

На правах рукописи

Никитина Полина Андреевна

**Синтез, особенности строения и
некоторые свойства
5-карбонилзамещённых
1-гидроксиимидазолов**

02.00.03 – ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва – 2015

Работа выполнена в Российском химико-технологическом университете имени Д.И. Менделеева на кафедре технологии тонкого органического синтеза и химии красителей

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Перевалов Валерий Павлович,
заведующий кафедрой технологии тонкого органического синтеза и химии красителей
Российского химико-технологического университета имени Д.И. Менделеева

Официальные
оппоненты:

доктор химических наук, профессор
Юровская Марина Абрамовна,
ведущий научный сотрудник
кафедры органической химии
Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова

кандидат химических наук
Кузнецов Дмитрий Николаевич,
доцент кафедры органической химии
Московского государственного
университета дизайна и технологии

Ведущая организация: Санкт-Петербургский государственный
технологический институт (технический университет)

Защита состоится 13 ноября 2015 в 10⁰⁰ на заседании
диссертационного совета Д 212.204.04 при Российском
химико-технологическом университете имени Д. И. Менделеева
(125047 г. Москва, Миусская пл., д. 9) в конференц-зале (ауд. 443).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-библиотечном центре
Российского химико-технологического университета имени Д.И. Менделеева
и на официальном сайте www.mustr.ru.

Автореферат диссертации разослан 30 июня 2015 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
Д 212.204.04

Пожарская (Кондратова) Н.А.

Актуальность темы Производные 1-гидроксиимидазола проявляют различные виды биологической активности. Методы синтеза 1-гидроксиимидазолов представляют широкие возможности для расширения этого класса соединений, в том числе, для варьирования заместителей в любом положении гетероцикла. Это делает фрагмент 1-гидроксиимидазола ценным объектом для построения структур, например, потенциально биологически-активных соединений и лигандов. Разработка и поиск потенциально биологически-активных соединений требует набора фундаментальных знаний о свойствах класса соединений, выбранного за основу. Так, например, направлением ингибирования интегразы ВИЧ-1 является комплексообразование с катионами магния, находящимися в её активном центре. При этом также важно наличие в молекуле потенциального ингибитора объёмных заместителей определённой геометрии. И если химические превращения 1-гидроксиимидазолов хорошо исследованы, то координационные свойства и возможности существования производных 1-гидроксиимидазола в формах двух прототропных таутомеров изучены не достаточно. Применение современных физико-химических методов анализа при наличии определённого набора целевых и модельных соединений этого класса позволяет значительно расширить соответствующие знания.

Цель работы На основании вышеизложенного были сформулированы цели работы:

- 1) разработка методов синтеза и получение новых производных 1-гидроксиимидазола, необходимых для изучения прототропной таутомерии, комплексообразования, а также в качестве потенциальных ингибиторов интегразы ВИЧ1 при наличии необходимых структурных особенностей;
- 2) изучение прототропной таутомерии производных 5-карбонилзамещённых 1-гидроксиимидазолов в растворах и в твердом состоянии.

Научная новизна и практическая значимость работы В ходе работы разработаны методы синтеза 5-карбонилзамещённых 2-(3-хроменил)- и 2-(2-гидроксифенил)-1-гидрокси-имидазолов и синтезирован ряд новых производных, в том числе, потенциально биологически-активных и являющихся хорошими лигандами для катиона магния. Разработаны подходы к изучению прототропной таутомерии 5-карбонилзамещённых 1-гидроксиимидазолов и выявлены закономерности в преобладании определённой таутомерной формы в зависимости от структуры

соединения и внешних факторов. Впервые получены и охарактеризованы магниевые комплексы 5-карбонилзамещённых-1-гидроксиимидазолов.

Личный вклад автора состоит в поиске, анализе и обобщении научной литературы по синтезу и физико-химическим свойствам N-оксидов и N-гидроксиимидазолов и их бензаннелированных аналогов; в проведении экспериментов, анализе экспериментальных данных, обработке и обобщении результатов. Также автором осуществлена апробация работы на конференциях и подготовка публикаций по проведённым исследованиям.*

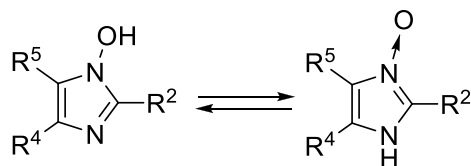
Публикации и апробация работы По результатам работы опубликовано 2 статьи в изданиях, рекомендуемых ВАК, и 11 тезисов докладов на конференциях различных уровней. Данные о конференциях приведены в списке опубликованных тезисов.

