виходами 61-69%.



3.42, Ar=Ph (а), 2- MeC_6H_4 (б), 3- MeC_6H_4 (в), 4- ClC_6H_4 (г), 4- MeOC_6H_4 (д), 1- C_{10}H_7 (е)

Будова синтезованих сполук (табл. 3.20), підтверджена спектрами ЯМР ^{19}F у яких присутні синглети груп CF_3 при - 55-56 м.ч. та спектрами ЯМР ^{13}C із квартетами цих груп і атомів C^5 імідазольного циклу при 119-120 м.ч. і 115-117 м.ч. відповідно.

Таблиця 3.17

Виходи, температури топлення та результати елементного аналізу
1-арил-5-дифторометил-4-хлоро-1*H*-імідазолів **3.41 а-е**

Сполука	Вихід, %	Т.топл., °С	Знайдено, %			Формула	Вирахувано, %		
			С	Н	N		С	Н	N
3.41 а	60	62-64	54.13	3.65	11.75	$C_{11}H_9ClF_2N_2$	54.45	3.74	11.54
3.41 б	53	олія	54.18	3.56	11.73	$C_{11}H_9ClF_2N_2$	54.45	3.74	11.54
3.41 в	64	68-70	45.87	2.42	10.85	$C_{10}H_6Cl_2F_2N_2$	45.66	2.30	10.65
3.41 г	63	52-54	54.28	3.86	11.43	$C_{11}H_9ClF_2N_2$	54.45	3.74	11.54
3.41 д	61	олія	51.35	3.33	10.63	$C_{11}H_9ClF_2N_2O$	51.08	3.51	10.83
3.41 е	59	58-60	60.57	3.41	10.13	$C_{14}H_9ClF_2N_2$	60.34	3.26	10.05

ЯМР ^1H , ^{13}C та ^{19}F спектри1-арил-5-дифторометил-4-хлоро-1*H*-імідазолів **3.41 а-е**

Сполука	Спектри ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F , CDCl_3 , δ , м.ч.
3.41 а	^1H : 2.08 с (3H, CH_3), 6.60 т (1H, CHF_2 , J 52.0 Гц), 7.25-7.42 м (5H, $4\text{H}_{\text{аром.}} + \text{H}^2$). ^{13}C : 16.95 (CH_3), 108.06 т (CHF_2 , $^1J_{\text{C-F}}$ 233.94 Гц), 120.30 т (C^5 , $^2J_{\text{C-F}}$ 25.2 Гц), 126.55, 127.92, 130.14, 130.91, 134.13, 135.76 (C_{Ar}), 132.18 т (C^4 , $^3J_{\text{C-F}}$ 7.5 Гц), 138.58 (C^2). ^{19}F : -114.60 (АВ частина системи АВХ, $J_{\text{F-F}}$ 330.7 Гц, $J_{\text{F-H}}$ 52.8 Гц), -110.08 (АВ частина системи АВХ, $J_{\text{F-F}}$ 329.4 Гц, $J_{\text{F-H}}$ 52.9 Гц).
3.41 б	^1H : 2.42 с (3H, CH_3), 6.69 т (1H, CHF_2 , J 52.0 Гц), 7.20-7.41 м ($4\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.51 с (1H, H^2). ^{13}C : 22.14 (CH_3), 108.47 т (CHF_2 , $^1J_{\text{C-F}}$ 233.2 Гц), 119.73 т (C^5 , $^2J_{\text{C-F}}$ 25.2 Гц), 126.14, 127.84, 129.89, 130.70, 134.26, 135.95 (C_{Ar}), 132.25 т (C^4 , $^3J_{\text{C-F}}$ 7.5 Гц), 138.20 (C^2). ^{19}F : -111.50 д (CHF_2 , $J_{\text{F-H}}$ 53.1 Гц).
3.41 в	^1H : 6.72 т (1H, CHF_2 , J 52.0 Гц), 7.35 д ($2\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8.4 Гц), 7.47 д ($2\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8.4 Гц), 7.51 с (1H, H^2). ^{13}C : 118.15 т (CHF_2 , $^1J_{\text{C-F}}$ 235.1 Гц), 120.15 т (C^5 , $^2J_{\text{C-F}}$ 25.1 Гц), 127.29, 129.82, 133.87, 135.91 (C_{Ar}), 133.42 т (C^4 , $^3J_{\text{C-F}}$ 7.5 Гц), 138.23 (C^2). ^{19}F : -111.04 (CHF_2 , J 53.4 Гц).
3.41 г	^1H : 2.40 с (3H, CH_3), 6.68 т (1H, CHF_2 , J 52.0 Гц), 7.28 с ($4\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.48 с (1H, H^2). ^{13}C : 21.10 (CH_3), 108.25 т (CHF_2 , $^1J_{\text{C-F}}$ 233.9 Гц), 120.21 т (C^5 , $^2J_{\text{C-F}}$ 25.2 Гц), 125.68, 130.06, 132.83, 140.75 (C_{Ar}), 133.69 т (C^4 , $^3J_{\text{C-F}}$ 7.0 Гц), 140.20 (C^2). ^{19}F : -111.47 д (CHF_2 , J 56.8 Гц).
3.41 д	^1H : 3.85 с (3H, CH_3O), 6.68 т (1H, CHF_2 , J 52.0 Гц), 6.96 д ($2\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8.8 Гц), 7.32 д ($2\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8.8 Гц), 7.49 с (1H, H^2). ^{13}C : 55.4 (CH_3O), 108.62 т (CHF_2 , $^1J_{\text{C-F}}$ 234.3 Гц), 120.35 т (C^5 , $^2J_{\text{C-F}}$ 25.3 Гц), 114.74, 126.49, 128.24, 159.87 (C_{Ar}), 133.88 т (C^4 , $^3J_{\text{C-F}}$ 7.2 Гц), 140.21 (C^2). ^{19}F : -111.32 д (CHF_2 , J 50.7 Гц).
3.41 е	^1H : 6.58 т (1H, CHF_2 , J 52.0 Гц), 7.25 д ($1\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8.0 Гц), 7.44-7.63 м ($5\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.93-8.02 м (2H, $1\text{H}_{\text{аром.}} + \text{H}^2$). ^{13}C : 107.90 т (CHF_2 , $^1J_{\text{C-F}}$ 236.4 Гц), 121.49 т (C^5 , $^2J_{\text{C-F}}$ 25.1 Гц), 121.71, 124.89, 125.76, 127.18, 128.06, 128.27, 130.23, 130.74, 131.27, 134.04 (C_{Ar}), 132.25 т (C^4 , $^3J_{\text{C-F}}$ 7.0 Гц), 139.42 (C^2). ^{19}F : -113.24 (АВ частина системи АВХ, $J_{\text{F-F}}$ 311.2 Гц, $J_{\text{F-H}}$ 53.41 Гц), -112.98 (АВ частина системи АВХ, $J_{\text{F-F}}$ 310.8 Гц, $J_{\text{F-H}}$ 52.7 Гц).

Таблиця 3.19

Виходи, температури топлення та результати елементного аналізу

1-арил-5-трифторметил-4-хлоро-1*H*-імідазолів **3.42 а-е**

Сполука	Вихід, %	Т.топл., °С	Знайдено, %			Формула	Вирахувано, %		
			С	Н	N		С	Н	N
3.42 а	69	47-48	48.55	2.37	11.13	$C_{10}H_6ClF_3N_2$	48.70	2.45	11.36
3.42 б	61	38-37	50.48	3.25	10.58	$C_{11}H_8ClF_3N_2$	50.69	3.09	10.75
3.42 в	65	40-41	50.51	2.96	10.49	$C_{11}H_8ClF_3N_2$	50.69	3.09	10.75
3.42 г	67	46-47	42.44	1.57	9.58	$C_{10}H_5Cl_2F_3N_2$	42.73	1.79	9.97
3.42 д	64	51-52	47.91	2.76	10.38	$C_{11}H_8ClF_3N_2O$	47.76	2.91	10.13
3.42 е	65	72-74	56.47	2.58	9.25	$C_{14}H_8ClF_3N_2$	56.68	2.72	9.44

ЯМР ^1H , ^{13}C та ^{19}F спектри1-арил-5-трифторметил-4-хлоро-1*H*-імідазолів **3.42 а-е**

Сполука	Спектри ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F CDCl_3 , δ , м.ч.
3.42 а	^1H : 7.27-7.37 м ($2\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.51-7.55 м ($3\text{H}_{\text{аром.}}$), 8.20 с (1H , H^2). ^{13}C : 117.35 к (C^5 , $^2J_{\text{C-F}}$ 38.7 Гц), 119.98 кв (CF_3 , $^1J_{\text{C-F}}$ 267. Гц), 126.25, 129.43, 130.07, 135.01 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 132.80 (C^4), 138.61 (C^2). ^{19}F : - 56.07 (CF_3).
3.42 б	^1H : 2.04 с (3H , CH_3), 7.35 – 7.50 м ($4\text{H}_{\text{аром.}}$), 8.14 с (1H , H^2). ^{13}C : 16.37 (CH_3) 115.69 кв (C^5 , $^2J_{\text{C-F}}$ 37.7 Гц), 119.94 кв (CF_3 , $^1J_{\text{C-F}}$ 267.8 Гц), 126.85, 126.92, 128.07, 130.66. 130.95, 135.39 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 133.68 (C^4), 141.00 (C^2). ^{19}F : - 56.38 (CF_3).
3.42 в	^1H : 2.38 с (3H , CH_3), 7.31 – 7.52 м ($4\text{H}_{\text{аром.}}$), 8.19 с (1H , H^2). ^{13}C : 20.63 (CH_3) 115.43 кв (C^5 , $^2J_{\text{C-F}}$ 37.7 Гц), 120.03 кв (CF_3 , $^1J_{\text{C-F}}$ 267.8 Гц), 123.63, 126.95, 129.28, 130.79. 131.37, 139.40 (C_{Ar}), 134.66 (C^4), 140.77 (C^2). ^{19}F : - 55.04 (CF_3).
3.42 г	^1H : 7.63 д ($2\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8.1 Гц), 7.68 д ($3\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8.1 Гц), 8.22 с (1H , H^2). ^{13}C : 115.69 кв (C^5 , $^2J_{\text{C-F}}$ 37.7 Гц), 119.98 кв (CF_3 , $^1J_{\text{C-F}}$ 269.1 Гц), 128.61, 129.46, 133.46, 134.93 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 131.43 (C^4), 140.89 (C^2). ^{19}F : -56.22 (CF_3).
3.42 д	^1H : 3.38 с (3H , CH_3O), 7.12 д ($2\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8.8 Гц), 7.47 д ($2\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8.8 Гц), 8.14 с (1H , H^2). ^{13}C : 55.30 (CH_3O) 115.72 кв (C^5 , $^2J_{\text{C-F}}$ 37.1 Гц), 119.91 кв (CF_3 , $^1J_{\text{C-F}}$ 257.9 Гц), 114.45, 127.24, 128.05, 160.06 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 130.97 (C^4), 141.03 (C^2). ^{19}F : - 55.71 (CF_3).
3.42 е	^1H : .25 д ($1\text{H}_{\text{аром.}}$, J 7.5 Гц), 7.63-7.74 м ($3\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.81 м ($1\text{H}_{\text{аром.}}$, J 7.5 Гц), 8.12 д ($1\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8.0 Гц), 8.22 д ($1\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8.0 Гц), 8.32 (1H , H^2). ^{13}C : 116.94 кв (C^5 , $^2J_{\text{C-F}}$ 38.9 Гц), 119.99 кв (CF_3 , $^1J_{\text{C-F}}$ 267.8 Гц), 121.23, 125.36, 126.32, 127.25, 128.36, 129.78, 130.97, 133.46 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 130.73 (C^4), 141.83 (C^2). ^{19}F : - 55.86 (CF_3).

3.3. Модифікація альдегідної групи 5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів з NH-нуклеофільними реагентами

Похідні імідазолу, що містять у положенні 5 нітрогеновмісні функціональні групи схильні виявляти виражену біоактивність. Серед них варто відзначити амідні імідазол-5-ілметиламінів - антигіпертензивні препарати [85-87], імідазоліл-5-метиламіноазепінони - специфічні інгібітори фарнезилтрансферази [21]. Деякі з них є корисними синтез-блоками для отримання ряду бігетероциклічних систем, що вирізняються високою біологічною дією [24].

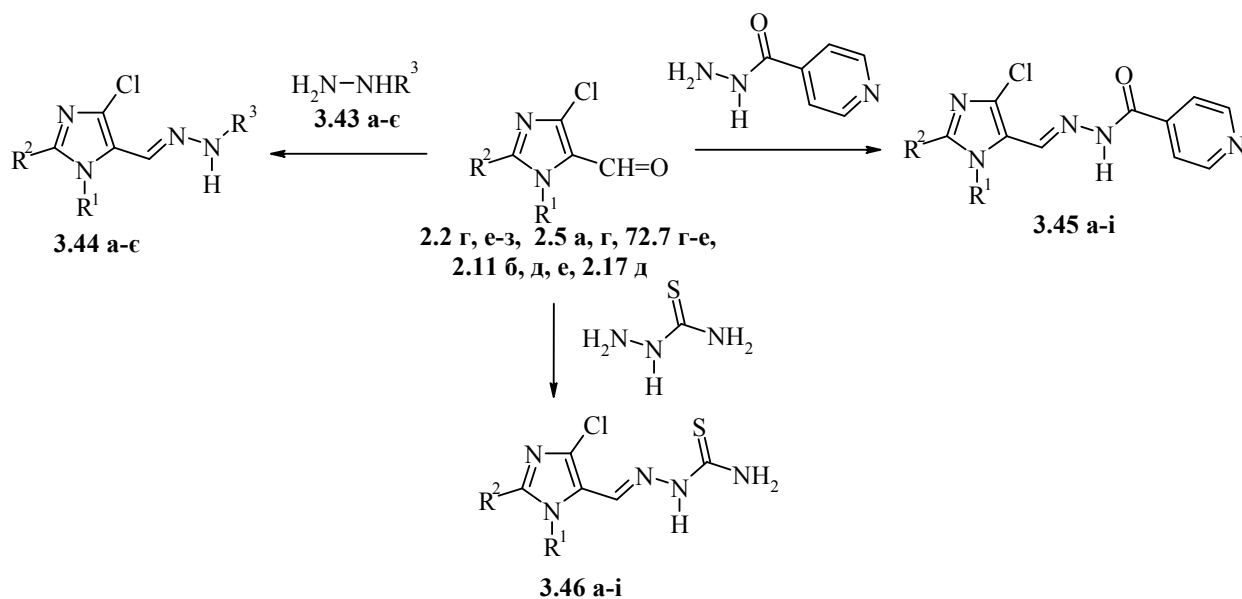
Зважаючи на широкі можливості модифікації альдегідної групи NH-нуклеофільними реагентами, нами проведено комп'ютерний скринінг віртуальних продуктів такого типу перетворення, досліджено аспекти хімічної поведінки 5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів у реакціях із NH-нуклеофільними реагентами та здійснено синтез найбільш перспективних структур для подальших біомедичних досліджень.

3.3.1. Синтез гідразонів та тіосемикарбазонів 5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів

За результатами аналізу літературних джерел та комп'ютерного скринінгу найбільш перспективними але маловивченими є похідні 5-карбофункціоналізованих імідазолів, які містять гідразонний фрагмент. Слід зауважити, що значне число представників гетероциклічних тіосемикарбазонів [221, 222], гідразонів [223, 224] та ацилгідразонів [225, 226] є фармакологічно активними сполуками, що також підтверджує перспективність даного напрямку досліджень.

Для синтезу такого роду сполук нами досліджено реакції 4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбальдегідів із гідразинами, гідразидом ізонікотинової кислоти та тіосемикарбазидом [227]. Гідразони **3.44 а-є** (табл. 3.21, 3.22) були отримані із виходами 70-93 %, кип'ятінням альдегідів **2.2 г, е, є, з, ї, й** із гідразинами **3.44 а-є** в етанолі впродовж 2-4 годин за наявності оцтової кислоти як каталізатора. N'-[(1*H*-Імідазол-5-

іл)метилен]ізонікотиногідрозиди **3.45 а-і** утворювалися з виходами 75-85 % при взаємодії альдегідів **2.2 г, е, і, 2.5 а, г, 2.7 г-е, 2.11 б, д, е** з гідрозидом ізонікотинової кислоти в киплячій оцтовій кислоті [228]. Такий підхід виявився ефективним і для одержання із 5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів **2.2 г, е, ж, і, 5 а, г, 7 г-е, 11 е, 17 д** тіосемікарбазонів **68 а-і** із виходами 80-94% [229].



3.43, $R^3 = \text{Ph}$ (а), $2\text{-MeC}_6\text{H}_4$ (б), $2\text{-(COOH)C}_6\text{H}_4$ (в), $4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (г), $4\text{-(COOH)C}_6\text{H}_4$ (д), $2,4\text{-(NO}_2)_2\text{C}_6\text{H}_3$ (е), $\text{SO}_2\text{-Ph}$ (є). **3.44**, $R^2 = \text{H}$, $R^1 = \text{Ph}$, $R^3 = 2,4\text{-(NO}_2)_2\text{C}_6\text{H}_3$ (а), $R^1 = 2\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $R^3 = 2\text{-MeC}_6\text{H}_4$ (б), $R^1 = 2,5\text{-(Me)}_2\text{C}_6\text{H}_3$, $R^3 = 2\text{-(COOH)C}_6\text{H}_4$ (в), $R^1 = 3\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $R^3 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (г), $R^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $R^3 = 4\text{-(COOH)C}_6\text{H}_4$ (д), $R^1 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, $R^3 = \text{Ph}$ (е), $R^3 = \text{SO}_2\text{-Ph}$ (є). **3.45**, $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{H}$ (а); $R^1 = 2\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{H}$ (б); $R^1 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{H}$ (в); $R^1 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{Cl}$ (г); $R^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{Cl}$ (д); $R^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{Cl}$ (е); $R^1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $R^2 = \text{N}_3$ (є); $R^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{N}_3$ (ж); $R^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{N}_3$, (з); $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = 3\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ (и); $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = 3\text{-ClC}_6\text{H}_4$, (і). **3.46**, $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{H}$ (а); $R^1 = 2\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{H}$ (б); $R^1 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{H}$ (в); $R^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{H}$ (г); $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = 3\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ (д); $R^1 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{Cl}$ (е); $R^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{Cl}$ (є); $R^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{Cl}$ (ж); $R^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{NH}_2$ (з); $R^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{N}_3$ (и); $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = 2\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (і)

Гідразони 5-формілімідазолів **3.44 а-є** є безбарвними кристалічними речовинами, практично нерозчинними у воді, але добре розчинними у ДМФА та ДМСО. У їх ІЧ-спектрах наявні смуги поглинання середньої інтенсивності фрагментів C=N (1620–1640 cm^{-1}) та N-H (3260-3285 cm^{-1}). У спектрах ЯМР ^1H слід відзначити характерні сигнали протонів H^2 імідазольного циклу при 7.71-8.05 м.ч., протонів CH= при 7.76-7.91 та протонів групи NH при 9.47-11.70 м.ч.

Ізонікотиногідразиди **3.45 а-і** (табл. 3.23, 3.24) за своїм відношенням до розчинників різних типів практично не відрізняються від відповідних гідразонів **3.44**. Склад цих сполук підтверджується результатами елементного аналізу, а будова – даними вимірів ІЧ- та ЯМР ^1H -спектрів. Зокрема, в ІЧ-спектрах показовими є смуги поглинання середньої інтенсивності фрагментів C=N (1625–1640 cm^{-1}), C=O (1655-1670 cm^{-1}) та N-H (3260-3345 cm^{-1}). Досить цікавими є спектри ЯМР ^1H , в яких виявлено подвоєння всіх сигналів, що, найвірогідніше, обумовлено утворенням суміші E- та Z-ізомерів. Аналіз інтегральних інтенсивностей подвоєних сигналів протонів групи NH (11.64-11.92 м.ч.), дозволив зробити висновок про переважання більш стабільної E-форми, вміст якої складає 75- 90 %.

Тіосемикарбазони **3.45 а-і** (табл. 3.25, 3.26) є безбарвними або світло-жовтими кристалічними речовинами з високими температурами топлення, мають низьку розчинність як у більшості органічних розчинників, так і у воді. Їх ІЧ спектри містять смуги поглинання груп C=N (1660-1670 cm^{-1}) та N-H (3260-3350 cm^{-1}). У спектрах ЯМР ^1H присутні сигнали замісників імідазольного циклу, NH-протонів тіосемикарбазонного фрагмента та сигнали протонів азометинової групи при 7.77-8.02 м.ч.

Фізико-хімічні характеристики

гідразонів 1-арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбальдегідів **3.44 а-є**

Сполука	Вихід, %	Т.топл., °С	Знайдено, %			Формула	Вираховано, %		
			С	Н	N		С	Н	N
3.44 а	78	241-242	49.64	2.80	21.73	C ₁₆ H ₁₁ ClN ₆ O ₄	49.69	2.87	21.73
3.44 б	70	175-176	66.50	5.19	17.25	C ₁₈ H ₁₇ ClN ₄	66.56	5.28	17.25
3.44 в	78	>250	61.80	4.54	15.19	C ₁₉ H ₁₇ ClN ₄ O ₂	61.87	4.65	15.19
3.44 г	86	206-207	59.06	4.00	16.22	C ₁₇ H ₁₄ Cl ₂ N ₄	59.14	4.09	16.22
3.44 д	82	>250	54.39	3.14	14.93	C ₁₇ H ₁₂ Cl ₂ N ₄ O ₂	54.42	3.22	14.93
3.44 е	93	162-163	52.18	3.80	14.25	C ₁₇ H ₁₅ ClN ₄ O ₃ S	52.24	3.87	14.33
3.44 є	89	163-164	62.39	4.60	17.15	C ₁₇ H ₁₅ ClN ₄ O	62.48	4.63	17.15

Таблиця 3.22

Спектральні характеристики гідразонів 1-арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбальдегідів **3.44 а-є**

Сполука	ІЧ спектр, КВг, ν, см ⁻¹		Спектри ЯМР ¹ H ДМСО-d ₆ , δ, м.ч. (J Гц)
	C=N	N-H	
3.44 а	1620	3260	6,85 д (2H _{аром.} , J 8,0 Гц), 7,49 д (2H _{аром.} , J 8,5 Гц), 7,63 м (3H _{аром.}), 8,01 с (1H, H ²), 8,03 д (2H _{аром.} , J 8,5 Гц), 8,71 с (1H, CH=N), 8,79 д (1H _{аром.} , J 7,8 Гц), 11,70 с (1H, NH)
3.44 б	1625	3280	2,08 с (3H, CH ₃), 2,10 с (3H, CH ₃), 6,13 д (1H _{аром.} , J 8,0 Гц), 6,57 т (1H _{аром.} , J 7,0 Гц), 6,76 т (1H _{аром.} , J 8,5 Гц), 6,89 д (1H _{аром.} , J 7,5 Гц), 7,32-7,50 м (4H _{аром.}), 7,66 с (1H, CH=N), 8,01 с (1H, H ²), 9,47 с (1H, NH)
3.44 в	1620	3270	2,01 с (3H, CH ₃), 2,38 с (3H, CH ₃), 6,30 д (1H _{аром.} , J 8,5 Гц), 6,68 т (1H _{аром.} , J 7,0 Гц), 7,13 т (1H _{аром.} , J 7,0 Гц), 7,17 с (1H _{аром.}), 7,32 с (2H _{аром.}), 7,75 с (1H, CH=N), 7,91 д (1H _{аром.} , J 7,5 Гц), 8,05 с (1H, H ²), 11,04 с (1H, NH), 12,83 ш.с. (1H, COOH)
3.44 г	1635	3260	2,48 с (3H, CH ₃), 6,50 д (2H _{аром.} , J 8,0 Гц), 7,03 д (2H _{аром.} , J 8,0 Гц), 7,21-7,43 м (4H _{аром.}), 7,67 с (1H, CH=N), 7,74 с (1H, H ²), 10,33 с (1H, NH)
3.44 д	1620	3265	6,47 д (2H _{аром.} , J 8,0 Гц), 7,51 д (2H _{аром.} , J 8,0 Гц), 7,63-7,70 м (4H _{аром.}), 7,77 с (1H, CH=N), 7,85 с (1H, H ²), 10,67 с (1H, NH), 12,13 с (1H, COOH)
3.44 е	1640	3260	3,87 с (3H, CH ₃ O), 6,58 д (2H _{аром.} , J 8,0 Гц), 6,65 т (1H _{аром.} , J 7,5 Гц), 7,04-7,11 м (4H _{аром.}), 7,38 д (2H _{аром.} , J 8,5 Гц), 7,67 с (1H, CH=N), 7,71 с (1H, H ²), 10,20 с (1H, NH)
3.44 є	1620	3270	3,85 с (3H, CH ₃ O), 7,02 д (2H _{аром.} , J 8,0 Гц), 7,25 д (2H _{аром.} , J 8,0 Гц), 7,48-7,60 м (5H _{аром.}), 7,68 с (1H, CH=N), 7,76 с (1H, H ²), 11,25 с (1H, NH)

Фізико-хімічні характеристики
 N'-[(1*H*-імідазол-5-іл)метиле]нізонікотиногідразидів **3.45 а-і**

Сполука	Вихід, %	Т.топл., °С	Знайдено, %			Формула	Вирахувано, %		
			С	Н	N		С	Н	N
3.45 а	82	198-200	58.87	3.82	21.65	C ₁₆ H ₁₂ ClN ₅ O	58.99	3.71	21.50
3.45 б	80	222-224	60.37	4.22	20.75	C ₁₇ H ₁₄ ClN ₅ O	60.09	4.15	20.61
3.45 в	78	121-122	57.56	4.08	19.52	C ₁₇ H ₁₄ ClN ₅ O ₂	57.39	3.97	19.68
3.45 г	82	205-207	50.91	2.58	18.65	C ₁₆ H ₁₀ Cl ₂ FN ₅ O	50.81	2.67	18.52
3.45 д	84	178-180	48.87	2.48	17.86	C ₁₆ H ₁₀ Cl ₃ N ₅ O	48.70	2.55	17.75
3.45 е	88	148-150	54.67	3.45	18.80	C ₁₇ H ₁₃ Cl ₂ N ₅ O	54.56	3.50	18.71
3.45 є	75	115-117	52.23	2.92	30.62	C ₁₆ H ₁₁ ClN ₈ O	52.40	3.02	30.55
3.45 ж	78	135-137	48.19	2.58	17.75	C ₁₆ H ₁₀ Cl ₂ N ₈ O	47.90	2.51	17.67
3.45 з	76	81-82	53.50	3.53	29.52	C ₁₇ H ₁₃ ClN ₈ O	53.62	3.44	29.43
3.45 и	85	116-118	53.29	3.58	21.99	C ₁₇ H ₁₃ ClN ₆ O ₃	53.07	3.41	21.84
3.45 і	82	180-182	60.40	3.54	16.13	C ₂₂ H ₁₅ Cl ₂ N ₅ O	60.56	3.47	16.05

Спектральні характеристики

N'-[(1*H*-імідазол-5-іл)метилен]ізонікотиногідразидів **3.45 а-і**

Сполука	ІЧ спектр, KBr, ν , cm^{-1}			Спектри ЯМР ^1H ДМСО- d_6 , δ , м.ч.
	C=N	C=O	N-H	
3.45 а	1635	1660	3280	7.30-8.76 м (11H, 8H _{аром.} + CH= + H ²), 11.90 с, 11.92 с (1H, NH).
3.45 б	1630	1665	3275	1.95 с, 2.07 с (3H, CH ₃), 7.24-8.74 м (10H, 8H _{аром.} + CH= + H ²), 11.75 с, 11.86 с (1H, NH).
3.45 в	1635	1670	3280	3.79 с, 3.83 с (3H, CH ₃ O), 6.90-8.75 м (10H, 8H _{аром.} + CH= + H ²), 11.87 с, 11.90 с (1H, NH).
3.45 г	1625	1670	3270	7.22-8.75 м (9H, 8H _{аром.} + CH=), 11.81 с , 11.88 с (1H, NH).
3.45 д	1630	1665	3265	7.25-8.75 м (9H, 8H _{аром.} + CH=), 11.81 с , 11.87 с (1H, NH).
3.45 е	1635	1665	3270	2.42 с, 2.47 с (3H, CH ₃), 7.39-8.64 м (9H, 8H _{аром.} + CH=), 11.70 с , 11.75 с (1H, NH).
3.45 є	1625	1655	3340	7.27-8.73 м (9H, 8H _{аром.} + CH=), 11.78 с, 11.82 с (1H, NH).
3.45 ж	1630	1655	3345	7.21-7.73 м (6H _{аром.}), 7.95 с, 8.22 с (1H, CH=), 8.54 с, 8.74 с (2H _{аром.}), 11.75 с, 11.83 с (1H, NH).
3.45 з	1630	1660	3335	2.31 с , 2.39 с (3H, CH ₃), 7.19-8.58 м (9H, 8H _{аром.} +CH=), 11.82 с, 11.90 с (1H, NH).
3.45 и	1635	1665	3305	2.95 с (3H, CH ₃), 7.51-8.15 м (5H, 4H _{аром.} +CH=), 11.64 с, 11.69 с (1H, NH).
3.45 і	1630	1660	3315	7.25-8.75 м (14H, 13H _{аром.} +CH=), 11.83 с, 11.94 с (1H, NH).

Фізико-хімічні характеристики
тіосемикарбазонів 1-алкіл(арил)-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбальдегідів **3.46 а-і**

Сполука	Вихід, %	Т.топл., °C	Знайдено, %			Формула	Вирахувано, %		
			С	Н	N		С	Н	N
3.46 а	90	237-239	47.45	3.51	25.21	C ₁₁ H ₁₀ ClN ₅ S	47.23	3.60	25.03
3.46 б	88	230-232	49.23	4.01	23.99	C ₁₂ H ₁₂ ClN ₅ S	49.06	4.12	23.84
3.46 в	86	>250	44.48	3.12	23.40	C ₁₁ H ₉ ClFN ₅ S	44.37	3.05	23.52
3.46 г	82	>250	49.30	4.18	23.97	C ₁₂ H ₁₂ ClN ₅ S	49.06	4.12	23.84
3.46 д	91	245-247	42.04	3.88	24.82	C ₁₂ H ₁₃ ClN ₆ O ₂ S	42.29	3.85	24.66
3.46 е	87	210-212	39.94	2.57	20.91	C ₁₁ H ₈ Cl ₂ FN ₅ S	39.77	2.43	21.08
3.46 є	85	164-166	38.12	2.20	20.20	C ₁₁ H ₈ Cl ₃ N ₅ S	37.90	2.31	20.09
3.46 ж	87	207-209	44.13	3.45	21.18	C ₁₂ H ₁₁ Cl ₂ N ₅ S	43.91	3.38	21.34
3.46 з	87	235-237	46.90	4.31	27.43	C ₁₂ H ₁₃ ClN ₆ S	46.68	4.24	27.22
3.46 и	87	152-154	43.29	3.42	33.28	C ₁₂ H ₁₁ ClN ₈ S	43.05	3.31	33.47
3.46 і	94	205-207	52.58	3.42	18.17	C ₁₇ H ₁₃ Cl ₂ N ₅ S	52.32	3.36	17.94

Спектральні характеристики тіосемикарбазонів
1-алкіл(арил)-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбальдегідів **3.46 а-і**

Сполука	ІЧ спектр, КВг, ν , cm^{-1}		Спектри ЯМР ^1H , ДМСО- d_6 , δ , м.ч. (<i>J</i> Гц)
	C=N	NH	
3.46 а	1665	3275-3330	6.00 с (1H, NH), 7.25-7.55 м (4H, $H_{\text{аром.}}$), 7.92 с (1H, CH=N), 8.03 с (1H, H^2), 8.29 с (1H, NH), 11.34 с (1H, NH).
3.46 б	1660	3265-3325	2.44 с (3H, CH_3), 6.03 с (1H, NH), 7.22-7.59 м (4H, $H_{\text{аром.}}$), 7.98 с (1H, CH=N), 8.04 с (1H, H^2), 8.23 с (1H, NH), 11.43 с (1H, NH).
3.46 в	1665	3280-3340	6.04 с (1H, NH), 7.38-7.60 м (4H, $H_{\text{аром.}}$), 7.99 с (1H, CH=N), 8.02 с (1H, H^2), 8.23 с (1H, NH), 11.46 с (1H, NH).
3.46 г	1660	3260-3330	2.51 с (3H, CH_3), 5.98 с (1H, NH), 7.36 с (4H, $H_{\text{аром.}}$), 7.95 с (1H, CH=N), 7.99 с (1H, H^2), 8.19 с (1H, NH), 11.34 с (1H, NH).
3.46 д	1670	3275-3315	3.96 с (3H, CH_3N), 7.45 с (1H, NH), 7.84 т (1H, $H_{\text{аром.}}$, <i>J</i> 8,0 Гц), 8.13 д (1H, $H_{\text{аром.}}$, <i>J</i> 8.0 Гц), 8.19 с (1H, CH=N), 8.36-8.40 м ($2H_{\text{аром.}}$), 8.45 с (1H, NH), 11.52 с (1H, NH).
3.46 е	1660	3265-3315	5.85 с (1H, NH), 7.43-7.66 м ($4H_{\text{аром.}}$), 7.85 с (1H, CH=N), 8.24 с (1H, NH), 11.44 с (1H, NH).
3.46 є	1665	3265-3320	5.92 с (1H, NH), 7.60 д (2H, $H_{\text{аром.}}$, <i>J</i> 8.2 Гц), 7.68 д (2H, $H_{\text{аром.}}$, <i>J</i> 8.2 Гц), 7.86 с (1H, CH=N), 8.24 с (1H, NH), 11.40 с (1H, NH).
3.46 ж	1660	3275-3330	2.40 с (3H, CH_3), 5.70 с (1H, NH), 7.39 с (4H, $H_{\text{аром.}}$), 7.89 с (1H, CH=N), 8.15 с (1H, NH), 11.39 с (1H, NH).
3.46 з	1670	3255-3350	2.37 с (3H, CH_3), 5.38 с (1H, NH), 6.16 с (2H, NH_2), 7.23-7.36 м (4H, $H_{\text{аром.}}$), 7.77 с (1H, CH=N), 8.72 с (1H, NH), 11.06 с (1H, NH), 11.98 с (1H, NH).
3.46 и	1660	3280-3340	2.32 с (3H, CH_3), 5.54 с (1H, NH), 7.26-7.34 м (4H, $H_{\text{аром.}}$), 7.81 с (1H, CH=N), 8.12 с (1H, NH), 11.33 с (1H, NH).
3.46 і	1670	3280-3340	5.82 с (1H, NH), 7.31-7.56 м ($9H_{\text{аром.}}$), 7.99 с (1H, CH=N), 8.13 с (1H, NH), 11.45 с (1H, NH).

3.3.2. Тіосемикарбазони 4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбальдегідів у синтезі імідазоловмісних гібридних структур

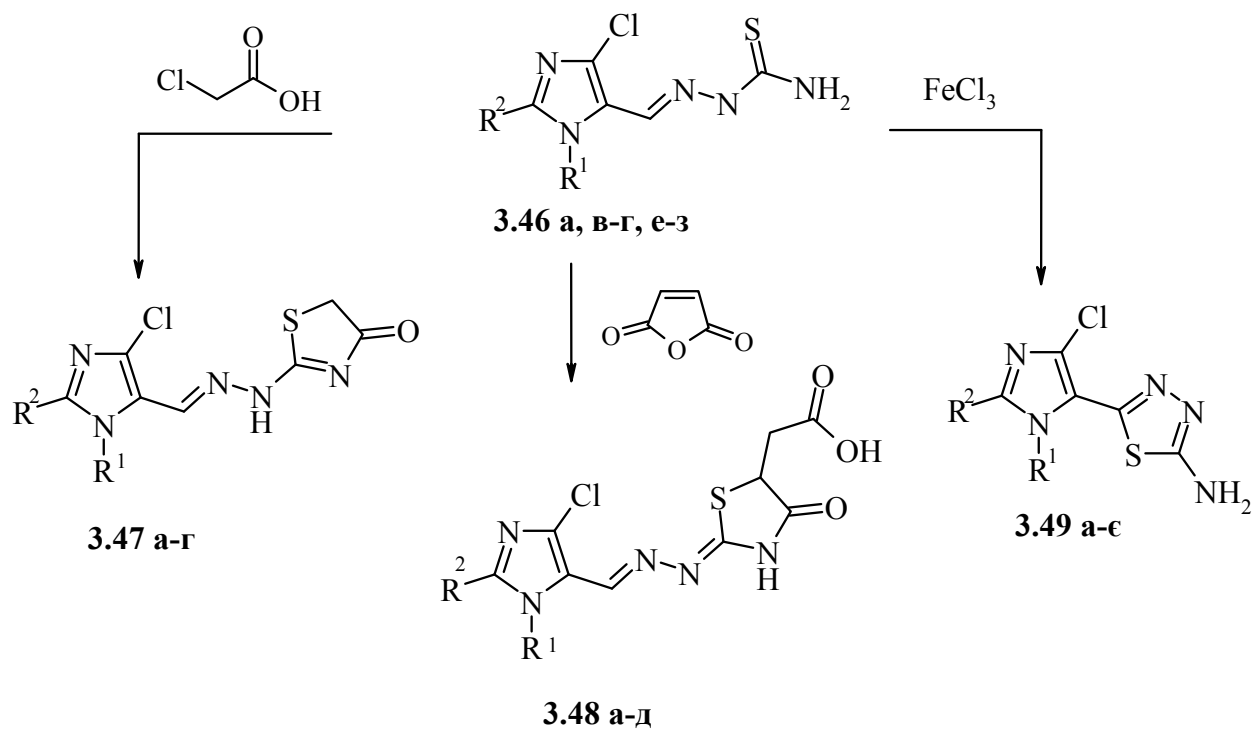
Тіосемикарбазони аліфатичних та ароматичних альдегідів, окрім виявлення біологічної дії є ефективними N,S-бінуклеофілами в різного роду гетероциклізаціях [230, 231]. Такі перетворення, як правило, використовуються для функціоналізації субстратів тіазолідоновим [232, 233] та 2-амінотіадіазольним [234, 235] фрагментами. Виходячи із потенційної біоактивності гібридних бігетероциклічних систем, що містять імідазольне ядро, нами синтезовані такі типи сполук.

Проведені дослідження показали, що нагрівання тіосемикарбазонів **3.46 а, в, є, з** впродовж 2-х год із моноклороцтовою кислотою в оцтовій кислоті призводить до (1,3-тіазол-2-іл)гідразонів 1-арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбальдегідів **3.47 а-г** з виходами 70-75%.

Ефективним виявилось використання малеїнового ангідриду як електрофільного реагенту у синтезі сполук з функціоналізованим 4-тіазолідоновим фрагментом. Його нагрівання з тіосемикарбазонами **3.26 а, в, г, є, ж** в діоксані приводить до [(4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)метиле]гідразино)-4-оксо-1,3-тіазол-5-іл]оцтових кислот **3.48 а-д** з виходами 68-74%.

Для синтезу 2-(імідазол-5-іл)5-амінотіадіазолів **3.49 а-є** тіосемикарбазони **3.46 а-є** нагрівали з ферум(III)хлоридом в оцтовій кислоті. Окиснювальна гетероциклізація завершувалася утворенням цільових сполук з виходами 62-70% при 2 год кип'ятінні (табл. 3.29) [236].

Гідразони **3.47 а-г** та **3.48 а-д** (табл. 3.27, 3.28) є кристалічними безбарвними речовинами з високими температурами топлення, у ЯМР¹H спектрах яких присутні сигнали протонів групи СН= при 7.87-8.18 м.ч. та протонів групи NH при 11.88-12.30 м.ч. В ІЧ-спектрах сполук **3.49 а-є** (табл. 3.30) наявні смуги поглинання валентних коливань групи -NH₂ в діапазоні 3280-3330 см⁻¹.



3.47, $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{H}$ (а); $R^1 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{H}$ (б); $R^1 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{Cl}$ (в); $R^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{Cl}$ (г). **3.48**, $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{H}$ (а); $R^1 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{H}$ (б); $R^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{H}$ (в); $R^1 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{Cl}$ (г); $R^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{Cl}$ (д). **3.49**, $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{H}$ (а); $R^1 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{H}$ (б); $R^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{H}$ (в); $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = 3\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ (г); $R^1 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{Cl}$ (д); $R^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{Cl}$ (е), $R^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{Cl}$ (е)

Фізико-хімічні характеристики

(4-оксо-4,5-дигідро-1,3-тіазол-2-іл)гідрозон-1-арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбальдегідів **3.47 а-г** та [2-(2-{[1-арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл]метилен}гідразино)-4-оксо-4,5-дигідро-1,3-тіазол-5-іл]оцтових кислот **3.48 а-д**.

Сполука	Вихід, %	Т.топл., °С	[M+1] ⁺	Знайдено, %			Формула	Вираховано, %		
				С	Н	N		С	Н	N
3.47 а	69	>250	320	48.56	3.32	22.12	C ₁₃ H ₁₀ ClN ₅ OS	48.83	3.15	21.90
3.47 б	67	>250	338	46.41	2.80	20.87	C ₁₃ H ₉ ClFN ₅ OS	46.23	2.69	20.73
3.47 в	70	>250	373	42.24	2.09	18.65	C ₁₃ H ₈ Cl ₂ FN ₅ OS	41.95	2.17	18.82
3.47 г	72	>250	367	45.82	2.90	18.88	C ₁₄ H ₁₁ Cl ₂ N ₅ OS	45.66	3.01	19.02
3.48 а	68	>250	378	47.42	3.33	18.39	C ₁₅ H ₁₂ ClN ₅ O ₃ S	47.69	3.20	18.54
3.48 б	67	>250	396	45.70	2.69	17.50	C ₁₅ H ₁₁ ClFN ₅ O ₃ S	45.52	2.80	17.69
3.48 в	71	>250	392	48.88	3.71	18.00	C ₁₆ H ₁₄ ClN ₅ O ₃ S	49.05	3.60	17.87
3.48 г	72	>250	431	42.03	2.40	16.49	C ₁₅ H ₁₀ Cl ₂ FN ₅ O ₃ S	41.88	2.34	16.28
3.48 д	68	>250	447	40.58	2.15	15.85	C ₁₅ H ₁₀ Cl ₃ N ₅ O ₃ S	40.33	2.26	15.68

Таблиця 3.28

ЯМР¹H та ¹³C спектри (4-оксо-4,5-дигідро-1,3-тіазол-2-іл)гідрозон-1-арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбальдегідів **3.47 а-г** та [2-(2-{[1-арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл]метилен}гідразино)-4-оксо-4,5-дигідро-1,3-тіазол-5-іл]оцтових кислот **3.48 а-д**.

Сполука	Спектри ЯМР ¹ H та ¹³ C ДМСО-d ₆ , δ, м.ч. (JГц)
3.47 а	¹ H: 3.78 с (2H, CH ₂), 7.49-7.56 м (5H _{аром.}), 8.07 с (1H, CH=N), 8.11 с (1H, H ²), 11.89 с (1H, NH). ¹³ C: 32.96 (CH ₂), 121.12 (C ⁵ імідазол), 126.13, 128.68, 129.16, 132.98 (C _{аром.}), 135.64 (C ⁴ імідазол), 139.57 (C ² імідазол), 142.81 (CH=N), 165.77 (C ⁵ тіазол), 174.06 (C=O).
3.47 б	¹ H: 3.79 с (2H, CH ₂), 7.35-7.41 м (2H _{аром.}), 7.55-7.59 м (2H _{аром.}), 8.06 с (1H, CH=N), 8.12 с (1H, H ²), 11.88 с (1H, NH).
3.47 в	¹ H: 3.78 с (2H, CH ₂), 7.41-7.47 м (2H _{аром.}), 7.59-7.63 м (2H _{аром.}), 7.98 с (1H, CH=N), 11.91 с (1H, NH).
3.47 г	¹ H: 2.40 с (3H, CH ₃), 3.79 с (2H, CH ₂), 7.39 с (4H _{аром.}), 7.87 с (1H, CH=N), 11.91 с (1H, NH).
3.48 а	¹ H: 2.75-2.96 м (2H, CH ₂), 4.25 д (1H, CH, J 5.4 Гц), 7.48-7.55 м (5H _{аром.}), 8.07 с (1H, CH=N), 8.09 с (1H, H ²), 12.30 ш. с. (2H, NH+COOH). ¹³ C: 36.60 (CH ₂), 43.64 (CH), 121.78 (C ⁵ імідазол), 126.21, 128.93, 129.27, 132.73 (C _{аром.}), 135.51 (C ⁴ імідазол), 139.27 (C ² імідазол), 142.86 (CH=N), 164.80 (C ⁵ тіазол), 171.45 (C=O), 175.35 (COOH).
3.48 б	¹ H: 2.77-2.98 м (2H, CH ₂), 4.25 д (1H, CH, J 5.6 Гц), 7.31-7.36 м (2H _{аром.}), 7.53-7.58 м (2H _{аром.}), 8.05 с (1H, CH=N), 8.12 с (1H, H ²), 12.29 ш. с. (2H, NH+COOH).
3.48 в	¹ H: 2.38 с (3H, CH ₃), 2.80-2.99 м (2H, CH ₂), 4.23 д (1H, CH, J 5.4 Гц), 7.33 с (4H _{аром.}), 8.06 с (1H, H ²), 8.09 с (1H, CH=N), 12.18 ш. с. (2H, NH+COOH).
3.48 г	¹ H: 2.74-2.93 м (2H, CH ₂), 4.25 д (1H, CH, J 5.8 Гц), 7.35-7.39 м (2H _{аром.}), 7.56-7.61 м (2H _{аром.}), 8.18 с (1H, CH=N), 12.27 ш. с. (2H, NH+COOH).
3.48 д	¹ H: 2.74-2.94 м (2H, CH ₂), 4.26 д (1H, CH, J 5.2 Гц), 7.56 д (2H _{аром.} , J 8.2 Гц), 7.61 д (2H _{аром.} , J 8.2 Гц), 7.96 с (1H, CH=N), 12.28 ш. с. (2H, NH+COOH).

Таблиця 3.29

Фізико-хімічні характеристики 5-(1-арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)-1,3,4-тіадіазол-2-амінів **3.49 а-є**

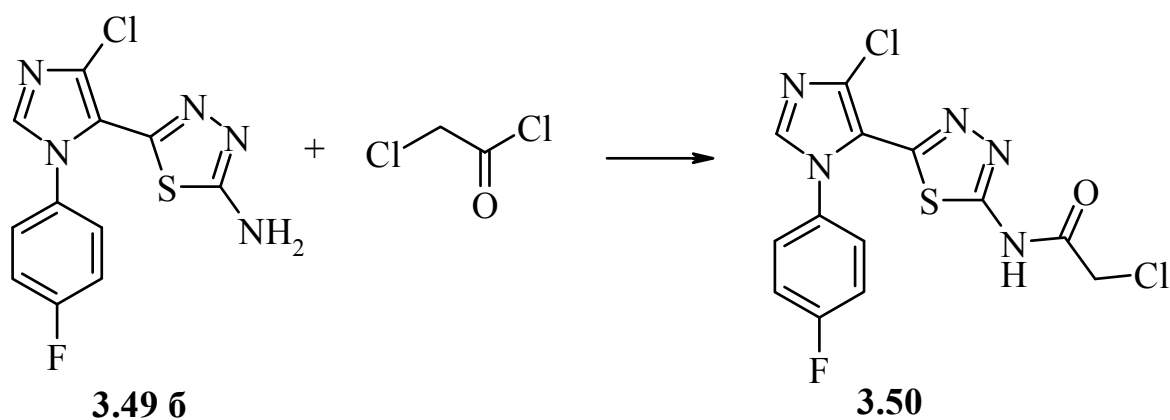
Сполука	Вихід, %	Т.топл., °С	[M+H] ⁺	Знайдено, %			Формула	Вирахувано, %		
				С	Н	N		С	Н	N
3.49 а	65	125-127	278	47.32	3.01	25.02	C ₁₁ H ₈ ClN ₅ S	47.57	2.90	25.22
3.49 б	67	107-108	296	44.91	2.28	23.87	C ₁₁ H ₇ ClFN ₅ S	44.68	2.39	23.68
3.49 в	62	96-97	292	49.14	3.60	24.25	C ₁₂ H ₁₀ ClN ₅ S	49.40	3.45	24.00
3.49 г	60	200-202	337	42.56	2.80	25.08	C ₁₂ H ₉ ClN ₆ O ₂ S	42.80	2.69	24.96
3.49 д	70	233-235	331	40.28	1.93	21.39	C ₁₁ H ₆ Cl ₂ FN ₅ S	40.02	1.83	21.21
3.49 е	65	160-162	347	38.40	1.62	20.03	C ₁₁ H ₆ Cl ₃ N ₅ S	38.12	1.74	20.20
3.49 є	68	154-155	327	44.40	2.71	21.33	C ₁₂ H ₉ Cl ₂ N ₅ S	44.18	2.78	21.47

Таблиця 3.30

Спектральні характеристики 5-(1-арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)-1,3,4-тіодіазол-2-амінів **3.49 а-є**

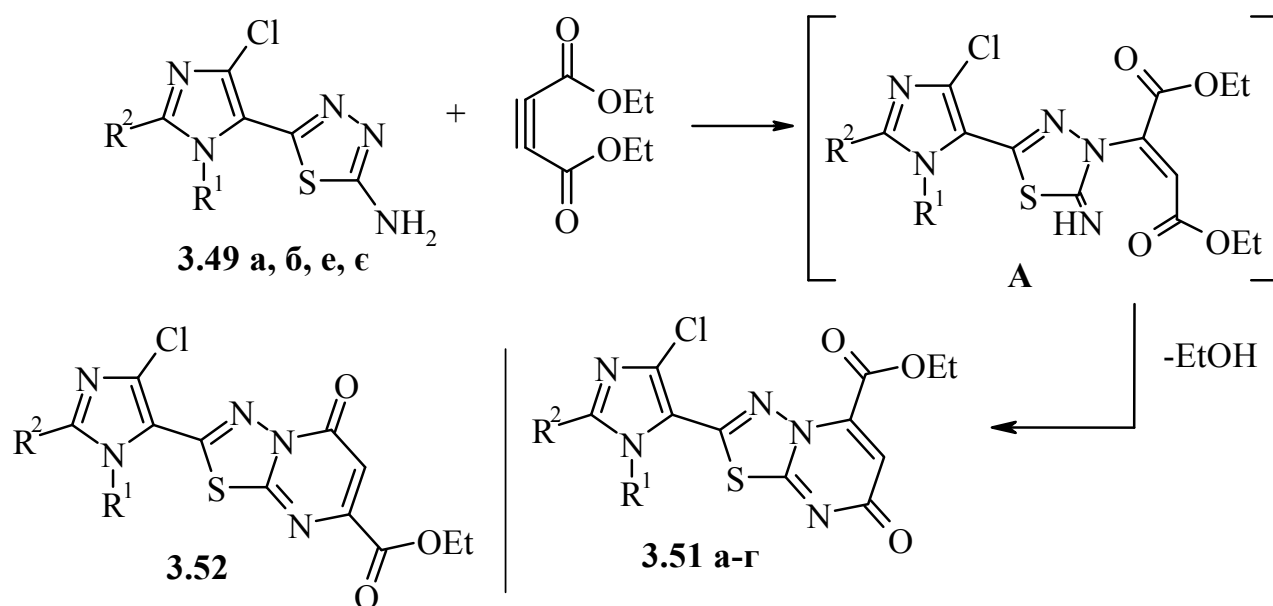
Сполук а	ІЧ спектр, KBr, ν, см ⁻¹	Спектри ЯМР ¹ H, ДМСО-d ₆ , δ, м.ч. (J Гц)
	NH, NH ₂	
3.49 а	3270	7.42-7.53 м (5H _{аром.}), 8.10 с (1H, H ²), (NH ₂ в обміні із H ₂ O).
3.49 б	3280	7.30-7.39 м (2H _{аром.}), 7.52-7.58 м (2H _{аром.}), 8.14 с (1H, H ²), (NH ₂ в обміні із H ₂ O).
3.49 в	3305	2.40 с (3H, CH ₃), 7.33 д (2H _{аром.} , J 7.8 Гц), 7.42 д (2H _{аром.} , J 7.8 Гц), 8.20 с (1H, H ²), (NH ₂ в обміні із H ₂ O).
3.49 г	3310	4.03 с (3H, CH ₃), 7.51 с (2H, NH ₂), 7.83 т (1H _{аром.} , J 7.6 Гц), 8.19 д (2H _{аром.} , J 7.2 Гц), 8.34 д (2H _{аром.} , J 7.6 Гц), 8.57 с (1H _{аром.}).
3.49 д	3285	7.38-7.45 м (2H _{аром.}), 7.59-7.65 м (2H _{аром.}), (NH ₂ в обміні із H ₂ O).
3.49 е	3290	7.58 д (2H _{аром.} , J 8.0 Гц), 7.64 д (2H _{аром.} , J 8.0 Гц), (NH ₂ в обміні із H ₂ O).
3.49 є	3270	2.40 с (3H, CH ₃), 7.33 д (2H _{аром.} , J 7.8 Гц), 7.42 д (2H _{аром.} , J 7.8 Гц), (NH ₂ в обміні із H ₂ O).

Нещодавно [237] було встановлено, що продукти імідазо- та піримідоанелювання 2-аміно-5-арил-1,3,4-тіадіазолів – імідазо[2,3-*b*]1,3,4-тіадіазоли та 1,3,4-тіадіазоло[3,2-*a*]піримідини - відзначаються вираженою протипухлинною активністю. Для отримання їх аналогів із 4-хлоро-1*H*-імідазолільним фрагментом у тіадіазольному циклі, нами була досліджена циклоконденсація амінотіадіазолів **3.49** із низкою біелектрофільних реагентів – фенацилбромідом, малонітрилом, хлороацетилхлоридом та діетилацетилендикарбоксилатом. На модельному прикладі 5-амінотіадіазолу **3.49 б** показано, що він не реагує ні з фенацилбромідом, ні з малонітрилом, а з хлороацетилхлоридом утворює продукт 5-аміноацилювання **3.50**, який навіть при нагріванні в киплячому ДМФА в присутності K_2CO_3 не схильний до внутрішньомолекулярної циклоконденсації. Така поведінка 2-аміно-1,3,4-тіадіазолів типу **3.49**, найвірогідніше, пов'язана із пониженою основністю аміногрупи, обумовленою впливом 4-хлоро-1*H*-імідазольного замісника в положенні 5 тіадіазольного циклу.



В той же час 2 год нагрівання 2-аміно-1,3,4-тіадіазолів **3.49 а,б,е,є** із діетиловим естером ацетилендикарбонової кислоти в абсолютному киплячому етанолі приводить до утворення з виходами 65-70% етил 7-оксо-[1,3,4]тіадіазоло[3,2-*a*]піримідин-5-карбоксилатів **3.51 а-г**. Відносно легкий перебіг процесу піримідоанелювання тіадіазинового циклу очевидно пов'язаний із первинним приєднанням екзоциклічного атома нітрогену амінотіадіазину до $C\equiv C$ -зв'язку з утворенням інтермедіату типу **A**, що

узгоджується із літературними даними для реакції за участю 2-аміно-5-арил-1,3,4-тіадіазолів [238].



3.51, $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{H}$ (а); $R^1 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{H}$ (б); $R^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{Cl}$ (в),
 $R^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $R^2 = \text{Cl}$ (г)

Наявність в спектрах ЯМР ^1H сполук **3.51 а-г** синглетів протонів H^6 в діапазоні 6.53-6.54 м.ч. надійно підтверджує їх структуру і виключає можливість альтернативних етил 5-оксо-[1,3,4]тіадіазоло[3,2-а]піримідин-7-карбоксилатів **3.52**, для яких поглинання протонів H^6 варто було очікувати в більш слабкопольній області [239].

Таблиця 3.31

Виходи, температури топлення, мас-спектри та результати елементного аналізу синтезованих сполук **3.51 а-г**

Сполука	Вихід, %	Т.топл., °C	$[M+1]^+$	Знайдено, %			Формула	Вирахувано, %		
				С	Н	Н		С	Н	Н
3.51 а	70	168-170	402	51.03	2.95	17.52	$\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{ClN}_5\text{O}_3\text{S}$	50.81	3.01	17.43
3.51 б	65	175-177	420	48.83	2.70	16.50	$\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{ClFN}_5\text{O}_3\text{S}$	48.64	2.64	16.68
3.51 в	68	158-160	471	43.56	2.02	14.70	$\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{Cl}_3\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$	43.38	2.14	14.88
3.51 г	70	165-167	451	48.26	3.01	15.40	$\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$	48.01	2.91	15.55

ІЧ- та ЯМР ^1H спектри сполук **3.51 а-г**

Сполука	ІЧ спектр, KBr, ν , cm^{-1}	Спектри ЯМР ^1H , ДМСО- d_6 , δ , м.ч.
	C=O	
3.51 а	1660 1740	1.21 т (3H, CH ₃ , J 7.0 Гц), 4.15 к (2H, CH ₂ , J 7.0 Гц), 6.53 с (1H, H ^б), 7.56-7.61 м (5H _{аром.}), 8.31 с (1H, H ² _{імідазол})
3.51 б	1665 1735	1.24 т (3H, CH ₃ , J 7.0 Гц), 4.19 к (2H, CH ₂ , J 7.0 Гц), 6.54 с (1H, H ^б), 7.39-7.79 м (4H _{аром.}), 8.31 с (1H, H ² _{імідазол})
3.51 в	1660 1740	1.29 т (3H, CH ₃ , J 7.0 Гц), 4.25 к (2H, CH ₂ , J 7.0 Гц), 6.53 с (1H, H ^б), 7.65 д (2H _{аром.} , J 7.0 Гц), 7.70 д (2H _{аром.} , J 7.0 Гц)
3.51 г	1665 1735	1.31 т (3H, CH ₃ , J 7.2 Гц), 2.45 с (3H, CH ₃), 4.27 к (2H, CH ₂ , J 7.0 Гц), 6.54 с (1H, H ^б), 7.42 д (2H _{аром.} , J 7.5 Гц), 7.51 д (2H _{аром.} , J 7.5 Гц)

3.4. 5-Алкенілфункціоналізовані 4-хлоро-1H-імідазоли

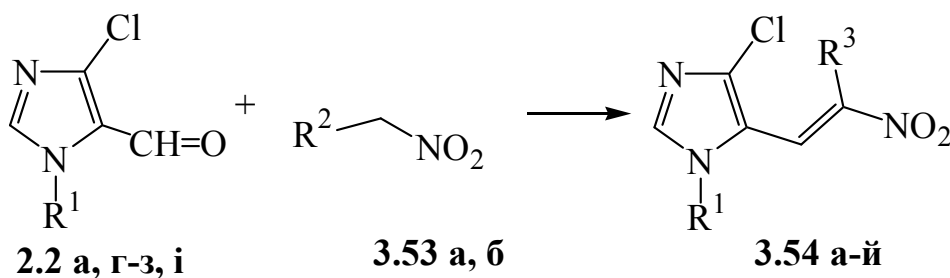
Хімічний потенціал альдегідної групи може бути ефективно розкритим у реакціях, що передбачають утворення C=C зв'язку. Даний тип перетворення дозволяє значно розширити спектр як 5-карбофункціоналізованих похідних [3, 4, 13, 26, 27, 68, 69] так і бігетероциклічних імідазоловмісних систем [18-20, 66]. Для деяких гетероциклічних імідазоловмісних сполук притаманна низка фармакологічно важливих властивостей. Зокрема, імідазол-5-іліденпіперазинони [18-20] продемонстрували високу ефективність при лікуванні судинних захворювань. Продукти конденсації 5-формілімідазолів із дигідроіндол-2-онами можуть бути використані у лікуванні розладів ЦНС.

У цьому підрозділі нами досліджено реакції 5-форміл-4-хлоро-1H-імідазолів із СН-нуклеофільними реагентами та розкрито особливості хімічної поведінки синтезованих 5-алкенілфункціоналізованих похідних.

3.4.1. Синтез та взаємодія 5-(2-нітроалкеніл)-4-хлоро-1*H*-імідазолів з S- та N-нуклеофілами

Одним із варіантів застосування 5-формілімідазолів є синтез на їх основі 5-(2-нітровініл)імідазолів - перспективних протигрибкових засобів [240]. В цьому контексті функціоналізація 4-хлоро-1*H*-імідазольного циклу нітроалкенільним фрагментом є обґрунтованим.

Встановлено, що нагрівання альдегідів **2.2 а, г-з, і** із надлишком нітрометану **3.53 а** або нітроетану **3.53 б** за наявності безводного амоній ацетату впродовж 4 год призводить до утворення 4-хлоро-5-(2-нітровініл)імідазолів **3.54 а-й** із виходами 71-83 % (табл. 3.33) [241].



3.53 R¹ = H (а), Me (б);

3.54, 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), 2-ClC₆H₄ (и), 2-MeC₆H₄ (і), 4-FC₆H₄ (ї), 4-MeC₆H₄ (й).

Фізико-хімічні характеристики 1-метил(арил)-4-хлоро-5-(2-нітровініл)імідазолів **3.54 а-й**

Сполука	Вихід, %	Т.топл., °С	[M+1] ⁺	Знайдено, %			Формула	Вирахувано, %		
				С	Н	N		С	Н	N
3.54 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
3.54 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
3.54 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
3.54 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
3.54 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
3.54 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
3.54 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
3.54 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
3.54 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
3.54 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
3.54 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
3.54 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
3.54 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

Будова синтезованих сполук підтверджена ІЧ спектрами, у яких присутні смуги валентних коливань зв'язку С=C при 1635-1645 см⁻¹ (табл.3.34). Спектральна картина ЯМР¹Н спектроскопії для нітrostиролів **3.54 є** також цілком прогнозованою. Зокрема, для сполук **3.54 б-й** сигнали протонів нітровінільного фрагменту зміщені у область поглинання арильних протонів, в той же час для сполуки **3.54 а** (R = Me) вони чітко візуалізуються у вигляді двох дублетів при 7.87 та 7.93 м.ч. із КССВ 15.5 Гц, що є підтвердженням її *транс*-конфігурації.

ІЧ, ЯМР ^1H та ^{13}C спектри1-метил(арил)-4-хлоро-5-(2-нітровініл)імідазолів **3.54 а-й**

Сполука	ІЧ спектр, KBr, ν , cm^{-1} C=C	Спектри ЯМР ^1H та ^{13}C , ДМСО- d_6 , δ , м.ч. (JГц)
3.54 а	1645	^1H : 3.81 с (3H, CH_3), 7.87 д (1H, $\text{H}^2\text{C}=\text{, } J$ 15.5), 7.93 д (1H, $\text{H}^1\text{C}=\text{, } J$ 15.5), 8.02 с (1H, H^2 імідазол). ^{13}C : 32.88 (CH_3), 118.89 (C^5), 123.27 ($\text{HC}^1=\text{, } J$ 15.5), 134.17 (C^2), 135.37(C^4), 141.90($\text{HC}^2=\text{, } J$ 15.5).
3.54 б	1640	^1H : 7.49 д (1H, $\text{HC}=\text{, } J$ 14.0 Гц), 7.58-7.70 м (6H, $5\text{H}_{\text{аром.}} + 1 \text{HC}=\text{, } J$ 14.0 Гц), 8.35 с (1H, H^2 імідазол). ^{13}C : 119.20 (C^5), 122.99 ($\text{C}^1=\text{, } J$ 14.0 Гц), 126.31(C^4), 129.92, 131.35, 134.29, 135.64 (C_{Ar}), 135.09 (C^2), 141.79 ($\text{C}^2=\text{, } J$ 14.0 Гц).
3.54 в	1635	^1H : 7.29 д (1H, $\text{HC}=\text{, } J$ 13.2 Гц), 7.52 д (1H, $\text{HC}=\text{, } J$ 13.2 Гц), 7.66-7.86 м ($4\text{H}_{\text{аром.}}$), 8.37 с (1H, H^2 імідазол). ^{13}C : 119.48 (C^5), 122.39 ($\text{C}^1=\text{, } J$ 13.2 Гц), 128.97, 130.26, 130.63, 130.80, 131.58, 132.69 (C_{Ar}), 134.65 (C^2), 135.92 (C^4), 142.09 ($\text{C}^2=\text{, } J$ 13.2 Гц).
3.54 г	1645	^1H : 2.03 с (3H, CH_3), 7.07 д (1H, $\text{HC}=\text{, } J$ 13.6 Гц), 7.45-7.58 м (5H , $4\text{H}_{\text{аром.}} + 1\text{HC}=\text{, } J$ 13.6 Гц), 8.30 с (1H, H^2 імідазол). ^{13}C : 16.66 (CH_3), 119.24 (C^5), 122.60 ($\text{C}^1=\text{, } J$ 13.6 Гц), 127.55, 127.91, 130.78, 131.60, 133.35, 135.22 (C_{Ar}), 134.04 (C^2), 136.30 (C^4), 141.92 ($\text{C}^2=\text{, } J$ 13.6 Гц).
3.54 д	1640	^1H : 2.40 с (3H, CH_3), 7.34-7.63 м (6H , $4\text{H}_{\text{аром.}} + 2\text{HC}=\text{, } J$ 13.6 Гц), 8.32 с (1H, H^2 імідазол). ^{13}C : 17.26 (CH_3), 120.71 (C^5), 123.35 ($\text{C}^1=\text{, } J$ 13.6 Гц), 126.78, 127.43, 131.08, 131.82, 133.50, 136.09 (C_{Ar}), 134.53 (C^2), 136.44 (C^4), 141.47 ($\text{C}^2=\text{, } J$ 13.6 Гц).

Продовження таблиці 3.34

3.54 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_{Аг-Ф}, $^2J_{\text{C-F}}$ 15.1 Гц), 119.43 (C⁵), 123.01 (C¹=), 128.81 д (C_{Аг-Ф}, $^3J_{\text{C-F}}$ 6.2 Гц), 130.56 (C_{Аг}), 134.91 (C²), 135.52 (C⁴), 141.69 (C²=), 162.50 д (C_{Аг-Ф}, $^1J_{\text{C-F}}$ 258.3 Гц)}
3.54 є	1640	^1H : 7.55-7.64 м (4H, 2H _{аром.} +2HC=), 7.71 д (2H _{аром.} , J 8.5 Гц), 8.34 с (1H, H ² _{імідазол).^{13}C: 119.23 (C⁵), 123.07 (C¹=), 128.27, 129.94, 133.06, 135.18 (C_{Аг}), 134.72 (C²), 135.53 (C⁴), 141.43 (C²=)}
3.54 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 (CH₃), 119.34 (C¹=), 120.12 (C⁵), 124.45, 130.16, 131.31, 132.49 (C_{Аг}), 138.06 (C⁴), 140.64 (C²), 147.69 (C²=).}
3.54 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 (CH₃), 16.97 (CH₃), 119.52 (C⁵), 121.85 (C¹=), 127.95, 129.73, 130.44, 130.90, 131.81, 132.47 (C_{Аг}), 134.61 (C²), 135.76 (C⁴), 142.35 (C²=).}
3.54 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 (CH₃), 119.93 (C⁵), 122.56 (C¹=), 128.48, 130.41, 130.75, 130.97, 131.48, 132.74 (C_{Аг}), 134.22 (C²), 135.60 (C⁴), 141.85 (C²=).}
3.54 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 (CH₃), 16.85 (CH₃), 118.71 (C¹=), 120.65 (C⁵), 127.02, 127.84, 129.91, 130.62, 131.19, 133.94 (C_{Аг}), 134.74 (C⁴), 140.14 (C²), 148.53 (C²=).}
3.54 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 (CH₃), 116.57 д (C_{Аг-Ф}, $^2J_{\text{C-F}}$ 18.2 Гц), 119.22 (C¹=), 120.14 (C⁵), 127.13, 131.52 (C_{Аг}), 131.54 (C⁴), 139.57 (C²), 148.85 (HC²=), 161.93 д (C_{Аг-Ф}, $^1J_{\text{C-F}}$ 244.6 Гц).}
3.54 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 (CH₃), 20.27 (CH₃), 119.30 (C¹=), 119.94 (C⁵), 124.67, 130.04, 131.02, 132.67 (C_{Аг}), 138.88 (C⁴), 139.32 (C²), 148.50 (C²=).}

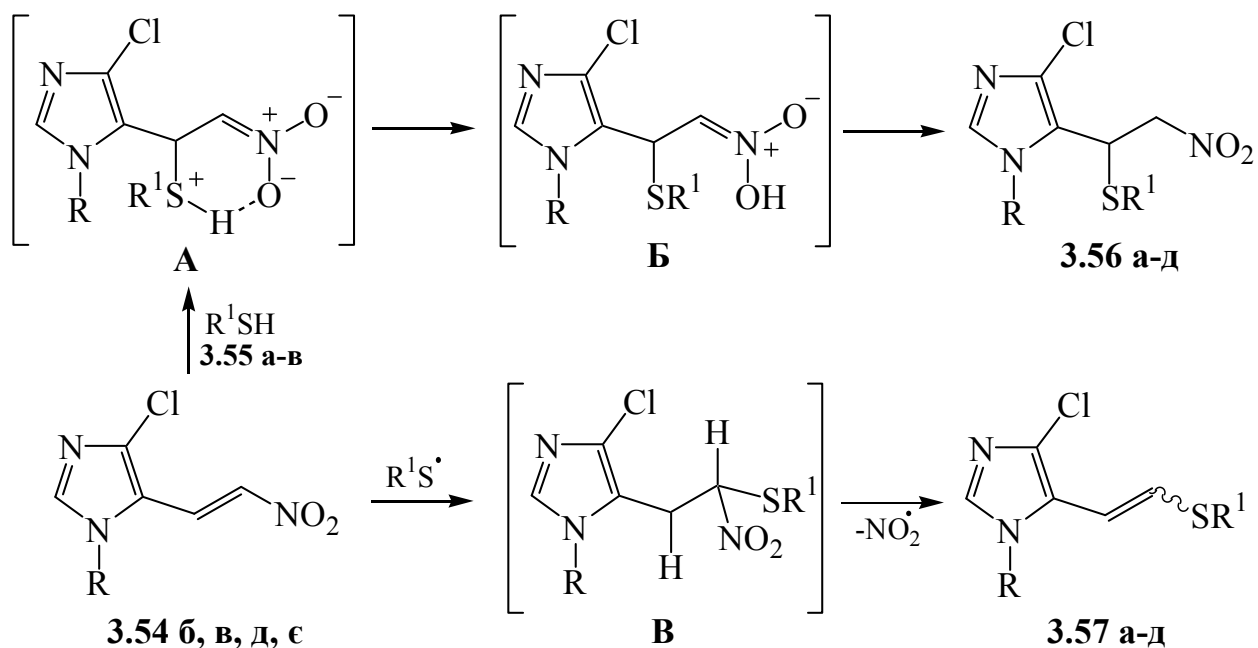
Відомо, що нітростирени, завдяки високій електроноакцепторності нітрогрупи, вирізняються серед представників функціоналізованих алкенів широким спектром хімічних перетворень [242], [243, 244]. Особливо цікавими у синтетичному плані є нітросульфідни та нітроаміни - перспективні синтез-блоки для отримання аналогів природних речовин [245, 246].

При цьому слід відзначити 2-нітро-1-фенілетиламіни, які використовуються в синтезі антагоніста тромбоксину A_2 та лейкотриєну D_4 [247], аналогів природного алкалоїду аматаміду A [248] та препарату сулконазолу, який виявляє фунгіцидні властивості [249], а також заміщені 1,2-нітроаміни [250, 251], що застосовуються у синтезі 1,2-діамінів [252] або α -амінокислот [253].

Більшість описаних у літературі реакцій приєднання SH- та NH-нуклеофілів до активованого подвійного зв'язку стосуються переважно β -арилнітростиренів. З їх гетероциклічних аналогів вивчені перетворення тільки 1-фурил-2-нітроетену [254] та 1-тієніл-2-нітроетену [255]. В силу цього, з'ясування закономірностей приєднання сульфур- та нітрогеновмісних нуклеофілів до 5-(2-нітровініл)-4-хлоро-1*H*-імідазолів дозволило б не лише значно розширити коло гетероциклічних представників цього класу сполук, але і відкрити нові шляхи отримання потенційних біологічно активних сполук. Слід зауважити, що на характер перетворень досліджуваних об'єктів може суттєво впливати наявність стерично утрудненого 1-арил-4-хлоро-1*H*-імідазольного фрагмента, що потребує використання сучасних методів розрахунку термодинамічних та кінетичних параметрів системи під час перебігу таких реакцій.

Нами проведено реакцію нітровінілімідазолів **3.54 б, в, д, є** з низкою різноманітних SH-нуклеофілів - бензилтіолом **3.55 а**, тіооцтовою кислотою **3.55 б** та 4-хлоротіофенолом **3.55 в** у метанольному розчині за кімнатної температури [256]. При цьому спостерігалось утворення двох типів сполук - продуктів приєднання за Міхаелем **3.56 а-д** та заміщення нітрогрупи **3.57 а-д**, у співвідношенні 88-93% та 7-12% відповідно. Мажорні сполуки **3.56 а-д**

вдалося виділити із виходами 67-73% кристалізацією з метанолу. Найбільш вірогідно, що утворення нітросульфідів **3.56 а-д**, з урахуванням літературних даних [254], реалізується через інтермедіати типу **A** та *аци*-форми **Б**. Побічні вінілсульфіди **3.57 а-д** швидше за все утворюються через інтермедіати типу **B** за радикальним механізмом.



3.55, $R^1 = \text{CH}_2\text{Ph}$ (а), $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ (б), $4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (в);

3.56, **3.57**, $R = \text{Ph}$, $R^1 = \text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ (а), $4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (б); $R = 2\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $R^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (в); $R = 3\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $R^1 = \text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$ (г); $R = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $R^1 = \text{Bn}$ (д).

Будова 1-сульфанілзаміщених 2-нітроетилімідазолів **3.56 а-д** підтверджена їх спектральними характеристиками. У спектрах ЯМР ^1H в ДМСО- d_6 присутні характерні 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. Показово, що у спектрі ЯМР ^1H сполуки **3.56 в** спостерігається подвоєння всіх сигналів внаслідок виникнення атропоізомерії, спричиненої загальмованим обертанням 2-хлорофенільного замісника в положенні 1 імідазольного циклу.

На відміну від тиолів, на перебіг реакції амінів з нітровінілімідазолами суттєво впливає їх будова та основність. Експериментально встановлено, що

нітроетени **3.54 б, д** не реагують із первинними та вторинними аліфатичними амінами, проте утворюють адукти з анілінами **3.58 а-г** в розчині метанолу. Цільові нітроаміни **3.59 а-г** утворюються із виходами 58-67%.

Аналіз ЯМР ^1H спектрів сполук **3.59** показав, що в малополярному розчиннику CDCl_3 для них є типовою 5-(1-ариламіно-2-нітро)метанова структура, 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. Однак у високополярному DMCO-d_6 спостерігається значне ускладнення спектральної картини внаслідок появи додаткових сигналів при 6.00-6.06 і 6.49-6.57 м.ч., а також змін в області 4.77-5.50 м.ч. Для пояснення виявленого факту для сполуки **3.59 в** були виконані експерименти COSY і HSQC, загальний аналіз спектрів яких показав, що в DMCO-d_6 сигнал протона NH зміщується в слабке поле до 6.01 м.ч., залишаючись при цьому вузьким дублетом. Різниця хімічних зсувів нееквівалентних протонів групи CH_2 збільшується, а сигнал протона CH зміщується з 5.16 м.ч. до 4.92, при цьому спінова зв'язаність в структурі NH-CH-CH_2 зберігається аналогічній у розчині CDCl_3 . В області 6.51 м.ч. з'являється дублет, аналогічний *орто*-протонам толільного замісника біля N-H, а в області 8.36 м.ч. - синглет, зумовлений протоном піразольного циклу в іншому сольватному оточенні (рис.3.1. Фрагмент спектру 2). Через деякий час відбувається зростання інтенсивностей цих сигналів, причому сума інтегральних інтенсивностей дублетів при 6.25 м.ч. і 6.51 м.ч. (2H), а також синглетів при 8.36 і 7.84 м.ч. (1H) залишається постійною впродовж тривалого періоду (~ 12-14 днів). Інтегральні інтенсивності групи сигналів фрагмента NH-CH-CH_2 систематично зменшуються, зберігаючи постійні співвідношення з дублетом при 6.25 м.ч. При 4.75 м.ч. з'являється широкий синглет NH_2 групи, який згодом, за рахунок обміну з протонами залишкової води розчинника, значно розширюється (до півширини в > 100 Гц на глибокій стадії перетворення) (рис. 3.1. Фрагмент спектру 2). Отримані результати є досить переконливими доказами, що в сильнополярних розчинниках адукти **3.59 а-г** повільно

дисоціюють до вихідних нітровінілімідазолів **3.54 б, д** і анілінів **3.58 а-г**, тобто реалізується ретро-реакція Міхаеля. Відзначимо, що у літературі відсутня інформація про подібну поведінку продуктів приєднання анілінів до нітростиролів.

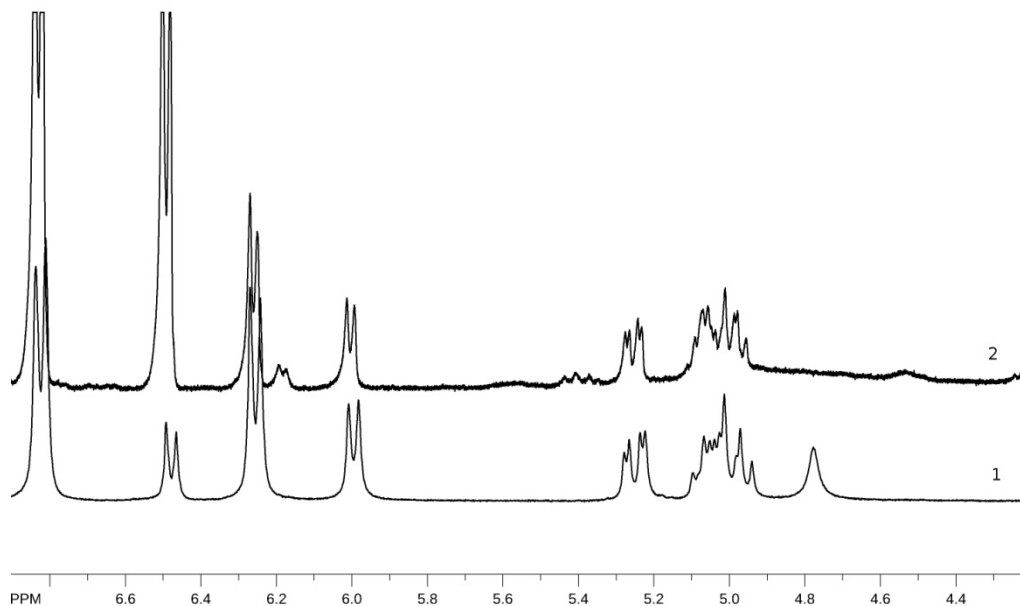
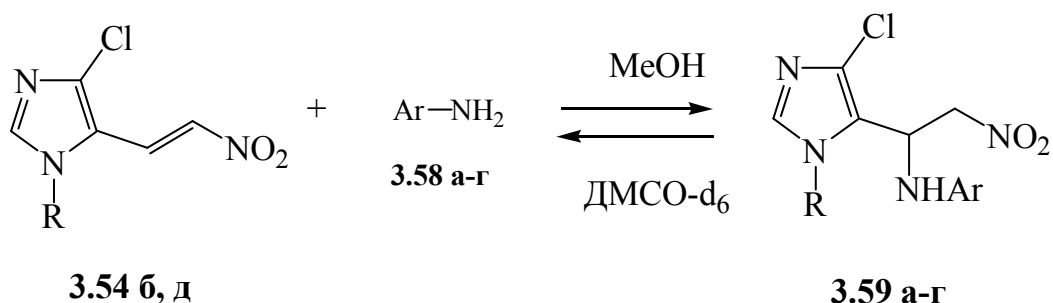


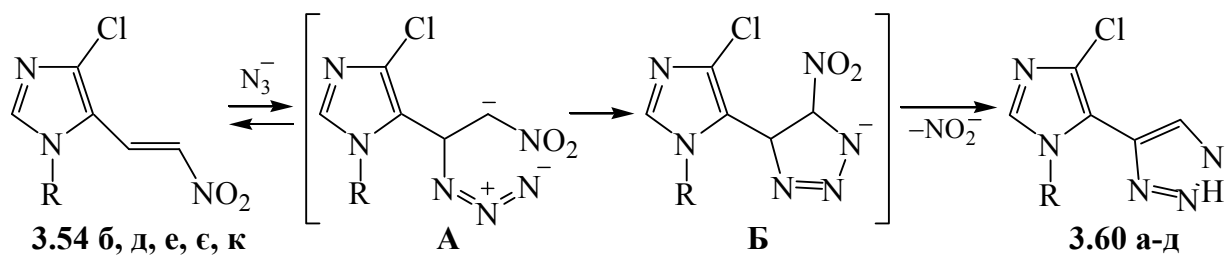
Рис.3.1. Порівняння фрагментів спектрів ЯМР ^1H сполуки **3.59 в** у ДМСО- d_6 зразу після приготування розчину(1) і через 14 днів (2).



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

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

З "м'якою" основою - натрій азидом - α -імідазоліл- β -нітроетени **3.54 б, д, е, є, к** реагують в розчині диметилсульфоксиду при 60°C за схемою 1,3-диполярного циклоприєднання з утворенням з виходами 87-94% нових представників 1,2,3-триазольних систем - імідазолілтриазолів **3.60 а-д**, які, як відомо знаходять широке застосування у медичній хімії та хімії матеріалів [257].



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

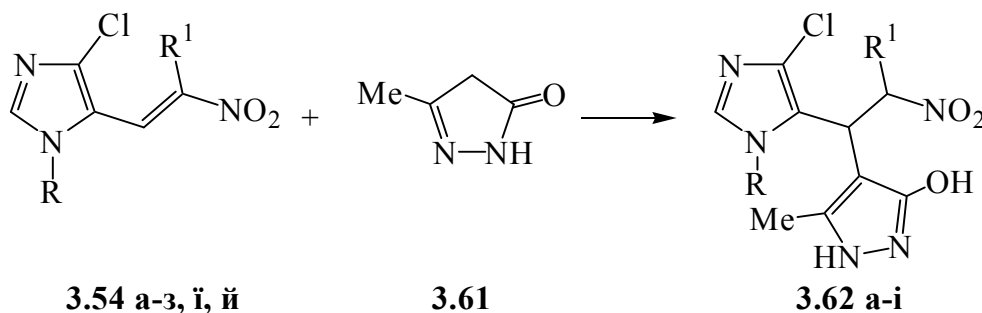
Найбільш ймовірним шляхом цього перетворення є приєднання на першому етапі азид-аніона до активованого кратного зв'язку з утворенням аніонного інтермедіата **А**, циклізація якого до інтермедіата **Б** та наступне елімінування нітрит-аніона завершується утворенням цільових продуктів **3.60** [258, 259]. Цікаво, що на відміну від нітrostиренів [260] утворення тримідазолілбензолів, як побічних продуктів, у цьому випадку не спостерігається.

3.4.2. Реакція 5-(2-нітроалкеніл)-4-хлоро-1*H*-імідазолів із метилпіразолін-5-оном

Наступним етапом досліджень стало вивчення меж синтетичного потенціалу 5-(2-нітроалкеніл)-4-хлоро-1*H*-імідазолів **3.58 а-й** у реакції Міхаеля із СН-нуклеофілами. Одним і таких агентів є 3-метил-2-піразолін-5-он, який відноситься до класу важливих біоактивних гетероциклічних систем [261] і перетворення за його участю уже вивчалися раніше на прикладі ряду арилзаміщених нітроалкенів [262]. Не дивлячись на те, що для 3-метил-2-піразолін-5-ону можливі декілька таутомерних форм, приєднання до нітrostиренів відбувається тільки по атому С⁴ гетероциклу з утворенням похідних гідроксипіразольної структури [263].

Встановлено, що 3-метил-2-піразолін-5-он **3.61** при 3 год нагріванні у водному середовищі реагує з нітроалкенами **3.58 а-з, ї, й** регіоселективно утворюючи лише продукти приєднання по С=С зв'язку – 4-[1-(1-алкіл(арил)-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)-2-нітроалкіл]-5-метил-1*H*-піразол-3-оли **3.60 а-і** з виходами 87-93% (табл. 3.35).

Підтвердженням саме такого перебігу реакції є спектральні характеристики сполук **3.62 а-і**, які істотно залежать від замісників R та R¹. Зокрема, у ЯМР ¹H спектрах сполук **3.62 а, б, д-ж** (табл. 3.36) спостерігається триплет метинового протона в діапазоні 4.30-4.77 м.ч і мультиплет метиленових протонів нітроетильного фрагмента в діапазоні 5.07-5.29 м.ч. У спектрах ЯМР ¹³C (табл. 3.36) сигнали метинових груп знаходяться при 28.37-29.30 м.ч., а метиленової групи - при 74.55-75.18 м.ч. [264].



3.62, 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 3.35

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 **3.62 а-і**

Сполука	Вихід, %	Т.топл., °C	[M+1] ⁺	Знайдено, %			Формула	Вирахувано, %		
				С	Н	N		С	Н	N
3.62 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
3.62 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
3.62 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
3.62 г	91	235-236	362	53.17	4.44	19.28	C ₁₆ H ₁₆ ClN ₅ O ₃	53.12	4.46	19.36
3.62 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
3.62 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
3.62 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
3.62 ж	93	236-238	362	53.09	4.48	19.35	C ₁₆ H ₁₆ ClN ₅ O ₃	53.12	4.46	19.36
3.62 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
3.62 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
3.62 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 спектри1-алкіл(арил)-4-хлоро-5-(2-нітровініл)імідазолів **3.62 а-і**

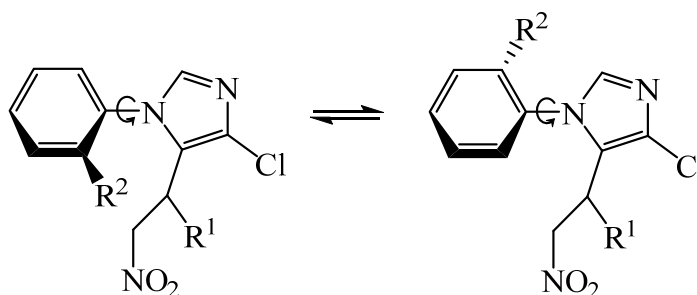
Сполука	Спектри ЯМР ^1H та ^{13}C , ДМСО- d_6 , δ , м.ч. (J , Гц)
3.62 а	^1H : 1.91 с (3H, CH_3), 1.97 с (3H, CH_3), 4.77 т (1H, CH, J 8.0 Гц), 5.22-5.26 м (2H, CH_2), 7.52 с (1H, H^2 імідазол), 11.13 ш.с. (2H, OH+NH). ^{13}C : 9.17 (CH_3), 21.17 (CH_3), 28.52 (CH), 74.95 (CH_2), 95.87 (C^4 піразол), 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).
3.62 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).
3.62 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).
3.62 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.} +1H 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).
3.62 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).
3.62 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 ($\text{C}_{\text{Ar-F}}$, 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 ($\text{C}_{\text{Ar-F}}$, 1J 248.4 Гц), 159.02 (C^5 піразол).
3.62 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).

Продовження таблиці 3.36

3.62 ж	¹ H: 1.48 с (3H, CH ₃), 2.38 с (3H, CH ₃), 4.56 т (1H, CH, <i>J</i> 7.8 Гц), 5.17-5.23 м (2H, CH ₂), 7.16 д (2H _{аром.} , <i>J</i> 7.5 Гц), 7.35 д (2H _{аром.} , <i>J</i> 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 _{Аг}), 132.64 (C ⁴ _{імідазол}), 136.42 (C ² _{імідазол}), 137.25 (C ³ _{піразол}), 159.06 (C ⁵ _{піразол}).
3.62 з	¹ H: 1.20 с, 1.48 с (3H, CH ₃), 1.37 д, 1.63 д (3H, CH ₃ , <i>J</i> 6.6 Гц), 4.26 д, 4.30 д (1H, CH, <i>J</i> 7.6 Гц), 5.71-5.78 м (1H, CH), 7.22 д, 7.30 д (2H _{аром.} , <i>J</i> 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 _{Аг}), 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}).
3.62 и	¹ H: 1.37 с, 1.64 с (3H, CH ₃), 1.41 д, 1.59 д (3H, CH ₃ , <i>J</i> 6.4°Гц), 4.25 д, 4.31 д (1H, CH, <i>J</i> 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 _{Аг}), 123.81, 124.67 (C ⁵ _{імідазол}), 126.46, 126.52, 129.29, 129.72, 131.40, 136.90 (C _{Аг}), 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 _{Аг-Ф} , <i>J</i> 253.4 Гц).
3.62 і	¹ H: 1.25 с, 1.53 с (3H, CH ₃), 1.35 д, 1.59 д (3H, CH ₃ , <i>J</i> 6.4), 2.39 с (3H, CH ₃), 4.23 д, 4.29 д (1H, CH, <i>J</i> 7.6 Гц), 5.70-5.76 м (1H, CH), 7.07 д, 7.16 д (2H _{аром.} , <i>J</i> 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 _{Аг}), 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}).

Для сполук **3.62 в, г**, які містять в положенні 1 імідазольного циклу просторово утруднені ароматичні замісники та сполук **3.62 з-і** із екзоциклічною нітропропільною групою (R = Me) спектральна картина є більш складною. Спектральне дослідження сполук **3.62 в, г**, що містять в 2-хлоро або 2-метиларильний замісники при 25°C показало наявність подвоєння сигналів ЯМР ¹H всіх груп протонів, причому їх інтенсивності відрізняються незначно: [0.53: 0.47 (**3.62 в**) та 0.58: 0.42 (**3.62 г**)]. При зростанні температури спочатку спостерігається розширення сигналів та їх подальша коалесценція (рис. 3.1), що є свідченням динамічного процесу. Оскільки таке явище спостерігається лише для сполук з просторово

затрудненими замісниками, цей процес може бути пояснений загальмованим обертанням навколо зв'язку $C_{Ar}-N$.



$R^1 = 5\text{-метил-2-окси-1H-піразол-4-іл}$; $R^2 = Cl, Me$

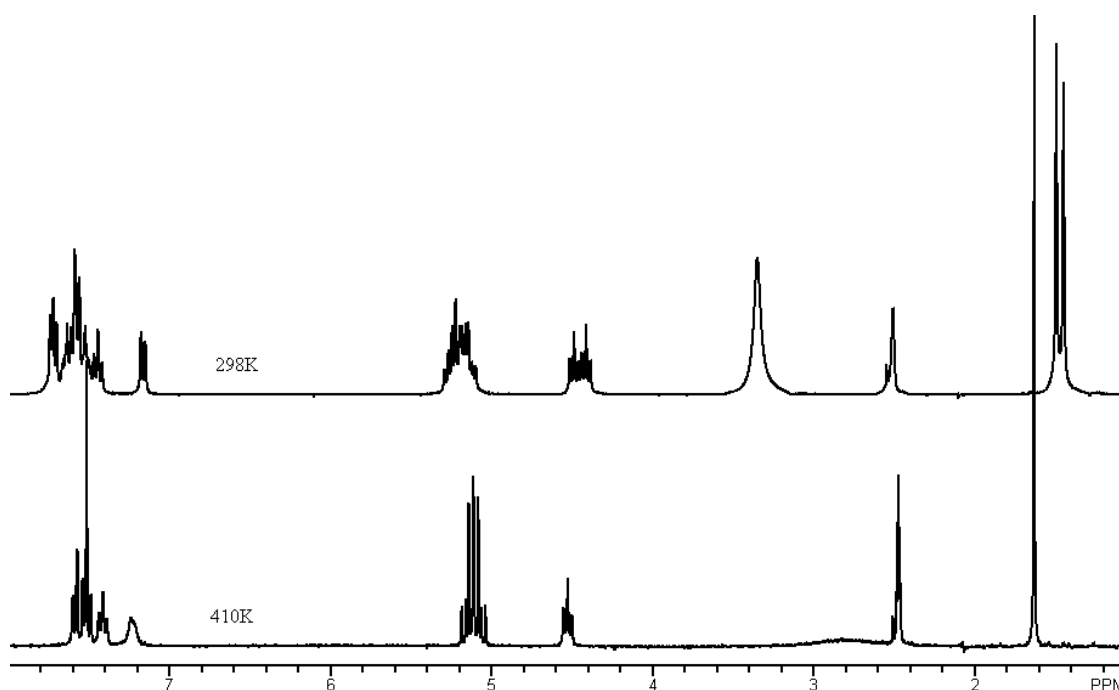


Рис. 3.2.

Спектр ЯМР 1H сполуки **3.62 в** (ДМСО- d_6) при різних температурах

Цікаво, що подібна картина спостерігається і для *орто*-заміщених дифенілів [265].

Для більш детального дослідження виявленого явища нами здійснено аналіз зміни форми ліній сигналів в спектрах ЯМР 1H , отриманих за різних температур (55-140°C) і розраховано величини констант швидкостей процесу загальмованого обертання в сполуках **3.62 в, г** методом аналізу повної форми лінії. Отримані величини, представлені в табл. 3.37, були використані для

визначення активаційних термодинамічних параметрів, що характеризують даний процес (розчин в ДМСО-d₆).

Таблиця 3.37

Активаційні термодинамічні параметри процесу загальмованого обертання навколо зв'язку C_{Ar}-N в сполуках **3.62 в, г**

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

Аналіз результатів спектрального аналізу виявив незначні відмінності інтенсивності подвоєних сигналів у спектрах ЯМР ¹H, що може свідчити про більшу заселеність конформера А, в якому замісник R² є більш віддаленим від 5-метилпіразол-3-ольного фрагмента порівняно з конформером Б (рис. 3.2). Підтвердженням цього є наведені в таблиці активаційні термодинамічні параметри як для процесу А → Б, так і для процесу Б → А, з яких видно, що величини вільної енергії активації ΔG_{298} для обидвох сполук відрізняються незначно, із невеликим збільшенням величини бар'єру для 2-метилзаміщеної сполуки **3.62 г**.

При взаємодії нітростиренів, що містять метильну групу в α -положенні відносно нітрогрупи з піразолоном, утворюються адукти **3.62 з-і** з двома хіральними центрами, які існують у вигляді двох діастереомерів. Для цих сполук також спостерігається подвоєння всіх сигналів в спектрах ЯМР ¹H і ¹³C. Проте результати хроматомас-спектрів, в яких співвідношення стереоізомерів сполуки **3.62 з** становить 34:66, **3.62 і** – 41:59%, **3.62 і** – 44:56%, свідчать про низьку стереоселективність приєднання 3-метил-2-піразолін-5-ону до 5-(2-нітроалкеніл)-4-хлороімідазолів.

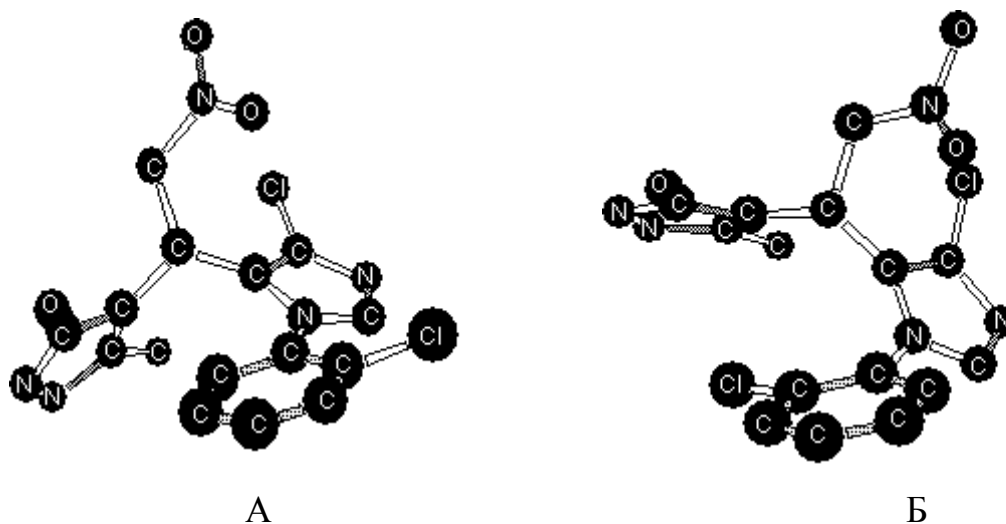


Рис. 3.3. Схематичне зображення конформерів А і Б сполуки **3.62 в**

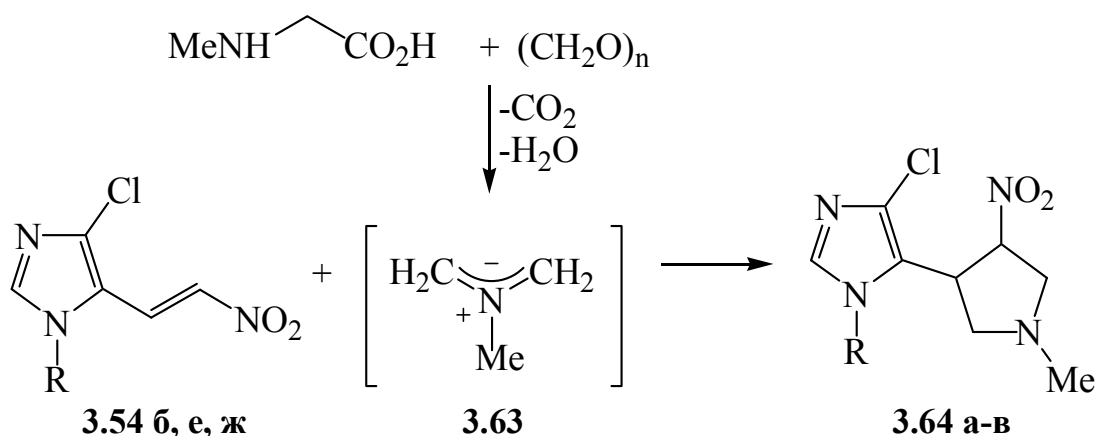
3.4.3. [3+2]-Циклоприєднання нестабілізованих азометинлідів до 5-(2-нітроетеніл)-4-хлоро-1*H*-імідазолів. Синтез імідазоловмісних піролідинів та піролізинів

Одним із перспективних напрямків використання синтетичного потенціалу нітростиренів **3.54** є синтез на їх основі нових типів похідних імідазолу, що містять в положенні 5 піролідиновий цикл.

Похідні піролідину є фрагментами багатьох природних біологічно активних сполук та виявляють широкий спектр фармакологічної дії [266-269], завдяки чому є перспективними об'єктами дослідження медичної хімії. Серед цієї групи сполук особливо важливими є нітровмісні піролідини, які знайшли застосування як попередники у синтезі низки біоактивних речовин [270-273], зокрема, аналогів алкалоїду цефлотоксину [274]. Найбільш прийнятним методом синтезу функціональних піролідинів і піролізинів є 1,3-диполярне циклоприєднання нестабілізованих азометинлідів, генерованих *in situ* з *N*-(метоксиметил)-*N*-(триметилсиліламіну) або з амінокислот і високоактивних карбонільних сполук, до електронодефіцитних алкенів [275-277]. Як диполярофіли в циклізаціях такого роду використовувалися переважно β -арилнітростирени [278-281]. За винятком деяких прикладів [282-284] їх гетероциклічні аналоги, практично не вивчалися. Саме тому для

отримання нових типів бігетероциклічних імідазоловмісних похідних піролідину і піролізину, а також для вивчення регіо- і стереохімічних особливостей перебігу реакції із *транс*-5-(2-нітровініл)-4-хлоро-1*H*-імідазолами **3.54 б, е, ж**, було досліджено два типи азометинілідів, генерованих із саркозину та параформу і L-проліну та ізатину.