Структура и объём работы Материал диссертации изложен на 188 страницах машинописного текста и включает 25 схем, 27 таблиц и 42 рисунка. Работа состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, списка литературы из 164 наименований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

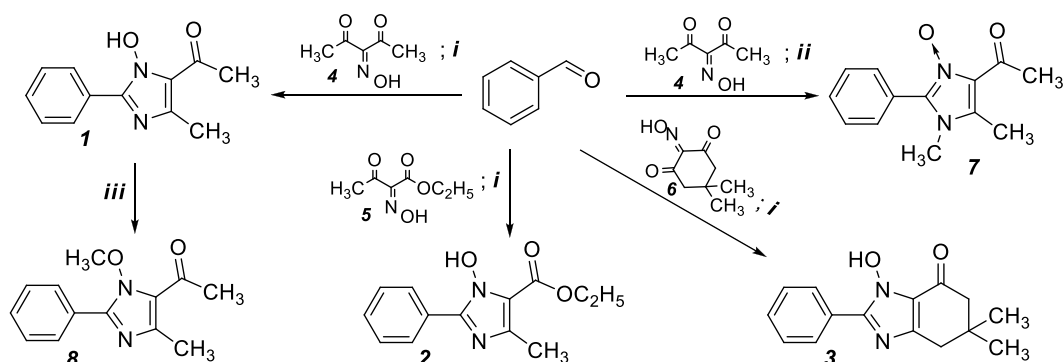
1. Синтез 5-карбонилзамещённых имидазолов для изучения прототропной таутомерии 1-гидроксиимидазолов.

Особенность структуры 1-гидроксиимидазолов определяет их существование в формах N-гидроксиимидазола и N-оксида имидазола. При этом прототропная таутомерия 1-гидроксиимидазолов изучена недостаточно подробно. Поэтому, приступая к синтезу потенциально биологически-активных соединений, содержащих фрагмент 1-гидроксиимидазола, представлялось целесообразным исследовать таутомерию 5-карбонилзамещённых 1-гидроксиимидазолов и их возможности как лигандов.



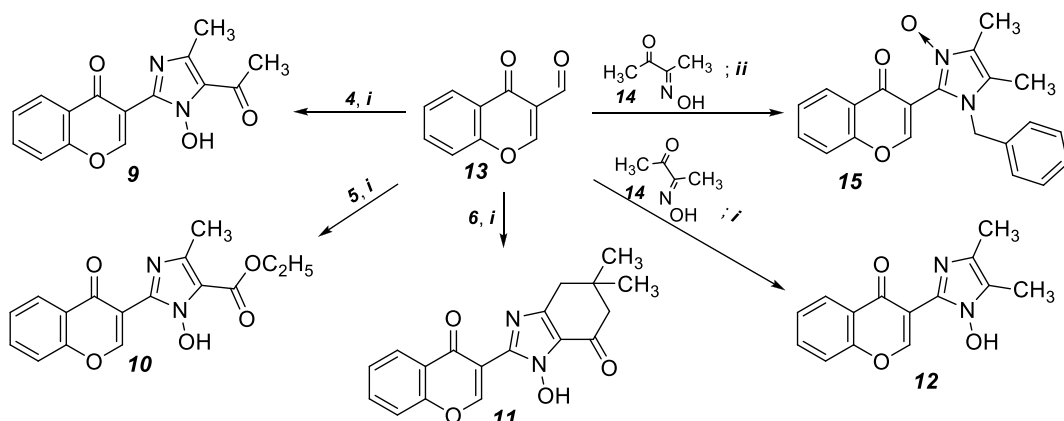
* Автор выражает благодарность ст.н.с. Колдаевой Т.Ю. за съёмку ИК-спектров; проф. д.х.н. Перегудову А.С. (ИНЭОС РАН им. А.Н. Несмеянова) за съёмку двумерных спектров ЯМР; проф. д.х.н. Кузьминой Л.Г. (ИОНХ РАН им. Курнакова) за проведение рентгеноструктурного анализа, а также проф., д.х.н. Готтих М.Б. и к.б.н. Княжанской Е.С. (НИИФХБ им. А.Н. Белозерского МГУ) за проведение испытаний биологической активности

Удобным методом синтеза 1-гидроксиимидазолов является конденсация альдегидов с оксимами и ацетатом аммония. Для изучения прототропной таутомерии 1-гидроксиимидазолов, содержащих в положении 5 карбонильную группу различной природы и не имеющих в положениях 2 и 4 заместителей, способных к образованию водородных связей и к влиянию на таутомерное равновесие, конденсацией бензальдегида с оксимами **4-6** и ацетатом аммония получены 2-фенил-1-гидроксиимидазолы **1-3**. В качестве модельных соединений таутомерных форм синтезированы N-оксид имидазола **7** и N-метоксиимидазол **8**.



i: $\text{CH}_3\text{COONH}_4$; CH_3COOH ; *ii*: 40% aq. CH_3NH_2 ; $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$; *iii*: CH_3I ; *t*-BuOK; DMF

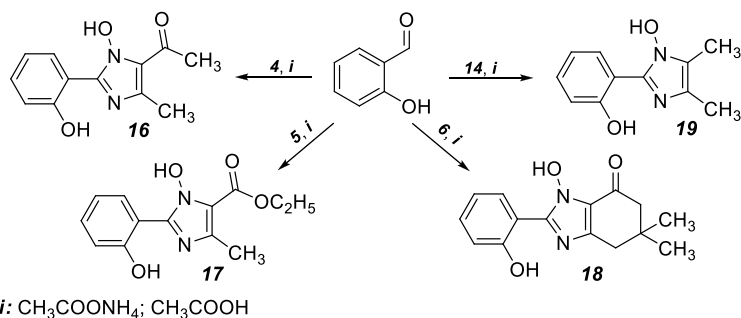
Для исследования 1-гидроксиимидазолов, содержащих в положении 2 карбонильный заместитель, исходя из альдегида **13** получены 2-(3-хроменил)замещённые **9-12**. В качестве модели N-оксидной таутомерной формы синтезирован N-оксид 1-бензилимидазола **15**.



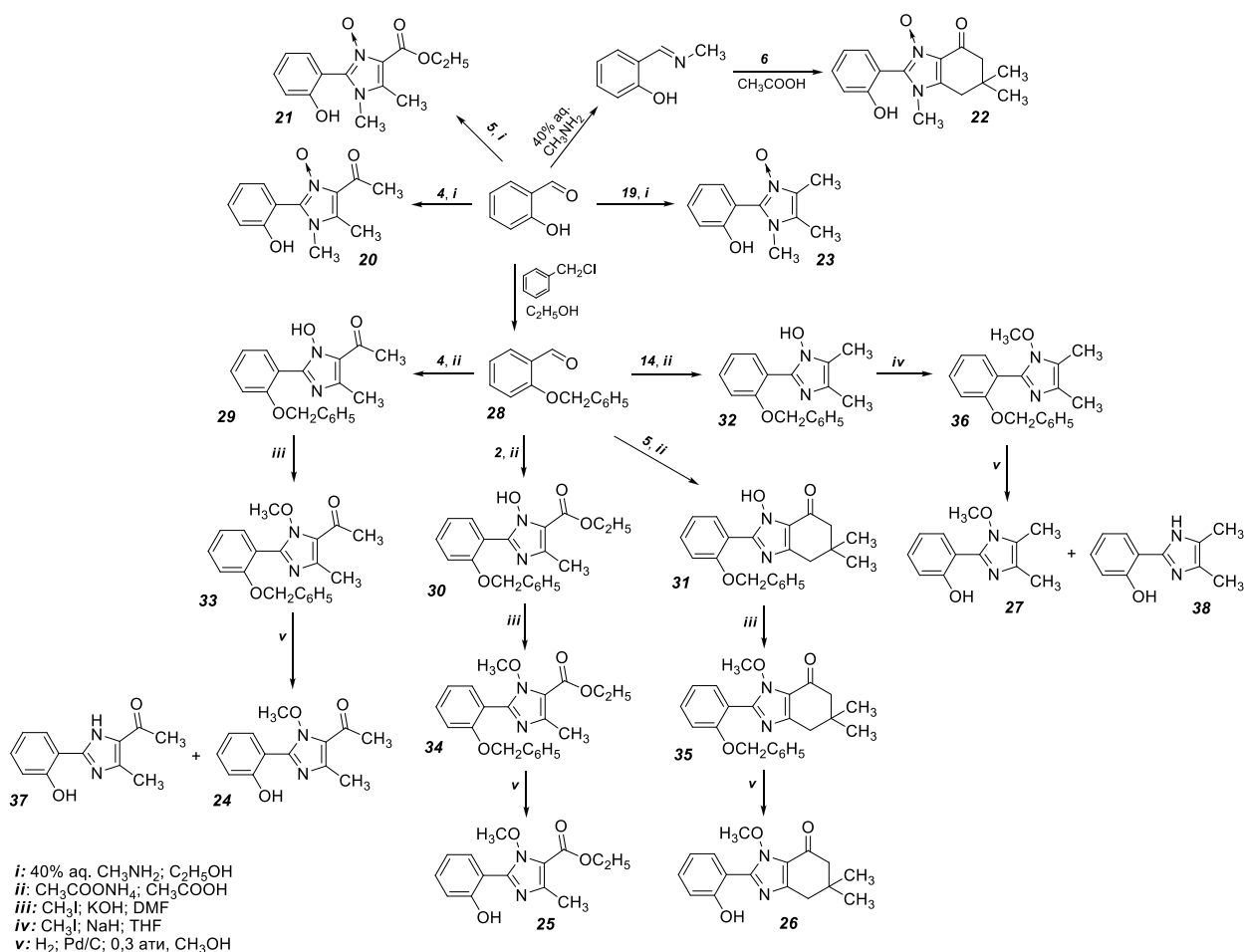
i: $\text{CH}_3\text{COONH}_4$; CH_3COOH ;

ii: $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NH}_2$; CH_3COOH

Для изучения влияния заместителей, способных к образованию водородных связей, на таутомерию 1-гидроксиимидазолов, на основе салицилового альдегида получены соединения **16-19**, содержащие в фенильном фрагменте 2'-гидрокси группу.



Синтезированы соответствующие модельные структуры, а именно, N-оксиды 1-метилимидазола **20-23** и N-метоксиимидазолы **24-27**.



2. Изучение прототропной таутомерии 5-карбонилзамещённых 1-гидроксиимидазолов.

2.1 Таутомерия 5-карбонилзамещённых 1-гидроксиимидазолов в растворе.

Очевидно, что изменение природы базового гетероцикла при таутомерном превращении будет оказывать влияние на характер сигналов в спектрах ЯМР его заместителей. При анализе спектров установлено, что «реперными» являются

сигналы *орто*-протонов фенильного фрагмента (H2' и H6' для **1-3** и H6' для **16-19**) и протона в положении 2 хроменого заместителя (H2' для **9-12**).