Встановлено, що результатом 3 год. кип'ятіння імідазолів **3.54** з азометинілідом **3.63** в толуолі, є утворення 5-(4-нітропіролідин-3-іл)зміщених 4-хлоро-1*H*-імідазолів **3.64 а-в** з виходами 68-73% (табл. 3.38). Особливістю цього перетворення є, на відміну від арилнітростиролів [278], незначний вплив стеричних і електронних параметрів імідазольного фрагмента диполярфілів **3.54 б, е, ж** на тривалість реакції та виходи цільових продуктів [285].



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

Підтвердженням саме такого перебігу реакції є отримані спектральні результати. Зокрема, у спектрах ЯМР ¹³C (табл. 3.39) присутні характерні сигнали атомів карбону: C³ при 40 м.ч., C², C⁵ при 59 м.ч. та C⁴ при 88 м.ч. У спектрах ЯМР ¹H наявний дублет триплетів протона Н⁴ при 5.36 м.ч. піролідинового кільця (*J* 5.4, 6.0 Гц), що свідчить про *транс*-конформацію нітрогрупи і імідазолільного фрагмента [284].

Конструювання спірооксиіндольних структур, які є каркасними фрагментами ряду алкалоїдів та фармакологічно активних сполук відноситься до особливого типу сучасних методів отримання біологічно

Спектральний та хромато-масс аналіз продуктів, що утворюються з практично кількісним виходом при 2 год нагріванні у киплячому етанолі, підтвердив утворення двох ізомерних структур. При цьому у суміші відсоток мажорного ізомера становив 95-96%, а мінорного – 4-5%. В аналітично чистому вигляді головні стереоізомери було виділено з виходами 79-85% перекристалізацією з ДМФА.

Спектральні дані, отримані методом ЯМР¹H спектроскопії, незважаючи на присутність дублетів сигналів CHNO₂ протона (6.19-6.39 м.ч., *J* 7.4-7.6 Гц) і протонів метиленового фрагменту (4.72-4.80 м.д., *J* 9.2 Гц) є недостатніми для визначення регіохімії даної реакції [290]. Для надійного підтвердження структури синтезованих сполук нами застосовано метод РСА, який дозволив встановити, що в результаті циклоприєднання азометиніліду **3.65** до нітроетилену **3.54** утворюється сполука, що відповідає структурі **3.66 б**. Отже, мінорним продуктом є регіоізомери **3.67 а-в** (рис. 3.4).

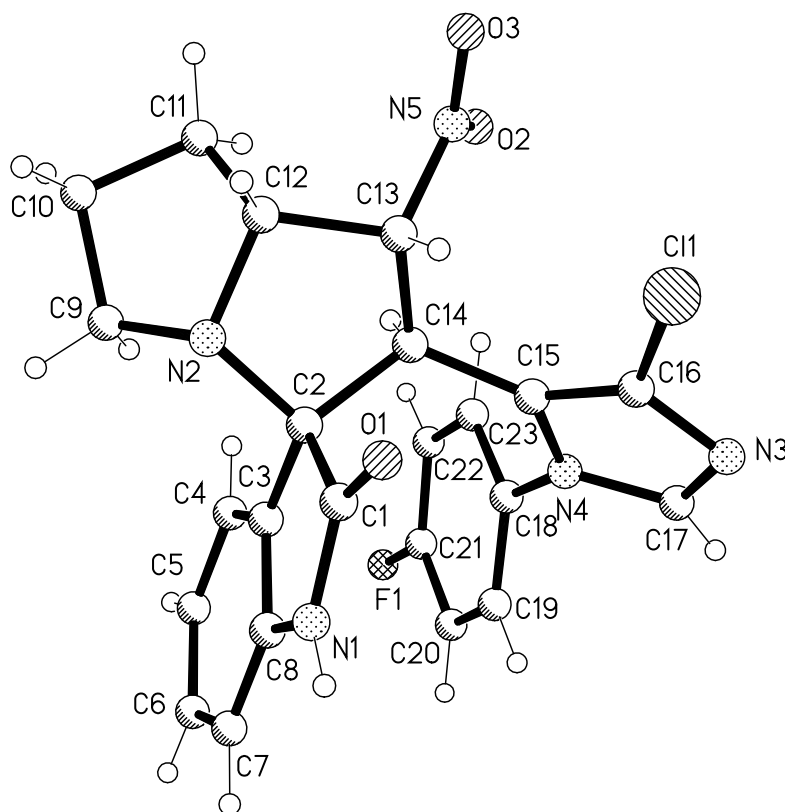


Рис. 3.4. Загальний вигляд сполуки **3.66 б** за даними РСА

Таблиця 3.38

Фізико-хімічні характеристики та мас-спектри

5-(4-нітропіролідін-3-іл)заміщених 4-хлоро-1*H*-імідазолів **3.64 а-в** та
2'-(1-арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)-1'-нітро-1',2',5',6',7',7а'-
гексагідроспіро[індолін-3,3'-піролізин]-2-онів **3.66 а-в**

Сполука	Вихід, %	Т.топл., °С	[M+1] ⁺	Знайдено, %			Формула	Вираховано, %		
				С	Н	N		С	Н	N
3.64 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
3.64 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
3.64 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
3.66 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
3.66 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
3.66 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

Таблиця 3.39

Спектральні характеристики 5-(4-нітропіролідін-3-іл)заміщених
4-хлоро-1*H*-імідазолів **3.64 а-в** та 2'-(1-арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)-1'-
нітро-1',2',5',6',7',7а'-гексагідроспіро[індолін-3,3'-піролізин]-2-онів **3.66 а-в**

Сполука	Спектри ЯМР ¹ H та ¹³ C, ДМСО-d ₆ , δ, м.ч. (J, Гц)
3.64 а	¹ H: 2.20с (3H, CH ₃), 2.36т (1H, CH, J 8.2 Гц), 2.64дд (1H, CH, J 11.4, 8.0 Гц), 3.16т (1H, CH, J 8.2Гц), 3.50д (1H, CH, J 11.4Гц), 3.75дт (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 _{піролідін}), 59.35 (C ² _{піролідін}), 59.62 (C ⁵ _{піролідін}), 88.68 (C ⁴ _{піролідін}), 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.}).
3.64 б	¹ H: 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 _{піролідін}), 59.38 (C ² _{піролідін}), 59.51 (C ⁵ _{піролідін}), 88.39 (C ⁴ _{піролідін}), 116.59 (C _{Аг-Ф} , ² J _{С-Ф} 24.2 Гц), 124.45 (C ⁵ _{імідазол}), 126.33 (C ⁴ _{імідазол}), 136.56(C ² _{імідазол}), 129.35(C _{Аг-Ф} , ³ J _{С-Ф} 8.8 Гц), 131.36 (C _{аром.}), 161.25(C _{Аг-Ф} , ¹ J _{С-Ф} 251.4 Гц).

Продовження таблиці 3.39

3.64 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 _{имидазол}). ^{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.}).
3.66 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).
3.66 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 _{имидазол}), 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} , $^2J_{\text{C-F}}$ 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} , $^3J_{\text{C-F}}$ 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} , $^1J_{\text{C-F}}$ 245.1 Гц), 176.13 (C=O).
3.66 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).

Дигідроіндольний та піролідіновий цикли, з'єднані між собою спіро-містком, відповідно до результатів РСА аналізу розташовані один відносно іншого під кутом 89.5° між їх середніми площинами. Індольний фрагмент $N^1C^1-C^8$ планарний, середнє відхилення атомів від площини дорівнює 0.023Å . У двох конденсованих 5-членних піролідінових циклах $N^2C^9-C^{12}$ і $N^2C^2C^{12}-C^{14}$ відсутня планарність. Вони перебувають у конформації конвертів. Дієдральні кути між площинами, утвореними атомами $C^9C^{10}C^{11}$ і $N^2C^9C^{11}C^{12}$ складають 37.9° , а між площинами $C^2N^2C^{12}C^{13}$ і $C^2C^{13}C^{14}$ – 35.2° . Дієдральний кут між $N^2C^9C^{11}C^{12}$ і $C^2N^2C^{12}C^{13}$ площинами піролідінових циклів становить 52.2° . Атом N^2 перебуває у пірамідальній конфігурації з сумарним кутом 337.0° . Імідазольне ядро має нормальні геометричні параметри, а бензеновий цикл $C^{18}-C^{23}$ розміщений паралельно індольній системі на мінімальній відстані 3.50Å між C^4-C^{19} . Молекули, що утворюють кристалічну ґратку, координовані міжмолекулярними $NH\cdots N$ водневими зв'язками, утворюючи ланцюжок, орієнтований вздовж кристалографічної осі a з наступними параметрами: N^1-H^1 0.88 (3), N^1-N^{3a} 3.047 (4) Å, N^1HN^{3a} $152(3)^\circ$; (буквою a позначено атом нітрогену, пов'язаний з базовими атомами операціями симетрії: $x - 0.5$, $0.5 - y$, $1 - z$).

Отримані результати РСА дозволили надійно встановити відносну конфігурацію стереогенних атомів карбону в піролідіновому циклі. Зокрема, виявлена R-конфігурація для кожного з атомів C^{14} , C^{13} , C^{12} і C^2 (відповідно C^1 , C^2 , C^3 і C^4 на схемі утворення сполук **3.66** та **3.67**).

Підтвердженням високої регіо- і стереоселективності [3+2]-циклоконденсації азометиніліду **3.65** (диполь) до *транс*- β -нітровінілімідазолів **3.54 а-в** (диполярфіл) стали також проведені нами квантово-хімічні розрахунки параметрів ГМО розроблених К.Фукуї [291, 292]. Відповідно до сучасної класифікації реакцій 1,3-диполярного приєднання [293-295] їх поділяють на три типи, залежно від розташування ГМО між диполем і диполярфілом. Отримані нами величини енергії мають наступні значення: диполь **3.65** (ВЗМО – 4.45 eВ, НВМО – 1.09 eВ),

диполярфіл **3.54 а** (ВЗМО – 6.52 еВ, НВМО – 2.58 еВ), **3.54 б** (ВЗМО – 6.49 еВ, НВМО – 2.51 еВ), **3.54 в** (ВЗМО – 6.47 еВ, НВМО – 2.54 еВ), що вказує на контроль цієї реакції через взаємодію ВЗМО_{диполя} з НВМО_{диполярфіла}. Тобто більш ефективними є перекривання атомів з більш високими значеннями коефіцієнтів. Із табл. 3.40 зрозуміло, що більш високий коефіцієнт ВЗМО має молекула диполя на атомі С⁴ **3.65**, в той час, як диполярфіл **3.54 а-в** – вищий коефіцієнт НВМО на атомі С¹. Теоретичні розрахунки дозволяють спрогнозувати, що найбільш ймовірним є утворення зв'язків між атомами С¹-С⁴ і С²-С³.

Таблиця 3.40

Коефіцієнти ГМО реакційних центрів диполя **3.65** і диполярфілів **3.54 а-в**.

Сполука	Номер атома			
	С ¹		С ²	
	ВЗМО	НВМО	ВЗМО	НВМО
3.54 а	-0.194	0.606	-0.509	-0.462
3.54 б	-0.181	0.604	-0.504	-0.535
3.54 в	-0.17	0.621	-0.521	-0.438
	С ³		С ⁴	
	ВЗМО	НВМО	ВЗМО	НВМО
3.65	-0.538	0.933	0.613	0.246

Для глибшого аналізу процесів 1,3-циклоприсоединення більш ефективним є визначення глобальних і локальних індексів з використанням теорії функціонала густини [296, 297]. В основному стані здатність молекули до передачі заряду у першому наближенні можна представити електронним хімічним потенціалом, який дорівнює сумі одноелектронних енергій граничних молекулярних орбіталей ВЗМО і НВМО (ϵ_V і ϵ_H), як $\mu = (\epsilon_V + \epsilon_H)/2$. Мірою стійкості системи є хімічна жорсткість η , яка розраховується як $\epsilon_H - \epsilon_V$. Мірою стабілізації енергії є глобальний індекс електрофільності ω , який виникає при отриманні системою додаткового електронного заряду ΔN і

розраховується за формулою $\omega = (\mu^2/2\eta)$. Отримані нами в результаті розрахунків загальні властивості молекул μ , η і ω приведені в табл. 3.41. Показано, що для диполя **3.65** значення електрохімічного потенціалу μ є більшим, ніж для диполярфілів **3.54 а-в**, проте електрофільність диполярфіла перевищує електрофільність диполя, що спричинює передачу заряду від диполя до диполярфіла.

Таблиця 3.41

Глобальні індекси реакційної здатності диполя **3.65** і диполярфілів **3.54 а-с**

Сполука	Електрохімічний потенціал, μ	Жорсткість, η	Глобальний індекс електрофільності, ω
3.65	-2.771	3.359	1.143
3.54 а	-4.548	3.942	2.623
3.54 б	-4.498	3.975	2.545
3.54 в	-4.505	3.936	2.578

Для більш надійного пояснення регіоселективності цього перетворення нами були використані дескриптори реакційної здатності, розраховані з використанням функції Фукуї та місцевих індексів електрофільності, які раніше [298-301] вже показали свою ефективність при вивченні регіохімії реакцій приєднання. Локальний індекс електрофільності, що визначається за формулою $\omega_k = \omega f_k^+$ (де f_k^+ – функція Фукуї за умови нуклеофільної атаки) показує, що реакційному центру електрофільної атаки відповідає максимальне значення f_k^+ . Очевидно, що у випадку циклоконденсації азометиніліду **3.65** з нітроетиленами **3.54 а-в** утворення зв'язку за місцем найбільшої електрофільності та нуклеофільності несиметричних реагентів відповідає найбільш енергетично вигідному регіоізомерному шляху. Регіоселективність таких перетворень може бути достовірно описана значенням локального індекса електрофільності ω_k у більш електрофільному

реагенті та нуклеофільною функцією Фукуї f_k^- у менш електрофільному реагенті.

Отримані нами в результаті розрахунків локальні властивості диполя **3.64** та диполярфілів **3.54 а-в** наведені в табл. 3.42. Несиметричному диполу **3.65** відповідає більше значення f_k^- для атома C^4 (0.102), ніж для атома C^3 (0.092). Разом з тим, реакційний центр C^1 диполярфілів **3.54 а-в** показує більше значення локальної електрофільності, ніж C^2 що, очевидно, є причиною вищої пріоритетності для нуклеофільної атаки центра C^4 диполя **3.65**, що повністю узгоджується з даними, отриманими при аналізі коефіцієнтів ГМО (табл. 3.35).

Ще одним ефективним методом, який раніше [270] використовувався при дослідженні 1,3-циклоприєднання азометинілідів до β -нітростиролів, став напівемпіричний метод AM1 (Austin Model 1) [302], результати якого за багатьма параметрами наближаються до рівня розрахунків *ab initio* і є більш надійними ніж інші напівемпіричні методи. Нами було виконано моделювання перехідного стану із застосуванням цього методу на прикладі циклоприєднання азометиніліду **3.65** до нітроетилену **3.64 а** для прогнозування будови утвореного стереоізомера. Даний процес передбачає чотири варіанти взаємодії, для яких було змодельовано перехідні стани. У двох перших варіантах розглядається приєднання до центрів, що мають найбільші величини індексів нуклеофільності і електрофільності і призводять до утворення продукту **3.66 а**. Результатом третього і четвертого варіантів атаки повинно бути утворення регіоізомера **3.67 а**. При цьому реакція, результатом якої є утворення продукту **3.66 а**, що за конфігурацією відповідає структурі аналога **3.66 б**, вивченого методом РСА, характеризується найнижчою енергією перехідного стану (рис. 3.4, табл. 3.38).

Таблиця 3.42

Локальні індекси реакційних центрів диполя **3.65** та диполярфілів **3.54 а-в**

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

Таблиця 3.43

Енергії реагентів, перехідного стану та продуктів реакції, розраховані напівемпіричним методом АМ1

Варіанти взаємодії	$E_{3.54 \text{ а}+3.65}$, кДж/моль	$E_{\text{пер.ст.}}$, кДж/моль	$E_{\text{акт.}}$ ($E_{\text{пер.ст.}} - E_{3.54 \text{ а}+3.65}$) кДж/моль	$E_{\text{прод.}}$, 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. 3.4 наведено процес зміни енергії системи під час перебігу реакції. Отримані результати свідчать, що при утворенні сполуки **3.65 а** енергія перехідного стану є нижчою, отже вона і буде основним продуктом. Структура перехідного стану утворення цієї сполуки зображена на рис. 3.5.

Причиною нижчої енергії продукту **3.67 а** ймовірно є максимальне віддалення оксоіндольного і імідазольного ядер у піролідіновому циклі, що забезпечує мінімальні стеричні затруднення.

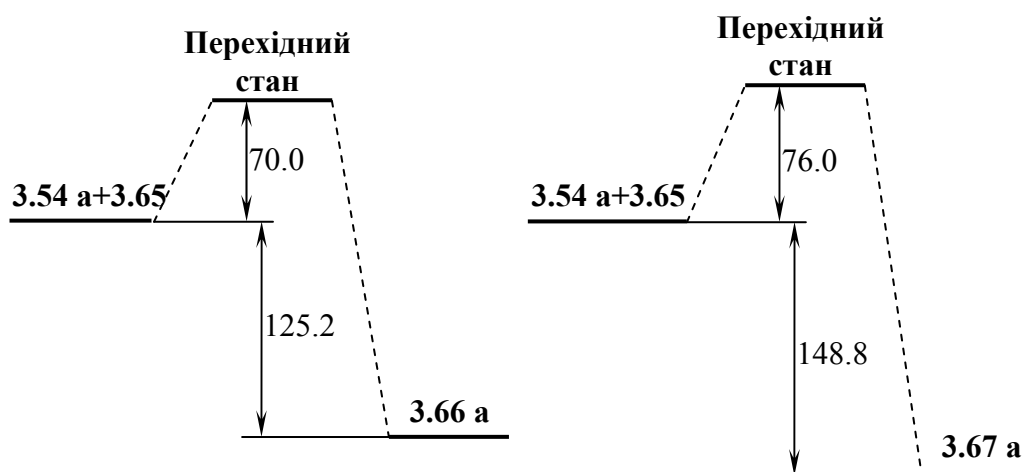


Рис. 3.4. Зміна енергії (кДж/моль) реакції циклоприєднання нітроетилену **3.54 a** до азометиніліду **3.65**.

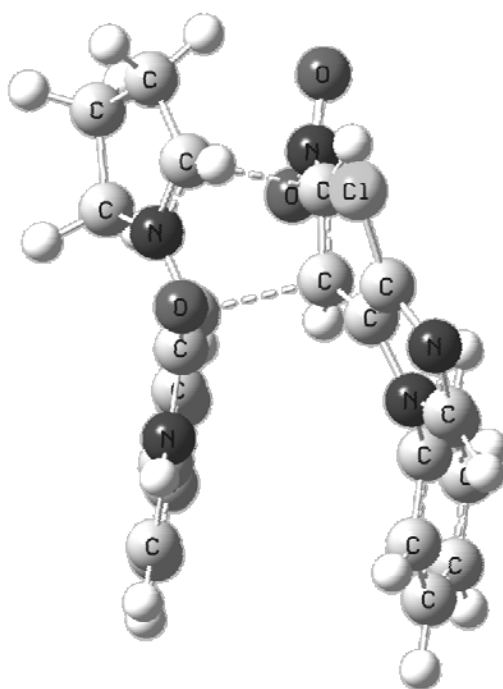


Рис. 3.5. Оптимізована структура перехідного стану утворення сполуки **3.65 a**, розрахована напівемпіричним методом AM1

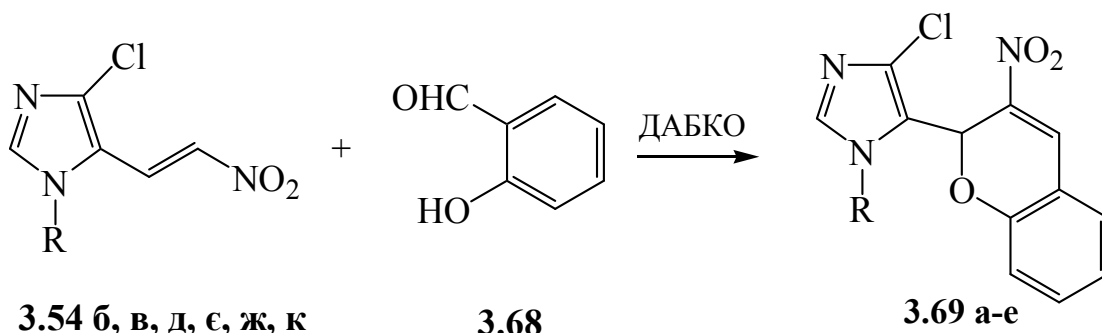
3.4.4. Гетерофункціоналізація 4-хлоро-5-імідазолільного циклу

2-(3-нітро)хроменільними ядрами

Похідні 2*H*-хроменів (2*H*-1-бензопіранів) є структурними фрагментами значного масиву біологічно активних сполук як природного так і синтетичного походження [303, 304]. Широкий спектр функціональності цих сполук дозволяє використовувати їх у синтезі низки полігетероциклічних систем. Важливими представниками 2*H*-хроменів є 3-нітро-2*H*-хромени, які мають яскраво виражену фармакологічну дію [305-307], знайшли застосування як попередники у синтезі важливих біомішеней [308-311] та об'єктів для нелінійної оптики [312]. Найбільш ефективним методом синтезу 3-нітро-2*H*-хроменів є конденсація саліцилового альдегіду із β-нітrostиrolами в умовах реакції *окса*-Міхаеля-Генрі [313-315], яка добре вивчена на прикладі 1-нітро-2-арилалкенів.

При цьому в ряду їх 2-гетерилпохідних досліджено тільки сполуки із фурильним [316], індолільним [317], піримідинільним [313] та карбазолільним [318] фрагментами. Тому, на нашу думку, є цілком обґрунтованим синтез бігетероциклічних сполук цього ряду, що містять у своєму складі імідазолільне ядро, та вивчення можливості їх подальшого анелювання для отримання перспективних для біологічних досліджень структур.

Для успішного вирішення поставленого завдання найбільш прийнятними виявились 4-хлоро-5-(2-нітровініл)-1*H*-імідазоли **3.54 б, в, д, є, ж, к**, які були введені у реакцію *окса*-Міхаеля-Генрі із саліциловим альдегідом **3.68**. Оптимальними умовами, які забезпечили утворення 2-імідазоліл-3-нітрохроменів **3.69 а-е** із виходами 58-65%, стало нагрівання реагентів за наявності каталітичної кількості ДАБКО при 60°C без розчинника [319].



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

Будова та склад синтезованих сполук (табл. 3.44, 3.45) надійно підтверджені комплексним фізико-хімічним аналізом. Доказом утворення хроменового циклу у сполуках **3.69** є наявність у 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. Особливістю спектральної картини сполук **3.69 б, е** є подвоєння всіх типів сигналів, що може бути пояснено загальмованим обертанням відносно зв'язку N-C 2-хлорофенільного та нафтильного замісників.

Таблиця 3.44

Виходи, температури топлення, мас-спектри та результати елементного аналізу 5-(3-нітро-2*H*-хромен-2-іл)-1-арил-4-хлоро-1*H*-імідазолів **3.69 а-е**

Сполука	Вихід, %	Т.топл., °C	[M+1] ⁺	Знайдено, %			Формула	Вирахувано, %		
				C	H	N		C	H	N
3.69 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
3.69 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
3.69 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
3.69 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
3.69 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
3.69 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

Спектральні характеристики

5-(3-нітро-2*H*-хромен-2-іл)-1-арил-4-хлоро-1*H*-імідазолів **3.69 а-е**

Сполука	Спектри ЯМР ^1H та ^{13}C , ДМСО- d_6 , δ , м.ч. (<i>J</i> , Гц)
3.69 а	^1H : 6.55 с (1H, $\text{H}^2_{\text{хромен}}$), 6.90 д (1H _{аром.} , <i>J</i> 8.0 Гц), 7.06 т (1H _{аром.} , <i>J</i> 7.6 Гц), 7.39 т (1H _{аром.} , <i>J</i> 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 ($\text{C}^{8a}_{\text{хромен}}$).
3.69 б	^1H : 6.46 с, 6.63 с (1H, $\text{H}^2_{\text{хромен}}$), 6.79 д, 6.86 д (1H _{аром.} , <i>J</i> 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 ($\text{C}^{8a}_{\text{хромен}}$).
3.69 в	^1H : 6.59 с (1H, $\text{H}^2_{\text{хромен}}$), 6.88 д (1H _{аром.} , <i>J</i> 8.4 Гц), 7.06 т (1H _{аром.} , <i>J</i> 7.8 Гц), 7.41 т (1H _{аром.} , <i>J</i> 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 ($\text{C}^{8a}_{\text{хромен}}$).
3.69 г	^1H : 2.34 с (CH_3), 6.60 с (1H, $\text{H}^2_{\text{хромен}}$), 6.89 д (1H _{аром.} , <i>J</i> 8.4 Гц), 7.06 т (1H _{аром.} , <i>J</i> 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 ($\text{C}^{8a}_{\text{хромен}}$).
3.69 д	^1H : 2.39 с (3H, CH_3), 6.53 с (1H, $\text{H}^2_{\text{хромен}}$), 6.89 д (1H _{аром.} , <i>J</i> 7.6 Гц), 7.06 т (1H _{аром.} , <i>J</i> 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 ($\text{C}^{8a}_{\text{хромен}}$).
3.69 е	^1H : 6.37 с, 6.51 с (1H, $\text{H}^2_{\text{хромен}}$), 6.59 д, 6.66 д (1H _{аром.} , <i>J</i> 8.0 Гц), 6.87 т, 6.97 т (1H _{аром.} , <i>J</i> 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 ($\text{C}^{8a}_{\text{хромен}}$).

Для вивчення можливості обмеженого обертання двох гетероциклів в сполуках **3.69** - 1-арильного замісника по зв'язку C-N та 5-хроменового по зв'язку C-C нами були використані методи квантової хімії. Оцінка конфігурації локальних мінімумів та перехідних станів при обертанні [320], була здійснена «скануванням» кута між площинами, в яких розміщені імідазольний, арильний та хроменовий цикли. Енергії обертання молекул **3.69 а-г, е** навколо зв'язку імідазол–арил (рис. 3.5) та імідазол–хромен (рис. 3.6) розраховано напівемпіричним методом AM1.

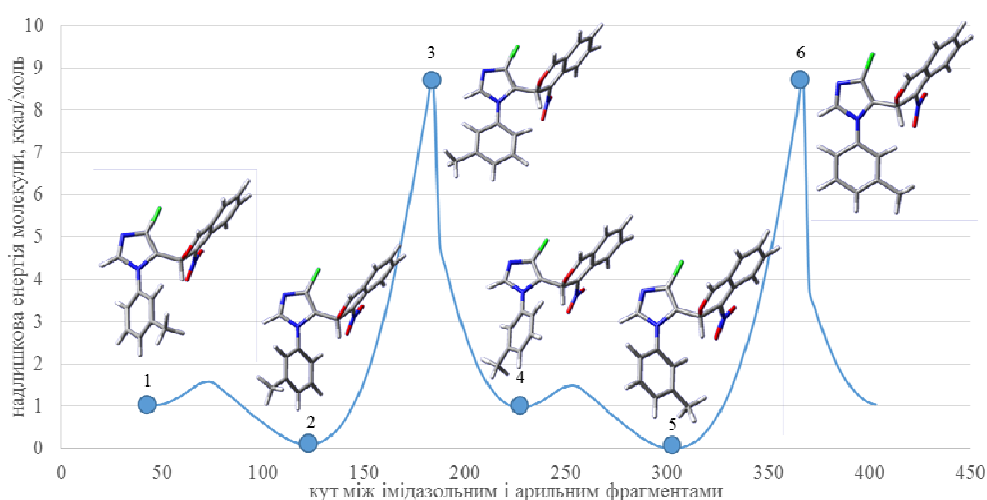


Рис. 3.5. Надлишкова енергія 3-нітрохромену **3.69 г** при обертанні арильного замісника

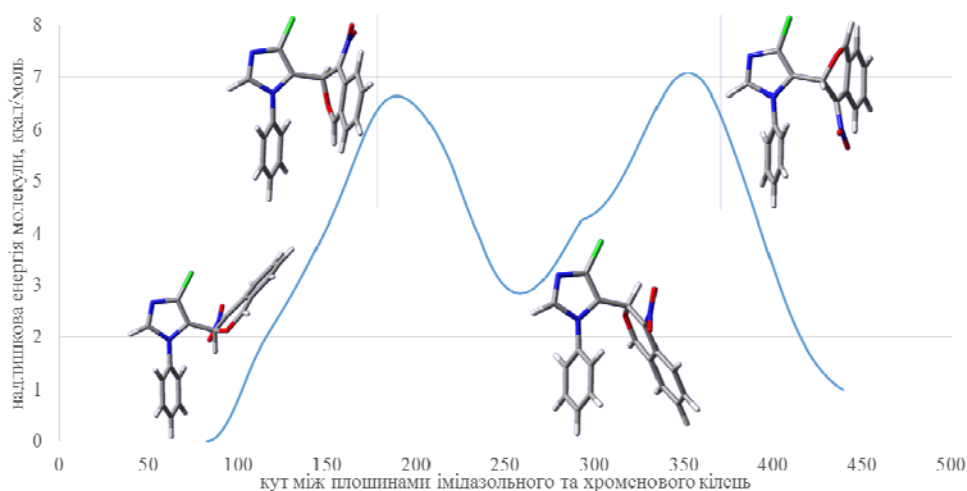


Рис. 3.6. Надлишкова енергія 3-нітрохромену **3.69 а** при обертанні хроменового замісника

Обертання навколо зв'язку C-N (рис. 3.6) супроводжується двома перехідними станами 3 і 6 з вищою енергією та чотирма - із мінімальною - 1, 2, 4 та 5, в яких стабілізація молекули відбувається внаслідок взаємодії атома гідрогену в *o*-положенні ароматичної системи з нітрогрупою хроменого циклу (перехідні стани 2 і 5) та атомом кисню хроменого циклу (перехідні стани 1 і 4). Взаємодія гідроген-нітрогрупа забезпечує більшу стабілізацію, тому конформації 2 і 5 порівняно із 1 і 4 мають нижчу енергію. Для 3-нітрохромену **3.69 б**, з атомом хлору в *орто*-положенні ароматичного циклу, є лише два мінімуми (перехідні стани 1 і 5), а сполука **3.69 г** із несиметричним *мета*-толільним замісником має чотири такі кручені конформації з близькими енергіями: з метильною групою в *син*-положенні відносно зв'язку C-Cl імідазольного фрагмента конфігурації 1 (двогранний кут = 47°), та *анти*-положенні до зв'язку C-Cl імідазольного фрагмента конфігурації 2 (двогранний кут = 123°). Їх обмін відбувається через перехідний стан, в якому площини імідазольного і *мета*-толільного кілець є практично ортогональними - відповідний π -бар'єр, дуже низький (до 2 ккал/моль) [321]. Тому такий обмінний процес є дуже швидким і практично не впливає на спектральні характеристики ЯМР за звичайної температури.

Хіральною вісь, в залежності від природи арильного замісника, може утворювати конформаційно мобільні або стійкі енантіомери (атропоізомери), які залежать від енергії перехідних станів 3 та 6. «Сканування» цих величин дозволило встановити, що визначаючим фактором енергії перехідних станів є природа замісника в *орто*-положенні фенільного кільця. Зокрема, для 3-нітрохроменів **3.69 а, в, г**, які не містять *орто*-замісника, енергія перехідних станів 3 і 6 практично однакова (біля 9 ккал/моль). Слід зауважити, що обертанням навколо зв'язку можна знехтувати коли бар'єр складає більше 20 ккал/моль при 300К [322].

Квантово-хімічні розрахунки основних станів 2 і 5 та перехідних станів 3 і 6 (для сполук без замісника в *орто*-положенні тільки станів 2 і 3) з

використанням теорії функціонала густини (DFT) дозволили точніше визначити будову перехідного стану та енергії обертання 3-нітрохроменів **3.69 а-г, е** (табл. 3.46).

Точний розрахунок показав, що у 3-нітрохроменах **3.69 а, в, г** *мета-* та *пара-* замісники не створюють помітного впливу на енергію обертання (11-12 ккал/моль) і тому воно можливе при кімнатній температурі. Для 3-нітрохроменів **3.69 б, е**, енергія обертання більша майже в два рази, що приводить до утворення двох енантіомерних форм, для яких вже існує енергетичний бар'єр. Цей процес відбувається через перехідні стани 3 і 6, для яких характерне площинне розташування імідазольного циклу та ароматичного замісника. Для 3-нітрохромену **3.69 е** існує два перехідних стани: з *анти-*положенням (перехідний стан 3) та *син-*положенням (перехідний стан 6) нафтильного циклу відносно хроменового замісника. Стеричні перешкоди, зумовлені нафталіновим кільцем, є причиною вищої енергії для *син-*положення цього замісника відносно хроменового фрагмента (перехідний стан 6). Отже, процес взаємних переходів у 3-нітрохромені **3.69 е** відбувається через перехідний стан 3. Для 3-нітрохромену **3.69 б** існує два таких самих перехідних стани, проте обертання реалізується через перехідний стан 3 в якому атом хлору фенільного замісника розташований в *анти-*положенні по відношенню до хроменового ядра.

Таблиця 3.46.

Енергія обертання арильного замісника у сполуках **3.69 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
3.69 а	Ph	45.5	–	10.9	–
3.69 б	2-ClC ₆ H ₄	84.0	106.4	20.1	25.4
3.69 в	4-ClC ₆ H ₄	46.8	–	11.2	–
3.69 г	3-MeC ₆ H ₄	48.0	–	11.5	–
3.69 е	1-C ₁₀ H ₇	91.8	124.6	21.9	29.8

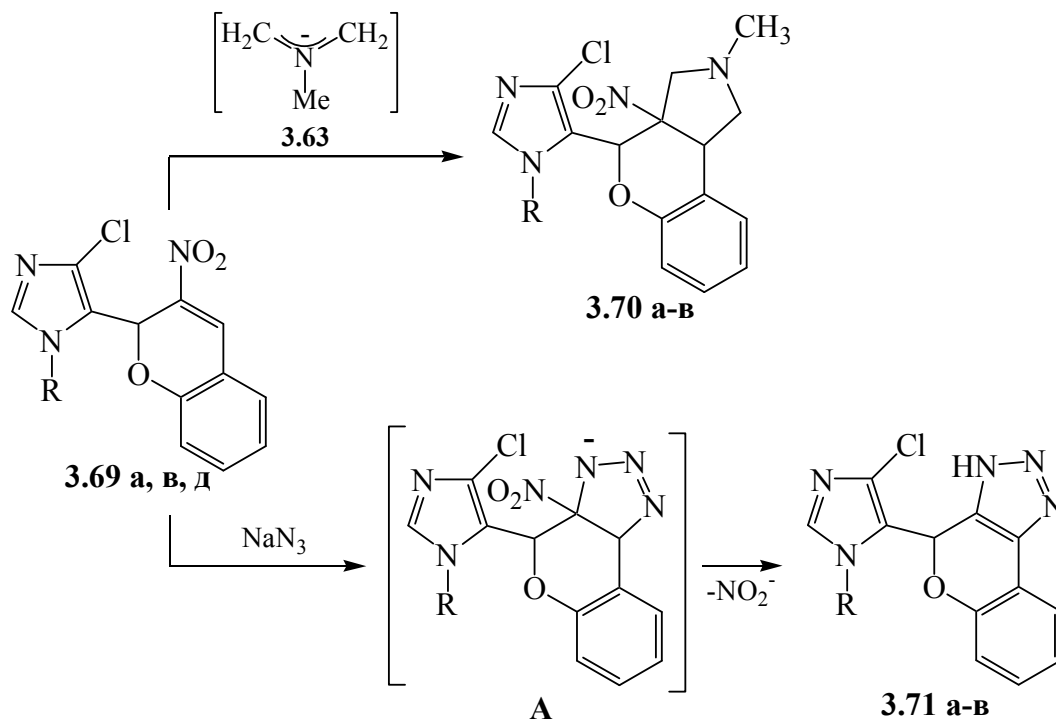
Для обертання вздовж зв'язку С-С хроменого замісника (рис. 3.8.) характерні два мінімуми енергії. Максимальному віддаленню арильного та хроменого кілець відповідає стан з нижчою енергією, а другий, що відповідає їх максимальному зближенню має незначно вищу енергію, що свідчить про відсутність значного впливу арильного циклу на обертання хроменого ядра. Два перехідні стани з максимумами енергії відповідають конфігураціям, які характеризуються максимальним відштовхуванням атома хлору імідазольного циклу та нітрогрупи або атома кисню хроменого циклу. Більш ймовірним є обертання через перший перехідний стан з дещо меншою енергією, в якому відбувається взаємодія атома хлору і нітрогрупи. Квантово-хімічні розрахунки з використанням теорії функціонала густини (DFT) дозволили визначити більш точно значення енергії обертання 3-нітрохромену **3.69 а** на рівні 9.8 ккал/моль, що доводить відсутність утворення стійких енантіомерних форм хроменого замісника.

Відомо, що 2-арил-3-нітрохромени можуть вступати у реакції [2+3]-циклоприєднання із нестабілізованими азометинілідами за рахунок активованого подвійного зв'язку [323] та азид-аніонами [324]. Їх деякі структурні аналоги зокрема, похідні бензопіранопіролідину є антагоністами 5-НТ_{2c} рецепторів [325] та рецепторів допаміну D₃ [326], що підтверджує актуальність дослідження властивостей 2-імідазоліл-3-нітрохроменів типу **3.69** у перетвореннях подібного типу.

Знайдено, що піролідиноанельовані нітрохромени **3.70 а-в** утворюються з виходами 51-59% при конденсації сполук **3.69 а, в, д** із азометинілідом **3.63**, отриманим у киплячому толуолі із параформу та саркозину. В спектрах ЯМР ¹Н продуктів конденсації присутні триплети метинового протона при 3.96-3.99 м.ч., мультиплети метиленових протонів піролідинового циклу в діапазоні 2.49-2.56 та 3.10-3.19 м.ч.

Реакція 3-нітрохроменів **3.69 а, в, д** із натрій азидом в розчині ДМСО при 60°C відбувається через проміжні продукти аніонного типу **A**, які стабілізуються внаслідок відщеплення нітрит-аніона з утворенням похідних

4-імідазоліл-1,4-дигідрохромено[4,3-*d*][1,2,3]триазолу **3.71 а-в**. В спектрах ЯМР ^1H отриманих продуктів відсутні сигнали H^4 протонів нітрохроменів в області 8.11-8.29 м.ч., проте з'являються синглети N-H-протонів триазольного циклу в області 14.87-15.11 м.ч.



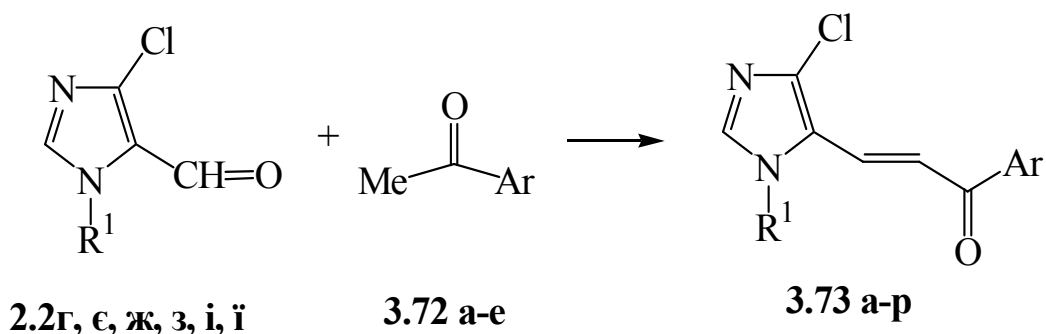
3.70, 3.71, R = Ph(a), 4-ClC₆H₄(б), 4-MeC₆H₄(в)

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

Одним із перспективних напрямків функціоналізації положення 5 імідазольного циклу є формування структур, що містять кетовінільний фрагмент. Представники цього типу ненасичених сполук - 1,3-діарилвінілкетони (халкони) виявляють протиконвульсійну, цитотоксичну [327] та протимікробну [328] дію на живі організми. Окрім цього, халкони є найбільш ефективними попередниками у синтезі цілого ряду біологічно активних гетероциклічних систем [329-332].

Для отримання невідомих раніше імідазоловмісних халконів нами обрано 1-арил-5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазоли **2.2 г, є, ж, з, і, ї**, які в умовах реакції Кляйзена-Шмідта схильні конденсуватися із гетерилметилкетонами

3.72 а-е з утворенням 3-(імідазол-5-іл)-1-арил-2-пропен-1-онів **3.73 а-р**. Реакція завершується практично із кількісними виходами вже при короткочасному нагріванні в етанолі за наявності каталітичних добавок натрій гідроксиду [333]. Варто зазначити, що в умовах лужного каталізу атом хлору в положенні 4 імідазольного циклу зберігається, що вказує на його стійкість по відношенню до нуклеофілів.



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

3.73, 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).

Результати елементного аналізу та хроматомас-спектрів надійно підтверджують індивідуальність та склад імідазоліловмісних пропенонів **3.73 а-р** (табл. 3.47), а дані ІЧ- та ЯМР ¹H спектрів - їх структуру (табл. 3.48). Зокрема, спряжена із ароматичними системами карбонільна група С=О в ІЧ-спектрах сполук **3.73 а-р** характеризується смугами поглинання в діапазоні 1650-1670 см⁻¹. В ЯМР ¹H спектрах більшості досліджуваних сполук сигнали протонів вінільного фрагмента зміщені в область поглинання протонів ароматичних замісників, проте для сполук **3.73 ж, к** вони прописуються у вигляді двох дублетів при 7.31 і 7.44 м.ч. та 7.21 і 7.36 м.ч. відповідно із

КССВ 15.6 Гц, що є свідченням *транс*-розміщення імідазолільного та ароільного замісників відносно кратного зв'язку.

Таблиця 3.47

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 **3.73 а-р**

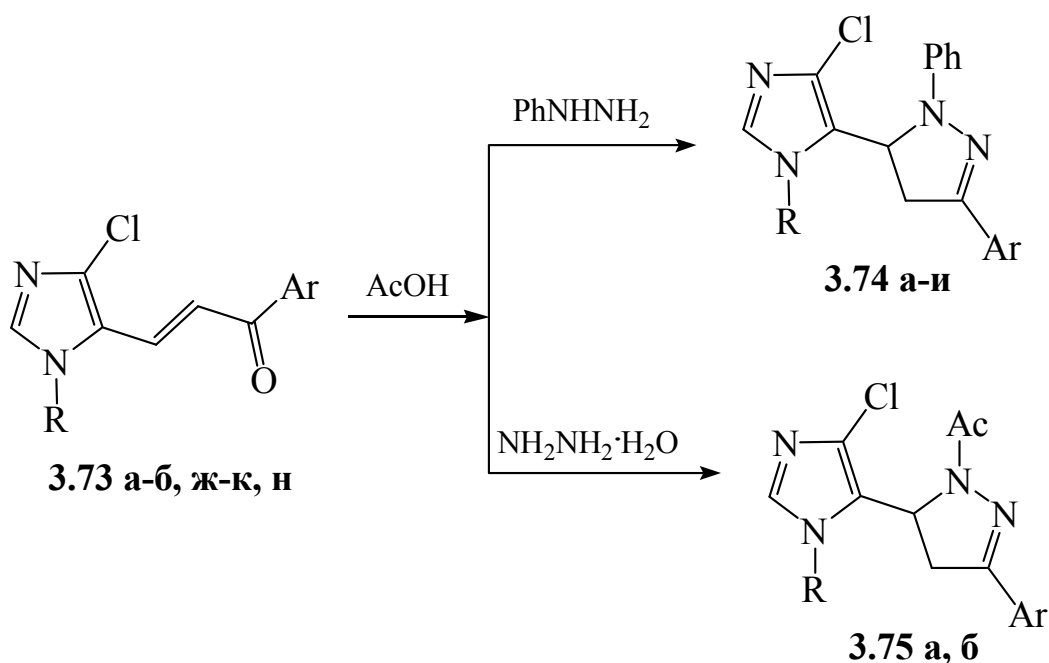
Сполука	Вихід, %	Т.топл., °С	[M+1] ⁺	Знайдено, %			Формула	Вирахувано, %		
				С	Н	N		С	Н	N
3.73 а	98	229-231	309	70.33	4.39	8.81	C ₁₈ H ₁₃ ClN ₂ O	70.02	4.24	9.07
3.73 б	99	147-148	327	66.27	3.68	8.67	C ₁₈ H ₁₂ ClFN ₂ O	66.17	3.70	8.57
3.73 в	96	133-134	344	62.89	3.58	8.26	C ₁₈ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O	62.99	3.52	8.16
3.73 г	97	145-146	345	62.74	3.20	8.23	C ₁₈ H ₁₁ ClF ₂ N ₂ O	62.71	3.22	8.13
3.73 д	99	167-168	378	57.35	2.90	7.48	C ₁₈ H ₁₁ Cl ₃ N ₂ O	57.25	2.94	7.42
3.73 е	99	144-145	359	63.68	3.60	7.86	C ₁₉ H ₁₃ ClF ₂ N ₂ O	63.61	3.65	7.81
3.73 є	98	159-160	392	58.20	3.38	7.18	C ₁₉ H ₁₃ Cl ₃ N ₂ O	58.26	3.35	7.15
3.73 ж	91	164-166	327	66.01	3.58	8.33	C ₁₈ H ₁₂ ClFN ₂ O	66.16	3.70	8.57
3.73 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
3.73 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
3.73 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
3.73 ї	94	191-193	323	70.46	4.83	8.75	C ₁₉ H ₁₅ ClN ₂ O	70.70	4.68	8.68
3.73 й	99	196-198	341	66.66	4.28	8.41	C ₁₉ H ₁₄ ClFN ₂ O	66.97	4.14	8.22
3.73 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
3.73 л	96	143-144	359	63.68	3.60	7.86	C ₁₉ H ₁₃ ClF ₂ N ₂ O	63.61	3.65	7.81
3.73 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
3.73 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
3.73 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
3.73 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
3.73 р	99	159-160	375	60.94	3.55	7.40	C ₁₉ H ₁₃ ClF ₂ N ₂ O ₂	60.89	3.50	7.47

ГЧ та ЯМР ^1H спектри3-(1-арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)-1-арил-2-пропен-1-онів **3.73 а-р**

Сполука	ГЧ спектр, КВт, ν , cm^{-1} C=O	Спектри ЯМР ^1H , ДМСО- d_6 , δ , м.ч. (<i>J</i> , Гц),
3.73 а	1660	7.37-7.84 м (12H, 10H _{аром.} +2CH=), 8.29 с (1H, H ² _{імідазол}).
3.73 б	1655	7.28-7.793 м (11H, 9H _{аром.} +2CH=), 8.21 с (1H, H ² _{імідазол}).
3.73 в	1656	7.26 д (1H, HC=, <i>J</i> 16.0 Гц), 7.46 д (1H, HC=, <i>J</i> 16.0 Гц), 7.57-7.77 м (8H _{аром.}), 8.20 с (1H, H ² _{імідазол}).
3.73 г	1655	7.31-7.92 м (11H, 9H _{аром.} + 2HC=), 8.20 с (1H, H ² _{імідазол}).
3.73 д	1655	7.16-7.81 м (10H, 8H _{аром.} + 2HC=), 8.19 с (1H, H ² _{імідазол}).
3.73 е	1657	6.88 д (1H, HC=, <i>J</i> 15.8 Гц), 7.07 д (1H, HC=, <i>J</i> 15.8 Гц), 8.12 с (1H, H ² _{імідазол}).
3.73 є	1656	2.40 с (3H, CH ₃), 7.19-7.80 м (9H, 7H _{аром.} + 2HC=), 8.17 с (1H, H ² _{імідазол}).
3.73 ж	1650	7.31 д (1H, CH=, <i>J</i> 15.6 Гц), 7.44 д (1H, CH=, <i>J</i> 15.6 Гц), 7.46-7.90 м (9H _{аром.}), 8.18 с (1H, H ² _{імідазол}).
3.73 з	1650	7.38-7.81 м (10H, 8H _{аром.} +2CH=), 8.20 с (1H, H ² _{імідазол}).
3.73 и	1660	7.28-7.51 м (4H, 2H _{аром.} +2CH=), 7.62 д (2H _{аром.} , <i>J</i> 8.8 Гц), 7.74 д (2H _{аром.} , <i>J</i> 8.8 Гц), 7.95 т (2H _{аром.} , <i>J</i> 7.6 Гц), 8.21 с (1H, H ² _{імідазол}).
3.73 і	1655	2.39 с (3H, CH ₃), 7.28-7.79 м (10H, 8H _{аром.} +2CH=), 8.21 с (1H, H ² _{імідазол}).
3.73 ї	1660	7.32-7.67 м (9H, 7H _{аром.} +2CH=), 7.83 д (2H _{аром.} , <i>J</i> 7.2 Гц), 8.14 с (1H, H ² _{імідазол}).
3.73 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}).
3.73 к	1650	2.46 с (3H, CH ₃), 7.21 д (1H, CH=, <i>J</i> 15.6 Гц), 7.36 д (1H, CH=, <i>J</i> 15.6 Гц), 7.42-7.77 м (8H _{аром.}), 8.13 с (1H, H ² _{імідазол}).
3.73 л	1658	2.43 с (3H, CH ₃), 7.18-7.79 м (9H, 7H _{аром.} + 2HC=), 8.13 с (1H, H ² _{імідазол}).
3.73 м	1656	2.41 с (3H, CH ₃), 6.90 д (1H, HC=, <i>J</i> 16.4 Гц), 7.09 д (1H, HC=, <i>J</i> 16.4 Гц), 7.37-7.52 м (6H _{аром.}), 7.71 с (1H _{аром.}), 8.17 с (1H, H ² _{імідазол}).
3.73 н	1655	2.39 с (3H, CH ₃), 3.88 с (3H, CH ₃ O), 7.18 д (2H _{аром.} , <i>J</i> 7.6 Гц), 7.29-7.36 м (4H, 2 H _{аром.} + 2CH=), 7.48 д (2H _{аром.} , <i>J</i> 7.2 Гц), 7.73 д (<i>J</i> 7.2 Гц), 8.18 с (1H, H ² _{імідазол}).
3.73 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}).
3.73 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}).
3.73 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}).

Одним із найбільш перспективних напрямків використання α -вінілкетонів є синтез гетерилзаміщених піразолінів та ізоксазолінів [334-336], які є важливими попередниками у дизайні біоактивних сполук [337-339]. З метою отримання нових типів імідазоловмісних піразолінів та дослідження їх властивостей нами здійснено конденсацію імідазолілпропенонів **3.73 а-б, ж-к, н** з фенілгідрaziном та гідразин-гідратом.

Встановлено, що для утворення 5-імідазоліл-3-арил-1-феніл-1*H*-піразолінів **3.74 а-и** (табл. 3.49) необхідне 5-ти годинне нагрівання сполук **3.73 а-б, ж-к, н** із фенілгідрaziном у киплячій оцтовій кислоті [340].



3.74, 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);

3.75, R = 4-ClC₆H₄, Ar = 4-MeC₆H₄ (а); R = 4-MeOC₆H₄, Ar = 4-MeC₆H₄ (б).

Особливою хімічною поведінкою в реакціях із гідразин-гідратом вирізняються імідазолілпропенони **3.73 і, н**. На відміну від халконів [341], нагрівання сполук **3.73** з гідразин-гідратом в середовищі оцтової кислоти приводить до утворення N-ацетилпіразолінів **3.75 а, б**. В інших умовах, за

відсутності кислого каталізу, вихід N-1-незаміщеного піразоліну не перевищує 40 %.

Результати елементного аналізу та хроматомас-спектрів підтверджують індивідуальність і склад піразолінів **3.74 а-и** (табл. 3.49), а дані ІЧ- та ЯМР ^1H спектрів - їх будову (табл. 3.50). Протони метиленової та метинові груп піразолінового циклу у спектрах ЯМР ^1H сполук **3.74 а-и**, **3.75 а, б** виражають собою триспінову АВС-систему з 12 ліній, які об'єднані у три дублети дублетів. Протон метинового фрагмента проявляється в діапазоні 5.29-5.59 м.ч., а діастереотопні протони метиленової групи - в діапазонах 3.26-3.45 та 5.29-5.59 м.ч. Протони N-ацетильної групи сполук **3.75 а, б** прописуються у вигляді синглетів при 2.16 та 2.12 м.ч. відповідно.

Таблиця 3.49

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 **3.74 а-и**

Сполука	Вихід, %	Т.топл., °С	[M+1] ⁺	Знайдено, %			Формула	Вирахувано, %		
				С	Н	N		С	Н	N
3.74 а	77	197–199	399	72.01	4.69	13.83	C ₂₄ H ₁₉ ClN ₄	72.27	4.80	14.05
3.74 б	61	237–239	417	69.08	4.49	13.73	C ₂₄ H ₁₈ ClFN ₄	69.15	4.35	13.44
3.74 в	75	176–178	417	68.90	4.51	13.27	C ₂₄ H ₁₈ ClFN ₄	69.15	4.35	13.44
3.74 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
3.74 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
3.74 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
3.74 є	69	195–197	413	72.48	5.00	13.81	C ₂₅ H ₂₁ ClN ₄	72.72	5.13	13.57
3.74 ж	77	179-181	431	69.55	4.84	12.84	C ₂₅ H ₂₀ ClFN ₄	69.68	4.68	13.00
3.74 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
3.74 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 **3.74 а-и**

Сполука	Спектри ЯМР ^1H , ДМСО- d_6 , δ , м.ч. (<i>J</i> , Гц)
3.74 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}).
3.74 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}).
3.74 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}).
3.74 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}).
3.74 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}).
3.74 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}).
3.74 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}).
3.74 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}).
3.74 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}).
3.74 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}).

Ще одним цікавим напрямком використання пропенонів є синтез на їх основі 5-членних нітрогеновмісних гетероциклів - 3,4-дигідропіролів (Δ^1 -піролінів) - структурних фрагментів феромонів, алкалоїдів, стероїдів,

хлорофілів [342, 343], які також використовуються для дизайну різноманітних азагетероциклів [344, 345]. При цьому найбільш вивченими на сьогодні є 3,5-діарилпохідні Δ^1 -піролінів [346-349], а їх 3-гетерильні аналоги обмежені прикладами сполук з фурильним [350], тієнільним [351, 352] та піридиліньним [353, 354] фрагментами, що відкриває значні перспективи для досліджень цього типу сполук.

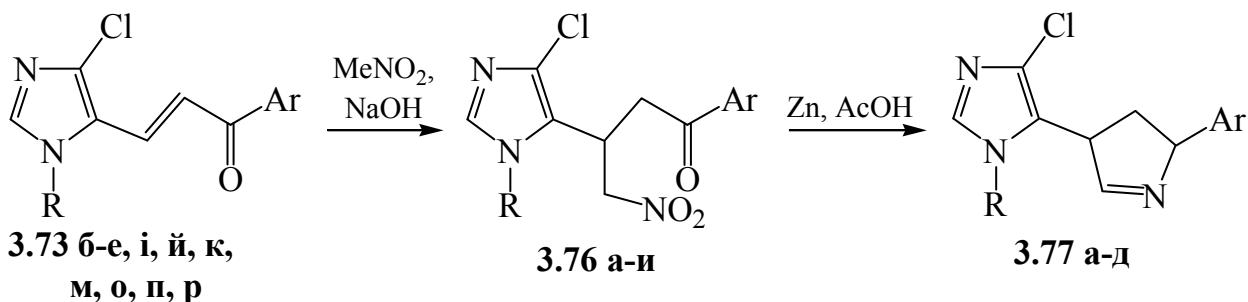
З метою одержання нових 5-функціональних похідних імідазолу - важливих об'єктів для органічного синтезу та біологічного скринінгу, нами здійснено модифікацію положення 5 4-хлоро-1*H*-імідазолів фармакофорним Δ^1 -піроліновим фрагментом.

Ефективним підходом до синтезу 3,5-дизаміщених Δ^1 -піролінів, як відомо, є відновна циклізація γ -нітрокетонів, отриманих конденсацією нітрометану з халконами [346-349].

Експериментом встановлено, що для утворення 3-імідазолізаміщених 4-нітробутанів **3.76 а-и** з виходами 63-85% необхідною є взаємодія сполук **3.73 б-е і, й, к, м, о, п, р** із 5-кратним надлишком нітрометану і натрій гідроксиду в розчині диметилформаміду при кімнатній температурі (табл. 3.51). В ІЧ спектрах продуктів конденсації (табл. 3.52) смуги поглинання карбонільної групи зміщені в область 1715-1720 cm^{-1} порівняно з відповідними пропенонами. Сигнали протонів α - і γ -метиленових груп в спектрах ЯМР ^1H проявляються в діапазонах 3.47-3.53 і 3.73-3.79 м.ч. у вигляді дублета дублетів АВ частини спінової системи АВХ. Присутність у складі досліджуваних сполук 4-нітробутанонового фрагмента підтверджується даними спектрів ЯМР ^{13}C , що містять сигнали атомів карбону при 28 м.ч. (CH), 38 м.ч. [$\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$], 76 м.ч. (CH_2NO_2) і 195-196 м.ч. (C=O).

Основними методами трансформації 4-нітро-1,3-діарилбутан-1-онів до відповідних 3,5-діарил- Δ^1 -піролінів є гідрування над Ni [349] або Pd / C [347], відновлення цинком в хлоридній [319] і оцтовій [317, 318] кислотах або за наявності амоній хлориду [346]. З'ясовано, що використання 6-кратного

надлишку цинкового пилю в оцтовій кислоті є досить зручним методом циклізації 1-арил-3-імідазоліл-4-нітробутанонів **3.76 а-и** і дозволяє отримувати цільові продукти **3.77 а-д** вже за кімнатної температури з виходами 53-61% [355].



3.76, 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);
3.77, 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 3.51

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 **3.76 а-и**

Сполука	Вихід, %	Т.топл., °С	[M+1] ⁺	Знайдено, %			Формула	Вираховано, %		
				С	Н	N		С	Н	N
3.76 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
3.76 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
3.76 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
3.76 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
3.76 д	76	127-129	418	57.44	4.15	10.22	C ₂₀ H ₁₇ ClFN ₃ O ₄	57.49	4.10	10.06
3.76 е	68	110-111	405	56.40	3.72	10.49	C ₁₉ H ₁₅ Cl ₂ N ₃ O ₃	56.45	3.74	10.39
3.76 є	71	98-100	388	58.75	3.94	10.86	C ₁₉ H ₁₅ ClFN ₃ O ₃	58.85	3.90	10.84
3.76 ж	63	121-122	406	56.28	3.52	10.30	C ₁₉ H ₁₄ ClF ₂ N ₃ O ₃	56.24	3.48	10.36
3.76 з	64	120-121	439	52.12	3.26	9.54	C ₁₉ H ₁₄ Cl ₃ N ₃ O ₃	52.02	3.22	9.58
3.76 и	69	100-101	453	53.16	3.59	9.26	C ₂₀ H ₁₆ Cl ₃ N ₃ O ₃	53.06	3.56	9.28

Склад та структура сполук **3.77 а-д** підтверджені спектральним аналізом. У спектрах ЯМР ^1H , на відміну від сполук **3.76 а-д**, сигнали протонів піролінового циклу менш структуровані і візуалізуються у вигляді мультиплетів. У спектрах ЯМР ^{13}C піролінове ядро ідентифікується синглетами атомів C^3 при 30-31 м.ч., C^4 при 40-41 м.ч., C^2 при 66 м.ч. та C^5 при 169-171 м.ч.

Таблиця 3.52

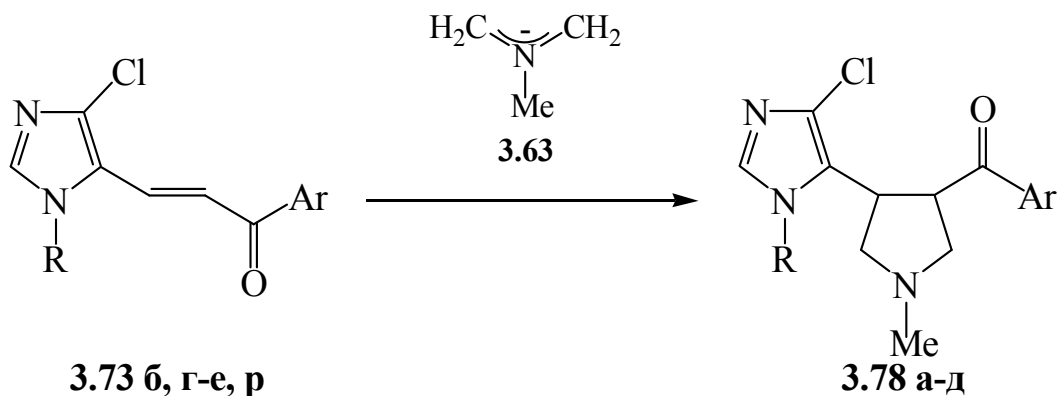
ІЧ, ЯМР ^1H та ^{13}C спектри3-(1-арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)-1-арил-4-нітробутан-1-онів **3.76 а-д**

Сполука	ІЧ спектр, KBr, ν , $\text{C}=\text{O}$ cm^{-1}	Спектри ЯМР ^1H та ^{13}C , DMSO-d_6 , δ , м.ч. (J , Гц)
3.76 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 ($\text{C}=\text{O}$).
3.76 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 ($\text{C}=\text{O}$).
3.76 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 ($\text{C}_{\text{Ar-F}}$, $^2J_{\text{C-F}}$ 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 ($\text{C}_{\text{Ar-F}}$, $^3J_{\text{C-F}}$ 10.0 Гц), 165.19 д ($\text{C}_{\text{Ar-F}}$, $^1J_{\text{C-F}}$ 250.8 Гц), 195.36 ($\text{C}=\text{O}$).
3.76 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_3O), 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_3O), 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 ($\text{C}=\text{O}$).

Продовження таблиці 3.51

3.76 д	1720	¹ H: 3.50 дд (1H, CH, ¹ J 18.2Гц, ² J 7.2Гц), 3.73 дд (1H, CH, ¹ J 18.2Гц, ² J 7.2Гц), 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} , ² J _{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} , ³ J _{C-F} 8.4Гц), 159.75 (C _{Ar}), 165.16 д (C _{Ar-F} , ¹ J _{C-F} 258.6 Гц), 195.37 (C=O).
3.76 е	1717	3.53 дд (1H, CH, ¹ J 17.8 Гц, ² J 6.8 Гц), 3.78 дд (1H, CH, ¹ J 17.8 Гц, ² J 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.}).
3.76 є	1715	3.53 дд (1H, CH, ¹ J 18.0 Гц, ² J 6.6 Гц), 3.79 дд (1H, CH, ¹ J 18.0 Гц, ² J 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.}).
3.76 ж	1716	3.48 дд (1H, CH, ¹ J 17.6 Гц, ² J 7.0 Гц), 3.68 дд (1H, CH, ¹ J 17.6 Гц, ² J 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.}).
3.76 з	1716	3.47 дд (1H, CH, ¹ J 17.6 Гц, ² J 6.4 Гц), 3.65 дд (1H, CH, ¹ J 17.6 Гц, ² J 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}).
3.76 и	1715	2.41 с (3H, CH ₃), 3.47 дд (1H, CH, ¹ J 17.8 Гц, ² J 6.8 Гц), 3.63 дд (1H, CH, ¹ J 17.8 Гц, ² J 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}).

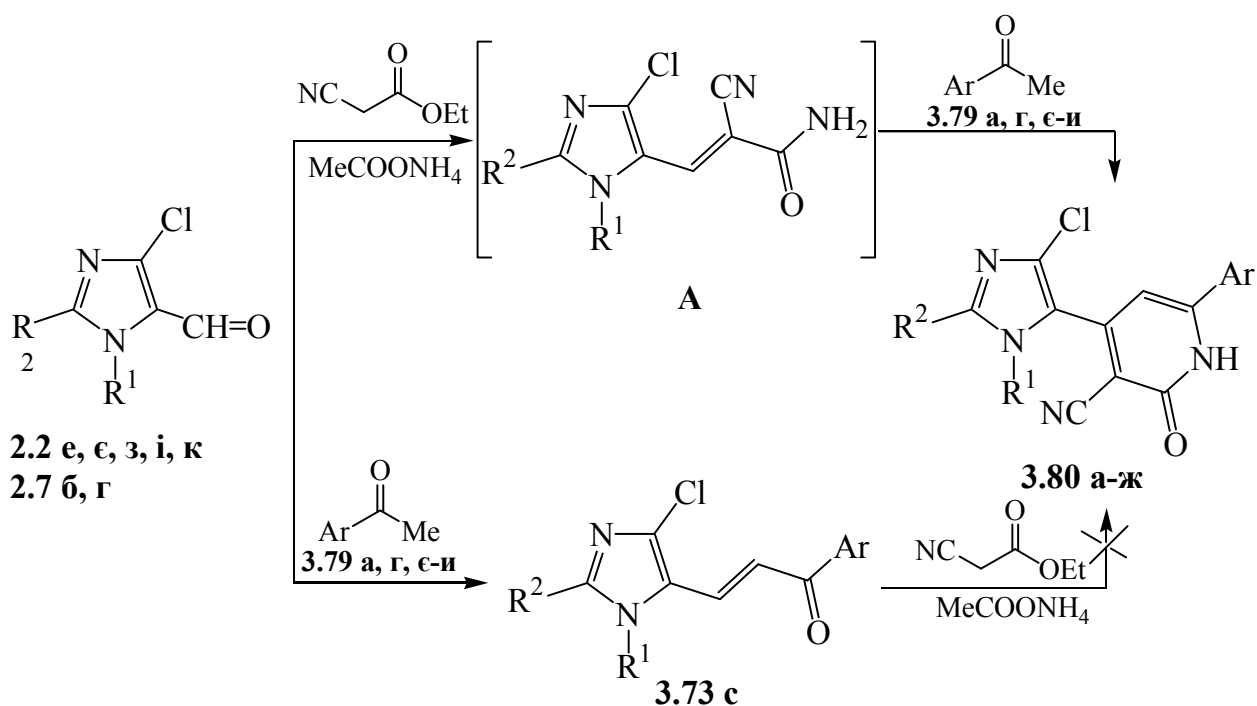
Важливим напрямком використання вінілкетонів для синтезу біологічно активних сполук, зокрема, функціональних піролідинів [356-359], є 1,3-диполярне циклоприєднання азометинілідів до халконів. Нами показано, що ароїлвінілімідазоли **3.73 б, г-е, р** реагують із найпростішим азометинілідом **3.63**, генерованим *in situ* з параформу та сарколізину у киплячому толуолі, з утворенням [4-(імідазол-5-іл)-3-піролідиніл]арилкетонів **3.78 а-д** із виходами 59-72 %. Структура синтезованих піролідинілімідазольних систем підтверджується ІЧ спектрами, в яких карбонільна група ароїльного фрагмента прописується в інтервалі 1685-1690 см⁻¹, а також спектрами ЯМР ¹H у яких сигнали піролідинового циклу прописуються в діапазоні 2.38-3.74 м.ч.



3.78, 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)

До ще одного важливого типу сполук, у синтезі яких використовуються заміщені пропенони належать 3-ціано-2-піридоні. Їх отримання зазвичай базується на трикомпонентній конденсації карбонільних сполук, етилціаноацетату та ацетату амонію або ж ціаноацетаміду [360-366]. При цьому, найбільша кількість публікацій присвячена дослідженню арилзаміщених представників цього типу гетероциклів. Їх 4-гетерильні аналоги обмежуються прикладами сполук із фурильним [367], тієнільним [363, 367], пірольним [368] та піразольним [369, 370] замісниками. Саме тому синтез 3-ціано-2-піридонів, гетерофункціоналізованих імідазольним циклом, видавався цілком обґрунтованим. У ролі карбонільної компоненти для їх одержання були використані 5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазоли **2.2 е, є, з, і к, 7 б, г**.

Встановлено, що їх конденсація із ацетофенонами **3.79 а, г, є-и** і етилціаноацетатом у співвідношенні 1:1.2:1.2 за наявності 10-кратного надлишку амоній ацетату в етанолі приводить до утворення 4-(4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)-2-оксо-1,2-дигідро-3-піридинкарбонітрилів **3.80 а-ж** з виходами 41-51% (табл. 3.53) [371].



3.79, Ar = Ph (a), 4-ClC₆H₄ (г), 4-MeC₆H₄ (е), 4-CF₃C₆H₄ (ж), 4-HOC₆H₄ (з), 4-CH₃OC₆H₄ (и);

3.80, R¹ = H, R = 4-ClC₆H₄, Ar = Ph (a); 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 (е), 4-CH₃OC₆H₄ (ж).

Згідно із літературними даними [363, 364] перетворення подібного типу можуть реалізуватися через утворення продуктів конденсації карбонільної компоненти із однією з СН кислот, з наступним приєднанням іншої метиленактивної компоненти та подальшої циклізації в присутності ацетату амонію. Проведений нами моніторинг перебігу цієї реакції з використанням методу хроматомас-спектрометрії виявив, що після 8 год нагрівання у реакційній суміші разом з вихідними реагентами і продуктом реакції **3.80 a** є також халкон **3.73 c**, вміст якого становив 23%. Цей результат дає підстави стверджувати, що формування піридонового циклу, ймовірно, здійснюється через стадію проміжного акриламиду **A**, з подальшою взаємодією останніх з ацетофенонами **3.79 a, г, е-и** і внутрішньомолекулярною циклоконденсацією до цільових сполук **3.80 a-ж**.

Таблиця 3.53

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 **3.80 а-ж**

Сполука	Вихід, %	Т.топл., °С	[M+1] ⁺	Знайдено, %			Формула	Вирахувано, %		
				С	Н	N		С	Н	N
3.80 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
3.80 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
3.80 в	41	>270	403	65.36	3.84	14.07	C ₂₂ H ₁₅ ClN ₄ O ₂	65.60	3.75	13.91
3.80 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
3.80 д	43	254-256	437	71.71	4.06	12.61	C ₂₆ H ₁₇ ClN ₄ O	71.48	3.92	12.82
3.80 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
3.80 є	42	257-259	426	59.14	2.83	12.92	C ₂₁ H ₁₁ Cl ₂ FN ₄ O	59.31	2.61	13.17
3.80 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

Утворення поліфункціонального піридинового циклу сполук **3.80** підтверджено спектральними даними (табл. 3.54), зокрема, ІЧ спектрами, у яких спостерігаються смуги поглинання груп C=O (1646-1655 см⁻¹), C≡N (2225-2234 см⁻¹) та N–H (3386-3395 см⁻¹). У спектрах ЯМР ¹H наявні синглети протонів H⁵ при 6.40-6.66 м.ч. та N–H при 12.53-13.07 м.ч. Спектри ЯМР ¹³C містять сигнали циклічної піридинової 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.).

ІЧ, ЯМР ^1H спектри 4-(1-арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)-2-оксо-6-арил-1,2-дигідро-3-піридинкарбонітрилів **3.80 а-ж**

Сполука	ІЧ спектр, KBr, ν , cm^{-1}			Спектри ЯМР ^1H та ^{13}C , ДМСО- d_6 , δ , м.ч. (J , Гц)
	C=C	C \equiv N	NH	
3.80 а	1652	2229	3394	^1H : 6.57 с (1H, H 5 піридин), 7.42-7.63 м (9H $_{\text{аром.}}$), 8.33 с (H 2 імідазол), 12.98 с (1H, NH). ^{13}C : 90.88 (C 3 піридин), 115.26 (C \equiv 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).
3.80 б	1649	2233	3390	^1H : 2.06 с (3H, CH $_3$), 6.64 с (1H, H 5 піридин), 7.39-7.87 м (8H $_{\text{аром.}}$), 8.21 с (H 2 імідазол), 13.07 с (1H, NH). ^{13}C : 20.74, 122.68, 122.85, 123.47 (CF $_3$, $J_{\text{C-F}}$ 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 \equiv 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).
3.80 в	1655	2230	3393	^1H : 2.31 с (3H, CH $_3$), 6.43 с (1H, H 5 піридин), 6.82 д (2H $_{\text{аром.}}$, J 7.8 Гц), 7.10-7.49 м (7H $_{\text{аром.}}$), 8.23 с (1H, H 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 \equiv 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).
3.80 г	1651	2227	3395	^1H : 2.35 с (3H, CH $_3$), 6.66 с (1H, H 5 піридин), 7.23-7.28 м (4H $_{\text{аром.}}$), 7.55-7.65 м (4H $_{\text{аром.}}$), 8.27 с (1H, H 2 імідазол), 13.03 с (1H, NH). ^{13}C : 91.25 (C 3 піридин), 115.13 (C \equiv 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).

Продовження таблиці 3.54

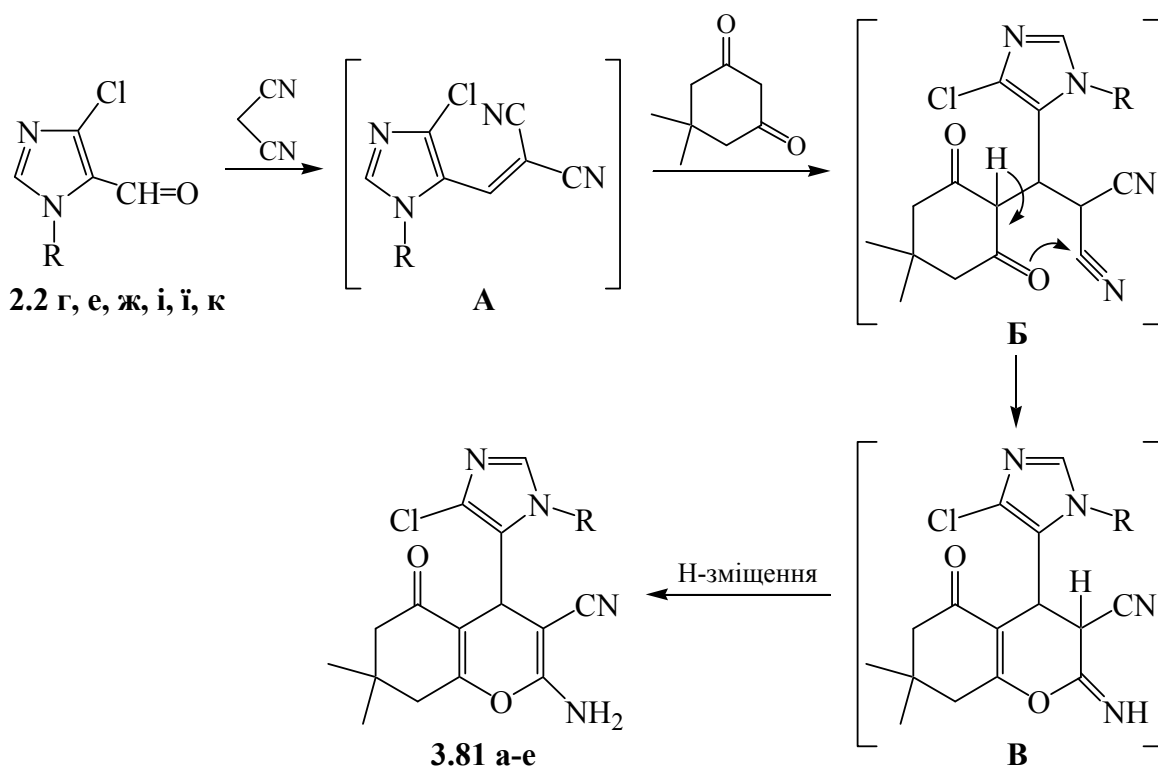
3.80 д	1646	2234	3390	¹ H: 2.21 с (3H, CH ₃), 6.40 с (1H, H ⁵ піридин), 7.19-8.09 м (11H _{аром.}), 8.28 с (1H, H ² імідазол), 12.53 с (1H, NH). ¹³ C: 92.44 (C ³ піридин), 115.41 (C≡N), 115.53 (C ⁵ піридин), 120.83, 124.19, 125.32, 126.59, 126.97, 127.21, 128.63, 129.31, 129.50, 131.88, 132.04, 133.42, 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).
3.80 е	1650	2225	3388	¹ H: 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).
3.80 є	1648	2229	3391	¹ H: 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 _{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).
3.80 ж	1653	2232	3386	¹ H: 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).

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

Похідні 4*H*-хроменів, завдяки вираженому синтетичному та біологічному потенціалу [372, 373], є важливими об'єктами органічної та медичної хімії. У деяких речовин природного походження виявлено фрагменти каркасу цього типу сполук [374, 375]. Перспективним також є використання окремих 4-заміщених 2-аміно-3-ціанохроменів для одержання ряду біоактивних конденсованих гетероциклічних систем [376-378]. Очевидно, що розширення спектру поліфункціональних похідних хромену за рахунок введення в їх структуру біофорних гетероциклічних фрагментів, зокрема 4-хлоро-5-імідазолу заслуговує на увагу. Саме тому нами була досліджена реакція 1-арил-5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів **2.2 г, е, ж, і, ї, к** із малононітрилом і димедоном та проведено скринінг деяких видів біологічної активності властивості синтезованих сполук (див. розд. 5).

Нагрівання еквімолярних кількостей альдегідів **2** із вказаними вище сполуками за наявності каталітичних кількостей натрій ацетату впродовж 10-ти годин в етанолі дозволило отримати 2-аміно-4-(4-хлоро-5-імідазоліл)-4*H*-хромен-3-карбонітрили **3.81 а-е** із виходами 73-94% [379]. На відміну від попередніх перетворень, вплив просторових параметрів альдегідів **2.2 г, е, ж, і, ї, к** практично не позначається на селективності цієї реакції. Найбільш ймовірним шляхом її перебігу є утворення диціанетенільних продуктів Кньовенагеля **А**, які, реагуючи із димедоном за Міхаелем, перетворюються в інтермедіати **Б**, з наступною циклізацією у цільові сполуки **3.81 а-е** за рахунок прототропного зміщення в інтермедіаті **В** [380, 381].

Будова синтезованих сполук (табл. 3.55, 3.56) строго доведена результатами спектрального аналізу. В їх ІЧ спектрах присутні сильноінтенсивні смуги аміно- (3327-3331 та 3381-3391 см^{-1}), нітрильної (2189-2195 см^{-1}), карбонільної (1683-1687 см^{-1}) та алкенільної (1647-1651 см^{-1}) груп.



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

В спектрах ЯМР ¹H сполук **3.81 а, б, г, д** окрім синглетів протонів аміногрупи при 7.04-7.17 м.ч. та протонів Н⁴ при 4.14-4.22 м.ч. чітко прописуються дублети діастереотопних метиленових протонів положення 6 хроменового циклу при 2.09-2.12 м.ч. та 2.16-2.23 м.ч. відповідно, а також мультиплети метиленових протонів положенні 8 при 2.29-2.52 м.ч. В той же час для сполук **3.81 в, е**, які містять 2-метилфенільний та 2-нафтильний замісники, внаслідок ефекту атропоізомерії і появи осі хіральності спостерігається ускладнення спектральної картини. Зокрема, протони метиленових і метильних груп хроменового циклу сполуки **3.81 в** прописуються мультиплетами. Для сполуки **3.81 е** спостерігається мультиплетна структура всіх без винятку груп протонів.

Структура утвореного піранового ядра підтверджується спектрами ЯМР ¹³C, із характерними сигналами 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 3.55

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 **3.81 а-е**

Сполука	Вихід, %	Т.топл., °С	[M+1] ⁺	Знайдено, %			Формула	Вирахувано, %		
				С	Н	N		С	Н	N
3.81 а	73	259-261	395	64.15	4.71	13.95	C ₂₁ H ₁₉ ClN ₄ O ₂	63.88	4.85	14.19
3.81 б	88	274-276	413	61.34	4.50	13.42	C ₂₁ H ₁₈ ClFN ₄ O ₂	61.10	4.39	13.57
3.81 в	73	230-232	409	64.81	5.07	13.79	C ₂₂ H ₂₁ ClN ₄ O ₂	64.62	5.18	13.70
3.81 г	79	277-279	409	64.47	5.03	13.86	C ₂₂ H ₂₁ ClN ₄ O ₂	64.62	5.18	13.70
3.81 д	91	270-272	425	61.93	4.83	13.35	C ₂₂ H ₂₁ ClN ₄ O ₃	62.19	4.98	13.19
3.81 е	94	191-193	445	67.25	4.93	12.74	C ₂₅ H ₂₁ ClN ₄ O ₂	67.49	4.76	12.59

Таблиця 3.56

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 **3.81 а-е**

Сполука	ІЧ спектр, КВг, ν, см ⁻¹				Спектри ЯМР ¹ H та ¹³ C, ДМСО-d ₆ , δ, м.ч. (J, Гц)
	C=C	C=O	C≡N	NH ₂	
3.81 а	1650	1686	2194	3329, 3387	¹ H: 1.01 с (6H, 2CH ₃), 2.09 д (1H, J 16.0), 2.16 д (1H, J 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}).
3.81 б	1651	1685	2191	3330, 3386	¹ H: 1.01 с (6H, 2CH ₃), 2.12 д (1H, J 15.6), 2.23 д (1H, J 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}).

Продовження таблиці 3.56

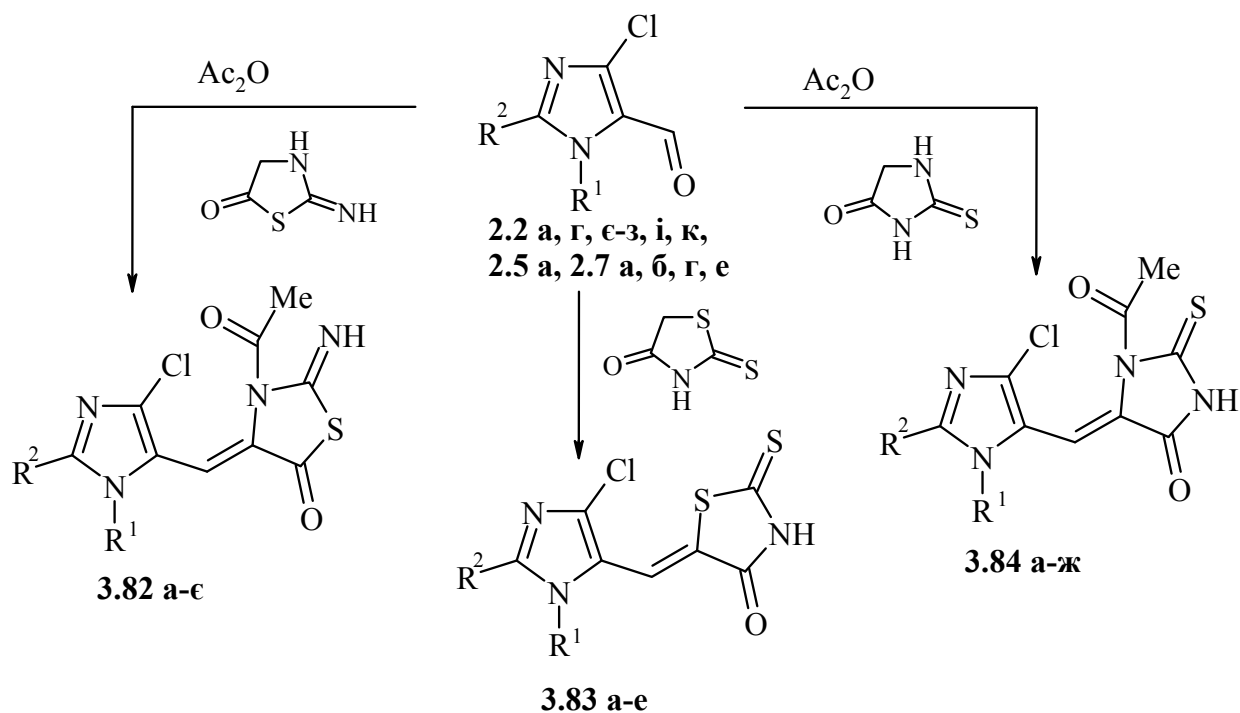
3.81 в	1648	1683	2190	3327, 3381	^1H : 0.94 с, 0.98 с, 1.00 с (6H, 2CH ₃), 2.03-2.26 м (7H, CH ₃ +2CH ₂), 4.22 с (1H, H ⁴ _{піран}), 7.04 с (2H, NH ₂), 7.27-7.48 м (4H _{аром.}), 7.64 с (1H, H ² _{імідазол}). ^{13}C : 17.35, 24.94 (CH ₃), 25.11, 25.32 (C ⁴ _{хромен}), 27.71 (C ⁷ _{хромен}), 31.67, 31.77 (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}).
3.81 г	1651	1687	2195	3331, 3392	^1H : 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}).
3.81 д	1650	1685	2193	3328, 3391	^1H : 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}).
3.81 е	1647	1683	2189	3330, 3385	^1H : 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}).

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

Аналіз літературних джерел свідчить про значне зростання в останні десятиліття масиву публікацій, присвячених дослідженню біологічної активності гібридних бігетероциклічних систем із тіазолідоновим або імідазолідоновим фрагментами. Такі структури заслуговують на особливу увагу завдяки широкому спектру їх біологічної активності [382]; серед них виявлено речовини з протидіабетичною [383], протипухлинною [384], протимікробною [385], кардіотонічною [386], протизапальною [387] та антиоксидантною дією [388]. Одним із зручних методів синтезу таких об'єктів є конденсація гетерилкарбонільних сполук, із метиленактивною групою тіазолідонового або імідазолідонового циклу [383, 385, 386]. Зважаючи на наявність в положенні 5 імідазолів **2.2**, **2.5** та **2.7** альдегідної групи, цей шлях є найбільш ефективним для отримання нових похідних імідазолу, функціоналізованих тіазолідоною та імідазолідоною платформами.

Встановлено, що при 2 год нагріванні 5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів **2.2 а, г, з**, **2.5 а**, **2.7 а, г** з роданіном в етанолі з додаванням каталітичних добавок піперидину утворюються 5-[(4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)метилен]-2-тіоксо-1,3-тіазолідин-4-они **3.83 а-е** (табл. 3.59, 3.60) з виходами 75-81%.

В силу нижчої СН-кислотності 2-тіоксоімідазолідин-4-ону та 2-імінотіазолідин-5-ону, їх конденсація із 5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолами **2.2 г, є-з, і, к**, **2.7 а, б, г, е** з утворенням сполук **3.82 а-є** та **3.84 а-ж** можлива лише в більш жорстких умовах – при кип'ятінні в оцтовому ангідриді за наявності натрій ацетату як основи (табл. 3.57).



3.82, $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{H}$ (а), $\text{R}^1 = 3\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{H}$ (б), $\text{R}^1 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{H}$ (в); $\text{R}^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{H}$ (г), $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{Cl}$ (д); $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{Cl}$ (е); $\text{R}^1 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{Cl}$ (є). **3.83**, $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{H}$ (а); $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{H}$ (б); $\text{R}^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{H}$ (в), $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{Cl}$ (г); $\text{R}^1 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{Cl}$ (д), $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = 3\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ (е) **3.84** $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{H}$ (а), $\text{R}^1 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{H}$ (б), $\text{R}^1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{H}$ (в), $\text{R}^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{H}$ (г), $\text{R}^1 = 1\text{-нафтил}$, $\text{R}^2 = \text{H}$ (д), $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{Cl}$ (е), $\text{R}^1 = 4\text{-FC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{Cl}$ (є); $\text{R}^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $\text{R}^2 = \text{Cl}$ (ж).

Аналіз спектрів ЯМР ^1H спектрів сполук **3.82 a-ε** та **3.84 a-ж** (табл. 3.58) засвідчив, що окрім очікуваних сигналів ароматичних замісників в імідазольному циклі та метинових протонів в діапазоні 7.01-7.30 м.ч., наявні сигнали ацетильної групи, які прописуються в інтервалі 2.18-2.22 м.ч. Цей факт узгоджується із отриманими раніше результатами досліджень [389, 390], згідно з якими в зазначених умовах поряд із конденсацією відбувається ацилювання ендочікличного атома нітрогену тiazолідинового та імідазолідинового циклу.

Таблиця 3.57

Виходи, температури топлення, мас-спектри та результати елементного аналізу 3-ацетил-4-[(1-алкіл(арил)-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)метилен]-2-іміно-1,3-тіазолідин-5-онів **3.82 а-є** та 1-ацетил-5-[(1-алкіл(арил)-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)метилен]-2-тіоксоімідазолідин-4-онів **3.84 а-ж**

Сполука	Вихід, %	Т.топл., °С	[M+1] ⁺	Знайдено, %			Формула	Вираховано, %		
				С	Н	N		С	Н	N
3.82 а	80	>250	347	52.22	3.11	16.02	C ₁₅ H ₁₁ ClN ₄ O ₂ S	51.95	3.20	16.16
3.82 б	78	>250	361	53.50	3.54	15.67	C ₁₆ H ₁₃ ClN ₄ O ₂ S	53.26	3.63	15.53
3.82 в	78	>250	365	49.14	2.64	15.15	C ₁₅ H ₁₀ ClFN ₄ O ₂ S	49.39	2.76	15.36
3.82 г	75	>250	382	47.52	2.75	14.48	C ₁₅ H ₁₀ Cl ₂ N ₄ O ₂ S	47.26	2.64	14.70
3.82 д	70	>250	320	37.48	2.65	17.33	C ₁₀ H ₈ Cl ₂ N ₄ O ₂ S	37.63	2.53	17.55
3.82 е	81	>250	382	47.43	2.53	14.55	C ₁₅ H ₁₀ Cl ₂ N ₄ O ₂ S	47.26	2.64	14.70
3.82 є	76	>250	400	45.33	2.35	14.17	C ₁₅ H ₉ Cl ₂ FN ₄ O ₂ S	45.13	2.27	14.03
3.84 а	81	>250	347	51.78	3.12	15.98	C ₁₅ H ₁₁ ClN ₄ O ₂ S	51.95	3.20	16.16
3.84 б	75	>250	365	49.18	2.85	15.20	C ₁₅ H ₁₀ ClFN ₄ O ₂ S	49.39	2.76	15.36
3.84 в	74	>250	382	47.00	2.76	14.52	C ₁₅ H ₁₀ Cl ₂ N ₄ O ₂ S	47.26	2.64	14.70
3.84 г	76	>250	361	53.42	3.74	15.70	C ₁₆ H ₁₃ ClN ₄ O ₂ S	53.26	3.63	15.53
3.84 д	77	>250	397	57.76	3.42	14.30	C ₁₉ H ₁₃ ClN ₄ O ₂ S	57.50	3.30	14.12
3.84 е	79	>250	382	47.00	2.54	14.52	C ₁₅ H ₁₀ Cl ₂ N ₄ O ₂ S	47.26	2.64	14.70
3.84 є	78	>250	400	45.37	2.38	13.87	C ₁₅ H ₉ Cl ₂ FN ₄ O ₂ S	45.13	2.27	14.03
3.84 ж	72	>250	396	48.82	3.00	14.01	C ₁₆ H ₁₂ Cl ₂ N ₄ O ₂ S	48.62	3.06	14.17

ІЧ та ЯМР ^1H спектри

3-ацетил-4-[(1-алкіл(арил)-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)метилен]-2-іміно-1,3-тіазолідин-5-онів **3.82 а-є** та 1-ацетил-5-[(1-алкіл(арил)-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)метилен]-2-тіоксоімідазолідин-4-онів **3.84 а-ж**

Сполука	ІЧ спектр, КВr, ν , cm^{-1} C=O	Спектри ЯМР ^1H ДМСО- d_6 , δ , м.ч. (<i>J</i> , Гц)
3.82 а	3270-3330	2.21 с (3H, CH ₃), 7.29 с (1H, CH=), 7.51-7.63 м (5H _{аром.}), 8.25 с (1H, H ² _{імідазол}), 12.85 с (1H, NH).
3.82 б	3375	2.21 с (3H, CH ₃), 2.39 с (3H, CH ₃), 7.29-7.47 м (5H, 4H _{аром.} +CH=), 8.22 с (1H, H ² _{імідазол}), 12.89 с (1H, NH).
3.82 в	3360	2.21 с (3H, CH ₃), 7.29 с (1H, CH=), 7.43-7.63 м (4H _{аром.}), 8.23 с (1H, H ² _{імідазол}), 12.86 с (1H, NH).
3.82 г	3360	2.22 с (3H, CH ₃), 7.28 с (1H, CH=), 7.56 д (2H _{аром.} , <i>J</i> 8.0 Гц), 7.67 д (2H _{аром.} , <i>J</i> 8.0 Гц), 8.26 с (1H, H ² _{імідазол}), 12.70 с (1H, NH).
3.82 д	3370	2.24 с (3H, CH ₃), 3.64 с (3H, CH ₃ N), 7.54 с (1H, CH=), 12.93 с (1H, NH).
3.82 е	3370	2.22 с (3H, CH ₃), 7.02 с (1H, CH=), 7.58-7.64 м (5H _{аром.}), 12.89 с (1H, NH).
3.82 є	3370	2.22 с (3H, CH ₃), 7.01 с (1H, CH=), 7.47-7.71 м (4H _{аром.}), 12.89 с (1H, NH).
3.84 а	3270-3330	2.21 с (3H, CH ₃), 7.29 с (1H, CH=), 7.52-7.60 м (5H _{аром.}), 8.25 с (1H, H ² _{імідазол}), 12.82 ш.с (1H, NH).
3.84 б	3375	2.20 с (3H, CH ₃), 7.29 с (1H, CH=), 7.45-7.61 м (4H _{аром.}), 8.23 с (1H, H ² _{імідазол}), 12.85 ш.с (1H, NH).
3.84 в	3360	2.20 с (3H, CH ₃), 7.30 с (1H, CH=), 7.56 д (2H _{аром.} , <i>J</i> 7.8 Гц), 7.64 д (2H _{аром.} , <i>J</i> 7.8 Гц), 8.12 с (1H, H ² _{імідазол}), 12.81 ш.с (1H, NH).
3.84 г	3360	2.21 с (3H, CH ₃), 2.41 с (3H, CH ₃), 7.26 с (1H, CH=), 7.40 д (4H _{аром.}), 8.21 с (1H, H ² _{імідазол}), 12.77 ш.с (1H, NH).
3.84 д	3370	2.18 с (3H, CH ₃), 7.04 с (1H, CH=), 7.25 д (1H _{аром.} , <i>J</i> 8.8 Гц), 7.53-7.82 м (4H _{аром.}), 8.13 д (1H _{аром.} , <i>J</i> 8.0 Гц), 8.23 д (1H _{аром.} , <i>J</i> 8.4 Гц), 8.33 с (1H, H ² _{імідазол}), 12.73 ш.с (1H, NH).
3.84 е	3370	2.23 с (3H, CH ₃), 7.04 с (1H, CH=), 7.55-7.64 м (5H _{аром.}), 12.74 ш.с (1H, NH).
3.84 є	3270-3330	2.22 с (3H, CH ₃), 7.05 с (1H, CH=), 7.47-7.70 м (4H _{аром.}), 12.83 ш.с (1H, NH).
3.84 ж	3270-3330	2.23 с (3H, CH ₃), 2.44 с (3H, CH ₃), 7.06 с (1H, CH=), 7.42 с (4H _{аром.}), 12.66 ш.с (1H, NH).

Таблиця 3.59

Виходи, температури топлення, результати елементного аналізу та мас-спектри 5-[(1-алкіл(арил)-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)метилен]-2-тіоксо-1,3-тіазолідин-4-онів **3.83 а-е**

Сполука	Вихід, %	Т.топл., °С	[M+1] ⁺	Знайдено, %			Формула	Вирахувано, %		
				С	Н	N		С	Н	N
3.83 а	80	>250	347	52.22	3.11	16.02	C ₁₅ H ₁₁ ClN ₄ O ₂ S	51.95	3.20	16.16
3.83 б	78	>250	361	53.50	3.54	15.67	C ₁₆ H ₁₃ ClN ₄ O ₂ S	53.26	3.63	15.53
3.83 в	78	>250	365	49.14	2.64	15.15	C ₁₅ H ₁₀ ClFN ₄ O ₂ S	49.39	2.76	15.36
3.83 г	75	>250	382	47.52	2.75	14.48	C ₁₅ H ₁₀ Cl ₂ N ₄ O ₂ S	47.26	2.64	14.70
3.83 д	70	>250	320	37.48	2.65	17.33	C ₁₀ H ₈ Cl ₂ N ₄ O ₂ S	37.63	2.53	17.55
3.83 е	81	>250	382	47.43	2.53	14.55	C ₁₅ H ₁₀ Cl ₂ N ₄ O ₂ S	47.26	2.64	14.70

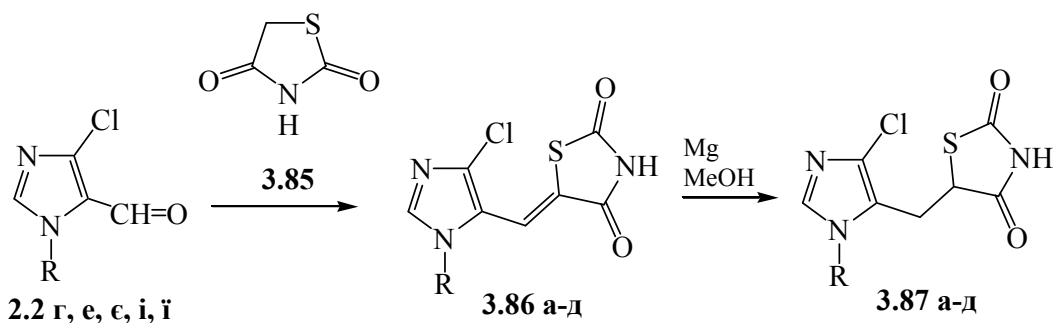
Таблиця 3.60

ІЧ та ЯМР ¹H спектри

3-ацетил-4-[(1-алкіл(арил)-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)метилен]-2-іміно-1,3-тіазолідин-5-онів **3.83 а-е**

Сполука	ІЧ спектр, КВг, ν, см ⁻¹ C=O	Спектри ЯМР ¹ H ДМСО-d ₆ , δ, м.ч. (J, Гц)
3.83 а	3270-3330	3.72 с (3H, CH ₃ N), 7.42 с (1H, CH=), 7.96 с (1H, H ² _{імідазол}), 13.79 ш.с (1H, NH).
3.83 б	3375	7.14 с (1H, CH=), 7.55-7.61 м (5H _{аром.}), 8.23 с (1H, H ² _{імідазол}), 13.52 ш.с (1H, NH).
3.83 в	3360	7.10 с (1H, CH=), 7.55 д (2H _{аром.} , J 8.0 Гц), 7.69 д (2H _{аром.} , J 8.0 Гц), 8.28 с (1H, H ² _{імідазол}), 13.64 ш.с (1H, NH).
3.83 г	3360	3.65 с (3H, CH ₃ N), 7.38 с (1H, CH=), 13.86 ш.с (1H, NH).
3.83 д	3370	6.82 с (1H, CH=), 7.50-7.77 м (4H _{аром.}) 13.67 ш.с (1H, NH).
3.83 е	3370	3.77 с (3H, CH ₃ N), 7.37 с (1H, CH=), 7.84 т (1H _{аром.} , J 7.6 Гц), 8.36 д (1H _{аром.} , J 7.6 Гц), 8.48 с (1H _{аром.}), 13.74 ш.с (1H, NH).