Таблица 1. Сигналы «реперных» протонов и протонов у гетероатомов в спектрах ¹H ЯМР, δ, м.д.

	¹ H ЯМР в CDCl ₃		¹ H ЯМР в DMSO-D ₆	
	H2'/H6'	OH/NH	H2'/H6'	OH/NH
1	8,20 (dd, 2H, H2' и H6')	13,81 (OH)	8,04-8,11 (m, 2H, H2' и H6')	13,81 (OH)
2	8,11 (dd, 2H, H2' и H6')		8,06 (d, 2H, H2' и H6')	13,24 (0,1H, NH) 11,97 (0,9 H, OH)
3	8,06 (dd, 2H, H2' и H6')	9,70 (OH)	8,09 (d, 2H, H2' и H6')	12,14 (OH)
7	7,60-7,69 (m, 2H, H2' и H6')	-	7,76 (d, 2H, H2' и H6')	-
8	8,07 (dd, 2H, H2' и H6')	-	8,01-8,08 (m, 2H, H2' и H6')	-
9	8,85 (s, 0,3H, H2') 10,79 (s, 0,7H, H2')	12,88 (s, 0,3H, NH) 11,79 (s, 0,7H, OH)	8,74 (s, 1H, H2')	11,94 (s, 1H, NH)
10	8,65 (s, 0,4H, H2') 10,66 (s, 0,6H, H2')	13,15 (s, 0,4H, NH) 12,16 (s, 0,6H, OH)	8,73 (s, 1H, H2')	11,92 (s, 1H, H2')
11	8,93 (s, 1H, H2')	12,73 (s, 1H, NH)	8,76 (s, 1H, H2')	11,60 (s, 1H, NH)
12	10,79 (s, 1H, H2')	11,22 (s, 1H, OH)	10,62 (s, 1H, H2')	11,89 (s, 1H, OH)
15	8,70 (s, 1H, H2')	-	8,69 (s, 1H, H2')	
16	8,32 (уш. s, 1H, H6')	13,93 (OH) 12,40 (OH)	7,55 (уш. s, 1H, H6')	13,79 (OH) 13,59 (NH)
20	7,20 (dd, 1H, H6')	- 12,60 (OH)	7,42-7,52 (m, 1H, H6')	- 12,62 (OH)
24	8,17 (dd, 1H, H6')	- 12,46 (OH)	8,02 (d, 1H, H6')	- 12,16 (OH)
17	не растворим		8,00 (уш. s, 1H, H6')	12,89 (уш. s, 2H, OH и NH)
21	-		7,42-7,53 (m, 1H, H6')	13,04 (OH)
25	-		8,03 (d, 1H, H6')	12,18 (OH)
18	8,27 (d, 1H, H6')		8,11 (уш. s, 1H, H6')	12,75 (уш. s, 2H, OH и NH)
22	7,20 (d, 1H, H6')	12,50 (OH)	7,56 (d, 1H, H6')	12,86 (OH)
26	8,20 (d, 1H, H6')	12,55 (OH)	8,04 (dd, 1H, H6')	12,14 (OH)
19	не растворим		7,47 (уш. d, 1H, H6')	14,66 (OH) 12,54 (NH)
23	-		7,45 (d, 1H, H6')	13,78 (OH)
27	-		8,00 (dd, 1H, H6')	12,95 (OH)

Из сравнения сигналов протонов H2' и H6' 1-гидроксиимидазолов **1-3**, N-оксида имидазола **7** и N-метоксиимидазола **8** (табл. 1) следует, что 2-фенил-1-гидроксиимидазолы **1-3** в CDCl₃, и в DMSO-D₆ существуют преимущественно в N-гидроксиформе. Это связано с наличием прочной внутримолекулярной водородной связи (ВМВС) между 1-гидрокси группой и карбонилем в положении 5 исследуемых соединений.

В спектрах ¹H ЯМР в CDCl₃ соединений **9-12** явно видны различия в сигналах протонов H2' OH- и NH-форм (рис.1).

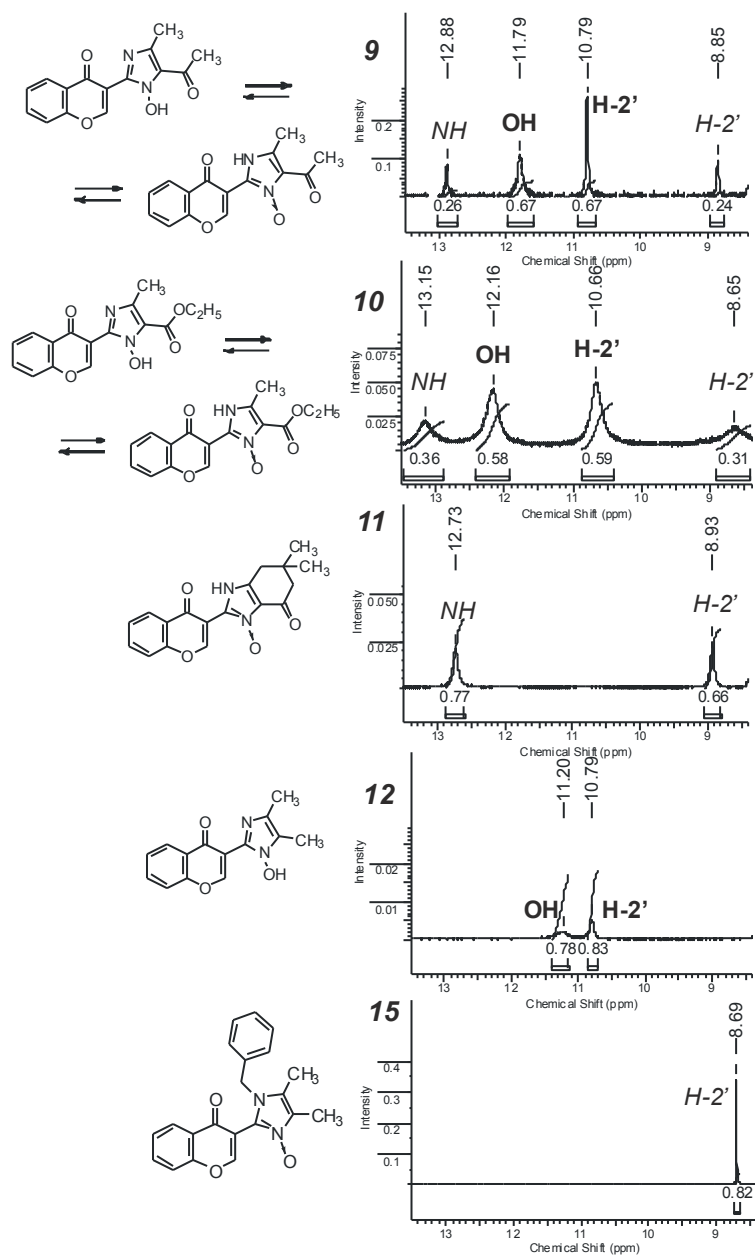
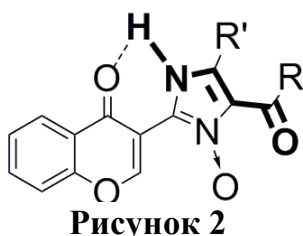


Рисунок 1

Для этих соединений также зарегистрированы спектры ^1H ЯМР в DMSO-D_6 (табл. 1), CD_3CN и CD_3OD . Интересно, что в различных по природе CD_3CN и CD_3OD характер и положения сигналов протона $\text{H}2'$ совпадают. Так, для N-оксида **15** соответствующий синглет находится при 8,41 м.д. в CD_3CN и при 8,40 м.д. в CD_3OD . В спектрах соединения **12** аналогичный сигнал наблюдается при 10,48 м.д. в CD_3CN и при 10,15 м.д. в CD_3OD . 5-Ацетил-1-гидроксиимидазол **9** не растворим в ацетонитриле и метаноле, а для соединений **10** и **11** сигналы протонов уширены и находятся в CD_3CN при 9,25 м.д. для **11** и 9,23 м.д. для **12**, и в CD_3OD при 9,60 м.д. для **11** и 9,57 м.д. для **12** – то есть, наблюдается коалесценция в результате наложения сигналов двух таутомерных форм.

Таким образом, 1-гидрокси-4,5-диметил-2-(3-хроменил)имидазол **12** в растворе существует в форме N-гидрокситаутомера вне зависимости от природы растворителя. На таутомерное равновесие 5-карбонилсодержащих 2-(3-хроменил)-1-гидроксиимидазолов **9-11** оказывают влияние протонодонорные/акцепторные свойства среды. В DMSO-D_6 , являющимся акцептором водородной связи, соединения **9-11** существуют в виде N-оксидов. В CDCl_3 (очень слабый донор водородной связи) соединение **11** с закреплённой карбонильной группой также находится в виде N-оксида, что может быть связано с хорошими условиями сопряжения в енаминонном



фрагменте, стабилизированном ВМВС между NH-протоном и карбониллом хроменового фрагмента (рис. 2). Ослабление степени сопряжения при возможности вращения 5-карбонильной группы имидазола в CDCl_3 для соединений **9** и **10**, а также увеличение протонодонорной способности растворителя (CD_3CN и CD_3OD), которая ослабляет ВМВС (**10** и **11**), приводит к существованию смеси таутомеров. Соответственно, для 2-(3-хроменил)-1-гидроксиимидазолов N-оксидная форма преобладает в случае стабилизированной плоской структуры в отсутствие сильных протонодонорных свойств растворителя.

Иное поведение наблюдается для 2-(2-гидроксифенил)-1-гидроксиимидазолов **16-19** (табл. 1). В растворах в CDCl_3 1-гидроксиимидазолы **16** и **18** существуют в виде N-гидрокситаутомеров, стабилизированных двумя ВМВС: $\text{N-OH}\dots\text{O}=\text{C}$ и $\text{C}_6\text{H}_4\text{-OH}\dots\text{N}_{\text{Imidazole}}$ (рис. 3). Дополнительные ЯМР-эксперименты показали, что

присутствие воды в растворителе оказывает влияние на водородную связь, но не переводит 1-гидроксиимидазолы **16** и **18** в другую таутомерную форму.