Отримані результати по модифікації положення 5 4-хлоро-1*H*-імідазольного ядра азолідоновими фрагментами спонукали нас до розширення спектру гідрованих гібридних структур такого типу. Зокрема, для синтезу їх нових представників – 5-[(1-арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)метилен]-1,3-тіазолідин-2,4-діонів **3.86 а-д** нами розроблена препаративно доступна схема, яка полягає у конденсації 1-арил-5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів **2.2 г, е, є, і, ї** із 1,3-тіазолідин-4-оном **3.85**. Показано, що при 2 год нагріванні реагентів у середовищі киплячого толуолу за наявності каталітичної кількості ацетату піперидинію вихід цільових продуктів досягає 67-80 %. Їх гідровані аналоги 5-[(1-арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)метил]-1,3-тіазолідин-2,4-діони **3.87 а-д** отримані при подальшому відновленні екзоциклічного метиленового фрагмента магнієм у метанолі [391].



3.86, 3.87, R=Ph(а), 2-MeC₆H₄ (б), 3-MeC₆H₄ (в), 4-MeC₆H₄ (г), 4-MeOC₆H₄ (д).

Будова синтезованих гібридних імідазол-тіазолідинових структур підтверджена спектральними даними (табл. 3.61, 3.62), серед яких показовими є спектри ЯМР ¹H, із синглетами протонів HC= при 7.11-7.30 м.ч. (сполуки **3.86 а-д**), а також двома дублетами дублетів діастереотопних протонів метиленової групи в діапазонах 3.09-3.18 та 3.41-3.44 м.ч. та дублетом дублетів протонів Н⁵ тіазолідинового циклу в діапазоні 4.31-4.40 м.ч. (сполуки **3.87 а-д**). Спектри ЯМР ¹³C сполук **3.86 а-д** містять сигнали ядер атомів карбону групи HC= при 116 м.д., а сполук **3.87 а-д** - сигнали атомів вуглецю метиленового мостика при 25-26 м.ч., та атомів С⁵ тіазолідинового циклу при 50.м.ч.

Таблиця 3.61

Виходи, температури топлення, мас-спектри та результати елементного аналізу сполук **3.86 а-д** та 5-[(1-арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)метил]-1,3-тіазолідин-2,4-діонів **3.87 а-д**

Сполука	Вихід, %	Т.топл., °С	[M+] ⁺	Знайдено, %			Формула	Вирахувано, %		
				С	Н	N		С	Н	N
3.86 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
3.86 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
3.86 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
3.86 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
3.86 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
3.87 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
3.87 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
3.87 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
3.87 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
3.87 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

Таблиця 3.62

ІЧ, ЯМР ¹H та ¹³C спектри 5-[(1-арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)метил]-1,3-тіазолідин-2,4-діонів **3.86 а-д** та 5-[(1-арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)метил]-1,3-тіазолідин-2,4-діонів **3.88 а-д**

Сполука	ІЧ спектр, КВг, ν, см ⁻¹				Спектри ЯМР ¹ H та ¹³ C, ДМСО-d ₆ , δ, м.ч. (J, Гц)
	C=C	C=O	C=O	N-H	
3.86 а	1612	1711	1740	3476	¹ H: 7.30 с (1H, HC=), 7.52-7.61 м (5H _{аром.}), 8.24 с (1H, H ² _{імідазол}), 12.60 (NH). ¹³ C: 116.82 (HC=), 121.86 (C ⁵ _{тіазолідин}), 125.65 (C ⁵ _{імідазол}), 125.72, 129.28, 129.82, 134.86 (C _{аром.}), 131.43 (C ⁴ _{імідазол}), 140.08 (C ² _{імідазол}), 166.53 (C ⁴ _{тіазолідин}), 167.72 (C ² _{тіазолідин}).
3.86 б	1614	1713	1742	3470	¹ H: 2.04 с (3H, CH ₃), 7.11с (1H, HC=), 7.44-7.53 м (4H _{аром.}), 8.16 с (1H, H ² _{імідазол}), 12.58 с (1H, NH). ¹³ C: 16.33 (H ₃ C), 116.00 (HC=), 122.29 (C ⁵ _{тіазолідин}), 124.43 (C ⁵ _{імідазол}), 127.04, 128.28, 130.15, 131.39, 133.77, 135.33 (C _{аром.}), 131.59 (C ⁴ _{імідазол}), 140.53 (C ² _{імідазол}), 166.75 (C ⁴ _{тіазолідин}), 167.41 (C ² _{тіазолідин}).

Продовження таблиці 3.62

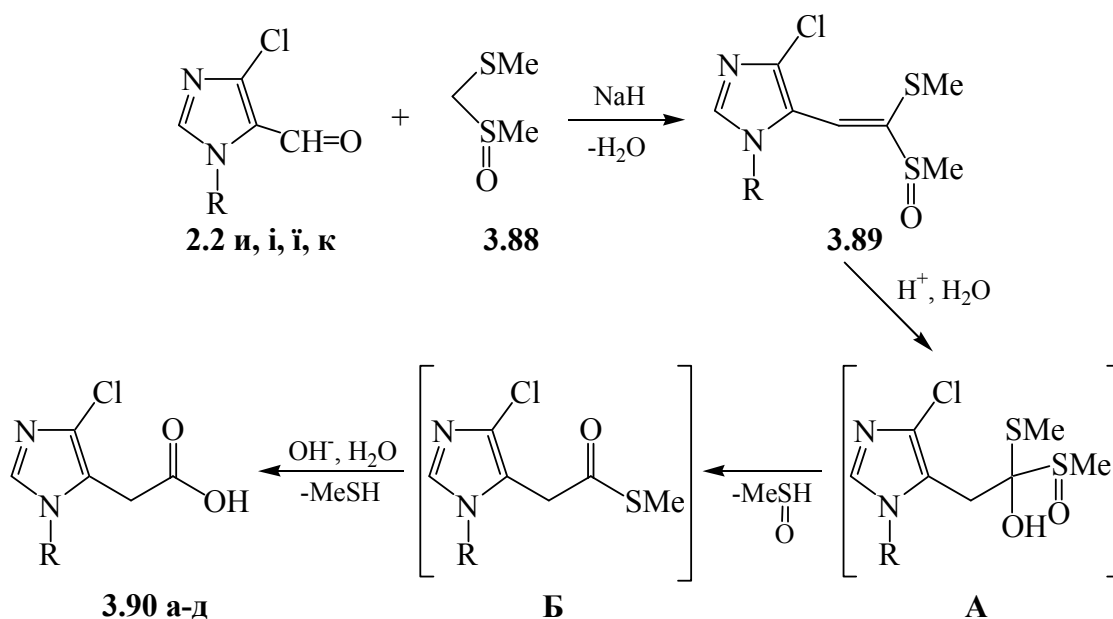
3.86 в	1614	1715	1744	3472	¹ H: 2.39с (3H, CH ₃), 7.29-7.49 м (5H, 4H _{аром.} +HC=), 8.18 с (1H, H ² _{імідазол}), 12.52 с (1H, NH). ¹³ C: 18.74 (H ₃ C), 116.27 (HC=), 122.73 (C ⁵ _{тіазолідин}), 124.17 (C ⁵ _{імідазол}), 126.88, 127.94, 129.86, 131.44, 133.52, 135.70 (C _{аром.}), 132.11 (C ⁴ _{імідазол}), 140.18 (C ² _{імідазол}), 166.32 (C ⁴ _{тіазолідин}), 167.48 (C ² _{тіазолідин}).
3.86 г	1611	1710	1742	3475	¹ H: 2.40 с (3H, CH ₃), 7.27 с (1H, HC=), 7.40 с (4H _{аром.}), 8.19 с (1H, H ² _{імідазол}), 12.58 (1H, NH). ¹³ C: 20.32 (H ₃ C), 116.90 (HC=), 121.85 (C ⁵ _{тіазолідин}), 125.44 (C ⁵ _{імідазол}), 125.52, 130.03, 132.29, 139.28 (C _{аром.}), 131.14 (C ⁴ _{імідазол}), 139.94 (C ² _{імідазол}), 166.66 (C ⁴ _{тіазолідин}), 167.42 (C ² _{тіазолідин}).
3.86 д	1614	1708	1745	3478	¹ H: 3.84 с (3H, CH ₃ O), 7.08 д (2H _{аром.} , J 8.8 Гц), 7.26 с (1H, HC=), 7.45 д (2H _{аром.} , J 8.8Гц), 8.17 с (1H, H ² _{імідазол}), 12.59с (1H, NH). ¹³ C: 55.36 (CH ₃ O), 114.62, 127.17, 127.52, 159.89 (C _{аром.}), 116.71 (HC=), 122.09 (C ⁵ _{тіазолідин}), 125.08 (C ⁵ _{імідазол}), 131.13 (C ⁴ _{імідазол}), 140.24 (C ² _{імідазол}), 166.72 (C ⁴ _{тіазолідин}), 167.46 (C ² _{тіазолідин}).
3.88 а		1703	1755	3470, 3482	¹ H: 3.18 дд (1H, ¹ J 16.0Гц, ² J 5.6Гц), 3.43 дд (1H, ¹ J 16.0 Гц, ² J 5.0Гц), 4.39 дд (1H, ¹ J 10.0 Гц, ² J 5.0Гц), 7.29-7.58м (5H _{аром.}), 7.86с (1H, H ² _{імідазол}), 12.09с (1H, NH). ¹³ C: 25.98 (H ₂ C), 50.45 (C ⁵ _{тіазолідин}), 126.02, 129.04, 129.59, 135.33 (C _{аром.}), 127.71 (C ⁵ _{імідазол}), 128.14 (C ⁴ _{імідаз}), 136.65 (C ² _{імідазол}), 174.67 (C ⁴ _{тіазолідин}), 171.20 (C ² _{тіазолідин}).
3.88 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 _{тіазолідин}), 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 _{тіазолідин}), 171.14 (C ² _{тіазолідин}).
3.88 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 _{тіазолідин}), 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 _{тіазолідин}), 171.16 (C ² _{тіазолідин}).
3.88 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 _{тіазолідин}), 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 _{тіазолідин}), 171.15 (C ² _{тіазолідин}).
3.88 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 _{тіазолідин}), 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 _{тіазолідин}), 170.64 (C ² _{тіазолідин}).

3.4.8. Синтез (4-хлоро-1*H*-імідазоліл-5-іл)оцтових кислот

Серед напрямків функціоналізації положення 5 імідазольного циклу за рахунок конденсації 5-формілімідазолів із метиленактивними сполуками, заслуговує на увагу одностадійний синтез імідазол-5-оцтових кислот. Ці сполуки є важливими структурними компонентами у молекулярному дизайні низки біоактивних систем. Їх модифікація дозволила отримати низку інгібіторів фарнезилпротеїнтрансферази [392, 393], рецепторів колоніє-стимулюючого фактора тирозинкіназ [394] та ензиму дегідратази [395]. Класичним підходом до одержання таких сполук є багатоетапне перетворення за схемою: альдегід→гідроксиметил→хлорметил→ціано-метилімідазоли з наступним лужним гідролізом останніх [395]. Нещодавно автори роботи [394] описали більш ефективний метод їх синтезу, який полягає у конденсації 5-формілімідазолів із (метилсульфініл)(метилтіо)-метаном з наступним кислотним гідролізом продуктів реакції. Слід зауважити, що вказаний реагент вже був опробований у однореакторних перетвореннях ряду ароматичних і гетероароматичних альдегідів у арил(гетарил)оцтові кислоти [161, 396] або їх естери [397, 398].

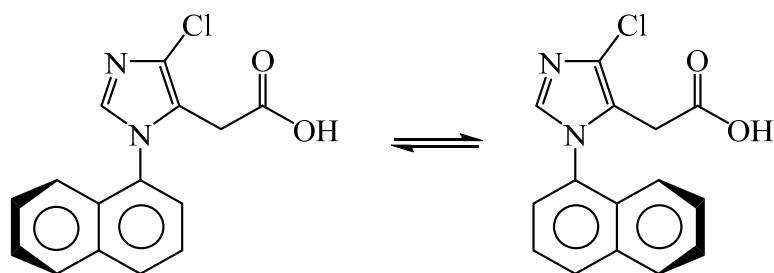
З урахуванням цього нами розроблено підхід до синтезу 4-хлоро-1*H*-імідазоловмісних сполук, який полягає у взаємодії 5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів **2.2 и, і, ї, к** із (метилсульфініл)(метилтіо)метаном **3.88** при нагріванні у ТГФ у присутності натрій гідриду, що приводить до утворення проміжних кетенацеталів **3.89** із виходами 50–60%. Обробка неочищеного продукту надлишком розчину хлоридної кислоти за кімнатної температури впродовж трьох діб дозволяє отримати цільові кислоти **3.90 а-д** з сумарними виходами 38–47% [399].

Зважаючи на роботи [400] найбільш вірогідною видається схема реакції, за якою гідроліз кетенацеталів **3.89** до цільових 5-імідазоліоцтових кислот **3.90 а-д** відбувається через проміжні продукти **А** та **Б**:



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

Будова сполук **3.90 а-д** підтверджена їх ІЧ, ЯМР ¹Н та ЯМР ¹³С спектрами. Зокрема, для сполук **3.90 а-г**, що містять просторово неутруднені арильні замісники у положенні 1 імідазольного циклу метиленова група прописується синглетом як у спектрах ЯМР ¹Н (3.52-3.60 м. ч.), так і ЯМР ¹³С (28.70-28.72 м. ч.). Натомість для кислоти **3.90 д** спектральна картина ускладнюється діастеротопним характером протонів метиленової групи, що проявляється у спектрах ЯМР ¹Н появою двох дублетів АВ системи при 3.43 і 3.20 м. ч. із КССВ 17.6 Гц. Причиною такої спектральної картини є атропоізомерія молекули, зумовлена загальмованим обертанням 1-нафтильного замісника:



Обмежене обертання в 1-арилзаміщених імідазолах **3.90 а-д** навколо зв'язку N–R було оцінено і з допомогою квантово-хімічного моделювання. Тип та розміри арильного замісника суттєво впливають на можливість утворення конформаційно мобільних або конформаційно стійких енантіомерів (атропоізомерів) вздовж відповідної хіральної осі.

Використання теорії функціонала для розрахунків густини (DFT) в узагальненому градієнтному наближенні B3LYP зі стандартним набором базисних функцій 6-31G(d) дозволило встановити, що для сполук **3.90 а-д** притаманна кручена конформація. Це, приводить до утворення двох енантіомерних форм, які взаємно перетворюються через перехідні стани, для яких імідазольний цикл та ароматична система перебувають, по суті, в одній площині. Для сполуки **3.90 д** розраховано два такі перехідні стани, із *син*- та *анти*-положенням нафтильного циклу по відношенню до карбоксиметиленової групи. Також здійснено розрахунок їх енергій обертання відносно енергії основного стану. Внаслідок стеричних переважень, які створює атом гідрогену в положенні 8 нафталінового ядра, перехідний стан із нафталіновим циклом у *син*-положенні до карбоксиметиленової групи має вищу енергію, ніж у випадку *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. 3.7 показано два основні та перехідний розраховані стани конформаційних енантіомерів.

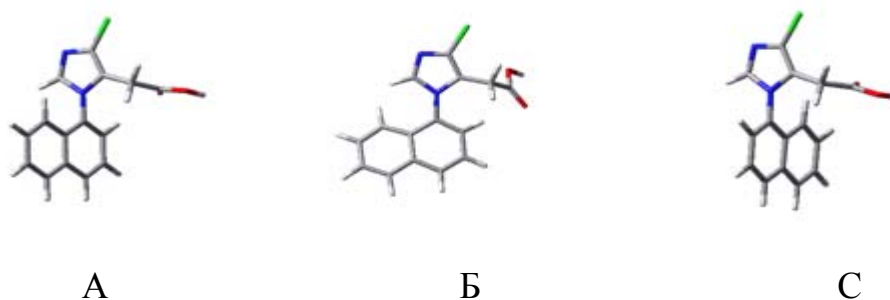


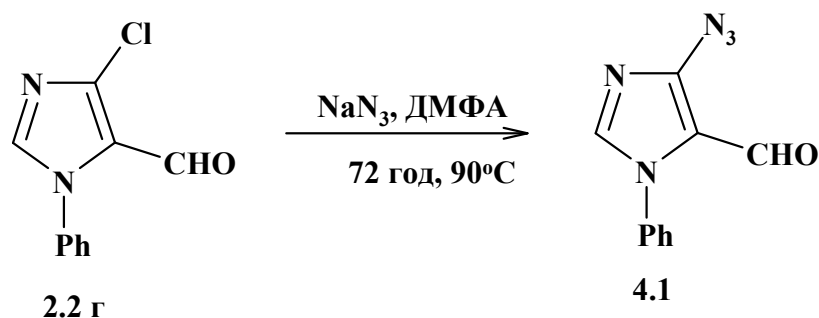
Рис. 3.7. Дві енантіомерні форми сполуки **3.90 д** (А, С) та найбільш імовірний перехідний стан (В)

Такі ж розрахунки виконано і для сполуки **3.90 в**, у якій *пара*-толільний замісник у положенні 1 імідазольного циклу не створює додаткових перешкод для обертання. Енергія обертання цієї сполуки становить 7.0 ккал/моль, що підтверджує відсутність стійких енантіомерних форм у звичайному діапазоні температур.

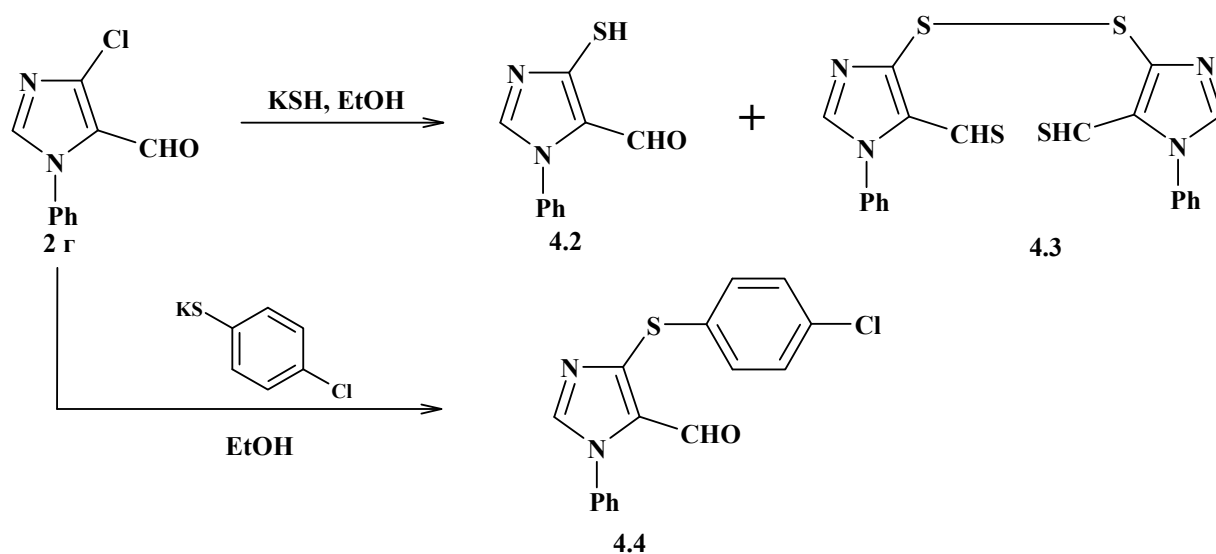
Розділ 4. 4-S-функціоналізовані 5-формілімідазоли та їх похідні

5-Карбофункціоналізовані імідазоловмісні структури із атомом галогену в положенні 4- гетероциклу є не тільки важливими сполуками з різноманітною фармакологічною активністю, зокрема противірусною [35, 49], гіпоглікемічною [50], антигіпертензивною [52-55], але й перспективними синтез-блоками для отримання низки конденсованих імідазоловмісних сполук [79-81, 90, 91]. Зважаючи на наявність у положенні 5 акцепторної формільної групи, нуклеофільне заміщення хлору на деякі функціональні замісники могло б відкрити підхід до синтезу нових типів гетероциклічних сполук.

У літературі описано декілька прикладів реакцій заміщення атома галогену для 1-N-SEM заміщених 4-галогено-5-формілімідазолів [84-88]. Разом з тим, як встановлено нами експериментально та підтверджено відповідними квантово-хімічними розрахунками (див. розділ 2) 5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазоли, що містять у положенні 1 арильний або алкільний замісник менш схильні до таких реакцій. Типові "жорсткі" та "м'які" нуклеофіли реагують з 5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолами неоднозначно. Зокрема, нагрівання 1-феніл-5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолу з натрій метилатом у метанолі приводить до деструкції імідазольної структури. При взаємодії з надлишком натрій азиду при нагріванні до 90°C у ДМФА впродовж 3-х діб зазначений альдегід зазнає тільки 40%-вої конверсії до 4-азидо-5-формілімідазолу **4.1**.



Більш ефективними нуклеофілами в такого роду перетвореннях виявилися тіолят-іони. Так, нами показано, що реакція 1-феніл-5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолу **2.2** г із гідросульфідом калію у 80%-вому водному етанолі приводить до 4-меркапто-5-формілімідазолів **4.2**, які однаке, в реакційних умовах внаслідок дії кисню повітря окиснюються до сульфідів **4.3**, що підтверджено результатами хромато-маспектрометрії. Більш стабільними виявилися сульфіди **4.4**, отримані реакцією 5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолу **2.2** г з 4-хлоротіофенолом.



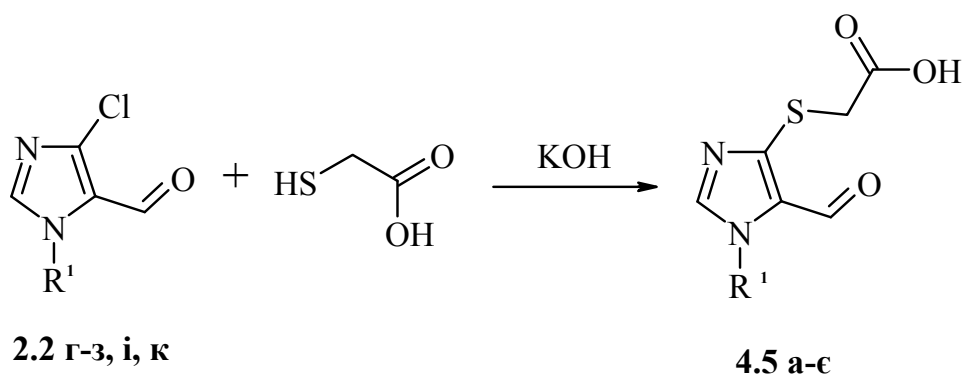
Така знахідка була використана для спрямованої функціоналізації положення 4 імідазольного ядра залишками тіоалканкарбонових кислот.

4.1. (5-Формілімідазол-4-іл)тіоцтові кислоти:

синтез та модифікація альдегідної групи

Одним із перспективних шляхів функціоналізації положення 4 імідазольного циклу є введення фрагмента тіогліколевої кислоти, 2-заміщені аналоги яких виявляють високу антиоксидантну дію [401, 402]. Розвиваючи цей напрямок, з метою отримання нових антиоксидантних засобів, що містять імідазольне ядро, нами синтезовані 5-формілімідазоли, функціоналізовані у положенні 4 фрагментами тіостанової та тіопропанової кислот.

Розроблена нами методика отримання таких сполук включає кип'ятіння 1-арил-5-форміл-4-хлор-1*H*-імідазолів **2.2 г-з, і, к** з тiogліколевою кислотою в етанолі впродовж 2 год, за наявності гідроксиду калію [403]. Цільові [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]оцтові кислоти **4.5 а-є** утворюються з виходами 60-72% [404]. Їх будова доведена ІЧ, ЯМР ^1H та ^{13}C спектрами а склад - елементним аналізом (табл. 4.1, 4.2). У спектрах ЯМР ^1H в інтервалі 3,97- 4,07 м.ч. спостерігаються синглети метиленових протонів тiооцтової кислоти, в діапазоні 9,40-9,71 м.д. - синглети протонів альдегідної групи.



4.5, $\text{R}^1 = \text{Ph}$ (а), $4\text{-FC}_6\text{H}_4$ (б), $4\text{-ClC}_6\text{H}_4$ (в), $2\text{-MeC}_6\text{H}_4$ (г), $3\text{-MeC}_6\text{H}_4$ (д), $4\text{-MeC}_6\text{H}_4$ (е), $1\text{-C}_{10}\text{H}_7$ (є)

Таблиця 4.1

Фізико-хімічні характеристики, мас-спектри та результати елементного аналізу [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот **4.5 а-є**

Сполука	Вихід, %	Т.топл., °C	$[\text{M}+1]^+$	Знайдено, %			Емпірична формула	Вирахувано, %		
				C	H	N		C	H	N
4.5 а	68	151-153	262	55,06	3,75	10,58	$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$	54,95	3,84	10,68
4.5 б	67	144-145	280	51,31	3,32	6,61	$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}$	51,43	3,24	6,78
4.5 в	72	148-150	296	48,76	3,02	9,58	$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$	48,57	3,06	9,44
4.5 г	60	156-158	276	56,31	4,29	10,01	$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$	56,51	4,38	10,14
4.5 д	64	138-140	276	56,61	4,43	10,33	$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$	56,51	4,38	10,14
4.5 е	70	112-114	276	56,44	4,44	9,96	$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$	56,51	4,38	10,14
4.5 є	71	178-180	312	61,32	3,78	8,80	$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$	61,53	3,87	8,97

Таблиця 4.2

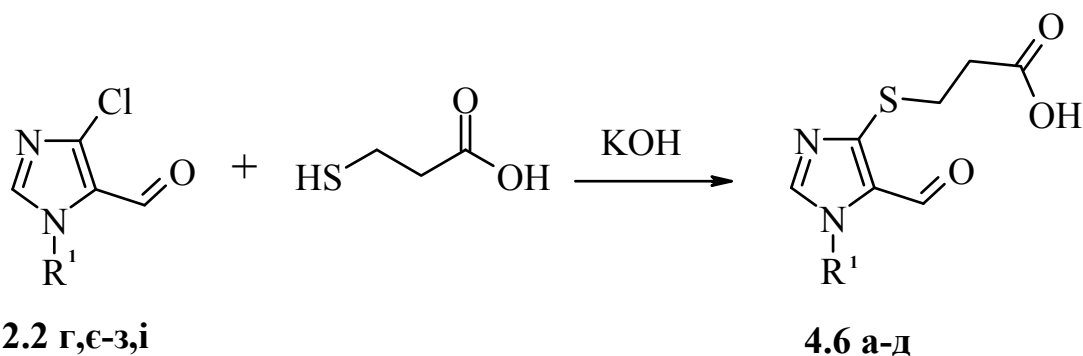
ІЧ-, ЯМР ^1H та ^{13}C спектри[(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот **4.5 а-в**

Сполука	ІЧ спектр, KBr, ν , cm^{-1}		Спектри ЯМР ^1H та ^{13}C , ДМСО- d_6 , δ , м.ч. (J , Гц)
	C=O	C(O)OH	
4.5 а	1680, 1710	2480- 2870	^1H , δ , м.д.: 4,00 с (2H, CH_2), 7,56-7,63 м (5H, C_6H_5), 8,25 с (1H, H^2), 9,59 с (1H, $\text{CH}=\text{O}$), 12,74 ш.с (1H, COOH). ^{13}C , δ , м.д.: 39,50 (CH_2), 126,29 (C^5), 125,39, 129,02, 129,60, 134,62 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 142,21 (C^2), 147,84 (C^4), 170,12 (COOH), 177,58 ($\text{CH}=\text{O}$)
4.5 б	1685, 1710	2485- 2850	^1H , δ , м.д.: 3,99 с (2H, CH_2), 7,41-7,70 (м, 4H, C_6H_4), 8,23 с (1H, H^2), 9,57 с (1H, $\text{CH}=\text{O}$), 12,73 ш.с (1H, COOH). ^{13}C , δ , м.д.: 32,66 (CH_2), 116,39 д (J 25,0, $\text{C}_{\text{аром.-F}}$), 126,49 (C^5), 128,10 д (J 9,4, $\text{C}_{\text{аром.-F}}$), 131,09 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 142,41 (C^2), 147,85 (C^4), 161,96 (д, J 250,8, $\text{C}_{\text{аром.-F}}$), 170,15 (COOH), 177,48 ($\text{CH}=\text{O}$)
4.5 в	1680, 1710	2480- 2870	^1H , δ , м.д.: 3,99 с (2H, CH_2), 7,65 с (4H, C_6H_4), 8,25 с (1H, H^2), 9,71 с (1H, $\text{CH}=\text{O}$), 12,74 ш.с (1H, COOH). ^{13}C , δ , м.д.: 32,73 (CH_2), 126,27 (C^5), 127,52, 129,50, 133,67, 133,91 (C_{Ar}), 142,33 (C^2), 148,18 (C^4), 170,16 (COOH), 177,49 ($\text{CH}=\text{O}$)

Продовження таблиці 4.2

4.5 г	1685, 1710	2485- 2850	^1H , δ , м.д.: 2,06 с (2H, CH_3), 4,08 с (2H, CH_2), 7,35-7,49 м (4H, C_6H_4), 8,15 с (1H, H^2), 9,40 с (1H, $\text{CH}=\text{O}$), 12,81 ш.с (1H, COOH). ^{13}C , δ , м.д.: 22,33 (CH_3), 32,78 (CH_2), 124,79 (C^5), 125,71, 126,48, 129, 17, 129,82, 133,56, 138,50 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 142,39 (C^2), 147,50 (C^4), 170,66 (COOH), 177,08 ($\text{CH}=\text{O}$)
4.5 д	1680, 1710	2480- 2870	^1H , δ , м.д.: 2,39 с (3H, CH_3), 3,99 с (2H, CH_2), 7,32-7,43 м (4H, C_6H_4), 8,23 с (1H, H^2), 9,57 с (1H, $\text{CH}=\text{O}$), 12,72 ш.с (1H, COOH). ^{13}C , δ , м.д.: 20,76 (CH_3), 32,61 (CH_2), 122,74 (C^5), 126,06, 126,30, 129, 47, 129,78, 134,55, 139,56 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 142,05 (C^2), 147,81 (C^4), 170,21 (COOH), 177,55 ($\text{CH}=\text{O}$)
4.5 е	1685, 1710	2485- 2850	^1H , δ , м.д.: 2,40 с (3H, CH_2), 3,97 с (2H, CH_3), 7,38 д (2H, $\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8,0), 7,48 д (2H $_{\text{аром.}}$, J 8,0), 8,20 с (1H, H^2), 9,56 с (1H, $\text{CH}=\text{O}$), 12,85 ш.с (1H, COOH). ^{13}C , δ , м.д.: 20,61 (CH_3), 32,64 (CH_2), 126,33 (C^5), 125,48, 130,03, 132,14, 138,85 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 142,08 (C^2), 147,72 (C^4), 170,21 (COOH), 177,55 ($\text{CH}=\text{O}$)
4.5 є	1685, 1710	2485- 2850	^1H , δ , м.д.: 4,07 с (2H, CH_2), 7,31 д (1H, $\text{H}_{\text{аром.}}$, J 7,6), 7,61-7,77 м (4H, $\text{H}_{\text{аром.}}$), 8,13 д (1H, $\text{H}_{\text{аром.}}$, J 7,8), 8,23 д (1H, $\text{H}_{\text{аром.}}$, J 7,8), 8,35 с (1H, H^2), 9,35 с (1H, $\text{CH}=\text{O}$), 12,79 ш. с (1H, COOH). ^{13}C , δ , м.д.: 33,00 (CH_2), 121,26 (C^5), 125,50, 125,55, 127,06, 128,03, 128,15, 128,39, 129,46, 130,12, 131,06, 133,50 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 143,67 (C^2), 147,39 (C^4), 170,20 (COOH), 177,21 ($\text{CH}=\text{O}$)

Для виявлення впливу структури на величину біологічної дії нами також синтезовані [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]пропанові кислоти **4.6 а-д**. Для їх одержання нами використано взаємодію 5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів **2.2 г,є-з, і** із калієвою сіллю тіопропанової кислоти в етанолі, яка призводить до цільових сполук із виходами 81-86% [405].



4.6, Ar = Ph (а), 4-FC₆H₄ (б), 4-ClC₆H₄ (в), 3-MeC₆H₄ (г), 4-MeC₆H₄ (д)

Аналіз ІЧ-, ЯМР ¹H-, ¹³C та хроматомас-спектрів (табл. 4.3, 4.4) підтвердив структуру кислот **4.6**, а елементний аналіз - їх склад. При цьому, в ІЧ-спектрах показовими є інтенсивні смуги поглинання альдегідної та карбоксильної груп при (1710-1715 см⁻¹) та (1680-1685 см⁻¹) відповідно, а також широкі смуги середньої інтенсивності карбоксильного фрагмента ОН при 2470-2870 см, що підтверджує їх димерну природу у твердому стані. Спектри ЯМР ¹H містять характерні триплети α-метиленових (2.70-2.76 м.ч.) та β-метиленових (3.29-3.32 м.ч.) протонів фрагмента тіопропанової кислоти, а також синглети ароматичних протонів у положенні 2 імідазольного ядра (8.20-8.26 м.ч.) та протонів альдегідної групи в діапазоні 9.53-9.57 м.ч. У спектрах ЯМР ¹³C наявні сигнали атомів карбону імідазольного циклу [C² (142.20-142.54 м.ч.), C⁴ (148.21-148.78), C⁵ (126.64-126.83)] та альдегідної групи (177.16-177.39 м.ч. Атоми карбону α-метиленового, β-метиленового, та карбоксильного фрагмента тіопропанової кислоти прописуються при 34 м.ч., 24 м.ч. та 177 м.ч. відповідно.

Таблиця 4.3

Фізико-хімічні характеристики, мас-спектри та результати елементного аналізу [(1-арил-5-форміл-1*H*-імідазол-4-іл)тіо]пропанових кислот **4.6 а-д**

Сполука	Вихід, %	Т.топл., °С	[M+1] ⁺	Знайдено, %			Емпірична формула	Вирахувано, %		
				С	Н	N		С	Н	N
4.6 а	81	108-110	276	56,27	4,31	9,97	C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₃ S	56,51	4,38	10,14
4.6 б	86	125-127	294	52,92	3,85	9,38	C ₁₃ H ₁₁ FN ₂ O ₃ S	53,06	3,77	9,52
4.6 в	82	123-125	310	50,37	3,66	9,12	C ₁₃ H ₁₁ ClN ₂ O ₃ S	50,25	3,57	9,01
4.6 г	85	120-122	290	57,72	4,76	9,55	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	57,92	4,86	9,65
4.6 д	84	115-117	290	57,97	4,88	9,75	C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	57,92	4,86	9,65

Таблиця 4.4

ІЧ-, ЯМР ¹H та ¹³C спектри

[(1-арил-5-форміл-1*H*-імідазол-4-іл)тіо]пропанових кислот **4.6 а-д**

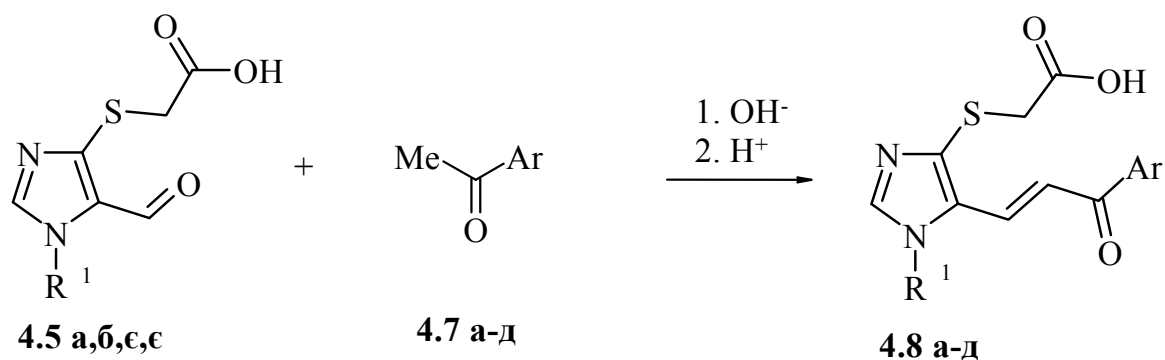
Сполука	ІЧ спектр, KBr, ν, см ⁻¹		Спектри ЯМР ¹ H та ¹³ C, ДМСО- <i>d</i> ₆ , δ, м.ч. (J, Гц)
	C=O	C(O)OH	
4.6 а	1680 1710	2480- 2870	¹ H: 2.73 т (2H, CH ₂ , J 6.8 Гц), 3.32 т (2H, CH ₂ , J 6.8 Гц), 7.52-7.61 м (5H _{аром.}), 8.26 с (1H, H ² _{імідазол}), 9.55 с (1H, CH=O), 12.37 ш.с (1H, COOH). ¹³ C: 25.56 (CH ₂ S), 34.47 (CH ₂ COOH), 125.51, 128.99, 129.49, 134.79 (C _{Ar}), 126.64 (C ⁵), 142.37 (C ²), 148.51 (C ⁴), 172.86 (COOH), 177.16 (CH=O)

4.6 б	1685 1710	2485- 2850	^1H : 2.38 с (3H, CH ₃), 2.72 т (2H, CH ₂ , J 6.8 Гц), 3.31 т (2H, CH ₂ , J 6.8 Гц), 7.33-7.48 м (4H _{аром.}), 8.23 с (1H, H ² _{імідазол}), 9.55 с (1H, CH=O), 12.38 ш.с (1H, COOH). ^{13}C : 20.73 (CH ₃), 25.47 (CH ₂ S), 34.43 (CH ₂ COOH), 122.73, 126.07, 129.25, 129.61, 134.64, 139.39 (C _{Ар}), 126.58 (C ⁵), 142.31 (C ²), 148.30 (C ⁴), 172.82 (COOH), 177.39 (CH=O)
4.6 в	1685 1715	2485- 2870	^1H : 2.72 т (2H, CH ₂ , J 6.4 Гц), 3.30 т (2H, CH ₂ , J 6.4 Гц), 7.63 с (4H _{аром.}), 8.26 с (1H, H ² _{імідазол}), 9.57 с (1H, CH=O), 12.39 ш.с (1H, COOH). ^{13}C : 25.71 (CH ₂ S), 34.35 (CH ₂ COOH), 126.64 (C ⁵), 127.41, 129.21, 133.57, 133.759 (C _{Ар}), 142.54 (C ²), 148.78 (C ⁴), 172.80 (COOH), 177.16 (CH=O)
4.6 г	1685 1710	2490- 2875	^1H : 2.72 т (2H, CH ₂ , J 6.6 Гц), 3.31 т (2H, CH ₂ , J 6.6 Гц), 7.38-7.44 м (2H _{аром.}), 7.64-7.73м (2H _{аром.}), 8.24 с (1H, H ² _{імідазол}), 9.54 с (1H, CH=O), 12.36 ш.с (1H, COOH). ^{13}C : 25.61 (CH ₂ S), 34.44 (CH ₂ COOH), 116.30 д (C-F, 2J 22.5 Гц), 126.83 (C ⁵), 127.96 д (C-F, 3J 6.4 Гц), 131.22 (C _{Ар}), 142.73 (C ²), 148.43 (C ⁴), 161.92 д (C-F, 1J 243.8 Гц), 172.79 (COOH), 177.20 (CH=O)
4.6 д	1680 1715	2470- 2865	^1H : 2.32с (3H, CH ₃), 2.70т (2H, CH ₂ , J 6.6Гц), 3.29 т (2H, CH ₂ , J 6.6 Гц), 7.35 д (2H _{аром.} , J 7.6Гц), 7.46 д (2H _{аром.} , J 7.6 Гц), 8.20 с (1H, H ² _{імідазол}), 9.53 с (1H, CH=O), 12.24 ш.с (1H, COOH). ^{13}C : 20.31 (CH ₃), 24.71 (CH ₂ S), 34.44 (CH ₂ COOH), 125.40, 129.77, 132.26, 138.79 (C _{Ар}), 126.65 (C ⁵), 142.20 (C ²), 148.24 (C ⁴), 172.88 (COOH), 177.20 (CH=O).

Проведені нами розрахунки потенційної біологічної активності з використанням програм комп'ютерного скринінгу "PASS online" та " OSIRIS Property Explorer" показали, що (імідазол-4-іл)тіооцтові кислоти є перспективним класом сполук з потенційною антиоксидантною дією. Моделюючи можливі типи 5- карбофункціоналізованих похідних цього класу з врахуванням хімічного потенціалу альдегідної групи, нами виявлено, що посилення біологічної дії очікується при введенні в положення 5 алкенільного фрагмента, з'єднаного з імідазолідоновим циклом або фармакофорною функцією, або ж трансформації альдегідної групи в гідроксиметильну або аміногрупи.

Окрім цього, важливим фактором вибору напрямків молекулярного дизайну досліджуваних сполук стала наявність в ряду 5-арилімідазолін-2-онів сполук із значним антиоксидантним потенціалом [406]. В роботі [407] для сполук цього типу описані протимікробні властивості поряд із антиоксидантною активністю при введенні в структуру імідазольного циклу вінілкетонного фрагмента. Отже, похідні імідазолу, що містять фрагменти тіогліколевої кислоти та проп-2-ен-1-ону є потенційно привабливими об'єктами для пошуку нових представників з антиоксидантною, та протимікробною дією.

Конденсацію [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот **4.5 а,б,с,є** з арилметилкетонами **4.7 а-д** здійснювали в киплячому етанолі за наявності 20 %-вого розчину натрію гідроксиду як каталізатора, тобто в умовах, які виключають внутрішньомолекулярну циклізацію по метиленовому фрагменту тіогліколевої кислоти [408].



4.7, Ar = 4-ClC₆H₄ (а), 4-MeC₆H₄ (б), 4-MeOC₆H₄ (в), 4-FC₆H₄ (г), 3-ClC₆H₄ (д);

4.8, R¹ = Ph, Ar = 4-ClC₆H₄ (а), Ar = 4-MeC₆H₄ (б); R¹ = 4-FC₆H₄, Ar = 4-MeOC₆H₄(в); R¹=4-MeC₆H₄, Ar = 4-FC₆H₄ (г), R¹ = 1-C₁₀H₇, Ar = 3-ClC₆H₄ (д)

Склад та структура синтезованих сполук **4.8 а-д** підтверджені результатами елементного аналізу та ІЧ-, ЯМР¹H- і хроматомас-спектрів (табл. 4.5, 4.6). Зокрема, в ІЧ-спектрах присутні інтенсивні смуги поглинання спряжених карбонільних груп при 1720-1730 см⁻¹ та карбоксильних груп з широким інтервалом поглинання (2450-2920 см⁻¹), що свідчить про їх димерний характер у твердому стані. В спектрах ЯМР¹H спостерігаються типові сигнали протонів Н² імідазольного циклу при 8.23-8.32 м.ч. та екзоциклічної метиленової групи при 4.05-4.14 м.ч.

Таблиця 4.5

Фізико-хімічні характеристики, мас-спектри та результати
елементного аналізу [5-(3-оксо-1-пропеніл)-1H-імідазол-4-іл]
тіоцетових кислот (**4.8 а-д**)

Сполука	Вихід, %	Т.топл., °C	[M+1] ⁺	Знайдено, %			Формула	Вирахувано, %		
				С	Н	N		С	Н	N
4.8 а	68	230-232	399	60.42	3.71	7.15	C ₂₀ H ₁₅ ClN ₂ O ₃ S	60.23	3.79	7.02
4.8 б	68	173-175	379	66.80	4.46	7.63	C ₂₁ H ₁₈ N ₂ O ₃ S	66.65	4.79	7.40
4.8 в	78	227-229	412	60.95	4.21	6.90	C ₂₁ H ₁₇ FN ₂ O ₄ S	61.16	4.15	6.79
4.8 г	68	220-222	396	63.41	4.39	6.93	C ₂₁ H ₁₇ FN ₂ O ₃ S	63.62	4.32	7.07
4.8 д	72	180-182	449	64.02	3.91	6.38	C ₂₄ H ₁₇ ClN ₂ O ₃ S	64.21	3.82	6.24

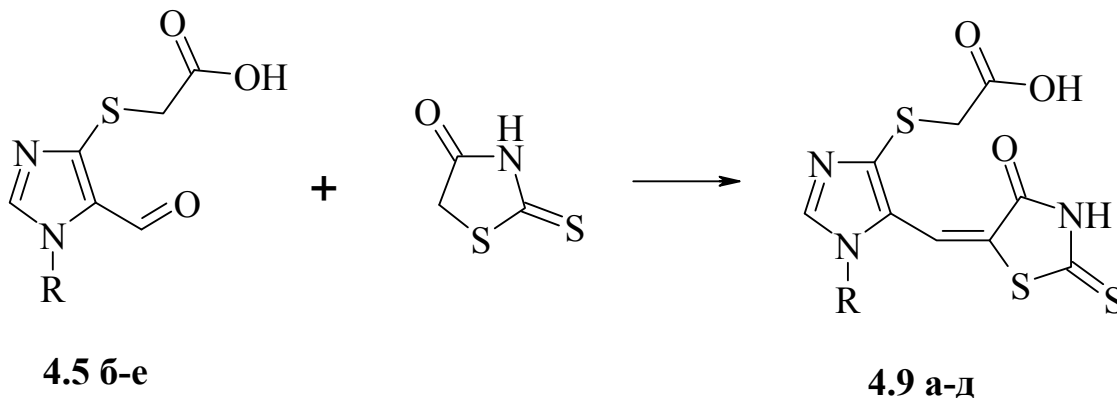
ІЧ та ЯМР¹H спектри[5-(3-оксо-1-пропеніл)-1*H*-імідазол-4-іл]тіооцтових кислот (**4.8 а-д**)

Сполука	ІЧ спектр, КВг, ν , cm^{-1}		ЯМР ¹ H, δ , м.ч.
	C=O	COOH	
4.8 а	1720	2475-2860	4,05 с (2H, CH ₂), 7,24-7,73 м (9H _{Ar} + 2CH=), 8,29 с (1H, H ²), 12,61 ш.с (1H, COOH)
4.8 б	1730	2450-2810	2,39 с (3H, CH ₃), 4,07 с (2H, CH ₂), 7,22-7,78 м (9H _{Ar} + 2CH=), 8,23 с (1H, H ²), 12,81 ш.с (1H, COOH)
4.8 в	1725	2510-2900	3,82 с (3H, CH ₃ O), 4,09 с (2H, CH ₂), 7,04-7,62 м (8H _{Ar} + 2CH=), 8,30 с (1H, H ²), 12,72 ш.с (1H, COOH)
4.8 г	1730	2480-2920	2,28 с (3H, CH ₃), 4,14 с (2H, CH ₂), 7,28-7,83 м (8H _{Ar} + 2CH=), 8,27 с (1H, H ²), 12,57 ш.с (1H, COOH)
4.8 д	1725	2470-2840	4,11 с (2H, CH ₂), 7,34-8,08 м (11H _{Ar} + 2CH=), 8,32 с (1H, H ²), 12,75 ш.с (1H, COOH)

Моделювання віртуальних рядів структур, які можуть бути синтезовані модифікацією альдегідної групи (5-форміл-1*H*-імідазол-4-іл)тіооцтових кислот дозволило виділити похідні імідазол-5-ілідентіазолідонів із потенційною гіпоглікемічною активністю. Враховуючи широкий спектр біологічної дії похідних 1,3-тіазолідину [409, 410], синтез таких об'єктів є цілком обґрунтованим завданням.

Для гібридних структур такого типу нами запропонований препаративно зручний одностадійний метод, що ґрунтується на конденсації (5-форміл-1*H*-імідазол-4-іл)тіооцтових кислот **4.5 б-е** із 2-тіоксо-1,3-

тіазолідин-4-оном (роданіном). При їх 2-х годинному нагріванні в киплячому етанолі за наявності каталітичних кількостей піперидину утворюються ($\{5-[(4\text{-оксо-2-тіоксо-1,3-тіазолідин-5-іліден)метил]-1H\text{-імідазол-4-іл}\}$ тіо)-оцтові кислоти **4.9 а-д** (табл. 4.7, 4.8) з виходами 66-78 %.



4.9, R= 4-FC₆H₄ (а), 4-ClC₆H₅ (б), 2-MeC₆H₄ (в), 3-MeC₆H₄ (г), 4-MeC₆H₄ (д).

Таблиця 4.7

Фізико-хімічні характеристики, мас-спектри та результати елементного аналізу ($\{5-[(4\text{-оксо-2-тіоксо-1,3-тіазолідин-5-іліден)метил]-1H\text{-імідазол-4-іл}\}$ тіо)оцтових кислот (**4.9 а-д**)

Сполука	Вихід, %	Т.топл., °C	[M+1] ⁺	Знайдено, %			Емпірична формула	Вирахувано, %		
				С	Н	N		С	Н	N
4.9 а	78	175-177	396	45.72	2.42	10.80	C ₁₅ H ₁₀ FN ₃ O ₃ S ₃	45.56	2.55	10.63
4.9 б	67	221-223	412	43.92	2.55	10.35	C ₁₅ H ₁₀ ClN ₃ O ₃ S ₃	43.74	2.45	10.20
4.9 в	78	233-235	392	49.31	3.44	10.82	C ₁₆ H ₁₃ N ₃ O ₃ S ₃	49.09	3.35	10.73
4.9 г	66	170-172	392	48.82	3.42	10.60	C ₁₆ H ₁₃ FN ₃ O ₃ S ₃	49.09	3.35	10.73
4.9 д	70	220-222	392	49.30	3.27	10.58	C ₁₆ H ₁₃ N ₃ O ₃ S ₃	49.09	3.35	10.73

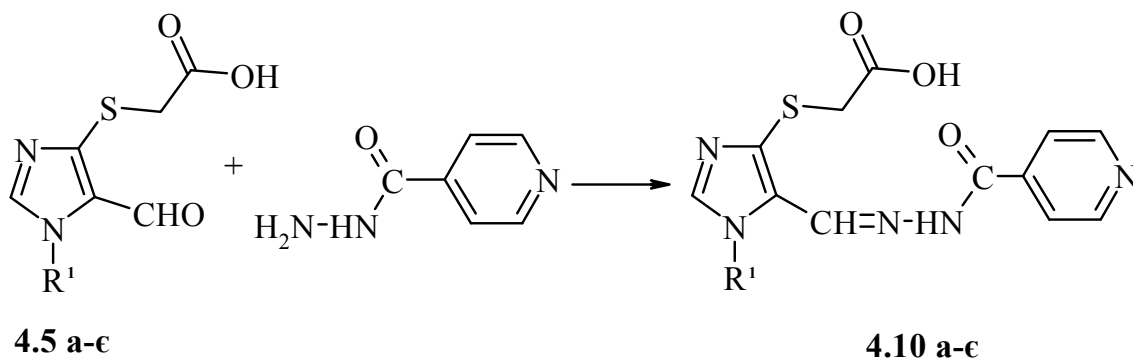
ІЧ та ЯМР¹H спектри

{5-[(4-оксо-2-тіоксо-1,3-тіазолідин-5-іліден)метил]-1*H*-імідазол-4-іл}тіо)оцтових кислот **4.9 а-д**

Сполука	ІЧ-спектр, см ⁻¹			ЯМР ¹ H, δ, м.ч. (<i>J</i> , Гц)
	C=O	COOH	NH	
4.9 а	1695 1720	2520- 2850	3400	1H, δ, м.ч.: 3,83 с (2H, CH ₂), 6,94 с (1H, CH=), 7,39-7,64 м (4H _{аром}), 8,21 с (1H, H ₂ імідазол), 12,88 ш.с (1H, NH), 13,14 ш.с (1H, COOH)
4.9 б	1700 1725	2510- 2870	3410	1H, δ, м.ч.: 3,88 с (2H, CH ₂), 6,98 с (1H, CH=), 7,50 д (2H _{аром} , <i>J</i> 7,6 Гц), 7,66 д (2H _{аром} , <i>J</i> 7,6 Гц), 8,21 с (1H, H ₂ імідазол), 12,88 ш.с (1H, NH), 13,14 ш.с (1H, COOH)
4.9 в	1695 1720	2500- 2840	3400	1H, δ, м.ч.: 2,02 с (3H, CH ₃), 4,00 с (2H, CH ₂), 6,99 с (1H, CH=), 7,42-7,59 м (5H, 4H _{аром} , +CH=), 8,20 с (1H, H ₂ імідазол), 12,85 ш.с (1H, NH), 13,27 ш.с (1H, COOH)
4.9 г	1690 1715	2520- 2860	3390	1H, δ, м.ч.: 2,39 с (3H, CH ₃), 3,94 с (2H, CH ₂), 7,19 с (1H, CH=), 7,28-7,43 м (4H _{аром}), 8,23 с (1H, H ₂ імідазол), 12,85 ш.с. (1H, NH), 13,27 ш.с (1H, COOH)
4.9 д	1695 1715	2490- 2820	3395	1H, δ, м.ч.: 3,81 с (2H, CH ₂), 6,92 с (1H, CH=), 7,33 д 5 (2H _{аром} , <i>J</i> 7,6 Гц), 7,54 д (2H _{аром} , <i>J</i> 7,6 Гц), 8,21 с (1H, H ₂ імідазол), 12,88 ш.с (1H, NH), 13,14 ш.с (1H, COOH)

Серед інших типів віртуальних структур - похідних (імідазол-4-іл)тіооцтової кислоти, які вирізняються потенційною антисептичною активністю слід відзначити також сполуки, що містять в положенні 5 гідразонний фрагмент.

Значна увага дослідників прикута до гідразидів і гідразонів гетероциклічних альдегідів та їх похідних [411], а також бігетероциклічних систем, що містять тiazолідоновий фрагмент [412], як потенційних протимікробних та протипухлинних засобів. Особливу зацікавленість викликають сполуки, що містять фрагмент гідразиду ізонікотинової кислоти як протитуберкульозні препарати. З урахуванням цього нами було здійснено синтез N'-[(1*H*-імідазол-5-іл)метиле]ізонікотиногідразидів **4.10 а-є** нагріванням [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот **4.5 а-є** з гідразидом ізонікотинової кислоти в оцтовій кислоті. Цільові сполуки утворюються з виходами 75-85 % (табл. 4.9, 4.10).



4.10, R = Ph (а), 4-FC₆H₄ (б), 4-ClC₆H₄ (в), 2-MeC₆H₄ (г), 3-MeC₆H₄ (д), 4-MeC₆H₄ (е), 1-C₁₀H₇ (є)

В ІЧ-спектрах синтезованих сполук наявні смуги поглинання середньої інтенсивності зв'язків C=N (1630–1635 см⁻¹), C=O (1655-1665 см⁻¹) та N-H (3305-3325 см⁻¹). Аналіз їх спектрів ЯМР ¹H засвідчив подвоєння практично всіх сигналів, очевидно, внаслідок утворення суміші Е та Z-ізомерів. Порівняння інтегральних інтенсивностей подвоєних сигналів протонів групи NH (11.64-11.92 м.ч.), дозволило встановити, що вміст більш стабільної Е-форми досягає 75- 90 %.

Таблиця 4.9

Фізико-хімічні характеристики, мас-спектри та результати елементного аналізу ({1-арил-5-[(ізонікотиноілгідразоно)метил]-1*H*-імідазол-4-іл}тіо)оцтових кислот (**4.10 а-є**)

Сполука	Вихід, %	Т.топл., °C	[M+1] ⁺	Знайдено, %			Формула	Вираховано, %		
				С	Н	N		С	Н	N
4.10 а	75	258-260	381	56.79	3.88	18.29	C ₁₈ H ₁₅ N ₅ O ₃ S	56.68	3.96	18.36
4.10 б	82	269-270	399	54.29	3.61	17.65	C ₁₈ H ₁₄ FN ₅ O ₃ S	54.13	3.53	17.53
4.10 в	75	258-260	415	51.69	3.46	16.95	C ₁₈ H ₁₄ ClN ₅ O ₃ S	51.99	3.39	16.84
4.10 г	73	240-242	395	57.83	4.21	17.85	C ₁₉ H ₁₇ N ₅ O ₃ S	57.71	4.33	17.71
4.10 д	77	235-237	395	57.79	4.38	17.80	C ₁₉ H ₁₇ N ₅ O ₃ S	57.71	4.33	17.71
4.10 е	85	270-272	395	57.62	4.27	17.83	C ₁₉ H ₁₇ N ₅ O ₃ S	57.71	4.33	17.71
4.10 є	70	243-245	431	61.37	4.07	16.37	C ₂₂ H ₁₇ N ₅ O ₃ S	61.24	3.97	16.23

Таблиця 4.10

ІЧ- та ЯМР ¹H спектри

{1-арил-5-[(ізонікотиноілгідразоно)метил]-1*H*-імідазол-4-іл}тіо)оцтових кислот (**4.10 а-є**)

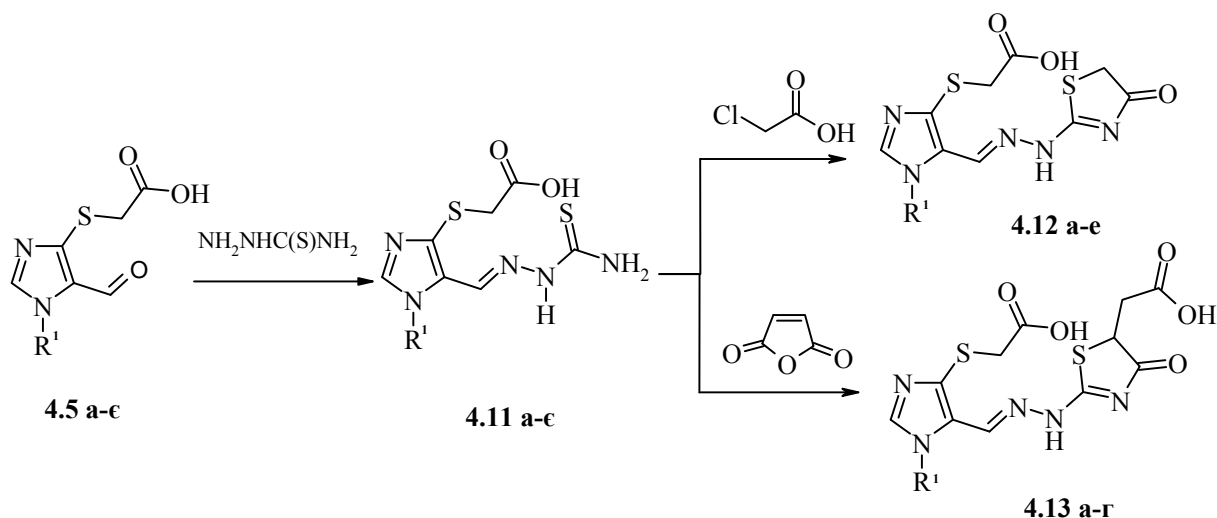
Сполука	ІЧ спектр, KBr, ν, см ⁻¹				Спектри ЯМР ¹ H, ДМСО- <i>d</i> ₆ , δ, м.ч.
	C=N	C=O	COOH	N-H	
4.10 а	1630	1660	2540-2930	3315	3.85 с, 3.94 с (2H, CH ₂), 7.48-8.75 м (11H, 9H _{аром.} + CH= +H ²), 11.74 с, 11.88 с (1H, NH), 12.29 ш.с (1H, COOH)
4.10 б	1630	1665	2540-2900	3325	3.84 с, 3.94 с (2H, CH ₂), 7.30-8.75 м, (10H, 8H _{аром.} + CH= +H ²), 11.69 с, 11.73 с (1H, NH), 12.57 ш.с (1H, COOH)

Продовження таблиці 4.10

4.10 в	1630	1660	2540-2910	3320	3.87 с, 3.93с (2H, CH ₂), 7.28-8.68 м (10H, 8H _{аром.} + CH= +H ²), 11.74 с, 11.80 с (1H, NH), 12.60 ш.с (1H, COOH)
4.10 г	1635	1665	2520-2900	3325	1.99 с, 2.05 с (3H, CH ₃), 3.83 с, 3.95 с (2H, CH ₂), 7.28-8.01 м (8H, 6H _{аром.} + CH= +H ²), 8.62 с, 8.73 с (2H _{аром.}), 11.66 с, 11.80 с (1H, NH), 12.63 ш.с. (1H, COOH)
4.10 д	1630	1660	2490-2895	3305	2.39 с, 2.41 с (3H, CH ₃), 3.86 с, 3.94 с (2H, CH ₂), 7.31-7.78 м (6H _{аром.}), 8.01 с, 8.08 с (1H, CH=), 8.34 с (1H, H ²), 8.62 с, 8.75 с (2H _{аром.}), 11.73 с, 11.86 с (1H, NH), 12.49 ш.с (1H, COOH)
4.10 е	1630	1655	2510-2910	3315	2.37 с, 2.41 с (3H, CH ₃), 3.84 с, 3.96 с (2H, CH ₂), 7.30-7.76 м (6H _{аром.}), 7.98 с, 8.03 с (1H, CH=), 8.33 с (1H, H ²), 8.62 с, 8.72 с (2H _{аром.}), 11.72 с, 11.86 с (1H, NH), 12.58 ш.с (1H, COOH)
4.10 є	1635	1665	2520-2900	3310	3.88 с, 3.94 с (2H, CH ₂), 7.48-8.72 м (13H, 11H _{аром.} + CH= + H ²), 11.76 с, 11.84 с (1H, NH), 12.69 ш.с (1H, COOH)

Конденсацією [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот **4.5 а-є**, з тіосемикарбазидом в киплячій оцтовій кислоті, були отримані з виходами 75-85 % тіосемикарбазони **4.11 а-є**, які використані в синтезах низки біоактивних бігетероциклічних сполук, в яких імідазольний та тіазоліновий цикли з'єднані гідразонним фрагментом. Зокрема, при нагріванні тіосемикарбазонів **4.11 а-в, д-є** з монохлорооцтовою кислотою у оцтовій кислоті впродовж 2 год утворюються (1,3-тіазол-2-іл)гідразони [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]оцтові кислоти **4.12 а-е** з виходами 65-72%..

Взаємодія тіосемикарбазонів **4.11 б, в, д, е** із малеїновим ангідридом у киплячому діоксані приводить до 2-[(1*H*-імідазол-5-іл)метиленгідазино)-4-оксо-1,3-тіазол-5-іл]оцтових кислот **4.13 а-г** виходами 67-70% [413].



4.11-4.13, Ar = Ph (а), 4-FC₆H₄ (б), 4-ClC₆H₄ (в), 2-MeC₆H₄ (г), 3-MeC₆H₄ (д), 4-MeC₆H₄ (е), 1-C₁₀H₇ (є)

Будова та склад як тіосемикарбазонів **4.11 а-є**, так і продуктів їх перетворення **4.12 а-є** та **4.13 а-г** підтверджуються результатами елементного аналізу, хроматомас-, ІЧ- та ЯМР¹H спектрів (табл. 4.11, 4.12). Характерними для ІЧ спектрів сполук **139 а-є**, **140 а-г** є смуги поглинання груп C=O в діапазоні 1725-1735 см⁻¹ та N-H в діапазоні 3245-3260 см⁻¹. У спектрах ЯМР¹H присутні типові сигнали протонів H² імідазольного ядра при 8.02-8.11 м.ч., сигнали CH= протонів при 7.81-8.09 м.ч. та NH протонів при 8.34-11.45 м.ч.

Таблиця 4.11

Фізико-хімічні характеристики, мас-спектри та результати елементного аналізу тіосемикарбазонів та (1,3-тіазол-2-іл)-гідразонів [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот (4.11 - 4.12 а-е, 4.13 а-є)

Сполука	Вихід, %	Т.топл., °С	$[M+1]^+$	Знайдено, %			формула	Вирахувано, %		
				С	Н	N		С	Н	N
4.11 а	85	178-179	335	46.34	3.86	20.71	C ₁₃ H ₁₃ N ₅ O ₂ S ₂	46.55	3.91	20.88
4.11 б	84	186-187	353	44.27	3.37	19.70	C ₁₃ H ₁₂ FN ₅ O ₂ S ₂	44.18	3.42	19.82
4.11 в	87	238-240	369	42.03	3.16	18.79	C ₁₃ H ₁₂ ClN ₅ O ₂ S ₂	42.22	3.27	18.94
4.11 г	75	193-195	349	47.99	4.23	19.86	C ₁₄ H ₁₅ N ₅ O ₂ S ₂	48.12	4.33	20.04
4.11 д	80	174-175	349	47.99	4.22	19.88	C ₁₄ H ₁₅ N ₅ O ₂ S ₂	48.12	4.33	20.04
4.11 е	75	195-197	349	47.93	4.24	19.85	C ₁₄ H ₁₅ N ₅ O ₂ S ₂	48.12	4.33	20.04
4.11 є	76	197-199	385	53.11	3.99	18.30	C ₁₇ H ₁₅ N ₅ O ₂ S ₂	52.97	3.92	18.17
4.12 а	72	>250	375	47.77	3.41	18.57	C ₁₅ H ₁₃ N ₅ O ₃ S ₂	47.99	3.49	18.65
4.12 б	68	210-212	389	49.21	3.83	17.86	C ₁₆ H ₁₅ N ₅ O ₃ S ₂	49.35	3.88	17.98
4.12 в	70	>250	393	45.98	3.14	17.93	C ₁₅ H ₁₂ FN ₅ O ₃ S ₂	45.80	3.07	17.80
4.12 г	68	230-232	409	43.84	2.90	16.90	C ₁₅ H ₁₂ ClN ₅ O ₃ S ₂	43.96	2.95	17.09
4.12 д	67	217-219	389	49.25	3.86	17.87	C ₁₆ H ₁₅ N ₅ O ₃ S ₂	49.35	3.88	17.98
4.12 е	65	233-236	425	53.38	3.46	16.26	C ₁₉ H ₁₅ N ₅ O ₃ S ₂	53.63	3.55	16.46
4.13 а	68	>250	447	48.48	3.91	15.78	C ₁₈ H ₁₇ N ₅ O ₅ S ₂	48.31	3.83	15.65
4.13 б	67	>250	451	45.04	3.09	15.39	C ₁₇ H ₁₄ FN ₅ O ₅ S ₂	45.23	3.13	15.51
4.13 в	70	>250	467	43.78	3.10	15.09	C ₁₇ H ₁₄ ClN ₅ O ₅ S ₂	43.64	3.02	14.97
4.13 г	69	>250	447	48.45	3.90	15.75	C ₁₈ H ₁₇ N ₅ O ₅ S ₂	48.31	3.83	15.65

Таблиця 4.12

ІЧ- та ЯМР ^1H спектри тіосемікарбазонів та (1,3-тіазол-2-іл)-гідразонів [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот
(4.11-4.12 а-е, 4.13 а-г)

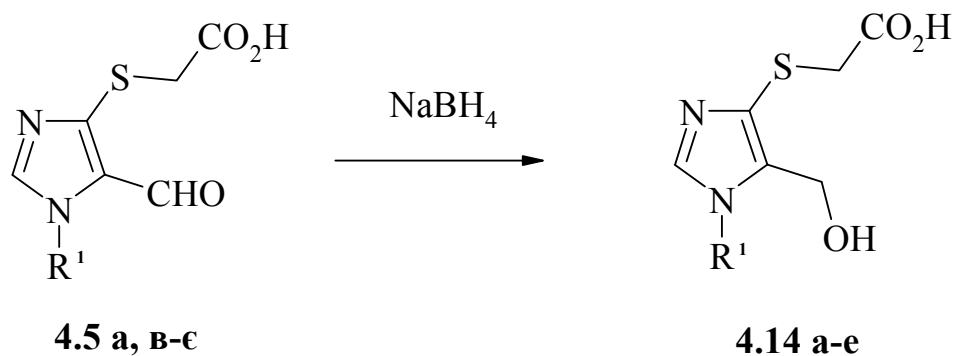
Сполука	ІЧ спектр, KBr, ν , cm^{-1}			Спектри ЯМР ^1H , ДМСО- d_6 , δ , м.ч.(J , Гц)
	C=N	NH	C=O	
4.11 а	1645	3260-3310		3.90 с (2H,CH ₂), 6.55 с (1H,NH), 7.26-7.58 м (5H _{аром.}), 7.96 с (1H, CH=N), 8.06 с (1H, H ² _{імідазол}), 8.35 с (1H,NH), 11.23 с (1H,NH), 12.25 ш.с (1H,COOH)
4.11 б	1655	3255-3305		3.93 с (2H,CH ₂), 6.60 с (1H,NH), 7.40-7.58 м (4H _{аром.}), 7.99 с (1H, CH=N), 8.05 с (1H, H ² _{імідазол}), 8.35 с (1H,NH), 11.41 с (1H,NH), 12.69 ш.с (1H,COOH)
4.11 в	1645	3260-3315		3.95 с (2H,CH ₂), 6.66 с (1H,NH), 7.55 д (2H _{аром.} , J 8.0 Гц), 7.67 д (2H _{аром.} , J 8.0 Гц), 8.02 с (1H, CH=N), 8.02 с (1H, H ² _{імідазол}), 8.39 с (1H,NH), 11.42 с (1H,NH), 12.66 ш.с (1H,COOH)
4.11 г	1645	3250-3300		1.99 с (3H,CH ₃), 3.87 с (2H,CH ₂), 6.07 с (1H,NH), 7.35-7.54 м (4H _{аром.}), 7.91 с (1H, CH=N), 8.05 с (1H, H ² _{імідазол}), 8.37 с (1H,NH), 11.35 с (1H,NH), 12.35 ш.с (1H,COOH)
4.11 д	1650	3260-3315		2.39 с (3H,CH ₃), 3.93 с (2H,CH ₂), 6.64 с (1H,NH), 7.24-7.48 м (4H _{аром.}), 8.04 с (1H, CH=N), 8.05 с (1H, H ² _{імідазол}), 8.36 с (1H,NH), 11.45 с (1H,NH), 12.54 ш.с (1H,COOH)
4.11 е	1650	3255-3300		2.41 с (3H,CH ₃), 3.94 с (2H,CH ₂), 6.59 с (1H,NH), 7.35 д (2H _{аром.} , J 8.5 Гц), 7.4 д (2H _{аром.} , J 8.5 Гц), 8.02 с (1H, CH=N), 8.04 с (1H, H ² _{імідазол}), 8.34 с (1H,NH), 11.42 с (1H,NH), 12.29 ш.с (1H,COOH)
4.11 є	1650	3265-3320		3.95 с (2H,CH ₂), 5.82 с (1H,NH), 7.21 д (1H _{аром.} , J 8.0 Гц), 7.61-7.70 м (4H _{аром.}), 7.87 с (1H, CH=N), 8.06-8.15 м (4H, 3H _{аром.} +1H ² _{імідазол} +NH), 11.21 с (1H,NH), 12.73 ш.с (1H,COOH)

Продовження таблиці 4.12

4.12 а	1635	3245	1735	3.87 с (2H,CH ₂), 3.92 с (2H,CH ₂), 7.28-7.59 м (5H _{аром.}), 8.06 с (1H, CH=N), 8.10 с (1H, H ² _{імідазол}), (протони NH і COOH груп в обміні)
4.12 б	1635	3250	1730	2.38 с (3H,CH ₃), 3.86 с (2H,CH ₂), 3.91 с (2H,CH ₂), 7.26-7.47 м (4H _{аром.}), 8.05 с (1H, CH=N), 8.07 с (1H, H ² _{імідазол}), (протони NH і COOH груп в обміні)
4.12 в	1640	3240	1730	3.85 с (2H,CH ₂), 3.91 с (2H,CH ₂), 7.41-7.59 м (4H _{аром.}), 8.05 с (1H, CH=N), 8.08 с (1H, H ² _{імідазол}), (протони NH і COOH груп в обміні)
4.12 г	1635	3250	1725	3.85 с (2H,CH ₂), 3.91 с (2H,CH ₂), 7.52 д (2H _{аром.} , J 7.6 Гц), 7.62 д (2H _{аром.} , J 7.6 Гц), 8.09 с (1H, CH=N), 8.11 с (1H, H ² _{імідазол}), (протони NH і COOH груп в обміні)
4.12 д	1635	3250	1730	2.39 с (3H,CH ₃), 3.86 с (2H,CH ₂), 3.93 с (2H,CH ₂), 7.37 с (4H _{аром.}), 8.03 с (1H, CH=N), (протони NH і COOH груп в обміні)
4.12 е	1635	3245	1735	3.73 с (2H,CH ₂), 3.95 с (2H,CH ₂), 7.20 д (1H _{аром.} , J 7.6 Гц), 7.58-7.69 м (4H _{аром.}), 7.81 с (1H, CH=N), 8.09-8.18 м (3H, 2H _{аром.} +H ² _{імідазол}), (протони NH і COOH груп в обміні)
4.13 а	1640	3250	1730	2.38с (3H,CH ₃), 2.82-3.01 м (2H,CH ₂), 3.92 с (2H,CH ₂), 4.33 т (1H,CH, J 6.5 Гц), 7.24-7.45 м (4H _{аром.}), 8.05 с (1H, CH=N), 8.08 с (1H, H ² _{імідазол}), (протони NH і COOH груп в обміні)
4.13 б	1640	3255	1725	2.83-2.97 м (2H,CH ₂), 3.92 с (2H,CH ₂), 4.30-4.33 м (1H,CH), 7.40-7.59 м (4H _{аром.}), 8.05 с (1H, CH=N), 8.08 с (1H, H ² _{імідазол})
4.13 в	1645	3260	1730	2.83-3.00 м (2H,CH ₂), 3.88 с (2H,CH ₂), 4.36-4.38 м (1H,CH), 7.33д (2H _{аром.} , J 7.2 Гц), 7.62 д (2H _{аром.} , J 7.2 Гц), 8.06 с (1H, CH=N), 8.09 с (1H, H ² _{імідазол})
4.13 г	1640	3250	1725	2.39 с (3H,CH ₃), 2.82-3.01 м (2H,CH ₂), 3.93 с (2H,CH ₂), 4.30-4.33 м (1H,CH), 7.36 с (4H _{аром.}), 8.03 с (1H, CH=N), 8.06 с (1H, H ² _{імідазол})

Ще одним із напрямків системного пошуку нових біологічно активних сполук серед представників даного типу імідазолів є відновлення альдегідної групи до гідроксиметильної. Аналіз літературних джерел показав перспективність розширення спектру біоактивних похідних імідазолу, функціоналізованих саме такими фармакоформними угрупованнями для вивчення зв'язку «структура-активність» та механізму їх дії [414-418]. З урахуванням цього нами синтезовані [(5-гідроксиметил-1*H*-імідазол-4-іл)тіо]оцтові кислоти **4.14 а-е** та вивчені деякі види їх біологічної активності.

Метод їх отримання включає відновлення альдегідів **4.5 а, в-є** натрій борогідридом у водному розчині натрію гідроксиду [419].



4.14, $R^1 = \text{Ph (а)}, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4 \text{ (б)}, 2\text{-MeC}_6\text{H}_4 \text{ (в)}, 3\text{-MeC}_6\text{H}_4 \text{ (г)}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4 \text{ (д)}, 1\text{-C}_{10}\text{H}_7 \text{ (е)}$

Будова та склад синтезованих сполук узгоджуються з даними елементного аналізу та результатами вимірювань ІЧ, ЯМР¹H- і хроматомас-спектрів (табл. 4.13; 4.14). В ІЧ-спектрах спостерігаються характеристичні широкі смуги поглинання гідроксильних (3440-3490 см⁻¹) та карбоксильних (2490-2830 см⁻¹) груп, що є підтвердженням їх димерної природи у твердому стані. Спектри ЯМР¹H сполук **4.14 а-д** окрім типових сигналів протонів ароматичних замісників містять синглети метиленових протонів фрагменту меркаптооцтової кислоти при 3.59-3.63 м.ч., гідроксиметильної групи в при 4.39-4.40 м.ч. та широкі синглети протонів гідроксильних груп при 5.12-

5.22 м.ч. В свою чергу сигнали метиленових протонів гідроксиметильної групи сполуки **4.14 е** прописуються у вигляді двох дублетів при 4.06 та 4.42 м.ч із КССВ 12.0 Гц, що обумовлено ефектом атропоізомерії, яка виникає внаслідок просторового впливу нафтильного замісника в положенні 1 імідазольного циклу.

Таблиця 4.13

Фізико-хімічні характеристики, мас-спектри та результати елементного аналізу [(5-гідроксиметил-1*H*-імідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот (**4.14 а-е**)

Сполука	Вихід, %	Т.топл., °C	[M+1] ⁺	Знайдено, %			Емпірична формула	Вираховано, %		
				С	Н	N		С	Н	N
4.14 а	87	155-157	264	54.32	4.65	10.43	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₃ S	54.53	4.58	10.60
4.14 б	85	188-190	298	48.72	3.79	9.21	C ₁₂ H ₁₁ ClN ₂ O ₃ S	48.25	3.71	9.38
4.14 в	77	157-159	278	55.79	5.13	10.24	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	56.10	5.07	10.06
4.14 г	80	170-172	278	55.89	5.15	10.25	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	56.10	5.07	10.06
4.14 д	79	153-155	278	56.01	4.98	9.87	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	56.10	5.07	10.06
4.14 е	78	177-178	314	60.96	4.59	9.04	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₃ S	61.13	4.49	8.91

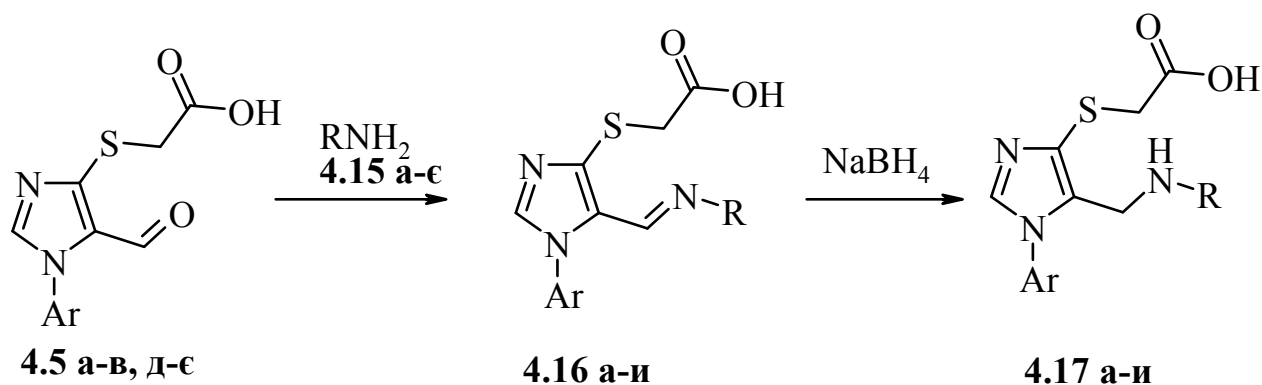
ІЧ- та ЯМР ^1H спектри[(5-гідроксиметил-1*H*-імідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот (**4.14 а-е**)

Сполука	ІЧ спектр, КВг, ν , cm^{-1}		Спектри ЯМР ^1H , ДМСО- d_6 , δ , м.ч.
	ОН	С(О)ОН	
4.14 а	3455	2490-2810	3.59 с (2H, CH ₂), 4.39 с (2H, CH ₂), 5.18 ш.с (ОН), 7.27-7.56 м (5H _{аром.}), 7.82 с (1H, H ² _{імідазол}), 12.54 ш. с (1H, COOH)
4.14 б	3460	2520-2830	3.63 с (2H,CH ₂), 4.43 с (2H, CH ₂), 5.22 ш.с (1H, ОН), 7.62-7.68 м (4H _{аром.}), 8.01 с (1H, H ² _{імідазол}), 12.690 ш.с (1H, COOH)
4.14 в	3440	2520-2800	2.01 с (3H, CH ₃), 3.59 с (2H,CH ₂), 4.32 с (2H, CH ₂), 5.12 ш.с (ОН), 7.31-7.62 м (4H _{аром.}), 7.79 с (1H, H ² _{імідазол}), 12.62 ш. с (1H, COOH)
4.14 г	3490	2500-2820	2.39 с (3H, CH ₃), 3.62 с (2H,CH ₂), 4.41 с (2H, CH ₂), 5.17 ш.с (1H, ОН), 7.29-7.44 м (4H _{аром.}), 7.96 с (1H, H ² _{імідазол}), 12.70 ш.с H ² _{імідазол})
4.14 д	3450	2520-2810	2.38 с (3H, CH ₃), 3.62 с (2H,CH ₂), 4.40 с (2H, CH ₂), 5.13 ш.с (1H, ОН), 7.35 д (2H _{аром.} , <i>J</i> 8.0 Гц), 7.49 д (2H _{аром.} , <i>J</i> 8.0 Гц), 7.95 с (1H, H ² _{імідазол}), 12.68 уш. с (1H, COOH)
4.14 е	3445	2490-2830	3.67 с (2H,CH ₂), 4.06 д (1H, <i>J</i> 12.0 Гц), 4.42 д (1H, <i>J</i> 12.0 Гц), 4.73 ш.с (1H, ОН), 6.54-8.13 м (7H _{аром.}), 8.09 с (1H, H ² _{імідазол}), 12.77 ш.с (1H,COOH)

Серед інших представників 5-карбофункціоналізованих (імідазол-5-іл)тіооцтових кислот варто відзначити N-заміщені імідазол-5-метиліміни, які відносяться до гетероциклічних сполук з потенційною антиоксидантною активністю [407, 420, 421]. Комп'ютерний скринінг віртуальних структур

показав, що ці сполуки можуть виявляти антиоксидантну активність на рівні вихідних 5-формілімідазолів, проте мають вищу біодоступність, що є вагомим обґрунтуванням їх синтезу.

Для одержання таких сполук нами запропоновано спосіб, який ґрунтується на конденсації [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот **4.5 а-в, д-є** із первинними амінами **4.15 а-є** в киплячому етанолі з наступним відновленням імінів **4.16 а-и** без виділення та додаткової очистки натрій борогідридом до {[5-(алкіл(арил)амінометил)-1-арил-1*H*-імідазол-4-іл]тіо}оцтових кислот **4.17 а-и** із виходами 72-80%. Така схема реакції підтверджена нами виділенням із реакційної суміші сполуки **4.16 а** [422].



4.15, R = Me (а), *n*-Bu (б), 3-FC₆H₄ (в), 3-MeC₆H₄ (г), 3-MeOC₆H₄ (д), 4-MeC₆H₄ (е), 4-MeOC₆H₄ (є);

4.16-4.17, Ar = Ph, R = Me (а); Ar = 3-MeC₆H₄, R = Me (б); Ar = 4-FC₆H₄, R = Me (в); Ar = 4-MeC₆H₄, R = Me (г); Ar = 4-FC₆H₄, R = *n*-Bu (д); Ar = 3-MeC₆H₄, R = 3-MeC₆H₄ (е); Ar = 3-MeC₆H₄, R = 4-MeOC₆H₄ (є); Ar = 4-FC₆H₄, R = 4-BrC₆H₄ (ж); Ar = 4-ClC₆H₄, R = 3-FC₆H₄ (з); Ar = 4-MeC₆H₄, R = 3-MeOC₆H₄ (и)

Склад та структура синтезованих амінів підтверджені елементним аналізом, ІЧ-, ЯМР ¹H- та хроматомас-спектрами (табл.4.15; 4.16). ІЧ-спектри характеризуються інтенсивними смугами поглинання груп С=О (1695-1700 см⁻¹) та О-Н (2510-2930 см⁻¹) карбоксильної групи, а також N-H зв'язків при 3270-3310 см⁻¹. В спектрах ЯМР ¹H наявні синглети протонів метиленових

груп тіоцтової кислоти в діапазоні 3.62-3.72 м.ч., синглети протонів N-арилметилених груп при 4.07-4.11 м.ч. (сполуки **4.17 е-и**) та мультиплети C-H протонів N-алкілметилених груп при 3.44-3.54 та 3.95-4.04 м.ч. відповідно (сполуки **4.17 а-д**).

Таблиця 4.15

Фізико-хімічні характеристики, мас-спектри та результати елементного аналізу ($\{5\text{-}[(\text{алкіл}(\text{арил})\text{аміно})\text{метил}]\text{-}1\text{-арил-}1H\text{-імідазол-}4\text{-іл}\}$ тіо)цтових кислот **4.17 а-и**.

Сполука	Вихід, %	Т.топл., °C	[M+1] ⁺	Знайдено, %			Емпірична формула	Вираховано, %		
				C	H	N		C	H	N
4.17 а	72	181-182	278	56.13	5.37	15.00	C ₁₃ H ₁₅ N ₃ O ₂ S	56.30	5.45	15.15
4.17 б	74	230-232	292	57.54	5.81	14.32	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₂ S	57.71	5.88	14.42
4.17 в	75	161-162	296	52.76	4.73	14.11	C ₁₃ H ₁₄ FN ₃ O ₂ S	52.87	4.78	14.23
4.17 г	72	182-183	292	57.46	5.92	14.24	C ₁₄ H ₁₇ N ₃ O ₂ S	57.71	5.88	14.42
4.17 д	76	163-164	338	56.87	5.93	12.35	C ₁₆ H ₂₀ FN ₃ O ₂ S	56.96	5.97	12.45
4.17 е	76	194-196	368	65.22	5.73	11.55	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₂ S	65.37	5.76	11.43
4.17 є	77	159-160	384	62.44	5.45	10.78	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₃ S	62.64	5.52	10.96
4.17 ж	80	176-177	437	49.36	3.41	9.54	C ₁₈ H ₁₅ BrFN ₃ O ₂ S	49.55	3.47	9.63
4.17 з	77	183-185	392	55.06	3.78	10.58	C ₁₈ H ₁₅ ClFN ₃ O ₂ S	55.17	3.86	10.72
4.17 и	74	129-130	383	62.50	5.48	10.77	C ₂₀ H ₂₁ N ₃ O ₃ S	62.64	5.52	10.96

ІЧ та ЯМР¹H спектри

{5-[(алкіл(арил)аміно)метил]-1-арил-1*H*-імідазол-4-іл}тіо)оцтових
кислот **4.17 а-и.**

Сполука	ІЧ-спектр, ν , cm^{-1}			ЯМР ¹ H, δ , м.ч. (<i>J</i> , Гц)
	C=O	ОН	NH	
4.17 а	1695	2540-2930	3270	1.97 д (3H, CH ₃ NH, <i>J</i> 6.8 Гц), 3.48-3.54 м (1H, CH), 3.71 с (2H, CH ₂ COOH), 4.00-4.04 м (1H, CH), 5.78-5.84 м (1H, NH), 7.48-7.58 м (5H _{аром}), 8.01 с (1H, H ² _{імідазол})
4.17 б	1695	2540-2920	3280	1.98 д (3H, CH ₃ NH, <i>J</i> 4.8 Гц), 2.38 с (1H, CH ₃), 3.47-3.52 м (1H, CH) 3.70 с (2H, CH ₂ COOH), 3.99-4.03 м (1H, CH), 5.82 ш.с (1H, NH), 7.29-7.54 м (4H _{аром}), 8.01 с (1H, H ² _{імідазол})
4.17 в	1695	2545-2920	3310	2.01 д (3H, HNCH ₃ , <i>J</i> 6.8 Гц), 3.45-3.48 м (1H, CH), 3.72 с (2H, CH ₂ COOH), 3.95-3.99 м (1H,CH), 5.82 ш.с (1H, NH), 7.42-7.59 м (4H _{аром}), 8.04 с (1H, H ² _{імідазол})
4.17 г	1700	2530-2920	3280	1.94 д (3H, NCH ₃ , <i>J</i> 6.8 Гц), 2.36 с (3H, CH ₃), 3.44-3.50 м (1H, CH), 3.68 с (2H, CH ₂ COOH), 3.96-4.02 м (1H, CH), 5.81-5.85 м (1H, NH), 7.36 с (4H _{аром}), 7.94 с (1H, H ² _{імідазол})
4.17 д	1695	2560-2910	3285	6.74 т (3H, CH ₃ , <i>J</i> 5.6 Гц), 1.04-1.41 м (6H, CH ₂), 2.11-2.13 м (1H, CH), 2.31-2.37 м (1H,CH), 3.20-3.89 м (4H, 2CH ₂), 5.56-5.61 (1H, NH), 7.44-7.62 м (4H _{аром}), 7.98 с (1H, H ² _{імідазол})
4.17 е	1700	2540-2890	3310	2.14 с (3H, CH ₃), 2.28 с (3H, CH ₃), 3.66 с (2H, CH ₂ COOH), 4.11 с (2H, CH ₂ NH), 5.55 ш.с (1H, NH), 6.30-6.38 м (3H _{аром}), 6.90 т (1H _{аром} , <i>J</i> 7.2 Гц), 7.21-7.38 м (4H _{аром}), 7.99 с (1H, H ² _{імідазол})

Продовження таблиці 4.16

4.17 є	1700	2545-2900	3305	2.28 с (3H, CH ₃), 3.62 с (3H, CH ₃ O), 3.62 с (2H, CH ₂ COOH), 4.07 с (2H, CH ₂ NH), 5.88 ш.с (1H, NH), 6.51 д (2H _{аром} , J 8.2 Гц), 6.69 д (2H _{аром} , J 8.2 Гц), 7.26-7.43 м (4H _{аром}), 7.96 с (1H, H ² імідазол)
4.17 ж	1695	2550-2880	3290	3.67 с (2H, CH ₂ COOH), 4.10 с (2H, CH ₂ NH), 5.88 ш.с (1H, NH), 6.46 д (2H _{аром} , J 8.8 Гц), 7.14 д (2H _{аром} , J 8.8 Гц), 7.33 т (2H _{аром} , J 8.4 Гц), 7.51-7.55 м (2H _{аром}), 7.95 с (1H, H ² імідазол)
4.17 з	1695	2535-2875	3290	3.65 с (2H, CH ₂ COOH), 4.10 с (2H, CH ₂ NH), 6.02 с (1H, NH), 6.27-6.39 м (3H _{аром}), 7.02-7.31 м (1H _{аром}), 7.50 д (2H _{аром} , J 8.0 Гц), 7.56 д (2H _{аром} , J 8.0 Гц), 7.98 с (1H, H ² імідазол).
4.17 и	1700	2520-2900	3285	2.32 с (3H, CH ₃), 3.60 с (3H, CH ₃ O), 3.64 с (2H, CH ₂ COOH), 4.09 с (2H, CH ₂ NH), 5.62 ш.с (1H, NH), 6.11-6.16 м (3H _{аром}), 6.94 т (1H _{аром} , J 7.6 Гц), 7.31 д (2H _{аром} , J 7.8 Гц), 7.37 д (2H _{аром} , J 7.8 Гц), 7.95 с (1H, H ² імідазол)

4.2. Синтез та перетворення

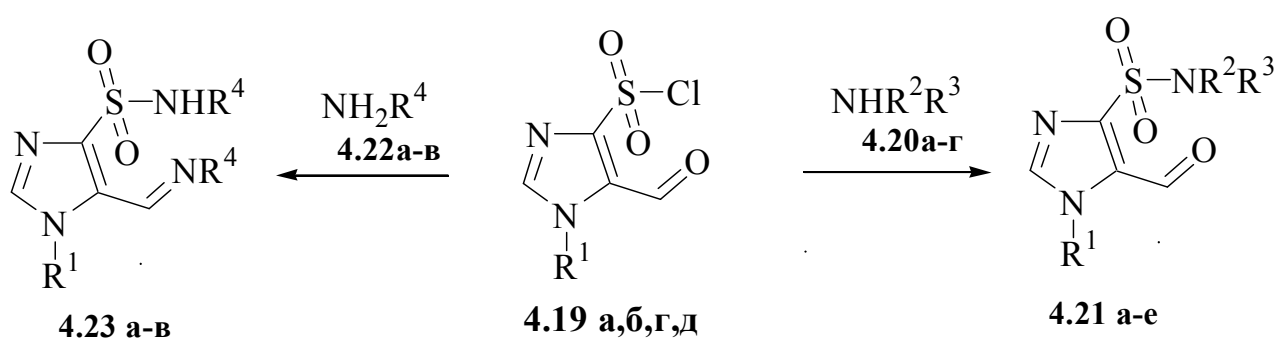
1-арил-5-формілімідазол-4-сульфохлоридів

Відомо, що 4-сульфонілімідазольна група є потужним фармакофором і знаходить широке застосування при конструюванні біологічно активних сполук. Найчастіше їх отримують введенням у цільові скафолди 1-метилімідазол-4-сульфохлоридів, які синтезують послідовною обробкою 1-метилімідазолу хлорсульфоною кислотою і тіонілхлоридом [423, 424]. Імідазолсульфонілювання різноманітних аміновмісних сполук було успішно використано для одержання потенційних протимікробних [425], протималарійних [426-430] та протипухлинних [431-434] агентів.

Імідазол-4-сульфонілхлориди, що містять в азольному циклі додаткові функціональні замісники, в літературі не описані, хоча і є перспективними

Сполуки **4.19 а-е** містять два електрофільних центри (сульфонілхлоридну і формільну групи) і є імідазольними аналогами 2-формілбензолсульфохлориду - цінного реагенту для отримання похідних бензоізотіазолу [438-440], 1,2,3-бензотіадіазину [441] та захисту фенольних груп [442]. Для вивчення синтетичного потенціалу 5-формілімідазол-4-сульфонілхлоридів, а також особливостей впливу імідазольного ядра на реакційну здатність функціональних груп, нами вивчено їх хімічну поведінку у реакціях з нітроген- та оксигеновмісними нуклеофілами.

Знайдено, що сульфонілхлориди **4.19 а, б, г, д** реагують з вторинними ациклічними та циклічними амінами **4.20 а-г** в киплячому ацетонітрилі за наявності триетиламіну із заміщенням атома хлору сульфонілхлоридного фрагмента і утворенням з виходами 85-90% 5-форміл-1*H*-імідазол-4-сульфонамідів **4.21 а-г**. У разі ж первинних алкіл- і ариламінів **4.22 а-в** провести селективну функціоналізацію сульфонільного фрагмента не зачіпаючи альдегідну групу не вдається. При співвідношенні реагентів 1:1 в різних реакційних умовах процес протікає неселективно з утворенням складної суміші, в якій, згідно з даними хроматомасс-спектрів, присутні продукти взаємодії з альдегідною групою, дизаміщені похідні, а також ряд сполук, що не ідентифікуються.

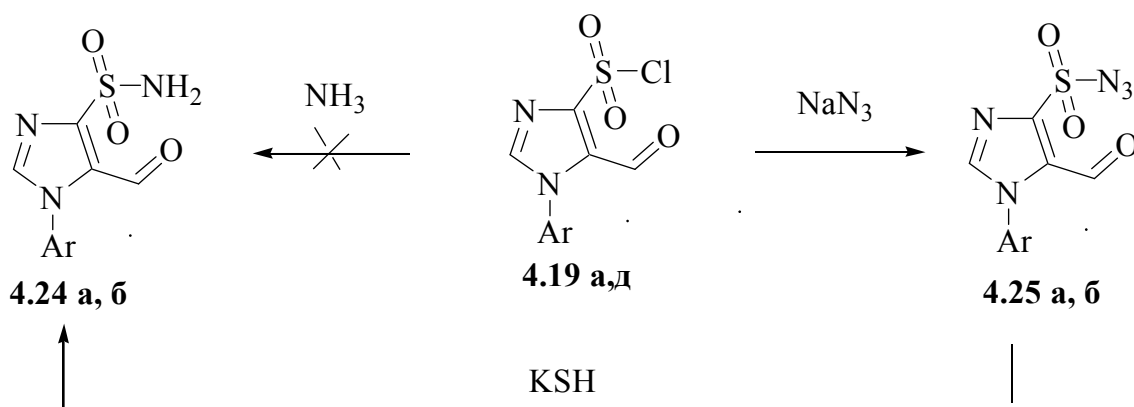


4.20, R² = R³ = Et (а), R²R³ = (CH₂)₄ (б), (CH₂)₅ (в), (CH₂)₂O(CH₂)₂ (г); **4.21**, R¹ = Ph, R² = R³ = Et (а), R²R³ = (CH₂)₅ (б), (CH₂)₂O(CH₂)₂ (в); R¹ = 2-BrC₆H₄, R²R³ = (CH₂)₄ (г); R¹ = 4-ClC₆H₄, R²R³ = (CH₂)₅ (д); R¹ = 4-MeC₆H₄, R²R³ = (CH₂)₄ (е); **4.22**, R⁴ = Me (а), Bn (б), 4-MeC₆H₄ (в); **4.23**, R¹ = 4-MeC₆H₄, R⁴ = Me (а), R¹ = Ph, R⁴ = Bn (б), R¹ = 4-MeC₆H₄, R⁴ = 4-MeC₆H₄ (в).

Однак, при використанні двократного надлишку первинного аміну в описаних вище умовах з реакційної суміші було виділено 5-імінопохідні 1*H*-імідазол-4-сульфонамідів **4.23 а-в** з виходами 72-79%.

Раніше автори [438] показали, що 2-формілбензолсульfoxлорид реагує з водним аміаком з утворенням іміносахарину. При використанні в подібній реакції сульфонілхлориду **4.19 а** нами, одначе, була отримана суміш продуктів з максимальним вмістом (до 22%) відповідного 5-форміл-4-сульфонаміду **4.24 а**. Цей експериментальний факт свідчить про більш складну хімічну поведінку сполук **3** по відношенню до амоніаку і неможливості простого препаративного синтезу *N*-незаміщених 5-форміл-4-сульфонамідів типу **4.24**.

Для отримання сульфонамідів **4.24 а, б** нами розроблений спосіб попереднього перетворення сульфонілхлоридів **4.19 а, д** при взаємодії з надлишком натрій азиду в ДМФА при кімнатній температурі у 5-форміл-1*H*-імідазол-4-сульфонілазиди **4.25 а, б**. Останні, при дії калій гідросульфїду в м'яких умовах (етанол, 0-5°C), селективно відновлюються до цільових 5-форміл-1*H*-імідазол-4-сульфоніламідів **4.24 а, б** з виходами 69-75%

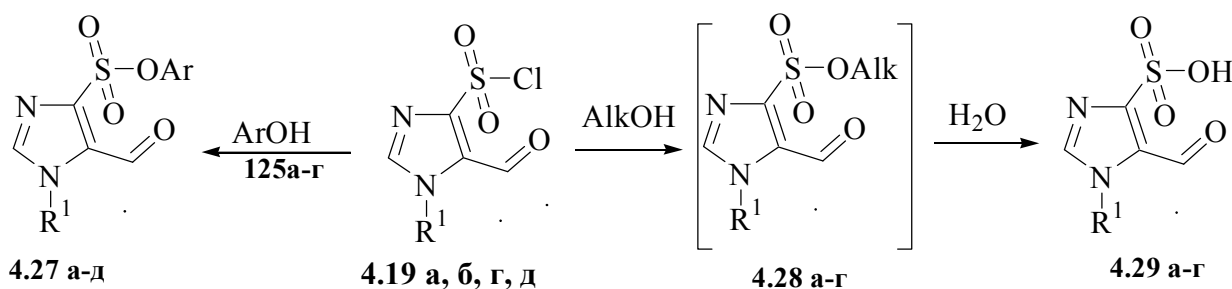


4.24, 4.25, Ar = Ph (а), 4-MeC₆H₄ (б)

Поряд з реакціями сполук **4.19** з амінами, не менш важливими є їх взаємодія з фенолами та спиртами, яка, як очікувалося, може бути зручним варіантом синтезу нового типу імідазолілсульфонатів. Виявлено, що сульфохлориди **4.19 а, б, г, д** гладко реагують з фенолами **4.26 а-г** при 1 год

кип'ятінні в ацетонітрилі за наявності триетиламіну з утворенням *O*-арилсульфонатів **4.27 а-д** з виходами 75-82%.

Однак, на відміну від останніх, отримати їх алкільні аналоги **4.28 а-г** не вдається. Нагрівання сульфонілхлоридів **4.19 а, б, г, д** з еквівалентною кількістю метанолу або етанолу в подібних умовах не привело до позитивного результату. У той же час при їх 1ч кип'ятінні в надлишку спирту були виділені з високими виходами 5-форміл-1*H*-імідазол-4-сульфоїкислоти **4.29 а-г**.