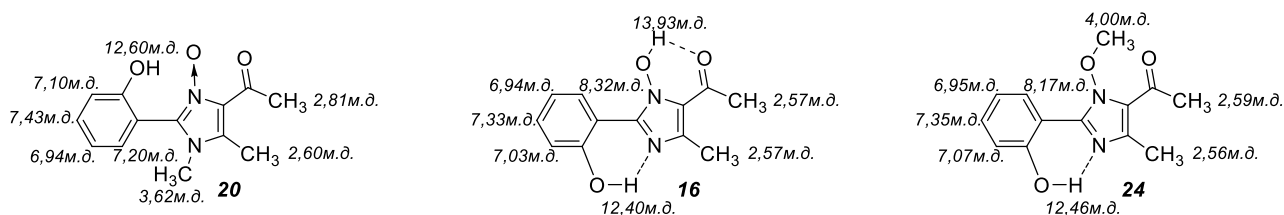


Рисунок 3

В растворах DMSO-D₆ 2-(2-гидроксифенил)-1-гидроксиимидазолы **16-19** существуют в виде N-оксидных таутомеров различной природы (рис. 4).

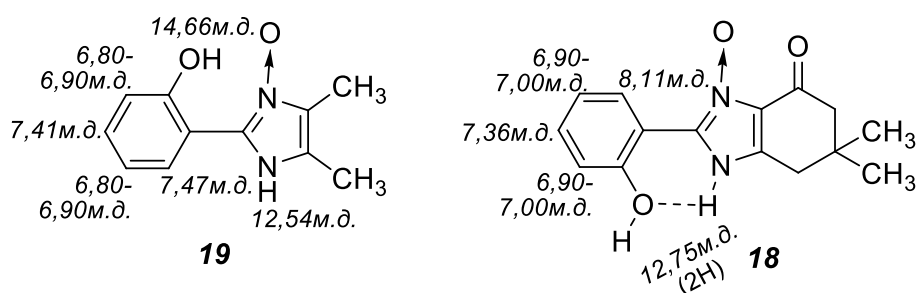


Рисунок 4

Для соединений **16** и **19**, содержащих 5-метильную группу (**19**) или 5-ацетильную группу (**16**), данные спектров свидетельствуют, по-видимому, о существовании N-оксида, стабилизированного либо межмолекулярными взаимодействиями с DMSO-D₆, либо ВМВС между гидроксигруппой фенильного заместителя и кислородом N-оксидной функции, выводящей фенильный фрагмент из плоскости фенил - имидазол. Для соединений **17** и **18**, содержащих в положении 5 объёмный этоксикарбонильный заместитель (**17**) или закреплённую карбонильную группу (**18**), возможен переход за счёт акцепторных свойств ДМСО в N-оксидную таутомерную форму, в которой ВМВС между водородом «пиррольного» азота и кислородом 2-гидроксигруппы стабилизирует планарность структуры.

2.2. Прототропные таутомеры 5-карбонилзамещённых 1-гидроксиимидазолов в твёрдом состоянии

В ИК-спектрах 2-фенил-1-гидроксиимидазолов **1-3** в КВг наблюдаются широкие полосы средней интенсивности в области 2300-2800 см⁻¹, которые соответствуют колебаниям N-ОН группы, участвующей в ВМВС. В спектрах

модельных соединений **7** и **8** подобная полоса отсутствует. Полоса карбонильной группы 1-гидроксиимидазолов **1-3** смещена в сторону больших частот по сравнению с аналогичной полосой в спектрах структур **7** и **8**, что свидетельствует об участии С=О в ВМВС. Таким образом, из анализа ИК-спектров следует, что в твёрдом состоянии 2-фенил-1-гидроксиимидазолы **1-3** существуют в виде N-гидрокситаутомеров, стабилизированных ВМВС С=О...НО-N.

Для кристаллов 2-(3-хроменил)-1-гидроксиимидазолов **11** и **12** были получены данные РСА (рис. 5 и 6).

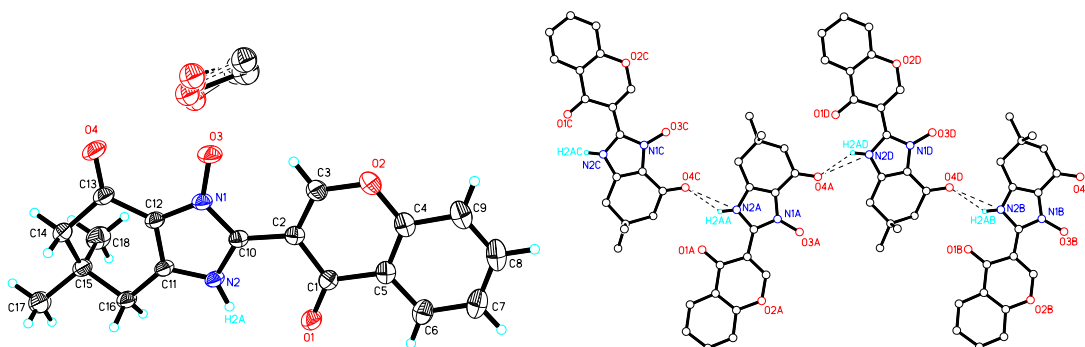


Рисунок 5

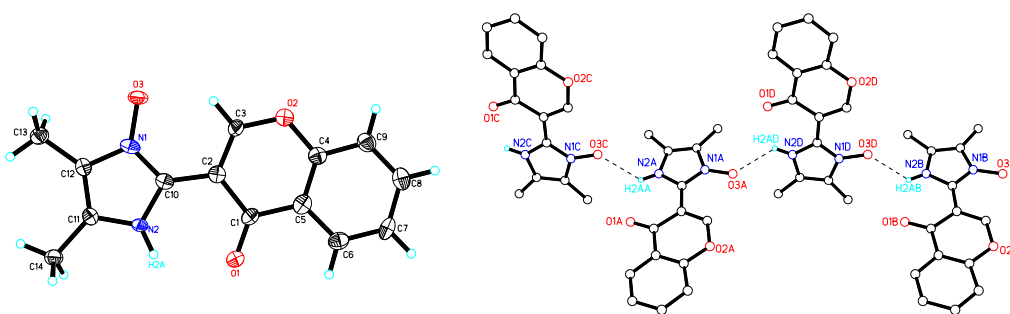


Рисунок 6

Оба соединения существуют в виде N-оксидных таутомеров, при этом интересны различия в топологии межмолекулярных водородных связей их молекул. В кристалле **11** NH-фрагмент участвует в такой связи с карбонилем в положении 5 имидазольного кольца соседней молекулы, а N-оксидный кислород выключен из построения водородной связи. В кристалле соединения **12** молекулы связаны в цепочку водородными связями между атомами кислорода N-оксидной группы и NH-фрагментами соседней молекулы. В обоих случаях карбонильная группа хроменового заместителя не участвует в построении цепочек.

ИК-спектры 2-(3-хроменил)-1-гидроксиимидазолов **9-12** в KBr соответствуют результатам РСА. Для соединений **10** и **11** слабые межмолекулярные водородные

связи проявляются в виде широких полос средней интенсивности в области ≈ 2300 - 2700 см^{-1} . Для 5-ацетилзамещённого **9** свободное вращение ацетильной группы, по-видимому, препятствует образованию межмолекулярных водородных связей и в ИК-спектре наблюдается интенсивная узкая полоса при 3271 см^{-1} , соответствующая колебаниям N-H-фрагмента. Таким образом, данные РСА и ИК-спектров свидетельствуют о существовании 2-(3-хроменил)-1-гидроксиимидазолов в твёрдом состоянии в виде N-оксидов.

Для 2-(2-гидроксифенил)-1-гидроксиимидазола **16** получены данные РСА, свидетельствующие о существовании молекулы в виде N-гидрокситаутомера, стабилизированного двумя ВМВС (рис. 7).

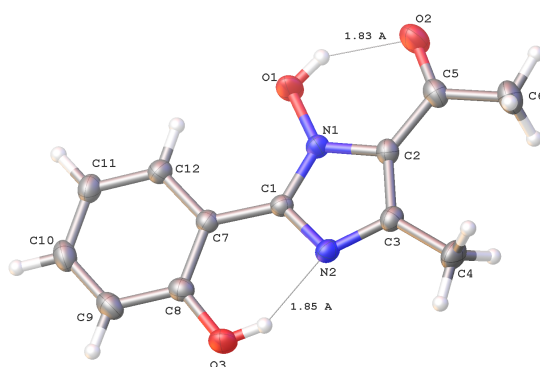


Рисунок 7

Для ряда 5-карбонилзамещённых 2-(2-гидроксифенил)-1-гидроксиимидазолов были зарегистрированы ИК-спектры в КВг (табл. 2). Анализ спектров показал, что соединения **16-18** существуют в виде N-гидрокситаутомеров, что коррелирует с данными РСА. Наличие в молекуле 1-гидроксиимидазола связанной воды ($16 \times H_2O$) приводит к его переходу в N-оксидный таутомер.

Таблица 2. Характерные полосы колебаний (см^{-1}) в ИК-спектрах 5-карбонилзамещённых производных 2-(2-гидроксифенил)имидазола.

	20	16	$16 \times H_2O$	24	37	21	17	25	22	18	26
C=O	1670	1662	1676	1662	1653	1730	1709	1708	1678	1666	1662
N-O (N-оксид)	1304	-	1304	-	-	1300	-	-	1304	-	
OCH ₃	-	-	-	2942	-	-	-	2939	-	-	2870
OH/NH (N-OH)		3025 (OH)	3117 (NH)		3093 (NH)		2982 (OH)			3132	

3. Комплексообразование 5-карбонилзамещённых 1-гидроксиимидазолов.

Одним из направлений ингибирования вируса иммунодефицита человека первого типа (ВИЧ-1) является применение лигандов, которые связывают катионы магния, находящиеся в активном центре интегразы ВИЧ-1, блокируя действие этого фермента. Поэтому было целесообразно оценить способность 5-карбонилсодержащих 1-гидроксиимидазолов к комплексообразованию с катионами магния.