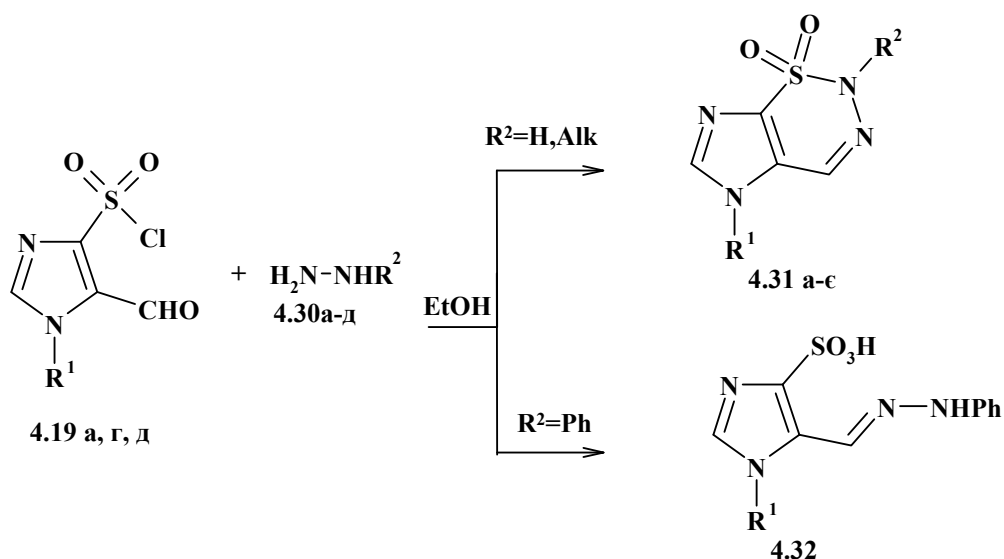
4.26, Ar = Ph (а), 4-MeC₆H₄ (б), 4-(O=CH)C₆H₄ (в), 2-(O=CH)-5-(OCH₃)C₆H₃ (г); **4.27**, R¹ = Ph, Ar = 4-MeC₆H₄ (а), R¹ = 4-MeC₆H₄, Ar = Ph (б); R¹ = 2-BrC₆H₄, Ar = 4-(O=CH)C₆H₄ (в), R¹ = 4-ClC₆H₄, Ar = 4-(OC=H)C₆H₄ (г), R¹ = 4-MeC₆H₄, Ar = 2-(O=CH)-5-(CH₃O)C₆H₃, (д); **4.28**, **4.29**, R¹ = Ph (а), 2-BrC₆H₄ (б), 4-ClC₆H₄ (в), 4-MeC₆H₄ (г)

Найбільш ймовірно, що утворені в процесі реакції алкілсульфонати **4.28** нестійкі і піддаються гідролізу в сульфоїкислоти. Виявлене перетворення можна розглядати як ефективний метод синтезу кислот типу **4.29**, оскільки в результаті прямого гідролізу сульфоїкислот **4.19** в середовищі вода-тетрагідрофуран вихід цільових сульфоїкислот не перевищує 40%.

Ще одним перспективним напрямком використання 5-формілімідазол-4-сульфоїкислот є їх реакції з бінуклеофільними реагентами для отримання конденсованих гетероциклічних систем. Відомо, що 2*H*-1,2,3-бензотіадиазин-1,1-діоксиди є привабливою структурною платформою для пошуку біологічно активних сполук. Серед їх похідних виявлені речовини з вираженим анксиолітичним ефектом [443, 444], бактерицидною і фунгіцидною активністю [445-447], а також антагоністи CRTH-2 рецептора

[448]. Гетероанелювання аналогів зазначеної біциклічної системи, за винятком тієно[3,2-*e*][1,2,3]тіадіазин-1,1-діоксидів, що виявляють властивості інгібіторів карбоангідази [449], до теперішнього часу залишається неописаним. З урахуванням літературних даних [450, 451], в яких описано підходи до формування 1,2,3-бензотіадіазин-1,1-діоксидного циклу, нами розроблено зручний метод отримання перших представників раніше невідомої гетероциклічної системи 1,2,3-тіадіазин-1,1-діоксидів, анелюваних з імідазольним циклом.

Знайдено, що 5-форміл-1*H*-імідазол-4-сульфонілхлориди **4.19 а, г, д** реагують з гідразин-гідратом **4.30 а** або алкілгідразинами **4.30 б, в** при 0-5°C в етанолі з утворенням 2,5-дигідроімідазо[4,5-*e*][1,2,3]тіадіазин-1,1-діоксидів **4.32 а-є** виходами 85-90% [452]. У випадку ж фенілгідразину **4.30 г** реакція з сульфонілхлоридом **4.19 а** не відбувається за схемою циклоконденсації, а супроводжується трансформацією формільної групи в гідразонну, а сульфохлоридної - в сульфокислотну з утворенням сполуки **4.32**.



4.30, $R^2 = \text{H}$ (а), Me (б), *iso*-Bu (в), Ph (д); **4.31**, $R^2 = \text{H}$, $R^1 = \text{Ph}$ (а), 4-ClC₆H₄ (б), $R^2 = \text{Me}$, $R^1 = \text{Ph}$ (в), 4-ClC₆H₄ (г), 4-MeC₆H₄ (д), $R^2 = \textit{iso}$ -Bu, $R^1 = \text{Ph}$ (е), 4-ClC₆H₄ (є); **4.32**, $R^1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$.

Будова синтезованих сполук надійно доведена комплексом спектральних методів, серед яких найбільш доказовим є спектри ЯМР ¹³C із сигналами протонів C⁴ тіадіазинового циклу при 126.50-126.85.

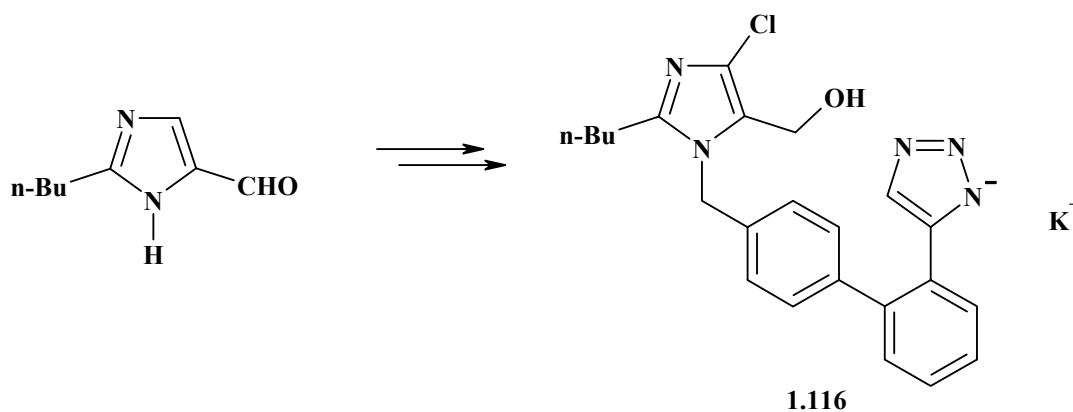
Розділ 5. Біологічна активність синтезованих 5-карбофункціоналізованих імідазолів

5.1. Аналіз біологічної дії похідних 5-формілімідазолів (літературна довідка)

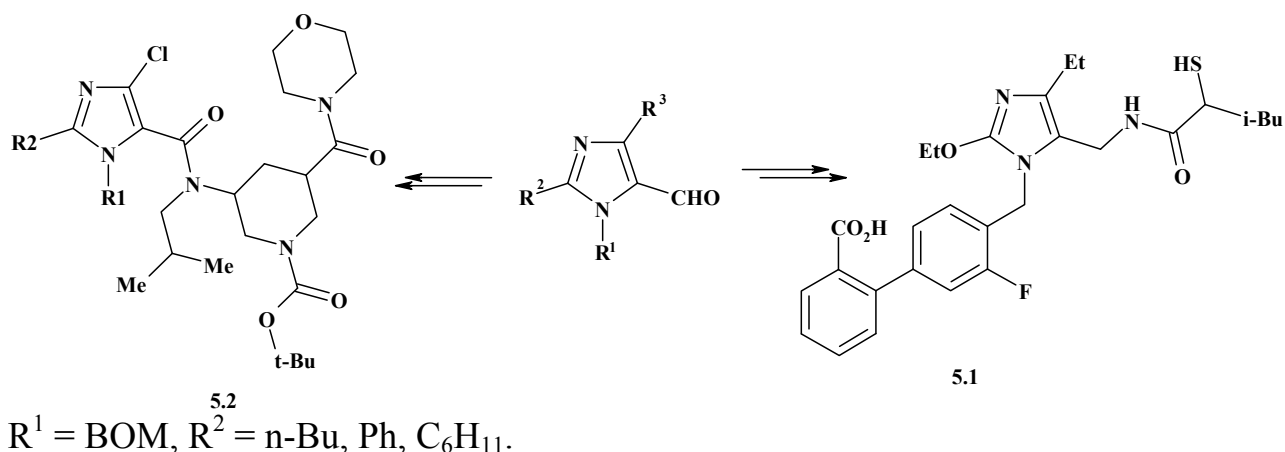
Серед масиву лікарських препаратів субстанції, що містять альдегідну групу зустрічаються вкрай рідко. Головною причиною цього, очевидно є висока лабільність цієї функціональної групи в середовищі живих організмів внаслідок високого відновного потенціалу. Як правило, сполуки з карбонільним фрагментом утворюються внаслідок біотрансформації ксенобіотиків, що містять атом карбону з нижчим ступенем окиснення (спирти, аміни, тощо) у відповідні похідні карбонових кислот. В силу цього, власне і 5-формілімідазоли виявляють незначну біологічну активність. Проте вони є ключовими об'єктами у спрямованому синтезі біоактивних 5-карбофункціоналізованих імідазолів. У цьому розділі нами наведено приклади найбільш важливих представників цього типу сполук, які були отримані на основі 5-формілімідазолів.

5.1.1. Антигіпертензивна активність

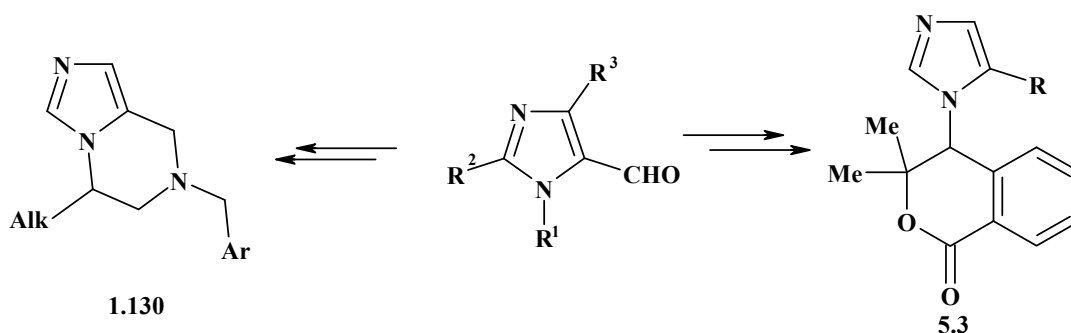
Однією із найкраще вивчених властивостей похідних 5-формілімідазолів є їх здатність нормалізувати кров'яний тиск. Серед представників цього класу препаратів важливе місце займає лозартан **1.116** - антагоніст ангіотензину II, що використовується у медичній практиці при артеріальній гіпертензії, а також для профілактики інсультів пацієнтів, хворих на артеріальну гіпертензію [37, 52-57].



Результати, отримані при дослідженні даного типу сполук, дозволили значно розширити спектр 5-карбофункціоналізованих похідних, які виявляють антигіпертензивну дію. Серед них слід відзначити аміді імідазол-5-метиламінів **5.1** [85-87] та аміді імідазол-5-карбонових кислот **5.2**, які є інгібіторами реніну [59].



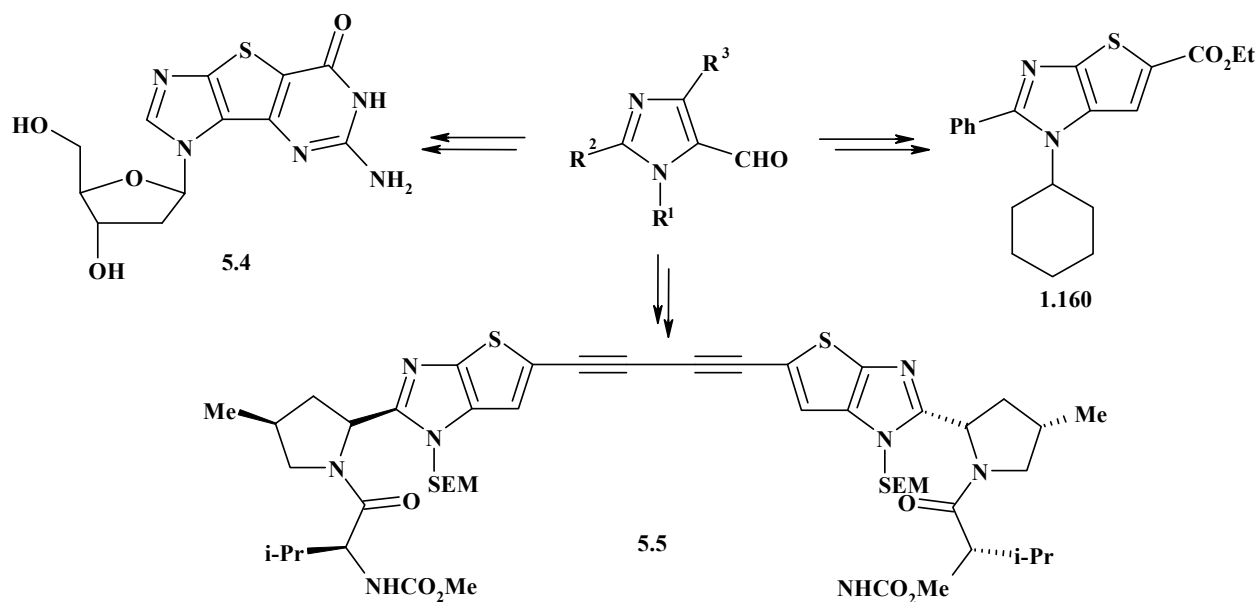
Не менш значимими є імідазопіразини **1.130** та їх нециклічні аналоги **5.3** - інгібітори синтази альдостерону, 11-beta-гідроксилази (CYP11B1), ароматази, які можуть бути використані при лікуванні гіпокаліємії, гіпертензії, застійної серцевої недостатності, ниркової недостатності, рестенозу, атеросклерозу, синдрому X, ожиріння, нефропатії після інфаркту міокарда, ішемічної хвороби серця, підвищеного утворення колагену, фіброзу і ремоделювання наступної гіпертензії і ендотеліальної дисфункції [13, 14].



$R = \text{Alk}, \text{CH}=\text{CH}-\text{OAlk}, \text{CH}=\text{CH}-\text{NMe}_2$

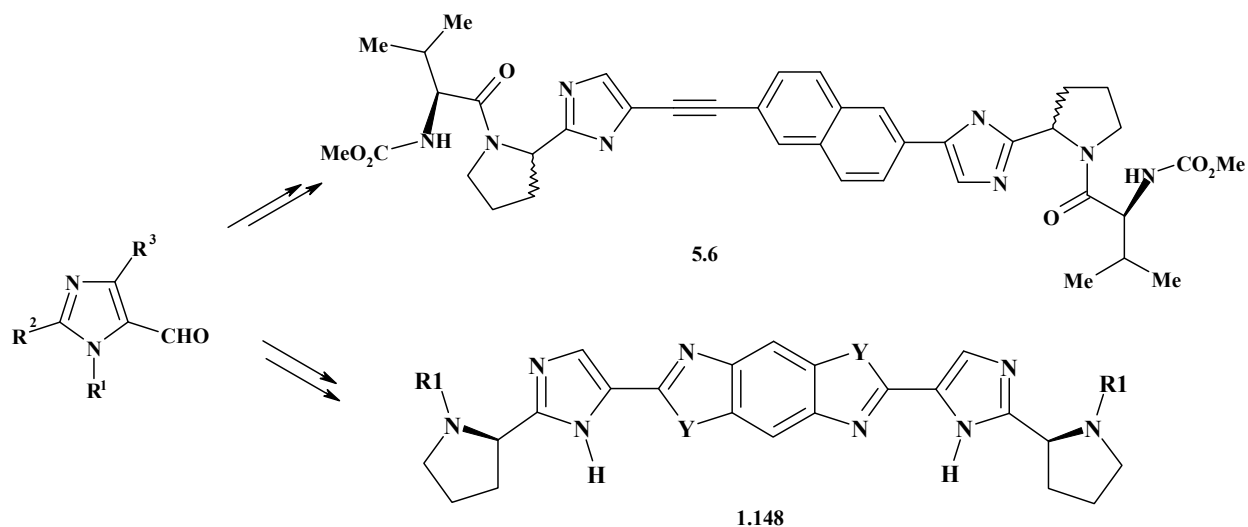
5.1.2. Протівірусна активність

В останнє десятиліття значні успіхи досягнуті у вивченні протівірусної активності імідазолівмісних сполук. Серед них, перш за все, слід відзначити похідні тієно[2,3-*d*]імідазолів **1.160**, які рекомендовано як лікарські засоби для профілактики і лікування гепатиту С [60]. Їх конденсовані біс-ацетиленільні похідні та аналоги **5.5** [80, 81] та конденсовані аналоги, які є модифікованими нуклеозидами **5.4** [90, 91], хоча й показали в експерименті значно нижчу від очікуваної активність проти вірусу СНІДу та гепатиту С, проте дозволили виявити загальні закономірності впливу будови імідазолівмісної системи на ступінь її біологічної активності.

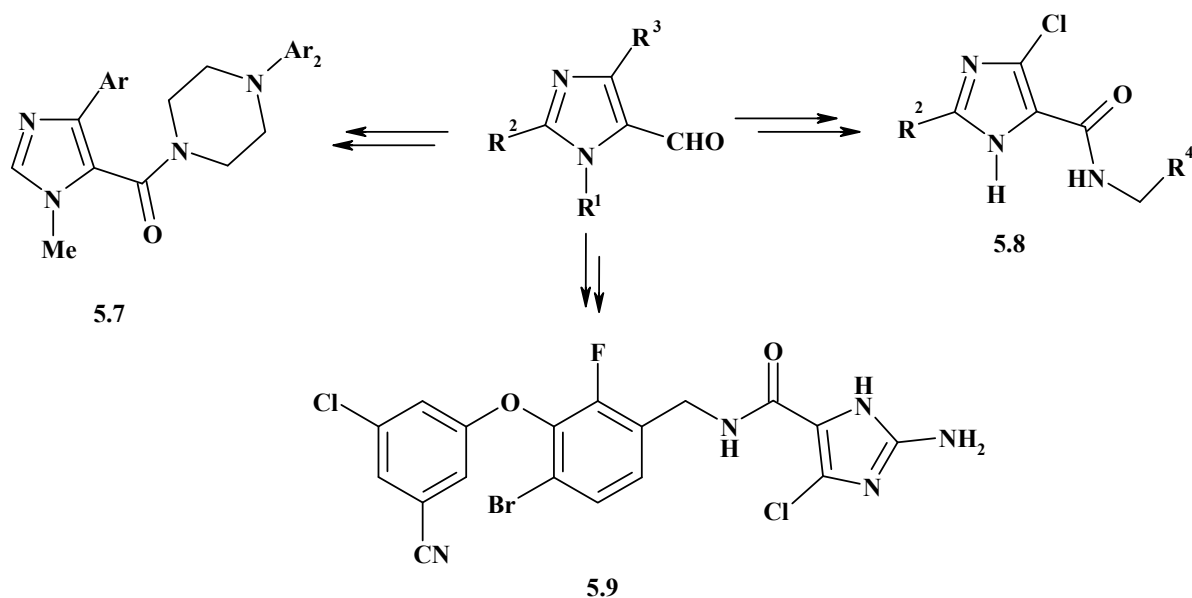


Продовження тематики цих досліджень дозволило отримати серію імідазолівмісних бігетероциклічних систем **1.148** та їх алкінілпохідних **5.6**,

які є ефективними противірусними засобами [76], особливо як інгібітори білка NS5A, який кодується вірусом HCV [77].



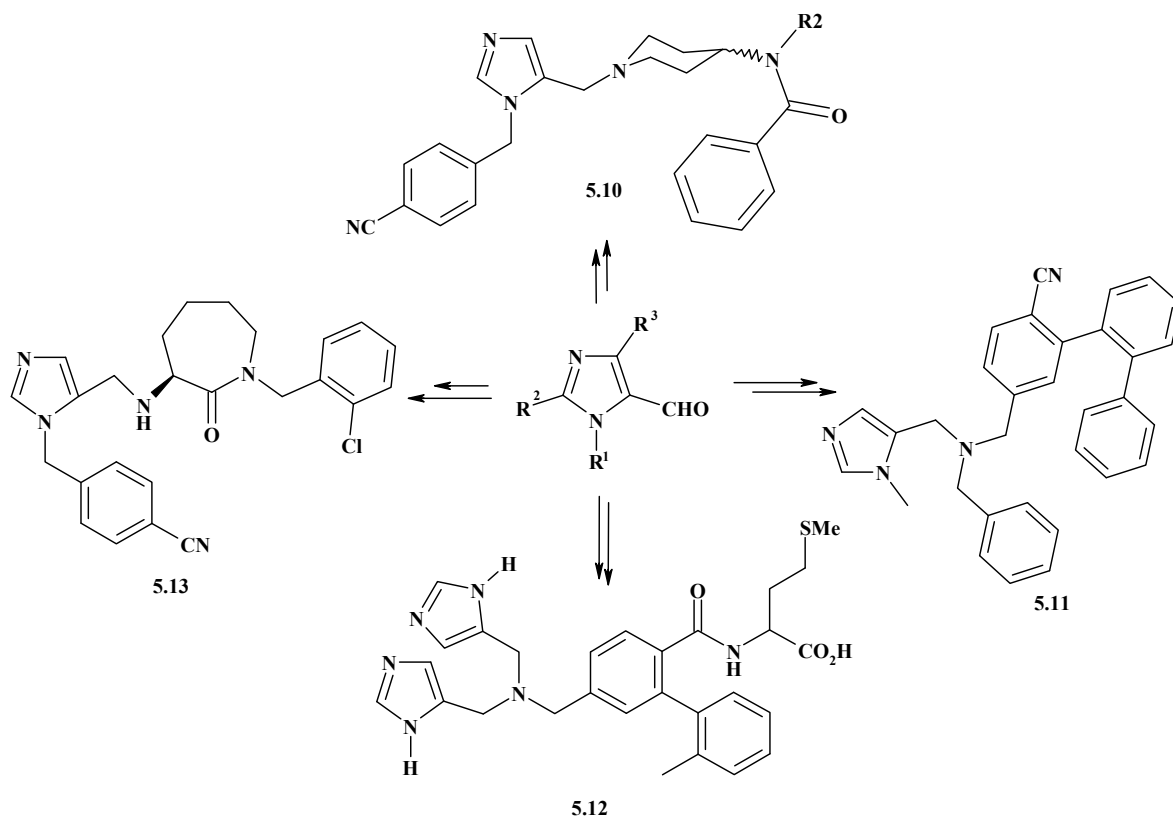
Вивчення біологічної активності амідів імідазол-5-карбонових кислот **5.7-5.9**, отриманих з відповідних 5-формілімідазолів, як потенційних інгібіторів зворотної транскриптази, показало їх ефективність проти вірусу імунодефіциту людини [35] та широкого спектру модифікованих NNRTI вірусів [84]. У патентах [49, 50] описано методи отримання піперазинамідів імідазол-5-карбонової кислоти, які є ефективними для профілактики і лікування вірусу грипу.



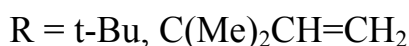
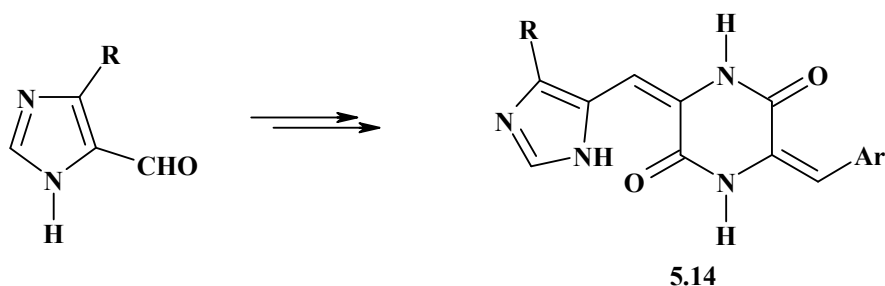
5.1.3. Протипухлинна активність

Одним із механізмів дії протипухлинних препаратів є їх властивість інгібувати фарнезил-трансферазу і таким чином блокувати розмноження ракових пухлин. В результаті серії досліджень було отримано ряд сполук, які за своєю природою є похідними (імідазол-5-іл)метиламінів [1, 7, 8]. Розвиваючи цей напрямок дослідники синтезували заміщені імідазол-5-метиламіни **5.10-5.13**, які є пептидоміметичними інгібіторами PFT-трансферази [5]. Досліджувані структури утворюють координаційні сполуки з катіонами цинку, подібні до структур тетрапептиду CVIM. Встановлено, що в умовах експерименту "*in vitro*" такі об'єкти показували високу ферментативну активність інгібування PFT-фази в концентраціях 0.86-1,7 нмоль. Знайдені пептидоміметики в зазначених концентраціях пригнічують ріст пухлин у мишей в добовій дозі 25мкг/кг при відсутності загальної токсичності.

Подібний підхід був реалізований і при отриманні імідазоліл-5-метиламіноазепінонів - сильнодіючих та специфічних інгібіторів фарнезил-трансферази - високоефективних в наномолярних концентраціях [21].

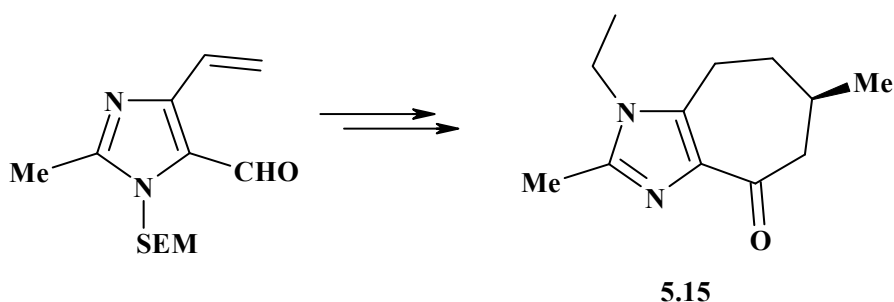


Інший тип 5-гетерофункціоналізованих похідних імідазолу **5.14** показав достатньо високу ефективність при лікуванні ракових захворювань, пов'язаних із проліферацією судин [18-20].

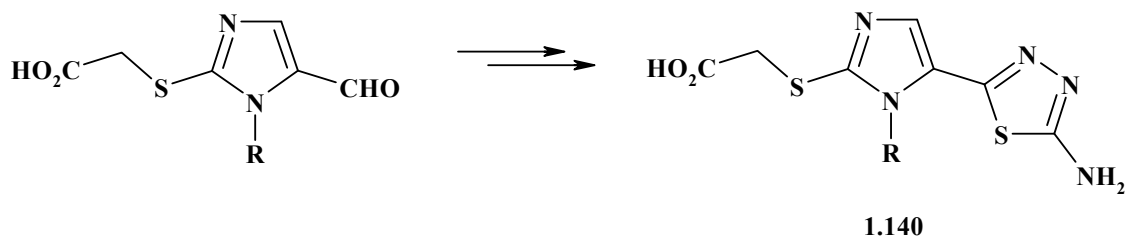


5.1.4. Протимікробна, протитуберкульозна та протипаразитна дія

Досліджений у роботі [78] циклогептаанельований імідазол **5.15**, отриманий із відповідного альдегіду за реакцією Граббса, виявився придатним для лікування або ослаблення мутованих або стійких до стандартних лікарських препаратів форм гонореї та N. менінгітів.

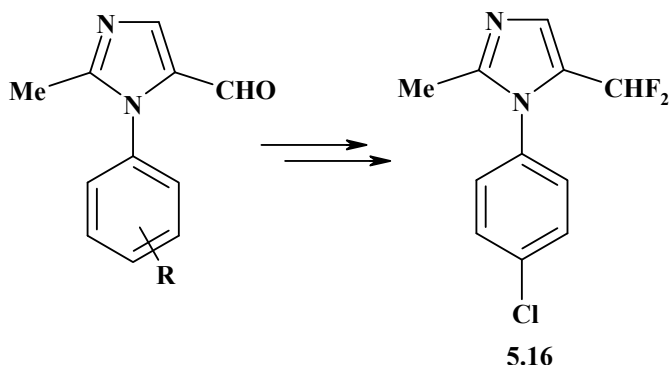


Запропоновані авторами [24] (імідазол-5-іл)тіадіазоли **1.140**, отримані окиснювальною гетероциклізацією семикарбазонів відповідних 5-формілімідазолів, запропоновані як протитуберкульозні засоби.

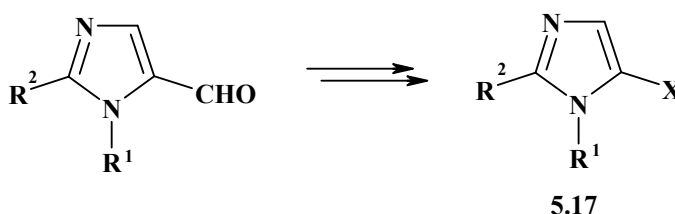


1-Арил-2-метилімідазол-5-карбальдегіди були використані у синтезі дифторометильних похідних **5.16**, які виявилися потенційними антипаразитними препаратами [41]. З усієї серії, яка була випробувана проти паразита Лейшманії найкращі результати показав дифторометилімідазолу з

4-хлорфенільним фрагментом в положенні 1 імідазольного циклу, який був ефективним в концентрації 1,7 мМ.



Вивчення протигрибкового ефекту ряду 5-карбофункціоналізованих імідазолів **5.17**, отриманих із відповідних 5-формілімідазолів дозволило розробити фунгіцидні композиції проти широкого спектру грибкових захворювань рослин [39].



$R^1, R^2 = \text{Alk}, \text{Ar}; X = \text{CHO}, \text{CH}_2\text{OH}, \text{CO}_2\text{H}, \text{CO}_2\text{Alk}, \text{CONHAlk}$.

5.1.5. Психотропні властивості

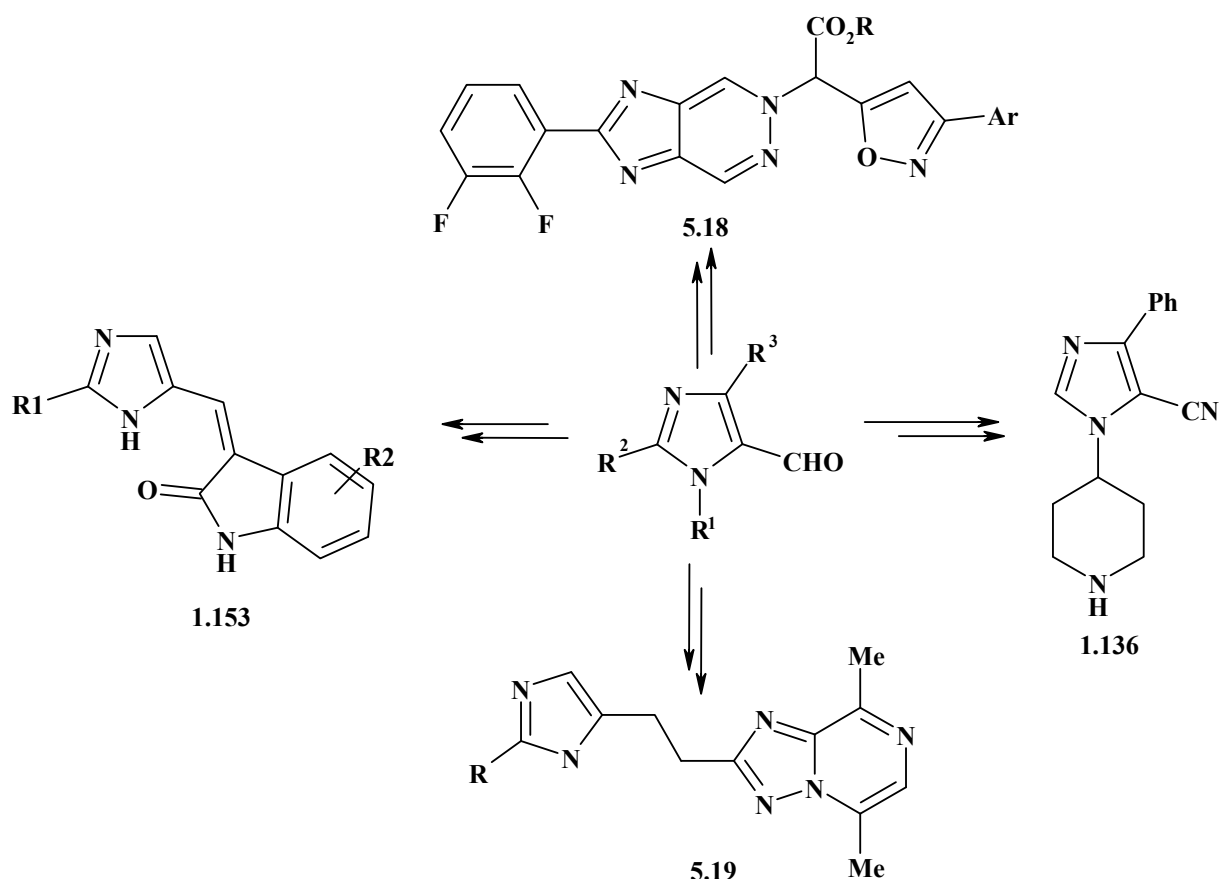
Численні роботи, присвячені вивченню впливу ряду імідазоловмісних систем на центральну нервову систему людини дозволили отримати ряд перспективних зразків, які, у подальшому використанні для лікування різноманітних психічних розладів та хвороб, пов'язаних із порушенням роботи ЦНС. Зокрема, із імідазол-4,5-диальдегідів були синтезовані заміщені імідазо[1,2-*b*]піридазини **5.18** - потенційні антагоністи рецепторів кортикотропін-релізінг-фактора 1 (CRF1), які можуть бути використані для лікування психічних розладів і неврологічних захворювань [15, 23].

Серія бігетероциклічних систем, що містять імідазольний та [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піразиновий каркаси, з'єднані етиленовим мостиком **5.19** є інгібіторами ферменту PDE10A і можуть знайти застосування при

лікуванні пацієнтів з нейродегенеративними розладами, зокрема при наркоманії [26].

Використання 5-формілімідазолів виявилось достатньо ефективним для отримання відповідних нітрилів **1.136** - потенційних регуляторів внутрішньоклітинної сигналізації, яка відбувається через ацетилхолін. Цей клас сполук може використовуватись як ефективний лікарський засіб для лікування когнітивних порушень, пов'язаних із шизофренією, хворобою Альцгеймера, синдромом Дауна, церебральною ангіопатією [46-48].

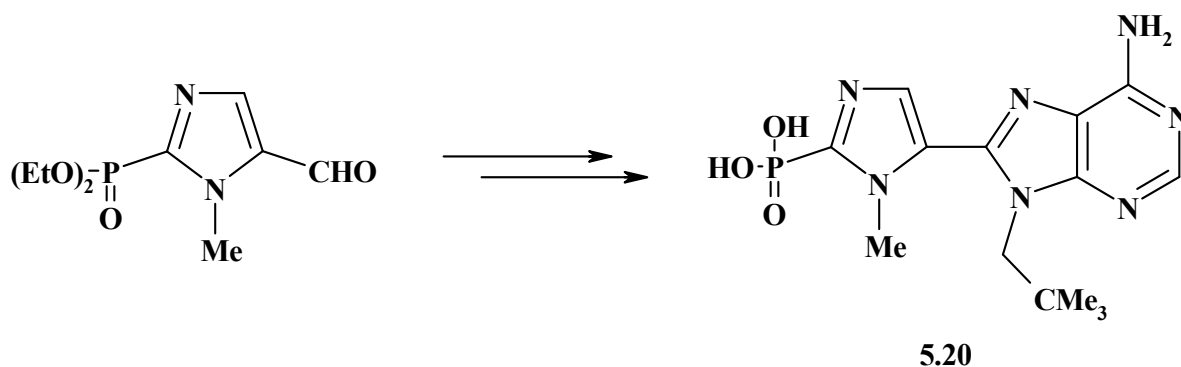
Не менш привабливими є продукти конденсації 5-формілімідазолів з заміщеними 1,3-дигідроіндол-2-онами **1.153**, які інгібують повністю або частково активність кіназ лейцину [66].



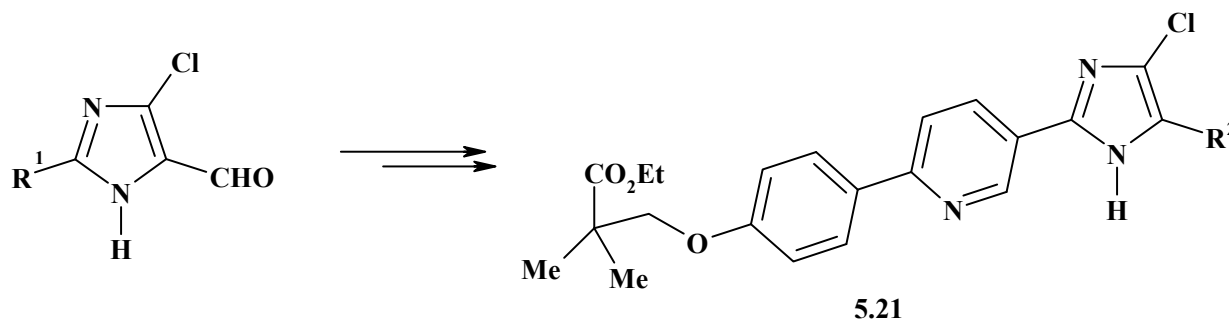
5.1.6. Гіпоглікемічний ефект

Вагомим напрямком створення протидіабетичних препаратів є синтез сполук - інгібіторів FBP-ази, які можуть використовуватись при лікуванні цукрового діабету 2 типу. В роботі [61] описана 2-імідазолілфосфонова

кислота **5.20** як АМР міметик, орієнтований на сайт АМФ ГВР-ази. Вона гальмує виробництво глюкози в первинних гепатоцитах щурів і значно знижує її рівень у крові голодних тварин.

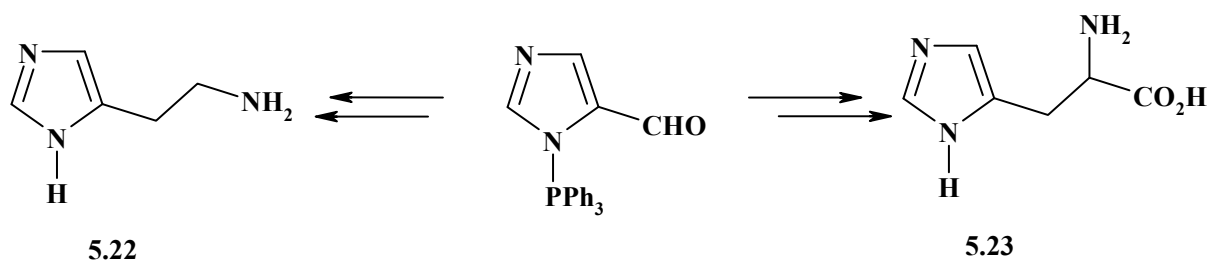


До інших представників 5-карбофункціоналізованих імідазолів, які виявляють потенційну гіпоглікемічну активність належать відповідні метилкарбіноли та похідні імідазо-5-карбонової кислоти типу **5.21** [61]. Ці сполуки можуть бути перспективними засобами проти діабету, який супроводжується ожирінням.

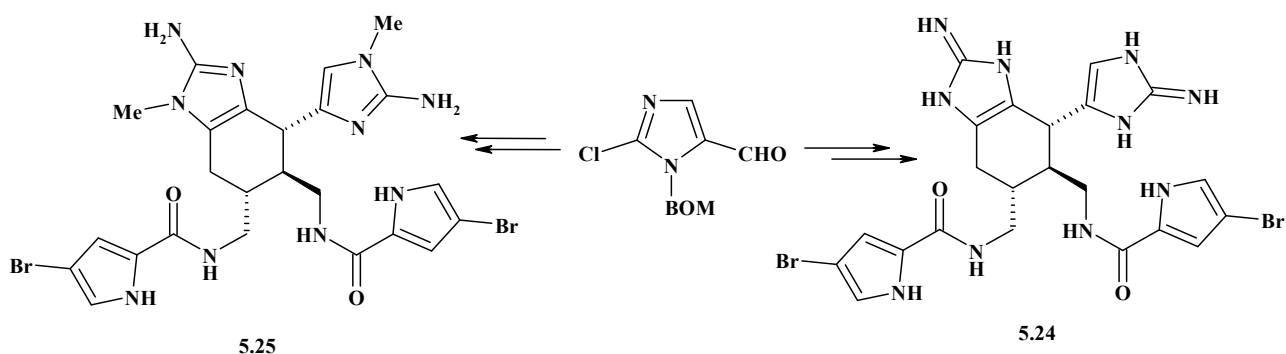


5.1.7. Біоактивні аналоги природних сполук

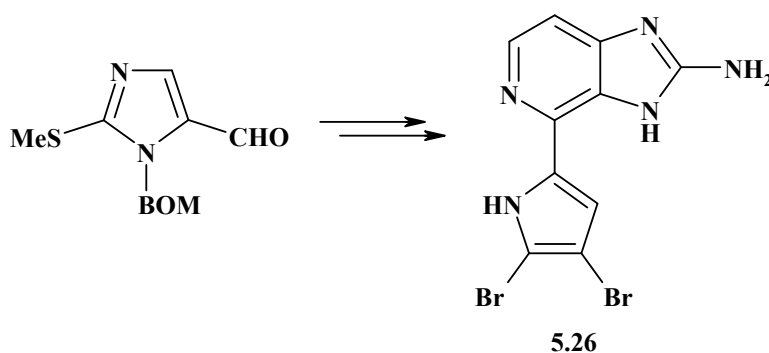
Одним із важливих напрямків реалізації хімічного потенціалу 5-формілімідазолів є їх використання у синтезі аналогів природних сполук. Зокрема, виходячи з 1-(трифенілметан)імідазол-5-карбальдегіду, розроблено методи одержання амінокислоти гістидину **5.23** та біогенного аміну гістаміну **5.22** [3].



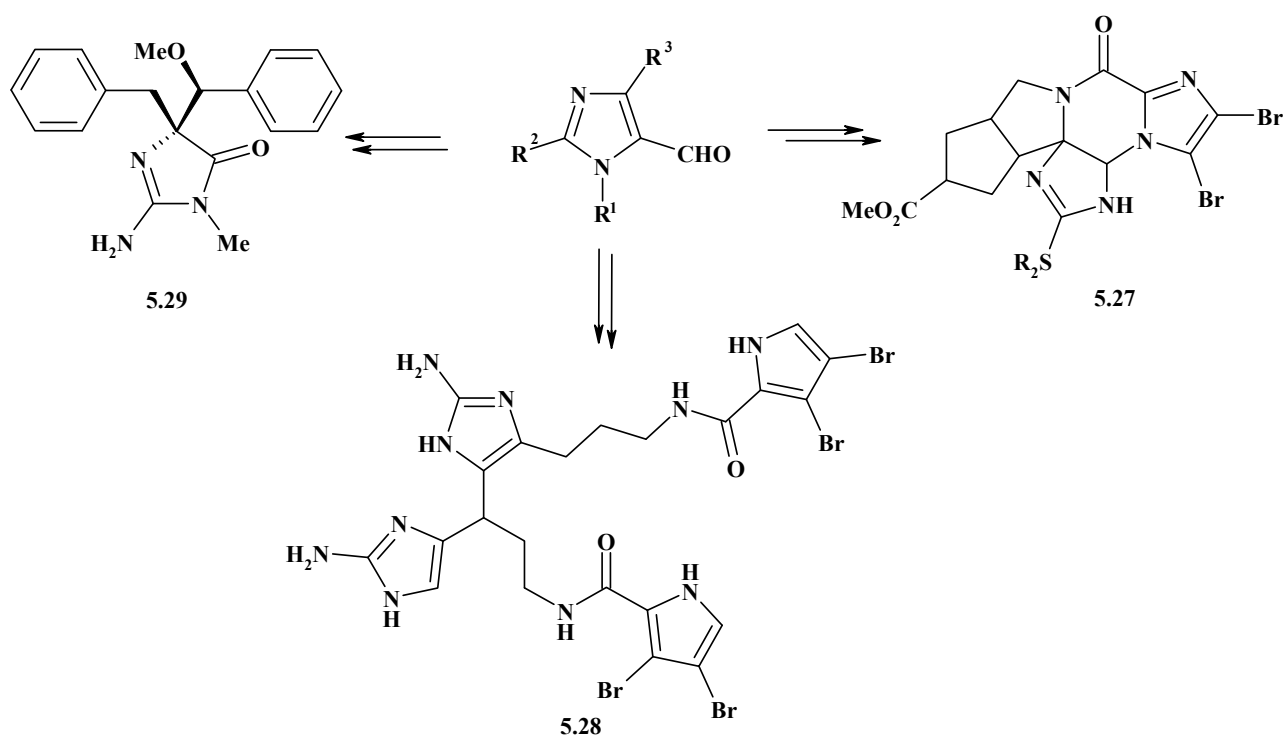
Синтез виділеного з морських губок Карибського басейну алкалоїду Агеліферину **5.24**, що виявляє бактерицидну активність та його метильованого аналога **5.25** здійснено в результаті багатостадійних перетворень 2-хлоро-5-формілімідазолу [67, 70-72].



Розвиток цього напрямку досліджень дозволив отримати другого метаболіт покоління **5.26** морської губки *Ageladine*, із 5-формілімідазолу, як ключового субстрату каскаду перетворень [68, 88].



Серед інших прикладів використання 5-формілімідазолів для отримання аналогів природних сполук слід відзначити повний синтез Palau`amine **5.27** [69], Nagelamide D **5.28** [94] та Calcaridine A **5.29** [95, 96] - метаболітів, які виробляються морськими організмами.



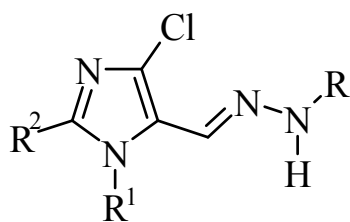
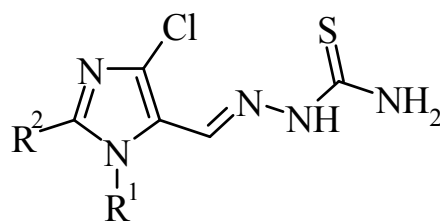
5.2. Дослідження протимікробної активності

5-карбофункціоналізованих похідних імідазолу

Похідні імідазолу широко представлені в сучасному арсеналі лікарських препаратів [453]. Серед них найвідомішими є похідні нітроімідазолів - ефективні протигрибкові засоби [454]. І хоча для представників 5-карбофункціоналізованих імідазолів протигрибкова активність менш характерна, цей напрямок досліджень безперечно заслуговує на увагу.

З усіх синтезованих нами сполук було відібрано декілька рядів 5-карбофункціоналізованих похідних імідазолу, які, згідно із результатами комп'ютерного скринінгу з використанням програмного забезпечення "Pass Online" можуть виявляти потенційну антисептичну дію.

При цьому, найкращі показники виявлено серед представників гідразонів **3.44 а-є** та тіосемикарбазонів **3.46 а-і** 5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів [227].

**3.44 а-є****3.46 а-і**

Проведені експериментальні дослідження достовірно підтвердили отримані теоретичні розрахунки. Зокрема встановлено (табл. 5.1), що в діапазоні 0.49-7.8 мкг/мл сполуки **3.44 а-є** та **3.46 а-і** виявляють високу протимікробну активність проти *S.aureus*.

Таблиця 5.1

Протимікробна активність сполук **3.44 а-є** та **3.46 а-і**

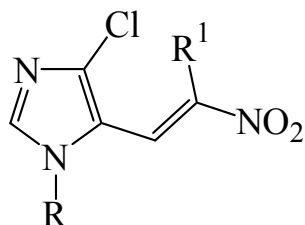
Сполука	Тест-культури мікроорганізмів					
	<i>S.aureus</i> ATCC 25923		<i>E.coli</i> ATCC 25922		<i>C.albicans</i> ATCC 885-653	
	Концентрація препаратів (мкг/мл)					
	МІК	МБцК	МІК	МБцК	МІК	МБцК
3.44 а	0.49	0.98	7.8	15.625	0.49	0.98
3.44 б	1.95	3.9	7.8	15.625	0.49	5.00
3.44 в	1.95	3.9	7.8	15.625	0.49	0.98
3.44 г	1.95	3.9	3.9	7.8	0.49	0.98
3.44 д	0.49	0.98	3.9	7.8	0.49	1.95
3.44 е	1.95	3.9	3.9	7.8	0.49	0.98
3.44 є	1.95	3.9	7.8	15.625	1,25	0.98
3.46 а	3.9	7.8	31.25	62.5	0.98	1.95
3.46 б	3.9	7.8	31.25	62.5	0.49	1.95
3.46 в	3.9	7.8	31.25	62.5	0.98	1.95
3.46 г	3.9	7.8	62.5	125	0.98	1.95
3.46 д	3.9	7.8	15.625	31.25	0.245	0.98
3.46 е	3.9	7.8	31.25	125	0.49	1.95
3.46 є	3.9	7.8	31.25	62.5	0.49	3.9
3.46 ж	3.9	7.8	31.25	62.5	0.49	1.95
3.46 з	125	500	15.625	31.25	0.49	0.98
3.46 и	3.9	7.8	62.5	125	0.98	1.95
3.46 і	3.9	7.8	31.25	62.5	0.98	1.95
Фурацилін	1.95	7.8	3.9	7.8	1.95	3.9

Бактеріостатична активність по відношенню до *Esherichia coli* як для сполук **3.44 а-є** так і **3.46 а-і** має дещо нижчі показники (3.9-15.625 мкг/мл, та 31.25-125 мкг/мл відповідно). Кращі результати отримано при вивченні антимікотичної активності сполук відносно *Candida albicans*, діапазон значень яких для всіх представників групи коливається в діапазоні концентрацій 0.245-1.95 мкг/мл. Тип замісників в положеннях 1 та 2 практично не впливає на величину та вид активності досліджуваних сполук, що свідчить про пріоритетну роль імідазольного ядра та гідразонного фрагмента у формуванні цього виду активності.

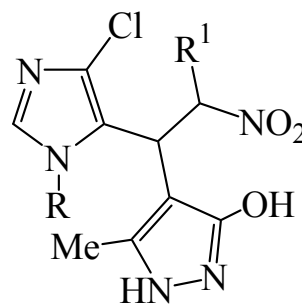
Бактерицидну та антимікотичну активність 5-(2-нітровініл)-1*H*-імідазолів **3.54 а, е, ж, з, і, й** та їх адуктів із 3-метил-2-піразолін-5-оном **3.62 а, е, ж-і** досліджували на антибіотикорезистентних штаммах *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, виділених у хворих. Величину активності оцінювали за мінімальною інгібуючою (МІК), мінімальною бактерицидною (МБЦК), мінімальною фунгістатичною (МФсК) та мінімальною фунгіцидною (МФцК) концентраціями. Отримані результати (табл. 5.2) дозволяють виділити цей тип похідних імідазолу як перспективні об'єкти для подальших досліджень і створення нових лікарських засобів. Виявлено, що активність досліджуваних структур залежить в першу чергу від фрагмента молекули, що містить нітрогрупу, а також від природи замісника в положенні 1 імідазольного циклу. Зокрема, похідні 5-(2-нітропропен-1-іл)імідазолу **3.54 з, і, й** виявляють в 4-6 разів вищу бактерицидну активність, ніж представники 5-(2-нітроетен-1-іл)імідазолу **3.54 а, е, ж**. Подібні закономірності можна спостерігати і для продуктів конденсації сполук з піразолоном **3.62 а, е, ж-і**, що свідчить про особливий характер впливу метильної групи на величину бактерицидної дії досліджуваних сполук.

Досить показовим є зниження у 2-4 рази антисептичної дії адуктів **3.62 а, е, ж-і**. Така тенденція може бути обумовлена зниженням розчинності досліджуваних об'єктів у біологічних рідинах і, як наслідок, зниження їх

бідоступності. Особливістю цього класу похідних імідазолу є їх вища у 2-4 рази, порівняно із протигрибковою, бактерицидна дія, що робить обґрунтованим подальші дослідження.



3.54 а-й



3.62 а-і

Таблиця 5.2

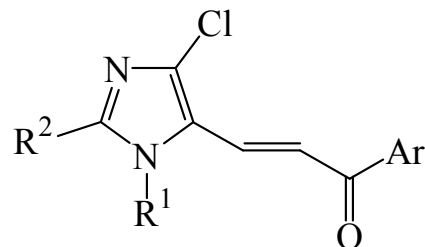
Протимікробна активність сполук 3.54 а, е, ж, з, і, й та 3.62 а, е, ж-і

№	<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
3.54 а	125	62.5	125	62.5	125	62.5	125	62.5	250	125
3.54 е	125	62.5	62.5	31.5	125	62.5	125	62.5	62.5	31.5
3.54 ж	125	62.5	62.5	31.5	125	62.5	125	62.5	62.5	31.5
3.54 з	125	62.5	7.8	2.9	31.5	15.6	125	62.5	250	125
3.54 і	125	62.5	7.8	2.9	62.5	31.5	125	62.5	250	125
3.54 й	125	62.5	7.8	2.9	31.5	15.6	250	125	250	125
3.62 а	500	250	62.5	31.3	125	62.5	250	125	250	125
3.62 е	500	250	62.5	31.3	125	62.5	250	125	250	125
3.62 ж	500	250	15.6	7.8	125	62.5	250	125	250	125
3.62 з	500	250	7.8	3.9	125	62.5	250	125	250	125
3.62 и	125	62.5	250	125	125	62.5	250	125	250	125
3.62 і	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 протигрибкової активності як контроль використовували препарат «Клотримазол» виробництва ЗАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод».

Ще одним типом 5-карбофункціоналізованих імідазолів, який, згідно із віртуальним скринінгом, має високі показники бактерицидної та протигрибкової активності є 3-імідазол-1-арил-2-пропен-1-они. Оцінка сполук 3.73 а, б, ж-к, н на предмет їх бактерицидної та антимікотичної дії виявила в цілому досить високі показники цього виду біологічної дії проти

клінічних штамів *Staphylococcus epidermidis* та *Klebsiella ozaemas* (табл. 5.3). Слід зауважити, що сполука **3.73 ж**, яка містить у *para*-положенні арильного замісника імідазольного циклу ліпофільний атом фтору виявляє найбільшу бактерицидну активність.



3.73 а, б, ж-к, н

Таблиця 5.3

Протимікробна активність 3-імідазол-1-арил-2-пропен-1-онів **3.73 а, б, ж-к, н**

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

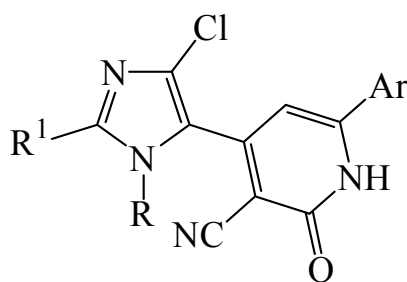
*У квадратних дужках наведено результати часткового пригнічення росту культур (бактеріостатична дія), без квадратних дужок – повного пригнічення (бактерицидна дія).

Мінімальну бактериостатичну концентрацію визначали шляхом серійних подвійних розведень у рідкому оптимальному живильному середовищі. Результати досліджень (табл. 5.4) показали, що певний вплив на протимікробну активність має і тип замісника в положенні 1 імідазольного циклу. В цілому, досліджувані сполуки показали помірну протимікробну активність.

Результати вивчення бактерицидної активності
3-імідазол-1-арил-2-пропен-1-онів **3.73 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
3.73 б	62.5	125	250	500	500	1000	250	500	125	250	250	500
3.73 в	125	250	250	500	500	1000	250	500	62.5	125	500	1000
3.73 г	125	250	250	500	500	1000	500	1000	125	250	500	1000
3.73 д	125	250	250	500	500	1000	250	500	62.5	125	500	1000
3.73 е	500	1000	500	1000	500	1000	500	1000	250	500	500	1000
3.73 є	62.5	125	125	500	500	1000	250	500	125	250	250	500
3.73 к	62,5	125	125	500	500	1000	250	500	62,5	125	250	500
3.73 л	125	500	125	500	500	1000	250	500	125	250	250	500
3.73 м	62,5	125	125	500	500	1000	250	500	62,5	125	250	500
3.73 р	125	500	125	500	500	1000	250	500	125	250	250	500

3-Ціано-2-піридини належать до гетероциклічних систем із протипухлинною [360, 367], протималарійною [361] та бактерицидною [369] дією. Їх похідні, що містять із імідазольним ядром цілком прогнозовано є потенційними бактерицидними препаратами. Нами проведена оцінка цього виду активності в ряду 4-(4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбонітрилів **3.80 а-ж**.



3.80 а, в, г, е-ж

Отримані результати досліджень протимікробної активності (табл. 4.5) корелюються із прогнозом комп'ютерного скринінгу. Сполуки **3.80 а, в, г, е-ж** виявляють високу бактерицидну дію по відношенню до тест-культур бактерій *S.aureus* 25923, *E.faecalis* 6783, *E. coli* 25922, *B. Subtilis* *P. aeruginosa*

27853 та грибів *C. albicans* 815. Вони показують бактеріостатичну дію у концентраціях 7.8-125 мкг/мл, що у деяких випадках перевищує ефективність контрольного препарату - антибіотика Лораксона. При цьому вища активність до штамів *B. subtilis* спостерігається для сполук **3.80 а, в, г, у**, у яких відсутній атом хлору в положенні 2 імідазольного циклу. Мінімальна бактеріостатична концентрація для цього типу імідазолів коливається в діапазоні значень 7.8 - 31.3 мкг/мл. По відношенню до *C. albicans* 815 досліджувані сполуки були активними у концентраціях 15.6 - 62.5 мкг/мл, проте значення їх фунгіцидної активності вдвічі менше.

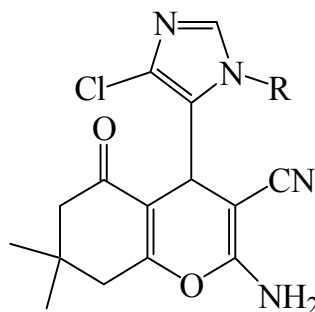
Таблиця 5.5

Протимікробна активність 4-(4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбонітрилів **3.80 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
3.80 а	62.5	125	62.5	125	62.5	125	15.6	31.3	31.3	62.5	31.3	62.5
3.80 в	62.5	125	62.5	125	31.3	62.5	31.3	62.5	62.5	125	15.6	31.3
3.80 г	62.5	125	62.5	125	62.5	125	7.8	15.6	62.5	125	31.3	62.5
3.80 е	62.5	125	62.5	125	62.5	125	31.3	62.5	62.5	125	31.3	62.5
3.80 є	62.5	125	62.5	125	62.5	125	31.3	62.5	62.5	125	62.5	125
3.80 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	-	-

Наступним типом випробуваних нами на бактерицидну та протигрибкову активність сполук стали імідазоловмісні 2-аміно-4*H*-хроменони **3.81 а-с**. Деякі представники хроменонів відомі як перспективні препарати для лікування нейродегенеративних захворювань [455], а похідні 2-аміно-5-оксохромен-3-карбонітрилів, що містять гетероциклічне фурильне ядро [456] виявляють молюскоцидну дію, а піразольне [457, 458], індолільне [459] або хінолінове [460]– виявляють бактерицидну активність. Тому дослідження антисептичної дії похідних 2-аміно-4*H*-хроменонів із імідазольним ядром видається обґрунтованим.

Вивчення протимікробної активності 4-імідазолізаміщених 2-аміно-4*H*-хроменів **3.81 а-с** (табл. 4.6) показало, що у концентраціях 65.5 - 31.3 мкг/мл переважна більшість з них є ефективними проти досліджуваних штамів мікроорганізмів і грибів, а їх величина у 2-4 рази перевищує величину МБцК тестового антибіотичного препарату Лораксон. При цьому варто відзначити сполуки **3.81 а, б**, з найкращими показниками, які у першому положенні 1 імідазольного циклу містять фенільний або 4-фторофенільний замісники. Фунгістатична активність сполук **3.81 а-г, е** по відношенню до *C. albicans* 815 також виявилась досить високою і варіюється в діапазоні концентрацій 62.5-31.3 мкг/мл.



3.81 а-е

Таблиця 5.6

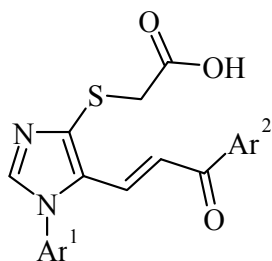
Протибактеріальна та протигрибкова активність 2-аміно-4(1-арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)-7,7-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагідро-4*H*-хромен-3-карбонітрили **3.81 а-е**

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
3.81 а	62.5	125	31.3	62.5	31.3	62.5	31.3	62.5	62.5	125	31.3	62.5
3.81 б	62.5	125	62.5	125	31.3	62.5	62.5	125	62.5	125	31.3	62.5
3.81 в	62.5	125	31.3	62.5	62.5	125	31.3	62.5	62.5	125	31.3	62.5
3.81 г	250	500	62.5	125	31.3	62.5	62.5	125	62.5	125	31.3	62.5
3.81 д	250	500	62.5	125	62.5	125	62.5	125	62.5	125	62.5	125
3.81 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	-	-

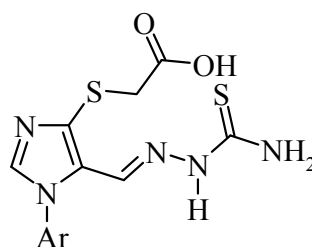
Наступним типом сполук, для яких була вивчена антисептична дія, стали 5-карбофункціоналізовані похідні імідазол-4-тіооцтових кислот,

характерною особливістю яких є вища розчинність у фізіологічних рідинах і, як наслідок, краща біодоступність. Проте, на відміну від 5-карбофункціоналізованих похідних імідазолу, що містять у положенні 4 атом хлору 5-(3-оксо-1-пропеніл)-1*H*-імідазол-4-іл]тіооцтові кислоти (**4.8 а-д**), тіосемикарбазони та (1,3-тіазол-2-іл)-гідразони [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот (**4.11 в, г, е, є, 4.12 а-е, 4.13 б-г**), [(5-гідроксиметил-1*H*-імідазол-4-іл)тіо]оцтові кислоти **4.14 б-е** виявляють більш помірну протимікробну активність по відношенню до тест-культур різноманітних видів і родів грампозитивних і грамнегативних бактерій та грибів.

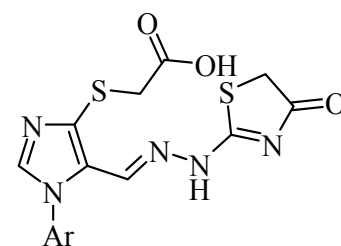
Аналіз отриманих результатів дозволив виявити більш виражену бактеріостатичну дію по відношенню до штамів *Staphylococcus aureus* 209 сполук **4.8 а-д** порівняно з фунгістатичною. При цьому найкращі результати показали сполуки **4.8 а** та **4.8 д**, що містять відповідно фенільний та нафтильний замісник у положенні 1 ядра гетероциклу.



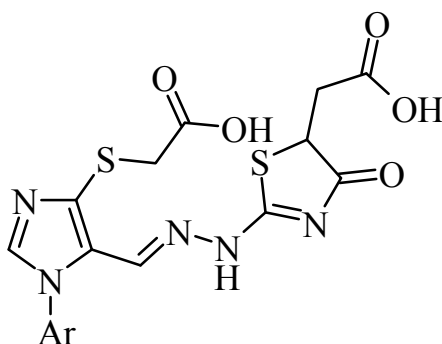
135 а-д



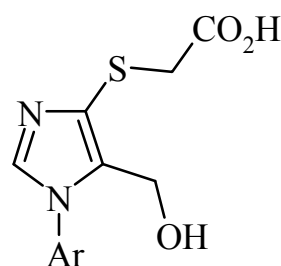
138 в, г, е, є



139 а-е



4.13 б-г



4.14 б-е

Протимікробна активність
[5-(3-оксо-1-пропеніл)-1H-імідазол-4-іл]тіооцтових кислот (**4.8 а-д**)

Сполука	Тест-культури мікроорганізмів					
	<i>Staphylococcus aureus</i> 209		<i>Escherichia coli</i> ATCC-25922		<i>Candida albicans</i> ATCC-885-653	
	Концентрація сполук, мкг/мл					
	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МФсК	МФцК
4.8 а	15,60	62,50	500	1000	250	500
4.8 б	31,25	125	1000	>1000	250	500
4.8 в	1000	>1000	>1000	>1000	1000	>1000
4.8 г	62,50	250	1000	>1000	500	1000
4.8 д	15,60	62,50	500	>1000	250	500

Заміна алкенільного фрагмента на відповідний гідразонний не приводить до суттєвого посилення бактерицидної дії препаратів цього типу. Результати дослідження бактерицидної та фунгіцидної активності тіосемикарбазонів і (1,3-тіазол-2-іл)-гідразонів [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот **4.11 в, г, е, є, 4.12 а-е, 4.13 б-г** (табл. 5.8), підтверджують їх помірну дію практично на весь ряд досліджуваних представників грам-позитивних та грам-негативних бактерій і грибів у діапазоні концентрацій 62.5-2000 мкг/мл. При цьому, сполука **4.11 є** у концентрації 62.5 мкг/мл виявляє вищу фунгістатичну активність порівняно з бактериостатичною.

Протимікробна активність тіосемикарбазонів та
(1,3-тіазол-2-іл)-гідразонів [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]-
оцтових кислот (4.11 в, г, е, є, 4.12 а-е, 4.13 б-г)

Сполука	Тест-культури мікроорганізмів							
	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC-25923		<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922		<i>Bacillus anthracis</i> 297		<i>Candida albicans</i> 91-8	
	Концентрація сполук, мкг/мл							
	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МФсК	МФцК
4.11 в	1000	2000	2000	>2000	2000	>2000	500	1000
4.11 г	500	1000	1000	2000	500	2000	125	250
4.11 е	500	1000	1000	2000	500	2000	125	250
4.11 є	250	500	1000	2000	250	1000	62,5	125
4.12 а	500	2000	2000	>2000	1000	2000	500	1000
4.12 б	2000	>2000	>2000	>2000	>2000	≥2000	2000	>2000
4.12 в	1000	>2000	>2000	>2000	1000	>2000	1000	2000
4.12 г	1000	2000	2000	>2000	2000	>2000	1000	2000
4.12 д	500	1000	1000	2000	1000	2000	500	1000
4.12 е	500	1000	2000	>2000	2000	>2000	500	1000
4.13 б	500	1000	1000	>2000	1000	2000	500	1000
4.13 в	62,5	250	500	2000	500	1000	62,5	125
4.13 г	500	1000	1000	2000	500	1000	500	1000

Порівняно кращі показники активності було отримано для [(5-гідроксиметил-1*H*-імідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот 4.14 б-е. Найбільшу ефективність проти типових штамів мікроорганізмів та грибів виявлено у сполук 4.14 в і 4.14 д, які у концентраціях 31,25-125 мкг/мл показують

бактеріостатичну та фунгістатичну дію проти *Staphylococcus aureus* та *Aspergillus fumigatus* (табл.5.9).

Таблиця 5.9

Протимікробна активність [(5-гідроксиметил-1*H*-імідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот (4.14 б-е)

Сполука	Тест-культури мікроорганізмів							
	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC-25923		<i>Candida albicans</i>		<i>Aspergillus niger</i>		<i>Aspergillus fumigatus</i>	
	Концентрація сполук, мкг/мл							
	МБсК	МБцК	МФсК	МФцК	МФсК	МФцК	МФсК	МФцК
4.14 б	125	>500	62,50	250	125	>500	62,50	>500
4.14 в	62,50	>500	31,25	125	125	>500	31,25	250
4.14 г	125	>500	125	250	250	>500	125	>500
4.14 д	125	>500	31,25	125	62,50	>500	62,50	250
4.14 е	125	>500	125	250	31,25	>250	125	>500

Таким чином, отримані експериментальні результати бактерицидних та антимікотичних властивостей свідчать про доцільність подальших поглиблених досліджень у ряду 4-карбофункціоналізованих імідазолів.

5.3. Пошук сполук з протитуберкульозною активністю в ряду 5-карбофункціоналізованих імідазолів

Туберкульоз на сьогодні є однією з найбільш небезпечних епідемічних захворювань. Згідно з даними ВОЗ у 2016 році зафіксовано понад 10 мільйонів випадків захворювання туберкульозом, серед них 1,4 мільйона – із смертельними наслідками [461]. Зважаючи на інтенсивність утворення

нових мультирезистентних форм туберкульозу [462] та високу токсичність основних антимікотичних препаратів, що використовуються при лікуванні туберкульозу, важливим напрямком сучасної медичної хімії є розробка ефективніших протитуберкульозних препаратів.

Найбільш вживаним протитуберкульозним препаратом першого ряду є гідразид ізоніотинової кислоти (ізоніазид) [453]. Проте, незважаючи на високу ефективність, він має ряд побічних ефектів, зокрема гепато- та нефротоксичність, погіршення гостроти зору, алергічні реакції тощо. Для зниження його токсичності, як правило використовують модифікацію ацилгідразонного фрагмента залишком альдегіду (фтивазид, флуренізид) [463]. Серед інших препаратів слід звернути увагу на тіоацетазон - тіосемикарбазон *n*-ацетамінобензальдегіду, що використовується для лікування туберкульозу слизових і серозних оболонок.

З урахуванням, що серед похідних імідазолу також знайдено сполуки з вираженою протитуберкульозною активністю [464-467], нами досліджена антимікотична дія трьох типів сполук: N'-[(1*H*-імідазол-5-іл)метилен]ізоніотиногідразидів **3.45 а-і**, тіосемикарбазонів 5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів **3.46 а-і**, та 1-арил-5-трифторометил-4-хлоро-1*H*-імідазолів **3.42 а, г, е** [468].

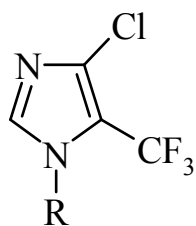
Результати дослідження (табл. 5.10) показали, що сполуки **3.45 г, ж, и, 3.46 д, е і** та **3.42 а, г, е** в концентрації 0.05 мкг/мл виявляють високу інгібуючу активність по відношенню до штамів *M. tuberculosis*, яка у 4 рази перевищує дію протитуберкульозного препарату ізоніазиду.

Проведений аналіз залежності «структура-активність» досліджуваних сполук засвідчив, що характер арильного замісника в положенні 1 імідазолу суттєво не впливає на її активність. Натомість, введення хлору або арильного замісника в положення 2 імідазолу посилює протитуберкульозні властивості N'-[(1*H*-імідазол-5-іл)метилен]ізоніотиногідразидів **3.45 а-і** та тіосемикарбазонів 5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів **3.46 а-і**, натомість

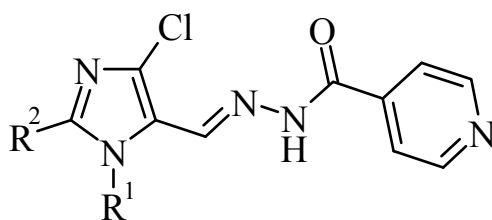
введення у вищевказане положення азидо- або аміногрупи приводить до послаблення їх активності.

У випадку 1-арил-5-трифторометил-4-хлоро-1*H*-імідазолів **3.42 а, г, е** протитуберкульозна активність також не залежить від характеру арильного замісника в положенні 1, що свідчить про домінуючий вплив ттрифторметильного та імідазольного фрагментів на величину антимікотичної активності цього типу сполук.

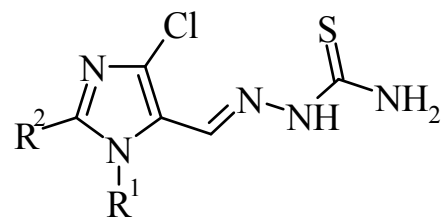
При визначенні гострої токсичності сполук **3.45 а, г, є та 3.46 д** гранична токсична доза $LD_{50} > 1500$ мг/кг, що дозволяє говорити про перспективність подальшого поглибленого вивчення цих сполук з метою пошуку серед них лідерів для створення високоефективних протитуберкульозних препаратів [469-471].



3.42 а, г, е



3.45 а-і



3.46 а-і

Чутливість штамів МБТ по відношенню до сполук

3.42 а, г, е, 3.45 а-і, 3.46 а-і

Сполука	Концентрація в живильному середовищі (мкг/мл)			
	1	0,2	0,1	0,05
3.45 а	+++	+++	+	-
3.45 б	+++	+	-	-
3.45 в	+++	+++	++	-
3.45 г	+++	+++	+++	+++
3.45 д	+++	+++	++	+
3.45 е	+++	+++	++	+
3.45 є	+++	+++	+++	+
3.45 ж	+++	+++	+++	+++
3.45 з	+++	+++	+	-
3.45 и	+++	+++	+++	+++
3.45 і	+++	+++	++	-
3.46 а	+++	+++	+++	++
3.46 б	+++	-	-	-
3.46 в	+++	+++	+++	++
3.46 г	+++	+++	+++	-
3.46 д	+++	+++	+++	+++
3.46 е	+++	+++	+++	+++
3.46 є	+++	+++	+++	++
3.46 ж	+++	+++	+	-
3.46 з	+++	-	-	-
3.46 и	+++	-	-	-
3.46 і	+++	+++	+++	+++
3.42 а	+++	+++	+++	+++
3.42 г	+++	+++	+++	+++
3.42 е	+++	+++	+++	+++
Ізоніазид	+++	+++	++	+

Примітка

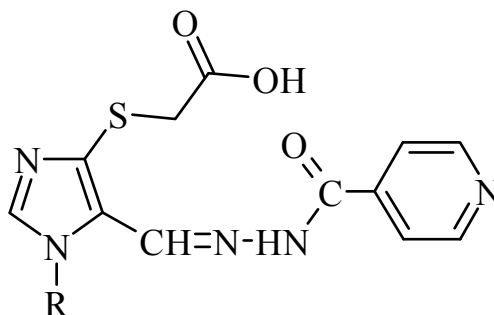
+++ - 100 % штамів МБТ чутливі до сполук;

++ - 90 % штамів МБТ виділених від хворих чутливі до сполук;

+ - 70 % штамів МБТ виділених від хворих чутливі до сполук;

- - штами МБТ виділених від хворих стійкі до сполук.

Результати дослідження протитуберкульозної активності ($\{1\text{-арил-5-}[(\text{ізонікотиніолгідразоно})\text{метил}]\text{-}1H\text{-імідазол-4-іл}\}$ тіо)оцтові кислот **4.10 а-є** показали, що заміна атома хлору у положенні 4 імідазольного циклу на фрагмент тіогліколевої кислоти зменшує ефективність імідазоловмісних похідних ізоніазиду.



4.10 а-є

Таблиця 5.11

Чутливість штамів МБТ по відношенню до ($\{1\text{-арил-5-}[(\text{ізонікотиніолгідразоно})\text{метил}]\text{-}1H\text{-імідазол-4-іл}\}$ тіо)оцтових кислот (**4.10 а-є**)

Сполука	Концентрація в живильному середовищі (мкг/мл)			
	1	0,2	0,1	0,05
4.10 а	+++	+++	++	+
4.10 б	+++	+++	++	-
4.10 в	+++	+++	+++	+++
4.10 г	+++	+++	+++	++
4.10 д	+++	+++	++	+
4.10 е	+++	+++	++	+
4.10 є	+++	+++	++	+
Ізоніазид	+++	+++	++	+

Примітки:

+++ - 100 % штамів МБТ чутливі до сполук;

++ - 90 % штамів МБТ виділених від хворих чутливі до сполук;

+ - 70 % штамів МБТ виділених від хворих чутливі до сполук;

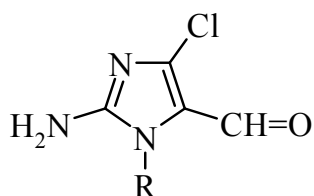
- - штами МБТ виділених від хворих стійкі до сполук.

Проте, в цілому, даний тип сполук є більш ефективним ніж ізоніазид. Особливо доречно відзначити сполуку **4.10 в**, що містить в положенні 1 імідазольного циклу 4-хлорфенільний замісник, яка показала значно кращі результати навіть у концентраціях, в яких порівняльний препарат виявився неефективним (табл. 4.11).

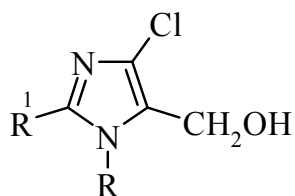
Визначення гострої токсичності на прикладі сполуки **4.10 а** показало, що цей хемотип відноситься до малотоксичних ($LD_{50} > 1500$ мг/кг). Цей факт свідчить про перспективність подальшого дослідження [(імідазол-5-іл)метилен]ізонікотиногідразидів і пошуку серед них сполук-лідерів для створення нових протитуберкульозних препаратів.

5.4. Протипухлинна активність 5-карбофункціоналізованих 4-хлоро-1*H*-імідазолів

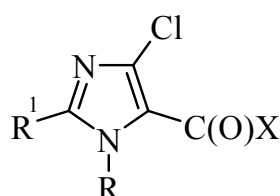
Онкологічні захворювання є однією з головних проблем сучасної медицини. На сьогодні, у процесі лікування онкологічних хворих поряд з хірургічним та променевим методами застосовують і хіміотерапію, яка при деяких формах захворювання є базовим методом лікування. Тому пошук речовин з протираковою активністю є актуальним завданням медичної хімії. Ключовим фактором успіху такого пошуку є використання комп'ютерного прогнозування біологічної активності на основі математичного аналізу його структури - Quantitative structure–activity relationship (QSAR). Для забезпечення більш коректних результатів, нами, у співпраці з Національним інститутом раку США (National Cancer Institute, Bethesda, Maryland, USA), здійснено віртуальний скринінг бібліотеки, що містила структури більше 300 синтезованих сполук. В результаті проведеного аналізу для подальших досліджень відібрано чотири типи сполук: похідні 1-арил-5-трифторометил-4-хлоро-1*H*-імідазолів **3.42**, 1,2-дизаміщених-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбонових кислот **3.26**, **3.28**, **3.33**, 2-аміно-5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів **2.17** та 1,2-дизаміщених-5-гідроксиметил-4-хлоро-1*H*-імідазолів **3.1**.



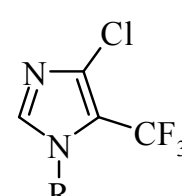
2.17 г, д



3.1 г, з



3.26 г, 3.28 а, 3.33 в, д



3.42 г, е

Дослідження проводили *in vitro* на 60 лініях злоякісних клітин раку легень, ободового кишківника, молочної залози, яєчників, нирок, простати, центральної нервової системи, крові (лейкемії) та шкіри (меланомі). Відсоток інгібування росту клітин (мітотична активність) розраховували як відношення приросту цих клітин за наявності препарату до контролю.

Встановлено, що досліджувані сполуки характеризуються помірною мітотичною активністю по відношенню до деяких ліній клітин раку. Зокрема, сполука **3.33** д виявила помірну активність у тестах з лініями клітин раку легень ЕКVХ (78.77 %), центральної нервової системи (ЦНС) SNB-75 (89.42 %), нирок UO-31 (82.33 %). Сполука **2.17** г інгібує ріст клітин раку крові лінії К-562 (87.21 %), RPMI-8226 (87.01 %), SR (87.91 %); раку ободової кишки HT29 (79.84 %); раку простати РС-3(76.17 %); раку молочної залози MDA-MB-468 (75.92%). Сполука **3.1** з виявляє протипухлинну активність щодо клітин раку легень НОР-92 (80.17 %) та раку нирок А498 (83.23 %).

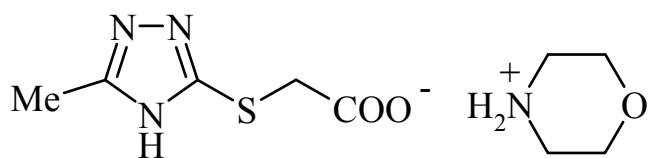
5.5. Антиоксидантна дія 5-карбофункціоналізованих імідазол-4-ілтїоалканкарбонових кислот

Одним із головних негативних факторів, які супроводжують більшість хвороб шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної, дихальної та нервової систем є зростання в організмі концентрації активних форм кисню, що приводить до посилення процесів вільнорадикального окислення ліпідів (ВРОЛ) [472-482]. З метою уповільнення або повної нейтралізації цих процесів найбільш ефективними є препарати, що відносяться до групи антиоксидантів [483].

Препарати з антиоксидантною дією досить часто використовуються у комплексній терапії багатьох патологічних станів [484-486]. Головною особливістю їх дії є дезактивація вільних радикалів в організмі, завдяки чому підвищується ефективність фармакотерапії та покращується клінічна картина перебігу захворювань [487].

Незважаючи на гостру необхідність таких лікарських засобів, список їх досить обмежений. Тому пошук оригінальних сполук - ефективних інгібіторів процесів вільно-радикального окиснення, є одним із важливих напрямків біологічних досліджень.

Серед заявлених на фармацевтичному ринку препаратів відомі як природні сполуки з антиоксидантною дією, так їх синтетичні аналоги. В ряду синтетичних антиоксидантних препаратів найбільш дослідженим є вітчизняний лікарський засіб – тіотриазолін (морфоліній-3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетат). Особливістю його будови є наявність у молекулі фрагмента тіогліколевої кислоти, з'єднаної з азольним циклом [488].

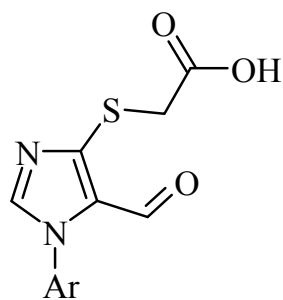


Тіотриазолін

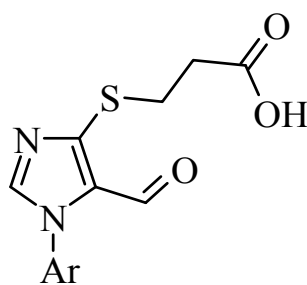
Зважаючи на те, що деякі похідні імідазолу відносяться до групи потенційних біологічно активних речовин [453], для яких виявлено антиоксидантний ефект [489], синтезовані нами аналоги тіотриазоліну - 5-формілімідазол-4-тіооцтові кислоти, також є перспективними антиоксидантними препаратами. Таке припущення підтверджується результатами комп'ютерного скринінгу з використанням програми PASS-online.

Враховуючи потенційну антиоксидантну активність ряду похідних імідазолу [416, 418, 490, 491], для досліджень в умовах *in vitro* нами було відібрано дев'ять типів сполук: [(1-арил-5-форміл-1*H*-імідазол-4-іл)тіо]оцтові

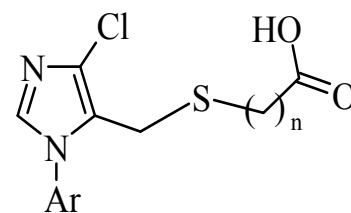
кислоти (4.5 а-ж), [(1-арил-5-форміл-1*H*-імідазол-4-іл)тіо]пропанові кислоти (4.6 а-д), {[(1-арил-4-хлор-1*H*-імідазол-5-іл)метил]тіо} алканкарбонові кислоти (3.14 а-є), [5-(3-оксо-1-пропеніл)-1*H*-імідазол-4-іл]тіооцтові кислоти (4.8 а-д), ({5-[(алкіл(арил)аміно)метил]-1-арил-1*H*-імідазол-4-іл}тіо)оцтові кислоти (4.17 а-г, е-ж), тіосемикарбазони та (1,3-тіазол-2-іл)-гідразони [(1-арил-5-форміл-1*H*-імідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот (4.11 а, в-є, 4.12 а-е, 4.13 а-г), [(5-гідроксиметил-1*H*-імідазол-4-іл)тіо]оцтові кислоти (4.14 а, б, г-е) [393, 492].



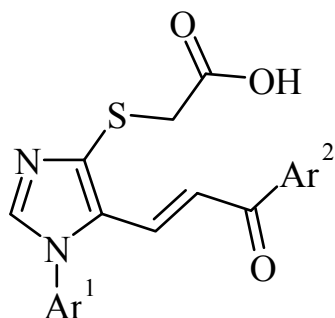
132 а-ж



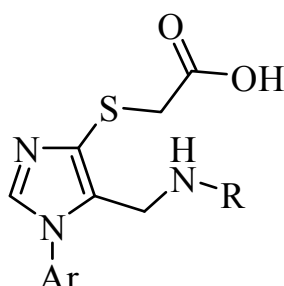
133 а-д



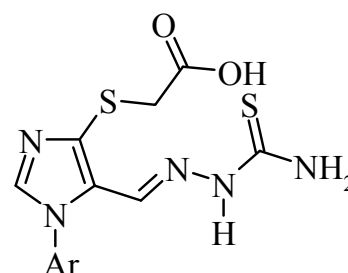
33 а-є



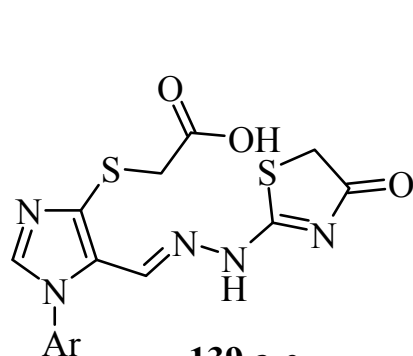
4.8 а-д



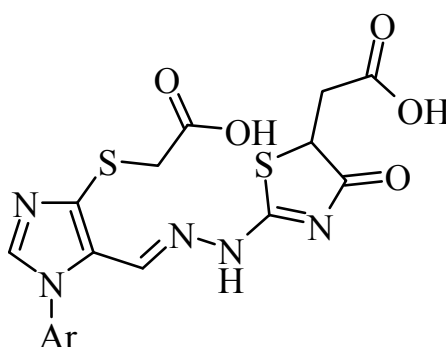
4.17 а-г, е-ж



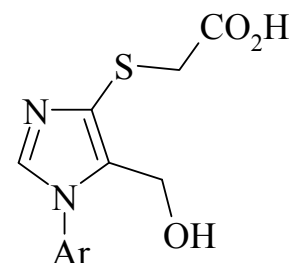
4.11 а, в-є



139 а-є



140 а-г



141 а,б, г-е

Отримані в експериментах *in vitro* результати засвідчили, що [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]оцтові кислоти 4.5 а-ж виявляють виражений

антиоксидантний ефект у діапазоні концентрацій 10^{-1} - 10^{-3} моль/л, а деякі з них є більш ефективними, ніж препарат порівняння тіотриазолін (табл. 4.12). Нами встановлено, що антиоксидантна активність (АОА) сполук **4.5 а-ж** залежить як від їх концентрації так і типу замісника у положенні 1 імідазольного циклу. Найкращі значення у системі *in vitro* показали сполуки **4.5 а** та **4.5 е**, для яких збільшення АОА становило 81,5 % і 45,50 % відповідно. Показово, що у концентрації $5 \cdot 10^{-2}$ моль/л величина АОА сполуки **4.5 а** на 45 % перевищує величину АОА тіотриазоліну. В цілому виявлено, що найвища активність [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот спостерігається в діапазоні концентрацій 10^{-1} - 10^{-3} моль/л.

Дослідження АОА [(1-арил-5-форміл-1*H*-імідазол-4-іл)тіо]пропанових кислот **4.6 а-д** (табл. 4.12) підтвердили їх прогнозовано високу антиоксидантну активність.

Порівняння даних, отриманих в умовах *in vitro*, показало, що досліджуваний тип сполук виявляє вищу антиоксидантну дію не лише в порівнянні з тіотриазоліном, але й з аналогами - [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]оцтовими кислотами. Підтвердженням посилення АОА досліджуваних сполук при збільшенні довжини карбонового ланцюга фрагмента тіоалканкарбонових кислот є зростання максимального ступеня гальмування швидкості Fe^{2+} -аскорбат-ініційованого ВРОЛ печінки щурів *in vitro* до 67-72% порівняно з контролем. На відміну від попереднього типу сполук, впливу типу замісника в арильному фрагменті імідазольного циклу на величину АОА не виявлено.

Досить цікавими виявились результати дослідження АОА для [(1-арилімідазол-5-іл)метилтіо]алканкарбонових кислот **3.14 а-є**. Зміна локації фрагмента тіоалканкарбонової кислоти в імідазольному ядрі певним чином впливає на величину її антиоксидантної дії. Зокрема, досліджуваний ряд сполук хоча і є більш ефективним за всіма показниками порівняно з тіотриазоліном, проте виявляє дещо нижчу активність ніж його 4-заміщені представники.

Для більшості сполук цього ряду (**3.14 а**, **3.14 в**, **3.14 д**, **3.14 е**) найвища АОА спостерігається при концентраціях 10^{-2} моль/л. При цьому для сполуки **3.14 г** у діапазоні кінцевих концентрацій $5 \cdot 10^{-3}$ - 10^{-2} моль/л виявлено максимальний антиоксидантний ефект *in vitro*: величина уповільнення ВРОЛ складала 76,47-76,25 %, що на 43 % вище значення, отриманого при експерименті з тіотриазоліном. Для досліджуваного ряду сполук виявлено більше зниження величини АОА *in vitro* у випадку електроноакцепторних замісників в арильному фрагменті порівняно з електронодонорними. Характерно, що збільшення довжини карбоксиалкілтіольного аліфатичного фрагмента практично не впливає на величину антиоксидантного ефекту синтезованих сполук.

Дослідження антиоксидантної активності (табл. 5.12) [5-(3-оксо-1-пропеніл)-1*H*-імідазол-4-іл]тіооцтових кислот **4.8 а-д** показало, що в діапазоні концентрацій 10^{-1} - 10^{-3} моль/л вони мають високі показники антиоксидантної дії. Їх активність також певним чином залежить від концентрації та типу замісників в положеннях 1 та 5 імідазольного фрагменту. Серед досліджуваної групи найбільшу активність виявляють сполуки: **4.8 а** – 83.80 % у концентрації 10^{-1} моль/л та **4.8 в** і **4.8 г** – 82.33 % у концентрації 10^{-2} моль/л. Сполука **4.8 а**, як і тіотриазолін, має найвищий показник інгібування індукованого ВРОЛ (83.80 %) у концентрації 10^{-1} моль/л. При цьому, величина дезактивації індукованого ВРОЛ сполуки **4.8 а** на 24.5 % перевищує такий самий показник тіотриазоліну. В концентрації 10^{-2} моль/л АОА сполук **4.8 в** і **4.8 г** перевищує АОА тіотриазоліну на 27.10 %.

Дослідження антиоксидантної активності ({5-[(алкіл(арил)аміно)метил]-1-арил-1*H*-імідазол-4-іл}тіо)оцтових кислот **4.17 а-г**, **е-ж** показало (табл. 4.12), що вони, як і тіотриазолін, здатні інгібувати Fe^{2+} -аскорбат-ініційоване ВРОЛ в експериментах *in vitro*. Величина уповільнення ВРОЛ для тіотриазоліну коливалася в межах від 31.21 % у діапазоні кінцевих концентрацій від 10^{-1} моль/л до 10^{-3} моль/л до 38.59% – при 10^{-1} моль/л.

Встановлено, що найнижче значення АОА в системі *in vitro* мають сполуки **4.17 а** та **4.17 г**: величина інгібування ВРОЛ для них виявилися нижчою, ніж для тіотриазоліну. Величина інгібування ВРОЛ *in vitro* для сполуки **4.17 б** в діапазоні кінцевих концентрацій 10^{-1} – 10^{-2} моль/л була близькою до показників тіотриазоліну, проте в діапазоні концентрацій 5×10^{-3} – 10^{-3} моль/л мала менше значення. АОА інших досліджуваних речовин були вищими від показників тіотриазоліну в досліджуваному діапазоні кінцевих концентрацій. Інгібуючий ефект сполуки **4.17 є** змінювався в межах від 32,03 до 46,09 %, сполуки **4.17 е** – від 23,44 до 45,24 %, а сполуки **4.17 в** – від 34,77 до 47,27 %. Найвищий антиоксидантний ефект для Fe^{2+} -аскорбат-ініційованого ВРОЛ *in vitro* виявляє сполука **4.17 ж**, для якої отримано значення ступеня інгібування ВРОЛ в межах від 47,66 до 56,33% *in vitro* в досліджуваному діапазоні кінцевих концентрацій. Одержані результати показали високу антиоксидантну активність всіх досліджуваних сполук. При цьому тип замісників в імідазольному циклі суттєво не впливає на загальний антиоксидантний ефект синтезованих речовин.

Аналіз результатів первинного скринінгу антиоксидантної активності, тіосемикарбазонів та (1,3-тіазол-2-іл)-гідразонів [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот **138 а, в-є, 139 а-е, 140 а-г** (табл. 5.12) виявив, що найменшу інгібуючу активність по відношенню до Fe^{2+} -аскорбат залежного (ВРОЛ) *in vitro* виявляють тіосемикарбазони **4.11 а, в-є** (ступінь гальмування Fe^{2+} -аскорбат-ініційованого ВРОЛ у діапазоні кінцевих концентрацій 10^{-3} – 10^{-1} моль/л не перевищував 14.9%). Найбільша антиоксидантна активність для цього типу імідазолів *in vitro* виявлена у сполук **4.12 б** та **4.13 в**. Їх максимальна величина пригнічення Fe^{2+} -аскорбат-ініційованого ВРОЛ *in vitro* знаходилась у діапазоні значень, отриманих при дослідженні показників тіотриазоліну, в кінцевих концентраціях 10^{-1} М. Величина інгібування Fe^{2+} -аскорбатініційованого ВРОЛ *in vitro* тіотриазоліну в кінцевій концентрації 10^{-1} моль/л мала значення 38.58% порівняно з контролем, тоді як для сполуки **4.12 б** у кінцевій концентрації 10^{-1} моль/л вона складала 31.08%, а для сполуки **4.13 в**– 31.94%.

Таблиця 5.12

Антиоксидантна активність синтезованих сполук

4.5 а-ж, 4.6 а-д, 3.14 а-є, 4.8 а-д, 4.17 а-г, е-ж, 4.11 а, в-є, 4.12 а-е, 4.13 а-г, 4.14 а, б, г-е *in vitro*

Сполука	Концентрація, моль/л									
	10^{-1}		$5 \cdot 10^{-2}$		10^{-2}		$5 \cdot 10^{-3}$		10^{-3}	
	МДА, мкмоль/г тк	АОА, %	МДА, мкмоль/г тк	АОА, %	МДА, мкмоль/г тк	АОА, %	МДА, мкмоль/г тк	АОА, %	МДА, мкмоль/г тк	АОА, %
4.5 а	28,41±0,09*	63,20	14,28±0,39*	81,50	15,29±0,55*	80,20	14,51±0,15*	81,20	14,44±0,20*	81,30
4.5 б	54,04±0,12*	30,00	54,76±0,54*	29,07	53,65±0,31*	30,51	65,62±0,32*	15,00	69,87±0,31*	9,49
4.5 в	64,51±0,30*	16,44	60,55±0,32*	21,57	60,79±0,33*	21,26	59,56±0,37*	22,85	55,90±0,32*	27,59
4.5 г	55,89±0,42*	27,60	60,99±0,45*	21,00	61,76±0,32*	20,00	62,70±0,51*	18,78	58,29±0,31*	24,49
4.5 д	61,66±0,27*	20,13	57,29±0,46*	25,79	55,53±0,39*	28,07	57,95±0,37*	24,94	54,55±0,51*	29,34
4.5 е	42,41±0,33*	45,06	42,07±0,70*	45,51	50,90±0,41*	34,07	62,92±0,32*	18,50	73,80±0,20	4,40
4.5 є	59,06±0,39*	23,50	60,93±0,52*	21,08	54,37±0,40*	29,57	54,76±0,35*	28,81	59,83±0,43*	22,50
4.5 ж	55,53±0,40*	28,07	50,18±0,43*	35,00	55,58±0,60*	28,01	54,76±0,40*	28,81	63,25±0,55*	18,07
К	77,20±0,23	-	77,20±0,23	-	77,20±0,23	-	77,20±0,23	-	77,20±0,23	-

Продовження таблиці 5.12

4.6 а	44,90±0,07*	23,97	39,76±0,12*	32,68	36,03±0,19*	39,00	20,84±0,12*	64,71	16,21±0,12*	72,55
4.6 б	18,14±0,12*	69,28	23,55±0,12*	60,13	20,46±0,12*	65,36	20,46±0,12*	65,36	17,76±0,12*	69,94
4.6 в	19,30±0,12*	67,32	19,20±0,19*	67,15	21,36±0,19*	63,84	21,62±0,12*	63,40	19,43±0,07*	67,10
4.6 г	24,70±0,12*	58,17	23,00±0,07*	61,05	22,00±0,12*	62,75	19,81±0,07*	66,45	41,04±1,55*	30,50
4.6 д	20,07±0,12*	66,01	19,56±0,19*	66,89	23,00±0,12*	61,05	19,81±0,31*	66,45	20,20±0,07*	65,80
К	59,06±0,12	-	59,06±0,12	-	59,06±0,12	-	59,06±0,12	-	59,06±0,12	-
3.14 а	45,68±0,19*	60,82	46,32±0,12*	60,26	44,39±0,12*	61,92	46,19±0,07*	60,37	45,16±0,12*	61,26
3.14 б	66,26±0,25*	43,16	53,14±0,19*	54,41	44,78±0,32*	61,59	43,36±0,19*	62,80	50,31±0,31*	56,84
3.14 в	50,44±0,19*	56,73	53,01±0,07*	54,52	44,39±0,12*	61,92	49,79±0,21*	57,28	45,42±0,19*	61,04
К	100,36±0,37	-	100,36±0,37	-	100,36±0,37	-	100,36±0,37	-	100,36±0,37	-
3.14 г	24,19±0,07*	59,04	16,73±0,07*	71,68	14,02±0,07*	76,25	13,90±0,12*	76,47	16,60±0,12*	71,90
3.14 д	28,95±0,12*	50,98	20,07±0,12*	66,01	16,98±0,32*	71,24	29,34±0,12*	50,33	20,46±0,12*	65,36
3.14 е	23,93±0,12*	59,48	24,58±0,19*	58,39	20,84±0,24*	64,71	35,13±0,12*	40,52	35,13±0,12*	40,52
3.14 є	17,37±0,12*	70,59	19,56±0,07*	66,89	23,03±0,14*	61,00	26,25±0,12*	55,56	24,70±0,12*	58,17
К	59,06±0,12	-	59,06±0,12	-	59,06±0,12	-	59,06±0,12	-	59,06±0,12	-

Продовження таблиці 5.12

4.8 а	16,98±0,55*	83,80	24,55±0,47*	76,58	26,48±0,58*	74,74	27,64±0,20*	73,63	29,18±0,58*	70,55
4.8 б	40,30±0,63*	61,56	57,13±0,39*	45,51	85,15±0,31*	18,78	94,03±0,47*	10,31	97,12±0,47*	7,36
4.8 в	70,48±0,47*	32,77	36,98±0,33*	64,73	18,53±0,39*	82,33	26,09±0,97*	75,11	19,92±0,36*	81,00
4.8 г	24,16±0,36*	76,96	19,91±0,43*	81,01	18,52±0,38*	82,33	19,69±0,27*	81,22	29,57±1,07*	74,60
4.8 д	40,53±0,44*	61,38	39,76±0,71*	62,08	51,95±0,55*	50,45	65,62±0,71*	37,41	61,99±0,47*	40,87
Т	42,69±0,67*	59,28	43,23±0,39*	58,77	46,94±0,36*	55,23	48,48±0,31*	53,76	58,67±0,44*	44,04
К	104,84±0,90	-	104,84±0,90	-	104,84±0,90	-	104,84±0,90	-	104,84±0,90	-
4.17 а	80,75±0,23	18,28	65,62±0,27*	33,59	67,16±0,27	32,03	68,01±0,26	31,17	82,60±0,21	16,41
4.17 б	64,54±0,26	34,69	71,80±0,32	27,35	77,20±0,27	21,88	54,73±0,19	44,61	49,79±0,27	49,61
4.17 в	52,11±0,27	47,27	52,42±0,14	46,96	54,43±0,27	44,92	64,08±0,27	35,16	64,46±0,12	34,77
4.17 г	77,59±0,27	21,49	74,58±0,14	24,53	69,02±0,14	30,16	79,52±0,27	19,53	74,03±0,19	25,08
4.17 е	54,12±0,23	45,24	59,83±0,27	39,46	60,22±0,27	39,06	75,66±0,27	23,44	73,73±0,27	25,39
4.17 є	53,27±0,27	46,09	66,01±0,27	33,20	62,84±0,14	36,41	67,16±0,27	32,03	57,21±0,14	42,11
4.17 ж	51,34±0,27	48,05	43,15±0,19	56,33	46,71±0,27	52,74	51,72±0,27	47,66	49,49±0,19	49,92
К	98,82±0,27	-	98,82±0,27	-	98,82±0,27	-	98,82±0,27	-	98,82±0,27	-

Продовження таблиці 5.12

4.11 а	107,69±0,21*	7,61	110,52±0,19*	5,19	105,51±0,14*	9,49	111,04±0,19*	4,74	104,61±0,12*	10,26
4.11 в	107,18±0,19*	8,06	102,55±0,14*	12,03	107,18±0,07*	8,06	101,90±0,12*	12,58	111,55±0,12*	4,30
4.11 г	99,20±0,12*	14,90	106,02±0,51*	9,05	97,27±0,24*	16,55	98,94±0,19*	15,12	101,39±0,19*	13,02
4.11 д	99,20±0,12*	14,90	101,00±0,19*	13,35	102,55±0,07*	12,03	101,78±0,07*	12,69	104,22±0,24*	10,59
4.11 е	118,89±0,24	-	110,27±0,81	5,41	107,44±0,25*	7,84	108,72±0,46*	6,73	117,34±0,44	-
4.11 є	99,20±0,68*	14,90	101,52±0,24*	12,91	94,70±0,19*	18,76	92,51±0,46*	20,64	92,38±0,14*	20,75
К	116,57±0,24	-	116,57±0,24	-	116,57±0,24	-	116,57±0,24	-	116,57±0,24	-
4.12 а	105,64±0,25*	21,41	103,45±0,12*	23,04	97,53±0,07*	27,44	95,99±0,07*	28,59	96,89±0,12*	27,92
4.12 б	113,87±0,12*	15,29	109,62±0,12*	18,45	114,26±0,12*	15,00	114,64±0,12*	14,71	116,31±0,14*	13,47
4.12 в	92,64±0,12*	31,08	93,03±0,12*	30,79	94,83±0,07*	29,45	95,73±0,12*	28,78	97,14±0,19*	27,73
4.12 г	102,93±0,19*	23,42	93,28±0,19*	30,60	122,36±0,12*	8,97	116,19±0,12*	13,56	112,71±0,24*	16,15
4.12 д	100,46±0,07*	25,27	114,26±0,12*	15,00	104,61±0,12*	22,18	106,92±0,12*	20,46	109,11±0,14*	18,83
4.12 е	98,69±0,19*	26,58	96,89±0,12*	27,92	95,34±0,12*	29,07	92,77±0,07*	30,99	89,29±0,07*	33,57
4.13 а	91,48±0,12*	31,94	98,69±0,19*	26,58	104,73±0,28*	22,08	101,13±0,12*	24,76	104,61±0,12*	22,18
4.13 б	96,89±0,12*	27,92	98,43±0,24*	26,77	98,69±0,19*	26,58	100,75±0,12*	25,05	102,68±0,12*	23,62
4.13 в	97,66±0,12*	27,35	116,19±0,12*	13,56	120,05±0,12*	10,69	124,16±0,07*	7,63	122,36±0,12*	8,97
4.13 г	101,52±0,12*	24,48	95,60±0,19*	28,88	104,99±0,12*	21,89	103,83±0,12*	22,75	104,48±0,07*	22,28
К	134,42±0,43	-	134,42±0,43	-	134,42±0,43	-	134,42±0,43	-	134,42±0,43	-

Продовження таблиці 5.12

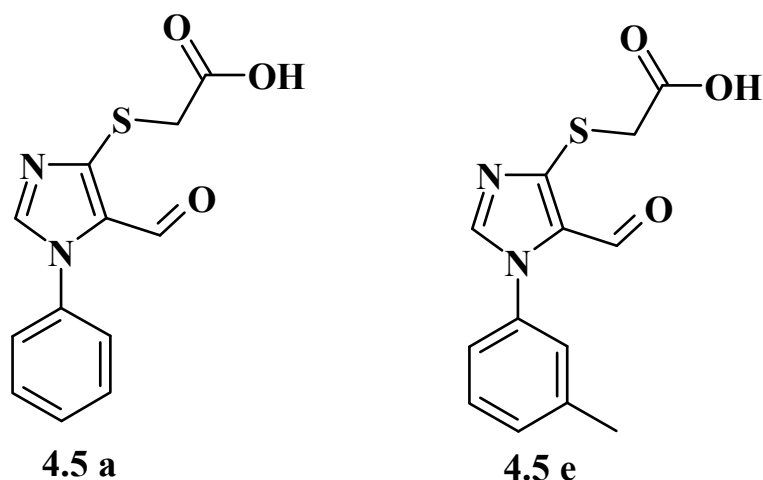
4.14 а	99,85±0,07*	14,35	99,46±0,07*	14,68	101,90±0,12*	12,58	104,48±0,07*	10,37	98,43±0,12*	15,56
К	116,57±0,24	-	116,57±0,24	-	116,57±0,24	-	116,57±0,24	-	116,57±0,24	-
4.14 б	81,83±0,12*	28,86	83,50±0,07*	27,41	85,31±0,12*	25,84	86,34±0,07*	24,95	85,43±0,19*	25,73
4.14 г	81,45±0,12*	29,20	83,38±0,12*	27,52	82,22±0,24*	28,52	73,98±0,81*	35,68	83,25±0,14*	27,63
К	115,03±0,24	-	115,03±0,24	-	115,03±0,24	-	115,03±0,24	-	115,03±0,24	-
4.14 д	101,26±0,07*	13,13	97,53±0,07*	16,33	108,08±0,12*	7,28	102,55±0,07*	12,03	106,28±0,07*	8,83
4.14 е	97,53±0,07*	16,33	100,49±0,07*	13,80	102,93±0,19*	11,70	99,59±0,24*	14,57	100,49±0,07*	13,80
К	116,57±0,24	-	116,57±0,24	-	116,57±0,24	-	116,57±0,24	-	116,57±0,24	-
Т	70,64±0,56*	38,59	73,98±0,19*	35,68	77,33±0,25*	32,78	76,43±0,24*	33,56	79,13±0,12*	31,21
К	115,03±0,24	-	115,03±0,24	-	115,03±0,24	-	115,03±0,24	-	115,03±0,24	-

Примітка: * - достовірно по відношенню до контролю ($p \leq 0,05$), К - контроль, Т - тіотриазолін

Величина гальмування ВРОЛ *in vitro* для сполук **4.12 б** та **4.13 в** у кінцевих концентраціях 10^{-1} моль/л мала значення відповідно на 19,46 та 17.23% нижче, ніж у випадку тіотриазоліну.

В цілому похідні [(5-гідроксиметил-1*H*-імідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот **4.13 а, б, г-е** в системі *in vitro* також виявляють антиоксидантну дію, хоча для деяких з них (сполуки **4.13 а, д, е**) її значення не дуже високі (табл. 5.12),. Ступінь інгібування Fe^{2+} -аскорбатіндукованого ВРОЛ *in vitro* для сполук **4.13 а, 4.13 д і 4.13 е** змінювався в межах від 7,28 до 16,33%. Найвищим антиоксидантним ефектом характеризуються сполуки **4.13 г і 4.13 б**, для яких ступінь інгібування Fe^{2+} -аскорбатіндукованого ВРОЛ в досліджуваному діапазоні кінцевих концентрацій 10^{-3} моль/л коливався в межах від 27,52 до 35,68% та від 24,95 до 28,86% відповідно.

З усього масиву досліджених об'єктів для вивчення антиоксидантних властивостей в умовах *in vivo* нами відібрано сполуки **4.5 а** та **4.5 е**, які в діапазоні концентрацій 10^{-1} - 10^{-3} моль/л виявили найкращі показники [493].



Для визначення їх впливу на функціонування системи антиоксидантного захисту нами проведено експеримент на групі з 24 щурів, у яких викликаний тетрахлорометановий гепатит.

Результати дослідження на прикладі сполуки **4.5 а** *in vivo* при експериментальному токсичному гепатиті повністю підтвердили показники, отримані в експерименті *in vitro*, що свідчить про потенційну активність всієї серії досліджуваних сполук (табл.5.13).

Виявлено, що токсичний тетрахлорометановий гепатит у щурів призводить до суттєвих порушень оксидантно-антиоксидантної рівноваги в організмі щурів і супроводжується суттєвими змінами показників крові (табл.5.13). Так, у крові тварин із CCl_4 -індукованим гепатитом вміст проміжних продуктів ВРОЛ – сполук з ізольованими подвійними зв'язками (ІПЗ), дієнових кон'югатів (ДК), кетодієнів і спряжених трієнів (КД і СТ) зріс 32, 51 і 37 % відповідно у порівнянні з інтактними щурами. Концентрація одного з кінцевих продуктів ВРОЛ – МА (малонового альдегіду) в еритроцитах крові та вміст ОМБ (окисно-модифікованих білків) в плазмі крові зросли відповідно на 44 і 35% порівняно з показниками інтактних щурів, що, ймовірно, пов'язано з дією активних радикалів $CCl_3\bullet$, що генеруються при метаболізмі тетрахлометану [494].

Підтвердженням посилення процесів ВРОЛ і ОМБ у організмі гепатитних щурів є зростання загальної АОА плазми крові та вмісту в ній вільних HS-груп (на 32 і 30.3%), зниження в еритроцитах крові вмісту Г-SH (на 24%) й активностей ферментів антиоксидантного захисту – супероксиддисмутази (СОД), каталази і глутатіонпероксидази (ГП) (на 30, 19 і 23% відповідно при порівнянні з показниками інтактного контролю).

Разом з тим, у плазмі крові досліджуваних тварин спостерігається зростання вмісту церулоплазміну (ЦП) (у 2,14 рази порівняно з інтактними щурами), який є одним із ендогенних антиоксидантів. На нашу думку, причиною підвищення його активності в плазмі крові є компенсаторна реакція організму щурів, спрямована на зменшення в організмі АФК і відновлення, порушеної за умов гепатиту оксидантно-антиоксидантної рівноваги.

Таблиця 5.13

Вплив сполуки **4.5 а** на показники оксидантно-антиоксидантного гомеостазу в крові щурів за умов токсичного гепатиту ($M \pm m$; $n = 5 - 7$)

Показники/ групи щурів	Контроль (інтактні щури)	CCl ₄	CCl ₄ + сполука 4.5 а	CCl ₄ + тіотриазолін
ІПЗ (E ₂₂₀ /мл)	4,03±0,11	5,93±0,21*	4,51±0,17*	4,73±0,15*
ДК(E ₂₃₂ /мл)	1,95±0,09	3,97±0,15*	2,53±0,18*	2,35±0,19*
КД і СТ(E ₂₇₈ /мл)	0,91±0,05	1,44±0,05*	0,84±0,07	0,88±0,06
МА, мкмоль/л	13,06±1,21	18,85±1,7*	16,35±1,51*	16,30±1,62*
ОМБ, о.о.г/мл	1,42±0,11	1,92±0,17*	1,47±0,14	1,67±0,12*
АОА, %	80,3±7,4	54,4±5,2*	78,3±6,5	77,1±7,1
ЦП, мг/л	143,55±21,55	306,6±34,8*	148,12±15,91	149,21±13,84
Вільні HS-групи, мкмоль/мл	0,85±0,05	0,62±0,04*	0,83±0,07	0,89±0,07
Г-SH, мкмоль/мл	1,05±0,08	0,80±0,05*	1,15±0,09	1,23±0,08*
СОД, Од/мл	32,27±2,74	22,59±3,57	29,61±1,87	29,75±2,35
КАТ, мкмоль/хв•л	26,3±2,1	21,3±1,9*	25,8±2,4	24,7±1,8
ГП, мкмоль ГSSG/хв•г Нб	234±12,28	180,4±12,69*	221,4±8,39	240±17,17

Примітка: * - зміни достовірні порівняно з контролем ($P \leq 0,05$)

Такі ж порушення спостерігаються і для оксидантно-антиоксидантного гомеостазу у печінці тетрахлорометан-інтоксикованих щурів (табл 5.13). Зокрема у біологічних зразках тварин із токсичним тетрахлорметановим гепатитом спостерігається збільшення вмісту сполук з ІПЗ, ДК, КД і СТ (на 26.5%, 39% та 27% відповідно у порівнянні з контролем), а також вмісту МА і ОМБ – на 57 і 35% відповідно у порівнянні з інтактними щурами.

Вплив сполуки **4.5 а** на показники оксидантно-антиоксидантного гомеостазу в печінці щурів за умов токсичного гепатиту ($M \pm m$; $n = 5-7$)

Показники/ групи щурів	Контроль (інтактні щури)	CCl_4	CCl_4+ сполука 4.5 а	CCl_4+ тіотриазолін
ІПЗ ($E_{220}/Г$ тк)	$30,24 \pm 2,16$	$41,14 \pm 2,05^*$	$36,11 \pm 1,67^*$	$38,17 \pm 2,22^*$
ДК ($E_{232}/Г$ тк)	$19,71 \pm 1,05$	$32,14 \pm 2,21^*$	$24,91 \pm 1,64^*$	$21,44 \pm 1,02$
КД і СТ ($E_{278}/Г$ тк)	$11,42 \pm 0,05$	$15,62 \pm 1,02^*$	$12,64 \pm 0,07$	$10,81 \pm 0,09$
МА, мкмоль/Г тк	$37,45 \pm 2,64$	$88,23 \pm 4,25^*$	$53,41 \pm 2,24^*$	$53,46 \pm 2,14^*$
ОМБ, о.о.г/Г б	$15,36 \pm 0,42$	$23,68 \pm 0,78^*$	$20,86 \pm 0,14^*$	$15,80 \pm 0,68$
СОД, Од/мг білка	$0,409 \pm 0,05$	$0,264 \pm 0,05^*$	$0,377 \pm 0,06$	$0,325 \pm 0,02$
КТ, мкмоль/хв•Г тк	$138,69 \pm 5,11$	$94,72 \pm 11,38^*$	$131,50 \pm 6,52$	$128,47 \pm 4,26$
Г-SH, мкмоль/Г тк	$8,66 \pm 1,19$	$5,38 \pm 0,57^*$	$7,03 \pm 0,44$	$8,28 \pm 0,30$
ГП, нмоль/хв•мг б	$193,4 \pm 10,85$	$133,28 \pm 6,40^*$	$187,01 \pm 11,93$	$206,98 \pm 26,03$

Примітка: * - достовірно по відношенню до контролю ($p \leq 0,05$),

В печінці, як і у плазмі крові спостерігається різке зростання первинних молекулярних продуктів ВРОЛ – ДК одночасно із зниженням вмісту глутатіону відновленого на 38 %. Активність КАТ знизилась на 32 % у порівнянні з показниками контрольної групи. Активність як СОД так і ГП у печінці щурів, вражених гепатитом також зменшувалась – на 35.5 і 30% порівняно з показниками інтактних тварин.

У нирках тетрахлорметан-інтоксикованих щурів також спостерігається порушення оксидантно-антиоксидантної рівноваги: зростання вмісту МА і ОМБ та зниження активності ГП (на 57, 21 і 25% відповідно порівняно з показниками інтактних щурів), зменшення глутатіону відновленого на 24 % та зниження активності КАТ на 9 % порівняно з показниками контрольної групи.

Введення внутрішньошлунково сполуки **4.5 а** частково відновило стан оксидантно-антиоксидантної систем організму інтоксикованих щурів і за

деякими показниками (МА, Г-SH), продемонструвало кращі результати, ніж тіотриазолін. Так, вміст ОМБ у плазмі крові досліджуваних тварин знизився до 1,47 о.о.г/мл і на 14% перевищив показники, отримані при дії тіотриазоліну. Величина загальної АОА сполуки **4.5 а** була вищою ніж величина АОА тіотриазоліну і практично дорівнювала величині загальної АОА здорових тварин контрольної групи.

У плазмі крові щурів, при дії сполуки **4.5 а** також практично нормалізувався вміст вільних HS-груп і ЦП, а у еритроцитах крові та печінці – показники КД і СТ, Г-SH й активності КАТ і ГП. Вміст сполук з ІЗ, ДК, МА і ОМБ, а також активності СОД у крові та печінці щурів даної групи хоча й відрізнялися від показників інтактного контролю, проте були вірогідно нижчими, ніж показники гепатитних щурів за відсутності препарату (табл.5.14).

Таблиця 5.14

Вплив сполуки **4.5 а** на показники оксидантно-антиоксидантного гомеостазу в нирках щурів за умов токсичного гепатиту ($M \pm m$; $n = 5-7$)

Показники/ групи щурів	Контроль (інтактні щури)	CCl ₄	CCl ₄ ⁺ сполука 4.5 а	CCl ₄ ⁺ тіотриазолін
МА, мкмоль/ г тк	25,90±0,51	60,72±2,12*	32,36±0,82*	35,64±1,43*
ОМБ, о.о.г/ г б	19,58±0,38	24,78±0,47*	14,48±0,22*	13,16±0,27*
КТ, мкмоль/хв• г тк	109,20±6,73	98,98±1,27	98,36±2,17	114,00±7,81
ГП, нмоль/хв• г б	72,62±8,34	54,29±9,48	70,07±7,24	70,75±9,48
Г-SH, мкмоль/ г тк	4,82±0,62	3,67±0,31	5,96±0,55	5,34±0,41

Примітка: * - достовірно по відношенню до контролю ($p \leq 0,05$),

Одержані результати засвідчують високу ефективність дії досліджуваних сполук шляхом пригнічення процесів ВРОЛ і ОМБ та активації системи

антиоксидантного захисту в тканинах щурів за умов токсичного гепатиту. На нашу думку, антиоксидантна активність сполуки **4.5 а** пов'язана із здатністю фрагмента тіогліколевої кислоти у комбінації з імідазольним гетероциклом нейтралізувати вільні радикали, що сприяє нормалізації вмісту відновленого глутатіону та його ефективному використанню ГП для знешкодження пероксиду водню та інших гідропероксидів; нормалізації активностей ЦП та КАТ; зростанню активностей СОД (ймовірно через посилення експресії генів, що її кодують). Найбільш ймовірним механізмом антиоксидантної дії сполуки **4.5 а**, аналогічно до механізму дії тіотриазоліну, є вплив на СОД, каталазу та глутатіонову систему.

Вивчення антиоксидантної активності {[1-(3-метилфеніл)-5-форміл-1*H*-імідазол-4-іл]тіо}оцтової кислоти **4.5 е** здійснено на 20 білих нелінійних щурах-самцях, масою 160-180 г, які утримувались в стандартних умовах. Дослідження антиоксидантної активності сполук в системі *in vivo* проводили на моделі тетрахлорометанового гепатиту у щурів.

Результати антиоксидантної дії *in vivo* сполуки **4.5 е** при експериментальному токсичному гепатиті також підтверджують її здатність інгібувати процеси ВРОЛ і ОМБ (табл. 5.15, 5.16, 5.17) в крові, печінці та нирках тварин.

Введення сполуки **4.5 е** впродовж 7 днів інтоксикованим щурам у розрахованих концентраціях в цілому забезпечило певну стабілізацію процесів ВРОЛ та ОМБ, а також відновлення функціональності систем антиоксидантного захисту у тканинах щурів. Аналогічна картина спостерігалася і при введенні гепатитним тваринам такої ж дози тіотриазоліну що підтверджує подібність біохімічних механізмів їх дії на порушений за умов інтоксикації тетрахлорометаном оксидантно-антиоксидантний гомеостаз.

Вплив сполуки 4.5 е на показники оксидантно-антиоксидантного гомеостазу в крові щурів за умов токсичного гепатиту ($M \pm m$; $n = 5$)

Показники/ групи щурів	Контроль (інтактні щури)	CCl ₄	CCl ₄ + сполука 4.5 е	CCl ₄ + тіотриазолін
ІПЗ (E ₂₂₀ /мл)	3,92±0,22	4,94±0,36*	4,11±0,23*	4,32±0,11*
ДК(E ₂₃₂ /мл)	2,04±0,07	3,45±0,13*	2,97±0,10*	2,92±0,17*
КД і СТ(E ₂₇₈ /мл)	0,87±0,04	1,25±0,06*	0,89±0,05	0,81±0,06
МА, мкмоль/л	17,36±0,48	21,44±0,52*	20,19±0,22*	17,46±0,80
ОМБ, о.о.г/мл	1,10±0,02	1,25±0,02*	0,96±0,02*	1,05±0,01
ЦП, мг/л	129,2±12,02	223,6±28,1*	150,29±15,28	168,78±18,84
Вільні SH-групи, мкмоль/мл	0,39±0,02	0,29±0,02*	0,63±0,02*	0,62±0,02*
Г-SH, мкмоль/мл	1,56±0,04	1,13±0,03*	1,29±0,01*	1,55±0,03
СОД, Од/мл	30,78±3,67	24,44±2,99	28,35±3,57	28,76±2,27
КТ, мкмоль/хв•л	41,32±0,32	33,74±0,70*	42,67±0,64	41,58±0,60
ГП, мкмоль/хв•г Нв	186,87±9,67	139,45±4,66*	144,26±5,18*	150,56±1,54*

Примітка: * - достовірно по відношенню до контролю ($p \leq 0,05$),

Таблиця 5.16

Вплив сполуки 4.5 е на показники оксидантно-антиоксидантного гомеостазу в печінці щурів за умов токсичного гепатиту ($M \pm m$; $n = 5$)

Показники/ групи щурів	Контроль (інтактні щури)	CCl ₄	CCl ₄ + сполука 4.5 е	CCl ₄ + тіотриазолін
ІПЗ (E ₂₂₀ /Г ТК)	34,89±1,26	47,21±2,33*	42,14±2,11*	41,53±2,85**
ДК(E ₂₃₂ /Г ТК)	21,67±1,15	40,91±2,53*	29,39±1,81*	42,54±1,52
КД і СТ(E ₂₇₈ /Г ТК)	12,34±0,09	19,36±1,52*	10,99±0,08	11,85±1,02
МА, мкмоль/Г ТК	38,84±0,76	91,07±3,17*	48,54±1,24*	53,46±2,14*
ОМБ, о.о.г/Г ТК	15,36±0,42	23,68±0,78*	20,86±0,14*	15,80±0,68
СОД, Од/мг б	0,548±0,04	0,425±0,03*	0,475±0,05	0,519±0,05
КТ, мкмоль/хв•Г ТК	105,96±1,27	105,34±2,17	116,18±6,73	130,26±4,86*
Г-SH, мкмоль/Г ТК	6,82±0,13	5,88±0,19*	6,43±0,17	6,90±0,11
ГП, нмоль/хв•мг б	192,18±3,07	129,07±6,82*	177,60±5,99	238,76±3,29*

Примітка: * - достовірно стосовно до контролю ($p \leq 0,05$)

Таблиця 5.17

Вплив сполуки 4.5 е на показники оксидантно-антиоксидантного гомеостазу в нирках щурів за умов токсичного гепатиту ($M \pm m$; $n = 5$)

Показники/ групи щурів	Контроль (інтактні щури)	CCl ₄	CCl ₄ + сполука 2 е	CCl ₄ + тіотриазолін
МА, мкмоль/ Г ТК	25,90±0,51	60,72±2,12*	32,36±0,82*	35,64±1,43*
ОМБ, о.о.г/ Г ТК	19,58±0,38	24,78±0,47*	14,48±0,22*	13,16±0,27*
КТ, мкмоль/хв• Г ТК	96,18±1,07	95,57±1,83	106,41±5,96	120,48±4,11*
ГП, нмоль/хв• Г б	72,06±1,15	48,40±2,56*	66,59±2,25	89,52±1,23*
Г-SH, мкмоль/ Г ТК	3,10±0,24	2,67±0,10 *	3,68±0,17	3,96±0,16*

Примітка: * - достовірно по відношенню до контролю ($p \leq 0,05$)

Таким чином, результати досліджень {[1-(3-метилфеніл)-5-форміл-1*H*-імідазол-4-іл]тіо}оцтової кислоти **4.5** є в цілому достатньо надійно підтверджують її антиоксидантну активність, яка, очевидно, зумовлена здатністю відновлювати сульфогідрильні групи глутатіону та посилювати експресію генів, що кодують основні ферменти антиоксидантного захисту – СОД, КАТ і ГП. Дані, отримані в експерименті *in vivo* повністю підтверджують попередньо отримані результати *in vitro*, що дозволяє зробити висновок про перспективність подальшого пошуку і впровадження у медичну практику нового класу антиоксидантів - похідних 5-карбофункціоналізованих імідазол-4-тіооцтових кислот.

5.6. Дослідження гіпоглікемічної дії імідазоловмісних аналогів піоглітазону

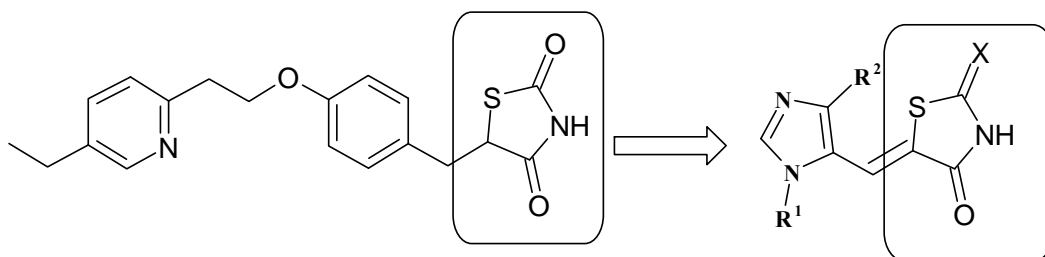
Цукровий діабет, поряд із порушеннями серцево-судинної системи є однією із проблем, які найбільш гостро постають перед сучасною медициною у 21 столітті. Погіршення екологічного стану навколишнього середовища, неправильне харчування, ожиріння є основними чинниками, які провокують цей вид захворювання. В останні десятиліття спостерігається різке зростання темпів цукрового діабету другого типу (ЦД-2). Прогнозована кількість хворих на ЦД-2 до 2030 року становитиме більше 366 млн. [495, 496].

Лікування ЦД-2 передбачає використання переважно пероральних синтетичних препаратів, які, в залежності від механізму дії, поділяються на 2 групи: сенситайзери та секретагоги, головним лікувальним ефектом яких є нормалізація рівня глюкози в крові. До першої відносяться синтетичні препарати з класу бігуанідів та тiazолідиндіонів. До другої –сульфонілкарбаміди, аналоги глюкагоноподібних пептидів та інгібітори дипептидилпептидази.

Серед пероральних цукрознижуючих препаратів, які застосовуються у медичній практиці є сполуки ряду тiazоліндіонів (ТЗД), (загальна назва глітазони) [497-499]. Їх основний терапевтичний ефект полягає у збільшенні чутли-

вості периферійних тканин до інсуліну, що приводить до посилення процесів утилізації глюкози. При цьому лікування ТЗД додатково сприяє зниженню ризиків розвитку ускладнень серцево-судинних захворювань: гіперглікемії, гіпертонії, дисліпидемії, маркерів ендотеліального запалення, а також маркерів підвищеного тромбоутворення [500]. Разом з тим, тривале використання відомих препаратів цього класу може викликати серйозні побічні кардіоваскулярні ефекти та провокувати розвиток раку нирок [264]. Зважаючи на високу ефективність гетероциклічних сполук при лікуванні діабету, одним із важливих напрямків сучасної медичної хімії є подальші дослідження похідних тіазолідонів з метою пошуку серед них препаратів з низькою токсичністю та високою ефективністю.

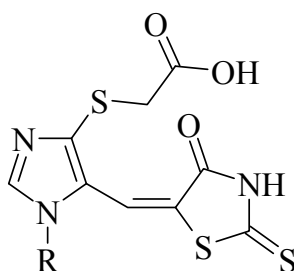
З цією метою нами проведено дослідження гіпоглікемічної активності трьох типів 5-карбофункціоналізованих імідазолів, які є найближчими аналогами піоглітазону і згідно з результатами комп'ютерного скринінгу показали найбільшу ймовірну активність цього типу.



Піоглітазон

3.86, 3.88, 4.9

Дослідження гіпоглікемічної дії {5-[(1,3-тіазолідин-5-ілден)метил-]імідазол-4-іл}тіоцтових кислот **4.9 а-д** проводили в експерименті *in vivo* [501].

**4.9 а-д**

Результати первинного скринінгу змін рівня глюкози в крові мишей після перорального введення досліджуваних сполук представлено в табл. 5.18.

Таблиця 5.18

Зміна рівня глюкози в крові мишей (у %) в залежності від часу після введення тваринам сполук **4.9 а-д**

Сполука	Доза, мг/кг	1 год.	3 год.	5 год.	8 год.	24 год.
4.9 а	100	-42,2	-39,4	-29,6	-21,1	2,8
	10	-38,9	-33,7	-16,8	-11,6	-15,8
	1	-38,1	-34,9	-11,1	-7,9	4,8
4.9 б	100	-9,4	-25,0	-46,9	-37,5	4,7
	10	-6,1	-22,7	-42,4	-36,4	3,0
	1	-3,1	-20,3	-23,4	-18,7	-3,1
4.9 в	100	-23,1	-29,2	-36,9	-35,4	-6,2
	10	-19,7	-24,6	-34,4	-29,5	-1,6
	1	-8,9	-19,0	-26,6	-25,3	-6,3
4.9 г	100	-38,2	-41,2	-47,1	-38,2	-10,3
	10	-19,7	-26,3	-39,5	-34,2	-9,2
	1	-18,1	-25,3	-39,7	-37,3	-6,0
4.9 д	100	-24,9	-34,4	-36,1	-42,6	-4,9
	10	-18,7	-34,4	-26,6	-32,8	-7,8
	1	-14,7	-16,4	-26,2	-32,9	-1,6
Піоглітазон	100	-6,0	-18,6	-28,1	-13,3	1,2
	10	-4,3	-18,1	-12,8	-9,7	9,0
	1	-2,2	-11,7	-9,5	-8,3	3,5
Контроль	-	-0,5	-10,5	-5,8	-6,1	-0,02

Отримані експериментальні дані показують, що сполуки **4.9 а-д** знижують концентрацію глюкози в крові мишей, причому їх ефективність більша за піоглітазон в тих самих концентраціях. В ряду досліджуваних сполук найбільшу активність виявлено у (1-5 (3-метилфеніл)-5-[(4-оксо-2-тіоксо-1,3-тіазолідин-5-іліден)-метил]-1*H*-імідазол-4-іл}тіо)оцтової кислоти **4.9 г**. У зв'язку з цим її було обрано для подальших поглиблених досліджень на більшій (10 тварин) кількості об'єктів. Отримані абсолютні дані представлені в табл. 5.19, а відносні (у %) - на рисунку 5.1.

Таблиця 5.19

Концентрація глюкози в крові мишей після перорального введення тваринам сполуки-лідера **4.9 г**

Показник	Час після введення (год.)					
	Вихідний стан	1	3	5	8	24
Контроль (розчинник)						
М	7,40	7,32	6,62	6,87	6,94	7,38
±m	0,25	0,22	0,23	0,27	0,33	0,19
Сполука (4.9 г), 1 мг/кг						
М	6,84	5,75*	4,98*	4,39*	4,92*	7,08
±m	0,24	0,28	0,31	0,29	0,27	0,30
Піоглітазон, 1 мг/кг						
М	7,20	6,95	6,31*	6,53*	6,49	7,41
±m	0,31	0,29	0,30	0,37	0,34	0,29
Піоглітазон, 10 мг/кг						
М	6,46	6,18*	5,24*	5,68*	5,82*	6,96
±m	0,37	0,35	0,30	0,50	0,42	0,27

* - $P < 0,05$ відносно вихідного рівня

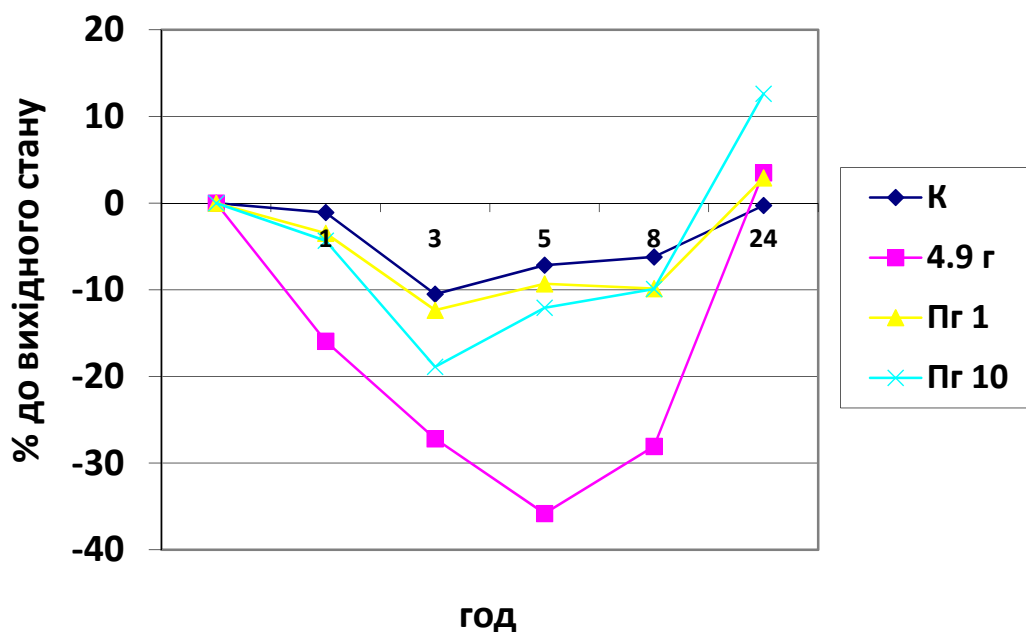


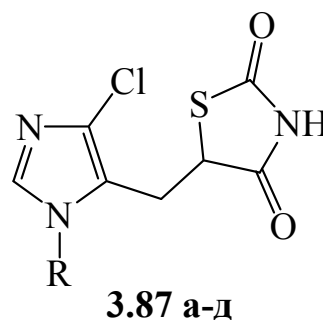
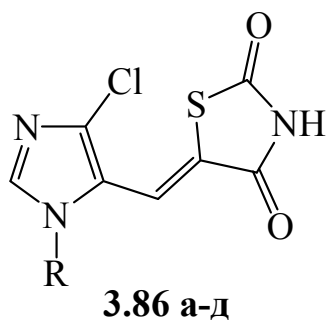
Рис. 5.1. Динаміка зміни концентрації глюкози в крові мишей після перорального введення сполуки-лідера **4.9 г** та піоглітазону (у відсотках по відношенню до вихідного стану)

Наведені на рис. 5.1 залежності достовірно підтверджують більшу гіпоглікемічну активність сполуки **4.9 г** в дозі 1 мг/кг порівняно із піоглітазоном, який вводили в дозах 1 та 10 мг/кг. При цьому для досліджуваних сполук характерне різке зниження концентрації глюкози в крові мишей та пролонгований ефект дії. Зокрема, через 3 год. після введення препаратів, рівень глюкози знизився в середньому на 26.3 %, через 5 год. - на 35 % і цей ефект тривав більше 8 год.

Отже, за результатами проведених досліджень {5-[(1,3-тіазолідин-5-ілден)метил]імідазол-4-іл}тіооцтові кислоти **4.9 а-д** є перспективними прототипами для отримання нових високоефективних гіпоглікемічних лікарських засобів.

Іншими об'єктами наших досліджень стали 5-[(1-арил-4-хлоро-1*H*-мідазол-5-іл)метил]-1,3-тіазолідин-2,4-діони **3.86 а-д** та їх екзогідровані аналоги – 5-[(1-арил-4-хлоро-1*H*-мідазол-5-іл)метил]-1,3-тіазолідин-2,4-діони

3.87 а-д, які містять у своєму складі фрагмент тiazолідону, ідентичний піоглітазону [502-505].



Експериментальні дані по вивченню гіпоглікемічної дії *in vivo* сполук **3.86 а, в, д** та **3.87 а, в, д** (табл. 3.6.), проведені на білих мишах, підтвердили, що вони в дозі 100 мг/кг виявляють гіпоглікемічну дію, причому більш ефективно, ніж піоглітазон. Особливістю їх дії є поступове наростання ефекту з досягненням максимуму через 3-5 години.

Найбільш активними з цих груп досліджуваних об'єктів виявились сполуки **3.86 в** та **3.87 а** (кожна в своїй групі), що і стало приводом їх більш детальних досліджень. Відносні (у відсотках) зміни вмісту глюкози в крові після введення даних сполук наведено у табл. 4.20 та на рис. 4.2. Зокрема сполука **3.86 в**, вже на третій годині після введення викликає більш тривалий гіпоглікемічний ефект (до 55%), ніж у піоглітазон. Сполука **3.87 а** в цих дозах також є активнішою, проте діє повільніше. Суттєвою відмінністю гіпоглікемічної дії цих препаратів є швидкість настання гіпоглікемічного ефекту, що продемонстровано на рис. 4.2. Для сполуки **3.86 а** гіпоглікемічний ефект розвивається значно швидше, ніж у випадку **3.87 а**, і через 24 год сполука **3.86 в** знову достовірно більш ефективна ніж **3.87 а**.

Таблиця 5.18

Динаміка змін рівня глюкози в крові мишей у різні періоди після перорального введення сполук **3.86 а, в, д, 3.87 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
3.86 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
3.86 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
3.86 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
3.87 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
3.87 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
3.87 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 5.19

Порівняльна динаміка змін рівня глюкози (в %) в крові мишей у різні періоди після перорального введення сполук **3.86 в, 3.87 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
3.86в	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
3.87 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 **3.86 в** та **3.87 а** в аналогічних дозах.

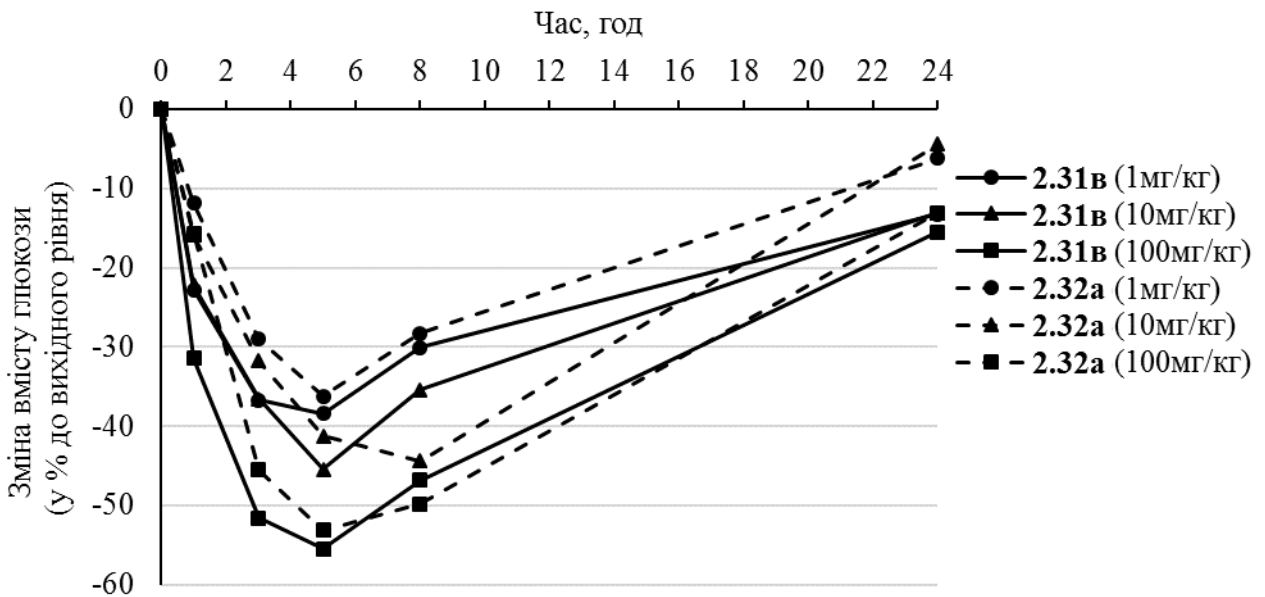


Рис. 4.2. Вплив досліджуваних сполук **3.86 в** та **3.87 а** в дозах 1, 10 та 100 мг/кг на концентрацію глюкози в крові у мишей

Отже, відсутність кратного зв'язку у сполуках **3.87 а, в, д**, призводить до зниження гіпоглікемічної дії і навіть зменшує швидкість досягнення ефекту та його тривалість.

Для визначення можливості використання сполук цього типу як лікарських препаратів, нами спрогнозовано параметри гострої токсичності для сполуки **3.86 г** у середовищі програми GUSAR. Встановлено, що LD_{50} при внутрішньочеревному введенні складає 759.1 мг/кг маси тіла, LD_{50} при пероральному введенні – 1412 мг/кг маси тіла, що відносить її до V класу токсичності при внутрішньочеревному введенні та до IV класу токсичності – при пероральному.

Використовуючи отримані за допомогою програми GUSAR розрахункові дані, досліджувана сполука була введена експериментальній групі тварин “Дослід 1400 п/о” пероральним шляхом з розрахунку 1400 мг/кг маси тіла. Одразу після введення препарату було відзначене незначне пригнічення тварин, що супроводжувалось зменшенням рухової активності та відмовою від їжі та води. Впродовж перших 3-4 год тварини групувались в кутку 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.

У групі тварин “Дослід 1000 в/о” загинула 1 тварина через 19 год 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.

Отримані результати повністю підтвердили проведені теоретичні розрахунки і дозволяють дистанціювати досліджені сполуки як новий клас ефективних гіпоглікемічних препаратів.

Розділ 6. Експериментальна частина

Температури топлення синтезованих сполук визначено за допомогою приладу із капілярною трубкою і не відкоректовувались. ІЧ спектри отримано на спектрометрі на спектрометрах UR-20 та SPECORD-80M в таблетках KBr. Спектри ЯМР ^1H , ^{19}F та ^{13}C розчинів в $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ або CDCl_3 визначено на спектрометрах 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 спин-спінової взаємодії подані в Гц. Елементний аналіз проведено на мікроаналізаторі Perkin-Elmer CHNO/S Ser.II 2400. Хроматомас-спектрометричний аналіз проводили на приладах 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 сполуки **2.116** з лінійними розмірами $0.03 \times 0.23 \times 0.27$ мм досліджували при кімнатній температурі на дифрактометре Bruker Smart Apex II (λMoK_α - випромінювання, графітовий монохроматор, $\theta_{\text{макс}} 26.0^\circ$, сегмент сфери $-23 \leq h \leq 23$, $-7 \leq k \leq 8$, $-18 \leq l \leq 22$). Всього було зібрано 12781 відбивань, з яких 4324 є незалежними (R-фактор усереднення 0.0794). Була введена корекція поглинання за програмою SADABS (відношення мінімальної до максимальної корекції $T_{\text{мін}} / T_{\text{макс}} = 0.226520$). Структура розшифрована прямим методом і уточнена з використанням програм SHELXS97 і SHELXL97 методом найменших квадратів у повноматричному наближенні до розупорядкованих атомів карбону фенільних замісників, інші неводневі атоми уточнені анізотропно. Фенільні замісники обох незалежних молекул розупорядковані по двом позиціям А і В із заселеністю 57 и 43 для однієї молекули і 60 та 40% відповідно для другої. Всі атоми гідрогену

поставлені геометрично і їх позиції та теплові параметри уточнені з позиціями та тепловими параметрами відповідних атомів карбону. В уточненні використано 1663 відбивання з $I > 2\sigma(I)$, (248 уточнених параметрів, число відбивань на параметр 6.7, використана вагова схема $\omega = 1/[\sigma^2(Fo^2) + (0.1014P)^2]$, де $P = (Fo^2 + 2Fc^2)/3$, відношення максимального (усередненого) зсуву до похибки у останньому циклі 0.080(0.004). Кінцеві значення факторів розбіжності $R1(F)$ 0.0917, $wR2(F^2)$ 0.2086, за відбиваннями з $I > 2\sigma(I)$ и $R1(F)$ 0.1153, $wR2(F^2)$ 0.2250, GOF 0.997 по всім відбиванням. Кінцева електронна густина із різнопланового ряду Фурье після останнього циклу уточнення 0.51 і - 0.55 $e/\text{Å}^3$.

Кристали сполуки **3.66 б** орторомбічні, просторова група $P2_12_12_1$, $a = 11.1977(5)$, $b = 13.5368(6)$, $c = 13.6353(5)$ 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 Мо- K_α випромінювання ($\lambda = 0.71078$ Å). Були зібрані інтенсивності 17513 відбивань (з них 4241 незалежних відбивань $R_{\text{merge}} = 0.070$). Структура розшифровувалась прямими методами і уточнювалась методом найменших квадратів в анізотропному наближенні для неводневих атомів з використанням програмного пакету Bruker SHELXTL. 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 $wR2 = 0.0798$, GOF = 1.001 для 2648 відбитків, що спостерігались з $I \geq 2\sigma(I)$, 302 параметра; максимальний і мінімальний піки в кінцевій різничній карті Фурье 0.18 і - 0.25 $e/\text{Å}^3$, вагова схема: $\omega = 1/[\sigma^2(Fo^2) + (0.0376P)^2]$, де $P = (Fo^2 + 2Fc^2)/3$, параметр Флака дорівнює 0.00(8).

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

6.1. Експериментальна частина до розділу 2

1-Алкіл(арил)-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбальдегіди 2.2 а-к (табл. 2.1, 2.2). До суспензії 0.03 моль ацетаміду (**2.1 а-к**) в 6.75 г (0.09 моль) ДМФА при перемішуванні і охолодженні до 0-5°C додавали 26.7 г (0.18 моль) POCl₃. Отриману суміш нагрівали на водяній бані при 90°C впродовж 5 год. Надлишок POCl₃ видаляли у вакуумі, до залишку додавали 50 мл води і нейтралізували кристалічним NaHCO₃ до рН 8.0. Осад, що утворився, відфільтровували, фільтрат екстрагували етилацетатом (3×20 мл), екстракт випарювали, залишок об'єднували з осадом. Отриманий продукт хроматографували на оксиді алюмінію (елюент - гексан-етилацетат, 1:1), а потім кристалізували з 60 %-вого водного етанолу.

5-[(Диметиламіно)метилен]-1-феніл-1,5-дигідро-4*H*-імідазол-4-он

2.3 а. До суспензії 0.03 моль ацетаміду (**2.1 а**) в 6.75 г (0.09 моль) ДМФА при перемішуванні і охолодженні до 0-5°C додавали 26.7 г (0.18 моль) POCl₃. Отриману суміш нагрівали до 40°C впродовж 1 год., додавали 50 мл води і нейтралізували кристалічним NaHCO₃ до рН 8.0. Розчин, що утворився, екстрагували етилацетатом (3×20 мл), екстракт випарювали, залишок хроматографували на оксиді алюмінію (елюент - гексан-етилацетат, 1:1), а потім кристалізували з 60 %-вого водного етанолу. Вихід 43%, т.топл. 75-77°C. ІЧ спектр, см⁻¹: 1685 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 3.24-3.28 м (6H, CH₃), 6.91 с (1H, CH), 7.33 с (1H, CH_{імідазол}), 7.34-7.56 м (5H_{аром.}). Знайдено, %: С 66.90; Н 6.11; N 19.56. C₁₂H₁₃N₃O. Вирахувано, %: С 66.96; Н 6.09; N 19.52.

N-Метил(арил)-N-ароїлгліцинаміди (2.4 а-ж) (табл. 2.3, 2.4). До розчину 0.01 моль відповідного гліцинаміду в 20 мл сухого ацетонітрилу додавали 1.11 г (0.011 моль) триетиламіну, а потім при перемішуванні та охолодженні льодяною водою 0.01 моль ароїлхлориду в 10 мл ацетонітрилу. Реакційну суміш кип'ятили 2 год, виливали в 200 мл води, твердий продукт (сполуки **2.4 а, в-е, ж**) відфільтровували, промивали водою і кристалізували з 60%-вого водного етанолу. Олієподібний продукт (сполуки **2.4 б, є**)

екстрагували дихлорометаном, промивали 5%-вим розчином NaHCO_3 , 1%-вим розчином HCl , сушили над Na_2SO_4 , розчинник випарювали.

2-Арил-1-метил(арил)-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбальдегіди 2.5 а-ж (табл. 2.5, 2.6). До суспензії 0.03 моль аміду (2.4 а-ж) в 6.75 г (0.09 моль) ДМФА при перемішуванні і охолодженні до $0-5^\circ\text{C}$ додавали 26.7 г (0.18 моль) POCl_3 . Отриману суміш нагрівали протягом 6 год при 0°C . Надлишок POCl_3 видаляли у вакуумі, до залишку додавали 50 мл води і нейтралізували кристалічним NaHCO_3 до рН 8.0. Осад, що утворився, відфільтровували, промивали водою, сушили, очищували хроматографуванням на силікагелі (елюент - гексан-етилацетат, 1:1), а потім кристалізували з 80%-вого водного етанолу.

1-Алкіл(арил)-2,4-дихлоро-1*H*-імідазол-5-карбальдегіди (2.7 а-є) (табл. 2.7, 2.8). До суспензії 0.03 моль гідантоїну (2.6 а-є) в 4.38 г (0.06 моль) ДМФА при перемішуванні і охолодженні до $0-5^\circ\text{C}$ додавали 23 г (0.15 моль) POCl_3 . Отриману суміш нагрівали на водяній бані при 90°C впродовж 8 год. Надлишок POCl_3 видаляли у вакуумі, до залишку додавали 50 мл води і нейтралізували кристалічним NaHCO_3 до рН 8.0. Осад, що утворився, відфільтровували, фільтрат екстрагували етилацетатом (3×20 мл), екстракт випарювали, залишок об'єднували з осадом. Отриманий продукт хроматографували на оксиді алюмінію (елюент, гексан-етилацетат, 1:1), а потім кристалізували з 60 %-вого водного етанолу.

2-Азидо-1-алкіл(арил)-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбальдегіди (2.11 а-є) (табл. 2.10, 2.11). До розчину 0.005 моль альдегіду (2.7 а-є) в 10 мл ДМФА додавали 0.8 г (0.0125 моль) NaN_3 і перемішували при кімнатній температурі 12 год. Реакційну масу виливали в 100 мл води, осад, що утворився, відфільтровували, сушили і кристалізували з 60%-вого водного етанолу.

1-Алкіл(арил)-2-алкілокси-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбальдегіди (12 а-д) (табл. 2.12, 2.13). До розчину алкоголяту натрію, отриманого розчиненням 0.12 г (0.0051 моль) металічного натрію в 10 мл відповідного спирту додавали 0.005 моль альдегіду (2.7 а, б, д) і нагрівали на киплячій водяній бані 3 год.

Розчинник випарювали при зниженому тиску, до залишку додавали 50 мл води, отриманий осад (сполуки **2.12 а-в**) відфільтровували, сушили і кристалізували з 80%-вого водного етанолу. Маслоподібні продукти (сполуки **2.12 г-д**) екстрагували дихлорометаном, сушили над Na_2SO_4 , розчинник випарювали, залишок очищали хроматографуванням на оксиді алюмінію, елюент - гексан.

1-Алкіл(арил)-2-арилокси-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбальдегіди (12 е-є) (табл. 2.12, 2.13). До розчину 0.48 г (0.0051 моль) фенолу в 10 мл ДМФА додавали 0.7 г (0.0051 моль) K_2CO_3 , 1.2 г (0.005 моль) альдегіду (**2.7 б, є**) кип'ятили 2 год, охолоджували і виливали у воду. Отриманий осад відфільтровували, сушили і кристалізували з 80 %-вого водного етанолу.

1-Алкіл(арил)-2-алкіл(арил)тіо-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбальдегіди (2.13 а-г). До розчину (0.0051 моль) тіолу (**2.9 а-в**) в 10 мл етанолу при перемішуванні послідовно додавали 0.2 г (0.0051 моль) NaOH , 0.005 моль альдегіду (**2.7 а, б**) і нагрівали на киплячій водяній бані 3 год. Розчинник випарювали при зниженому тиску, до залишку додавали 50 мл води, отриманий осад відфільтровували, сушили і кристалізували з 80 %-вого водного етанолу.

1-Метил-4-хлоро-2-[(4-хлорофеніл)тіо]-1*H*-імідазол-5-карбальдегід (2.13 а). Вихід 69%, т.топл. 67-70°C. ІЧ спектр, cm^{-1} : 1685 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 3.88 с (3H, CH_3), 7.45 д (4H, $\text{H}_{\text{аром.}}$), 9.70 с (1H, $\text{CH}=\text{O}$). Знайдено, %: C 46.27; H 2.75; N 9.61. $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_2\text{OS}$. Вирахувано, %: C 46.01; H 2.81; N 9.76.

1-Феніл-4-хлоро-2-(циклогексилтіо)-1*H*-імідазол-5-карбальдегід (2.13 б). Вихід 61%, т.топл. 95-97°C. ІЧ спектр, cm^{-1} : 1685 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 1.13-2.04 м (10H, CH_2), 3.77 ш.с (1H, CH), 7.34-7.56 м (5 $\text{H}_{\text{аром.}}$), 9.50 с (1H, $\text{CH}=\text{O}$). Знайдено, %: C 60.15; H 5.39; N 8.59. $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{OS}$. Вирахувано, %: C 59.99; H 5.34; N 8.73.

[(5-Форміл-1-феніл-4-хлоро-1*H*-імідазол-2-іл)тіо]оцтова кислота (2.13 в). Вихід 62%, т.топл. 127-128°C. ІЧ спектр, cm^{-1} : 1685, 1690 (C=O), 2560-2980 (COOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 4.04 с (2H, CH), 7.42 д (2 $\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.58 д (3 $\text{H}_{\text{аром.}}$), 9.50 с (1H, $\text{CH}=\text{O}$), 12.90 ш. с (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.:

34.05 (CH₂), 127.08, 129.33, 129.93, 134.15 (C_{Ar}), 127.14 (C⁵), 139.97 (C⁴), 150.23 (C²), 168.90 (COOH), 175.77 (C=O). Знайдено, %: С 48.40; Н 2.91; N 9.29. C₁₂H₉ClN₂O₃S. Вирахувано, %: С 48.57; Н 3.06; N 9.44.

1-Феніл-2-[(4-хлорофеніл)тіо]-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбальдегід (2.13 г). Вихід 74%, т.топл. 90-93°C. ІЧ спектр, см⁻¹: 1680 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 7.45-7.57 м (9H_{аром.}), 9.53 с (1H, CH=O). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.ч.: 127.46, 129.28, 129.46, 129.98, 132.76, 133.40, 133.94, 134.18 (C_{Ar}), 128.96 (C⁵), 139.30 (C⁴), 147.12 (C²), 176.48 (CH=O). Знайдено, %: С 55.29; Н 2.94; N 8.17. C₁₆H₁₀Cl₂N₂OS. Вирахувано, %: С 55.03; Н 2.89; N 8.02.

1-Арил-2-циклоалкіламіно-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбальдегіди (2.14 а-в). До розчину 0.02 моль аміну (2.10 а-в) у 10 мл етанолу додавали 0.005 моль альдегіду (2.7 б, д, е) і кип'ятили 6 год. Реакційну суміш охолоджували, додавали 10 мл 5%-вого розчину NaOH і залишали на ніч. Отриманий осад відфільтровували, промивали водою і кристалізували з 80 %-вого водного етанолу.

2-Морфолініл-1-феніл-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбальдегід (2.14 а). Вихід 72%, т.топл. 115-117°C. ІЧ спектр, см⁻¹: 1685 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 3.01-3.46 м (8H, CH₂), 7.44-7.50 м (5H_{аром.}), 9.39 с (1H, CH=O). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.ч.: 123.18 (C⁵), 127.61, 129.24, 129.36, 135.41 (C_{Ar}), 140.71 (C⁴), 153.11 (C²), 174.47 (CH=O). Знайдено, %: С 57.39; Н 4.77; N 14.26. [M+1]⁺ 292. C₁₄H₁₄ClN₃O₂. Вирахувано, %: С 57.64; Н 4.84; N 14.40. М 291.74.

2-Піперидиніл-1-(4-хлорофеніл)-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбальдегід (2.14 б). Вихід 67%, т.топл. 87-90°C. ІЧ спектр, см⁻¹: 1680 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1.40-1.54 м (6H), 3.03-3.08 м (4H), 7.43 д (2H_{аром.}, J 7.2 Гц), 7.52 д (2H_{аром.}, J 7.2 Гц), 9.36 с (1H, CH=O). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.ч.: 23.21 (CH₂), 24.27 (CH₂), 48.66 (CH₂), 122.80 (C⁵), 129.10, 129.51, 133.48, 134.94 (C_{Ar}), 141.85 (C⁴), 153.90 (C²), 175.99 (CH=O). Знайдено, %: С 55.44; Н 4.60; N 12.84. C₁₅H₁₅Cl₂N₃O. Вирахувано, %: С 55.57; Н 4.66; N 12.96.

2-(3,4-Дигідро-2-ізохінолініл)-1-(4-метилфеніл)-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбальдегід (2.14 в). Вихід 64%, т.топл. 104-105°C. ІЧ спектр, см⁻¹: 1685

(C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 2.44 с (3H, CH_3), 2.63 т (2H, CH_2 , J 6.0 Гц), 3.29 д (2H, CH_2 , J 6.0 Гц), 4.37с (2H, CH_2), 7.01-7.13 м (4H, $\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.34 м (4H, $\text{H}_{\text{аром.}}$), 9.38 с (1H, $\text{CH}=\text{O}$). Знайдено, %: С 68.06; Н 5.03; N 11.79. $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}$. Вирахувано, %: С 68.28; Н 5.16; N 11.94.

Іміни 1-арил-2,4-дихлоро-1*H*-імідазол-5-карбальдегідів (2.16 а-г). До розчину 0.015 моль аміну (2.15 а-г) в 10 мл етанолу додавали 1.2 г (0.005 моль) альдегіду (2.7 б, д, є) і перемішували при кімнатній температурі 12 год. До реакційної суміші додавали 10 мл води. Отриманий осад відфільтровували і кристалізували з 80 %-вого водного етанолу.

[N-(2,4-Дихлоро-1-феніл-1*H*-імідазол-5-іл)метилен]-N-метилямін (2.16 а). Вихід 84%, т.топл. 110-111°C. ІЧ спектр, cm^{-1} : 1665 (C=N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 3.20 с (3H, CH_3), 7.40 м (2 $\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.55 м (3 $\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.95 с (1H, $\text{CH}=\text{N}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 48.3 (CH_3), 126.16, 127.90, 129.35, 129.87 (C_{Ar}), 129.77 (C^5), 133.00 (C^2), 134.23 (C^4), 148.58 ($\text{CH}=\text{N}$). Знайдено, %: С 51.78; Н 3.48; N 16.47. $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{N}_3$. Вирахувано, %: С 51.99; Н 3.57; N 16.54.

2-([2,4-Дихлоро-1-(4-хлорофеніл)-1*H*-імідазол-5-іл]метилен)-аміно)етанол (2.16 б). Вихід 71%, т.топл. 120-121°C. ІЧ спектр, cm^{-1} : 1665 (C=N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 3.27-3.45 м (4H, CH_2), 4.43 ш.с (1H, OH), 7.34-7.61 м (4H, $\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.94 с (1H, $\text{CH}=\text{N}$). Знайдено, %: С 45.29; Н 3.23; N 13.10. $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{O}$. Вирахувано, %: С 45.24; Н 3.16; N 13.19.

[N-(2,4-Дихлоро-1-феніл-1*H*-імідазол-5-іл)метилен]-N-фенілямін (2.16 в). Вихід 76%, т.топл. 72-75°C. ІЧ спектр, cm^{-1} : 1670 (C=N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 6.95-7.55 м (10 $\text{H}_{\text{аром.}}$), 8.15 с (1H, $\text{CH}=\text{N}$). Знайдено, %: С 60.99; Н 3.34; N 13.15. $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_3$. Вирахувано, %: С 60.78; Н 3.51; N 13.29.

N-([2,4-Дихлоро-1-(4-метоксифеніл)-1*H*-імідазол-5-іл]метилен)-N-(4-метилфеніл)амін (2.16 г). Вихід 74%, т.топл. 66-67°C. ІЧ спектр, cm^{-1} : 1670 (C=N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 2.36 с (3H, CH_3), 3.83 с (3H, CH_3O), 6.90 д (2 $\text{H}_{\text{аром.}}$, J 7.8 Гц), 7.03-4.21 м (4 $\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.49 д (2 $\text{H}_{\text{аром.}}$, J 7.8 Гц), 8.89 с (1H, $\text{CH}=\text{N}$). Знайдено, %: С 60.09; Н 4.23; N 11.60. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$. Вирахувано, %: С 60.01; Н 4.20; N 11.66.

1-Алкіл(арил)-2-аміно-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбальдегіди (17 а-е) (табл. 2.16, 2.17). До розчину 1 ммоль азиду (2.11 а-б, г-є) у 20 мл етанолу при перемішуванні і охолодженні додавали 3.39 г (1.5 ммоль) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, а через 30 хв. додавали по краплях охолоджений 25%-вий розчин NaOH до сильно лужної реакції. Утворений осад відфільтровували і кристалізували з етанолу.

N-[1-Алкіл(арил)-5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазо-2-іл]-N'-арилсечо-вини (2.19 а-е) (табл. 2.18, 2.19). До розчину 1 ммоль 2-аміно-5-формілімідазолу (2.17 б, г д) у 20 мл ацетонітрилу додавали 1.2 ммоль ізоціанату (2.18 а-д) і нагрівали при кип'ятінні впродовж 2 год. Утворений осад відфільтровували і кристалізували з етанолу.

6.2. Експериментальна частина до розділу 3

(4-Хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)метаноли (3.1 а-ї) (табл. 3.1, 3.2). До розчину 10 ммоль альдегіду (2.2 г, д, є-з, і, л, м, 5 г, 7 б, г, е) в 20 мл етанолу додавали 0.19 г (5 ммоль) NaBH_4 , нагрівали до кипіння, а потім додавали 100 мл води. Осад, що утворився, відфільтровували, промивали водою, сушили і кристалізували з 80 %-вого водного етанолу.

1-Арил-4-хлоро-5-хлорометил-1*H*-імідазоли (3.2 а-и) (табл. 3.3, 3.4). До розчину 5 ммоль етилового спирту (3.1 а-ї) в 20 мл сухого толуолу додавали розчин 1.79 г (15 ммоль) SOCl_2 і кип'ятили 2 год. Розчинник випарювали, залишок промивали гексаном і сушили у вакуумі водострумного насосу.

1-Арил-5-фторометил-4-хлоро-1*H*-імідазоли (3.3 а-д) (табл. 3.5, 3.6). До розчину 5 ммоль етилового спирту (3.1 а, б, г, є, ж) в 50 мл дихлорометану при -50°C повільно при перемішуванні додавали 0.5 мл морфоліотрифториду сульфуру. Температуру реакційної суміші піднімали до кімнатної, перемішували 12 год, додавали 30 мл насиченого розчину NaHCO_3 і перемішували ще 0.5 год. Органічний шар промивали водою, сушили над Na_2SO_4 , фільтрат випарювали, залишок очищали хроматографуванням на силікагелі (гексан-етилацетат, 8:2).

[(1-Феніл-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)метил]циклоалкіламіни (3.4 а, б).

До розчину 2.5 ммоль 5-хлорометилімідазолу (3.2 а, в) в 20 мл сухого ацетонітрилу додавали 0.44 г (5 ммоль) морфоліну (для 3.2 а) або 0.43 г (5 ммоль) піперидину (для 3.2 в) і кип'ятили 2 год. Розчинник випарювали, твердий залишок розчиняли в 10 мл 30%-вого розчину HCl і фільтрували. До фільтрату додавали 10 мл 5%-вого розчину NaOH, отриманий осад відфільтровували, промивали водою і кристалізували з 80%-вого водного етанолу.

4-[(1-Феніл-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)метил]морфолін (3.4 а).

Вихід 85%, т.топл. 93-94°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2.28 ш.с. (4H, 2CH₂), 3.19 с (2H, CH₂), 3.48 ш.с. (4H, 2CH₂), 7.49-7.70 м (5H_{аром.}), 7.94 с (1H, H²). Знайдено, %: C 60.30; H 5.93; N 15.31. [M+1]⁺ 278. C₁₄H₁₆ClN₃O. Вирахувано, %: C 60.54; H 5.81; N 15.13. M 277.76.

[(4-Хлоро-1-(4-хлорофеніл)-1*H*-імідазол-5-іл)метил]піперидин (3.4 б).

Вихід 75%, т.топл. 115-117°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 1.34-1.40 м (6H, 2CH₂), 2.26 с (4H, 2CH₂), 3.28 с (2H, CH₂), 7.61 д (2H_{аром.}, J 7.2 Гц) 7.75 д (2H_{аром.}, J 7.2 Гц). 7.94 с (1H, H²). Знайдено, %: C 58.32; H 5.65; N 13.62. [M+1]⁺ 311. C₁₅H₁₇Cl₂N₃O. Вирахувано, %: C 58.08; H 5.52; N 13.54. M 310.23.

N-[(1-Феніл-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)метил]-N,N-диметиламіни

(3.4 в, г). До 10 мл 30%-вого етанольного розчину диметиламіну додавали 2.5 ммоль 5-хлорометилімідазолу (3.2 г, д) і перемішували при кімнатній температурі 10 год. Реакційну масу виливали в 50 мл води, додавали 10 мл 5%-вого розчину NaOH, осад, що утворився, відфільтровували, сушили і кристалізували з 80%-вого водного етанолу.

N-[(1-(4-Метилфеніл)-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)метил]-N,N-диметиламін (3.4 в). Вихід 72%, т.топл. 66-67°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2.08 с (6H, 2CH₃), 2.38 с (3H, CH₃), 3.26 с (2H, CH₂), 7.34 д (2H_{аром.}, J 7.6 Гц), 7.53 д (2H_{аром.}, J 7.6 Гц), 7.28 с (1H, H²). Знайдено, %: C 62.74; H 6.60; N 16.97. [M+1]⁺ 250. C₁₃H₁₆ClN₃. Вирахувано, %: C 62.52; H 6.46; N 16.83. M 249.75.

N-[(2,4-Дихлоро-1-феніл-1*H*-імідазол-5-іл)метил]-*N,N*-диметиламін (3.4 г). Вихід 88%, т.топл. 73-74°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 1.97 с (6H, 2CH₃), 3.16 с (2H, CH₂), 7.50-7.61 м (5H_{аром.}). Знайдено, %: С 53.54; Н 4.93; N 15.68. [M+1]⁺ 271. C₁₂H₁₃Cl₂N₃. Вирахувано, %: С 53.35; Н 4.85; N 15.55. М 270.16.

[(1-Арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)метил]трифенілфосфоній хлориди (3.5 а-г). До розчину 2.5 ммоль 5-хлорометилімідазолу (3.2 а, в, д, е) в 10 мл сухого бензолу додавали 0.66 г (2.5 ммоль) трифенілфосфіну, кип'ятили 2 год, отриманий осад відфільтровували, промивали гексаном і сушили.

[(1-Феніл-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)метил]трифенілфосфоній хлорид (3.5 а). Вихід 88%, т.топл. >250°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 5.13 д (2H, CH₂, $J_{\text{H-P}}$ 12.8 Гц), 7.13-7.94 м (21H, 20H_{аром.}+ H²). Знайдено, %: С 68.52; Н 4.85; N 5.88. [M+1]⁺ 490. C₂₈H₂₃Cl₂N₂P. Вирахувано, %: С 68.72; Н 4.74; N 5.72. М 489.39.

[(4-Хлоро-1-(4-хлорофеніл)-1*H*-імідазол-5-іл)метил]трифенілфосфоній хлорид (3.5 б). Вихід 80%, т.топл. >250°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 5.12 д (2H, CH₂, $J_{\text{H-P}}$ 12.8 Гц), 7.24-7.95 м (20H, 19H_{аром.}+ H²). Знайдено, %: С 64.01; Н 4.09; N 5.47. [M+1]⁺ 524. C₂₈H₂₂Cl₃N₂P. Вирахувано, %: С 64.20; Н 4.23; N 5.35. М 523.83.

[(2,4-Дихлоро-1-феніл-1*H*-імідазол-5-іл)метил]трифенілфосфоній хлорид (3.5 в). Вихід 82%, т.топл. >250°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 4.98 д (2H, CH₂, $J_{\text{H-P}}$ 12.8 Гц), 6.98 д (2H_{аром.}, J 8.0 Гц), 7.09 д (2H_{аром.}, J 8.0 Гц), 7.42-7.89 м (16H_{аром.}). Знайдено, %: С 64.42; Н 4.34; N 5.50. [M+1]⁺ 524. C₂₈H₂₂Cl₃N₂P. Вирахувано, %: С 64.20; Н 4.23; N 5.35. М 523.83.

[(2,4-Дихлоро-1-(4-фторофеніл)-1*H*-імідазол-5-іл)метил]трифенілфосфоній хлорид (3.5 г). Вихід 85%, т.топл. >250°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 5.25 д (2H, CH₂, $J_{\text{H-P}}$ 12.4 Гц), 7.15-7.25 м (4H_{аром.}), 7.46-7.92 м (5H_{аром.}). Знайдено, %: С 62.30; Н 4.04; N 5.04. [M+1]⁺ 542. C₂₈H₂₁Cl₃FN₂P. Вирахувано, %: С 62.07; Н 3.91; N 5.17. М 541.82.

5-Азидометил-1-арил-4-хлоро-1*H*-імідазоли (3.6 а-є). До розчину 2.5 ммоль 5-хлорометилімідазолу (3.2 б-д, є-з) в 20 мл сухого ДМФА додавали

0.49 г (7.5 ммоль) NaN_3 і перемішували при кімнатній температурі 12 год. Реакційну масу виливали в 100 мл води, осад, що утворився, відфільтровували, сушили і кристалізували з 80%-вого водного етанолу.

5-Азидометил-1-(4-фторофеніл)-4-хлор-1H-імідазол (3.6 а). Вихід 87%, т.топл. 100-102°C. ІЧ спектр, ν , см^{-1} : 2140 (N_3). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 4.43 с (2H, CH_2), 7.42-7.61 м (4H_{аром.}), 7.99 с (1H, $\text{H}^2_{\text{імідазол}}$). Знайдено, %: С 47.99; Н 2.70; N 27.74. $[\text{M}+1]^+$ 252. $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{ClFN}_5$. Вирахувано, %: С 47.73; Н 2.80; N 27.83. *M* 251.65.

5-Азидометил-1-(4-метилфеніл)-4-хлор-1H-імідазол (3.6 б). Вихід 85%, т.топл. 95-97°C. ІЧ спектр, ν , см^{-1} : 2140 (N_3). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 2.38 с (3H, CH_3), 4.41 с (2H, CH_2), 7.39 с (4H_{аром.}), 7.99 с (1H, $\text{H}^2_{\text{імідазол}}$). Знайдено, %: С 53.59; Н 4.15; N 28.40. $[\text{M}+1]^+$ 248. $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClN}_5$. Вирахувано, %: С 53.34; Н 4.07; N 28.27. *M* 247.69.

5-Азидометил-4-хлоро-1-(2-хлорофеніл)-1H-імідазол (3.6 в). Вихід 83%, т.топл. 82-83°C. ІЧ спектр, ν , см^{-1} : 2140 (N_3). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 4.44 с (2H, CH_2), 7.58 -7.69 м (4H_{аром.}) 8.34 с (1H, H^2). Знайдено, %: С 44.53; Н 2.56; N 26.30. $[\text{M}+1]^+$ 269. $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{N}_5$. Вирахувано, %: С 44.80; Н 2.63; N 26.12. *M* 268.11.

5-Азидометил-4-хлоро-1-(4-хлорофеніл)-1H-імідазол (3.6 г). Вихід 85%, т.топл. 88-89°C. ІЧ спектр, ν , см^{-1} : 2160 (N_3). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 4.47 с (2H, CH_2), 7.58 д (2H_{аром.}, J 8.0 Гц), 7.68 д (2H_{аром.}, J 8.0 Гц), 8.37 с (1H, H^2). Знайдено, %: С 44.59; Н 2.50; N 26.34. $[\text{M}+1]^+$ 269. $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{N}_5$. Вирахувано, %: С 44.80; Н 2.63; N 26.12. *M* 268.11.

5-Азидометил-1-(2-бромо-4-метилфеніл)-4-хлор-1H-імідазол (3.6 д). Вихід 80%, т.топл. 89-90°C. ІЧ спектр, ν , см^{-1} : 2140 (N_3). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 2.30 с (3H, CH_3), 4.42 с (2H, CH_2), 7.39-7.58 м (3H_{аром.}), 7.99 с (1H, $\text{H}^2_{\text{імідазол}}$). Знайдено, %: С 40.41; Н 2.83; N 21.40. $[\text{M}+1]^+$ 327. $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{BrClN}_5$. Вирахувано, %: С 40.45; Н 2.78; N 21.44. *M* 326.58.

5-Азидометил-2,4-дихлоро-1-феніл-1H-імідазол (3.6 е). Вихід 88%, т.топл. 77-78°C. ІЧ спектр, ν , см^{-1} : 2160 (N_3). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 4.30 с (2H,

CH₂), 7.53-7.64 м (5H_{аром.}). Знайдено, %: С 45.01; Н 2.51; N 26.00. [M+1]⁺ 269. C₁₀H₇Cl₂N₅. Вирахувано, %: С 44.80; Н 2.63; N 26.12. М 268.11.

5-Азидометил-2,4-дихлоро-1-(4-фторофеніл)-1H-імідазол (3.6 є).

Вихід 84%, т.топл. 64°C. ІЧ спектр, см⁻¹: 2165 (N₃). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 4.31 с (2H, CH₂), 7.41-7.67 м (4H_{аром.}). Знайдено, %: С 42.11; Н 2.23; N 24.65. [M+1]⁺ 286. C₁₀H₆Cl₂FN₅. Вирахувано, %: С 41.98; Н 2.11; N 24.48. М 285.10.

1-[(1-Арил-4-хлор-1H-імідазол-5-іл)метил]-1H-1,2,3-триазоли 3.8 а-е.

До розчину 10 ммоль азиду **3.6 а, б, г** в 10 мл тетрагідрофурану додавали 1 г (10 ммоль) фенілацетилену (для сполук **3.8 а-в**) або 0.84 г (10 ммоль) метилпропіолату (для сполук **3.8 г-е**), 0.25 г (1 ммоль) CuSO₄·5H₂O і 0.35 г (2 ммоль) аскорбінової кислоти. Отриманий розчин розводили водою до отримання емульсії, додавали 2-3 краплі триетиламіну і перемішували при кімнатній температурі 12 г. Реакційну суміш виливали в 20 мл води, осад відфільтровували, промивали водою, сушили і кристалізували з 80%-вого водного етанолу.

1-[(4-Фторофеніл)-4-хлоро-1H-імідазол-5-іл]метил}-4-феніл-1H-1,2,3-триазол (3.8 а). Вихід 79%, т.топл. 168-170°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 5.63 с (2H, CH₂), 7.31-7.55 м (8H_{аром.}), 7.76 д (2H_{аром.}, J 7.2 Гц), 7.99 с (1H, H²_{імідазол}), 8.25 с (1H, H⁵_{триазол}). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 41.75 (CH₂), 116.50 д (C_{Ar}, ²J_{C-F} 23.8 Гц) 120.28 (C⁵_{імідазол}), 128.93 (C⁵_{триазол}), 132.64 (C⁴_{імідазол}), 137.64 (C²_{імідазол}), 146.61 (C⁴_{триазол}), 121.14, 128.39 д (C_{Ar}, ²J_{C-F} 8.5 Гц), 129.84, 130.38, 131.28, 137.64 (C_{Ar}), 162.01 д (C_{Ar}, ¹J_{C-F} 248.5 Гц). Знайдено, %: С 60.95; Н 3.79; N 19.97. [M+1]⁺ 354. C₁₈H₁₃ClFN₅. Вирахувано, %: С 61.11; Н 3.70; N 19.80. М 353.79.

1-[(4-Хлоро-1-(4-хлорофеніл)-1H-імідазол-5-іл]метил}-4-феніл-1H-1,2,3-триазол (3.8 б). Вихід 77%, т.топл. 180-182°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 5.61 с (2H, CH₂), 7.31-7.62 м (7H_{аром.}), 7.76 д (2H_{аром.}, J 7.2 Гц), 8.01 с (1H, H²_{імідазол}), 8.27 с (1H, H⁵_{триазол}). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 41.72 (CH₂), 120.79 (C⁵_{імідазол}), 127.88 (C⁵_{триазол}), 133.93 (C⁴_{імідазол}), 137.43 (C²_{імідазол}), 146.21 (C⁴_{триазол}), 121.13, 125.26, 127.91, 128.91, 129.74 130.06, 130.36, 133.86 (C_{Ar}). Знайдено, %:

C 58.18; H 3.43; N 19.05. $[M+1]^+$ 371. $C_{18}H_{13}Cl_2N_5$. Вирахувано, %: C 58.39; H 3.54; N 18.92. *M* 370.24.

1-{{1-(4-Метилфеніл)-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл}метил}-4-феніл-1*H*-1,2,3-триазол (3.8 в). Вихід 75%, т.топл. 185-187°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 2.34 с (3H, CH_3), 5.58 с (2H, CH_2), 7.30-7.44 м (7H_{аром.}), 7.76 д (2H_{аром.}, *J* 7.4 Гц), 7.96 с (1H, H^2 _{імідазол}), 8.21 с (1H, H^5 _{триазол}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 20.36 (CH_3), 41.79 (CH_2), 120.72 (C^5 _{імідазол}), 137.50 (C^2 _{імідазол}), 127.75 (C^5 _{триазол}), 132.42 (C^4 _{імідазол}), 146.15 (C^4 _{триазол}), 121.04, 125.75, 128.80, 129.84, 129.94 130.37, 132.42, 138.95 (C_{Ar}). Знайдено, %: C 65.45; H 4.73; N 19.93. $[M+1]^+$ 350. $C_{19}H_{16}ClN_5$. Вирахувано, %: C 65.24; H 4.61; N 20.02. *M* 349.83.

Метил 1-{{1-(4-фторофеніл)-4-хлор-1*H*-імідазол-5-іл}метил}-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (3.8 г). Вихід 80%, т.топл. 141-142°C. ІЧ спектр ν , cm^{-1} : 1725 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 3.79 с (3H, CH_3), 5.62 с (2H, CH_2), 7.32-7.49 м (4H_{аром.}), 8.03 с (1H, H^2 _{імідазол}), 8.44 с (1H, H^5 _{триазол}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 41.94 (CH_2), 51.62 (CH_3O), 116.38 д (C_{Ar} , $^2J_{C-F}$ 20.1 Гц), 120.53 (C^5 _{імідазол}), 128.80 (C^5 _{триазол}), 132.19 (C^4 _{імідазол}), 137.42 (C^2 _{імідазол}), 138.25 (C^4 _{триазол}), 128.30 д (C_{Ar} , $^3J_{C-F}$ 8.8 Гц), 129.77 (C_{Ar}), 160.25 (C=O), 161.92 (C_{Ar} , J_{C-F} 245.0 Гц). Знайдено, %: C 49.84; H 3.19; N 20.75. $[M+1]^+$ 336. $C_{14}H_{11}ClFN_5O_2$. Вирахувано, %: C 50.09; H 3.30; N 20.86. *M* 335.73.

Метил 1-{{4-хлор-1-(4-хлорфеніл)-1*H*-імідазол-5-іл}метил}-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (3.8 д). Вихід 80%, т.топл. 156-158°C. ІЧ спектр ν , cm^{-1} : 1730 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 3.79 с (3H, CH_3), 5.64 с (2H, CH_2), 7.44 д (2H_{аром.}, *J* 8.4 Гц), 7.59 д (2H_{аром.}, *J* 8.4 Гц), 8.02 с (1H, H^2 _{імідазол}), 8.47 с (1H, H^5 _{триазол}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 41.92 (CH_2), 51.39 (CH_3O), 120.82 (C^5 _{імідазол}), 128.90 (C^5 _{триазол}), 133.88 (C^4 _{імідазол}), 138.07 (C^2 _{імідазол}), 138.17 (C^4 _{триазол}), 127.68, 129.50, 129.90, 133.61 (C_{Ar}), 160.25 (C=O). Знайдено, %: C 47.92; H 3.20; N 19.78. $[M+1]^+$ 353. $C_{14}H_{11}Cl_2N_5O_2$. Вирахувано, %: C 47.75; H 3.15; N 19.89. *M* 352.18.

Метил 1-{{1-(4-метилфеніл)-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл}метил}-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (3.8 е). Вихід 80%, т.топл. 139-140°C. ІК спектр ν , cm^{-1} : 1725 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 2.36 с (3H, CH_3), 3.79 с (3H, CH_3), 5.61 с

(2H, CH₂), 7.26 д (2H_{аром.} *J* 7.6 Гц), 7.31 д (2H_{аром.} *J* 7.6 Гц), 7.93 с (1H, H²_{імідазол}), 8.38 с (1H, H⁵_{триазол}). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 20.72 (CH₃), 42.03 (CH₂), 51.67 (CH₃O), 120.40 (C⁵_{імідазол}), 128.85 (C⁵_{триазол}), 132.30 (C⁴_{імідазол}), 137.22 (C²_{імідазол}), 138.25 (C⁴_{триазол}), 125.53, 129.82, 129.94, 139.06 (C_{Аг}), 160.40 (C=O). Знайдено, %: С 54.52; Н 4.14; N 20.98. [M+1]⁺ 332. C₁₅H₁₄ClN₅O₂. Вирахувано, %: С 54.31; Н 4.25; N 21.11. *M* 331.76.

(1-{[4-Хлоро-1-арил-1*H*-імідазол-5-іл]метил}-1*H*-1,2,3-триазол-4-

іл)метаноли 3.8 є-ж. До суміші 10 ммоль азиду **3.6 б, г**, 0.84 г (15 ммоль) пропаргілового спирту і 5 мл *трет*-бутанолу в атмосфері аргону додавали 1 мл 5%-вого водного розчину купрум ацетату і перемішували впродовж 18 год при кімнатній температурі. До реакційної суміші додавали 10 мл дихлорометану і 10 мл води, органічний шар відокремлювали, сушили над натрій сульфатом і випарювали. Залишок очищали хроматографуванням на силікагелі (елюент - суміш гексан-етилацетат, 3: 2).

(1-{[(4-Хлоро-1-(4-хлорофеніл)-1*H*-імідазол-5-іл]метил}-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)метанол (3.8 є). Вихід 72%, т.топл. 121-122°C. ІЧ спектр, ν, см⁻¹: 3345 (ОН). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 4.42 д (2H, CH₂, *J* 5.6 Гц), 5.13 т (1H, OH, *J* 5.6 Гц), 5.53 с (2H, CH₂), 7.45 д (2H_{аром.}, *J* 8.4 Гц), 7.61 д (2H_{аром.}, *J* 8.4 Гц), 7.68 с (1H, H⁵_{триазол}), 7.99 с (1H, H²_{імідазол}). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 41.30 (CH₂), 54.86 (CH₂), 121.13 (C⁵_{імідазол}), 122.45 (C⁵_{триазол}), 133.81 (C⁴_{імідазол}), 137.57 (C²_{імідазол}), 148.13 (C⁴_{триазол}), 127.71, 129.63, 130.03, 133.97 (C_{Аг}). Знайдено, %: С 48.35; Н 3.33; N 21.70. [M+1]⁺ 325. C₁₃H₁₁Cl₂N₅O. Вирахувано, %: С 48.17; Н 3.42; N 21.60. *M* 324.17.

(1-{[1-(4-Метилфеніл)-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл]метил}-1*H*-1,2,3-триазол-4-іл)метанол (3.8 ж). Вихід 75%, т.топл. 129-130°C. ІЧ спектр, ν, см⁻¹: 3345 (ОН). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2.37 с (3H, CH₃), 4.42 д (2H, CH₂, *J* 5.6 Гц), 5.11 т (1H, OH, *J* 5.6 Гц), 5.49 с (2H, CH₂), 7.25 д (2H_{аром.}, *J* 8.0 Гц), 7.33 д (2H_{аром.}, *J* 8.0 Гц), 7.61 с (1H, H⁵_{триазол}), 7.93 с (1H, H²_{імідазол}). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 20.73 (CH₃), 41.46 (CH₂), 54.97 (CH₂), 121.10 (C⁵_{імідазол}), 124.44 (C⁵_{триазол}),

132.53 (C^4 імідазол), 137.64 (C^2 імідазол), 148.24 (C^4 триазол), 125.80, 129.93, 130.24, 139.12 (C_{Ar}). Знайдено, %: С 55.65; Н 4.53; N 23.20. $[M+1]^+$ 304. $C_{14}H_{14}ClN_5O$. Вирахувано, %: С 55.36; Н 4.65; N 23.06. M 303.75.

1-[(4-Хлоро-1-арил-1*H*-імідазол-5-іл)метил]-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонові кислоти (3.9 а, б). До розчину 5 ммоль естеру 3.8 д-е в 10 мл етанолу додавали 0.04 г (10 ммоль) натрій гідроксиду і перемішували при кімнатній температурі 1 год. Реакційну суміш фільтрували, фільтрат підкислювали 10% -вою HCl до рН 5. Осад відфільтровували, сушили і кристалізували з 80% -ного водного етанолу.

1-{[4-Хлор-1-(4-хлорфеніл)-1*H*-імідазол-5-іл]метил}-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота (3.9 а). Вихід 78%, т.топл. 139-140°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1705 (C=O), 2520-2870 (COOH). Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 5.63 с (2H, CH₂), 7.45 д (2H_{аром.} J 8.4 Гц), 7.59 д (2H_{аром.} J 8.4 Гц), 7.98 с (1H, H² імідазол), 8.35 с (1H, H⁵ триазол), 13.09 ш.с (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 41.82 (CH₂), 120.61 (C^5 імідазол), 128.75 (C^5 триазол), 133.72 (C^4 імідазол), 137.73 (C^2 імідазол), 139.42 (C^4 триазол), 127.86, 129.69, 130.06, 137.73 (C_{Ar}), 161.36 (COOH). Знайдено, %: С 46.32; Н 2.60; N 20.85. $[M+1]^+$ 339. $C_{13}H_9Cl_2N_5O_2$. Вирахувано, %: С 46.18; Н 2.68; N 20.71. M 338.15.

1-{[1-(4-Метилфеніл)-4-хлор-1*H*-імідазол-5-іл]метил}-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбонова кислота (3.9 б). Вихід 78%, т.топл. 133-134°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 17001 (C=O), 2510-2850 (COOH). Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 2.36 с (3H, CH₃), 5.99 с (2H, CH₂), 7.27 д (2H_{аром.} J 7.2 Гц), 7.32 д (2H_{аром.} J 7.2 Гц), 7.92 с (1H, H² імідазол), 8.26 с (1H, H⁵ триазол), 13.07 ш.с (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 21.39 (CH₃), 41.57 (CH₂), 120.55 (C^5 імідазол), 128.48 (C^5 триазол), 132.36 (C^4 імідазол), 137.50 (C^2 імідазол), 139.11 (C^4 триазол), 125.51, 129.84, 130.05, 139.41 (C_{Ar}), 161.40 (COOH). Знайдено, %: С 53.12; Н 3.90; N 21.88. $[M+1]^+$ 318. $C_{14}H_{12}ClN_5O_2$. Вирахувано, %: С 52.92; Н 3.81; N 22.04. M 317.74.

1-[(4-Хлоро-1-арил-1*H*-імідазол-5-іл)метил]-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбальдегіди (3.10 а, б). До суспензії 1.56 г (7.5 ммоль) хлорохромату піридинію в 10 мл метиленхлориду додавали розчин 5 ммоль етилового спирту

27 є, ж у 10 мл метиленхлориду і перемішували при кімнатній температурі 1 год. Реакційну суміш виливали в 20 мл води, осад відфільтровували, органічний шар відокремлювали, сушили натрій сульфатом, розчинник видаляли у вакуумі, залишок очищали хроматографуванням на силікагелі (елюент - гексан-етилацетат, 4: 1).

1-{{4-Хлоро-1-(4-хлорофеніл)-1*H*-імідазол-5-іл}метил}-1*H*-1,2,3-триазол-4- карбальдегід (3.10 а). Вихід 52%, т.топл. 141-142°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1710 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 5.63 с (2H, CH_2), 7.47 д (2H_{аром.}, J 8.4 Гц), 7.60 д (2H_{аром.}, J 8.4 Гц), 8.00 с, (1H, H^2 _{імідазол}), 8.62 с (1H, H^5 _{триазол}), 9.93 с (1H, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 42.07 (CH_2), 120.40 (C^5 _{імідазол}), 128.25 (C^5 _{триазол}), 133.67 (C^4 _{імідазол}), 137.81 (C^2 _{імідазол}), 146.52 (C^4 _{триазол}), 127.71, 129.71, 130.22, 134.05 (C_{Ar}), 184.71 (CHO). Знайдено, %: С 48.22; Н 2.75; N 21.85. $[\text{M}+1]^+$ 323. $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}$. Вирахувано, %: С 48.47; Н 2.82; N 21.74. M 322.16.

1-{{1-(4-Метилфеніл)-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл}метил}-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбальдегід (3.10 б). Вихід 55%, т.топл. 91-92°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1705 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 2.36 с (3H, CH_3), 7.28 д (2H_{аром.}, J 8.0 Гц), 7.34 д (2H_{аром.}, J 8.0 Гц), 7.94 с (1H, H^2 _{імідазол}), 8.52 с (1H, H^5 _{триазол}), 9.93 с (1H, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 20.51 (CH_3), 42.13 (CH_2), 120.32 (C^5 _{імідазол}), 127.92 (C^5 _{триазол}), 132.31 (C^4 _{імідазол}), 137.44 (C^2 _{імідазол}), 146.49 (C^4 _{триазол}), 126.05, 129.95, 130.10, 139.10 (C_{Ar}). Знайдено, %: С 55.52; Н 3.90; N 23.08. $[\text{M}+1]^+$ 302. $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ClN}_5\text{O}$. Вирахувано, %: С 55.73; Н 4.01; N 23.21. M 301.74.

1-{{(4-Хлоро-1-арил-1*H*-імідазол-5-іл)метил}-5-арил-3а,6а-дигідропіроло[3,4-*d*]триазол-4,6(1*H*,5*H*)-діони (3.12 а-е). До розчину 10 ммоль азиду 3.6 б,в у 10 мл сухого бензолу додавали 10 ммоль N-арилмалеїніміду 3.11 а-г і кип'ятили 2 год. Розчинник випарювали у вакуумі, залишок очищали на силікагелі, елюент - суміш гексан-етилацетат, 4: 1.

1-{{4-Хлоро-1-(4-хлорофеніл)-1*H*-імідазол-5-іл}метил}-5-(4-хлорфеніл)-3а,6а-дигідропіроло[3,4-*d*]триазол-4,6(1*H*,5*H*)-діон (3.12 а). Вихід 72%, т.топл. >250°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1715 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 4.27 д (1H, J 10.8 Гц), 4.91 д (1H, J 15.6 Гц), 4.99 д (1H, J 15.6 Гц), 5.65 д (1H, J 10.8 Гц), 7.17 д

($2H_{\text{аром.}}$, J 8.4 Гц), 7.47 д ($2H_{\text{аром.}}$, J 8.4 Гц), 7.53-7.59 м ($4H_{\text{аром.}}$), 7.93 с ($1H$, $H^2_{\text{імідазол}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 41.62 (CH_2), 58.69 (CH), 82.57 (CH), 121.61 ($C^5_{\text{імідазол}}$), 133.27 ($C^4_{\text{імідазол}}$), 137.14 ($C^2_{\text{імідазол}}$), 127.57, 128.38, 128.99, 129.41, 129.87, 130.22, 133.72, 134.24 (C_{Ar}), 169.81 ($C=O$), 170.97 ($C=O$). Знайдено, %: С 50.23; Н 2.80; N 17.50. $[M+1]^+$ 476. $C_{20}H_{13}Cl_3N_6O_2$. Вирахувано, %: С 50.50; Н 2.75; N 17.67. M 475.72.

5-(4-Бромофеніл)-1-{{4-хлоро-1-(4-хлорофеніл)-1H-імідазол-5-іл}метил}-3a,6a-дигідропіроло[3,4-d]триазол-4,6(1H,5H)-діон (3.12 б).

Вихід 78%, т.топл. $>250^\circ C$. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1715 ($C=O$). Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 4.27 д ($1H$, J 10.8 Гц), 4.90 д ($1H$, J 15.2 Гц), 4.99 д ($1H$, J 15.2 Гц), 5.65 д ($1H$, J 10.8 Гц), 7.11 д ($2H_{\text{аром.}}$, J 7.6 Гц), 7.47 д ($2H_{\text{аром.}}$, J 7.8 Гц), 7.58 д ($2H_{\text{аром.}}$, J 7.8 Гц), 7.71 д ($2H_{\text{аром.}}$, J 7.6 Гц), 7.92 с ($1H$, $H^2_{\text{імідазол}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 41.62 (CH_2), 58.73 (CH), 82.89 (CH), 121.05 ($C^5_{\text{імідазол}}$), 133.72 ($C^4_{\text{імідазол}}$), 137.12 ($C^2_{\text{імідазол}}$), 121.77, 127.77, 128.69, 129.47, 129.87, 130.66, 132.01, 134.23 (C_{Ar}), 169.76 ($C=O$), 170.92 ($C=O$). Знайдено, %: С 45.99; Н 2.61; N 16.28. $[M+1]^+$ 521. $C_{20}H_{13}BrCl_2N_6O_2$. Вирахувано, %: С 46.18; Н 2.52; N 16.16. M 520.18.

5-(4-Метилфеніл)-1-{{4-хлоро-1-(4-хлорофеніл)-1H-імідазол-5-іл}метил}-3a,6a-дигідропіроло[3,4-d]триазол-4,6(1H,5H)-діон (3.12 в).

Вихід 75%, т.топл. $202-204^\circ C$. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1715 ($C=O$). Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 2.33 с ($3H$, CH_3), 7.23 д ($1H$, J 10.8 Гц), 4.90 д ($1H$, J 15.6 Гц), 5.01 д ($1H$, J 15.6 Гц), 5.64 д ($1H$, J 10.8 Гц), 6.98 д ($2H_{\text{аром.}}$, J 7.6 Гц), 7.29 д ($2H_{\text{аром.}}$, J 7.6 Гц), 7.47 д ($2H_{\text{аром.}}$, J 8.0 Гц), 7.57 д ($2H_{\text{аром.}}$, J 8.0 Гц), 7.93 с ($1H$, $H^2_{\text{імідазол}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 20.44 (CH_3), 41.68 (CH_2), 58.66 (CH), 82.94 (CH), 121.04 ($C^5_{\text{імідазол}}$), 133.70 ($C^4_{\text{імідазол}}$), 137.13 ($C^2_{\text{імідазол}}$), 126.33, 127.43, 128.75, 129.48, 129.59, 129.87, 134.25, 138.35 (C_{Ar}), 170.09 ($C=O$), 171.29 ($C=O$). Знайдено, %: С 55.52; Н 3.43; N 18.58. $[M+1]^+$ 456. $C_{21}H_{16}Cl_2N_6O_2$. Вирахувано, %: С 55.40; Н 3.54; N 18.46. M 455.31.

1-{{1-(4-Метилфеніл)-4-хлоро-1H-імідазол-5-іл}метил}-5-феніл-3a,6a-дигідропіроло[3,4-d]триазол-4,6(1H,5H)-діон (3.12 г). Вихід 81%, т.топл. $232-234^\circ C$. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1710 ($C=O$). Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 2.33 с ($3H$, CH_3),

4.27 д (1H, J 10.8 Гц), 4.88 д (1H, J 15.6 Гц), 4.94 д (1H, J 15.6 Гц), 5.64 д (1H, J 10.8 Гц), 7.12 д (2H_{аром.}, J 7.6 Гц), 7.44 с (4H_{аром.}), 7.42-7.53 м (3H_{аром.}), 7.86 с (1H, H²_{імідазол}). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 20.74 (CH₃), 41.83 (CH₂), 59.28 (CH), 83.16 (CH), 121.13 (C⁵_{імідазол}), 132.99 (C⁴_{імідазол}), 137.28 (C²_{імідазол}), 125.65, 126.84, 128.84, 129.16, 129.67, 130.11, 131.54, 138.81 (C_{Аг}), 170.18 (C=O), 171.27 (C=O). Знайдено, %: С 47.92; Н 3.20; N 19.78. $[M+1]^+$ 421. C₂₁H₁₇ClN₆O₂. Вираховано, %: С 47.75; Н 3.15; N 19.89. M 420.86.

1-{[1-(4-Метилфеніл)-4-хлоро-1H-імідазол-5-іл]метил}-5-(4-хлорофеніл)-3a,6a-дигідропіроло[3,4-d]триазол-4,6(1H,5H)-діон (3.12 д).

Вихід 74%, т.топл. 248-250°C. ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 1715 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 2.33 с (3H, CH₃), 4.25 д (1H, J 10.8 Гц), 4.88 д (1H, J 16.0 Гц), 4.98 д (1H, J 16.0 Гц), 5.64 д (1H, J 10.8 Гц), 7.17 д (2H_{аром.}, J 8.0 Гц), 7.30 с (4H_{аром.}), 7.58 д (2H_{аром.}, J 8.0 Гц), 7.86 с (1H, H²_{імідазол}). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 20.73 (CH₃), 41.64 (CH₂), 58.77 (CH), 82.84 (CH), 121.00 (C⁵_{імідазол}), 133.25 (C⁴_{імідазол}), 136.90 (C²_{імідазол}), 125.58, 128.44, 129.08, 129.52, 129.94, 130.25, 132.86, 138.68 (C_{Аг}), 169.85 (C=O), 170.54 (C=O). Знайдено, %: С 55.52; Н 3.44; N 18.58. $[M+1]^+$ 456. C₂₁H₁₆Cl₂N₆O₂. Вираховано, %: С 55.40; Н 3.54; N 18.46. M 455.31.

1-{[1-(4-Метилфеніл)-4-хлоро-1H-імідазол-5-іл]метил}-5-(4-метилфеніл)-3a,6a-дигідропіроло[3,4-d]триазол-4,6(1H,5H)-діон (3.12 е).

Вихід 72%, т.топл. 218-220°C. ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 1715 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 2.33 с (6H, 2CH₃), 4.23 д (1H, J 10.8 Гц), 4.87 д (1H, J 15.6 Гц), 4.97 д (1H, J 15.6 Гц), 5.62 д (1H, J 10.8 Гц), 6.98 д (2H_{аром.}, J 8.0 Гц), 7.26-7.31 м (6H_{аром.}), 7.85 с (1H, H²_{імідазол}). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 20.48 (2CH₃), 41.71 (CH₂), 58.91 (CH), 82.45 (CH), 120.99 (C⁵_{імідазол}), 132.87 (C⁴_{імідазол}), 136.97 (C²_{імідазол}), 125.36, 126.56, 128.78, 129.52, 129.72, 133.41, 138.33, 138.67 (C_{Аг}), 170.12 (C=O), 171.23 (C=O). Знайдено, %: С 60.95; Н 4.32; N 19.45. $[M+1]^+$ 435. C₂₂H₁₉ClN₆O₂. Вираховано, %: С 60.76; Н 4.40; N 19.32. M 434.89.

1-Арил-5-метилсульфанілзаміщені-4-хлоро-1H-імідазоли (3.13 а-д). До розчину 2.5 ммоль 5-хлорометилімідазолу **3.2 б-г, ж, и** у 10 мл ДМФА додавали 0.35 г (2.5 ммоль) K₂CO₃ і 0.36 г (2.5 ммоль) 4-хлоротіофенолу або 2.5 ммоль 2-

азагетерилтіону у випадку **3.2 б-г**, або 1.05 г (7.5 ммоль) K_2CO_3 і 1.08 г (7.5 ммоль) 4-хлоротіофенолу або 7.5 ммоль 2-азагетерилтіону (у випадку **3.13 д, є**) перемішували при $90^\circ C$ 2 год, охолоджували і виливали у воду. Отриманий осад відфільтровували, промивали 10 мл 20%-вого розчину $NaHCO_3$ і 20 мл води, сушили, кристалізували з 80%-вого водного етанолу.

1-(4-Метилфеніл)-4-хлоро-5-[(4-хлорофеніл)метилсульфаніл]-1H-імідазол (3.13 а). Вихід 80%, т.топл. $76-77^\circ C$. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 2.39 с (3H, CH_3), 4.14 с (2H, CH_2), 7.22 д (2H_{аром.}, J 7.6 Гц), 7.29 д (2H_{аром.}, J 7.6 Гц), 7.37 с (4H_{аром.}), 7.79 с (1H, H^2). Знайдено, %: С 58.59; Н 4.13; N 8.20. $[M+1]^+$ 350. $C_{17}H_{14}Cl_2N_2S$. Вирахувано, %: С 58.46; Н 4.04; N 8.02. М 349.28.

2-{[4-Хлоро-1-(4-хлорофеніл)-1H-імідазол-5-іл]метилсульфаніл}-6-метилпіримідин-4-ол (3.13 б). Вихід 82%, т.топл. $215-217^\circ C$. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 2.11 с (3H, CH_3), 4.50 с (2H, CH_2), 5.97 с (1H, H^5 піримідин), 7.56 д (2H_{аром.}, J 7.8 Гц), 7.61 д (2H_{аром.}, J 7.8 Гц), 7.97 с (1H, H^2 імідазол), 12.38 ш. с (1H, OH). Знайдено, %: С 49.27; Н 3.40; N 15.10. $[M+1]^+$ 367. $C_{15}H_{12}Cl_2N_4OS$. Вирахувано, %: С 49.06; Н 3.29; N 15.26. М 367.26.

2-{[1-(4-Фторофеніл)-4-хлоро-1H-імідазол-5-іл]метилсульфаніл}-1,3-бензотіазол (3.13 в). Вихід 73%, т.топл. $115-117^\circ C$. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 4.62 с (2H, CH_2), 7.33-7.62 м (6H_{аром.}), 7.78 д (1H_{аром.}, J 8.4 Гц), 7.97 с (1H, H^2), 8.00 д (1H_{аром.}, J 8.4 Гц). Знайдено, %: С 54.52; Н 3.07; N 11.32. $[M+1]^+$ 376. $C_{17}H_{11}ClFN_3S_2$. Вирахувано, %: С 54.32; Н 2.95; N 11.18. М 375.88.

2,4-Дихлоро-1-феніл-5-[(4-хлорофеніл)метилсульфаніл]-1H-імідазол (3.13 г). Вихід 70%, т.топл. $70-71^\circ C$. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 3.99 с (2H, CH_2), 7.24 д (2H_{аром.}, J 8.4 Гц), 7.32 д (2H_{аром.}, J 8.4 Гц), 7.49-7.58 м (5H_{аром.}). Знайдено, %: С 52.20; Н 3.13; N 7.42. $[M+1]^+$ 370. $C_{16}H_{11}Cl_3N_2S$. Вирахувано, %: С 51.98; Н 3.00; N 7.58. М 369.70.

2-{[2,4-Дихлоро-1-(4-метилфеніл)-1H-імідазол-5-іл]метилсульфаніл}-1,3-бензотіазол (3.13 д). Вихід 73%, т.топл. $108-109^\circ C$. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 2.22 с (3H, CH_3), 4.54 с (2H, CH_2), 7.25 д (2H_{аром.}, J 8.1 Гц), 7.35-7.41 м (3H_{аром.}), 7.47 т (1H_{аром.}, J 7.2 Гц), 7.78 д (2H_{аром.}, J 7.8 Гц), 7.96 д (2H_{аром.}, J 7.8 Гц).

Знайдено, %: С 53.52; Н 3.37; N 10.32. $[M+1]^+$ 407. $C_{18}H_{13}Cl_2N_3S_2$. Вирахувано, %: С 53.20; Н 3.22; N 10.34. М 406.36.

{{(1-Арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)метил}тіо}оцтові(пропанові)

кислоти 3.14 а-є (табл. 3.7, 3.8). До розчину 2 ммоль 5-хлорометилімідазолу (3.2 а-в, д) в 20 мл сухого ДМФА додавали 0.55 г (4 ммоль) поташу і 0.19 г (2 ммоль) тіогліколевої кислоти (у випадку 3.14 а-в) або 0.21 г (2 ммоль) тіопропанової кислоти (у випадку 3.14 г-є), перемішували при 50°C впродовж 2 год. Реакційну суміш виливали в 20 мл води, підкислювали розведеною хлоридною кислотою до рН 4-5. Осад, що утворився відфільтровували, промивали водою, сушили і кристалізували з 70%-вого водного етанолу.

Гідрохлориди (1-арил-4-хлор-1*H*-імідазол-5-іл)метилімідотіокарбама-тів 3.15 а-в. До розчину 10 ммоль 5-хлорометилімідазолу 3.2 б, в, д у 20 мл безводного діоксану додавали 0.76 г (10 ммоль) тіосечовини, кип'ятили 0.5 год, охолоджували, осад, що утворився, відфільтровували і сушили.

Гідрохлорид [1-(4-фторфеніл)-4-хлор-1*H*-імідазол-5-іл]метилімідотіо-карбамату 3.15 а. Вихід 85%, т.топл. 246-248°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 3360-3385 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 4.53 с (2H, CH_2), 7.43-7.49 м (2H_{аром.}), 7.58-7.63 м (2H_{аром.}), 7.98 с (1H, $H^2_{імідазол}$), 9.35 ш.с (4H, NH). Знайдено, %: С 41.19; Н 3.50; N 17.61. $[M+1]^+$ 322. $C_{11}H_{10}ClFN_4S \cdot HCl$. Вирахувано, %: С 41.07; Н 3.42; N 17.44. М 321.24.

Гідрохлорид [4-хлор-1-(4-хлорфеніл)-1*H*-імідазол-5-іл]метилімідо-тіокарбамату 3.15 б. Вихід 80%, т.топл. 215-217°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 3360-3380 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 4.57 с (2H, CH_2), 7.59 д (2H_{аром.}, J 8.4 Гц), 7.67 д (2H_{аром.}, J 8.4 Гц), 7.80 с (1H, $H^2_{імідазол}$), 9.39 ш.с (4H, NH). Знайдено, %: С 39.20; Н 3.15; N 16.44. $[M+1]^+$ 338. $C_{11}H_{10}Cl_2N_4S \cdot HCl$. Вирахувано, %: С 39.12; Н 3.25; N 16.59. М 337.70.

Гідрохлорид [1-(4-метилфеніл)-4-хлор-1*H*-імідазол-5-іл]метилімідо-тіокарбамату 3.15 в. Вихід 89%, т.топл. 205-207°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 3365-3380 (NH). Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 2.40 с (3H, CH_3), 4.51 с (2H, CH_2), 7.40 с (4H_{аром.}), 7.94 с (1H, $H^2_{імідазол}$), 9.35 ш.с (4H, NH). Знайдено, %: С 45.29; Н 3.98; N

17.77. $[M+1]^+$ 318. $C_{12}H_{13}ClN_4S \cdot HCl$. Вирахувано, %: С 45.42; Н 4.09; N 17.65. М 317.28.

(1-Арил-4-хлор-1*H*-імідазол-5-іл)метантіоли (3.16 а-в). До розчину 5 ммоль тіуронієвої солі **3.15 а-в** у 20 мл етанолу додавали 0.4 г (10 ммоль) натрій гідроксиду і перемішували при кімнатній температурі 1 год. Реакційну суміш виливали в 50 мл води, підкислювали розбавленою хлоридною кислотою до рН 4-5, осад, що утворився, відфільтровували, промивали водою (3×20 мл), сушили і кристалізували з 70%-вого водного етанолу.

[1-(4-Фторофеніл)-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл]метантіол 3.16 а.

Вихід 85%, т.топл. 65-66°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 2565 (-SH). Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 2.83 т (1H, SH, J 6.8 Гц), 3.68 д (2H, CH_2 , J 6.8 Гц), 7.39-7.65 м (4H_{аром.}), 7.85 с (1H, $H^2_{імідазол}$). Знайдено, %: С 49.69; Н 3.24; N 11.44. $[M+1]^+$ 243. $C_{10}H_8ClFN_2S$. Вирахувано, %: С 49.49; Н 3.32; N 11.54. М 242.70.

[4-Хлоро-(4-хлорофеніл)-1*H*-імідазол-5-іл]метантіол 3.16 б. Вихід 83%, т.топл. 99-100°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 2260 (SH). Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 2.85 т (1H, SH, J 6.6 Гц), 3.82 т (2H, CH_2 , J 6.6 Гц), 7.50 д (2H_{аром.}, J 8.4 Гц), 7.65 д (2H_{аром.}, J 8.4 Гц), 7.87 с (1H, $H^2_{імідазол}$). Знайдено, %: С 46.09; Н 3.03; N 11.01. $[M+1]^+$ 260. $C_{10}H_8Cl_2N_2S$. Вирахувано, %: С 46.35; Н 3.11; N 10.81. М 259.16.

[1-(4-Метилфеніл)-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл]метантіол 3.16 в.

Вихід 83%, т.топл. 69-70°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 2265 (SH). Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 2.38 с (3H, CH_3), 2.78 т (1H, SH, J 6.8 Гц), 3.66 д (2H, CH_2 , J 6.8 Гц), 7.33-7.39 м (4H_{аром.}), 7.83 с (1H, $H^2_{імідазол}$). Знайдено, %: С 55.12; Н 4.70; N 11.90. $[M+1]^+$ 239. $C_{11}H_{11}ClN_2S$. Вирахувано, %: С 55.34; Н 4.64; N 11.73. М 238.74.

5-[(Сульфаніл)метил]-1-арил-4-хлор-1*H*-імідазоли (3.17 а-е). Спосіб а.

До розчину 3 ммоль тіолу **3.16 а-в** у 15 мл етанолу послідовно додавали при перемішуванні 0.24 г (6 ммоль) натрій гідроксиду і 0.43 г (3 ммоль) метилйодиду. Реакційну суміш перемішували 2 год, виливали в 20 мл води, осад що утворився відфільтровували, промивали водою, сушили і кристалізували з 70%-вого водного етанолу.

Спосіб б. До розчину 3 ммоль тіуронієвої солі **3.15 а-в** в 20 мл етанолу додавали 0.36 г (9 ммоль) гідроксиду натрію, перемішували 1 год, а потім додавали 0.43 г (3 ммоль) метилйодиду і перемішували 2 год. Реакційну суміш виливали в 30 мл води, осад, що утворився, відфільтровували, промивали водою, сушили і кристалізували з 70% -ного водного етанолу.

5-[(Метилсульфаніл)метил]-1-(4-фторофеніл)-4-хлоро-1H-імідазол

3.17 а. Вихід 83% (спосіб а), 86% (спосіб б), т.топл. 86-87°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 1.91 с (3H, CH_3), 3.68 с (2H, CH_2), 7.40-7.46 м ($2\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.59-7.64 м ($2\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.87 с (1H, $\text{H}^2_{\text{імідазол}}$). Знайдено, %: С 51.19; Н 3.84; N 11.14. $[\text{M}+1]^+$ 257. $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClFN}_2\text{S}$. Вирахувано, %: С 51.46; Н 3.93; N 10.91. М 256.73.

5-[(Метилсульфаніл)метил]-4-хлоро-1-(4-хлорофеніл)-1H-імідазол

3.17 б. Вихід 85% (спосіб а), 86% (спосіб б), т.топл. 109-110°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.91 с (3H, CH_3), 3.71 с (2H, CH_2), 7.40 д ($2\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8.8 Гц), 7.64 д ($2\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8.8 Гц), 7.91 с (1H, $\text{H}^2_{\text{імідазол}}$). Знайдено, %: С 48.49; Н 3.74; N 10.34. $[\text{M}+1]^+$ 274. $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{S}$. Вирахувано, %: С 48.36; Н 3.69; N 10.25. М 273.19.

5-[(Метилсульфаніл)метил]-1-(4-метилфеніл)-4-хлоро-1H-імідазол

3.17 в. Вихід 80% (спосіб а), 83% (спосіб б), т.топл. 101-102°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 1.93 с (3H, CH_3), 2.38 с (3H, CH_3), 3.65 с (2H, CH_2), 7.36 д ($2\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8.0 Гц), 7.40 д ($2\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8.0 Гц), 7.82 с (1H, $\text{H}^2_{\text{імідазол}}$). Знайдено, %: С 57.19; Н 5.09; N 10.94. $[\text{M}+1]^+$ 253. $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{S}$. Вирахувано, %: С 57.02; Н 5.18; N 11.08. М 252.77.

Сполуки **3.17 г-е**, **3.18 а-в**, **3.14 а-в** отримували аналогічно сполукам **3.17 а-в** (спосіб б).

5-[(Бутилсульфаніл)метил]-4-хлоро-1-(4-хлорофеніл)-1H-імідазол

3.17 г. Вихід 80%, т.топл. 54-55°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 0.81 т (3H, CH_3 , J 8.4 Гц), 1.35-1.43 м (2H, CH_2), 2.39 т (2H, CH_2 , J 8.0 Гц), 3.72 с (2H, CH_2), 7.58 д ($2\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8.8 Гц), 7.65 д ($2\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8.8 Гц), 7.89 с (1H, $\text{H}^2_{\text{імідазол}}$). Знайдено, %: С 53.49; Н 5.21; N 9.02. $[\text{M}+1]^+$ 316. $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{S}$. Вирахувано, %: С 53.34; Н 5.12; N 8.89. М 315.27.

5-[(Бензилсульфаніл)метил]-4-хлоро-1-(4-хлорофеніл)-1*H*-імідазол

3.17 д. Вихід 86%, т.топл. 77-78°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 3.63 с (2H, CH_2), 3.66 с (2H, CH_2), 7.15-7.29 м (5H_{аром.}), 7.49 д (2H_{аром.}, J 8.4 Гц), 7.56 д (2H_{аром.}, J 8.4 Гц), 7.87 с (1H, $\text{H}^2_{\text{імідазол}}$). Знайдено, %: С 58.69; Н 4.14; N 7.84. $[\text{M}+1]^+$ 350. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{S}$. Вирахувано, %: С 58.46; Н 4.04; N 8.02. М 349.28.

5-[(Бензилсульфаніл)метил]-1-(4-метилфеніл)-4-хлоро-1*H*-імідазол

3.17 е. Вихід 84%, т.топл. 60-61°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 2.38 (3H, CH_3), 3.63 с (2H, CH_2), 3.65 с (2H, CH_2), 7.15-7.39 м (9H_{аром.}), 7.81 с (1H, $\text{H}^2_{\text{імідазол}}$). Знайдено, %: С 65.49; Н 5.14; N 8.34. $[\text{M}+1]^+$ 329. $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{S}$. Вирахувано, %: С 65.74; Н 5.21; N 8.52. М 328.87.

5-[(Проп-2-інілсульфаніл)метил]-1-(4-фторофеніл)-4-хлоро-1*H*-

імідазол 3.18 а. Вихід 82%, т.топл. 69-70°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 3.11 с (1H, $\text{HC}\equiv$), 3.22 с (2H, $\text{CH}_2\text{-C}\equiv$), 3.86 с (2H, CH_2), 7.38-7.62 м (4H_{аром.}), 7.87 с (1H, $\text{H}^2_{\text{імідазол}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 18.75 (CH_2), 22.78 ($\text{CH}_2\text{-C}\equiv$), 73.56 ($\equiv\text{CH}$), 79.96 ($\text{CH}_2\text{C}\equiv$), 116.48 д (C_{Ar} , $^2J_{\text{C-F}}$ 23.8 Гц), 122.92, 128.03 (C_{Ar}), 128.33 (C^5), 131.87 (C^4), 136.86 (C^2), 161.92 д (C_{Ar} , $^1J_{\text{C-F}}$ 248.6 Гц). Знайдено, %: С 55.89; Н 3.68; N 10.14. $[\text{M}+1]^+$ 281. $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{ClFN}_2\text{S}$. Вирахувано, %: С 55.62; Н 3.59; N 9.98. М 280.75.

5-[(Проп-2-інілсульфаніл)метил]-4-хлоро-1-(4-хлорофеніл)-1*H*-

імідазол 3.18 б. Вихід 84%, т.топл. 87-88°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 3.11 с (1H, $\text{HC}\equiv$), 3.22 с (2H, $\text{CH}_2\text{-CH}\equiv$), 3.88 с (2H, CH_2), 7.58 д (2H_{аром.}, J 8.4 Гц), 7.64 д (2H_{аром.}, J 8.4 Гц), 7.89 с (1H, $\text{H}^2_{\text{імідазол}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 18.36 (CH_2), 23.13 ($\text{CH}_2\text{-C}\equiv$), 74.22 ($\equiv\text{CH}$), 80.17 ($\text{CH}_2\text{-C}\equiv$), 123.43, 125.55, 129.66, 138.17 (C_{Ar}), 128.62 (C^5), 132.40 (C^4), 136.14 (C^2). Знайдено, %: С 52.79; Н 3.34; N 9.34. $[\text{M}+1]^+$ 298. $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{S}$. Вирахувано, %: С 52.54; Н 3.39; N 9.43. М 297.21.

1-(4-Метилфеніл)-5-[(проп-2-інілсульфоніл)метил]-4-хлор-1*H*-імідазол

3.18 в. Вихід 84%, т.топл. 75-76°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 2.38 с (3H, CH_3), 3.11 с (1H, $\text{HC}\equiv$), 3.22 с (2H, $\text{CH}_2\text{-C}\equiv$), 3.86 с (2H, CH_2), 7.35 д (2H_{аром.}, J 8.0 Гц), 7.44 д (2H_{аром.}, J 8.0 Гц), 7.83 с (1H, $\text{H}^2_{\text{імідазол}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 18.82

(CH₂), 20.45 (CH₃), 22.89 (CH₂-C≡), 73.37 (≡CH), 79.97 (CH₂C≡), 122.79, 125.27, 129.85, 138.55 (C_{Ar}), 128.21 (C⁵), 133.00 (C⁴), 136.35 (C²). Знайдено, %: С 60.42; Н 4.62; N 10.24. [M+1]⁺ 277. C₁₄H₁₃ClN₂S. Вирахувано, %: С 60.75; Н 4.73; N 10.12. М 276.79.

({[1-(4-Фторофеніл)-4-хлоро-1H-імідазол-5-іл]метил}сульфаніл)-оцтова кислота 3.14 а. Вихід 84%, т.топл. 139-140°C. ІЧ спектр, ν, см⁻¹: 1685 (C=O), 2430-2850 (COOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 3.17 с (2H, CH₂), 3.82 с (2H, CH₂), 7.36-7.43 м (2H_{аром.}), 7.60-7.65 м (2H_{аром.}), 7.87 с (1H, H²_{імідазол}), 12.55 ш.с. (1H, COOH). Знайдено, %: С 47.79; Н 3.27; N 9.44. [M+1]⁺ 301. C₁₂H₁₀ClFN₂O₂S. Вирахувано, %: С 47.93; Н 3.35; N 9.31. М 300.74.

({[4-Хлоро-1-(4-хлорофеніл)-1H-імідазол-5-іл]метил}сульфаніл)-оцтова кислота 3.14 б. Вихід 85%, т.топл. 86-87°C. ІЧ спектр, ν, см⁻¹: 1680 (C=O), 2450-2840 (COOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 3.17 с (2H, CH₂), 3.85 с (2H, CH₂), 7.57-7.63 м (4H_{аром.}), 7.90 с (1H, H²_{імідазол}), 12.60 ш.с. (1H, COOH). Знайдено, %: С 45.18; Н 3.27; N 8.74. [M+1]⁺ 318. C₁₂H₁₀Cl₂N₂O₂S. Вирахувано, %: С 45.44; Н 3.18; N 8.83. М 317.20.

({[1-(4-Метилфеніл)-4-хлоро-1H-імідазол-5-іл]метил}сульфаніл)-оцтова кислота 3.14 в. Вихід 82%, т.топл. 111-113°C. ІЧ спектр, ν, см⁻¹: 1680 (C=O), 2450-2820 (COOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2.38 с (3H, CH₃), 3.17 с (2H, CH₂), 3.82 с (2H, CH₂), 7.36 д (2H_{аром.}, J 8.0 Гц), 7.41 д (2H_{аром.}, J 8.0 Гц), 7.83 с (1H, H²_{імідазол}), 12.54 ш.с. (1H, COOH). Знайдено, %: С 52.78; Н 4.27; N 9.60. [M+1]⁺ 297. C₁₃H₁₃ClN₂O₂S. Вирахувано, %: С 52.61; Н 4.42; N 9.44. М 296.78.

5-[(Проп-1-інілсульфаніл)метил]-1-арил-4-хлоро-1H-імідазоли 3.19 а-в.

Спосіб а. До розчину 3 ммоль тіуронієвої солі **3.15 а-в** у 20 мл етанолу додавали 0.36 г (9 ммоль) натрій гідроксиду, перемішували 1 год, потім додавали 0.47 г (4 ммоль) пропаргілброміду в 5 мл етанолу, кип'ятили 0.5 год, охолоджували і виливали в 20 мл води. Осад відфільтровували, промивали водою (3×20 мл), сушили і кристалізували з 70%-вого водного етанолу.

Спосіб б. До розчину 2 ммоль сполуки **3.18 а-в** у 10 мл етанолу додавали 0.08 г (2 ммоль) натрій гідроксиду, кип'ятили 0.5 год, охолоджували і виливали в 10 мл води. Осад відфільтровували, промивали водою (3 x 10 мл), сушили і кристалізували з 70%-вого водного етанолу.

5-[(Проп-1-інілсульфаніл)метил]-1-(4-фторофеніл)-4-хлоро-1H-імідазол (3.18 а). Вихід 85%, т.топл. 80-81°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 1.83 с (3H, CH₃), 3.97 с (2H, CH₂), 7.40-7.63 м (4H_{аром.}), 7.89 с (1H, H²_{імідазол}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 4.38 (C_{CH₃C≡}), 27.08 (CH₂), 65.66 (S-C≡), 92.91 (≡C-CH₃), 116.20 д (C_{Ar}, ²J_{C-F} 25.3 Гц), 122.34 (C_{Ar}), 128.01 д (C_{Ar}, ³J_{C-F} 6.8 Гц), 129.33 (C⁵), 131.70 (C⁴), 136.99 (C²), 161.93 д (C_{Ar}, ¹J_{C-F} 245.0 Гц). Знайдено, %: С 55.84; Н 3.49; N 9.84. [M+1]⁺ 281. C₁₃H₁₀ClFN₂S. Вирахувано, %: С 55.62; Н 3.59; N 9.98. М 280.75.

5-[(Проп-1-інілсульфаніл)метил]-4-хлоро-1-(4-хлорофеніл)-1H-імідазол (3.18 б). Вихід 84% (спосіб а), 78% (спосіб б), т.топл. 85-86°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.81 с (3H, CH₃), 4.00 с (2H, CH₂), 7.55 д (2H_{аром.}, J 8.4 Гц), 7.65 д (2H_{аром.}, J 8.4 Гц), 7.93 с (1H, H²_{імідазол}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 4.41 (C_{CH₃C≡}), 27.03 (CH₂), 65.57 (S-C≡), 92.84 (≡C-CH₃), 122.15, 127.59, 129.57, 134.18 (C_{Ar}), 129.54 (C⁵), 133.66 (C⁴), 136.65 (C²). Знайдено, %: С 52.79; Н 3.34; N 9.34. [M+1]⁺ 298. C₁₃H₁₀Cl₂N₂S. Вирахувано, %: С 52.54; Н 3.39; N 9.43. М 297.21.

1-(4-Метилфеніл)-5-[(проп-1-інілсульфаніл)метил]-4-хлоро-1H-імідазол (3.18 в). Вихід 85%, т.топл. 79-80°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 1.82 с (3H, CH₃), 2.38 с (3H, CH₃), 3.97 с (2H, CH₂), 7.38 с (4H_{аром.}), 7.86 с (1H, H²_{імідазол}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 4.31 (C_{CH₃C≡}), 20.69 (CH₃), 27.15 (CH₂), 65.72 (S-C≡), 92.78 (≡C-CH₃), 122.03, 125.31, 129.84, 138.69 (C_{Ar}), 129.25 (C⁵), 132.78 (C⁴), 136.72 (C²). Знайдено, %: С 60.59; Н 4.64; N 10.01. [M+1]⁺ 277. C₁₄H₁₃ClN₂S. Вирахувано, %: С 60.75; Н 4.73; N 10.12. М 276.79.

5-[(Метилсульфоніл)метил]-1-арил-4-хлоро-1H-імідазоли (3.20 а-д). До суспензії 2 ммоль 5-сульфанілметилімідазолу **3.14 а, б, 3.17 а-в** в 2 мл води додавали при перемішуванні впродовж 0.5 год 0.48 г (3 ммоль) калій перманганату і перемішували 2 год. Реакційну суміш обробляли твердим

Na_2SO_3 до зникнення фіолетового забарвлення, а потім екстрагували бензолом. Органічну фазу сушили над натрій сульфатом, розчинник випарювали, залишок кристалізували з 70%-вого водного етанолу.

5-[(Метилсульфоніл)метил]-1-(4-фторофеніл)-4-хлоро-1*H*-імідазол

(3.20 а). Вихід 50%, т.топл. 129-130°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 2.93 с (3H, CH_3), 4.49 с (2H, CH_2), 7.36-7.72 м (4H_{аром.}), 7.98 с (1H, $\text{H}^2_{\text{імідазол}}$). Знайдено, %: С 45.89; Н 3.54; N 9.84. $[\text{M}+1]^+$ 289. $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClFN}_2\text{O}_2\text{S}$. Вираховано, %: С 45.76; Н 3.49; N 9.70. М 288.73.

5-[(Метилсульфоніл)метил]-4-хлоро-1-(4-хлорофеніл)-1*H*-імідазол

(3.20 б). Вихід 48%, т.топл. 117-119°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 2.95 с (3H, CH_3), 4.53 с (2H, CH_2), 7.56 д (2H_{аром.}, J 8.4 Гц), 7.63 д (2H_{аром.}, J 8.4 Гц), 8.01 с (1H, $\text{H}^2_{\text{імідазол}}$). Знайдено, %: С 43.49; Н 3.40; N 9.04. $[\text{M}+1]^+$ 306. $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вираховано, %: С 43.29; Н 3.30; N 9.18. М 305.18.

5-[(Метилсульфоніл)метил]-1-(4-метилфеніл)-4-хлоро-1*H*-імідазол

(3.20 в). Вихід 45%, т.топл. 115-117°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.37 с (3H, CH_3), 2.90 с (3H, CH_3), 4.48 с (2H, CH_2), 7.37 с (4H_{аром.}), 7.95 с (1H, $\text{H}^2_{\text{імідазол}}$). Знайдено, %: С 50.49; Н 4.49; N 9.94. $[\text{M}+1]^+$ 285. $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$. Вираховано, %: С 50.61; Н 4.60; N 9.84. М 284.77.

({[1-(4-Фторофеніл)-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл]метил}сульфоніл)-

оцтова кислота (3.20 г). Вихід 54%, т.топл. 178-180°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1680 ($\text{C}=\text{O}$), 2450-2840 (COOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 4.29 с (2H, CH_2), 4.71 с (2H, CH_2), 7.37-7.58 м (4H_{аром.}), 7.97 с (1H, $\text{H}^2_{\text{імідазол}}$), 13.48 ш.с. (1H, COOH). Знайдено, %: С 43.59; Н 2.97; N 8.54. $[\text{M}+1]^+$ 333. $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClFN}_2\text{O}_4\text{S}$. Вираховано, %: С 43.32; Н 3.03; N 8.42. М 332.74.

({[4-Хлоро-1-(4-хлорофеніл)-1*H*-імідазол-5-іл]метил}сульфоніл)-

оцтова кислота (3.20 д). Вихід 55%, т.топл. 208-210°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1680 ($\text{C}=\text{O}$), 2450-2840 (COOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 4.30 с (2H, CH_2), 4.73 с (2H, CH_2), 7.54 д (2H_{аром.}, J 8.4 Гц), 7.61 д (2H_{аром.}, J 8.4 Гц), 8.02 с (1H, $\text{H}^2_{\text{імідазол}}$), 13.50 ш.с. (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 47.50 (CH_2), 57.36 (CH_2), 114.69 (C^5), 128.89, 129.29, 133.77, 134.19 (C_{Ar}), 132.03 (C^4), 135.42 (C^2),

164.37 (COOH). Знайдено, %: С 41.48; Н 2.77; N 7.90. $[M+1]^+$ 350. $C_{12}H_{10}Cl_2N_2O_4S$. Вирахувано, %: С 41.28; Н 2.89; N 8.02. М 349.20.

[4-Хлоро-1-(2-галогеноарил)-1*H*-імідазол-5-іл]метиламіни (3.21 а, б).

До розчину 2 ммоль азиду **3.6 в, д** у 20 мл метанолу додавали при перемішуванні 0.68 г (3 ммоль) $SnCl_2 \cdot 2H_2O$. Реакційну суміш перемішували 2 год, нейтралізували 1М розчином NaOH до рН 13, органічний шар екстрагували толуолом (2×5 мл), сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували і випарювали.

[4-Хлоро-1-(2-хлорофеніл)-1*H*-імідазол-5-іл]метиламін (3.21 а).

Вихід 60%. В'язка олія. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 3315 (N-H). Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 3.55 с (2H, CH_2), 5.64 ш.с (2H, NH_2), 7.35-7.45 м (5H, $4H_{аром.} + 1H, H^2_{імідазол}$). Знайдено, %: С 49.90; Н 3.63; N 17.22. $[M+1]^+$ 243. $C_{10}H_9Cl_2N_3$. Вирахувано, %: С 49.61; Н 3.75; N 17.36. М 242.11.

[1-(2-Бromo-4-метилфеніл)-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл]метиламін (3.21 б). Вихід 62%. В'язка олія. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 3310(N-H). Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 2.39 с (3H, CH_3), 3.37 ш.с, 3.57 ш.с (2H, CH_2), 5.73 т (2H, NH_2, J 3.2 Гц), 7.37-7.81 м (4H, $3H_{аром.} + H^2_{імідазол}$). Знайдено, %: С 44.15; Н 3.57; N 14.16. $[M+1]^+$ 301. $C_{11}H_{11}BrClN_3$. Вирахувано, %: С 43.95; Н 3.69; N 13.98. М 300.59.

3-Хлороімідазо[1,5-*a*]хіноксаліни 3.22 а, б. Суміш 1 ммоль аміну **3.22 а, б** і 0.69 г (5 ммоль) K_2CO_3 в 20 мл ДМФА кип'ятили 20 год, охолоджували і виливали в 100 мл крижаної води. Органічний шар екстрагували дихлорометаном (2×20 мл), сушили над безводним Na_2SO_4 , фільтрували, випарювали, залишок очищали хроматографуванням на силікагелі (елюент - гексан-етилацетат, 4: 1).

3-Хлороімідазо[1,5-*a*]хіноксалін (3.22 а). Вихід 65%, т.топл. 200-202°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 7.62 т (1H, H^7, J 8.4 Гц), 7.71 т (1H, H^8, J 8.4 Гц), 7.93 д (1H, H^6, J 8.0 Гц), 8.36 д (1H, H^9, J 8.0 Гц), 8.95 с (1H, H^1), 9.26 с (1H, H^4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 115.39 (C^9), 118.87 (C^{3a}), 124.43 (C^{9a}), 124.95 (C^{5a}), 127.48 (C^7), 129.13 (C^8), 129.20 (C^6), 129.56 (C^1), 135.32 (C^3), 142.01 (C^4).

Знайдено, %: С 59.20; Н 3.03; N 20.43. $[M+1]^+$ 204. $C_{10}H_6ClN_3$. Вирахувано, %: С 58.98; Н 2.97; N 20.64. M 203.63.

7-Метилімідазо-3-хлоро[1,5-*a*]хіноксалін (3.22 б). Вихід 67%. т.топл. 222-224°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 2.47 с (3H, CH_3), 7.57 д (1H, H^8 , J 8.4 Гц), 7.76 т (1H, H^6), 8.26 д (1H, H^9 , J 8.4 Гц), 8.93 с (1H, H^1), 9.21 с (1H, H^4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 20.42 (CH_3), 114.75 (C^9), 118.77 (C^{3a}), 122.11 (C^{9a}), 124.68 (C^{5a}), 128.86 (C^8), 129.17 (C^6), 129.81 (C^1), 135.21 (C^3), 137.13 (C^7), 142.73 (C^4). Знайдено, %: С 60.45; Н 3.81; N 19.46. $[M+1]^+$ 218. $C_{11}H_8ClN_3$. Вирахувано, %: С 60.70; Н 3.70; N 19.31. M 217.66.

S-{{1-(2-Бromoарил)-4-Хлоро-1*H*-імідазол-5-іл}метил}етантіоати (3.23 а, б). До розчину 10 ммоль хлорометилу **3.2 е**, ϵ у 10 мл ДМФА додавали при перемішуванні 1.7 г (15 ммоль) калій тіоацетату. Реакційну суміш перемішували 12 год при кімнатній температурі, виливали в 50 мл крижаної води, органічний шар екстагували етилацетатом (2×20), сушили над безводним Na_2SO_4 , розчинник випарювали, залишок очищали хроматографуванням на силікагелі (гексан-етилацетат, 3:1).

S-{{1-(2-Бromoфеніл)-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл}метил}етантіоат (3.23 а). Вихід 69%, т.топл. 84-85°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1690 ($C=O$). Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 2.19 с (3H, CH_3), 3.99 дд (2H, CH_2 , 1J 24.0 Гц, 2J 14.6 Гц), 7.48-7.59 м (3H_{аром.}), 7.87-7.94 м (2H, $H_{аром.} + H^2_{імідазол}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 20.45 (CH_2), 29.63 (CH_3), 121.75 ($C^5_{імідазол}$), 122.51, 127.60, 128.71, 129.92, 131.54, 133.14 (C_{Ar}), 134.01 ($C^4_{імідазол}$), 136.89 ($C^2_{імідазол}$), 192.94 ($C=O$). Знайдено, %: С 41.50; Н 3.00; N 8.23. $[M+1]^+$ 346. $C_{12}H_{10}BrClN_2OS$. Вирахувано, %: С 41.70; Н 2.92; N 8.10. M 345.65.

S-{{1-(2-Бromo-4-метилфеніл)-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл}метил}етантіоат (3.23 б). Вихід 72%, т.топл. 96-97°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1687 ($C=O$). Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 2.22 с (3H, CH_3), 2.37 с (3H, CH_3), 3.97 дд (2H, CH_2 , 1J 27.2 Гц, 2J 14.8 Гц), 7.37 д (1H_{аром.}, J 7.6 Гц), 7.49 д (1H_{аром.}, J 7.6 Гц), 7.71 с (1H_{аром.}), 7.78 с (1H, $H^2_{імідазол}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 20.12 (CH_3), 20.49 (CH_2), 29.75 (CH_3), 121.34 ($C^5_{імідазол}$), 122.53, 127.45, 129.23, 129.56 (C_{Ar}), 131.40

(C⁴_{імідазол}), 133.38 (C_{Ar}), 136.88 (C²_{імідазол}), 142.17 (C_{Ar}), 193.10 (C=O). Знайдено, %: С 43.62; Н 3.22; N 7.63. $[M+1]^+$ 360. C₁₃H₁₂BrClN₂OS. Вирахувано, %: С 43.41; Н 3.36; N 7.79. *M* 359.67.

3-Хлоро-4*H*-імідазо[5,1-*c*][1,4]бензотіазини (3.24 а, б). До розчину 5 ммоль ацетилсульфанілметилімідазолу **3.23 а, б** в 20 мл ДМФА в атмосфері аргону додавали 2.76 г (20 ммоль) K₂CO₃ і кип'ятили 10 год. Реакційну суміш охолоджували, виливали в 30 мл води, осад відфільтровували, сушили і очищали хроматографуванням на силікагелі (гексан-етилацетат, 3:2).

3-Хлоро-4*H*-імідазо[5,1-*c*][1,4]бензотіазин (3.24 а). Вихід 91%, т.топл. 118-119°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 4.08 с (2H, CH₂), 7.27 т (1H_{аром.}, *J* 8.4 Гц), 7.37 т (1H_{аром.}, *J* 8.4 Гц), 7.52 д (1H_{аром.}, *J* 7.6 Гц), 7.83 д (1H_{аром.}, *J* 7.6 Гц), 8.43 с (1H, Н¹). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.ч.: 20.57 (CH₂), 118.15 (C⁹), 119.60 (C^{3a}), 124.16 (C^{9a}), 125.11 (C^{5a}), 126.60 (C⁷), 127.17 (C⁸), 128.83 (C⁶), 132.53 (C³), 132.76 (C¹). Знайдено, %: С 54.20; Н 3.08; N 12.43. $[M+1]^+$ 223. C₁₀H₇ClN₂S. Вирахувано, %: С 53.93; Н 3.17; N 12.58. *M* 222.70.

3-Хлоро-7-метил-4*H*-імідазо[5,1-*c*][1,4]бензотіазин (3.24 б). Вихід 95%, т.топл. 122-124°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.30 (3H, CH₃), 4.07 с (2H, CH₂), 7.17 д (1H_{аром.}, *J* 8.4 Гц), 7.34 с (1H_{аром.}), 7.72 д (1H_{аром.}, *J* 8.0 Гц), 8.38 с (1H, Н¹). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 20.17 (CH₃), 20.61 (CH₂), 117.93 (C⁹), 119.47 (C^{3a}), 123.06 (C^{5a}), 123.85 (C^{9a}), 127.71 (C⁸), 128.96 (C⁶), 130.28 (C³), 132.47 (C¹), 136.46 (C⁷). Знайдено, %: С 55.60; Н 3.94; N 12.00. $[M+1]^+$ 237. C₁₁H₉ClN₂S. Вирахувано, %: С 55.81; Н 3.83; N 11.83. *M* 236.72.

3-Хлоро-4*H*-імідазо[5,1-*c*][1,4]бензотіазин-5,5-діоксиди (3.25 а, б)
Загальна методика. До розчину 2.5 ммоль імідазобензотіазину **3.24 а, б** у 5 мл оцтової кислоти додавали 5 мл 30% -ного гідроген пероксиду і перемішували 12 год при 40°C. До реакційної суміші додавали 20 мл води, осад, що утворився, відфільтрували і сушили на повітрі.

3-Хлоро-4*H*-імідазо[5,1-*c*][1,4]бензотіазин-5,5-діоксид (3.25 а). Вихід 99%, т.топл. 208-210°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 5.08 с (2H, CH₂), 7.63 т (1H_{аром.}, *J* 8.0 Гц), 7.91 т (1H_{аром.}, *J* 8.0 Гц), 8.01 д (1H_{аром.}, *J* 8.0 Гц), 8.14 д

($1H_{\text{аром.}}$, J 8.0 Гц), 8.73 с ($1H$, H^1). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 46.46 (CH_2), 115.84 (C^{3a}), 118.87 (C^9), 124.19 (C^8), 127.48 (C^{9a}), 127.77 (C^7), 128.86 (C^{5a}), 132.46 (C^3), 134.10 (C^1), 132.22 (C^6). Знайдено, %: С 46.90; Н 2.68; N 11.13. $[M+1]^+$ 255. $C_{10}H_7ClN_2O_2S$. Вирахувано, %: С 47.16; Н 2.77; N 11.00. M 254.70.

3-Хлоро-7-метил-4*H*-імідазо[5,1-с][1,4]бензотіазин-5,5-діоксид (3.25 б).

Вихід 98%, т.топл. 212-214°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 2.44 с (3H, CH_3), 5.02 с (2H, CH_2), 7.70 д ($1H_{\text{аром.}}$, J 8.0 Гц), 7.80 с ($1H_{\text{аром.}}$), 8.01 д ($1H_{\text{аром.}}$, J 8.0 Гц), 8.67 с ($1H$, H^1). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 20.51 (CH_3), 46.50 (CH_2), 115.76 (C^{3a}), 119.81 (C^9), 124.29 (C^8), 127.25 (C^{9a}), 128.59 (C^{5a}), 130.15 (C^3), 133.73 (C^1), 135.60 (C^6), 137.93 (C^7). Знайдено, %: С 48.90; Н 3.44; N 10.30. $[M+1]^+$ 269. $C_{11}H_9ClN_2O_2S$. Вирахувано, %: С 49.17; Н 3.38; N 10.42. M 268.72.

1-Арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбонові кислоти (3.26 а-е) (табл. 3.9, 3.10). До суспензії 0.01 моль альдегіду **2.2 г, е, є, з, й, к** у 40 мл 80%-вого водного діоксану при перемішуванні і охолодженні додавали порціями протягом 0.5 год 5.22 г (0.02 моль) $KMnO_4$ і перемішували 2 год. Надлишок $KMnO_4$ видаляли додаванням твердого Na_2SO_3 до зникнення фіолетового забарвлення. До реакційної суміші додавали 50 мл води, осад фільтрували, фільтрат підкислювали конц. HCl . Осад, що утворився, відфільтровували, сушили і кристалізували з оцтової кислоти.

1-Арил-2-бромо-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбонові кислоти (3.28 а-г).

До розчину 0.01 моль альдегіду **2.2 г, ж, з, ї** в 20 мл CCl_4 додавали 4.45 г (0.025 моль) N -бромосукциніміду, 0.16 г (0.001 моль) 2,2'-азобісізіобутиронітрилу і кип'ятили 7 год. Реакційну суміш охолоджували, відфільтровували осад сукуциніміду, фільтрат випарювали, залишок розчиняли в 10 мл 0.1 н водно-спиртового (1:1) розчину $NaOH$, залишали на 1 год, розводили водою до 30 мл і фільтрували. Фільтрат підкислювали розведеною хлоридною кислотою до рН 4-5, осад, що утворився, відфільтровували, промивали водою, сушили і кристалізували з 80 %-вого водного етанолу.

2-Бromo-1-феніл-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбонова кислота (3.28 а).

Вихід 80%, т.топл. 188-189°C. ІЧ спектр, cm^{-1} : 1715 ($C=O$), 2510-2890 ($COOH$).

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 7.30-7.35 м ($5\text{H}_{\text{аром.}}$), 13.30 ш. с (1H , COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 122.89 (C^5), 124.79, 127.70, 128.93, 129.55 (C_{Ar}), 135.00 (C^2), 136.71 (C^4), 158.12 (COOH). Знайдено, %: С 39.67; Н 2.12; N 9.55. $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{BrClN}_2\text{O}_2$. Вирахувано, %: С 39.83; Н 2.01; N 9.29.

2-Бromo-1-(4-фторофеніл)-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбонова кислота (3.28 б). Вихід 79%, т.топл. 190-192°C. ІЧ спектр, cm^{-1} : 1710 ($\text{C}=\text{O}$), 2580-2860 (COOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 7.37-7.54 м ($4\text{H}_{\text{аром.}}$), 13.32 ш. с (1H , COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 115.82 д ($J_{\text{C-F}}^2$ 22.8 Гц) (C_{Ar}), 122.97 (C^5), 125.13, 130.27, 162.33 д ($J_{\text{C-F}}^1$ 251.8 Гц) (C_{Ar}), 133.08 (C^2), 135.07 (C^4), 158.20 (COOH). Знайдено, %: С 37.77; Н 1.52; N 8.85. $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{BrClFN}_2\text{O}_2$. Вирахувано, %: С 37.59; Н 1.58; N 8.77.

2-Бromo-4-хлоро-1-(4-хлорофеніл)-1*H*-імідазол-5-карбонова кислота (3.28 в). Вихід 81%, т.топл. 199-201°C. ІЧ спектр, cm^{-1} : 1710 ($\text{C}=\text{O}$), 2560-2880 (COOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 7.50 д ($2\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8.2 Гц), 7.60 д ($2\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8.2 Гц), 13.40 ш. с (1H , COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 122.91 д (C^2), 124.90, 129.03, 129.90, 134.32 (C_{Ar}), 135.13 (C^2), 135.65 (C^4), 158.16 (COOH). Знайдено, %: С 35.57; Н 1.62; N 8.55. $\text{C}_{10}\text{H}_5\text{BrCl}_2\text{N}_2\text{O}_2$. Вирахувано, %: С 35.75; Н 1.50; N 8.34.

2-Бromo-1-(4-метоксифеніл)-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбонова кислота (3.28 г). Вихід 71%, т.топл. 188-190°C. ІЧ спектр, cm^{-1} : 1710 ($\text{C}=\text{O}$), 2520-2870 (COOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 3.83 с (3H , CH_3O), 7.05 д ($2\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8.0 Гц), 7.36 д ($2\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8.0 Гц), 13.25 ш. с (1H , COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 55.38 (CH_3O), 114.10 (C_{Ar}), 122.96 (C^5), 125.32, 129.03 (C_{Ar}), 129.35 (C^2), 134.86 (C^4), 158.18 (COOH), 159.73 (C_{Ar}). Знайдено, %: С 41.67; Н 2.42; N 8.65. $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{BrClN}_2\text{O}_2$. Вирахувано, %: С 41.87; Н 2.56; N 8.88.

1-Арил-2-бromo-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбоксилати (3.29 а-г). До розчину 0.01 моль альдегіду (**2.2 г, ж, з, і**) в 20 мл CCl_4 додавали 4.45 г (0.025 моль) *N*-бромосукциніміду, 0.16 г (0.001 моль) 2,2'-азобісізобутиронітрилу і кип'ятили 7 год. Реакційну суміш охолоджували і відфільтровували осад

сукциніміду, до фільтрату додавали 0.012 моль спирту або фенолу і кип'ятили 2 год. Розчинник випарювали, залишок промивали водою, відфільтровували, сушили і кристалізували з 80 %-вого водного етанолу.

2-Бromo-1-феніл-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-метилкарбоксилат (3.29 а).

Вихід 76%, т.топл. 88-89°C. ІЧ спектр, cm^{-1} : 1725 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 3.64 с (3H, CH_3O), 7.38 м (2 $\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.56 м (3 $\text{H}_{\text{аром.}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 51.72 (CH_3O), 121.90 (C^5), 125.58, 127.76, 128.99, 129.71 (C_{Ar}), 135.27 (C^2), 136.40 (C^4), 157.27 (C=O). Знайдено, %: С 40.97; Н 2.42; N 8.55. $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{BrClN}_2\text{O}_2$. Вираховано, %: С 41.87; Н 2.56; N 8.88.

2-Бromo-4-хлоро-1-(4-хлорофеніл)-1*H*-імідазол-5-метилкарбоксилат

(3.29 б). Вихід 81%, т.топл. 142-144°C. ІЧ спектр, cm^{-1} : 1725 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 3.67 с (3H, CH_3O), 7.57 д (2 $\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8.8 Гц), 7.61 д (2 $\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 51.77 (CH_3O), 121.93 д (C^5), 125.59, 129.05, 129.79, 134.48 (C_{Ar}), 135.28 (C^2), 135.34 (C^4), 157.27 (C=O). Знайдено, %: С 37.57; Н 1.92; N 7.85. $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{BrCl}_2\text{N}_2\text{O}_2$. Вираховано, %: С 37.75; Н 2.02; N 8.00.

2-Бromo-1-(4-фторофеніл)-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-етилкарбоксилат

(3.29 в). Вихід 79%, т.топл. 60-63°C. ІЧ спектр, cm^{-1} : 1725 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 1.02 т (3H, CH_3 , J 7.0 Гц), 4.06 кв (2H, CH_2 , J 7.0 Гц), 7.39-7.57 м (4 $\text{H}_{\text{аром.}}$). Знайдено, %: С 41.27; Н 2.52; N 7.95. $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{BrClFN}_2\text{O}_2$. Вираховано, %: С 41.47; Н 2.61; N 8.06.

2-Бromo-1-(4-метоксифеніл)-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-фенілкарбок-

лат (3.29 г). Вихід 71%, т.топл. 127-128°C. ІЧ спектр, cm^{-1} : 1730 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 3.82 с (3H, CH_3O), 7.05 д (2 $\text{H}_{\text{аром.}}$, J 9.0 Гц), 7.12 д (2 $\text{H}_{\text{аром.}}$, J 9.0 Гц), 7.27 т (1 $\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8.0 Гц), 7.41 м (2 $\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.52 д (2 $\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8.5 Гц). Знайдено, %: С 49.67; Н 2.82; N 6.65. $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{BrClN}_2\text{O}_3$. Вираховано, %: С 50.09; Н 2.97; N 6.87.

1-Арил-2-бromo-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбоксаміди (3.30 а-в).

До розчину 0.01 моль альдегіду **2.2 г, ж, ї** в 20 мл CCl_4 додавали 4.45 г (0.025 моль) N-бромосукциніміду, 0.16 г (0.001 моль) 2,2'-азобісізобутиронітрилу і кип'ятили 7 год. Реакційну суміш охолоджували, відфільтровували осад сукциніміду, до

фільтрату додавали 0.025 моль аміну і кип'ятили 2 год. Розчинник випарювали, залишок промивали водою, відфільтровували, сушили і кристалізували з 80 %-вого водного етанолу.

2-Бromo-1-(4-метоксифеніл)-4-хлоро-N-метил-1*H*-імідазол-5-карбоксамід (3.30 а). Вихід 73%, т.топл. 127-128°C. ІЧ спектр, cm^{-1} : 1660 (C=O), 3310 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 2.65 д (3H, CH_3N , J 4.5 Гц), 3.84 с (3H, CH_3O), 7.06 д ($2\text{H}_{\text{аром.}}$, J 9.0 Гц), 7.29 д ($2\text{H}_{\text{аром.}}$, J 9.0 Гц), 8.23 м (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 25.89 (CH_3N), 55.46 (CH_3O), 114.26 (C_{Ar}), 121.89 (C^5), 127.53, 128.78 (C_{Ar}), 127.71 (C^2), 128.23 (C^4), 157.50 (C=O), 159.82 (C_{Ar}). Знайдено, %: C 41.67; H 3.12; N 12.05. $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BrClN}_3\text{O}_2$. Вирахувано, %: C 41.83; H 3.22; N 12.19.

2-Бromo-1-(4-фторофеніл)-4-хлоро-N-феніл-1*H*-імідазол-5-карбоксамід (3.30 б). Вихід 75%, т.топл. 153-155°C. ІЧ спектр, cm^{-1} : 1660 (C=O), 3290 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 7.09 т ($1\text{H}_{\text{аром.}}$, J 7.5 Гц), 7.32 т ($2\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8.0 Гц), 7.51 т ($2\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8.0 Гц), 7.56-7.60 м ($4\text{H}_{\text{аром.}}$), 10.64 с (1H, NH). Знайдено, %: C 48.57; H 2.52; N 10.35. $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{BrClFN}_3\text{O}$. Вирахувано, %: C 48.70; H 2.55; N 10.65.

4-[(2-Бromo-1-феніл-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)карбоніл]морфолін (3.30 в). Вихід 80%, т.топл. 135-140°C. ІЧ спектр, cm^{-1} : 1665 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 3.49-3.54 м (8H, CH_2), 7.43 д ($2\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.69 д ($3\text{H}_{\text{аром.}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 42.31 (CH_2), 46.54 (CH_2), 65.97 (CH_2), 66.43 (CH_2), 120.97 (C^5), 125.56, 126.93, 127.24, 129.43 (C_{Ar}), 129.88 (C^2), 134.96 (C^4), 157.04 (C=O). Знайдено, %: C 45.17; H 3.42; N 11.25. $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{BrClN}_3\text{O}_2$. Вирахувано, %: C 45.37; H 3.54; N 11.34.

1-Феніл-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбонова кислота (3.26 а). До розчину 0.01 моль альдегіду (2.2 г) в 20 мл CCl_4 додавали 3.34 г (0.025 моль) N-хлоросукцинімиду, 0.16 г (0.001 моль) 2,2'-азобісізобутиронітрилу і кип'ятили 7 год. Реакційну суміш охолоджували, відфільтровували осад сукцинімиду. Фільтрат випарювали, залишок розчиняли в 10 мл 0.1 н водно-спиртового (1:1) розчину NaOH, залишали на 1 год, розводили водою до 30 мл і фільтрували. Фільтрат підкислювали розведеною HCl до рН 4-5, осад, що утворився,

відфільтровували, промивали водою, сушили і кристалізували з 70%-ної водної оцтової кислоти. Вихід 80%, т.топл. 208-210°C. ІЧ спектр, cm^{-1} : 1710 (C=O), 2560-2910 (COOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 7.44-7.5 м ($5\text{H}_{\text{аром.}}$), 8.04 с (1H , H^2). Сигнал COOH групи знаходиться в обміні з водою, що міститься в дейтерованому розчині. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 119.25 (C^5), 126.19, 128.84, 128.89, 135.79 (C_{Ar}), 135.63 (C^2), 140.48 (C^4). Знайдено, %: С 53.85; Н 3.12; N 12.55. $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{ClN}_2\text{O}_2$. Вирахувано, %: С 53.95; Н 3.17; N 12.58.

1-Арил-2,4-дихлоро-1H-імідазол-5-карбонові кислоти (3.33 а-в) (табл. 3.11, 3.12). До розчину 0.01 моль альдегіду (2.7 б, г, є) в 10 мл CCl_4 додавали 2.14 г (0.012 моль) N-бромосукциніміду, 0.16 г (0.001 моль) 2,2'-азобісізобутиронітрилу і кип'ятили 0.5 год. Реакційну суміш охолоджували, фільтрували осад сукциніміду, фільтрат випарювали, залишок розчиняли в 10 мл 0.1 н водно-спиртового (1:1) розчину NaOH, залишали на 1 год, розводили водою до 30 мл і фільтрували. Фільтрат підкислювали розведеною HCl до рН 4-5, осад, що утворився, відфільтровували, промивали водою, сушили і кристалізували з 70%-вої водної оцтової кислоти.

Метил 2,4-дихлоро-1-(4-фторофеніл)-1H-імідазол-5-карбоксилат (3.33 г) (табл. 3.11, 3.12). До розчину 0.01 моль альдегіду 2.7 г в 10 мл CCl_4 додавали 2.14 г (0.012 моль) N-бромосукциніміду, 0.16 г (0.001 моль) 2,2'-азобісізобутиронітрилу і кип'ятили 0.5 год. Реакційну суміш охолоджували, фільтрували осад сукциніміду. До фільтрату додавали 5 мл метанолу і кип'ятили 2 год. Розчинник випарювали, залишок промивали водою, відфільтровували, сушили і кристалізували з 80 %-вого водного етанолу.

Аміди 1-арил-2,4-дихлоро-1H-імідазол-5-карбонових кислот (3.33д, е) (табл. 3.11, 3.12). До розчину 0.01 моль альдегіду (7 б, є) в 10 мл CCl_4 додавали 2.14 г (0.012 моль) N-бромосукциніміду, 0.16 г (0.001 моль) 2,2'-азобісізобутиронітрилу кип'ятили 0.5 год. Реакційну суміш охолоджували, відфільтровували осад сукциніміду, до фільтрату додавали 0.025 моль аміну і кип'ятили 2 год. Розчинник випарювали, залишок промивали водою, відфільтровували, сушили і кристалізували з 80 %-вого водного етанолу.

Метил 2-азидо-1-арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбоксилати (3.34 а-д).

До розчину 0.01 моль альдегіду (**2.11 б, г-є**) в 20 мл CCl_4 додавали 2.67 г (0.015 моль) *N*-бромосукциніміду, 0.01 г азобісізобутиронітрилу і кип'ятили 2 год. Реакційну суміш охолоджували, відфільтровували осад сукциніміду, до фільтрату додавали 1.6 г (0.05 моль) метанолу і кип'ятили 1 год. Розчинник випарювали, осад відфільтровували, промивали водою, сушили і кристалізували з 80 %-вого водного метанолу.

Метил 2-азидо-1-феніл-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбоксилат (3.34 а).

Вихід 78%, т.топл. 103-104°C. ІЧ спектр, cm^{-1} : 1730 (C=O), 2160 (N_3). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 3.65 с (3H, CH_3O), 7.41-7.52 м ($5\text{H}_{\text{аром.}}$). Знайдено, %: С 47.81; Н 2.72; N 25.40. $[\text{M}+1]^+$ 278. $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{ClN}_5\text{O}_2$. Вирахувано, %: С 47.58; Н 2.90; N 25.22. М 277.11

Метил 2-азидо-1-(4-фторофеніл)-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбоксилат (3.34 б).

Вихід 70%, т.топл. 113-114°C. ІЧ спектр, cm^{-1} : 1730 (C=O), 2165 (N_3). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 3.62 с (3H, CH_3O), 7.32-7.51 м ($4\text{H}_{\text{аром.}}$). Знайдено, %: С 44.41; Н 2.42; N 23.63. $[\text{M}+1]^+$ 296. $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{ClFN}_5\text{O}_2$. Вирахувано, %: С 44.69; Н 2.39; N 23.69. М 295.72

Метил 2-азидо-1-(4-хлорофеніл)-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбоксилат (3.34 в).

Вихід 67%, т.топл. 109-110°C. ІЧ спектр, cm^{-1} : 1725 (C=O), 2165 (N_3). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 3.63 с (3H, CH_3O), 7.47 д ($2\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8.8 Гц), 7.58 д ($2\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8.8 Гц). Знайдено, %: С 42.50; Н 2.39; N 22.20. $[\text{M}+1]^+$ 312. $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_2$. Вирахувано, %: С 42.33; Н 2.26; N 22.44. М 312.15

Метил 2-азидо-1-(4-метилфеніл)-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбоксилат (3.34 г).

Вихід 90%, т.топл. 145-148°C. ІЧ спектр, cm^{-1} : 1730 (C=O), 2160 (N_3). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 2.37 с (3H, CH_3), 3.62 с (3H, CH_3O), 7.29 ш. с ($4\text{H}_{\text{аром.}}$). Знайдено, %: С 49.65; Н 3.53; N 24.09. $[\text{M}+1]^+$ 292. $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClN}_5\text{O}_2$. Вирахувано, %: С 49.41; Н 3.46; N 24.01. М 291.78

2-Азидо-1-арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбоксаміди (3.34 д-є).

До розчину 0.01 моль альдегіду (**2.19 б, д, е**) в 20 мл CCl_4 додавали 2.67 г (0.015 моль) *N*-бромосукциніміду, 0.01 г азобісізобутиронітрилу, кип'ятили 2 год.

Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, відфільтровували осад сукциніміду, фільтрат випарювали, до залишку додавали 20 мл ацетонітрилу, 0.015 моль аміну і 1.5 г (0.015 моль) триетиламіну. Реакційну суміш кип'ятили 1 год, розчинник випарювали, до залишку додавали 50 мл води, екстрагували етилацетатом (2×20мл), сушили над Na₂SO₄, розчинник випарювали. Отриманий олієподібний залишок використали для одержання сполук **3.39 а-є**.

2-Азидо-1-арил-4-хлоро-1H-імідазол-5-карбонові кислоти (3.35 а-г). До розчину 0.01 моль альдегіду **2.11 б, д-є** в 20 мл 80%-вого водного піридину при перемішуванні і охолодженні додавали 4.74 г (0.03 моль) KMnO₄. Реакційну суміш перемішували 0.5 год, виливали в 100 мл води, відфільтровували осад MnO₂, фільтрат підкислювали концентрованою HCl, осад, що утворився, відфільтровували і сушили.

2-Азидо-1-феніл-4-хлоро-1H-імідазол-5-карбонова кислота (3.35 а). Вихід 24%, т.топл. 186-187°C. ІЧ спектр, см⁻¹: 1715 (C=O), 2165 (N₃), 2550-2830 (COOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 7.33-7.49 м (5H_{аром.}), 13.03 ш. с (1H, COOH). Знайдено, %: С 45.33; Н 2.11; N 26.38. [M+1]⁺ 264. C₁₀H₆ClN₅O₂. Вирахувано, %: С 45.56; Н 2.29; N 26.56. М 263.62.

2-Азидо-4-хлоро-1-(4-хлорофеніл)-1H-імідазол-5-карбонова кислота (3.35 б). Вихід 25%, т.топл. 169-170°C. ІЧ спектр, см⁻¹: 1710 (C=O), 2160 (N₃), 2520-2850 (COOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 7.44 д (2H_{аром.}, J 7.8 Гц), 7.55 д (2H_{аром.}, J 7.8 Гц), 13.10 ш.с (1H,COOH). Знайдено, %: С 40.06; Н 1.77; N 23.62. [M+1]⁺ 298. C₁₀H₅Cl₂N₅O₂. Вирахувано, %: С 40.29; Н 1.69; N 23.79. М 298.15.

2-Азидо-1-(4-метилфеніл)-4-хлоро-1H-імідазол-5-карбонова кислота (3.35 в). Вихід 24%, т.топл. 173-175°C. ІЧ спектр, см⁻¹: 1715 (C=O), 2165 (N₃), 2520-2870 (COOH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2.37 с (3H, CH₃), 7.22-7.28 м (4H_{аром.}), 12.99 ш.с (1H, COOH). Знайдено, %: С 47.76; Н 2.73; N 25.34. [M+1]⁺ 278. C₁₁H₈ClN₅O₂. Вирахувано, %: С 47.58; Н 2.90; N 25.22. М 277.78.

2-Азидо-1-(4-метоксифеніл)-4-хлоро-1H-імідазол-5-карбонова кислота (3.35 г). Вихід 20%, т.топл. 153-154°C. ІЧ спектр, см⁻¹: 1715 (C=O), 2165 (N₃),

2520-2860 (COOH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 3.82 с (3H, CH_3O), 6.99 д ($2\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8.4 Гц), 7.29 д ($2\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8.4 Гц), 13.00 ш.с (1H, COOH). Знайдено, %: С 45.24; Н 2.70; N 23.68. $[\text{M}+1]^+$ 294. $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{ClN}_5\text{O}_3$. Вирахувано, %: С 44.99; Н 2.75; N 23.85. М 293.74.

Оксими 1-арил-2,4-дихлоро-1H-імідазол-5-карбальдегідів (3.36 а-г).

До розчину 0.05 моль альдегіду **2.7 б, г, е, є** в 20 мл етанолу додавали розчин 3.5 г (0.05 моль) гідрохлориду гідроксиламіну і 6.8 г (0.05 моль) тригідрату натрій ацетату в 25 мл води, нагрівали до кипіння і додавали 150 мл води. Осад, що утворився, відфільтровували, промивали водою і сушили.

Оксим 2,4-дихлоро-1-феніл-1H-імідазол-5-карбальдегіду (3.36 а).

Вихід 90%, т.топл. 153-154°C. ІЧ спектр, cm^{-1} : 1625 (C=N), 3410 (OH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 7.51-7.60 м ($5\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.63 с (1H, CH=), 11.52 с (1H, OH). Знайдено, %: С 46.67; Н 2.82; N 16.55. $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$. Вирахувано, %: С 46.90; Н 2.76; N 16.41.

Оксим 2,4-дихлоро-1-(4-фторофеніл)-1H-імідазол-5-карбальдегіду (3.36 б). Вихід 82%, т.топл. 178-180°C. ІЧ спектр, cm^{-1} : 1630 (C=N), 3400 (OH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 7.41-7.63 м ($4\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.70 с (1H, CH=), 11.82 с (1H, OH). Знайдено, %: С 43.57; Н 2.32; N 15.45. $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{Cl}_2\text{FN}_3\text{O}$. Вирахувано, %: С 43.82; Н 2.21; N 15.33.

Оксим 2,4-дихлоро-1-(4-метилфеніл)-1H-імідазол-5-карбальдегіду (3.36 в). Вихід 85%, т.топл. 145-146°C. ІЧ спектр, cm^{-1} : 1620 (C=N), 3430 (OH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 2.40 с (3H, CH_3), 7.39 ш. с ($4\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.64 с (1H, CH=), 11.81с (1H, OH). Знайдено, %: С 48.77; Н 3.42; N 15.65. $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$. Вирахувано, %: С 48.91; Н 3.36; N 15.56.

Оксим 2,4-дихлоро-1-(4-метоксифеніл)-1H-імідазол-5-карбальдегіду (3.36 г). Вихід 86%, т.топл. 155-157°C. ІЧ спектр, cm^{-1} : 1620 (C=N), 3405 (OH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 3.84 с (3H, CH_3O), 7.11 д ($2\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8.5 Гц), 7.43 д ($2\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8.5 Гц), 7.63 с (1H, CH=), 11.59 с (1H, OH). Знайдено, %: С 46.07; Н 3.22; N 14.55. $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$. Вирахувано, %: С 46.18; Н 3.17; N 14.69.

Нітрили 1-арил-2,4-дихлоро-1*H*-імідазол-5-карбонових кислот (3.37 а-г) (табл. 3.13, 3.14). До суспензії 0.03 моль оксиму **3.36 а-г** в 60 мл толуолу додавали 3.9 г (0.033 моль) SOCl_2 і кип'ятили 3 год. Розчинник випарювали, залишок промивали водою, відфільтровували, сушили і кристалізували з 80 %-вого водного етанолу.

Нітрили 2-азидо-1-арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбонових кислот (3.38 а-г) (табл. 3.13, 3.14). До розчину 0.01 моль нітрилу **3.37 а-г** в 10 мл ДМФА додавали 0.98 г (0.015 моль) NaN_3 і перемішували при кімнатній температурі 12 год. Реакційну суміш виливали в 50 мл води, осад відфільтровували, сушили і кристалізували з етанолу.

Метил 2-аміно-1-арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбоксилати (3.39 а-г) (табл. 3.15, 3.16). До розчину 1.7 г (0.0075 моль) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в 10 мл конц. HCl додавали 20 мл етанолу, а потім при перемішуванні і охолодженні до $0-5^\circ\text{C}$, впродовж 0.5 год, невеликими порціями додавали 0.0075 моль естеру **3.34 а-в**. Реакційну суміш виливали в 100 мл води, екстрагували етилацетатом (2×20мл), органічний шар сушили над Na_2SO_4 , розчинник випарювали, залишок кристалізували з метанолу.

2-Аміно-1-арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбоксаміди (3.39 д-є) (табл. 3.15, 3.16). До отриманого олієподібного залишку азидоаміду (**3.34 д-є**) при перемішуванні і охолодженні додавали впродовж 0.5 год розчин 1.7 г (0.02 моль) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в 10 мл конц. HCl і 20 мл етанолу. Реакційну суміш виливали в 100 мл води, екстрагували етилацетатом (2×20мл), органічний шар сушили над Na_2SO_4 , розчинник випарювали, залишок очищали переосадженням гексаном з бензолу або кристалізацією з етанолу.

Нітрили 2-аміно-1-арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбонових кислот (3.39 ж-і) (табл. 3.15, 3.16). До розчину 1.7 г (0.0075 моль) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в 10 мл конц. HCl додавали 20 мл етанолу, а потім при перемішуванні і охолодженні невеликими порціями 0.0075 моль нітрилу **3.38 а-г** впродовж 0.5 год. Реакційну суміш виливали в 100 мл води, екстрагували етилацетатом (2×20мл),

органічний шар сушили над Na_2SO_4 , розчинник випарювали, залишок кристалізували з етанолу.

2-Аміно-1-арил-4-хлоро-1*H*-імідазоли (3.40 а-г). До розчину 1.7 г (0.0075 моль) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в 10 мл 20 %-вого NaOH додавали при перемішуванні і охолодженні до $0-5^\circ\text{C}$ невеликими порціями 0.005 моль кислоти (3.35 а-г), після чого реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі ще 0.5 год. Отриманий розчин нейтралізували 10%-вим розчином HCl , екстрагували бензолом (2×10 мл), бензольний розчин сушили над Na_2SO_4 . Розчинник випарювали, залишок кристалізували з 50%-вого водного етанолу.

2-Аміно-1-феніл-4-хлоро-1*H*-імідазол (3.40 а). Вихід 67%, т.топл. $125-126^\circ\text{C}$. ІЧ спектр, cm^{-1} : 3315 (NH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 5.62 с (2H, NH_2), 6.91 с (H^5), 7.39-7.51 м ($5\text{H}_{\text{аром.}}$). Знайдено, %: С 55.59; Н 4.08; N 21.57. $[\text{M}+1]^+$ 194. $\text{C}_9\text{H}_8\text{ClN}_3$. Вирахувано, %: С 55.83; Н 4.16; N 21.70. М 193.65.

2-Аміно-4-хлоро-1-(4-хлорофеніл)-1*H*-імідазол (3.40 б). Вихід 69%, т.топл. $106-107^\circ\text{C}$. ІЧ спектр, cm^{-1} : 3325 (NH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 5.56 с (2H, NH_2), 6.84 с (H^5), 7.44 д ($2\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8.2 Гц), 7.60 д ($2\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8.2 Гц). Знайдено, %: С 47.72; Н 3.21; N 18.65. $[\text{M}+1]^+$ 228. $\text{C}_9\text{H}_7\text{Cl}_2\text{N}_3$. Вирахувано, %: С 47.40; Н 3.09; N 18.42. М 228.12.

2-Аміно-1-(4-толіл)-4-хлоро-1*H*-імідазол (3.40 в). Вихід 63%, т.топл. $138-139^\circ\text{C}$. ІЧ спектр, cm^{-1} : 3310 (NH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 5.63 с (2H, NH_2), 6.87 с (H^5), 7.33 с ($4\text{H}_{\text{аром.}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 20.51 (CH_3), 110.18 (C^5), 124.13, 130.00, 136.77, 147.39 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 124.79 (C^2), 133.90 (C^4). Знайдено, %: С 57.99; Н 4.66; N 20.10. $[\text{M}+1]^+$ 208. $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ClN}_3$. Вирахувано, %: С 57.84; Н 4.85; N 20.23. М 207.78.

2-Аміно-1-(4-метоксифеніл)-4-хлоро-1*H*-імідазол (3.40 г). Вихід 59%, т.топл. $123-124^\circ\text{C}$. ІЧ спектр, cm^{-1} : 3320 (NH_2). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 5.58 с (2H, NH_2), 6.82 с (H^5), 7.04 д ($2\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8.8 Гц), 7.34 д ($2\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 55.42 (CH_3O), 111.63 (C^5), 115.84, 126.07, 130.95, 158.76 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 125.32 (C^2), 134.58 (C^4). Знайдено, %: С 53.47; Н 4.72; N 18.59. $[\text{M}+1]^+$ 224. $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}$. Вирахувано, %: С 53.70; Н 4.51; N 18.79. М 223.78.

1-Арил-5-дифторометил-4-хлоро-1*H*-імідазоли (3.41 а-е) (табл. 3.17, 3.18). У сталевий автоклав об'ємом 100 мл поміщали 1 ммоль альдегіду **2.2 е, є, з, і, й, к**, 0.2 мл води, 4.30 (4 ммоль) SF₄ і нагрівали при 90-95°C протягом 16-18 год. Автоклав охолоджували, леткі продукти дегазували, реакційну суміш виливали на лід (50 г), нейтралізували NaHCO₃ до рН 7. Органічний шар екстрагували дихлорометаном, сушили над Na₂SO₄, розчинник випарювали, залишок очищали хроматографуванням на силікагелі (елюент - етилацетат-гексан, 3:1).

1-Арил-5-трифторометил-4-хлоро-1*H*-імідазоли (3.42 а-е) (табл. 3.19, 3.20). У сталевий автоклав об'ємом 100 мл поміщали 1 ммоль кислоти (**3.26 а-е**), 0.2 мл води, 10.8 г (10 ммоль) SF₄ і нагрівали при 100-110°C (у випадку кислот **3.26 а-б**) або при 120-130°C (в разі кислот **3.26 в-е**) і нагрівали впродовж 16 год. Автоклав охолоджували, леткі продукти дегазували, реакційну суміш виливали на лід (50 г), нейтралізували NaHCO₃ до рН 7. Органічний шар екстрагували дихлорометаном, сушили над Na₂SO₄, розчинник випарювали, залишок очищали хроматографуванням на силікагелі (елюент - етилацетат-гексан, 4:1).

Гідразони 1-арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбальдегідів (3.44 а-є) (табл. 3.21, 3.22). До розчину 1 ммоль альдегіду **2.2 г, е, є, з, і, й** у 50 мл етанолу додавали 1 ммоль гідразину **3.43 а-є**, 1 мл оцтової кислоти і нагрівали при кип'ятінні впродовж 3 год. Розчинник випарювали у вакуумі, залишок кристалізували з оцтової кислоти.

N'-[(1*H*-імідазол-5-іл)метилен]ізонікотиногідрозиди (3.45 а-і) (табл. 3.23, 3.24). До розчину 1 ммоль 5-формілімідазолу **2.2 г, е, і, 2.5 а, г, 2.7 г-е, 2.11 б, д, е** у 20 мл етанолу додавали 0.15 г (1,1 ммоль) гідрозиду ізонікотинової кислоти, 1 краплю оцтової кислоти і нагрівали при кип'ятінні упродовж 15 хв. До реакційної суміші додавали 20 мл води, утворений осад відфільтровували, сушили і кристалізували з 80 %-вого етанолу.

Тіосемикарбазони 1-алкіл(арил)-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбальдегідів (3.46 а-і) (табл. 3.25, 3.26). До розчину 0.01 моль альдегіду

2.2 г, е, ж, і, 2.5 а, г, 2.7 г-е, 2.11 е, 2.17 д в 20 мл 80%-вої оцтової кислоти додавали 1 г (0.011 моль) тіосемикарбазиду і кип'ятили 0.5 год. Осад, що утворився, відфільтровували, промивали водою і сушили.

(4-Оксо-4,5-дигідро-1,3-тіазол-2-іл)гідразон-1-арил-4-хлоро-1H-імідазол-5-карбальдегіди (3.47 а-г) (табл. 3.27, 3.28). До розчину 1 ммоль тіосемикарбазону (**3.46 а, в, є, з**) в 20 мл оцтової кислоти додавали 0.19 г (2 ммоль) монохлороцтової кислоти і кип'ятили 2 год. Після охолодження до реакційної суміші додавали 10 мл 50%-вого водного розчину натрій ацетату. Осад, що утворився, відфільтровували, промивали водою і сушили.

[2-(2-{[1-Арил-4-хлоро-1H-імідазол-5-іл]метиле}ні)гідразині)-4-оксо-4,5-дигідро-1,3-тіазол-5-іл]оцтові кислоти (3.48 а-д) (табл. 3.27, 3.28).

До розчину 1 ммоль тіосемикарбазону **3.46 а, в, г, є, ж** в 20 мл діоксану додавали 0.15 г (1.5 ммоль) малеїнового ангідриду і кип'ятили 2 год. Осад, що утворився, відфільтровували, промивали водою, сушили і кристалізували з етанолу.

5-(1-Арил-4-хлоро-1H-імідазол-5-іл)-1,3,4-тіадіазол-2-аміни (3.49 а-є) (табл. 3.29, 3.30). До розчину 1 ммоль тіосемикарбазону **3.46 а-є** в 20 мл 80%-ної оцтової кислоти додавали 0.75 г (3 ммоль) $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ і кип'ятили 2 год. Отриманий гарячий розчин фільтрували, фільтрат охолоджували, червоні кристали, що утворились відфільтровували, сушили і кристалізували з етанолу.

2-Хлоро-N-[5-(4-хлоро-1-феніл-1H-імідазол-5-іл)-1,3,4-тіадіазол-2-іл]-ацетамід (3.50). До суспензії 1 ммоль 1,3,4-тіадіазол-2-аміну **3.49 б** в 20 мл сухого толуолу додавали 0.18 г (1.5 ммоль) хлорацетилхлориду та 0.14 г (1 ммоль) калій карбонату і кип'ятили 6 год. Отриманий гарячий розчин фільтрували, розчинник випарювали, залишок промивали водою, відфільтровували, сушили і кристалізували із 80 %-вого водного етанолу. Вихід 80%. Т.топл. 193-195°C. ІЧ-спектр, KBr, ν , cm^{-1} : 1675 (C=O), 3245 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 4.56 с (2H, CH_2), 7.37-7.7.58 м ($5\text{H}_{\text{аром.}}$), 8.18 с (1H, $\text{H}^2_{\text{імідазол.}}$). Знайдено, %: С 42.12; Н 2.25; N 18.65. $[\text{M}+1]^+$ 372. $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{FN}_5\text{OS}$. Вирахувано, %: С 41.95; Н 2.17; N 18.82. М 372.2.

Етил 2-(1-арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)-7-оксо-7*H*-[1,3,4]тіадіазоло [3,2-*a*]піримідин-5-карбоксилати (3.51 а-г) (табл. 3.31, 3.32). До розчину 1 ммоль 1,3,4-тіадіазол-2-аміну **3.49 а, б, е, є** в 20 мл абсолютного етанолу додавали 0.17 г (1 ммоль) діетилового естеру ацетилендикарбонової кислоти і кип'ятили 2 год. Утворений осад відфільтровували, сушили і кристалізували з 80 %-вого водного етанолу.

1-Метил(арил)-4-хлоро-5-(2-нітровініл)імідазоли (3.54 а-й) (табл. 3.33, 3.34). До розчину 10 ммоль альдегіду **2.2 а, г-з, і** в 5 мл нітроалкану **3.53 а, б** додавали 0.39 г (5 ммоль) амоній ацетату і кип'ятили 4 год. Надлишок нітроалкану випарювали при пониженому тиску, залишок кристалізували з етанолу.

1-Арил-5-(2-нітро-1-сульфанілетил)-4-хлоро-1*H*-імідазоли (3.56 а-д). Суміш 0.005 моль нітровінілімідазолу **3.54 б, в, д, є** та 0.005 моль тіолу **3.55 а-в** у 5 мл метанолу перемішували при кімнатній температурі впродовж 12 год. Утворений осад відфільтровували і кристалізували з метанолу.

{[1-(4-Хлоро-1-феніл-1*H*-імідазол-5-і)-2-нітроетил]сульфаніл}-етанова кислота (3.56 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 (CH₂), 34.65 (CH), 75.05 (CH₂), 121.92 (C⁵_{імідазол}), 125.59 (C²_{імідазол}), 126.47, 127.81, 129.74, 137.53 (C_{Ar}), 134.67 (C⁴_{імідазол}), 170.56 (COOH). Знайдено, %: C 45.74; H 3.50; N 12.27. $[\text{M}+1]^+$ 342. C₁₃H₁₂ClN₃O₄S. Вираховано, %: C 45.69; H 3.54; N 12.30. M 341.77.

{[1-[4-Хлоро-1-(4-хлорофеніл)-1*H*-імідазол-5-іл]-2-нітроетил]сульфаніл}етанова кислота (3.56 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 (CH₂), 121.47 (C⁵_{імідазол}), 125.34 (C²_{імідазол}), 126.62, 128.18, 128.95, 129.38, 129.80, 134.49, 134.64, 137.32 (C_{Ar}), 134.70 (C⁴_{імідазол}). Знайдено, %: C 54.68; H 3.28; N

10.52. $[M+1]^+$ 395. $C_{17}H_{13}Cl_2N_3O_2S$. Вирахувано, %: С 54.79; Н 3.32; N 10.66. М 394.27.

4-Хлоро-1-(2-хлорофеніл)-5-{1-[(4-хлорофеніл)сульфаніл]-2-нітроетил}-1*H*-імідазол (3.56 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_{Аг}), 134.71, 134.95 (C⁴_{імідазол}). Знайдено, %: С 47.60; Н 2.80; N 9.84. $[M+1]^+$ 429. $C_{17}H_{12}Cl_3N_3O_2S$. Вирахувано, %: С 47.63; Н 2.82; N 9.80. М 428.71.

{1-[4-Хлоро-1-(3-метилфеніл)-1*H*-імідазол-5-іл]-2-нітроетил}сульфаніл)етанова кислота (3.56 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 ^{13}C , 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_{Аг}), 134.15 (C⁴_{імідазол}), 169.83 (COOH). Знайдено, %: С 47.21; Н 3.93; N 11.86. $[M+1]^+$ 356. $C_{14}H_{14}ClN_3O_4S$. Вирахувано, %: С 47.26; Н 3.97; N 11.81. М 355.79.

5-[1-(Бензилтіо)-2-нітроетил]-4-хлоро-1-(4-хлорофеніл)-1*H*-імідазол (3.56 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 ^{13}C , 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_{Аг}), 134.29 (C⁴_{імідазол}). Знайдено, %: С 52.90; Н 3.74; N 10.18. $[M+1]^+$ 409. $C_{18}H_{15}Cl_2N_3O_2S$. Вирахувано, %: С 52.95; Н 3.70; N 10.29. М 408.30.

N-[2-Нітро-1-(1-арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)етил]-N-ариламіни (3.59 а-г). Суміш 0.005 моль нітровінілімідазолу **3.54 б**, д та 0.005 моль аніліну

3.58 а-г в 7 мл метанолу перемішували при кімнатній температурі впродовж 24 год. Утворений осад відфільтровували та кристалізували з метанолу.

***N*-[1-(4-Хлоро-1-феніл-1*H*-імідазол-5-іл)-2-нітроетил]-3-метоксианілін (3.59 а).** Вихід 63%, т.топл. 143-144°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 3.70 с (3H, CH_3), 4.00 ш.с (1H, NH), 4.80-4.89 м (2H, CH_2), 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 ^{13}C , δ , м.ч.: 46.37 (CH), 55.16 (CH_3O), 75.60 (CH_2), 100.63, 105.37, 107.16, 126.60, 128.89, 129.99, 130.18, 136.42, 145.87, 160.89 (C_{Ar}), 123.42 (C^5 _{імідазол}), 130.38 (C^2 _{імідазол}), 134.76 (C^4 _{імідазол}). Знайдено, %: С 57.90; Н 4.65; N 15.08. $[\text{M}+1]^+$ 373. $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{O}_3$. Вирахувано, %: С 57.99; Н 4.60; N 15.03. М 372.81.

***N*-[1-(4-Хлоро-1-феніл-1*H*-імідазол-5-іл)-2-нітроетил]-4-броманілін (3.59 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, H²_{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. $[\text{M}+1]^+$ 422. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{BrClN}_4\text{O}_2$. Вирахувано, %: С 48.42; Н 3.35; N 13.29. М 421.68.

***N*-[1-(4-Хлоро-1-феніл-1*H*-імідазол-5-іл)-2-нітроетил]-4-метиланілін (3.59 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, H²_{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. $[\text{M}+1]^+$ 357. $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{O}_2$. Вирахувано, %: С 60.59; Н 4.80; N 15.70. М 356.81.

***N*-{1-[4-Хлоро-1-(3-метилфеніл)-1*H*-імідазол-5-іл]-2-нітроетил}-4-метоксианілін (3.59 г).** Вихід 61%, т.топл. 127-128°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.:

2.34 с (3H, CH₃), 3.72 с (3H, CH₃O), 3.90 ш.с (1H, NH), 4.82-4.96 м (2H, CH₂), 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.} + H²_{імідазол}). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.ч.: 20.32 (CH₃), 46.52 (CH), 54.71 (CH₃O), 74.87 (CH₂), 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_{Аг}), 122.64 (C⁵_{імідазол}), 130.67 (C²_{імідазол}), 134.49 (C⁴_{імідазол}). Знайдено, %: С 58.90; Н 4.93; N 14.14. [M+1]⁺ 387. C₁₉H₁₉ClN₄O₃. 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 (3.60 а-д).

Суміш 0.005 моль нітровінілімідазолу **2.3 б, д, е, є, к** та 0.36 г (0.005 моль) азиду натрію в 10 мл ДМСО перемішували при 60°C впродовж 4 год, охолоджували і виливали в 50 мл крижаної води. Утворений осад відфільтровували, сушили на повітрі та кристалізували із 70%-вого водного етанолу.

4-(4-Хлоро-1-феніл-1H-імідазол-5-іл)-1H-1,2,3-триазол (3.60 а).

Вихід 90%, т.топл. 147-148°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 7.30-7.35 м (2H_{аром.}), 7.43-7.49 м (3H_{аром.}), 7.92 с (1H, H⁵_{триазол}), 15.27 ш с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.ч.: 118.74 (C²_{імідазол}), 122.51 (C⁵_{триазол}), 125.63, 127.81, 129.15, 136.44 (C_{Аг}), 129.30 (C⁵_{імідазол}), 132.03 (C⁴_{імідазол}), 135.07 (C⁴_{триазол}). Знайдено, %: С 53.69; Н 3.24; N 28.49. [M+1]⁺ 246. C₁₁H₈ClN₅. Вирахувано, %: С 53.78; Н 3.28; N 28.51. М 245.67.

4-[4-Хлоро-1-(3-метилфеніл)-1H-імідазол-5-іл]-1H-1,2,3-триазол

(3.60 б). Вихід 87%, т.топл. 125-126°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2.36 с (3H, CH₃), 7.08 д (1H_{аром.}, *J* 7.2 Гц), 7.21-7.35 м (3H_{аром.}), 7.92 ш.с (1H, H⁵_{триазол}), 8.03 с (1H, H²_{імідазол}), 15.26 ш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.ч.: 20.69 с (CH₃), 118.50 (C²_{імідазол}), 122.79 (C⁵_{триазол}), 126.32, 128.77, 129.00, 129.46, 133.23, 138.48 (C_{Аг}), 129.94 (C⁵_{імідазол}), 132.71 (C⁴_{імідазол}), 134.15 (C⁴_{триазол}). Знайдено, %: С 55.56; Н 3.84; N 26.95. [M+1]⁺ 260. C₁₂H₁₀ClN₅. Вирахувано, %: С 55.50; Н 3.88; N 26.97. М 259.70.

4-[4-Хлоро-1-(4-хлорофеніл)-1*H*-імідазол-5-іл]-1*H*-1,2,3-триазол

(3.60 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 ($\text{C}_{\text{Аг}}$), 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.

4-[4-Хлоро-1-(4-фторофеніл)-1*H*-імідазол-5-іл]-1*H*-1,2,3-триазол

(3.60 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 ($\text{C}_{\text{Аг}}$, $^2\text{J}_{\text{C-F}}$ 22.6 Гц), 118.80 ($\text{C}^2_{\text{імідазол}}$), 120.44 ($\text{C}^5_{\text{триазол}}$), 128.51 д ($\text{C}_{\text{Аг}}$, $^3\text{J}_{\text{C-F}}$ 9.8 Гц), 128.74 ($\text{C}^5_{\text{імідазол}}$), 131.42 ($\text{C}^4_{\text{триазол}}$), 132.42 ($\text{C}_{\text{Аг}}$), 132.44 ($\text{C}^4_{\text{імідазол}}$), 133.43 ($\text{C}_{\text{Аг}}$), 160.89 ($\text{C}_{\text{Аг}}$, $^1\text{J}_{\text{C-F}}$ 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.

4-[4-Хлоро-1-(1-нафтил)-1*H*-імідазол-5-іл]-1*H*-1,2,3-триазол (3.60 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 ($\text{C}_{\text{Аг}}$), 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-1*H*-імідазол-5-іл)-2-нітроалкіл]-5-метил-1*H*-піразол-3-оли (3.62 а-і) (табл. 3.35, 3.36). Суміш 5 ммоль (2-нітроалкіл)імідазолу **3.54 а-з, і, й** і 0,6 г (6 ммоль) 3-метил-2-піразолін-5-ону **3.61** 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)заміщені 4-хлоро-1*H*-імідазоли (3.64 а-в) (табл. 3.38, 3.39). Суміш 0.002 моль 2-нітровінілімідазолу **3.54 б, е, ж**, 0.445 г (0.005 моль) саркозину та 0.36 г (0.012 моль) параформу кип'ятили в 30 мл

толуолу в колбі, оснащєній насадкою Діна-Старка, протягом 3 год. Реакційну суміш охолоджували, нерозчинний осад відфільтровували, фільтрат випарювали при пониженєму тиску, залишок очищували хроматографуванням на силікагелі (елюент - гексан-етилацетат, 3: 1) і кристалізували з 70%-вого етанолу.

2'-(1-Арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)-1'-нітро-1',2',5',6',7',7*a*'-гексагідропіро[індолін-3,3'-піролізин]-2-они (3.66 а-в) (табл. 3.38, 3.39). Суміш 0.002 моль 2-нітровінілімідазолу **3.54 б, е, ж**, 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-2*H*-хромен-2-іл)-1-арил-4-хлоро-1*H*-імідазоли (3.69 а-е) (табл. 3.44, 3.45). Суміш 0.01 моль нітrostиролу (**3.54 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%-вого 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 (3.70 а-в). Суміш 0.002 моль 3-нітрохромену (**3.69 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 з насадкою Діна-Старка, впродовж 3 год. Реакційну суміш охолоджували, відфільтровували нерозчинний осад, фільтрат випарювали, залишок очищали кристалізацією із етанолу.

4-(4-Хлоро-1-фєніл-1*H*-імідазол-5-іл)-2-метил-3*a*-нітро-1,2,3,3*a*,4,9*b*-гексагідрохромено[3,4-*c*]пірол (3.70 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^{9*b*}, *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 (CH_2), 62.21 (CH_2), 71.92 (C^4), 92.55 (C^{3a}), 116.78 ($C^2_{\text{імідазол}}$), 119.51 ($C^5_{\text{імідазол}}$), 122.39, 123.22, 126.87, 127.46, 129.10, 129.47, 129.58, 135.17, 138.56, 153.05 (C_{Ar}), 130.34 ($C^4_{\text{імідазол}}$). Знайдено, %: С 61.61; Н 4.51; N 13.83. $[M+1]^+$ 411. $C_{21}H_{19}ClN_4O_3$. Вирахувано, %: С 61.39; Н 4.66; N 13.64. М 410.86.

4-[4-Хлоро-1-(4-хлорофеніл)-1H-імідазол-5-іл]-2-метил-3a-нітро-1,2,3,3a,4,9b-гексагідрохромено[3,4-с]пірол 3.70 б. Вихід 54%, т.топл. 167-168°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 1.91 с (3H, CH_3), 2.50-2.55 м (2H, CH_2), 3.09-3.19 м (2H, CH_2), 3.99 т (1H, H^{9b} , J 7.6 Гц), 5.29 с (1H, H^4), 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, $H^2_{\text{імідазол}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 39.32 (CH_3), 41.80 (C^{9b}), 60.84 (CH_2), 62.4 (CH_2), 72.03 (C^4), 95.61 (C^{3a}), 116.53 ($C^2_{\text{імідазол}}$), 119.32 ($C^5_{\text{імідазол}}$), 121.49, 123.64, 126.94, 127.05, 129.74, 129.85, 130.15, 137.16, 138.77, 154.01 (C_{Ar}), 130.49 ($C^4_{\text{імідазол}}$). Знайдено, %: С 56.55; Н 3.93; N 12.79. $[M+1]^+$ 446. $C_{21}H_{18}Cl_2N_4O_3$. Вирахувано, %: С 56.64; Н 4.07; N 12.58. М 445.30.

4-[4-Хлоро-1-(4-метилфеніл)-1H-імідазол-5-іл]-2-метил-3a-нітро-1,2,3,3a,4,9b-гексагідрохромено[3,4-с]пірол 3.70 в. Вихід 51%, т.топл. 183-184°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 61.95 с (3H, CH_3), 2.34 с (3H, CH_3), 2.52-2.55 м (2H, CH_2), 3.10-3.19 м (2H, CH_2), 3.96 т (1H, H^{9b} , J 7.6 Гц), 5.28 с (1H, H^4), 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, $H^2_{\text{імідазол}}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 20.37 (CH_3), 39.50 (CH_3), 41.91 (C^{9b}), 60.68 (CH_2), 62.25 (CH_2), 72.15 (C^4), 95.60 (C^{3a}), 116.77 ($C^2_{\text{імідазол}}$), 119.60 ($C^5_{\text{імідазол}}$), 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-1H-імідазол-5-іл)-1,3a,4,9b-тетрагідрохромено[3,4-d][1,2,3]триаколи (3.71 а-в). Суміш 0.005 моль 3-нітрохромену (3.69 а, в, д), і 0.36 г (0.0055 моль) натрій азиду 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.

4-[4-Хлоро-1-феніл-1*H*-імідазол-5-іл]-3,4-дигідрохромено[3,4-*d*][1,2,3]триазол (3.71 а). Вихід 98%, т.топл. 143-144°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 6.82 (1H, H²_{хромен}), 6.98-7.50 м (9H_{аром.}), 7.99 с (H²_{імідазол}), 15.11 ш. с. (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.ч.: 68.71 (C⁴_{хромен}), 115.24 (C²_{імідазол}), 117.09 (C⁵_{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 (C⁴_{імідазол}). Знайдено, %: С 61.53; Н 3.60; N 20.27. [M+1]⁺ 350. C₁₈H₁₂ClN₅O. Вирахувано, %: С 61.81; Н 3.46; N 20.02. М 349.78.

4-[4-Хлоро-1-(4-хлорофеніл)-1*H*-імідазол-5-іл]-3,4-дигідрохромено[3,4-*d*][1,2,3]триазол 3.71 б. Вихід 95%, т.топл. 144-146°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 6.85 (1H, H²_{хромен}), 6.96 д (2H_{аром.}, *J* 8.0Гц), 7.03 т (1H_{аром.}, *J* 7.2Гц), 7.25 т (1H_{аром.}, *J* 7.2Гц), 7.31 д (2H_{аром.}, *J* 8.4Гц), 7.38 д (2H_{аром.}, *J* 8.0Гц), 7.57 д (1H_{аром.}, *J* 7.6Гц), 8.00 с (H²_{імідазол}), 14.87 ш. с. (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.ч.: 68.32 (C⁴_{хромен}), 115.62 (C²_{імідазол}), 117.31 (C⁵_{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 (C⁴_{імідазол}). Знайдено, %: С 56.02; Н 3.07; N 18.36. [M+1]⁺ 385. C₁₈H₁₁Cl₂N₅O. Вирахувано, %: С 56.27; Н 2.89; N 18.23. М 384.22.

4-[4-Хлоро-1-(4-метилфеніл)-1*H*-імідазол-5-іл]-3,4-дигідрохромено[3,4-*d*][1,2,3]триазол 3.71 в. Вихід 97%, т.топл. 176-177°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2.27 с (3H, CH₃), 6.77 (1H, H²_{хромен}), 6.95 д (1H_{аром.}, *J* 8.0Гц), 7.02 т (1H_{аром.}, *J* 7.6Гц), 7.13-7.20 м (5H_{аром.}), 7.51 д (1H_{аром.}, *J* 7.6Гц), 7.94 с (H²_{імідазол}), 15.01 ш. с. (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.ч.: 21.07 (CH₃), 66.97 (C⁴_{хромен}), 115.37 (C²_{імідазол}), 117.74 (C⁵_{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 (C⁴_{імідазол}). Знайдено, %: С 62.94; Н 3.74; N 19.43. [M+1]⁺ 364. C₁₉H₁₄ClN₅O. 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 (3.73 а-р) (табл. 3.47, 3.48). 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 **3.72 а-е** і 4 краплі 40%-вого розчину натрій гідроксиду.

Реакційну суміш доводили до кип'ятіння і охолоджували. Утворений осад відфільтровували, промивали 80%-вим етанолом і висушували.

5-(1-Арил-5-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)-3-арил-1-феніл-4,5-дигідро-1*H*-піразоли (3.74 а-и) (табл. 3.49, 3.50) та 1-ацетил-5-(1-арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)-3-арил-1-феніл-4,5-дигідро-1*H*-піразоли (3.75 а, б). Суміш 0.001 моль пропенону **3.73 а-б, ж-к, н** і 0.160 г (0.0015 моль) фенілгідазину або 0.075 г (0.0015 моль) гідазин-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.

1-Ацетил-5-[4-хлоро-1-(4-хлорофеніл)-1*H*-імідазол-5-іл]-3-(4-метилфеніл)-4,5-дигідро-1*H*-піразол (3.75 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. Вирахувано, %: С 61.03; Н 4.39; N 13.56. М 413.30.

1-Ацетил-5-[4-хлоро-1-(4-метоксифеніл)-1*H*-імідазол-5-іл]-3-(4-метилфеніл)-4,5-дигідро-1*H*-піразол (3.75 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. Вирахувано, %: 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 (3.76 а-и) (табл. 3.51, 3.52). До розчину 0.003 моль пропенону **3.73 б-е, і, й, к, м, о, п, р** у 30 мл диметилформаміду послідовно додавали при перемішуванні 0.92 г (0.015 моль) нітрометану і 0.6 г (0.015 моль) натрій гідроксиду, розчиненого в 10 мл диметилформаміду. Реакційну суміш перемішували 1 год, виливали у 50 мл крижаної води і обробляли 1М розчином

хлоридної кислоти до рН 5-6. Осад відфільтровували, промивали 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 (3.77 а-д). До розчину 0.001 моль 4-нітробутанону **3.76 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 випарювали, до залишку додавали 20 мл води, фільтрували, сушили і кристалізували з етанолу.

4-Хлоро-1-(4-хлорофеніл)-5-[2-(4-метилфеніл)-3,4-дигідро-2H-пірол-4-іл]-1H-імідазол (3.77 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 (C_{Ar}), 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.

4-Хлоро-1-(4-метилфеніл)-5-[2-(3-хлорофеніл)-3,4-дигідро-2H-пірол-4-іл]-1H-імідазол (3.77 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 (C_{Ar}), 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.

4-Хлоро-1-(4-метилфеніл)-5-[2-(4-фторофеніл)-3,4-дигідро-2H-пірол-4-іл]-1H-імідазол (3.77 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, CH₃), 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 (6H_{аром.}), 7.71 с (1H, H²_{имидазол}), 7.80-7.85 м (2H_{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_{Ar-F}, ²J_{C-F} 22.5 Гц), 124.78 (C⁵_{имидазол}), 132.87 (C⁴_{имидазол}), 135.33 (C²_{имидазол}), 126.36, 126.67 (C_{Ar}), 129.75 д (C_{Ar-F}, ³J_{C-F} 10.2 Гц), 130.08, 130.45, 138.78 (C_{Ar}), 163.38 д (C_{Ar-F}, 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.

4-Хлоро-1-(4-метоксифеніл)-5-[2-феніл-3,4-дигідро-2H-пірол-4-іл]-1H-імідазол (3.77 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_{имидазол}), 7.88 д (2H_{аром.}, J 7.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 31.18 (C³_{піролін}), 41.07 (C⁴_{піролін}), 55.83 (CH₃O), 66.56 (C²_{піролін}), 115.06 (C_{Ar}), 126.99 (C⁵_{имидазол}), 134.24 (C²_{имидазол}), 136.13 (C⁴_{имидазол}), 124.92, 127.80, 128.39, 128.94, 129.37, 130.77, 159.78 (C_{Ar}), 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.

4-Хлоро-1-(4-метоксифеніл)-5-[2-(4-фторофеніл)-3,4-дигідро-2H-пірол-4-іл]-1H-імідазол (3.77 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_{имидазол}), 7.78-7.82 м (2H_{аром.}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 31.10 (C³_{піролін}), 40.72 (C⁴_{піролін}), 55.17 (CH₃O), 66.26 (C²_{піролін}), 114.38 (C_{Ar}), 115.30 д (C_{Ar-F}, ²J_{C-F}, 22.8 Гц), 124.61 (C⁵_{имидазол}), 127.98, 128.11, 128.89 (C_{Ar}), 129.77 д (C_{Ar-F}, ³J_{C-F}, 9.4 Гц), 130.46 (C⁴_{имидазол}), 135.60 (C²_{имидазол}), 159.61 (C_{Ar}), 163.40 д (C_{Ar-F}, 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-1*H*-імідазол-5-іл)-1-метил-3-піролідиніл]метанони (3.78 а-д). Суміш 0.005 моль пропен-1-ону **3.73 б-е, к, м, р** 1.1г (0.0125моль) саркозину і 0.9г (0.03 моль) параформу нагрівали в сухому толуолі 4 год. Осад відфільтровували, фільтрат випарювали, залишок хроматографували на силікагелі (елюент - етилацетат-гексан, 1:4).

[4-(4-Хлоро-1-феніл-1*H*-імідазол-5-іл)-1-метилпіролідин-3-іл](4-фторофеніл)метанон (3.78 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. M 383.85.

[4-(4-Хлоро-1-феніл-1*H*-імідазол-5-іл)-1-метилпіролідин-3-іл](2,4-дифторофеніл)метанон (3.78 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. M 401.84.

[4-(4-Хлоро-1-феніл-1*H*-імідазол-5-іл)-1-метилпіролідин-3-іл](2,4-дихлорофеніл)метанон (3.78 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. M 434.75.

{4-[4-Хлоро-1-(3-метилфеніл)-1*H*-імідазол-5-іл]-1-метилпіролідин-3-іл}(2,4-дифторофеніл)метанон (3.78 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, 7H_{аром.}+H²_{імідазол.}).
Знайдено, %: С 63.33; Н 4.74; N 10.31. [M+1]⁺ 416. C₂₂H₂₀ClF₂N₃O. Вирахувано,
%: С 63.54; Н 4.85; N 10.10. М 415.87.

{4-[4-Хлоро-1-(4-метоксифеніл)-1H-імідазол-5-іл]-1-метилпіролідин-3-іл}(2,4-дифторофеніл)метанон (3.78 д). Вихід 59%, т.топл. 103-104°C. ІЧ спектр, см⁻¹: 1686 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2.16 с (3H, CH₃), 2.39т (1H, CH, J 8.0 Гц), 2.65 т (1H, CH, J 7.8 Гц), 2.94-2.98 м (2H, CH₂), 3.69-3.72 м (1H, CH), 3.83 с (3H, CH₃O), 4.18-4.22 м (1H, CH), 7.04-7.72 м (8H, 7H_{аром.}+H²_{імідазол.}).
Знайдено, %: С 61.32; Н 4.78; N 9.92. [M+1]⁺ 432. C₂₂H₂₀ClF₂N₃O₂. Вирахувано,
%: С 61.19; Н 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-пірідинкарбонітрили (3.80 а-ж) (табл. 3.53, 3.54). Суміш 2 ммоль 5-форміл-4-хлоро-1H-імідазолу **2.2 е, є, з, і к, 7 б, г**, 2.4 ммоль ацетофенону **3.79 а, г, є-и**, 0.27 г (2.4 ммоль) етилціаноацетату та 1.54 г (20 ммоль) амоній ацетату в 25 мл етанолу кип'ятили впродовж 15 - 30 год (контроль ТШХ). Утворений осад (сполуки **3.80 а-ж**) відфільтровували гарячим, промивали етанолом і висушували на повітрі. Фільтрат після відділення сполуки **3.80 а** випарювали, до залишку додавали 7 мл етилацетату, осад відфільтровували і кристалізували із етанолу. Отримували сполуку **3.73 с** з виходом 23%, т. топл. 227-229 °С. У випадку сполук **3.80 б, в** реакційну суміш випарювали, до залишку додавали 10 мл ацетонітрилу, утворений осад відфільтровували і висушували на повітрі.

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 (3.81 а-е) (табл. 3.55, 3.56). До суміші 0.165 г (2.5 ммоль) малонітрилу, 0.35 г (2.5 ммоль) димедону та 0.05 г (0.6 ммоль) натрій ацетату в 5 мл 20%-вого водного етанолу додавали при перемішуванні розчин 2.5 ммоль імідазол-5-карбальдегіду **2.2 г, є, е, ж, і, і, к** в 10 мл 20%-вого водного етанолу. Реакційну суміш нагрівали впродовж 10 год при 55-58°C, охолоджували і нейтралізували розведеною хлоридною кислотою до рН 5. Утворений осад відфільтровували, промивали 20%-вим етанолом, сушили і кристалізували із 60%-вого водного етанолу.

3-Ацетил-4-[(1-алкіл(арил)-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)метилен]-2-іміно-1,3-тіазолідин-5-они (3.82 а-є) (табл. 3.57, 3.58). До розчину 1 ммоль альдегіду **2.2 г, є-з, 2.7 а, б, г** в 20 мл оцтового ангідриду додавали 0.12 г (1 ммоль) 2-іміно-1,3-тіазолідин-5-ону та 0.08 г (1 ммоль) натрій ацетату і кип'ятили 1 год. Після охолодження до реакційної суміші додавали 15 мл спирту. Осад, що утворився, відфільтровували, промивали водою, сушили і кристалізували з оцтової кислоти.

5-[(1-Алкіл(арил)-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)метилен]-2-тіоксо-1,3-тіазолідин-4-онів (3.83 а-е) (табл. 3.59, 3.60). До розчину 1 ммоль альдегіду **2.2 а, г, з, 2.5 а, 2.7 а, г** в 20 мл етанолу додавали 0.14 г (1 ммоль) 2-тіоксо-1,3-тіазолідин-4-ону та 1 краплю піперидину і кип'ятили 1 год. Осад, що утворився, відфільтровували, промивали водою, сушили і кристалізували з етанолу.

1-Ацетил-5-[(1-алкіл(арил)-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)метилен]-2-тіоксоімідазолідин-4-они (3.84 а-ж) (табл. 3.57, 3.58). До розчину 1 ммоль альдегіду **2.2а, ж, з, і, к, 2.7 б, г** в 20 мл оцтового ангідриду додавали 0.12 г (1 ммоль) 2-тіоксоімідазолідин-4-ону та 0.08 г (1 ммоль) натрій ацетату і кип'ятили 1 год. Після охолодження до реакційної суміші додавали 15 мл спирту. Осад, що утворився, відфільтровували, промивали водою, сушили і кристалізували з оцтової кислоти.

5-[(1-Арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)метилен]-1,3-тіазолідин-2,4-они (3.86 а-д) (табл. 3.61, 3.62). До суміші 0.005 моль відповідного 5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолу **2.2 г, е, є, і, ї, 0.59 г (0,005 моль)** 1,3-тіазолідин-2,4-діону у 20 мл сухого толуолу додавали 0.5 мл оцтової кислоти та 0.5 мл піперидину. Суміш нагрівали при кипінні впродовж 2 год, осад, що утворився, відфільтровували, промивали етанолом, водою та кристалізували із диметилформаміду.

5-[(1-Арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)метил]-1,3-тіазолідин-2,4-діони (3.87 а-д) (табл. 3.6,1 3.62). До 30 мл сухого метанолу при перемішуванні додавали 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 перемішували до розчинення магнію, фільтрували, фільтрат підкислювали оцтовою кислотою і додавали 50 мл води. Органічну фазу екстрагували метиленхлоридом, сушили, випарювали розчинник, залишок кристалізували з етанолу.

(1-Арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)оцтові кислоти (3.90 а-д). До розчину 0.28 г (2.26 ммоль) (метилсульфініл)(метилтіо)метану **3.88** в 20 мл ТГФ додавали 0.11 г (2.7 ммоль) 60% натрій гідриду і перемішували 3 год. До реакційної суміші додавали 2.26 ммоль 4-хлоро-1*H*-імідазоліл-5-карбальдегіду **2.2 и, і, ї, к**, кип'ятили 4 год, охолоджували та додавали 0.5 мл води. Органічний шар екстрагували дихлорометаном (2×20 мл), сушили сульфатом магнію, розчинник випарювали. 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 випарювали, залишок кристалізували із 80% водного етанолу.

[1-(4-Бромфеніл)-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл]оцтова кислота (3.90 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, %: С 41.58; Н 2.68; N 8.62. [M+1]⁺ 316. C₁₁H₈BrClN₂O₂. Вираховано, %: С 41.87; Н 2.56; N 8.88. М 315.55.

[1-(3-Метилфеніл)-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл]оцтова кислота (3.90 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, %: С 57.73; Н 4.57;

N 11.02. $[M+1]^+$ 251. $C_{12}H_{11}ClN_2O_2$. Вирахувано, %: C 57.50; H 4.42; N 11.18. M 250.68.

[1-(4-Метилфеніл)-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл]оцтова кислота (3.90 в).

Вихід 46%, т.топл. 176-177°C. ІЧ спектр, cm^{-1} : 2495-2845 (COOH). Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 2.38 с (3H, CH_3), 3.56 с (2H, CH_2), 7.30 д (2H, J 8.0 Гц, C_6H_4), 7.35 д (2H, J 8.0 Гц), 7.81 с (1H, $H^2_{\text{імідазол}}$), 12.47 ш. с (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 20.40 (CH_3), 28.78 (CH_2), 121.01 ($C^5_{\text{імідазол}}$), 125.16, 129.86, 133.18, 138.57 (C_{Ar}), 127.98 ($C^4_{\text{імідазол}}$), 135.70 ($C^2_{\text{імідазол}}$), 170.09 (COOH). Знайдено, %: C 57.24; H 4.35; N 11.33. $[M+1]^+$ 251. $C_{12}H_{11}ClN_2O_2$. Вирахувано, %: C 57.50; H 4.42; N 11.18. M 250.68.

[1-(4-Метоксифеніл)-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл]оцтова кислота (3.90 а).

Вихід 38%, т.топл. 203-205°C. ІЧ спектр, cm^{-1} : 2510-2830 (COOH). Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 3.52 с (2H, CH_2), 3.80 с (3H, CH_3O), 7.07 д (2H, J 8.8 Гц), 7.33 д (2H, J 8.8 Гц), 7.77 с (1H, $H^2_{\text{імідазол}}$), 12.58 ш. с (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 28.73 (CH_2), 55.32 (CH_3O), 114.47, 126.94, 128.39, 159.43 (C_{Ar}), 121.27 ($C^5_{\text{імідазол}}$), 127.11 ($C^4_{\text{імідазол}}$), 135.86 ($C^2_{\text{імідазол}}$), 170.11 (COOH). Знайдено, %: C 53.78; H 4.09; N 10.63. $[M+1]^+$ 267. $C_{12}H_{11}ClN_2O_3$. Вирахувано, %: C 54.05; H 4.16; N 10.50. M 266.68.

[1-(1-Нафтил)-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл]оцтова кислота (3.90 д).

Вихід 42%, т.топл. 102-103°C. ІЧ спектр, cm^{-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, $C_{10}H_7$), 7.55–7.66 м (4H, $C_{10}H_7$), 7.91 с (1H, $H^2_{\text{імідазол}}$), 8.08 д (1H, J 7.6 Гц, $C_{10}H_7$), 8.14 д (1H, J 7.6 Гц, $C_{10}H_7$), 12.31 ш. с (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 28.70 (CH_2), 121.52, 125.45, 125.89, 127.02, 127.80, 128.25, 129.57, 130.00, 131.42, 133.67 (C_{Ar}), 122.37 ($C^5_{\text{імідазол}}$), 127.91 ($C^4_{\text{імідазол}}$), 137.04 ($C^2_{\text{імідазол}}$), 170.21 (COOH). Знайдено, %: C 63.07; H 3.66; N 9.58. $[M+1]^+$ 287. $C_{15}H_{11}ClN_2O_2$. Вирахувано, %: C 62.84; H 3.87; N 9.77. M 286.72

6.3. Експериментальна частина до розділу 4

1-Феніл-4-меркапто-1*H*-імідазол-5-карбальдегід (114) та 1-феніл-4-[(1-феніл-5-тіоформілімідазол-4-)дитіо]-1*H*-імідазол-5-карботіальдегід (4.2).

У колбу об'ємом 100мл, поміщали 0.01 моль альдегіду **2.2 г** 1,8гр (0.05 моль) 20% розчину KSH, отриманого насиченням сірководнем точної наважки КОН в 80% -вому водному етанолі, і нагрівали при кип'ятінні 2 год. Реакційну суміш жовтого кольору виливали в 50 мл води, жовтий осад (сполука **4.3**) відфільтровували, розчин підкислювали (обережно, виділяється H₂S!) 1М розчином HCl. Осад світло-жовтого кольору відфільтровували і кристалізували з 70% -вого водного етанолу (сполука **4.2**).

1-Феніл-4-меркапто-1*H*-імідазол-5-карбальдегід (4.2). Вихід 46%, т.топл. 148-150°C. ІЧ спектр, см⁻¹: 1690 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 7.07-7.33 м (5H, H_{аром}), 7.77 с (1H, H²_{імідазол}), 10.01 с (1H, CHO). [M+1]⁺ 204. Знайдено, %: C 58.71; H 3.90; N 13.76. C₁₀H₈N₂OS. Вирахувано, %: C 58.80; H 3.95; N 13.72.

1-Феніл-4-[(1-феніл-5-тіоформілімідазол-4-)дитіо]-1*H*-імідазол-5-карботіальдегід (4.3). Вихід 21%, т.топл. >250°C. ІЧ спектр, см⁻¹: 1640, 1710 (C=S). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 7.07-7.33 м (5H, H_{аром}), 7.77 с (1H, H²_{імідазол}), 10.01 с (1H, CHO), [M+1]⁺ 439. Знайдено, %: C 54.71; H 3.18; N 12.21 C₂₀H₁₄N₄S₄. Вирахувано, %: C 54.77; H 3.22; N 12.17.

4-[(4-Хлорофеніл)сульфаніл]-1-феніл-1*H*-імідазол-5-карбальдегід (4.4).

У колбу об'ємом 100мл, наповнену аргоном, вносили 0.4гр (0.01 моль) NaOH, 10 мл води, перемішували до розчинення, додавали 40 мл етанолу і 1,44г (0.01 моль) 4-хлоротіофенолу. До отриманого розчину додавали 0.01 моль альдегіду **2.2 г** і нагрівали при кип'ятінні 2год. Реакційну суміш виливали в 50мл води, осад світло-жовтого кольору відфільтровували і кристалізували з 70% -ного водного етанолу. Вихід 71%, т.топл. 163-164°C. ІЧ спектр, см⁻¹: 1700 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 7.07-7.20 м (9H, H_{аром}), 7.65 с (1H, H²_{імідазол}), 9.88 с (1H, CHO). [M+1]⁺ 315. Знайдено, %: C 61.15; H 3.58; N 8.83 C₁₆H₁₁ClN₂OS. Вирахувано, %: C 61.05; H 3.52; N 8.90.

[(1-Арил-5-форміл-1*H*-імідазол-4-іл) тіо]етанові кислоти (4.5 а-є) (табл. 4.1-4.2). До розчину 1.4 г (0,025 моль) калій гідроксиду в 15 мл етанолу додають 1.1 г (0,012 моль) тіогліколевої кислоти і 0,01 моль відповідного альдегіду **2.2 г-з, і, к.** Реакційну суміш кип'ятили 4 год, розчинник випарювали при зниженому тиску, отриманий залишок розчиняли у 20 мл 1%-вого калій гідроксиду, фільтрували незначний осад, фільтрат підкислювали 10%-ною соляною кислотою до рН 5. Утворений осад відфільтровували, сушили і кристалізували з 50%-ної водної оцтової кислоти.

[(1-Арил-5-форміл-1*H*-імідазол-4-іл)тіо]пропанові кислоти (4.6 а-д) (табл. 4.3-4.4). До розчину 1,4 г (0,025 моль) КОН в 15 мл етанолу додавали 1,3 г (0,012 моль) тіопропанової кислоти та 0,01 моль відповідного альдегіду **2.2 г, є-з, і.** Реакційну суміш кип'ятили 4 год, охолоджували, виливали в 20 мл води, підкислювали розведеною хлоридною кислотою до рН 4-5. Осад, що утворився відфільтровували, промивали водою, сушили і кристалізували з 50%-вої водної оцтової кислоти.

[5-(3-Оксо-1-пропеніл)-1*H*-імідазол-4-іл]тіоетанові кислоти (4.8 а-д) (табл. 4.5-4.6). До суміші 1 ммоль альдегіду **4.5 а,б,є,є** та 1 ммоль кетону **4.7 а-д** в 5 мл етанолу додавали 1 мл 20 %-вого натрій гідроксиду, кип'ятили 0,25 год, виливали у воду і нейтралізували розчин оцтовою кислотою. Осад, що утворився відфільтровували, промивали водою та сушили. Кристалізували з 50%-вого водного розчину оцтової кислоти.

({1-Арил-5-[(4-оксо-2-тіоксо-1,3-тіазолідин-5-іліден)метил]-1*H*-імідазол-4-іл}тіо)етанові кислоти (4.9 а-д) (табл. 4.7-4.8). До розчину 1 ммоль відповідної кислоти **4.5 б-є** в 20 мл етанолу додавали 0,14 г (1 ммоль) 2-тіоксо-1,3-тіазолідин-4-ону, 1 краплю піперидину і кип'ятили 1 год. Осад, що утворився, відфільтровували, промивали водою, сушили і кристалізували із етанолу.

N'-[(1*H*-Імідазол-5-іл)метилен]ізонікотиногідразиди (4.10 а-є) (табл. 4.9-4.10). До розчину 1 ммоль 5-формілімідазолу **4.5 а-є** у 20 мл етанолу додавали 0.15 г (1,1 ммоль) гідразиду ізонікотинової кислоти, 1 краплю оцтової

кислоти і нагрівали при кип'ятінні упродовж 15 хв. До реакційної суміші додавали 20 мл води, утворений осад відфільтровували, висушували і кристалізували з 80 %-вого етанолу.

Тіосемикарбазони [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]етанових кислот (4.11 а-є) (табл. 4.11-4.12). До розчину 1 ммоль альдегіду 4.5 а-є у 5 мл 80 %-вої оцтової кислоти додавали 1 ммоль тіосемикарбазиду, нагрівали до кипіння і охолоджували. Осад, що утворився, відфільтровували, промивали водою та сушили.

[(5-{{(4-Оксо-4,5-дигідро-1,3-тіазол-2-іл)гідразоно}метил}-1-арил-1H-імідазол-4-іл)тіо]етанові кислоти (4.12 а-е) (табл. 4.11-4.12). До розчину 1 ммоль тіосемикарбазону 4.11 а-в, д-є у 20 мл оцтової кислоти додавали 2 ммоль монохлороцтової кислоти і кип'ятили 2 год. Після охолодження до реакційної суміші додавали 10 мл 50%-вого водного розчину натрій ацетату. Осад, що утворився, відфільтровували, промивали водою і сушили.

{{5-{{5-(Карбоксиметил)-4-оксо-4,5-дигідро-1,3-тіазол-2-іл}гідразоно}метил}-1-арил-1H-імідазол-4-іл)тіо}етанові кислоти (4.13 а-г) (табл. 4.11-4.12). До розчину 1 ммоль тіосемикарбазону 4.11 б-д, е в 20 мл діоксану додавали 1,5 ммоль малеїнового ангідриду і кип'ятили 2 год. Осад, що утворився, відфільтровували, промивали водою, сушили та кристалізували із етанолу.

(5-Гідроксиметил-1H-імідазол-4-іл)тіо]етанові кислоти (4.14 а-е) (табл. 4.13-4.14). До розчину 1 ммоль альдегіду 4.5 а, в-є у 5 мл води додавали 1 мл 20 %-вого натрію гідроксиду, потім по частинах 1 ммоль натрій борогідриду. Реакційну суміш витримували 12 год, підкислювали соляною кислотою, утворений осад відфільтровували, промивали водою та сушили.

[(1-(4-Хлорофеніл)-5-{{(3-фторофеніл)іміно}метил}-1H-імідазол-4-іл)тіо]оцтова кислота (4.16 з). До розчину 2 ммоль кислоти 4.5 г у 10 мл етанолу додавали 0,13 г (1,1 ммоль) 3-фтороаніліну, кип'ятили 15 хв. Після охолодження додавали 10 мл води, осад, що утворився, відфільтровували і кристалізували з 50%-вого водного етанолу. Вихід 80%, т.топл. 124-125°C. ІЧ-

спектр, KBr, ν , cm^{-1} : 1655 (C=N), 1705 (C=O), 2510-2850 (O-H). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 3.73 с (2H, CH_2COOH), 7.15-7.46 м (4H_{аром.}), 7.50 д (2H_{аром.}, J 8.0 Гц), 7.56 д (2H_{аром.}, J 8.0 Гц), 7.99 с (1H, H²_{імідазол}). Знайдено, %: С 55.32; Н 3.25; N 10.65. $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{ClFN}_3\text{O}_2\text{S}$. Вирахувано, %: С 55.46; Н 3.36; N 10.78.

{[5-(Алкіл(арил)амінометил)-1-арил-1H-імідазол-4-іл]тіо}оцтові кислоти (4.17 а-и) (табл. 4.15-4.16). До розчину 1 ммоль кислоти **4.5 а-в, д-є** у 10 мл етанолу додавали 1,1 ммоль аміну, кип'ятили 15 хв., охолоджували до кімнатної температури, додавали 0,02 г (0,5 ммоль) натрій борогідриду і нагрівали до кипіння. Реакційну суміш охолоджували, додавали до неї 10 мл води та підкислювали оцтовою кислотою до рН 5. Осад, що випав відфільтровували і кристалізували з 50%-вого водного етанолу.

4-(Бензилсульфаніл)-1-арил-1H-імідазол-5-карбальдегіди (4.18 а-е).

Спосіб а. До розчину 0.56 г (10 ммоль) КОН у 15 мл етанолу додавали 1.24 г (10 ммоль) бензилмеркаптану і 10 ммоль альдегіду **2.2 г, є, з, і, ї, л.** Реакційну суміш кип'ятили 3 год, охолоджували і виливали у 50 мл води. Осад відфільтровували, сушили і кристалізували з 70% -вого водного етанолу.

Спосіб б. До розчину 1.68 г (30 ммоль) КОН у 15 мл етанолу додавали 2.02 г (10 ммоль) бензилтіуронійброміду і 10 ммоль альдегіду **2.2 г, є, з, і, ї, л.** Реакційну суміш кип'ятили 5 год, охолоджували і виливали у 50 мл води. Осад відфільтровували, сушили і кристалізували з 70%-вого водного етанолу.

4-(Бензилсульфаніл)-1-феніл-1H-імідазол-5-карбальдегід (4.18 а).

Вихід 87% (спосіб а), 76 % (спосіб б), т.топл. 157-158°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1676 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 4.43 с (2H, CH_2), 7.24 т (1H_{аром.}, J 7.2 Гц), 7.31 т (2H_{аром.}, J 7.2 Гц), 7.39 д (2H_{аром.}, J 7.2 Гц), 7.48-7.56 м (5H_{аром.}), 8.29 с (1H, H²_{імідазол}), 9.51 с (1H, $\text{CH}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 34.63 (CH_2), 126.77 (C^5), 125.60, 126.96, 128.27, 128.83, 128.93, 129.44, 134.75, 138.02 (C_{Ar}), 142.16 (C^2), 148.32 (C^4), 177.14 ($\text{CH}=\text{O}$). Знайдено, %: С 69.09; Н 4.70; N 9.64. $[M+1]^+$ 295. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OS}$. Вирахувано, %: С 69.36; Н 4.79; N 9.52. M 294.38.

4-(Бензилсульфаніл)-1-(2-бромфеніл)-1H-імідазол-5-карбальдегід (4.18 б). Вихід 85% (спосіб а), 80 % (спосіб б), т.топл. 116-117°C. ІЧ спектр, ν ,

см⁻¹: 1678 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 4.41 с (2H, CH₂), 7.16-7.62 м (8H_{аром.}), 7.83 д (1H_{аром.}, J 8.0 Гц), 8.26 с (1H, H²_{імідазол}), 9.35 с (1H, CH=O). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 35.35 (CH₂), 127.95 (C⁵), 120.77, 126.99, 128.26, 128.65, 128.89, 129.36, 131.40, 133.09, 134.45, 137.78 (C_{Ар}), 143.32 (C²), 147.52 (C⁴), 177.04 (CH=O). Знайдено, %: С 54.88; Н 3.55; N 7.67. [M+1]⁺ 374. C₁₇H₁₃BrN₂OS. Вирахувано, %: С 54.70; Н 3.51; N 7.50. M 373.27.

4-(Бензилсульфаніл)-1-(3-метилфеніл)-1H-імідазол-5-карбальдегід

(4.18 в). Вихід 80% (спосіб а), 73% (спосіб б), т.топл. 107-108°C. ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 1680 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 2.38 с (3H, CH₃), 4.43 с (2H, CH₂), 7.19-7.46 м (9H_{аром.}), 8.21 с (1H, H²_{імідазол}), 9.52 с (1H, CH=O). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 20.73 (CH₃), 34.34 (CH₂), 126.71 (C⁵), 122.51, 125.82, 126.95, 128.26, 128.79, 129.19, 129.56, 134.64, 138.06, 139.28 (C_{Ар}), 142.10 (C²), 148.20 (C⁴), 177.28 (CH=O). Знайдено, %: С 69.88; Н 5.29; N 8.97. [M+1]⁺ 309. C₁₈H₁₆N₂OS. Вирахувано, %: С 70.10; Н 5.23; N 9.08. M 308.41.

4-(Бензилсульфаніл)-1-(4-хлорофеніл)-1H-імідазол-5-карбальдегід

(4.18 г). Вихід 87% (спосіб а), 84; (спосіб б), т.топл. 129-130°C. ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 1676 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 4.24 с (2H, CH₂), 7.24 т (1H_{аром.}, J 7.6 Гц), 7.31 т (2H_{аром.}, J 7.6 Гц), 7.39 д (2H_{аром.}, J 7.6 Гц), 7.59 д (2H_{аром.}, J 8.0 Гц), 7.64 д (2H_{аром.}, J 8.0 Гц), 8.29 с (1H, H²_{імідазол}), 9.51 с (1H, CH=O). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.ч.: 34.63 (CH₂), 126.82 (C⁵), 126.96, 127.45, 128.31, 128.79, 129.25, 133.51, 133.70, 137.93 (C_{Ар}), 142.48 (C²), 148.60 (C⁴), 177.08 (CH=O). Знайдено, %: С 61.89; Н 4.07; N 8.64. [M+1]⁺ 329. C₁₇H₁₃ClN₂OS. Вирахувано, %: С 62.10; Н 3.99; N 8.52. M 328.82.

4-(Бензилсульфаніл)-1-(4-метилфеніл)-1H-імідазол-5-карбальдегід

(4.18 д). Вихід 87% (спосіб а), 78% (спосіб б), т.топл. 96-97°C. ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 1679 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 2.39 с (3H, CH₃), 4.43 с (2H, CH₂), 7.23-7.48 м (9H_{аром.}), 8.21 с (1H, H²_{імідазол}), 9.50 с (1H, CH=O). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 20.46 (CH₃), 34.33 (CH₂), 126.79 (C⁵), 125.40, 126.92, 128.20, 128.80, 129.89, 132.25, 138.06, 142.04 (C_{Ар}), 142.04 (C²), 148.08 (C⁴), 177.43 (CH=O). Знайдено,

%; С 70.28; Н 5.31; N 9.17. $[M+1]^+$ 309. $C_{18}H_{16}N_2OS$. Вирахувано %: С 70.10; Н 5.23; N 9.08. M 308.41.

4-(Бензилсульфаніл)-1-(4-метоксифеніл)-1*H*-імідазол-5-карбальдегід (4.18 е). Вихід 81% (спосіб *a*), 72% (спосіб *b*), т.топл. 118-119°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1679 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 3.82 с (3H, OCH₃), 4.48 с (2H, CH₂), 7.08 д (2H_{аром.}, J 8.4 Гц), 7.24 т (1H_{аром.}, J 7.6 Гц), 7.31 т (2H_{аром.}, J 7.6 Гц), 7.40 д (2H_{аром.}, J 7.6 Гц), 7.48 д (2H_{аром.}, J 8.4 Гц), 8.20 с (1H, H²_{імідазол}), 9.47 с (1H, CH=O). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 34.37 (CH₂), 55.16 (CH₃O), 127.53 (C⁵), 114.62, 127.02, 127.10, 128.34, 128.78, 130.14, 138.07, 159.50 (C_{Ar}), 142.29 (C²), 147.86 (C⁴), 177.31 (CH=O). Знайдено, %: С 66.88; Н 5.09; N 8.53. $[M+1]^+$ 325. $C_{18}H_{16}N_2O_2S$. Вирахувано, %: С 66.65; Н 4.97; N 8.64. M 324.40.

1-Арил-5-форміл-1*H*-імідазол-4-сульфонілхлориди (4.19 а-е). У розчин 10 ммоль бензилсульфанілімідазолу **4.18 а-е** у 20 мл оцтової кислоти впродовж 1 год пропускали помірний ток хлору (контроль за ходом реакції здійснювали методом ТШХ). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 5 год, охолоджували і виливали в 50 мл крижаної води. Органічний шар екстрагували дихлорометаном (3×20мл), сушили над сульфатом натрію, випарювали, промивали 20 мл гексану і сушили в вакуумі.

1-Феніл-5-форміл-1*H*-імідазол-4-сульфонілхлорид (4.19 а). Вихід 77%, т.топл. 128-130°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 7.26-7.35 м (2H_{аром.}), 7.54-7.65 м (3H_{аром.}), 7.82 с (1H, H²_{імідазол}), 10.32 с (1H, CH=O). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 125.62 (C_{Ar}), 128.41 (C⁵), 128.90, 129.39, 134.39, (C_{Ar}), 142.21 (C²), 148.93 (C⁴), 178.38 (CH=O). Знайдено, %: С 44.19; Н 2.70; N 10.24. $[M+1]^+$ 271. $C_{10}H_7ClN_2O_3S$. Вирахувано, %: С 44.37; Н 2.61; N 10.35. M 270.70.

1-(2-Бромофеніл)-5-форміл-1*H*-імідазол-4-сульфонілхлорид (4.19 б). Вихід 75%, т.топл. 129-130°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 7.39 д (1H_{аром.}, J 7.6 Гц), 7.48 т (2H_{аром.}, J 7.6 Гц), 7.74 д (1H_{аром.}, J 7.8 Гц), 7.78 с (1H, H²_{імідазол}), 10.32 с (1H, CH=O). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 121.60 128.04, 128.52 (C_{Ar}), 129.36 (C⁵), 131.92, 133.54, 134.32 (C_{Ar}), 143.33 (C²), 148.28 (C⁴), 178.46 (CH=O). Знайдено,

%, С 34.19; Н 1.65; N 8.14. $[M+1]^+$ 350. $C_{10}H_6BrClN_2O_3S$. Вирахувано, %: С 34.36; Н 1.73; N 8.01. M 349.59.

1-(3-Метилфеніл)-5-форміл-1H-імідазол-4-сульфонілхлорид (4.19 в).

Вихід 74%, т.топл. 95-96°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 2.44 с (3H, CH_3), 7.14 с ($1H_{аром.}$), 7.38-7.43 м ($3H_{аром.}$), 7.81 с (1H, $H^2_{імідазол}$), 10.32 с (1H, $CH=O$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 21.17 (CH_3), 122.77, 126.21 (C_{Ar}), 129.47 (C^5), 131.30, 134.44, 141.41 (C_{Ar}), 140.06 (C^2), 148.89 (C^4), 178.60 ($CH=O$). Знайдено, %: С 46.21; Н 3.25; N 9.74. $[M+1]^+$ 285. $C_{11}H_9ClN_2O_3S$. Вычислено, %: С 46.40; Н 3.19; N 9.84. M 284.72.

5-Форміл-1-(4-хлорфеніл)-1H-імідазол-4-сульфонілхлорид (4.19 г).

Вихід 77%, т.топл. 127-128°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 7.53 д ($2H_{аром.}$, J 7.6 Гц), 7.61 д ($2H_{аром.}$, J 7.6 Гц), 7.85 с (1H, $H^2_{імідазол}$), 10.39 с (1H, $CH=O$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 126.80, 129.35 (C_{Ar}), 131.06 (C^5), 133.19, 136.09 (C_{Ar}), 143.16 (C^2), 147.32 (C^4), 178.65 ($CH=O$). Знайдено, %: С 39.11; Н 2.05; N 9.34. $[M+1]^+$ 306. $C_{10}H_6Cl_2N_2O_3S$. Вирахувано, %: С 39.36; Н 1.98; N 9.18. M 305.14.

1-(4-Метилфеніл)-5-форміл-1H-імідазол-4-сульфонілхлорид (4.19 д).

Вихід 78%, т.топл. 109-110°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 2.46 (3H, CH_3), 7.21 д ($2H_{аром.}$, J 8.0 Гц), 7.35 д ($2H_{аром.}$, J 8.0 Гц), 7.79 с (1H, $H^2_{імідазол}$), 10.32 с (1H, $CH=O$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 24.68 (CH_3), 125.33 (C_{Ar}), 128.93 (C^5), 129.88, 131.82, 140.79 (C_{Ar}), 141.34 (C^2), 148.84 (C^4), 178.32 ($CH=O$). Знайдено, %: С 46.61; Н 3.15; N 9.66. $[M+1]^+$ 285. $C_{11}H_9ClN_2O_3S$. Вирахувано, %: С 46.40; Н 3.19; N 9.84. M 284.72.

1-(4-Метоксифеніл)-5-форміл-1H-імідазол-4-сульфонілхлорид (4.19 е).

Вихід 74%, т.топл. 97-98°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 3.89 (3H, OCH_3), 7.00 д ($2H_{аром.}$, J 7.2 Гц), 7.25 д ($2H_{аром.}$, J 7.2 Гц), 7.78 с (1H, $H^2_{імідазол}$), 10.31 с (1H, $CH=O$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 55.83 (CH_3O), 114.53, 127.08, 127.23 (C_{Ar}), 129.14 (C^5), 141.67 (C^2), 148.81 (C^4), 160.96 (C_{Ar}), 178.91 ($CH=O$). Знайдено, %: С 43.81; Н 2.91; N 9.46. $[M+1]^+$ 301. $C_{11}H_9ClN_2O_4S$. Вирахувано, %: С 43.94; Н 3.02; N 9.32. M 300.72.

1-Арил-5-форміл-1*H*-імідазол-4-сульфонаміди (4.21 а-е). До розчину 2.5 ммоль сульфонілхлориду **4.19 а,б,г,д** у 10 мл сухого ацетонітрилу додавали 2.5 ммоль аміну **4.20 а-г** і 0.25 г (2.5 ммоль) триетиламіну. Реакційну суміш кип'ятили 1 год, охолоджували і виливали в 50 мл води. Осад відфільтровували і кристалізували з 70%-вого водного етанолу.

N,N-Діетил-1-феніл-5-форміл-1*H*-імідазол-4-сульфонамід (4.21 а).

Вихід 88%, т.топл. 113-114°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1686 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 1.15 т (6H, 2CH₃, J 6.6 Гц), 3.39 к (4H, 2CH₂, J 6.6 Гц), 7.52 ш.с (5H_{аром.}), 8.35 с (1H, H²_{імідазол}), 10.20 с (1H, CH=O). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 24.58 (CH₃), 45.38 (CH₂), 125.89, 128.77, 129.14 (C_{Ar}), 130.49 (C⁵), 135.59 (C_{Ar}), 143.05 (C²), 144.33 (C⁴), 179.16 (CH=O). Знайдено, %: С 54.49; Н 5.60; N 13.54. $[M+1]^+$ 308. C₁₄H₁₇N₃O₃S. Вирахувано, %: С 54.71; Н 5.57; N 13.67. M 307.37.

4-(1-Піперидинілсульфоніл)-1-феніл-1*H*-імідазол-5-карбальдегід

(4.21 б). Вихід 89%, т.топл. 152-154°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1688 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 1.55-1.60 м (2H, 2CH₂), 1.62-1.69 м (4H, 2CH₂), 3.34-3.41 м (4H, 2CH₂), 7.29-7.34 м (2H_{аром.}), 7.42-7.50 м (3H_{аром.}), 7.71 с (1H, H²_{імідазол}), 10.36 с (1H, CH=O). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 22.91 (CH₂), 24.77 (CH₂), 46.70 (CH₂), 126.11, 128.91, 129.17 (C_{Ar}), 129.78 (C⁵), 135.45 (C_{Ar}), 143.15 (C²), 145.39 (C⁴), 180.00 (CH=O). Знайдено, %: С 56.19; Н 5.30; N 13.04. $[M+1]^+$ 320. C₁₅H₁₇N₃O₃S. Вирахувано, %: С 56.41; Н 5.37; N 13.16. M 319.39.

4-(4-Морфолінілсульфоніл)-1-феніл-1*H*-імідазол-5-карбальдегід

(4.21 в). Вихід 90%, т.топл. 160-162°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1688 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 3.18-3.21 м (4H, 2CH₂), 3.65-3.70 м (4H, 2 CH₂), 7.54 уш.с (5H_{аром.}), 8.41 с (1H, H²_{імідазол}), 10.13 с (1H, CH=O). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 45.95 (CH₂), 65.41 (CH₂), 126.23, 128.97, 129.30 (C_{Ar}), 130.27 (C⁵), 135.45 (C_{Ar}), 143.38 (C²), 144.18 (C⁴), 179.94 (CH=O). Знайдено, %: С 52.52; Н 4.80; N 12.98. $[M+1]^+$ 322. C₁₄H₁₅N₃O₄S. Вирахувано, %: С 52.33; Н 4.70; N 13.08. M 321.36.

1-(2-Бромфеніл)-4-(1-пірролідинілсульфоніл)-1*H*-імідазол-5-

карбальдегід (4.21 г). Вихід 85%, т.топл. 136-137°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1685 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 1.76-1.80 м (4H, 2CH₂), 3.37-3.43 м (4H, 2CH₂),

7.50-7.86 м (4H_{аром.}), 8.37 с (1H, H²_{імідазол}), 10.16 с (1H, CH=O). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.ч.: 25.13 (CH₂), 48.43 (CH₂), 120.90, 128.41, 128.88 (C_{Аг}), 130.41 (C⁵), 131.72, 132.63, 135.01 (C_{Аг}), 143.06 (C²), 144.80 (C⁴), 180.20 (CH=O). Знайдено, %: С 43.59; Н 3.60; N 11.05. [M+1]⁺ 385. C₁₄H₁₄BrN₃O₃S. Вирахувано, %: С 43.76; Н 3.67; N 10.94. M 384.25.

4-(1-Піперидинілсульфоніл)-1-(4-хлорфеніл)-1H-імідазол-5-карбальдегід (4.21 д). Вихід 89%, т.топл. 154-156°C. ІЧ спектр, ν, см⁻¹: 1686 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.46-1.60 м (6H, 3CH₂), 3.21-3.27 м (4H, 2CH₂), 7.59 уш.с (4H_{аром.}), 8.35 с (1H, H²_{імідазол}), 10.13 с (1H, CH=O). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.ч.: 22.89 (CH₂), 24.74 (CH₂), 46.64 (CH₂), 127.88, 128.66 (C_{Аг}), 129.76 (C⁵), 133.87, 134.33 (C_{Аг}), 143.02 (C²), 145.39 (C⁴), 180.37 (CH=O). Знайдено, %: С 51.19; Н 4.50; N 12.01. [M+1]⁺ 354. C₁₅H₁₆ClN₃O₃S. Вирахувано, %: С 50.92; Н 4.56; N 11.88. M 353.83.

1-(4-Метилфеніл)-4-(1-піролідинілсульфоніл)-1H-імідазол-5-карбальдегід (4.21 е). Вихід 85%, т.топл. 139-140°C. ІЧ спектр, ν, см⁻¹ 1684 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.78-1.82 м (4H, 2CH₂), 2.39 (3H, CH₃), 3.40-3.44 м (4H, 2CH₂), 7.31 д (2H_{аром.}, J 8.0 Гц), 7.39 д (2H_{аром.}, J 8.0 Гц), 8.31 с (1H, H²_{імідазол}), 10.16 с (1H, CH=O). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.ч.: 20.42 (CH₃), 25.12 (CH₂), 48.36 (CH₂), 125.81, 129.22 (C_{Аг}), 130.08 (C⁵), 132.98, 138.88 (C_{Аг}), 143.19 (C²), 145.69 (C⁴), 180.13 (CH=O). Знайдено, %: С 56.59; Н 5.38; N 12.99. [M+1]⁺ 320. C₁₅H₁₇N₃O₃S. Вирахувано, %: С 56.41; Н 5.37; N 13.16. M 319.39.

5-[(Алкіл(арил)іміно)метил]-4-арил-1H-імідазол-4-сульфонаміди (4.23 а-в). До розчину 2.5 ммоль сульфонілхлориду **4.19 а**, д у 10 мл сухого ацетонітрилу додавали 5 ммоль аміну **4.22 а-в** і 0.5 г (5 ммоль) триетиламіну. Реакційну суміш кип'ятили 1 год, охолоджували і виливали в 50 мл води. Осад відфільтровували, сушили і кристалізували з 70% -вого водного етанолу.

N-Метил-5-[(метиліміно)метил]-1-(4-метилфеніл)-1H-імідазол-4-сульфонамід (4.23 а). Вихід 75%, т.топл. 125-126°C. ІЧ спектр, ν, см⁻¹: 1661 (C=N), 3326 (N-H). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.ч.: 2.42 с (3H, CH₃), 2.68 с (3H, CH₃), 3.37 с (3H, CH₃), 7.19 д (2H_{аром.}, J 7.6 Гц), 7.30 д (2H_{аром.}, J 7.6 Гц), 7.62 с (1H,

$H^2_{\text{імідазол}}$), 8.24 с (1H, CH=N), 10.27 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 20.94 (CH₃), 29.34 (CH₃), 49.06 (CH₃), 125.76 (C_{Ar}), 128.54 (C⁵), 130.19, 132.36, 137.28, 140.07 (C_{Ar}), 138.73 (C²), 140.42 (C⁴), 150.34 (CH=N). Знайдено, %: С 53.19; Н 5.58; N 19.30. $[M+1]^+$ 293. C₁₃H₁₆N₄O₂S. Вирахувано, %: С 53.41; Н 5.52; N 19.16. *M* 292.36.

N-Бензил-5-[(бензиліміно)метил]-1-феніл-1*H*-імідазол-4-сульфонамід (4.23 б). Вихід 72%, т.топл. 151-152°C. ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 1659 (C=N), 3325 (N-H). Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 4.22 с (2H, CH₂), 4.56 с (2H, CH₂), 6.91-6.95 м (2H_{аром.}), 7.19-7.58 м (13H_{аром.}), 8.15 с (1H, $H^2_{\text{імідазол}}$), 8.71 с (1H, CH=N), 10.18 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 50.48 (CH₂), 52.32 (CH₂), 124.73, 125.01, 126.17, 127.46, 128.91, 129.07, 129.86, 129.82 (C_{Ar}), 131.44 (C⁵), 134.10, 135.31, 136.54, 137.08 (C_{Ar}), 139.13 (C²), 142.53 (C⁴), 147.29 (CH=N). Знайдено, %: С 67.19; Н 5.25; N 13.12. $[M+1]^+$ 431. C₂₄H₂₂N₄O₂S. Вирахувано, %: С 66.96; Н 5.14; N 13.01. *M* 430.53.

N-(4-Метилфеніл)-5-[(4-метилфеніліміно)метил]-1-феніл-1*H*-імідазол-4-сульфонамід (4.23 в). Вихід 79%, т.топл. 210-212°C. ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 1654 (C=N), 3331 (N-H). Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 2.18 с (3H, CH₃), 2.27 с (3H, CH₃), 6.71 д (2H_{аром.}, *J* 7.2 Гц), 7.02 ш.с (4H_{аром.}), 7.15 д (2H_{аром.}, *J* 7.2 Гц), 7.39-7.49 м (5H_{аром.}), 8.17 с (1H, $H^2_{\text{імідазол}}$), 8.63 с (1H, CH=N), 10.33 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 20.99 (CH₃), 21.21 (CH₃), 121.03, 123.01, 124.14, 125.20, 126.68, 129.61, 129.80, 129.86, 129.98 (C_{Ar}), 130.12 (C⁵), 134.10, 135.57, 137.66 (C_{Ar}), 139.56 (C²), 145.24 (CH=N), 141.11 (C⁴). Знайдено, %: С 67.19; Н 5.08; N 12.90. $[M+1]^+$ 431. C₂₄H₂₂N₄O₂S. Вирахувано, %: С 66.96; Н 5.15; N 13.01. *M* 430.53.

1-Арил-5-форміл-1*H*-імідазол-4-сульфонілазиди (4.25 а, б). До розчину 5 ммоль сульфонілхлориду **4.19 а**, д у 10 мл ДМФА додавали 0.99 г (15 ммоль) натрій азиду і перемішували при кімнатній температурі 4 год. Реакційну масу виливали у 50 мл води, утворений осад відфільтровували, сушили і кристалізували з 70% -вого водного етанолу.

5-Форміл-1-феніл-1*H*-імідазол-4-сульфонілазид (4.25 а). Вихід 76%, т.топл. 95-97°C. ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 1688 (C=O), 2149 (N₃). Спектр ЯМР 1H , δ ,

м.ч.: 7.57 с ($5H_{\text{аром.}}$), 8.51 с ($1H$, $H^2_{\text{імідазол}}$), 10.04 с ($1H$, $CH=O$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 126.17, 128.99, 128.48 (C_{Ar}), 129.86 (C^5), 134.88 (C_{Ar}), 143.01 (C^2), 143.89 (C^4), 179.08 ($CH=O$). Знайдено, %: С 43.49; Н 2.65; N 25.42. $[M+1]^+$ 278. $C_{10}H_7N_5O_3S$. Вирахувано, %: С 43.32; Н 2.54; N 25.26. M 277.26.

1-(4-Метилфеніл)-5-форміл-1H-імідазол-4-сульфонілазид (4.25 б).

Вихід 80%, т.топл. 80-81°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1684 ($C=O$), 2149 (N_3). Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 2.41 с ($3H$, CH_3), 7.35 д ($2H_{\text{аром.}}$, J 8.0 Гц), 7.45 д ($2H_{\text{аром.}}$, J 8.0 Гц), 8.46 с ($1H$, $H^2_{\text{імідазол}}$), 10.02 с ($1H$, $CH=O$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 20.79 (CH_3), 126.14, 129.40 (C_{Ar}), 129.82 (C^5), 132.31, 139.41 (C_{Ar}), 143.29 (C^2), 143.77 (C^4), 178.69 ($CH=O$). Знайдено, %: С 38.69; Н 2.05; N 22.62. $[M+1]^+$ 312. $C_{10}H_6N_5O_3S$. Вирахувано, %: С 38.53; Н 1.94; N 22.47. M 311.71.

1-Арил-5-форміл-1H-імідазол-4-сульфонаміди (4.24 а, б). До розчину 2.5 ммоль сульфонилазиду **4.25 а, б** у 10 мл етанолу при перемішуванні і охолодженні до 0-5°C додавали 2 мл 30%-ного етанольного розчину калій гідрогенсульфіду впродовж 0.5 год і додатково перемішували при кімнатній температурі 1 год. Реакційну суміш виливали у 20 мл води, осад, що утворився, відфільтровували, сушили і кристалізували з 80%-ного водного етанолу.

1-Феніл-1H-імідазол-4-сульфонамід (4.24 а). Вихід 69%, т.топл. 128-130°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1690 ($C=O$), 3298 (NH_2). Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 7.48-7.56 м ($4H_{\text{аром.}}$), , 7.84 уш.с ($2H$, NH_2), 8.21 с ($1H$, $H^2_{\text{імідазол}}$), 10.17 с ($1H$, $CH=O$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 125.38, (C_{Ar}), 127.32 (C^5), 129.12, 129.76, 135.16 (C_{Ar}), 141.87 (C^2), 152.036 (C^4), 179.64 ($CH=O$). Знайдено, %: С 47.69; Н 3.55; N 16.62. $[M+1]^+$ 252. $C_{10}H_9N_3O_3S$. Знайдено, %: С 47.80; Н 3.61; N 16.72. M 251.27.

1-(4-Метилфеніл)-1H-імідазол-4-сульфонамід (4.24 б). Вихід 75%, т.топл. 140-142°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1687 ($C=O$), 33015 (NH_2). Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.38 с ($3H$, CH_3), 7.30 д ($2H_{\text{аром.}}$, J 7.6 Гц), 7.34 д ($2H_{\text{аром.}}$, J 7.6 Гц), 7.79 уш. с ($2H$, NH_2), 8.25 с ($1H$, $H^2_{\text{імідазол}}$), 10.22 с ($1H$, $CH=O$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 20.32 (CH_3), 125.55, (C_{Ar}), 127.19 (C^5), 129.31, 132.96, 138.78 (C_{Ar}), 142.32 (C^2), 151.46 (C^4), 180.11 ($CH=O$). Знайдено, %: С 50.02; Н 4.29; N 16.02. $[M+1]^+$ 266. $C_{11}H_{11}N_3O_3S$. Вирахувано, %: С 49.80; Н 4.18; N 15.84. M 265.29.

1-Арил-5-форміл-1*H*-імідазол-4-сульфонати (4.27 а-д). До розчину 2.5 ммоль сульфонілхлориду (4.19 а, б, г, д) у 10 мл сухого ацетонітрилу додавали 2.5 ммоль фенолу (4.26 а-г) та 0.25 г (2.5 ммоль) триетиламіну. Реакційну суміш кип'ятили 1 год, охолоджували і виливали у 50 мл води. Осад відфільтровували, сушили і кристалізували з 70% -вого водного етанолу.

4-Метилфеніл-1-феніл-5-форміл-1*H*-імідазол-4-сульфонат (4.27 а).

Вихід 77%, т.топл. 100-102°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1681 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 2.29 с (3H, CH₃), 7.08 д (2H_{аром.}, J 8.4 Гц), 7.23 д (2H_{аром.}, J 8.4 Гц), 7.50-7.55 м (5H_{аром.}), 8.50 с (1H, H²_{імідазол}), 9.80 с (1H, CH=O). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 22.88 (CH₃), 121.78, 125.89, 128.92, 129.42 (C_{Ar}), 131.30 (C⁵), 134.96, 137.38, 140.79 (C_{Ar}), 143.38 (C²), 146.79 (C⁴), 178.84 (CH=O). Знайдено, %: С 59.89; Н 4.05; N 8.04. $[M+1]^+$ 343. C₁₇H₁₄N₂O₄S. Вираховано, %: С 59.64; Н 4.12; N 8.18. M 342.38.

4-Феніл-1-(4-метилфеніл)-5-форміл-1*H*-імідазол-4-сульфонат (4.27 б).

Вихід 75%, т.топл. 85-86°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1681 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 2.39 с (3H, CH₃), 7.21 д (2H_{аром.}, J 8.04 Гц), 7.31-7.54 м (7H_{аром.}), 8.43 с (1H, H²_{імідазол}), 9.81 с (1H, CH=O). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 20.73 (CH₃), 121.98, 125.65, 127.72, 129.10, 129.93 (C_{Ar}), 131.01 (C⁵), 132.43, 139.28, 140.55 (C_{Ar}), 143.27 (C²), 148.93 (C⁴), 178.62 (CH=O). Знайдено, %: С 59.41; Н 4.17; N 8.33. $[M+1]^+$ 343. C₁₇H₁₄N₂O₄S. Вираховано, %: С 59.64; Н 4.12; N 8.18. M 342.38.

4-Формілфеніл-1-(2-бромофеніл)-5-форміл-1*H*-імідазол-4-сульфонат

(4.27 в). Вихід 82%, т.топл. 142-144°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1683 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 7.43 д (2H_{аром.}, J 7.4 Гц), 7.50-7.61 м (2H_{аром.}), 7.66 д (1H_{аром.}, J 7.6 Гц), 7.83 д (1H_{аром.}, J 8.0 Гц), 7.99 д (2H_{аром.}, J 7.0 Гц), 8.57 с (1H, H²_{імідазол}), 9.80 с (1H, CH=O), 10.00 с (1H, CH=O). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 120.52, 123.00, 128.98, 129.04 130.86 (C_{Ar}), 131.73 (C⁵), 131.98, 132.84, 134.40, 135.31 (C_{Ar}), 139.70 (C⁴), 144.13 (C²), 159.68 (C_{Ar}), 178.38 (CH=O), 191.76 (CH=O). Знайдено, %: С 47.09; Н 2.45; N 18.24. $[M+1]^+$ 436. C₁₇H₁₁BrN₂O₅S. Вираховано, %: С 46.91; Н 2.55; N 18.36. M 435.26.

4-Формілфеніл 5-форміл-1-(4-хлорфеніл)-1*H*-імідазол-4-сульфонат (4.27 г). Вихід 82%, т.топл. 121-122°C. ІК спектр, ν , cm^{-1} : 1680, 1696 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 7.49 д (2 $\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8.0 Гц), 7.62 с (4 $\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.99 д (2 $\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8.0 Гц), 8.53 с (1 H , $\text{H}^2_{\text{імідазол}}$), 9.89 с (1 H , CH=O), 10.01 с (1 H , CH=O). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 122.89, 123.81, 128.13 (C_{Ar}), 131.41 (C^5), 131.52, 133.87, 134.33, 135.18 (C_{Ar}), 140.47 (C^4), 143.54 (C^2), 152.91 (C_{Ar}), 178.73 (CH=O), 191.94 (CH=O). Знайдено, %: С 52.19; Н 2.90; N 7.29. $[\text{M}+1]^+$ 391. $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$. Вирахувано, %: С 52.25; Н 2.84; N 7.17. M 390.80.

2-Метокси-5-формілфеніл 1-(4-метилфеніл)-5-форміл-1*H*-імідазол-4-сульфонат (4.27 д). Вихід 82%, т.топл. 136-137°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1679, 1697 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 2.37 с (3 H , CH_3), 3.74 с (3 H , OCH_3), 7.34 д (2 $\text{H}_{\text{аром.}}$, J 7.6 Гц), 7.41 д (2 $\text{H}_{\text{аром.}}$, J 7.6 Гц), 7.53-7.64 м (3 $\text{H}_{\text{аром.}}$), 8.43 с (1 H , $\text{H}^2_{\text{імідазол}}$), 9.86 с (1 H , CH=O), 9.98 с (1 H , CH=O). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 20.30 (CH_3), 55.90 (CH_3O), 112.49, 123.25, 124.65, 125.78, 129.51 (C_{Ar}), 132.49 (C^5), 136.18, 139.33, 141.18 (C_{Ar}), 141.64 (C^4), 143.14 (C^2), 152.01 (C_{Ar}), 178.48 (CH=O), 191.70 (CH=O). Знайдено, %: С 56.79; Н 3.92; N 7.12. $[\text{M}+1]^+$ 401. $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{S}$. Вирахувано, %: С 56.99; Н 4.03; N 7.00. M 400.41.

1-Арил-5-форміл-1*H*-імідазол-4-сульфофосфокислоти (4.29 а-г) (загальна методика). 5 Ммоль сульфонілхлориду (4.19 а, б, г, д) у 10 мл сухого метанолу або етанолу кип'ятили 1 год. Розчинник видаляли у вакуумі, сухий залишок кристалізували з 70% -вого водного етанолу.

1-Феніл-5-форміл-1*H*-імідазол-4-сульфофосфокислота (4.29 а). Вихід 78%, т.топл. >250°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1693 (C=O), 2578-2760 (ОН). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 7.50-7.58 м (5 $\text{H}_{\text{аром.}}$), 9.11 с (1 H , $\text{H}^2_{\text{імідазол}}$), 10.30 с (1 H , CH=O). Протон групи SO_2OH знаходиться в обміні з молекулами води дейтеророзчинника. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 125.29, 126.38, 128.79, 129.57 (C_{Ar}), 134.91 (C^5), 139.75 (C^2), 149.17 (C^4), 180.56 (CH=O). Знайдено, %: С 47.49; Н 3.10; N 11.24. $[\text{M}+1]^+$ 253. $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Вирахувано, %: С 47.62; Н 3.20; N 11.11. M 252.25.

1-(2-Бромфеніл)-5-форміл-1*H*-імідазол-4-сульфофосфокислота (4.29 б). Вихід 75%, т.топл. >250°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1695 (CH=O), 2566-2775 (ОН).

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 7.46-7.54 м ($2\text{H}_{\text{аром.}}$), 7.66 д ($1\text{H}_{\text{аром.}}$, J 7.2 Гц), 7.82 д ($1\text{H}_{\text{аром.}}$, J 7.2 Гц), 8.45 с (1H , $\text{H}^2_{\text{імідазол}}$), 10.31 с (1H , $\text{CH}=\text{O}$). Протон групи SO_2OH знаходиться в обміні с молекулами води дейтеророзчинника. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 120.65 125.79, 128.69, 129.04, 131.71, 132.78 (C_{Ar}), 134.81 (C^5), 140.37 (C^2), 151.11 (C^4), 180.77 ($\text{CH}=\text{O}$). Знайдено, %: С 36.09; Н 2.07; N 8.34. $[\text{M}+1]^+$ 332. $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{BrN}_2\text{O}_4\text{S}$. Вирахувано, %: С 36.27; Н 2.13; N 8.46. M 331.15.

5-Форміл-1-(4-хлорофеніл)-1H-імідазол-4-сульфо кислота (4.29 в).

Вихід 80%, т.топл. $>250^\circ\text{C}$. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1694 ($\text{CH}=\text{O}$), 2566-2775 (OH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 7.60 с ($4\text{H}_{\text{аром.}}$), 8.97 с (1H , $\text{H}^2_{\text{імідазол}}$), 10.31 с (1H , $\text{CH}=\text{O}$). Протон групи SO_2OH знаходиться в обміні с молекулами води дейтеророзчинника. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 125.40, 128.04, 129.23, 133.96 (C_{Ar}), 134.45 (C^5), 140.10 (C^2), 150.00 (C^4), 180.85 ($\text{CH}=\text{O}$). Знайдено, %: С 42.11; Н 2.35; N 9.89. $[\text{M}+1]^+$ 287. $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$. Вирахувано, %: С 41.90; Н 2.46; N 9.77. M 286.70.

1-(4-Метилфеніл)-5-форміл-1H-імідазол-4-сульфо кислота (4.29 г).

Вихід 80%, т.топл. $>250^\circ\text{C}$. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1691 ($\text{CH}=\text{O}$), 2575-2750 (OH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 2.34 (3H, CH_3), 7.32 д ($2\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8.0 Гц), 7.44 д ($2\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8.0 Гц), 9.12 с (1H , $\text{H}^2_{\text{імідазол}}$), 10.30 с (1H , $\text{CH}=\text{O}$). Протон групи SO_2OH знаходиться в обміні с молекулами води дейтеророзчинника. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 20.54 (CH_3), 125.34, 125.89, 129.40 (C_{Ar}), 132.44 (C^5), 139.69 (C_{Ar}), 140.08 (C^2), 149.02 (C^4), 180.27 ($\text{CH}=\text{O}$). Знайдено, %: С 49.81; Н 3.85; N 10.66. $[\text{M}+1]^+$ 267. $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Вирахувано, %: С 49.62; Н 3.79; N 10.52. M 266.28.

2,5-Дигідроімідазо[4,5-*e*][1,2,3]тіадіазин-1,1-діоксиди (4.31 а-є) та 1-(4-метилфеніл)-5-[(2-фенілгідразіноїліден)метил]-1H-імідазол-4-сульфонова кислота (4.32). До розчину 5 ммоль сульфонілхлориду **4.19 а**, г, д у 10 мл етанолу при перемішуванні і охолодженні ($0-5^\circ\text{C}$) додавали 0.53 г (10 ммоль) 60%-вого розчину гідразин-гідрату (для сполук **4.31 а, б**) або 10 ммоль відповідного гідразину **4.30 в-д** (для сполук **4.31 в-є**). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 1 год, потім виливали в 10 мл води,

осад, що утворився, відфільтровували, сушили і кристалізували з 70%-вого водного етанолу.

5-Феніл-2,5-дигідроімідазо[4,5-*e*][1,2,3]тіадіазин 1,1-діоксид (4.31 а). Вихід 89%, т.топл. 136-137°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1692 (C=N), 3245 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 7.63-7.70 м ($5\text{H}_{\text{аром.}}$), 8.04 с (1H, H^4), 8.58 с (1H, H^6), 12.64 ш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 125.31 (C_{Ar}), 126.81 (C^{4a}), 127.03 (C^4), 128.72, 130.33, 134.96 (C_{Ar}), 135.37 (C^{7a}), 141.64 (C^6). Знайдено, %: С 48.52; Н 3.18; N 22.43. $[M+1]^+$ 249. $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Вираховано, %: С 48.38; Н 3.25; N 22.57. M 248.26.

5-(4-Хлорофеніл)-2,5-дигідроімідазо[4,5-*e*][1,2,3]тіадіазин-1,1-діоксид (4.31 б). Вихід 90%, т.топл. 143-144°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1691 (C=N), 3244 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 7.69 д ($2\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8.8 Гц), 7.77 ($2\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8.8 Гц), 8.00 с (1H, H^4), 8.56 с (1H, H^6), 12.63 ш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 126.26 (C^{4a}), 126.80 (C_{Ar}), 127.79 (C^4), 129.86, 132.77, 134.14 (C_{Ar}), 136.88 (C^{7a}), 141.25 (C^6). Знайдено, %: С 42.62; Н 2.42; N 19.73. $[M+1]^+$ 283. $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$. Вираховано, %: С 42.49; Н 2.50; N 19.82. M 282.71.

2-Метил-5-феніл-2,5-дигідроімідазо[4,5-*e*][1,2,3]тіадіазин 1,1-діоксид (4.31 в). Вихід 86%, т.топл. 150-152°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1692 (C=N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 3.54 с (3H, CH_3), 7.59-7.72 м ($5\text{H}_{\text{аром.}}$), 8.01 с (1H, H^4), 8.62 с (1H, H^6). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 34.60 (CH_3), 125.12 (C_{Ar}), 126.57 (C^{4a}), 126.72 (C^4), 129.34, 130.21, 135.46 (C_{Ar}), 135.46 (C^{7a}), 141.90 (C^6). Знайдено, %: С 50.22; Н 4.68; N 21.33. $[M+1]^+$ 265. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$. Вираховано, %: С 49.99; Н 4.58; N 21.20. M 264.31.

2-Метил-5-(4-хлорофеніл)-2,5-дигідроімідазо[4,5-*e*][1,2,3]-тіадіазин 1,1-діоксид (4.31 г). Вихід 85%, т.топл. 165-167°C. ІЧ спектр, ν , cm^{-1} : 1693 (C=N). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 3.54 с (3H, CH_3), 7.77 д ($2\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8.4 Гц), 7.75 д ($2\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8.4 Гц), 8.02 с (1H, H^4), 8.70 с (1H, H^6). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 34.50 (CH_3), 126.88 (C^{4a}), 126.95 (C^4), 127.08, 129.85, 132.59, 134.19 (C_{Ar}), 135.43 (C^{7a}), 141.81

(C⁶). Знайдено, %: С 43.97; Н 3.68; N 18.63. $[M+1]^+$ 299. C₁₁H₁₁ClN₄O₂S. Врахувано, %: С 44.22; Н 3.71; N 18.75. *M* 298.75.

2-Метил-5-(4-метилфеніл)-2,5-дигідроімідазо[4,5-*e*][1,2,3]-тіадіазин-1,1-діоксид (4.31 д). Вихід 85%, т.топл. 145-147°C. ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 1697 (C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 2.41 с (3H, CH₃), 3.54 с (3H, CH₃), 7.43 д (2H_{аром.}, *J* 8.0 Гц), 7.57 д (2H_{аром.}, *J* 8.0 Гц), 7.97 с (1H, H⁴), 8.56 с (1H, H⁶). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 20.38 с (CH₃), 34.77 с (CH₃), 124.76 (C_{Ar}), 126.65 (C^{4a}), 126.85 (C⁴), 130.45, 131.26 (C_{Ar}), 135.40 (C^{7a}), 139.40 (C_{Ar}), 141.95 (C⁶). Знайдено, %: С 51.89; Н 4.98; N 19.98. $[M+1]^+$ 279. C₁₂H₁₄N₄O₂S. Врахувано, %: С 51.78; Н 5.07; N 20.13. *M* 278.33.

2-Ізобутил-5-феніл-2,5-дигідроімідазо[4,5-*e*][1,2,3]тіадіазин 1,1-діоксид (4.31 е). Вихід 85%, т.топл. 158-160°C. ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 1695 (C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 0.92 д (6H, 2CH₃, *J* 6.4 Гц), 2.07-2.14 м (1H, CH), 3.69 д (2H, CH₂, *J* 6.6 Гц), 7.25-7.72 м (5H_{аром.}), 8.03 с (1H, H⁴), 8.62 с (1H, H⁶). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.ч.: 19.59 (2CH₃), 27.15 (CH), 54.28 (CH₂), 124.76 (C_{Ar}), 126.33 (C^{4a}), 126.50 (C⁴), 129.37, 129.91, 133.74 (C_{Ar}), 135.50 (C^{7a}), 141.76 (C⁶). Знайдено, %: С 55.09; Н 6.02; N 18.40. $[M+1]^+$ 307. C₁₄H₁₈N₄O₂S. Врахувано, %: С 54.88; Н 5.92; N 18.29. *M* 306.39.

2-Ізобутил-5-(4-хлорфеніл)-2,5-дигідроімідазо[4,5-*e*][1,2,3]-тіадіазин-1,1-діоксид (4.31 є). Вихід 87%, т.топл. 160-162°C. ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 1695 (C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 0.91 д (6H, 2CH₃, *J* 6.4 Гц), 2.08-2.13 м (1H, CH), 3.66 д (2H, CH₂, *J* 6.6 Гц), 7.70 д (2H_{аром.}, *J* 8.6 Гц), 7.76 д (2H_{аром.}, *J* 8.6 Гц), 8.03 с (1H, H⁴), 8.59 с (1H, H⁶). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.ч.: 19.52 (2CH₃), 27.13 (CH), 54.27 (CH₂), 124.67 (C_{Ar}), 126.42 (C^{4a}), 126.48 (C⁴), 126.74, 129.81, 132.61 (C_{Ar}), 135.45 (C^{7a}), 141.760 (C⁶). Знайдено, %: С 49.50; Н 4.91; N 16.60. $[M+1]^+$ 341. C₁₄H₁₇ClN₄O₂S. Врахувано, %: С 49.34; Н 5.03; N 16.44. *M* 340.83.

1-(4-Метилфеніл)-5-[(2-фенілгідразиноліден)метил]-1*H*-імідазол-4-сульфонова кислота (4.32). Вихід 75%, т.топл. >250°C. ІЧ спектр, ν , см⁻¹: 1631(C=N), 3264 (N-H), 3421-3556 (O-H). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 2.38 (3H, CH₃), 6.19 д (2H_{аром.}, *J* 8.8 Гц), 6.60 т (1H_{аром.}, *J* 7.8 Гц), 6.98 т (2H_{аром.}, *J* 8.8 Гц),

7.42 д ($2H_{\text{аром.}}$, J 7.8 Гц), 7.47 д ($2H_{\text{аром.}}$, J 7.8 Гц), 8.25 с (1H, H^2), 9.14 с (1H, $CH=N$), 10.67 с (1H, NH). Протон групи OH знаходиться в обміні з молекулами води дейтеророзчинника. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.ч.: 19.44 (CH_3), 122.08, 123.42, 124.21, 125.72, 126.15, 129.48, 129.64, 138.15 (C_{Ar}), 132.31 (C^5), 139.83 (C^2), 142.17 (C^4), 146.20 ($C=N$). Знайдено, %: С 57.09; Н 4.97; N 15.74. $[M+1]^+$ 359. $C_{17}H_{18}N_4O_3S$. Вирахувано, %: С 56.97; Н 5.06; N 15.63. M 358.42.

6.4. Експериментальна частина до розділу 5

Методика визначення протимікробної активності сполук 3.44 а-є та тіосемикарбазонів 3.46 а-і. Протимікробну активність гідразонів 3.44 а-є та тіосемикарбазонів 3.46 а-і 5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів вивчали за допомогою мікрометоду з використанням одноразових полістиролових планшетів і мікротитраторів Такачі. Кожен дослід повторювали тричі. У 96-лункові планшети вносили по 0.05 мл 4-годинної культури мікроорганізмів (1 мл середовища містив 106 КУО/мл). Платиновим кошиком об'ємом 0,05 мл набирали матричний розчин досліджуваної речовини, концентрація якої дорівнювала 1000 мкг/мл і вносили в першу лунку. У інші лунки першого ряду так само вносили наступні дослідні речовини. Послідовно повертаючи кошики, отримували розведення у всіх лунках від 500 мкг/мл до 0,245 мкг/мл. Аналогічно проводили експеримент на інших планшетах з наступними тестовими культурами мікроорганізмів. Після цього планшети поміщали у вологу камеру в термостат при температурі 37 °С та інкубували 24 год.

Методика визначення протимікробної активності сполук 3.73 а, б, ж-к, н. Протимікробну активність вказаних сполук 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 [506].

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» [507] 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) у суміші етанол/ДМСО/вода 1:1:2. В контрольні лунки вносили чистий розчинник. Результати дослідів вираховували після інкубації посівів у термостаті впродовж доби. З метою оцінки антибактеріальної активності речовин визначали діаметри зон затримки росту мікроорганізмів. Одержували цифрові зображення посівів на чашках, оброблення яких здійснювали за допомогою комп'ютерної програми UTHSCSA ImageTool 2.0 (The University of Texas Health Science Center in San Antonio, ©1995-1996) [508]. 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.

Методика визначення протимікробної активності сполук 3.54 з, і, й, 3.62 а, е, ж-і, 3.80 а, в, г, е-ж, 3.81 а-е. Протимікробну активність вказаних сполук визначали мікрометодом дворазових серійних розведень в одноразових полістиролових 96-лункових планшетах із використанням 8-канального титратора [509, 510]. Як тест-культури мікроорганізмів використовували клінічні штами бактерів *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 бульйоні 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 грибкових клітин у бульйоні Сабуро до кінцевої кількості 10^5 КУО/мл. Концентрацію доводили відповідно до 0.5 стандарту McFarlang за візуальним контролем.

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 бактериостатичну концентрацію (МБСК) і мінімальну фунгістатичну концентрацію (МФСК) оцінювали за найменшим розведенням сполуки, за наявності якої відбувалось пригнічення росту тест-культури мікроорганізму.

Методика визначення протимікробної активності сполук 4.11 в, г, е, є, 4.12 а-е, 4.13 б-г. Первинний мікробіологічний скринінг і вивчення антибактеріальної та протигрибкової активності вказаних сполук проводили згідно методичних рекомендацій по вивченню активності протимікробних лікарських засобів [511], визначали мінімальні бактериостатичну (МБСК), бактерицидну (МБЦК), фунгістатичну (МФСК) та фунгіцидну (МФЦК) концентрації сполук по відношенню до еталонних штамів *Staphylococcus aureus* 209, *Escherichia coli* ATCC-25922, *Candida albicans* ATCC-885-653.

Для дослідження антимікробної активності сполук готували вихідні розчини в концентраціях 2000 мкг/мл. Тест-культурами служили музейні штами грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів. Живильними середовищами для культур стафілокока та кишкової палички служив 1 %-вий м'ясо-пептонний бульйон, а для культури дріжджеподібних грибів (*Candida albicans*) – 1 %-ве рідке середовище Сабуро. Для визначення бактерицидних та

фунгіцидних концентрацій сполук використовували тверді живильні середовища – МПА та тверде середовище Сабуро.

Мінімальну бактеріостатичну 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.

Методика визначення антимікробної активності сполук 4.14 б-е. Антибактеріальну та протигрибкову активність [(5-гідроксиметил-1*H*-імідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот визначали модифікованим мікрометодом двократних серійних розведень в одноразових полістиролових 96-луночних планшетах з використанням 8-ми каналного титратора. Як тест-культури мікроорганізмів використовували клінічні штами бактерій та грибів, а саме *Staphylococcus aureus* та *Aspergillus niger*, які часто спричиняють інвазивні процеси в організмі людини. Чисту культуру *Staphylococcus aureus* інкубували 24 год. у МПБ при 37 ± 1 °C (pH=7,4 \pm 0,2), отримували суспензію бактеріальних клітин до кінцевої кількості 10^5 КУО/мл. Виділену чисту культуру *Aspergillus niger* культивували на живильному агарі Сабуро при 30 ± 1 °C (pH=5.5-5.7) до 7 діб, отримували суспензію грибових клітин у бульйоні Сабуро до кінцевої кількості 10^5 КУО/мл. Концентрація доводилася у відповідності до 0.5 стандарта McFarland за візуальним контролем [509]. З досліджуваних сполук готували двократні серійні розведення (від 500 мкг/мл до 7.8 мкг/мл). Визначення мінімальної інгібуючої концентрації досліджуваних сполук стосовно *Staphylococcus aureus* оцінювали після 24 год інкубації, а стосовно *Aspergillus niger* – 48-72 год інкубації. Мінімальну бактеріостатичну концентрацію (МБсК) і мінімальну фунгістатичну концентрацію (МФсК) оцінювали за найменшими розведеннями досліджуваної сполуки, за наявності якої відбувалось пригнічення росту тест-культури мікроорганізму.

Методика визначення протитуберкульозної активності сполук 3.45 а-і, 3.46 а-і, 3.42 а, г, е та 4.10 а-с. Для визначення протитуберкульозної активності зазначених сполук використовували хімічно чисті субстанції препаратів, які розводили диметилсульфоксидом та 96%-вим етиловим спиртом. Як живильне середовище використовували середовище Левенштейна-Єнсена.

Готували гомогенну бактеріальну суспензію у 0.9%-вому розчині хлориду натрію. Для цього культуру, що виросла на твердому живильному середовищі Левенштейна-Єнсена знімали тампоном, попередньо змоченим у стерильному 0.9%-вому розчині натрій хлориду. Тампон занурювали у пробірку, що містила 2.0 мл стерильного 0.9%-вого розчину натрій хлориду, культуру змивали у рідину, попередньо розтираючи по внутрішніх стінках пробірки. Пробірку залишали на 30 хв при кімнатній температурі. Бактеріальну суміш розводили стерильним ізотонічним розчином натрій хлориду до розведень 10^{-2} (K_1) і 10^{-4} (K_2). Підігрівали панель з середовищем Левенштейна-Єнсена, що містить досліджувані сполуки, до кімнатної температури, додавали по 0,1 мл підготовленої суспензії з концентрацією 10^{-2} клітин/мл до кожного флакону з середовищем Левенштейна-Єнсена, що містить досліджувані сполуки та в один із контролів K_1 . У другий контроль додавали 0,1 мл суспензії з концентрацією 10^{-4} клітин/мл K_2 . Щільно закриті флакони інкубували при температурі $(37\pm 1)^\circ\text{C}$. Оцінку результатів проводили через 21 день.

Визначення активності синтезованих сполук по відношенню до штамів *Micobacterium tuberculosis* (МБТ) проводили методом пропорцій (метод Канетті) [512], який зводиться до виявлення пропорції між чутливими та стійкими особинами в популяції штаму МБТ, виділеного від хворого. Якщо кількість стійких особин до якогось антибактеріального препарату в популяції буде менше 1,0 %, такий штам вважається чутливим до даного препарату, якщо стійкість особин в популяції більше 1,0 % – штам вважається стійким до даного препарату. Для дослідження використовували штами МБТ від 10-ти вперше діагностованих хворих на туберкульоз легень. За рекомендаціями ВООЗ

досліджували концентрації при яких визначали стійкість МБТ до ізоніазиду: 1,0 мкг/мл, 0,2 мкг/мл, 0,1 мкг/мл та 0,05 мкг/мл.

Методика визначення антиоксидантної активності сполук 3.14 а-є, 4.5 а-ж, 4.6 а-д, 4.8 а-д, 4.11 а, в-є, 4.12 а-е, 4.13 а-г, 4.14 а, б, г-е, 4.17 а-г, е-ж *in vitro* та *in vivo*. Вивчення антиоксидантної активності вказаних сполук проводили *in vitro* [494,513] за величиною інгібування швидкості Fe^{2+} -аскорбат-залежного вільнорадикального окиснення ендогенних ліпідів печінки щурів, яку встановлювали за концентрацією одного з кінцевих продуктів ВРОЛ – малонового альдегіду (МА) у досліджуваному зразку. Вміст МА визначали за реакцією з тіобарбітуровою кислотою (ТБК) і розраховували в мкмоль/г тканини.

Під час роботи зі щурами дотримувалися вимог «Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовують в експериментах та інших наукових цілях» (18.03.1986 р.). Декапітацію тварин проводили під легким ефірним наркозом. Відділяли печінку, заморожували і на льоду готували 5%-вий гомогенат, використовуючи 50 мМ трис-НСІ-буфер, що містить 12 мкМ солі Мора. У центрифужні пробірки вносили 0.7 мл буфера, 0.1 мл аскорбінової кислоти (20 мг/10 мл буфера), 0.2 мл розчину синтезованої сполуки (відомої концентрації), 1 мл 5% гомогенату печінки та інкубували в термостаті впродовж 30 хв при температурі 37°C. У контрольні проби замість розчину досліджуваної речовини додавали 0.2 мл буфера. Для визначення початкового рівня МА реакцію зупиняли відразу ж додаванням 2 мл охолодженої 10%-вої трихлорооцтової кислоти (ТХО). У дослідні (з досліджуваною сполукою) і контрольні проби ТХО додавали після 30 хв інкубації. Пробі центрифугували (1500 об/хв, 10 хв) і в надосадовій рідині (центрифугат) визначали вміст МА за реакцією з ТБК. Для цього до 2 мл центрифугату додавали 2 мл 0,8%-вого розчину ТБК і впродовж 10 хв нагрівали на киплячій водяній бані. Оптичну густину хромогену, що утворився, визначали спектрофотометрично при $\lambda=532$

нм. Інтенсивність процесів пероксидації ендogenous ліпідів визначали за різницею показників оптичної густини проб до і після інкубації.

Отримані під час експерименту результати (в перерахунку на вміст МА в мкмоль/г тканини) обробляли методами варіаційної статистики з використанням параметричного t-критерію Ст'юдента [514]. Величину інгібування Fe^{2+} -аскорбат-індукованого ВРОЛ розраховували у відсотках, приймаючи за 100 % концентрацію МА в контрольних пробах.

Показник антиоксидантної активності досліджуваних сполук розраховували за формулою:

$$AOA = \frac{E_k - E_z}{E_k} 100 \%,$$

де – E_k екстинція контрольної проби, E_z – екстинція досліджуваного зразка.

Оцінку активності досліджуваних сполук проводили в межах концентрацій, досліджених для тіотриазоліну (виробник корпорація «Артеріум», Україна, розчин для ін'єкцій, 25 мг/мл), який має структурну схожість із досліджуваними сполуками і проявляє виражену антиоксидантну активність (АОА) та використовується у медичній практиці як антиоксидант [515].

Дослідні тварини було розділено на чотири групи:

I – контрольна (інтактні щури);

II – тварини, інтоксиковані CCl_4 ;

III – щури, яким на фоні інтоксикації CCl_4 впродовж 7 днів внутрішньочеревинно вводили сполуку **4.5 e** (100мг/кг);

IV – щури, яким на фоні інтоксикації CCl_4 впродовж 7 днів вводили Тіотриазолін (100мг/кг) (виробник корпорація «Артеріум», Україна, розчин для ін'єкцій, 25 мг/мл), який має антиоксидантні властивості [516].

Декапітацію тварин, забір біоматеріалу та визначення біохімічних показників у крові, печінці та нирках щурів, а також статистичну обробку

отриманих результатів проводили так само, як і при дослідженні системі *in vivo* сполуки **4.5 a** (розділ 5.1.2.1.).

Вивчення антиоксидантної активності сполук **4.5 a** та **4.5 e** в системі *in vivo* проводили на моделі тетрахлорометанового гепатиту, характер морфологічних і біохімічних змін при якому найбільше відповідає змінам, які відбуваються в людському організмі при захворюванні гепатитом. Токсичний гепатит викликався дворазовим введенням тваринам впродовж 48 год внутрішньошлунково CCl₄ із розрахунку 0.25 мл/100 г маси щура у вигляді 50%-вого олійного розчину [494].

Дослідні тварини поділялися на чотири групи:

I – контрольна (інтактні щури);

II – тварини, інтоксиковані CCl₄;

III - щури, яким на фоні інтоксикації CCl₄ упродовж 7 днів вводили сполуку **4.5 a** (100мг/кг);

IV – щури, яким на фоні інтоксикації CCl₄ упродовж 7 днів вводили Тіотріазолін (100мг/кг) (як найближчий аналог за структурою та фармакологічною дією до досліджуваних сполук).

Тварин забивали декапітацією під легким ефірним наркозом. Кров відбирали у присутності гепарину. У цільній крові щурів досліджували наявність проміжних ендogenous продуктів ВРОЛ – сполук з ізольованими подвійними зв'язками (ШЗ), дієнових кон'югатів (ДК), кетодієнів і спряжених трієнів (КД і СТ); у плазмі крові – вміст окисно-модифікованих білків (ОМБ), церулоплазміну (ЦП), вільних HS-груп і загальну антиоксидантну активність (АОА); в еритроцитах – вміст малонового альдегіду (МА), глутатіону відновленого (Г-SH) та активності основних ферментів антиоксидантного захисту – супероксиддисмутази (СОД), каталази (КАТ) та глутатіонпероксидази (ГП) за методиками описаними в роботі [494].

Методика визначення гіпоглікемічної активності сполук 3.86 а, в, д, 3.88 а, в, д, 4.9 а-д. Досліди проводили на білих безпородних мишах масою 20-30 г. Тварин розділяли на 3 групи:

- 1) контрольна, мишам якої перорально зондом вводили суміш, яка складалася із 0.1 мл диметилсульфоксиду (ДМСО) з добавкою 3 %-вого крохмального гелю;
- 2) піддослідна, тваринам якої вводили досліджувану речовину в 0.1 мл ДМСО з добавкою 3%-вого крохмального гелю;
- 3) група мишей, яким вводили піоглітазон у 0.1 мл ДМСО з добавкою 3 %-вого крохмального гелю.

Контроль рівня глюкози в крові мишей здійснювали глюкометром Rightest GM 110 корпорації BIONIME (Швейцарія), зареєстрованим у МОЗ України і дозволеним до застосування в медичній практиці (свідоцтво держ. реєстрації № 7674/2008). Вміст глюкози визначався за допомогою одноразових тест-смужок Rightest GS 300, капіляр яких заповнювався краплею крові, взятої з надрізу дистального відділу хвоста миші.

У кожної тварини вимірювали вихідний рівень глюкози в крові в ммоль/л, а потім процедуру повторювали через 1, 3, 5, 8 та 24 год. після введення відповідних розчинів досліджуваних сполук піддослідним тваринам та розчинника - контрольним. У мишей за 1 год перед початком експерименту вилучали з кліток корм, але залишали вільний доступ до води, а після 8 год голодування тварин, їх знову допускали до корму.

Отримані результати динаміки рівня глюкози в крові мишей статистично обробляли за методом [517, 518] з використанням програми Microsoft Excel.

Спочатку проводили первинний скринінг на гіпоглікемічну активність усіх речовин цього типу з використанням наступних доз: 1, 10 та 100 мг/кг маси тварин. Потім відбирали одну найактивнішу сполуку та досліджували її дію в дозі 1 мг/кг на 10 мишах.

Висновки

У дисертаційному дослідженні сформульована та зреалізована концептуальна методологія синтезу різноманітних типів 5-карбофункціоналізованих 4-хлоро-1*H*-імідазолів та їх структурної модифікації, яка стала вагомим інструментом конструювання нових оригінальних сполук, що виявляють біологічну активність.

1. Знайдено ефективні синтетичні підходи до 3 типів структурно споріднених 5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів, які ґрунтуються на реакції Вільсмейєра-Хаака за участю *N*-алкіл(арил)гліцинамідів, *N*-ароїл-*N*-алкіл(арил)гліцинамідів та імідазолідин-2,4-діонів. Відзначено роль 5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів як базових субстратів для одержання інших типів 5-карбофункціоналізованих 4-хлоро-1*H*-імідазолів.

2. Встановлено селективний характер взаємодії *N*, *O* та *S* нуклеофільних реагентів по другому положенню 2,4-дихлоро-5-форміл-1*H*-імідазолів та розроблено препаративно зручну методологію синтезу 2-*N*(*O*, *S*)функціонально заміщених 5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів.

3. Виявлено новий перебіг реакції окиснювального бромовання 5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів, яка здійснюється за участю формільної групи та положення 2 імідазольного циклу. На її основі синтезовані бромоангідриди 2-бromo-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбонових кислот - ключові реагенти для низки спрямованих модифікацій.

4. Показана можливість ефективного використання типових карбофункціоналізованих замісників у 5-му положенні 4-хлоро-1*H*-імідазолів для їх перетворення у фторовані метильні групи. На базі 5-гідроксиметил(форміл)-4-хлоро-1*H*-імідазолів та 4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбонових кислот отримані раніше невідомі 5-фторо(дифторо, трифторо)метил-4-хлоро-1*H*-імідазоли.

5. У практику гетероциклічної хімії введені нові високореакційноздатні алкілюючі агенти - 4-хлоро-5-хлорометил-1*H*-імідазоли, які апробовані у низці

структурних модифікацій для одержання синтетично важливих 5-метил(N-, S-, P-,)-функціоналізованих 4-хлоро-1*H*-імідазолів. Показано, що реакція внутрішньомолекулярного N(S)арилування 1-(2-галогеноарил)-4-хлоро-5-хлорометил-1*H*-імідазолів є ефективним варіантом синтезу [1,5-*a*]хіноксалінів та імідазо[5,1-*c*][1,4]бензотіазинів.

6. Знайдено оптимальні умови конденсації 4-хлоро-5-форміл-1*H*-імідазолів із метиленактивними сполуками, що дозволило отримати різнопланові 5-алкенілфункціоналізовані 4-хлоро-1*H*-імідазоли, структурна модифікація алкенільного фрагмента яких була вдало використана для синтезу низки перспективних структур: 2-(4-хлоро-5-імідазоліл)-3-нітрохроменів, 4-(4-хлоро-5-імідазоліл)-3*a*-нітрохромено[3,4-*c*]піролів, 4-(4-хлоро-5-імідазоліл)-хромено[3,4-*d*][1,2,3]триазолів, 5-(5-імідазоліл)-3-арилпіразолінів, 3,4-дигідро-3-піроліл-4-хлороімідазолів, (4-хлоро-5-імідазоліл-3-піролідиніл)арилкетонів, 4-(4-хлоро-5-імідазоліл)-1,2-дигідропіридинів, 4-(4-хлоро-5-імідазоліл)-2-аміно-4*H*-хромен-3-карбонітрилів, (4-хлоро-5-імідазоліл)оцтових кислот.

7. Встановлено, що 5-(2-нітровініл)-4-хлоро-1*H*-імідазоли та 3-(4-хлороімідазол-5-іл)-2-пропенони є перспективними електрофільними диполярофілами в реакції [2+3]-циклоприєднання із нестабілізованими азометинілідами. Знайдений спосіб їх гетерофункціоналізації використаний для регіо- та стереоселективного синтезу 5-(4-нітропіролідин-3-іл)-4-хлоро-1*H*-імідазолів, 1-(4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)-2-нітро-1',2',5',6',7*a*'-гексагідропіро[індол-3,3-піролізин]-2-(1*H*)-онів та [4-(4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)-3-піролідиніл]арилкетонів.

8. Розроблено варіант селективної функціоналізації 5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів S-нуклеофільними реагентами на основі якого зреалізовано метод синтезу (5-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазол-4-іл)тіоалканкарбонових кислот, структурна модифікація яких дозволила отримати сфокусовані бібліотеки сполук для біологічного скринінгу.

9. Показано, що окиснювальне хлорування 5-бензилтіо-4-форміл-4-хлоро-1*H*-імідазолів є препаративно зручним способом добування біелектрофільних

реагентів - 5-форміл-1*H*-імідазол-4-сульфохлоридів, які використані для синтезу як лінійних похідних, так і представників нової гетероциклічної системи - 2,5-дигідроімідазо[4,5-*e*][1,2,3]тіадіазин-1,1-діоксиду.

10. Дослідження протитуберкульозної активності 1-арил-5-трифторометил-1*H*-імідазолів, N`-[(1*H*-імідазол-5-іл)метилен]ізонікотиногідразинів та тіосемикарбазонів показало високу інгібувальну активність по відношенню до штамів *M. tuberculosis*, яка у 4 рази перевищує дію протитуберкульозного препарату ізоніазиду.

11. Виявлена антиоксидантна активність (5-форміл-1*H*-імідазол-4-іл)тіооцтових кислот та низки їх структурно модифікованих похідних, як в експериментах *in vivo* та відновлюють функціонування антиоксидантного захисту тварин в умовах токсичного гепатиту.

12. Встановлено, що 5-(4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)метилентіазолідини та продукти їх екзоциклічного гідрування виявляють виражену здатність до зниження вмісту глюкози у крові дослідних тварин, причому ефективніше ніж референтний препарат піоглітазон. Їх гіпоглікемічний ефект зростає поступово і досягає максимуму через 3-5 год.

Список використаних джерел

1. Pat. 20020019527 US. Substituted phenilfarnesyltransferase inhibitors. Publ. 14.02.2002.
2. Dener J., Zhang L., Rapoport H. An effective chirospecific synthesis of (+)-pilocarpine from L-aspartic acid. *J. Org. Chem.* 1993. Vol. 58, №5. P. 1159–1166.
3. Kokosa J., Szafasz R., Tagupa E. Practical multigram synthesis for 4(5)-vinylimidazole. *J. Org. Chem.* 1983. Vol. 48, № 20. P. 3605–3607.
4. Preparation and structure determination of 1-benzyl-, 1-methyl- and 1*H*-5-[(2-nitro-2-phenyl)ethenyl]imidazoles / P.A. Aulaskari, M. Ahlgren, J. Rouvinen [et al.]. *J. Het. Chem.* 1996. Vol. 33, № 4. P. 1345–1354.
5. Structure-based design of imidazole-containing peptidomimetic inhibitors of protein farnesyltransferase / J. Ohkanda, C.L. Strickland, M.A. Blaskovich [et al.]. *Org. Biomol. Chem.* 2006. №4(3). P. 482–492.
6. Potent and selective farnesyl transferase inhibitors / R. Millet, J. Domarkas, R. Houssin. *J. Med. Chem.* 2004. Vol. 47, № 27. P. 6812–6820.
7. Ryckebusch A., Gilleron P., Millet R. Novel *N*-(4-piperidinyl)benzamide antimalarials with mammalian protein farnesyltransferase inhibitory activity. *Chem. Pharm. Bull.* 2005. Vol. 53, №10. P. 1324–1326.
8. Synthesis of *N* 1-aryl- and *N*¹-benzyl substituted imidazole-4- and imidazole-5-carbaldehydes / I. Antonini, G. Cristalli, P. Franchetti [et al.]. *Synthesis.* 1983. №1. P. 47–49.
9. Triazole derivatives: A series of Darapladib analogues as orally active Lp-PLA₂ inhibitors / K. Wang, W. Xu, W. Zhang [et al.]. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2013. Vol. 23, №10. P. 2897–2901.
10. Design, synthesis, and calcium channel antagonist activity of new 1,4-dihydropyridines containing 4-(5)-chloro-2-ethyl-5-(4)-imidazolyl substituent / A. Davood, N. Mansouri, A.R. Dehpour [et al.]. *Arch. Pharm. Chem.* 2006. Vol. 339, №6. P. 299 – 304.

11. Structure-activity relationships, pharmacokinetics, and in vivo activity of CYP11B2 and CYP11B1 inhibitors / J.P.N. Papillon, C.M. Adams, Q.-Y. Hu [et al.]. *J. Med. Chem.* 2015. Vol. 58, № 11. P. 4749–4770.
12. Pat. 2008076336 WO. Imidazoles as aldosterone synthase inhibitors. Publ. 14.12.2002.
13. Pat. 2007117982 WO. Organic compounds. Publ. 18.10.2007.
14. Pat. 2008027284 WO. Fused imidazole derivatives for the treatment of disorders mediated by aldosterone synthase and/or 11-beta-hydroxylase and/or aromatase. Publ. 06.03.2008.
15. Pat. 20110052534 US. Imidazopyridazine compounds for treating viral infections. Publ. 03.03.2011.
16. Reaction of [3-(dimethylamino)-2-azaprop-2-en-1-ylidene] dimethylammonium chloride with Grignard / R. Kirchlechner, M. Casutt, U. Heywang [et al.]. *Synthesis*. 1994. №3. P. 247–248.
17. Pat. 20140315961 US. Arginine methyltransferase inhibitors and uses thereof. Publ. 10.10.2014.
18. Pat. 20080221122 US. Analogs of dehydrophenylahistins. Publ. 11.11.2008.
19. Pat. 2011084962 WO. Analogs of dehydrophenylahistins. Publ. 14.07.2011.
20. Pat. 20050197344 US. Dehydrophenylahistins analog thereof and the synthesis of dehydrophenylahistins and analog thereof. Publ. 09.09.2005.
21. Parallel liquid synthesis of *N,N'*-disubstituted 3-aminoazepin-2-ones as potent and specific farnesyl transferase inhibitors / T. Diguarher, J.-C. Ortuno, G. Dorey [et al.]. *Bioorg. Med. Chem.* 2003. Vol. 11, №14. P. 3193–3204.
22. Potent inhibitors of farnesyltransferase and geranylgeranyltransferase-I / D.N. Nguyen, C.A. Stump, E.S. Walsh [et al.]. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2002. Vol. 12, № 9. P. 1269–1273.
23. Synthesis of HCV replicase inhibitors: base-catalyzed synthesis of protected α -hydrazino esters and selective aerobic oxidation with catalytic Pt/Bi/C for synthesis of imidazole-4,5-dicarbaldehyde / R.K. Bowman, A.D. Brown, J.H. Cobb [et al.]. *J. Org. Chem.* 2013. Vol. 78, № 13. P. 11680–11690.

24. Hadizadeh F., Vosooghi R. Synthesis of α -[5-(5-amino-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-2-imidazolylthio]acetic acids. *J. Het. Chem.* 2008. Vol. 45, №5. P. 1477–1479.
25. Imidazole-based pinanamine derivatives: discovery of dual inhibitors of the wild-type and drug-resistant mutant of the influenza A virus / J. Dong, S. Chen, R. Li. *Eur. J. Med. Chem.* 2016. № 108. P. 605–615.
26. Pat. 2011072696 WO. 2-Arylimidazole derivatives as PDE10A Enzyme inhibitors. Publ. 23.06.2011.
27. A new regioselective synthesis of 1,2,5-trisubstituted 1*H*-imidazoles and its application to the development of eprosartan / S. Shilcrat, M. Mokhallalat, J. Fortunak. *J. Org. Chem.* 1997. Vol. 62, №24. P. 8449–8454.
28. Totter J.R., Darby W.J. 4(5)-Hydroxymethylimidazole hydrochloride. *Org. Synth.* 1944. Vol. 24. P. 64.
29. Pat. 2014000178 WO. Sulfonamide derivatives and methods use thereof for improving the pharmacokinetics of a drug. Publ. 03.01.2014.
30. Pat. 2014004416 WO. Sulfonamide derivatives and methods use thereof for improving the pharmacokinetics of a drug. Publ. 03.01.2014.
31. Pat. 20140005103 US. Sulfonamide derivatives and methods use thereof for improving the pharmacokinetics of a drug. Publ. 02.01.2014.
32. Pat. 2015070367 WO. Piperidine or piperazine linked imidazole and triazole derivatives and methods of use thereof for improving the pharmacokinetics of a drug. Publ. 21.05.2015.
33. Pat. 2015073310 WO. Piperidine or piperazine linked imidazole and triazole derivatives and methods of use thereof for improving the pharmacokinetics of a drug. Publ. 21.05.2015.
34. Pat. 20179556202 US. Sulfonamide derivatives and methods use thereof for improving the pharmacokinetics of a drug. Publ. 16.08.2017.
35. Pat. 2008154271 WO. Chemical compound. Publ. 06.06 2008.
36. Pat. 2015005615 WO. Method preparation of benzimidazole derivatives. Publ. 07.04.2014.

37. Design and synthesis of heterocyclic malonyl-CoA decarboxylase inhibitors / J.-F. Cheng, M. Chen, B. Liu [et al.]. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006. Vol. 16, № 3. P. 695–700.
38. Pat. 2006081807 WO. Method for the production of Losartan. Publ. 10.08.2006.
39. Pat. 2012044650 WO. Fungicidal imidazoles. Publ. 05.04.2012.
40. Pat. 2012174164 WO. Agonists og GPR131 and uses thereof. Publ. 20.12.2012.
41. Synthesis and evaluation of new difluoromethyl azoles as antileishmanial agents / S.B. Ferreira, M.S. Costa, N. Boechat [et al.]. *Eur. J. Med. Chem.* 2007. Vol. 42, № 11. P. 1388–1395.
42. Iron(III)/iodine-catalyzed C(sp²)-H activation of α,β -unsaturated aldehydes/ketones with amidines: synthesis of 1,2,4,5-tetrasubstituted imidazoles / P. Wu, J. Qu, Y. Li [et al.]. *Adv. Synth. Catal.* 2015. Vol. 357, №18. P. 3868 – 3874.
43. Synthesis of poly-functionalized imidazoles via vinyl azides annulations / J. Luo, W. Chen, J. Shao [et al.]. *RSC Advances*. 2015. № 69. P. 55808–55811.
44. One-pot synthesis of 1,2,4,5-tetrasubstituted imidazoles by a tandem three-component reaction of hydroxylamines, aldehydes and 2-azido acrylates / B. Hu, N. Ai, Z. Wang [et al.]. *Arkivoc*. 2012. № 5. P. 222–228.
45. Catalyst-free preparation of 1,2,4,5-tetrasubstituted imidazoles from a novel unexpected domino reaction of 2-azido acrylates and nitrones / B. Hu, Z. Wang, N. Ai. *Org. Lett.* 2011. Vol. 13, № 24. P. 6362–6365.
46. Pat. 2014054635 WO. Imidazole derivative. Publ. 10.04.2014.
47. Pat. 2015116816 RU. Производные имидазола. Оpubл. 10.04.2014.
48. Pat. 20150259344 US. Imidazole derivative. Publ. 17.09.2015.
49. Pat. 2012044531 WO. Novel piperazine analogs as broad-spectrum influenza antivirals. Publ. 05.04.2012.
50. Pat. 2012033736 WO. Novel piperazine analogs with substituted heteroaryl groups as broad-spectrum in fluenza antivirals. Publ. 15.03.2012.

51. Preparation of 1,2,5-trisubstituted 1*H*-imidazoles from ketenimines and propargylic amines by silver-catalyzed or iodine-promoted electrophilic cyclization reaction of alkynes / X. Zou, Z. Jiang, L. Xue [et al.]. *Eur. J. Org. Chem.* 2015. № 26. P. 5789–5797.
52. Au(I)-catalyzed intramolecular hydroamination of the fluorinated *N'*-aryl-*N*-propargyl amidines: mild conditions for the synthesis of 2-fluoroalkyl imidazole derivatives / S. Li, Z. Li, Y. Yuan [et al.]. *Org. Lett.* 2012. Vol. 114, № 4. P. 1130–1133.
53. Novel syntheses of 2-butyl-5-chloro-3*H*-imidazole-4-carbaldehyde: a key intermediate for the synthesis of the angiotensin II antagonist Losartan / G.J. Griffiths, M.B. Hauck, R. Imwinkelried [et al.]. *J. Org. Chem.* 1999. Vol. 64, № 22. P. 8084–8089.
54. Griffiths G. Preparation of a key intermediate for the angiotensin II antagonist Losartan via Vilsmeier chloroformylation. *Chimia.* 1997. Vol. 51, № 6. P. 283–284.
55. A rapid and efficient synthesis of 2-butyl-5-chloro-3*H*-imidazole-4-carboxaldehyde / K. Srinivas, C. Snehalatha, S. Ramesh, M. Pardhasaradhi. *Synthesis.* 2004. №4. P. 506–508.
56. An efficient and green synthetic route to losartan / S. Feng, Z. Gu, Y. Tang, H. Liu. *J. Chem. Research.* 2015. Vol. 39, №8. P. 433–494.
57. Pat. 20080200690 US. Preparation of 2-substituted 4-chloro-5-formylimidazole and 5-formylimidazole. Publ. 21.08.2008.
58. Pat. 20080132555 US. Preparation and utility of substituted phenyltetrazoles. Publ. 05.06.2008.
59. Pat. 2010137587 US. Heterocyclic compound and use thereof. Publ. 03.06.2010.
60. Pat. 2006008556 WO. Imidazole and thiazole derivatives as antiviral agents. Publ. 26.01.2006.
61. Pat. 9546155 US. Aromatic heterocyclic compound. Publ. 17.01.2017.

62. Discovery, synthesis and biochemical profiling of purine-2,6-dione derivatives as inhibitors of the human poly(A)-selective ribonuclease Caf1 / G.P. Jadhava, I. Kaura, M. Maryatia [et al.]. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2015. Vol. 25, №11. P. 4219–4224.
63. Pat. 2016168472 WO. Compositions and methods of modulating short-chain dehydrogenase activity. Publ. 14.04.2015.
64. Pat. 1988081 EP. Binding inhibitor of sphingosine-1-phosphate. Publ. 05.11.2008.
65. 5-Substituted imidazole-4-acetic acid analogues: synthesis, modeling, and pharmacological characterization of a series of novel γ -aminobutyric acid C receptor agonists / C. Madsen, A.A. Jensen, T. Liljefors [et al.]. *J. Med. Chem.* 2007. Vol. 50, №17. P. 4147–4161.
66. Pat. 2012178015 WO. LRRK2 inhibitors. Publ. 27.01.2012.
67. Asymmetric Synthesis of Ageliferin / X. Wang, Z. Ma, J. Lu [et al.]. *J. Am. Chem. Soc.* 2011. Vol. 133, №39. P. 15350–15353.
68. Meketa M., Weinreb S. A convergent total synthesis of the marine sponge alkaloid ageladine a via a strategic 6π -2-azatriene electrocyclization. *Tetrahedron.* 2007. Vol. 63, № 37. P. 9112–9119.
69. Feldman K., Nuriye A., Li J. Extending pummerer reaction chemistry: studies in the palau'amine synthesis area. *J. Org. Chem.* 2011. Vol. 76, №12. P. 5042–5060.
70. Homonuclear Diels–Alder dimerization of 5-ethenyl-2-phenylsulfanyl-1*H*-imidazoles and its application to synthesis of 12,12'-dimethylageliferin / I. Kawasaki, N. Sakaguchi, A. Khadeer, S. Ohta. *Tetrahedron.* 2006. Vol. 62, № 43. P. 10182–10192.
71. Novel Diels–Alder-type dimerization of 5-ethenyl-2-phenylsulfanyl-1*H*-imidazoles and its application to biomimetic synthesis of 12,12'-dimethylageliferin / I. Kawasaki, N. Sakaguchi, N. Fukushima [et al.]. *Tetrahedron Lett.* 2002. Vol. 43, № 24. P. 4377–4380.

72. Iron-catalyzed synthesis of C2 aryl- and N-heteroaryl-substituted tetrahydropyrans / C. Bosset, P. Angibaud, I. Stanfield [et al.]. *J. Org. Chem.* 2015. Vol. 80, № 24. P. 12509–12525.
73. Fructose-1,6-bisphosphatase Inhibitors. 1. Purine phosphonic acids as novel AMP mimics / Q. Dang, B. Brown, Y. Liu [et al.]. *J. Med. Chem.* 2009. Vol. 52, №9. P. 2880–2898.
74. Pat. 2011042477 WO. Substituted pyrroles and imidazoles as estrogen receptor ligands. Publ. 14.04.2011.
75. Patent 2006004924 WO. Imidazolo-related compounds, compositions and methods for their use. Publ. 09.03.2006.
76. Pat. 20110306541 A1 US. Methods for treating HCV. Publ. 15.12.2011.
77. Pat. 2010120621 WO. Hepatitis C virus inhibitors. Publ. 21.10.2010.
78. Pat. 2016109706 WO. Fused polycyclic 2-pyridinone antibacterial compounds. Publ. 07.07.2016.
79. Pat. 6348474 B1 US. Sulfonamide compounds and medical use thereof. Publ. 19.02.2002.
80. Pat. 2011119870 WO. Analogues for the treatment or prevention of flavivirus infections. Publ. 29.09.2011.
81. Discovery of thienoimidazole-based HCV NS5A inhibitors. Part 1: C2-Symmetri inhibitors with diyne and biphenyl linkers / S. Giroux, D. Bilimoria, C. Cadilhac [et al.]. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2015. Vol. 25, №4. P. 936–939.
82. Lyaskovskyy V., Fröhlich R., Würthwein E.-U. Aminobenzoannulated hetero- and carbocycles from 2-azahepta-2,4-dien-6-ynyllithium compounds: scope and limitation of a novel benzoannulation reaction. *Synthesis.* 2007. №14. P. 2135–2144.
83. Yamauchi T., Shibahara F., Murai T. Facile synthetic method for diverse polyfunctionalized imidazoles by means of Pd-catalyzed C–H bond arylation of N-methyl-4,5-dibromoimidazole. *J. Org. Chem.* 2014. Vol. 79, № 15. P. 7185–7192.

84. Rational design of potent non-nucleoside inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase / P. Chong, P. Sebahar, M. Youngman [et al.]. *J. Med. Chem.* 2012. Vol. 55, № 23. P. 10601–10609.
85. Pat. 20100081697 A1 US. Crystalline form of an alkoxyimidazol-1-ylmethyl biphenylcarboxylic acid. Publ. 01.04.2010.
86. Pat. 20110218224 A1 US. Crystalline form of an alkoxyimidazol-1-ylmethyl biphenylcarboxylic acid and methods for preparing thereof. Publ. 03.03.2011.
87. Pat. 8232306 B2 US. Methods for detecting sulfhydryl-containing compounds in a biological test sample. Publ. 31.06.2012.
88. Application of a 6π -1-azatriene electrocyclization strategy to the total synthesis of the marine sponge metabolite ageladine A and biological evaluation of synthetic analogues / M. Meketa, S. Weinreb, Y. Nakao, N. Fusetani. *J. Org. Chem.* 2007. Vol. 72, № 13. P. 4892–4899.
89. NH-Heterocyclic arylidonium salts and their selective conversion into N1-aryl-5-iodoimidazoles / Y. Wu, S. Izquierdo, P. Vidossich [et al.]. *Angew. Chem.* 2016. Vol. 55. P. 7152–7156.
90. Synthesis and biological evaluation of a series of thieno-expanded tricyclic purine 2'-deoxy nucleoside analogues / O. Wauchopea, C. Johnsona, P. Krishnamoorthya [et al.]. *Bioorg. Med. Chem.* 2012. Vol. 20, № 9. P. 3009–3015.
91. Tricyclic 2'-C-modified nucleosides as potential anti-HCV therapeutics / O. Wauchope, M. Tomney, J. Pepper [et al.]. *Org. Lett.* 2010. Vol. 12, № 20. P. 4466–4469.
92. Chen Y., Dias H., Lovely C. Synthesis of fused bicyclic imidazoles by ring-closing metathesis. *Tetrahedron Lett.* 2003. Vol. 44, № 7. P. 1379–1382.
93. Lovely C., Chen Y. Ekanayake E. Ring closing metathesis reactions of imidazole derivatives. *Heterocycles.* 2007. Vol. 74, № 1. P. 873–894.
94. Total synthesis of the putative structure of nagelamide D / M. Bhandari, M. Bhandari, R. Sivappa, C. Lovely. *Org. Lett.* 2009. Vol. 11, №7. P. 1535–1538.

95. Total synthesis of (\pm)-calcaridine a and (\pm)-epi-calcaridine A / P. Koswatta, R. Sivappa, H. Dias, C. Lovely. *Org. Lett.* 2008. Vol. 10, №21. P. 5055–5058.
96. Total synthesis of the leucetta-derived alkaloid calcaridine A / P. Koswatta, R. Sivappa, H. Dias, C. Lovely. *Synthesis*. 2009. №17. P. 2970–2982.
97. Pat. 2005087228 WO. Ion channel modulator. Publ. 22.09.2005.
98. Pat. 20070281937 A1 US. Ion channel modulator. Publ. 06.12.2007.
99. An analogue of AICAR with dual inhibitory activity against WNV and HCV NTPase/helicase: Synthesis and in vitro screening of 4-carbamoyl-5-(4,6-diamino-2,5-dihydro-1,3,5-triazin-2-yl)imidazole-1- β -d-ribofuranoside / R. Ujjinamatadaa, A. Baierb, P. Borowskib, R. Hosmanea. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2007. Vol. 17, №8. P. 2285–2288.
100. Ujjinamatada R., Hosmane R. Selective functional group transformation using guanidine: the conversion of an ester group into an amide in vinylogous ester–aldehydes of imidazole. *Tetrahedron Lett.* 2005. Vol. 46, №36. P. 6005–6009.
101. Pat. 2010142934 WO. Indole derivatives as ligands of CRTH2 receptors. Publ. 16.12.2010.
102. Черноус В.А., Грозав А.Н., Вовк М.В. Карбофункционализованные галогенимидазола. *Химия и биологическая активность азолов. (избранные обзоры)*. LAP Lambert academic publishing, 2014. С. 75-101.
103. Алкенилімідазола: методи синтезу та хімічні властивості / О.Я. Мельник, В.О. Черноус, А.М. Грозав, М.В. Вовк. *Журн. орг. та фарм. хімії*. 2017. №3(58). С. 3-29.
104. Buchini S., Buschiazzo A., Withers S.G. A new generation of specific typonosoma cruzi transsialidase inhibitors. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008. Vol. 47, № 14. P. 2700-2703.
105. Leite A., Moreira D., Cardoso M. Synthesis, cruzain docking, and in vitro studies of aryl-4-oxothiazolylylhydrazones against trypanosome cruzi. *Chem. Med. Chem.* 2009. №2. P. 1339-1345.

106. Halogenation of drugs enhances membrane binding and permeation / G. Gerebtzoff, B.X. Li, A. Frentzel, A. Seelig. *ChemBioChem*. 2004. Vol. 5, №5. P. 674-684.
107. Hrib N.J. The dopamine D4 receptor: A controversial therapeutic target. *Drugs Future*. 2000. Vol. 25, №6. P. 587-611.
108. Structure-activity relationship investigations of leishmanicidal *N*-benzylcytosine derivatives / A.T. Malakhat, I.V. Valentina, A.W. Karl [et al.]. *Chem. Biol. Drug Des.* 2011. Vol. 78, №1. P. 183-189.
109. A structure/activity relationship study on arvanil, an endocannabinoid and vanilloid hybrid / V.D. Marzo, G. Griffin, L.D. Petrocellis [et al.]. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002. Vol. 300, №3. P. 984-991.
110. Musicki B., Vevvert J-P. Syntheses of conformationally restricted analogues of an angiotensin II receptor antagonist. General synthetic approach to functionalized imidazo[1,5-a]pyridine derivatives. *Tetrahedron Lett.* 1994. Vol. 35, №50. P. 9391-9394.
111. Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists. Synthesis, in vitro activity, and molecular modeling studies of *N*-[(heterobiaryl)methyl]imidazoles / A. Salimbeni, R. Cavenotti, F. Paleari [et al.]. *J. Med. Chem.* 1994. Vol. 37, №23. P. 3928-3938.
112. Derdau V., Oekonomopoulos R., Schubert G. ¹⁴C-Labeled and large-scale synthesis of the angiotensin-(1-7)-receptor agonist AVE 0991 by cross-coupling reactions. *J. Org. Chem.* 2003. Vol. 68, №13. P. 5168-5173.
113. Efficient synthesis of losartan, a nonpeptide angiotensin II receptor antagonist / R.D. Larsen, A.O. King, C.Y. Chen [et al.]. *J. Org. Chem.* 1994. Vol. 59, №21. P. 6391-6394.
114. Pat. 5798270A JP. 1,2-Disubstituted-4-chloroimidazole-5-acetic acid derivative. Publ. 06.06.1982.
115. Watson S.P. A convenient synthesis of 2-butyl-4(5)-chloro-1*H*-imidazole-5(4)-carboxaldehyde. *Synth. Commun.* 1992. Vol. 22, №20. P. 2971-2977.

116. Черноус В.А., Братенко М.К., Вовк М.В. Полифункциональные имидазолы I. Синтез 1-замещенных 4-хлоро-1*H*-имидазол-5-карбальдегидов по Вильсмейеру-Хааку. *Журн. орг. химии*. 2009. Т. 45, №8. С. 1219-1222.
117. Пат. 04678 Україна. 1-Арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-карбальдегіди та спосіб їх одержання. Опубл. 10.12.2008.
118. A nonprocessive class v myosin drives cargo processively when a kinesin-related protein is a passenger / A.R. Hodges, C.S. Bookwalter, E.B. Krementsova, K.M. Trybus. *Current Biology*. 2009. Vol. 9, № 24. P. 2121-2125.
119. Synthesis and biological activity of a series of tetrasubstituted-imidazoles as P2X₇ antagonists / R.J. Gleave, D.S. Walter, P.J. Beswick [et al.]. *Biorg. Med. Chem. Lett.* 2010. Vol. 20, № 16. P. 4951-4954.
120. NO-Donor COX-2 inhibitors. New nitrooxy-substituted 1,5-diarylimidazoles endowed with COX-2 inhibitory and vasodilator properties / K. Chegaev, L. Lazzarato, P Tosco. [et al.]. *J. Med. Chem.* 2007. Vol. 50, № 7. P. 1449-1457.
121. Полифункциональные имидазолы IV. Синтез 2-арил-4-хлор-1-метил(арил)-1*H*-5-карбальдегидов / В.А. Черноус, А.Н. Грозав, М.К. Братенко, М.В. Вовк. *Журн. орган. химии*. 2011. Vol. 47, № 10. С. 1500-1503.
122. Jones G., Stanforth S.P. The Vilsmeier reaction of non-aromatic compounds. *Organic Reactions*. 2000. Vol. 56. P. 355-645.
123. Dumeunier R., Lamberth C., Trah S. Международ. заявка WO 127615 A1. 2009. //http://ep.espacenet.com/
124. Synthesis and antimicrobial activity of substituted imidazolidinediones and thioxoimidazolidinones / J.F.C. Albuquerque, F.J.A. Rolea, S.S.T. Brandao [et al.]. *Il Farmaco*. 1999. Vol. 54, №1-2. P. 77-82.
125. Kochkanyan R. O., Israelyan Yu. A., Zaritovskii A. N. New method for the synthesis of azolidones. *Chem Heterocycl. Comp.* 1978. Vol. 14, № 1, P. 70-72.

126. Полифункциональные имидазолы II. Синтез и реакции с нуклеофильными реагентами 1-замещённых 2,4-дихлор-1*H*-имидазол-5-карбальдегидов / В.А. Черноус, А.Н. Грозав, Э.Б. Русанов [и др.]. *Журн. орган. химии*. 2011. Т. 47, № 5. С. 699-706.
127. Novel syntheses of 2-butyl-5-chloro-3*H*-imidazole-4-carbaldehyde: a key intermediate for the synthesis of the angiotensin II antagonist Losartan / G.J. Griffiths, M.B. Hauk, R. Imwinkelried [et al.]. *J. Org. Chem.* 1999. Vol. 64, № 22. P. 8084-8089.
128. Пат. 51273 Україна. Спосіб одержання 1-заміщених 2,4-дихлоро-1*H*-імідазол-5-карбальдегідів. Опубл. 12.07.2010.
129. Реакционная способность и пути реакций. Под ред. Г. Клопмана. М.: Мир, 1977. С. 83-89.
130. Gaussian 98W (Revision A.7). Pittsburgh: Gaussian, Inc. 1998. www.gaussian.com/
131. Foster J.P., Weinhold F. Natural hybrid orbitals. *J. Amer.Chem.Soc.* 1980. Vol. 102. P. 7211-7218.
132. Besler B.H., Merz K.M., Kollman P.A. Atomic charges derived from semiempirical methods. *J. Comp. Chem.* 1990. Vol. 11, № 4. P. 431-439.
133. Singh U.C., Kollman P.A. An approach to computing electrostatic charges for molecules. *J. Comp. Chem.* 1984. Vol. 5, №2. P. 129-145.
134. Сайкс П. Механизмы реакций в органической химии. М.: Химия, 1991. С. 188.
135. Ando N., Tarashima S. A novel synthesis of the 2-amino-1*H*-imidazol-4-carbaldehyde derivatives and its application to the efficient synthesis of 2-aminoimidazole alkaloids, oroidin, hymenidin, dispacamide, monobromodispacamide, and ageladine A. *Tetrahedron*. 2010. Vol. 66, № 32. P. 6224-6237.
136. Storey B.T., Sullivan W.W., Moyer C.L. The pK_a values of some 2-aminomidazolium ions. *J. Org. Chem.* 1964. Vol. 29, №10. P. 3118-3120.

137. Cavalleri B., Ballotta R., Lancini G.C. Synthesis of 1-alkyl-2-nitroimidazole-5-carboxaldehydes. *J. Heterocycl. Chem.* 1972. Vol. 9, № 5. P. 979-984.
138. Nishimura T., Kitajima K. Reaction of guanidines with .alpha.-diketones. Syntheses of 4,5-disubstituted-2-aminoimidazoles and 2,6-unsymmetrically substituted imidazo[4,5-*d*]imidazoles *J. Org. Chem.* 1979. Vol. 44, № 5. P. 818-824.
139. New leukotriene B₄ receptor antagonist: leucettamine A and related imidazole alkaloids from the marine sponge leucetta microraphis / G.W. Chan, S. Mong, M.E. Hemlihg [et al.]. *J. Nat. Prod.* 1993. Vol. 56, № 1. P. 116-121.
140. Nagai W., Kirk K.L., Cohen L.A. Synthesis of 2-amino-L-histidine(11) and 2-aminohistamine(12). *J. Org. Chem.* 1973. Vol. 38, № 11. P. 1971-1974.
141. Чорноус В.О., Грозав А.М., Вовк М.В. Синтез та деякі перетворення 2-аміно-4-хлоро-1*H*-5-формілімідазолів. *Укр.хім.журн.* 2011. Т.77, №11. С. 65-68.
142. <http://www.pharmaexpert.ru/passonline/>
143. <http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/>
144. Полифункциональные имидазолы VII. 1-Арил-5-[гидрокси(галоген)метил]-4-хлор-1*H*-имидазолы и их производные / В.А. Чорноус, А.Н. Грозав, Д.В. Ключковский [и др.]. *Журн. орган. химии.* 2013. Т.49, №4. С. 585-590.
145. Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists: N-[(benzyloxy)benzyl]imidazoles and related compounds as potent antihypertensives / D.J. Carini, J.V. Duncia, A.L. Johnson [et al.]. *J. Med. Chem.* 1990. Vol. 33, № 5. P. 1330-1336.
146. Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists: the discovery of a series of N-(biphenylmethyl)imidazoles as potent, orally active antihypertensives / D.J. Carini, J.V. Duncia, P.E. Aldrich [et al.]. *J. Med. Chem.* 1991. Vol. 34, №8. P. 2525-2547.
147. Structure-based design of novel groups for use in the P1 position of thrombin inhibitor scaffolds. Part 2: N-acetamidoimidazole / R.C.A. Isacs, M.G.

- Solinsky, K.I. Cutrona. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008. Vol. 18, № 6. P. 2062-2066.
148. Triazole derivatives: A series of Darapladib analogues as orally active Lp-PLA₂inhibitors / K. Wang, W. Xu, W. Zhang [et al.]. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2013. Vol. 23, №10. P. 2897-2901.
149. Pat. 6297239 US. Inhibitors of prenyl-protein transferase. Publ. 02.10.2001.
150. Pat. 20060173019 A1 US. Heteroaryl sulfonamides and CCR2. Publ. 03.08.2006.
151. Wang X.-L., Wan K., Zhou C.-H. Synthesis of novel sulfanilamide-derived 1,2,3-triazoles and their evaluation for antibacterial and antifungal activities. *Eur. J. Med. Chem.* 2010. Vol. 45, № 10. P. 4631-4639.
152. Synthesis of novel sulfanilamide-derived 1,2,3-triazoles and their evaluation for antibacterial and antifungal activities / A.K. Jordao, P.P. Afouso, V.F. Ferreira [et al.]. *Eur. J. Med. Chem.* 2009. Vol. 44, №9. P. 3777-3783.
153. Application of Huisgen (3 + 2) cycloaddition reaction: synthesis of 1-(2,3-dihydrobenzofuran-2-yl-methyl [1,2,3]-triazoles and their antitubercular evaluations / R.P. Tripathi, A.K. Yadav, A. Ajay [et al.]. *Eur. J. Med. Chem.* 2010. Vol. 45, № 1. P. 142-148.
154. Carbonic anhydrase inhibitors: inhibition of isozymes I, II, and IX with triazole-linked *O*-glycosides of benzene sulfonamides / B.L. Wilniuson, L.F. Bornagh, T.A. Houston [et al.]. *J. Med. Chem.* 2007. Vol. 50, № 7. P. 1651-1657.
155. Synthesis of 3-phenylpyrazolopyrimidine-1,2,3-triazole conjugates and evaluation of their Src kinase inhibitory and anticancer activities / A. Kumar, I. Ahmad, B.S. Chhikara [et al.]. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2011. Vol. 21, № 5. P. 1342-1346.
156. Synthesis and *in vitro* characterization of 1-(4-aminofurazan-3-yl)-5-dialkylaminomethyl-1*H*-[1,2,3]triazole-4-carboxylic acid derivatives. A new class of selective GSK-3 inhibitors / P.H. Olesen, A.R. Soreuseu, B. Urso [et al.]. *J. Med. Chem.* 2003. Vol. 46, № 15. P. 3333-3341.

157. Kolb H.C., Sharples K.B. The growing impact of click chemistry on drug discovery. *Drug Discovery Today*. 2003. Vol. 8, № 24. P. 1128-1137.
158. Agalave S.G., Maujan S.R., Porev S. Click chemistry: 1,2,3-triazoles as pharmacophores. *Chem. Asian J.* 2011. Vol. 6, № 10. P. 2696-2718.
159. Thirumurugau P., Matosiuk D., Jozwiak K.K. Click chemistry for drug development and diverse chemical–biology applications. *Chem. Rev.* 2013. Vol. 113, № 7. P. 4905-4979.
160. Garner P., Sunitha K., Shanthial T. An approach to the 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octane moiety of naphthyridinomycin and quinocarcin via 1,3-dipolar cycloaddition of photochemically generated azomethine ylides. *Tetrahedron Lett.* 1988. Vol. 29, № 29. P. 3525-3528.
161. Garner P., Ho W. B., Shin H. The asymmetric synthesis of (-)-quinocarcin via 1,3-dipolar cycloadditive strategy. *J. Amer. Chem. Soc.* 1993. Vol. 115, №23. P. 10742-10753.
162. Synthesis of novel triazoles bearing 1,2,4-oxadiazole and phenylsulfonyl groups by 1,3-dipolar cycloaddition of some organic azides and their biological activities / Y. Durust, H. Karakus, M.Z. Yavuz, A.A. Gepdirement. *Turk.J.Chem.* 2014. Vol.38. P. 739-755.
163. Synthesis and anti-protozoal activity of novel dihydropyrrolo[3,4-*d*][1,2,3]triazoles / Y. Durust, H. Karakus, M. Kaizer, D. Tasdemir. *Eur. J. Med. Chem.* 2012. Vol. 48. P. 296-304.
164. Грозав А.Н., Черноус В.А., Вовк М.В. Полифункциональные имидазолы XII. 5-(Азидометил)-4-хлор-1*H*-имидазолы в синтезе 1-[(4-хлор-1*H*-имидазол-5-ил)метил]замещенных 1,2,3-триазолов и дигидропирроло[3,4-*d*]триазолов. *Журн.орг.химии.* 2015. Vol. 52, № 6. P. 887-895.
165. Synthesis of novel 1,2,3-triazole substituted-*N*-alkyl/aryl nitrene derivatives, their anti-inflammatory and anticancer activity / P.S. Rao, C. Kurumurthy, B. Veeraswamy [et al.]. *Eur. J. Med. Chem.* 2014. Vol. 80. P. 184-191.

166. Bagdi P.R., Bagdi R.S., Khan A.T. Synthesis of 2-triazolyl-imidazo[1,2-*a*]pyridine through a one-pot three-component reaction using a nano copper oxide assisted click-catalyst. *RSC Adv.* 2015. Vol. 5. P. 61337-61344.
167. Pat. 2010132999 A1 WO. Methyl sulfanyl pyrmidmes useful as antiinflammatories, analgesics, and antiepileptics. Publ. 25.11.2010.
168. Structure-activity relationship of a series of phenylureas linked to 4-phenylimidazole. Novel potent inhibitors of acyl-CoA:cholesterol O-acyltransferase with antiatherosclerotic activity. 2 / T. Kimura, N. Watanabe, M. Matsui [et al.]. *J. Med. Chem.* 1993. Vol. 36, №11. P. 1641-1653.
169. Orally active cephalosporins. Part 3: synthesis, structure–activity relationships and oral absorption of novel C-3 heteroarylmethylthio cephalosporins / H. Yamamoto, T. Terasawa, A. Nakamura [et al.]. *Boorg.Med.Chem.* 2001. Vol. 9, № 2. P. 465-475.
170. Orally active CCR5 antagonists as anti-HIV-1 agents. Part 3: Synthesis and biological activities of 1-benzazepine derivatives containing a sulfoxide moiety / M. Seto, N. Migamoto, K. Aikawa [et al.]. *Boorg.Med.Chem.* 2005. Vol. 13, № 2. P. 363-386.
171. Highly potent and orally active CCR5 antagonists as anti-HIV-1 agents: synthesis and biological activities of 1-benzazocine derivatives containing a sulfoxide moiety / M. Seto, K. Aikawa, N. Migamoto [et al.]. *J. Med. Chem.* 2006. Vol. 49, № 6. P. 2037-2048.
172. The discovery of potent nonpeptide angiotensin II receptor antagonists: a new class of potent antihypertensives / J.V. Duncia, A.T. Chiu, D.J. Carini [et al.]. *J. Med. Chem.* 1990. Vol. 33, № 5. P. 1312-1329.
173. Part VI. Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists: N-[(benzyloxy)benzyl]imidazoles and related compounds as potent antihypertensives / D.J. Carini, J.V. Duncia, A.L. Johnson [et al.]. *J. Med. Chem.* 1990. Vol. 33, № 5. P. 1330-1336.
174. Nonpeptide angiotensin II receptor antagonists. 1. Synthesis and in vitro structure-activity relationships of 4-[[[(1*H*-pyrrol-1-

- ylacetyl)amino]phenyl]methyl]imidazole derivatives as angiotensin II receptor antagonists / I. Sirkar, R.T. Winters, J. Quin [et al.]. *J. Med. Chem.* 1993. Vol. 36, № 12. P. 1735-1745.
175. Полифункциональные имидазолы VIII. 1-Арил-5-[(R-сульфонил)метил]-4-хлор-1*H*-имидазолы / А.Н. Грозав, В.А. Черноус, А.А. Паламар, М.В. Вовк. *Журн. орган. химии.* 2014. Т.50, №9. С. 1350-1355.
176. Synthesis and evaluation of the antioxidant activity of {[1-aryl-4-chloro-1*H*-imidazole-5-yl)methyl]thio}alkane carboxylic acids / A.M. Grozav, A.O. Palamar, V.O. Chornous [et al.]. *Вісник фармації.* 2014. № 4(80). С. 8-13.
177. A new approach to the synthesis of 2-vinylthiophenes and selenophenes; competition between free radical and anionic cycloaromatization of bridged di- and tetrapropargylic sulfides and selenides / Y. Zafrani, M. Cherkinsky, H.F. Gottlieb, S. Braverman. *Tetrahedron.* 2003. Vol. 59, № 15. P. 2641-2649.
178. Truce W.E., Markley L.D. Stereochemistry of amine additions to acetylenic and allenic sulfones and sulfoxides *J. Org. Chem.* 1970. Vol. 35, № 10. P. 3275-3281.
179. Novel compounds possessing potent cAMP and cGMP phosphodiesterase inhibitory activity. Synthesis and cardiovascular effects of a series of imidazo[1,2-*a*]quinoxalinones and imidazo[1,5-*a*]quinoxalinones and their aza analogs / D.D. Davey, P.W. Erhardt, E.H. Cantor [et al.]. *J. Med. Chem.* 1991. Vol. 34, № 9. P. 26716-2677.
180. Discovery and initial SAR of imidazoquinoxalines as inhibitors of the Src-family kinase p56^{Lck} / P. Chen, D. Norris, E.J. Iwanowicz [et al.]. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2002. Vol. 12, № 10. P. 1361-1364.
181. Antagonist, partial agonist, and full agonist imidazo[1,5-*a*]quinoxaline amides and carbamates acting through the GABA_A/benzodiazepine receptor / R.E. TenBrink, W.B. Im, V.H. Sethy [et al.]. *J. Med. Chem.* 1994. Vol. 37, № 6. 758-768.
182. 3-Phenyl-substituted imidazo[1,5-*a*]quinoxalin-4-ones and imidazo[1,5-*a*]quinoxaline ureas that have high affinity at the GABA_A/benzodiazepine

- receptor complex / E.J. Jacobsen, L.S. Stelzer, K.L. Belonga [et al.]. *J. Med. Chem.* 1996. Vol. 39, № 19. P. 3820-3836.
183. Synthesis of some tricyclic heteroaromatic systems and their A_1 and A_{2a} adenosine binding activity / V. Colltta, L. Cecchi, D. Catarzi [et al.]. *Eur. J. Med. Chem.* 1995. Vol. 30, № 2. P. 133-139.
184. Part 3: synthesis and biological evaluation of some analogs of the antitumor agents, 2-{4-[(7-chloro-2-quinoxalinyloxy]phenoxy}propionic acid, and 2-{4-[(7-bromo-2-quinolinyloxy]phenoxy}propionic acid / S.T. Hazedldine, L. Polin, J. Kushner [et al.]. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005. Vol. 13, №4. P. 1069-1081.
185. *In vitro* and *in vivo* anti-tumoral activities of imidazo[1,2-*a*]quinoxaline, imidazo[1,5-*a*]quinoxaline, and pyrazolo[1,5-*a*]quinoxaline derivatives / G. Moarbess, C. Deleuze-Masquefa, V. Bonnard [et al.]. *Bioorg. Med. Chem.* 2008. Vol. 16, № 13. P. 6601-6610.
186. Pat. 6235740 US. Imidazoquinoxaline protein tyrosine kinase inhibitors. Publ. 22.05.2001.
187. Selective synthesis of 4,5-dihydroimidazo- and imidazo[1,5-*a*]quinoxalines via modified Pictet–Spengler reaction / A.K. Verma, R.R. Jha, V.K. Sankar, R.P. Singh. *Tetrahedron Lett.* 2013. Vol. 54, № 45. P. 5984-5990.
188. De Moliner F., Hulme C. Straightforward assembly of phenylimidazoquinoxalines via a one-pot two-step MCR process. *Org. Lett.* 2012. Vol. 14, № 5. P. 1354-1357.
189. De Moliner F., Hulme C. A Van Leusen deprotection-cyclization strategy as a fast entry into two imidazoquinoxaline families. *Tetrahedron Lett.* 2012. Vol. 53, № 43. P. 5787-5790.
190. Dipolar cycloaddition of ethyl isocyanoacetate to 3-chloro-2-(methylthio)/2-(methylsulfonyl)quinoxalines: highly regio- and chemoselective synthesis of substituted imidazo[1,5-*a*]quinoxaline-3-carboxylates / G.S.M. Sundaram, B. Sing, C.H. Venkatech, H. Junjappa. *J. Org. Chem.* 2007. Vol. 72, №13. P. 5020-5023.

191. Черноус В.А., Грозав А.Н., Вовк М.В. Удобный способ синтеза 3-хлоримидазо[1,5-*a*]хиноксалинов. *Журн.орг.химии*. 2017. Vol. 53, № 3. P. 463-465.
192. The synthesis of 4*H*-imidazo[5,1-*c*][1,4]benzothiazine derivatives / R.I. Fryer, R.F. Lauer, E.J. Trybulski [et al.]. *J.Heterocyclic Chem.* 1983. Vol. 20, № 6. P. 1605-1608.
193. Pat. 2011151361 WO. Novel compounds. Publ. 08.12.2011.
194. Kato S., Oguri M., Ishida M. A convenient preparation of anhydrous alkali metal thiocarboxylates *Zeitsch. Naturforschung. B.* 1983. Vol. 38, № 12. P. 1585-1589.
195. Wager K.M., Daniels M.H. Palladium-catalyzed cross-coupling of benzyl thioacetates and aryl halides. *Org. Lett.* 2011. Vol. 13, № 15. P. 4052-4055.
196. One-pot synthesis of symmetrical and unsymmetrical aryl sulfides by Pd-catalyzed couplings of aryl halides and thioacetates / N. Park, K. Park, M. Jang, S. Lee. *J. Org. Chem.* 2011. Vol. 76, № 11. P. 4371-4378.
197. Green T.W., Wuts P.G.M. Protective Groups in Organic Synthesis. N.-Y., etc: J. Wiley&Sonc Inc., 1999. P.589.
198. Han C.-C., Balakumar R. Mild and efficient methods for the conversion of benzylic bromides to benzylic thiols. *Tetrahedron Lett.* 2006. Vol. 47, № 47. P. 8255-8258.
199. Черноус В.А. Грозав А.Н., Вовк М.В. Синтез 3-хлор-4*H*-имидазо[5,1-*c*][1,4]бензотиазинов и их S,S-диоксидов. *Журн.орг.химии*. 2017. Vol. 53, № 10. P. 1520-1527.
200. Синтез і росторегулююча дія 4-хлорімідазол-5-карбонових кислот / В.О. Черноус, А.М. Грозав, В.С. Петренко, М.В. Вовк. *Наук. вісник Чернівецького університету: Зб. наук. праць. Вип. 606.: „Хімія”*. Чернівці: „Рута”. 2012. С. 33-37.
201. Черноус В.А., Грозав А.Н., Вовк М.В. Полифункциональные имидазолы III. Синтез 1-арил-2,4-дигалоген-1*H*-имидазол-5-карбоновых кислот и их производных. *Журн. орган. химии*. 2011. Т.47, №8. С. 1176-1180

202. Пат. 55102 Україна. Спосіб одержання 1-заміщених 2,4-дигалогено-1*H*-імідазол-5-карбонових кислот. Опубл. 10.12.2010.
203. Subrayan R.P., Thurber E.L., Rasmussen P.G. Synthesis and assignments of regioisomeric cyanoimidazole esters. *Tetrahedron*. 1994. Vol. 50, № 9. P. 2641-2656.
204. Черноус В.А., Грозав А.Н., Вовк М.В. Полифункциональные имидазолы VI. Синтез производных 2-амино-1-арил-4-хлор-1*H*-имидазол-5-карбоновых кислот. *Журн. орган. химии*. 2012. Т.48, №5. С. 707-713.
205. Pat. 2008076336 A2 WO. Imidazoles as aldosterone synthase inhibitors. Publ. 04.12.2008.
206. Synthesis and evaluation of new difluoromethyl azoles as antileishmanial agents / S.B. Ferreira, M.S. Costa, N. Boechat [et al.]. *Eur. J. Med. Chem.* 2007. Vol. 42, №11-12. P. 1388-1395.
207. Mejean A., Guillaume J.-J., Strosberg A.D. Carazolol: a potent, selective β_3 -adrenoceptor agonist. *Eur. J. Pharm. Mol. Pharm.* 1995. Vol. 291, № 3. P. 359-366.
208. Synthesis and Antiviral Evaluation of Polyhalogenated Imidazole Nucleosides: Dimensional Analogues of 2,5,6-Trichloro-1-(β -d-ribofuranosyl)benzimidazole Chien T-Ch., Saluya S.S., Drach D.C., Townsend L.B. *J. Med. Chem.* **2004**. Vol. 47, № 23. P. 5743–5752.
209. Insecticidal activity of novel trihaloimidazole derivatives against a wild colony of German Cockroaches (*Blattella germanica*) / H. Tomioka, T. Yano, X. Takada [et al.]. *Agricul. Biol. Chem.* 1991. Vol. 55, №6. P. 1601-1606.
210. Pat. 2007002701 A2 WO. Anti-inflammatory aryl nitrile compounds. Publ. 04.01.2007.
211. Fluorination with sulfur tetrafluoride / G.A. Boswell, W.C. Ripka, R.M. Scribner, C.W. Tullock. *Org. React.* 1974. Vol. 21. P. 30.
212. Полифункциональные имидазолы V. Синтез 1-арил-5-ди(три)фторметил-4-хлор-1*H*-имидазололов / В.А. Черноус, А.Н. Грозав, А.В. Бездудный, М.В. Вовк. *Журн. орган. химии*. 2012. Т.48, №3. С. 399-402.

213. Electrophilic substitution at azomethine carbon atoms. Reaction of aromatic aldehyde hydrazones with trifluoroacetic anhydride / Y. Kamitori, M. Hojo, R. Masuda [et al]. *J. Org. Chem.* 1988. Vol. 53, № 1. 129-135.
214. 4- and 5-trifluoromethylimidazoles. Novel cyclization of trifluoroacetylated aldehyde dimethylhydrazones / Y. Kamitori, M. Hojo, R. Masuda [et al]. *J. Het. Chem.* 1990. Vol. 27, № 3. P. 487-495.
215. Convenient and selective synthesis of 4-trifluoromethylimidazoles / Y. Kamitori, M. Hojo, R. Masuda [et al.]. *Heterocycles.* 1990. Vol. 31, № 12. P. 2103-2106.
216. Huang W., Yuan C. Studies on organophosphorus compounds 92: a facile synthesis of 1-substituted 5-trifluoromethylimidazole-4-phosphonates. *Synthesis.* 1996. №4. P. 511-513.
217. Huang W. A., Yuan C. E., Wang Z. Q. Facile synthesis of 1-substituted 5-trifluoromethylimidazole-4-carboxylates. *J. Fluor. Chem.* 1995. Vol. 74, № 2. P. 279-282.
218. Photochemical trifluoromethylation of 1-methylimidazoles and 1-methylpyrroles containing methylthio groups / M. Nishida, H. Kimoto, S. Fujii [et al]. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1991. Vol. 64, № 7. P. 2255-2259.
219. German L. S., Zemskov S. V. New Fluorinating Agents in Organic Synthesis. Springer: Verlag Berlin Heidelberg, 1989. P. 283.
220. Owen D., Plevey R.G., Tatlow J.C. 2-Trifluoromethylimidazole, 2,4,5-tris(trifluoromethyl)imidazole and related compounds *J. Fluor. Chem.* 1981. Vol. 17, № 2. P. 179-186.
221. Discovery of new antitubercular oxazolyl thiosemicarbazones / D. Sriram, P. Yogeeswari, R. Thirumurugan [et al.]. *J. Med. Chem.* 2006. Vol. 49, № 12. P. 3448-3450.
222. Combinatorial optimization of isatin- β -thiosemicarbazones as anti-poxvirus agents / M.C. Pirrung, S.V. Pansare, K.D. Sarma [et al.]. *J. Med. Chem.* Vol. 48, № 8. P. 3045-3050.

223. Terzioglu N., Gursoy A. Synthesis and anticancer evaluation of some new hydrazone derivatives of 2,6-dimethylimidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole-5-carbohydrazide. *Eur. J. Med. Chem.* 2003. Vol. 38, №8. P. 781-786.
224. Rollas S., Kucukguzel S.G. Biological activities of hydrazone derivatives. *Molecules.* 2007. Vol.12, №8. P.1910-1939.
225. Design, synthesis and in vitro antimalarial activity of an acylhydrazone library / P. Melnyk, V Leroux, C. Sergheraert [et al.]. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006. Vol. 16, № 1. P.31-35.
226. Design and synthesis of novel potent antinociceptive agents: methyl-imidazol N-acylhydrazone derivatives / J. M. Figueirido, C. A. Camara, E. G. Amarante [et al.]. *Bioorg. Med. Chem.* 2000. Vol. 8, № 9. P. 2243-2248.
227. Синтез та бактерицидна дія гідразонів та (тіо)семикарбазонів 1-арил-4-хлоро-5-формілімідазолу / В.О. Черноус, А.М. Грозав, І.П. Бурденюк, М.В. Вовк. *Фармац. журн.* 2010. № 1. С. 53-56.
228. Синтез і протитуберкульозна активність [1-імідазол-5-іл]метиленизонікотиногідрозидів / А.М. Грозав, В.О. Черноус, А.О. Паламар [та ін.]. *Фарм. журнал.* 2012. № 6. С. 61-67.
229. Синтез и биологическое действие тиосемикарбазонов 4-хлор-1*H*-имидазол-5-карбальдегидов / В.А. Черноус, А.Н. Грозав, Л.Д. Тодорико, М.В. Вовк. *Хим.-фарм. журн.* 2013. Т.47, №10. С. 19-21.
230. Regioselectivity of Alkylation of 3-Substituted 5-Amino-1,2,4-thiadiazoles. M. Khakimov, R. F. Ambartsumova, B. Tashkhodzhaev at al. *Chem. Heterocycl. Comp.*, Vol. 47, No. 8. P. 1005-1010.
231. 2-Aminothiadiazole inhibitors of AKT1 as potential cancer therapeutics / Q. Zeng, M.P. Bourbeau, G.E. Wohlhieter [et al.]. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2010. Vol. 20, № 5. P. 1652–1656.
232. Зіменковський Б.С., Лесик Р.Б. 4-Тіазолідони. Хімія, фізіологічна дія, перспективи. Вінниця : Нова Кн., 2004. - 105 с.

233. Synthesis of new bioactive venlafaxine analogs: Novel thiazolidin-4-ones as antimicrobials / C.V. Kavitha, Basappa, S.N. Swamy [et al.]. *Bioorg. Med. Chem.* 2006. Vol. 14, № 7. P. 2290–2299.
234. Discovery of novel aminothiadiazole amides as selective EP₃receptor antagonists / M. A. Hilfiker, N. Wang, X. Hou [et al.]. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009. Vol. 19, № 15. P. 4292–4295.
235. Nitroimidazolyl-1,3,4-thiadiazole-based anti-leishmanial agents: Synthesis and in vitro biological evaluation / F. Poorrajab, S.K. Ardestani, S. Emami [et al.]. *Eur. J. Med. Chem.* 2009. Vol. 44, № 4. P. 1758-1762.
236. 2-Аміно-5-(4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)-1,3,4-тіадіазоли: синтез, піримидиноанелювання та бактерицидна активність / А.М. Грозав, В.О. Черноус, О.І. Гаврилюк, М.В. Вовк. *Журн. орг. та фарм. хімії.* 2013. Т.11, №4(44). С. 22-27.
237. Taher A.T., Georgeu H.H., El-Subbagh H.I. Novel 1,3,4-heterodiazole analogues: Synthesis and *in vitro* antitumor activity. *Eur. J. Med. Chem.* 2012. Vol. 47. P.445-451.
238. Russo F., Santagati A., Santagati M. Synthesis of 1,3,4-thiadiazolo[3,2- α]pyrimidin-5-one and isomeric 7-one derivatives. *J. Het. Chem.* 1985. Vol. 22, № 2. P.297-299.
239. Daneshtalab M., Motamedi K. Studies on reactive intermediates. Part I. An approach to the synthesis of 2-phenyl-7-carbethoxy-5*H*-1,3,4-thiadiazolo[2,3-*a*]pyrimidin-5-one. *J. Het. Chem.* 1980. Vol. 17, № 4. P.785-787.
240. Cavalleri B., Volpe G., Arioli V. Synthesis and biological activity of some vinyl-substituted 2-nitroimidazoles. *J. Med. Chem.* 1977. Vol. 20, № 5. P. 656-660.
241. Синтез та протимікробна активність 4-хлоро-5-(2-нітровініл)-1*H*-імідазолів / В.О. Черноус, О.Я. Мельник, А.М. Грозав [та ін.]. *Журн. орган. та фарм. хімії.* 2014. Т. 12, № 3(47). С. 28-32.
242. Calderari G., Seebach D. Asymmetrische Michael-additionen. Stereoselektive alkylierung chiraler, nicht racemischer enolate durch nitroolefine. Herstellung

- enantiomerenreiner γ -aminobuttersäure- und bernsteinsäure-derivate. *Helv. Chim. Acta*. 1985. Vol. 68. P. 1592-1604.
243. Rajappa S. Nitroenamines. Preparation, structure and synthetic potential. *Tetrahedron*. 1981. Vol. 37. P. 1453-1480.
244. Barret A., Graboski G. Conjugated nitroalkenes: Versatile intermediates in organic synthesis. *Chem. Rev.* 1986. Vol. 86, № 5. P. 751-762.
245. Trost B. M., Lavoie A. C. Enol thioethers as enol substitutes. An alkylation sequence. *J. Amer. Chem. Soc.* 1983. Vol. 105. P. 5075-5090.
246. Cordova A. The direct catalytic asymmetric Mannich reaction. *Acc. Chem. Res.* 2004. Vol. 37. P. 102-112.
247. 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.
248. 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.
249. Fromtling R. A. Overview of medically important antifungal azole derivatives. *Clin. Microbiol. Rev.* 1988. Vol. 1. P. 187-217.
250. Bloch R. Additions of organometallic reagents to C=N bonds: reactivity and selectivity. *Chem. Rev.* 1998. Vol. 98. P. 1407-1438.
251. Kobayashi S. Ishitani H. Catalytic enantioselective addition to imines. *Chem. Rev.* 1999. Vol. 99. P. 1069-1094.
252. Lucet D., Le Gall T., Mioskowski C. The chemistry of vicinal diamines. *Angew. Chem.* 1998. Vol. 37. P. 2580-2627.
253. Ballini R., Petrini M. Recent synthetic developments in the nitro to carbonyl conversion (Nef reaction). *Tetrahedron*. 2004. Vol. 60. P. 1017-1047.
254. 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.

255. Ziyaei-Halimehjani A., Saidi M.R. Synthesis of aza-Henry products and enamines in water by Michael addition of amines or thiols to activated unsaturated compounds. *Tetrahedron Lett.* 2008. Vol. 49. P. 1244–1248.
256. Полифункциональные имидазолы XIII. 1-Арил-5-(2-нитроэтенил)-4-хлор-1*H*-имидазолы в реакциях присоединения и циклизации с S- и N-нуклеофилами / В.А. Черноус, О.Я. Мельник, А.Н. Грозав [и др.]. *Журн.орг.химии.* 2017. Vol. 53, № 3. P. 408-412.
257. Thirumurugan P., Matosiuk D., Jozwiak K. Click chemistry for drug development and diverse chemical-biology applications. *Chem. Rev.* 2013. Vol. 113. P. 4905-4979.
258. p-Toluenesulfonic acid mediated 1,3-dipolar cycloaddition of nitroolefins with NaN₃ 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.
259. 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.
260. Zefirov N. S., Chapovskaya N. K., Kolesnikov V. V. Synthesis of 1,2,3-triazoles by reaction of azide ion with α,β -unsaturated nitro-compounds and nitrile. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1971. Vol. 17. P. 1001-1002.
261. Comprehensive heterocyclic chemistry III / A. R. Katritzki, C. A. Ramsden, E. F. V. Scriven [et al.]. Elsevier Ltd, 2008. Vol. 4. 1304 p.
262. 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- 1*H*-pyrazol-5-ol / H. M. Meshram, N. S. Kumar, J. B. Nanubolu [et al.]. *Tetrahedron Lett.* 2013. Vol. 54, № 45. P. 5941-5949.
263. Li J.-H., Du D.-M. Squaramide-catalysed enantioselective Michael addition of pyrazolin- 5-ones to nitroalkenes. *Org. Biomol. Chem.* 2013. Vol. 11, № 38. P. 6215-6223.
264. Полифункциональные имидазолы X. Синтез 5-(2-нитроалкенил)-4-хлор-1*H*-имидазолов и их взаимодействие с 5-метил-2,4-дигидро-3*H*-пиразол-

- 3-оном / В.А. Черноус, А.Н. Грозав, О.Я. Мельник [и др.]. *Журн.орг.химии*. 2015. Т. 51, № 4. С. 544-540.
265. Oki M., Yamamoto G. Effects of *para*-substituents on the rates of inversion of biphenyl derivatives. II. 2-Isopropyl-2'-methoxybiphenyls. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1971. Vol. 44. P. 266-270.
266. Cordell G.A. The alkaloids: chemistry and biology. Academic Press, Inc., San Diego, 1998. Vol. 51. 439 p.
267. Cui C.-B., Kakeya H., Osada H. Novel mammalian cell cycle inhibitors, spirotryprostatins A and B, produced by *Aspergillus fumigatus*, which inhibit mammalian cell cycle at G2/M phase. *Tetrahedron*. 1996. Vol. 52, № 39. P. 12651-12666.
268. 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, №13. P. 4481-4484.
269. Photoinduced reactions of 1-acetylisatin with phenylacetylenes / J. Xue, Y. Zhang, X.-I. Wang [et al.]. *Org. Lett.* 2000. Vol. 2, № 17. P. 2583-2586.
270. 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, № 8. P. 2460-2467.
271. 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, № 23. P. 7116-7119.
272. 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, № 26. P. 4139-4151.
273. 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, №7. P. 626-630.
274. 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, № 42. P. 11489-11502.
275. Padwa A. 1,3-Dipolar cycloaddition chemistry. New York: Wiley, 1984. Vol. 1. 653 p.
276. Gothelf K. V., Jorgensen K. A. Asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition reactions. *Chem. Rev.* 1998. Vol. 98, № 2. P. 863-910.
277. Lakshmi N. V., Thimurugan P., Perumai P. T. An expedient approach for the synthesis of dispiropyrrolidine bisoxindoles, spiropyrrolidine oxindoles and spiroindane-1,3-diones through 1,3-dipolar cycloaddition reactions. *Tetrahedron Lett.* 2010. Vol.51, № 7. P. 1064-1068.
278. 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, № 24. P. 6783-6788.
279. 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, № 1. P. 151-156.
280. Chen G., Miao Y., Zhou R. Investigation of regioselectivity in the synthesis of spiro [pyrrolidine-2,3'-oxindoles] by use of the Huisgen reaction. *Res. Chem. Intermed.* 2013. Vol. 13, № 6. P. 2445-2450.
281. Gayen B., Banerji A. Simple and efficient routes to substituted oxazolidine and spiro-oxindole systems by one-pot synthetic strategies. *Monatsh. Chem.* 2014. Vol. 145, № 12. P. 1953-1965.
282. Baumann M., Baxendale I. R., Ley S.V. Synthesis of 3-nitropyrrolidines via dipolar cycloaddition reactions using a modular flow reactor. *Synlett.* 2010. Vol. 5. P. 749-752.

283. 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.
284. 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, № 2. P. 1297-1316.
285. Полифункциональные имидазолы XI. Взаимодействие 5-(2-нитровинил)-4-хлор-1*H*-имидазолов с нестабилизированными азометинидами. Синтез (4-хлор-1*H*-имидазолов-5-ил)замещенных нитропирролидинов и нитропирролизинов / В.А. Черноус, О.Я. Мельник, Д.А. Мельник [и др.] *Журн.орг.химии*. 2015. Vol. 51, № 10. P. 1454-1460.
286. Stanley R., Jan B., Birgitta S. The three-component reaction between isatin, α -amino acids, and dipolarophiles. *Eur. J. Org. Chem.* 2004. № 2. P. 413-418.
287. El-Ahl A.-A. S. Three-component 1,3-dipolar cycloaddition reactions in synthesis of spiro[pyrrolidine-2,3'-oxindoline] derivatives. *Heteroat. Chem.* 2002. Vol. 13, № 4. P. 324-329.
288. Demonsthenes F., William J. R., David S. C. Solution phase synthesis of a spiro[pyrrolidine-2,3'-oxindole] library via a three component 1,3-dipolar cycloaddition reaction. *Tetrahedron Lett.* 1998. Vol. 39, № 16. P. 2235-2238.
289. 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, № 5. P. 829-832.
290. 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, № 15. P. 2866-2879.
291. Fukui K. Recognition of stereochemical paths by orbital interaction. *Acc. Chem. Res.* 1971. Vol. 4, № 2. P. 57-64.

292. Fukui K. The path of chemical reactions - the IRC approach. *Acc. Chem. Res.* 1981. Vol. 14, №12. P. 363-368.
293. Sustmann R. A simple model for substituent effects in cycloaddition reactions. I. 1,3-dipolar cycloadditions. *Tetrahedron Lett.* 1971. Vol. 12, № 29. P. 2717-2720.
294. Sustmann R., Trill H. Photoelektronenspektroskopische bestimmung von substituenten-effekten II. α,β -ungesattigte Carbonester. *Tetrahedron Lett.* 1972. Vol. 13, № 42. P. 4271-4274.
295. Sustmann R. Orbital energy control of cycloaddition reactivity. *Pure Appl. Chem.* 1974. Vol.40, № 4. P. 569-593.
296. Parr R. G., Pearson R. G. Absolute hardness: companion parameter to absolute electronegativity. *J. Am. Chem. Soc.* 1983. Vol. 105, № 26. P. 7512-7516.
297. Parr R.G., Yang W. Density-functional theory of atoms and molecules. New York: Oxford Universitu Press, 1989. 333 p.
298. 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, № 6. P. 952-961.
299. 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. *Tetrahedron.* 2002. Vol. 58, № 19. P. 3765-3774.
300. Domingo L. R., Aurell M. J. 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?. *J. Org. Chem.* 2002. Vol.67, № 3. P. 959-965.
301. Domingo L. R., Andres J. 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. *J. Org. Chem.* 2003. Vol. 68, № 22. P. 8662-8668.

302. 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, № 13. P. 3902–3909.
303. Schweizer E. E., Meeder-Nycz O. The chemistry of heterocyclic compounds. Chromenes, chromanones and chromones. *New York: Wiley-Interscience.* 1977. Vol. 31. P. 11–139.
304. Zeni G., Larock R. C. Synthesis of heterocycles via palladium π -olefin and π -alkyne chemistry. *Chem. Rev.* 2004. Vol. 104, № 5. P. 2285-2309.
305. 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, № 10. P. 767-770.
306. 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, № 11. P. 3314-3319.
307. 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.
308. 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, № 11. P. 3095-3098.
309. 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.
310. 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, № 37. P. 8720-8730.

311. "On-water"-promoted C-alkylation of indoles with 2-aryl-3-nitro-2H-chromenes under catalyst-free conditions / P. M. Habib, V. Kavala, B. R. Raju [et al.]. *Eur. J. Org. Chem.* 2009. Vol. 2009, № 26. P. 4503-4514.
312. Ono N. 3-Nitrochromenes for second order nonlinear optical applications / N. Ono, K. Sugi, T. Ogawa [et al.]. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1993. №. 23. P. 4503-4514.
313. Sakakibara T., Koezuka M., Sudoh R. A convenient synthesis of 2-substituted 3-nitro-2H-chromene derivatives. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1978. Vol. 51, № 10. P. 3095-3096.
314. A novel synthesis of 6-methoxy and 7-methoxy flavonols / T. S. Rao, S. Deshpande, H. Mathur [et al.]. *Heterocycles.* 1943. Vol. 22, № 9. P. 1943-1946.
315. Varma R. S., Kabalka G. W. A convenient one-pot synthesis of 3-nitro-2H-chromenes by ultrasonic agitation on basic alumina. *Heterocycles.* 1985. Vol. 23, № 1. P. 139-141.
316. A simple method for the synthesis of functionalized 6-aryl-6H-dibenzo[*b,d*]pyran derivatives from 3-nitro-2H-chromenes / P. Li, L.-L. Luo, X.-S. Li [et al.]. *Tetrahedron.* 2010. Vol. 66, № 38. P. 7590-7594.
317. Rao J. N. S., Raghunathan R. An expedient synthesis of pyrrolidinyl spirooxindole grafted 3-nitrochromanes through 1,3-dipolar cycloaddition reaction of azomethine ylides. *Tetrahedron Lett.* 2013. Vol. 54, № 48. P. 6568-6573.
318. Chaitanya T. K., Nagarajan R. An efficient, solvent-free approach to heteroarylcarbazoles: synthesis of 3-chromenylcarbazoles, 3,6-bis-(chromenyl)carbazoles and 3-quinolylcarbazoles. *Tetrahedron Lett.* 2007. Vol. 48, № 14. P. 2489-2492
319. 2-(5-Імідазоліл)заміщені 3-нітрохромени: синтез, квантово-хімічне дослідження та піролідіно- і триазолоанелювання / В.О. Черноус, О.Я. Мельник, Д.О. Мельник, М.В. Вовк. *Укр.хім.журн.* 2016. Т.82, №5. С. 44-52.

320. 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, № 2. P. 539-546.
321. Stereomutation of axially chiral aryl coumarins / L. Lunazzi, M. Mancinelli, A. Mazzanti [et al.]. *J. Org. Chem.* 2010. Vol. 75, № 17. P. 5927–5933.
322. Ayala P. Y., Schlegel H. B. Identification and treatment of internal rotation in normal mode vibrational analysis. *J. Chem. Phys.* 1998. Vol. 108, № 6. P. 2314-2325.
323. 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. Korotaeva, A. Yu. Barkova, V. S. Moshkina [et al.]. *Tetrahedron*. 2013. Vol. 69, № 40. P.8602–8608.
324. 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, № 29-30. P. 5799-5804.
325. 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, № 14. P. 2059–2064.
326. Haight A. R., Bailey A. E., Baker W. S. A scaleable synthesis of fiduxosin. *Org. Process. Res. Dev.* 2004. Vol. 8, № 6. P. 897–902.
327. Jacob D.A., Lal G., Sharma M.M. Suppression of mouse fertility of after administration of derivatives of chalcone. *Curr. Sci.* 1979. Vol. 48. P. 961-962.
328. Abdou N.A., Youssef K.M., Kandeel M.M. New pyrimidine-containing antimicrobial agents: synthesis and preliminary testing. *Bull. Fac. Pharm.* 1993. Vol. 31, № 3. P. 361-365.
329. Barot V. M., Naik H. B. 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. *Asian. J. Chem.* 1995. Vol. 7, № 3. P. 669-671.

330. 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, № 5. P. 732-738.
331. Barnes R. P., Snead J. L. A study of the direction of enolization of 3-nitro-4-methoxybenzoylmethane. *J. Am. Chem. Soc.* 1945. Vol. 67. P. 138-140.
332. 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, № 6. P. 987-995.
333. Синтез і протимікробна активність галогеновмісних імідазольних аналогів халконів і продуктів їх структурної модифікації / В.О. Черноус, О.Я. Мельник, Н.Д. Яковичук [та ін.]. *Наук. вісник Чернівецького університету: Зб. Наук. праць. Вип. 771.: Хімія. Чернівці: „Рута”. 2016. С. 17-24.*
334. 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.
335. Братенко М. К., Черноус В. А., Вовк М. В. 4-Функционально замещенные 3-гетерилпиразолы IV. 1-Фенил-3-арил(гетерил)-5-(4-пиразолил)-2-пиразолины. *Журн. орг. химии.* 2001. Т.37, № 4. С.591-594.
336. Rane R.A., Sahu N.U., Gutte S.D. Synthesis and evaluation of novel marine bromopyrrole alkaloid – based hybrids as anticancer agents. *Eur. J. Med. Chem.* 2013. Vol. 63. P. 793-799.
337. Rahman M.A., Siddiqui A.A. Pyrazoline derivatives: a worthy insight into the recent advances and potential pharmacological activities. *Int. J. Pharm. Sci. Drug. Res.* 2010. Vol. 2. P. 165-175.
338. 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, № 1. P. 77-80.

339. 1-N-Substituted thiocarbamoyl-3-phenyl-2-pyrrolizines : a novel cholin-esterase and selective monoamine oxidase 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.
340. Синтез і протимікробна активність нових 3-(імідазол-5-іл)-1-арил-2-пропен-1-онів і отриманих на їх основі 1*H*-піразолінів / В.О. Чорноус, О.Я. Мельник, Р.В. Куцик, М.В. Вовк. *Наук. вісник Чернівецького університету: Зб. наук. праць. Вип. 683: „Хімія”*. Чернівці: „Рута”. 2014. С. 90-96.
341. Gautam N., Chourasia O. P. Synthesis, characterization, antimicrobial, insecticidal and anthelmintic screening of some new s-triazine derivatives of pyrrolizine, pyrimidine, isoxazoline and isothiazoline moiety. *Ind. J. Chem. B.* 2012. Vol. 51. P. 1400-1410.
342. Miltyk W., Palka J. A. Potential role of pyrroline 5-carboxylate in regulation of collagen biosynthesis in cultured human skin fibroblasts. *Comp. Biochem. Physiol. A: Physiol.* 2000. Vol. 125, № 2. P. 265-271.
343. Stapon A., Li R., Townsend C.A. Carbapenem biosynthesis: Carbapenem biosynthesis: confirmation of stereochemical assignments and the role of CarC in the ring stereoinversion process from L-proline. *J. Am. Chem. Soc.* 2003. Vol. 125. P. 8486-8493.
344. Lombardo M., Fabbroni S., Trombini C. Entropy-controlled selectivity in the vinylation of a cyclic chiral nitron. An efficient route to enantiopure polyhydroxylated pyrrolidines. *J. Org. Chem.* 2001. Vol. 66, № 4. P. 1264-1268.
345. 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.

346. Kloetzel M. C., Pinkus J. L., Washburn R. M. Heterocyclic compounds. IV. The structure of 2-phenylpyrroline and 2,4-diphenylpyrroline. *J. Am. Chem. Soc.* Vol. 1957. Vol. 79. P. 4222-4225.
347. Davey W., Tivey D.J. Chalcones and related compounds. Part V. Addition of nitro-compounds to chalcones. *J. Chem. Soc.* 1958. P. 2276-2282.
348. Sonn A. Uber die konstitution der pyrroline. *Chem. Ber.* 1935. Vol. 68, № 1. P. 148-151.
349. 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.
350. Synthesis of β -Trifluoromethylated Δ^1 -Pyrrolines / O. Marrec, C. Christophe, T. Billard [et al.]. *Adv. Synt. Cat.* 2010. Vol. 352, № 16. P. 2825-2830.
351. Srivastava P., Engman L. A radical cyclization route to cyclic imines. *Tetrahedron Lett.* 2010. Vol. 51, № 8. P. 1149-1151.
352. 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.
353. First total synthesis of (\pm)-3-hydroxy-11-norcytisine: structure confirmation and biological characterization / D. Yohannes, C. P. Hansen, S. R. Akireddy [et al.]. *Org. Lett.* 2008. Vol. 10, № 23. P. 5353-5356.
354. Cludius-Bramdt S., Kupracz L., Kirschning A. [3+2]-Cycloadditions of nitrile ylides after photoactivation of vinyl azides under flow conditions. *Beilst. J. Org. Chem.* 2013. Vol. 9. P. 1745-1750.
355. Мельник О.Я., Черноус, Вовк М.В. Полифункциональные имидазолы. IX. Синтез 1-арил-5-(2-арил-3,4-дигидро-2H-пиррол-4-ил)-4-хлор-1H-имидазолов. *Журн.орг.химии.* 2015. Т. 51, № 2. С. 250-254.
356. Synthesis of (-)tetracycline / T. Okino, Y. Hoashi, T. Furukawa [et al.]. *J. Amer. Chem. Soc.* 2005. Vol. 127. P. 119-125.

357. Chen G., Wu X., Gu X. Spiro indane-1,3-dione pyrrolizidine compounds synthesized by 1,3-dipolar cyclo-addition reactions. *Heterocycl. Commun.* 2011. Vol. 17. P. 161-163.
358. Additive-assisted regioselective 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylides with benzylidene-acetone / C. Peng, J. Ren, J. Xiao [et al.]. *Beilstein J. Org. Chem.* 2014. Vol. 10. P. 352-360.
359. Moemeni M., Arvinhezhad H., Samadi S. An Efficient multicomponent and stereoselective synthesis of new spiro indeno[1,2-*b*]quinoxaline-11, 2'-pyrrolidine derivatives. *J. Heterocycl. Chem.* 2012. Vol. 49. P. 190-194.
360. 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, № 1. P. 90-97.
361. 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, № 1. P. 69-77.
362. 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, № 2. P. 217-224.
363. Zayed S. M. A. D., Attia A. One step synthesis of 3-cyano-4-(5-nitrobenzothienyl)pyridines and 3-cyano-4-(5-nitrobenzothienyl)pyridin-2-ones for biological evaluation. *J. Heterocycl. Chem.* 1983. Vol. 20, № 1. P. 129-131.
364. Michael M. A., Becher J., Winckelmann I. Pyridinethiones. VIII. The aldol and Wittig condensations of 3-formyl-2(1*H*)-pyridones, -thiones and -selones. Preparation of new cyanopyridones. *J. Heterocycl. Chem.* 1983. Vol. 20, № 6. P. 1651-1656.
365. El-Sayed H. A., Ouf N. H., Moustafa A. H. An efficient and facile multicomponent synthesis of 4,6-diarylpyridine derivatives under solvent-free conditions. *Res. Chem. Intermed.* 2014. Vol. 40, № 1. P. 407-412.

366. 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, № 5. P. 406-410.
367. 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, № 6. P. 1679-1683.
368. Rostom S. A. F., Bekhit A. A. Microwave-assisted synthesis of certain pyrrolylpyridines, some derived ring systems and their evaluation as anticancer and antioxidant agents. *Eur. J. Med. Chem.* 2015. Vol. 92. P. 712-722.
369. 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, № 6. P. 400-404.
370. El-Emary T.I., Banhite E.A. Synthesis and biological screening of new 1,3-diphenylpyrazoles with different heterocyclic moieties at position-4. *Pharmazie.* 1999. Vol. 54, № 2. P. 106-111.
371. Синтез та оцінка бактерицидної активності 4-(4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбонітрилів / О.Я. Мельник, В.О. Черноус, Н.Д. Яковичук [та ін.]. *Журн. орган. та фарм. хімії.* 2015. Т. 13, № 4(52). С. 57-61.
372. Foye W. O. *Principi di Chimica Farmaceutica.* Padova, Italy: Piccin, 1991. 416 p.
373. Synthesis and pharmacological activity of 2-oxo-(2*H*)-1-benzopyran-3-carboxamide derivatives / L. Bonsignore, G. Loy, D. Secci [et al.]. *Eur. J. Med. Chem.* 1993. Vol. 28, № 6. P. 517-520.
374. 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.
375. The first asymmetric synthesis of polyfunctionalized 4*H*-pyrans via Michael addition of malononitrile to 2-acyl acrylates / R. Gonzalez, N. Martin, C. Seoane [et al.]. *Tetrahedron Lett.* 1992. Vol. 33, № 6. P. 3809-3812.

376. Wamhoff H., Kroth E., Strauch C. Dihalogentriphenylphosphorane in der heterocyclensynthese; 27: Heterokondensierte 1,2,4-triazolo[1,5-c]pyrimidine aus enamionitrilen via O-ethylformimide. *Synthesis*. 1993. Vol. 11. P. 1129-1132.
377. 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, № 8. P. 480-485.
378. New multipotent tetracyclic tacrines with neuroprotective activity / J. Marco-Contelles, R. Leon, C. Rios [et al.]. *Bioorg. Med. Chem.* 2006. Vol. 14, № 24. P. 8176-8185.
379. Синтез, протимікробна та протигрибкова активність 4-(4-хлоро-5-імідазоліл)заміщених 2-аміно-4H-хромен-3-карбонітрилів / О.Я. Мельник, В.О. Черноус, Н.Д. Яковичук, М.В. Вовк. *Наук. вісник Чернівецького університету: Зб. Наук. праць. Вип. 753.: Хімія. Чернівці: „Рута”. 2015. С. 23-28.*
380. Paliwal P.K., Jetti S.R., Jain S. Green approach towards the facile synthesis of dihydropyrano(c)chromene and pyrano[2,3-d] pyrimidine derivatives and their biological evaluation. *Med. Chem. Res.* 2013. Vol. 22. P. 2984-2900.
381. 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 [et al.]. *Eur. J. Med. Chem.* 2009. Vol. 44, № 9. P. 3805-3809.
382. Verma A., Saraf S.K. 4-Thiazolidinone – A biologically active scaffold. *Eur. J. Med. Chem.* 2008. Vol. 43, № 5. P. 897-905.
383. Murugan R., Anbazhagan S., Narayanan S.S. Synthesis and in vivo antidiabetic activity of novel dispiropyrrolidines through [3+2] cycloaddition reactions with thiazolidinedione and rhodanine derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* 2009. Vol. 44, № 8. P. 3272-3279.
384. Chandrappa S., Kavitha C.V., Shahabuddin M.S. Synthesis of 2-(5-((5-(4-chlorophenyl)furan-2-yl)methylene)-4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl)acetic acid

- derivatives and evaluation of their cytotoxicity and induction of apoptosis in human leukemia cells. *Bioorg. Med. Chem.* 2009. Vol. 17, №6. P. 2576-2584.
385. 5-Benzylidenerhodanine and 5-benzylidene-2,4-thiazolidinedione based antibacterials / O. Zvarec, S.W. Polyak, W. Tieu [et al.]. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2012. Vol. 22, № 8. P. 2720-2722.
386. Synthesis and cardiotoxic activity of imidazo[2,1-*b*]thiazoles bearing a lactam ring / A. Andreani, M. Rambaldi, A. Leoni [et al.]. *Eur.J.Med.Chem.* 1996. Vol. 31, № 5. P. 383-387.
387. Heterocyclic Communications Vol. 11, No. 5, 2005 Synthesis and anti-inflammatory activity of some New η and s -alkylated arylidene-thioxoimidazolidinones
388. Pat. 6121303. Pharmacologically active catechol derivatives. Publ. 19.09.2000.
389. Jeffreys R.A. The cyclization of substituted N-thiocarbamoylglicines, and some new cyanine dyes from the products. *J. Chem. Soc.* 1954. P.2221-2230.
390. Buyukbingol E. Studies on the synthesis and structure-activity relationships of 5-(3'-indolyl)-2-thiohydantoin derivatives as aldose reductase enzyme inhibitors. *Farmaco.* 1994. Vol. 49, №6. P. 443-447.
391. Синтез, гіпоглікемічна активність та гостра токсичність нових імідазол-тіазолідинових гібридних структур / В.О. Черноус, О.Я. Мельник, О.М. Глебов [et al.]. *Журн. орган. та фарм. хімії.* 2016. Т. 14, № 1(53). С. 46-52.
392. 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, № 17. P. 3356-3368.
393. Aryl tetrahydropyridine inhibitors of farnesyltransferase: bioavailable analogues with improved cellular potency / S. L.Gwaltney, S. J. O'Connor, L. T. J. Nelson [et al.]. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2003. Vol. 13, № 7. P. 1363-1366.
394. 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, № 6. P. 2097-2112.

395. A versatile, enantioselective, stereocontrolled synthesis of (1S,2R)-imidazolglycerol / M. M. Paz, J. F. Correa, M. J. Cabeza [et al.]. *Tetrahedron Lett.* 1996. Vol. 37, № 51. P. 9259-9262.
396. 1H-Indole derivatives as calcium antagonists / L. Garuti, G. Giovanninetti, S. Bova [et al.]. *Arch. Pharm.* 1988. Vol. 321. P. 377-383.
397. Ogura K., Tsuchihoshi G. A new synthesis of phenylacetic acid derivatives using methyl methylthiomethyl sulfoxide. *Tetrahedron Lett.* 1972. Vol. 13, № 15. P. 1383-1386.
398. 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, № 17. P. 4147-4161.
399. Синтез (1-арил-4-хлоро-1H-імідазол-5-іл)оцтових кислот / О. Мельник, Д. Мельник, В. Черноус [та ін.]. *Вісн. Львів. унів. Серія хімічна.* 2016. Вип. 57, Ч. 2. С. 280-285.
400. Hewson A.T., Richardson S.K., Sharpe D.A. Acid catalised reactions of aryl ketene dithioacetal s-oxides: synthesis of chloroketene thioacetals and thioesters. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1.* 1990. P. 2967-2970.
401. Mitochondrial biotransformation of omega- (phenoxy)alkanoic acids, 3-(phenoxy) acrylic acids, and omega-(1-methyl-1H-imidazol-2-ylthio)alkanoic acids: a prodrug strategy for targeting cytoprotective antioxidants to mitochondria / K. S. Roser, P. S. Brookes, A. P. Wojtovich [et al.]. *Bioorg. Med. Chem.* 2010. Vol. 18, №4. P. 1441–1448.
402. Синтез та біологічна активність азолітїооцтових кислот / В.О. Черноус, А.О. Паламар, А.М. Грозав, М.В. Вовк. *Журн. орган. та фарм. хімії.* 2016. Т. 14, №3(55). С. 2-24.
403. Синтез и антиоксидантная активность [(1-арил-5-формилимидазол-4-ил)тио]уксусных кислот / В.А. Черноус, А.А. Паламар, И.М. Яремий, М.В. Вовк. *Хим.-фарм. журн.* 2013. Т.47, №2. С. 28-30.

404. Пат. 68451 Україна. [(1-Феніл-5-форміл-1*H*-імідазол-4-іл)тіо]оцтова кислота та її 5-алкенілпохідні, які виявляють антиоксидантну активність. Опубл. 26.03.2012.
405. Синтез і дослідження антиоксидантної дії [(1-арил-5-форміл-1*H*-імідазол-4-іл)тіо] пропанових кислот / А.О. Паламар, А.М. Грозав, В.О. Черноус [та ін.]. *Акт. нит. фарм. і мед. науки та практики*. 2014. № 3(16). С. 22-26.
406. 5-Aryl-imidazolin-2-ones as a scaffold for potent antioxidant and memory-improving activity / K. Watanabe, Y. Morinaka, Y. Hayachi [et al.]. *Bioorg. Med. Chem.* 2008. Vol. 18, № 4. P. 1478-1483.
407. Anti-oxidant, anti-fungal and anti-leishmanial activities of novel 3-[4-(1*H*-imidazol-1-yl)phenyl]prop-2-en-1-ones / T. Hussain, H.L. Siddiqui, M. Zia-ur-Rehman [et al.]. *Eur. J. Med. Chem.* 2009. Vol. 44, №11. P. 4654-4660.
408. [5-(3-Оксо-1-пропеніл)-1*H*-імідазол-4-іл]тіооцтові кислоти. Синтез, антиоксидантна та антимікробна активність / В.О. Черноус, А.О. Паламар, І.М. Яремій, М.В. Вовк. *Вісник фармації*. 2013. № 2(74). С. 30-33.
409. Mendgen T., Steuer C., Klein C.D. Privileged scaffolds or promiscuous binders: a comparative study on rhodanines and related heterocycles in medicinal chemistry. *J. Med. Chem.* 2012. Vol. 55, № 2. P. 743-753.
410. Tomasic T., Masic P. Rhodanine as a scaffold in drug discovery: a critical review of its biological activities and mechanisms of target modulation. *Expert Opin. Drug Discovery*. 2012. Vol. 7, № 7. P. 549-560.
411. Kumar P., Narasimhan B. Hydrazides/hydrazones as antimicrobial and anticancer agents in the new millennium. *Mini Rev. in Med. Chem.* 2013. Vol. 13, №7. P. 971-987.
412. 5-Benzylidenerhodanine and 5-benzylidene-2-4-thiazolidinedione based antibacterials / O. Zvarec, S.W. Polyak, W. Tieu [et al.]. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2012. Vol. 22, № 4. P. 2720-2722.

413. Синтез і біологічна дія тіосемикарбазонів та (1,3-тіазол-2-іл)-гідразонів [(1-арил-5-формілімідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот / В.О. Черноус, А.О. Паламар, А.М. Грозав [та ін.]. *Журн. орг. та фарм. хімії*. 2013. Т.11, №4(44). С. 55-60.
414. Suresh M., Lavanya P., Venkata C. Rao synthesis, antibacterial, antifungal and antioxidant activity studies on 2-benzylthio-and 2-benzylsulfonyl-1H-imidazoles. *Der Pharmacia Lett.* 2010. № 2(4). –P. 393-402.
415. Structure-activity relationship of 2-hydroxy-2-aryl-2,3-dihydro-imidazo [1,2-a]pyrimidinium salts and 2N-substituted 4(5)-aryl-2-amino-1H-imidazoles as inhibitors of biofilm formation by *Salmonella Typhimurium* and *Pseudomonas aeruginosa* / H.P. Steenackers, D.S. Ermolat'ev, B. Savaliya [et al.]. *Bioorg. Med. Chem.* 2011. Vol. 19, №11. P. 3462-3473
416. Abdel-Wahab B.F., Awad G.E., Badria F.A. Synthesis, antimicrobial, antioxidant, anti-hemolytic and cytotoxic evaluation of new imidazole-based heterocycles. *Eur J Med Chem.* 2011. Vol. 46, № 5. P. 1505-1511.
417. Imidazoles as potential antifungal agents: a review / N. Rani, A. Sharma, G. Kumar [et al.]. *Min. Rev. in Med. Chem.* 2013. Vol. 13, № 11. P. 1626-1655.
418. Balasubramanian N., Deepika S., Pradeep K. Biological importance of imidazole nucleus in the new millennium. *Med. Chem. Res.* 2011. Vol. 20, № 8. P. 1119-1140.
419. Синтез і оцінювання антиоксидантної, протимікробної та протигрибкової дії [(5-гідроксиметил-1H-імідазол-4-іл)тіо]оцтових кислот / В.О. Черноус, А.О. Паламар, І.М. Яремій [та ін.]. *Запорозж. мед. журн.* 2014. №2 (83). С.103-107.
420. Anitha S., Subhashini N.J.P. Zeolite catalyzed synthesis of novel chalcone linked arylidene imidazolones as potential antimicrobial and antioxidant agents. *IAJPR*. 2014. № 4(6). P. 3067-3076.
421. Balachandravinayagam E., Natarajan M., Ganesan S. Synthesis, spectral characterization and antioxidant activities of 3'-methyl-2',6'-diphenyl-1,3-

- dihydrospiro [benzo[*d*]imidazole-2,4'-piperidine. *IJPCBS*. 2014 № 4(3). P. 620-627.
422. Синтез та дослідження антиоксидантних властивостей ({5-[(алкіл(арил)аміно)метил]-1-арил-1*H*-імідазол-4-іл}тіо)оцтових кислот / В.О. Черноус, А.О. Паламар, А.М. Грозав [та ін.]. *Укр. біофармац. журн.* 2015. №2. С. 79-84.
423. Pat. 5232922 A US. Imidazole compounds, processes for their preparation, pharmaceuticals based on these compounds and some intermediates. Publ. 03.08.1993.
424. Pat. 5852195 A US. Pyranone compounds useful to treat retroviral infections. Publ. 22.12.1998.
425. Synthesis and antimicrobial activity of bisazolylsulfonyl amines / B. Ragavendra, K.G. Divya, A. Radmaja, V. Padmavathi. *Ind. J. Chem. B*. 2016. Vol. 55. 1376-1383.
426. Structurally simple, potent, *Plasmodium* selective farnesyltransferase inhibitors that arrest the growth of malaria parasites / M.P. Glenn, S.-Y. Chang, C. Horney [et al.]. *J. Med. Chem.* 2006. Vol. 49, №19. P. 5710-5727.
427. 2-Oxotetrahydroquinoline-based antimalarials with high potency and metabolic stability / V.J. Bubbule, K. Rivas, C.L.M.J. Verlinde [et al.]. *J. Med. Chem.* 2008. Vol. 51, № 3. P. 384-387.
428. Structurally simple farnesyltransferase inhibitors arrest the growth of malaria parasites / H.P. Glen, S.-Y. Chang, O. Hucke [et al.] *Angew. Chem.Int.Ed.* 2005. Vol. 44, № 31. P. 4903-4906.
429. Structure-based design and synthesis of potent, ethylenediamine-based, mammalian farnesyltransferase inhibitors as anticancer agents / S. Fletcher, E.P. Keaney, C.G. Cumming [et al.]. *J. Med. Chem.* 2010. Vol. 53, № 19. P. 6867-6888.
430. Potent, plasmodium-selective farnesyltransferase inhibitors that arrest the growth of malaria parasites: structure–activity relationships of ethylenediamine-analogue scaffolds and homology model validation / S.

- Fletcher, C.G. Cumminy, K. Rivas [et al.]. *J. Med. Chem.* 2008. Vol. 51, № 17. P. 5176.-5197.
431. Discovery of heteroaryl sulfonamides as new EP1 receptor selective antagonists / A. Naganawa, T. Matsui, T. Saito [et al.]. *Bioorg. Med. Chem.* 2006. Vol. 14, № 19. P. 6628-6639.
432. Small molecule inhibitors of the neuropilin-1 vascular endothelial growth factor A (VEGF-A) interaction / A. Jarvis, C.K. Allerston, H. Jia [et al.]. *J. Med. Chem.* 2010. Vol. 53, № 5. P. 2215-2226.
433. Tipranavir (PNU-140690): a potent, orally bioavailable nonpeptidic HIV protease inhibitor of the 5,6-dihydro-4-hydroxy-2-pyrone sulfonamide class / S.R. Turner, J.W. Strohbach, R.A. Tommasi [et al.]. *J. Med. Chem.* 1998. Vol. 41, № 18. P. 3467-3476.
434. Structure-based design of nonpeptidic HIV protease inhibitors: The sulfonamide-substituted cyclooctylpyranones / H. Skulnick, P.D. Johnson, P.A. Aristoff [et al.]. *J. Med. Chem.* 1997. Vol. 40, № 7. P. 1149-1164.
435. Baker R.U., Dodson R.M., Riegel B. The cleavage of organic sulfides with chlorine. *JACS.* 1946. Vol. 68, №12. P. 2636-2639.
436. Barry W.J., Finar I.L. Derivatives of 5-*o*-mercaptophenyl-3-methyl-1-phenylpyrazole. *J. Chem. Soc.* 1954. P. 138-140.
437. Exploration of pyrrole derivatives to find an effective potassium-competitive acid blocker with moderately long-lasting suppression of gastric acid secretion / H. NishidaIkuo, I. Fujimori, Y. Arikawa [et al.]. *Bioorg. Med. Chem.* 2017. Vol. 25, № 13. P. 3447-3460.
438. Klarmann B. Notiz über saccharin-imin. *Chem. Ber.* 1952. Vol. 85, № 2. P. 162-164.
439. Reaction of normal and pseudo 2-formylbenzenesulfonyl chlorides with amines: Experimental and theoretical studies on the structure of 2-formyl benzenesulfonamides in solid, solution and gas phases / K.G. Rejeev, S.M. Shashidhar, K. Pius [et al.]. *Tetrahedron.* 1994. Vol. 50, №18. P. 5425-5438.

440. Synthesis and evaluation of novel thiazolidine derivatives as thromboxane A₂ receptor antagonists / M. Sato, Y. Kawashima, J. Goto [et al]. *Chem. Pharm. Bull.* 1994. Vol. 42, № 3. P. 521-529.
441. Synthesis of 4-unsubstituted 2*H*-1,2,3-benzothiadiazine 1,1-dioxides via *ortho* lithiation of protected benzaldehyde derivatives / M. Porcs-Makkay, G. Lukach, A. Pandur [et al.]. *Tetrahedron*. 2014. Vol.70, №2. P. 286-293.
442. Shashidhar M.S., Bhatt M.V. 2-Formylbenzenesulphonyl chloride as a reagent for the protection of phenols. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1987. № 9. P. 654-656.
443. Pat. 2008020255 WO. Dérivés de benzo[1,2,3]thiadiazinehttp. Publ. 21.02.2008.
444. Pat. 2008020256 WO. 3,4-Dihydrobenzo[1,2,3]thiadiazine-1,1-dioxide derivatives, process for preparation thereof, medicaments containing said derivatives and their use. Publ. 13.08.2007.
445. Pat. 6346525 US. Carbapenem antibacterial compounds, compositions containing such compounds and methods of treatment. Publ. 12.02.2002.
446. Randle J. C.R., Biton C., Lepagnol J. M. Allosteric potentiation by diazoxide of AMPA receptor currents and synaptic potentials. *European J. Pharmacology*. 1993. Vol.247, № 3. P 257–265.
447. Beermann B., Groschinsky-Grind M., Rosén A. Absorption, metabolism, and excretion of hydrochlorothiazide. *Clin Pharmacol Ther.* 1976. Vol.19, №5. P.531–537.
448. Yamada K.A., Tang C.M. Benzothiadiazides inhibit rapid glutamate receptor desensitization and enhance glutamatergic synaptic currents. *J. Neuroscience*. 1993. Vol. 13, № 9. P.3904–3915.
449. Pat. 5464831 US. Thienothiadiazine sulfonamides useful as carbonic anhydrase inhibitors . Publ. 07.11.1995.
450. Wright J.B. The preparation of 2*H*-1,2,3-benzothiadiazine-1,1-dioxides, 11*H*-11*a*-dihydrobenzimidazo[1,2-*b*] [1,2] benzisothiazole-5,5-dioxides, 6*H*-

- dibenzo[*c,g*] [1,2,5] thiadiazocine-5,5-dioxides and 5*H*-Dibenzo[*c,g*] [1,2,6] thiadiazocine-6,6-dioxides *J.Het.Chem.* 1968. Vol. 5, № 4. P. 453-459.
451. Chlorination of heterocyclic and acyclic sulfonylhydrazones / J.F. King, B.L. Huston, A. Hawson [et al.]. *Canad. J. Chem.* 1971. Vol. 49, № 6. P. 943-955.
452. Synthesis and thermolysis of 2*H*-1,2,3-benzothiadiazine 1,1-dioxide and 2,1-benzoxathiin-3-one 1,1-dioxide / J.F. King, B.L. Huston, A. Hawson [et al.] *Canadian J. Chem.* 1971. Vol.49, № 6. P. 936-942.
453. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2006. 1200 с.
454. Деякі питання регулювання цін на лікарські засоби і вироби медичного призначення / Постанова Кабінету міністрів України від 25.03.2009 № 333 / <http://www.moz.gov.ua>.
455. Pat. 2000075123 A1 WO. Substituted 5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-1-benzopyrans and benzothiopyrans and the use thereof as potentiators of AMPA. Publ.15.08.2000.
456. 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, № 10. P. 543-548.
457. 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, № 9. P. 1165-1174.
458. Kalaria P.N., Satasia S.P., Raval D.K. Synthesis, characterization and biological screening of novel 5-imidazopyrazole incorporated fused pyran motifs under microwave irradiation. *New J. Chem.* 2014. Vol. 38, № 4. P. 1512-1521.
459. Kathrotiya H.G. Patel M.P. Microwave-assisted synthesis of 3'-indolyl substituted 4*H*-chromenes catalyzed by DMAP and their antimicrobial activity. *Med. Chem. Res.* 2012. Vol. 21, № 11. P. 3406–3416.

460. Microwave-assisted synthesis of novel 4*H*-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, № 8. P. 3831-3842.
461. Доклад о глобальной борьбе с туберкулезом // Всемирная организация здравоохранения.-2011г/http://www.who.int/tb/publications/global_report/ru/
462. Костик О., Пурська М., Ільницька Л. Організаційно-мікробіологічні аспекти проблеми мультирезистентного туберкульозу на сучасному етапі. *Наук. вісн. нац. мед. ун-ту ім. О.О. Богомольця.* 2008. № 2. С. 108-109.
463. Флуренизид – новый отечественный противотуберкулёзный препарат / Л.И. Петрух, О.А. Ткач, М.М. Коваленко, О.И. Михалик. *Провизор.* 2000. №10. URL: <http://www.provisor.com.ua/archive/2000/N10/flureniz.php> (дата звернення: 15.08.2017).
464. Comparative bioactivation of the novel anti-tuberculosis agent PA-824 in *Mycobacteria* and a subcellular fraction of human liver / M. Dogra, B.D. Palmer, G. Bashiri [et al.]. *British. J. Pharmac.* 2011. Vol.162, №1. P.226-236.
465. Trisubstituted imidazoles as *Mycobacterium tuberculosis* glutamine synthetase inhibitor / J. Gising, M.T. Nilsson, L.R. Odell [et al.]. *J. Med. Chem.* 2012. Vol. 55, №6. P. 2894-2898.
466. Gupta P., Hameed Sh., Jain R. Ring-substituted imidazoles as a new class of anti-tuberculosis agents. *Eur. J. Med. Chem.* Vol.39, №9. P. 805-814.
467. Synthesis and antitubercular screening of imidazole derivatives / J. Pandey, V. K. Tiwari, Sh.S. Verma [et al.]. *Eur. J. Med. Chem.* 2009. Vol.44, №8. P.3350-3355.
468. Оптимізація стандартного режиму хіміотерапії при лікуванні хворих на мультирезистентний туберкульоз легень / Л.Д. Тодоріко, І.В. Єременчук, В.О. Черноус [та ін.]. *Укр. пульмун. журн.* 2012. №1. С. 8-12.
469. Пат. 70747 Україна. Тіосемикарбазони 1,2-дизаміщених 4-хлороімідазол-5-карбальдегідів, які виявляють протитуберкульозну активність Оубл. 25.06.2012.

470. Пат. 70746 Україна. 1-Арил-4-хлоро-5-(трифторометил)-1*H*-імідазоли, які виявляють протитуберкульозну активність. Опубл. 25.06.2012.
471. Пат. 70708 Україна. N'-[(1*H*-Імідазол-5-іл)метилен]ізонікотиногідразида, які виявляють протитуберкульозну активність. Опубл. 25.06.2012.
472. Антиоксидантна система захисту організму / І. Ф. Беленічев, Ю. І. Губський, Є. Л. Левицький [та ін.]. *Современные проблемы токсикологии*. 2002. №3. С. 24–31.
473. Polychlorinated biphenyls induced oxidative stress mediated neurodegeneration in hippocampus and behavioral changes of adult rats: anxiolytic-like effects of quercetin / K. Selvakumar, S. Bavithra, L. Ganesh [et al.]. *Toxicol. Lett.* 2013. Vol. 222, №1. P. 45–54.
474. Губергріц Н.Б. Хронічні гепатити і цирози печінки. Сучасні класифікація, діагностика. Донецьк: ТОВ «Лебідь», 2002. 158с.
475. Подымова С.Д. Болезни печени. М.: Медицина, 1993. 544с.
476. Харченко Н.В. Хронические гепатиты: достижения, нерешенные проблемы. *Сучасна гастроентерологія*. 2000. №1. С. 50-53
477. Абдурахманов Д.Т. Алкогольная болезнь печени. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2009. №1. С. 4-10.
478. Bast A., Haenen G.R.M.M., Doelman C.J.A. Oxidants and antioxidants: State of the art. *Amer. J. Med.* 1991. Vol. 91, №3. P. 2–13.
479. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов. М: Медицина, 1989. 368 с.
480. Барабой В.А., Сутковой Д.А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии. К: Наукова думка, 1997. Ч. 2. 220 с.
481. Каримов І.З. Окисна модифікація білків і перекисне окиснення ліпідів у розвитку метаболічної інтоксикації при патології. *Лаб. діагност.* 2005. №1 (31). С. 7–13.
482. Dean R.T., Schanlin F., Stroker R.D.M. Biochemistry and pathology of radical-mediated protein oxidation. *Biochem J.* 1997. Vol. 324. P. 1-18.

483. Беленічев І.Ф., Коваленко С.І., Дунаєв В.В. Антиоксиданти: сучасне уявлення, перспективи створення. *Ліки*. 2002. № 1. С. 25-29
484. Synthesis and antioxidant activity of new C-3 sulfenyl indoles / C.C. Silveira, S.R. Mendes, J.R. Soares [et al.]. *Tetrahedron Lett.* 2013. Vol. 54, № 36. P. 4926-4929.
485. Synthesis and antioxidant activity of novel Mannich base of 1,3,4-oxadiazole derivatives possessing 1,4-benzodioxan / L. Ma, Y. Xiao, C. Li [et al.]. *Bioorg. Med. Chem.* 2013. Vol. 21, № 21. P. 6763–6770
486. Дослідження біологічної активності S-заміщених 2-метил-4-меркапто-8-метоксихіноліну / В.І. Генчева, Л.О. Омелянчик, О.А. Бражко, М.П. Завгородній. *Вісник Запорізького національного університету*. 2009. №1. С. 144–150.
487. Антиоксиданти: клініко-фармакологічний аспект / И.С. Чекман, И.Ф. Беленичев, Н. А. Горчакова [и др.]. *Укр. мед. часопис*. 2014. № 1 (99). С. 22-28.
488. Савустьяненко А. В. Визитная карточка украинской фармакологии: тиотриазолин (физиологические и клинические аспекты применения). *Новости медицины и фармации*. 2008. № 15. С. 19–21.
489. Synthesis and antioxidant activities of acetamidomethylsulfonyl bis heterocycles-oxazolyl/thiazolyl/ imidazolyl-1,3,4-oxadiazoles / N. Mahaboob Basha, G. Lavanya, A. Padmaj, V. Padmavathi. *Arch Pharm (Weinheim)*. 2013. Vol. 346, №7. P. 511–520.
490. Maddila S., Palakonda L., Chunduri V. Synthesis, antibacterial, antifungal and antioxidant activity studies on 2-benzylthio-and 2-benzylsulfonyl-1H-imidazoles. *Der Pharmacia Lettre*. 2010. Vol. 4, № 2. P. 393-402.
491. Mitochondrial biotransformation of omega-(phenoxy)alkanoic acids, 3-(phenoxy) acrylic acids, and omega-(1-methyl-1H-imidazol-2-ylthio)alkanoic acids: a prodrug strategy for targeting cytoprotective antioxidants to mitochondria / K.S. Roser, P.S. Brookes, A.P. Wojtovich [et al.]. *Bioorg. Med. Chem.* 2010. № 18 (4). P. 1441-1448

492. Дослідження антиоксидантної активності похідних імідазол-4-тіооцтової кислоти в експериментах *in vitro* / А.О. Паламар, І.М. Яремій, В.О. Черноус, М.В. Вовк. *Укр. мед. альманах*. 2013. Т.16, №4. С. 33-35.
493. Вивчення впливу [(1-феніл-5-форміл-1*H*-імідазол-4-іл)тіо]оцтової кислоти на стан оксидантно-антиоксидантної системи крові щурів за умов інтоксикації тетрахлоретаном / А.О. Паламар, І.М. Яремій, В.О. Черноус [та ін.]. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П.Л. Шупика*. 2016. №6. С. 383-390.
494. Давидова Н.В. Біохімічні механізми антиоксидантної дії екстракту родіоли рідкого: дис. канд. мед. наук. Київ, 2005. 182 с.
495. American Diabetes Association. "Standards of medical care in diabetes-2009". *Diabetes Care*. 2009. Vol.32, № 1. P. 13-61.
496. Старкова Н.Т. Клиническая эндокринология. Руководство. - 3-е изд., переработанное и дополненное. СПб.: Питер, 2002. 576 с
497. Ikeda H. Discovery of the thiazolidinediones class and its distinct futures. insulin resistance, dyslipidemia, and type 2 diabetes. Opportunities offered by the thiazolidinediones. *36 th Annual Meeting of the European Association for The Study of Diabetes. Report*. 2000. P. 3.
498. Тиазолидиндионы: "герои нашего времени" / А.А. Александров, С.С. Кухаренко, М.Н. Ядрихинская [и др.]. *Лечащий врач*. 2012. № 11. С. 23-27.
499. Inzucchi S.E. Oral antigiperglicemic therapy for type 2 diabetes. *Journ. Amer. Med. Assoc.* 2002. Vol. 287, № 3. P. 360-372
500. Kendall D.M., Sobel B.E., Coulston A.M. The insulin resistance syndrome and coronary artery disease. *Coron. Artery Dis.* 2003. Vol. 14, №4. P. 335-348.
501. Пат. 92647 Україна. ({5-[(4-оксо-2-тіоксо-1,3-тіазолідин-5-іліден)метил]-1*H*-імідазол-4-іл}тіо)оцтові кислоти, які виявляють гіпоглікемічну активність. Опубл. 26.08.2014.

502. Пат. 105425 Україна. 5-[(1-Арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)метилен]-1,3-тіазолідин-2,4-діони, які виявляють гіпоглікемічну активність. Опубл. 25.03.2016.
503. Пат. 105424 Україна. 5-[(1-Арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)метил]-1,3-тіазолідин-2,4-діони, які виявляють гіпоглікемічну активність. Опубл. 25.03.2016.
504. Пат. 92646 Україна. 1-Ацетил-5-[(4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)метилен]-2-тіоксоімідазолідин-4-они, які виявляють гіпоглікемічну активність. Опубл. 26.08.2014.
505. Пат. 92645 Україна. 5-[(4-Хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)метилен]-2-тіоксо-1,3-тіазолідин-4-они, які виявляють гіпоглікемічну активність. Опубл. 26.08.2014.
506. Kauffman C. A. Introduction to the Mycoses. Philadelphia: Saunders, 2004. 2043 p.
507. Определитель бактерий Берджи. 9-е изд. В 2-х т. Т.2.; пер. с англ. Дж. Хоулта, Н. Крига, П. Снита [и др.]. [9-е изд.]. Москва: Мир, 1997. 368 с.
508. UTHSCSA ImageTool 2.0, The University of Texas Health Science Center in San Antonio, ©1995-1996. <http://ddsdx.uthscsa.edu/>
509. Общая и санитарная микробиология с техникой микробиологических исследований: учебное пособие / Под ред. А.С. Лабинской, Л.П. Блинковой, А. С. Ещиной. М.: Медицина, 2004. 576 с.
510. Антимикотическая активность хитозана с различной молекулярной массой и его влияние на морфологию клеток дрожжеподобных грибов / С.Н. Куликов, Р.З. Хайруллин С.А. Лисовская [и др.]. *Проблемы медицинской микологии*. 2010. Т. 12, № 2. С. 32-36
511. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів. Метод. реком.: Ю. Л. Волянський, І. С. Гриценко, В. П. Ширококов [та ін.]. –Київ, 2004. – 38 с.

512. Наказ МОЗ України №45 від 06.02.2002. Про затвердження Інструкції з бактеріологічної діагностики туберкульозної інфекції. URL: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20020206_45.html (дата звернення: 15.08.2017).
513. Synthesis of novel thiazoline-based compounds containing pyrazoline moiety and evaluation of their anticancer activity / D. Havrylyuk, B. Zimenkovsky, O.Vasylenko [et al.]. *Eur. J. Med. Chem.* 2009. –Vol. 44, № 4. P. 1396-1404
514. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М: Практика, 1999. 459 с.
515. Савустьяненко А. В. Визитная карточка украинской фармакологии: тиотриазолин (физиологические и клинические аспекты применения). *Новости медицины и фармации.* 2008. №15. С. 19–21.
516. Савченкова Л.В., Филатов Д.А., Белоусова И.П. Клиническая фармакология тиотриазолина (обзор литературы). *Укр.мед.альманах.* 2008. № 3. С. 212-217
517. Монцевичюте-Эрингене Е.В. Упрощенные математико-статистические методы в медицинской исследовательской работе. *Патол. физиология и эксперим. терапия.* 1964. №4. С. 71-78.
518. Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації / за ред. О.В. Стефанова. К., 2001. 527 с.