Методом спектрофотометрического титрования с последующей обработкой результатов с помощью пакета программ ReactLab EQUILIBRIA были оценены стехиометрия и константы устойчивости магниевых комплексов лигандов **1-3**, **9-11**, **16-18** в ацетонитриле (табл. 3).

Таблица 3. Результаты спектрофотометрического титрования 5-карбонилзамещённых 1-гидроксиимидазолов перхлоратом магния в ацетонитриле.

2-фенилзамещённые			2-(3-хроменил)-замещённые			2-(2-гидроксифенил)-замещённые		
№	L : M	log K	№	L : M	log K	№	L : M	log K
1	2L : 1M	10.16±0.05	9	1L : 1M	5.14±0.02	16	1L : 1M	5.79±0.05
	1L : 1M	5.20±0.02					1L : 2M	10.65±0.05
2	2L : 1M	11.1±0.1	10	1L : 1M	6.25±0.05	17	1L : 1M	6.35±0.05
	1L : 1M	6.20±0.04					1L : 2M	11.36±0.05
3	2L : 1M	11.71±0.07	11	2L : 1M	12.0±0.1	18	1L : 2M	10.53±0.04
	1L : 1M	6.49±0.04		1L : 1M	6.81±0.04			

Достаточно высокие константы устойчивости магниевых комплексов позволили синтезировать и выделить индивидуальные комплексы для лигандов **1-3**, **11**. Комплексы **39-42** были охарактеризованы данными ¹H ЯМР и ИК-спектров, а также элементного анализа. На основании этих данных предполагаются структуры, в которых образование комплексов 2L : 1M происходит при существовании лиганда в N-оксидной таутомерной форме, что подтверждается наличием полос колебаний N-H-фрагмента при 3179 см⁻¹ (**39**), 3294 см⁻¹ (**40**), 3194 см⁻¹ (**41**), 3233 см⁻¹ (**42**) и смещением полос валентных колебаний C=O в низкочастотную область относительно спектров лигандов.

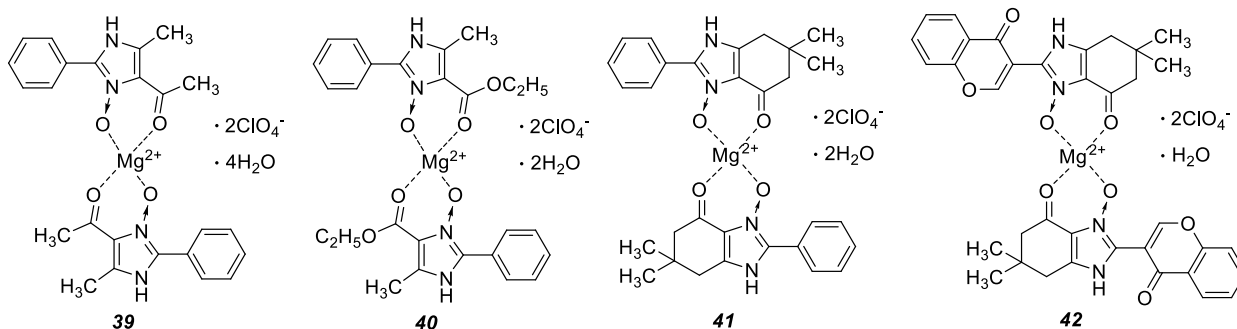


Таблица 4. Частоты полос валентных колебаний (см^{-1}) карбонильной группы в ИК-спектрах 1-гидроксиимидазолов и их магниевых комплексов.

Лиганд		Комплекс		Δ , см^{-1}
<i>1</i>	1681	<i>39</i>	1659	22
<i>2</i>	1720	<i>40</i>	1682	38
<i>3</i>	1685	<i>41</i>	1666	19
<i>11</i>	1666	<i>42</i>	1651	15

Подобная структура комплексов подтверждена данными РСА для соединения **42**:

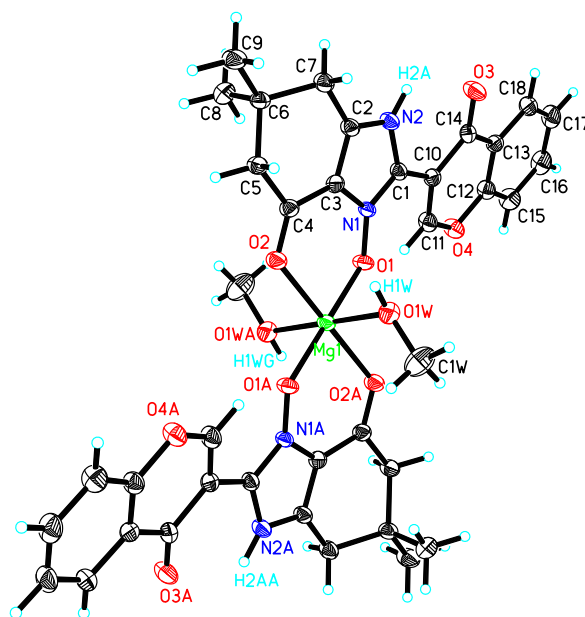
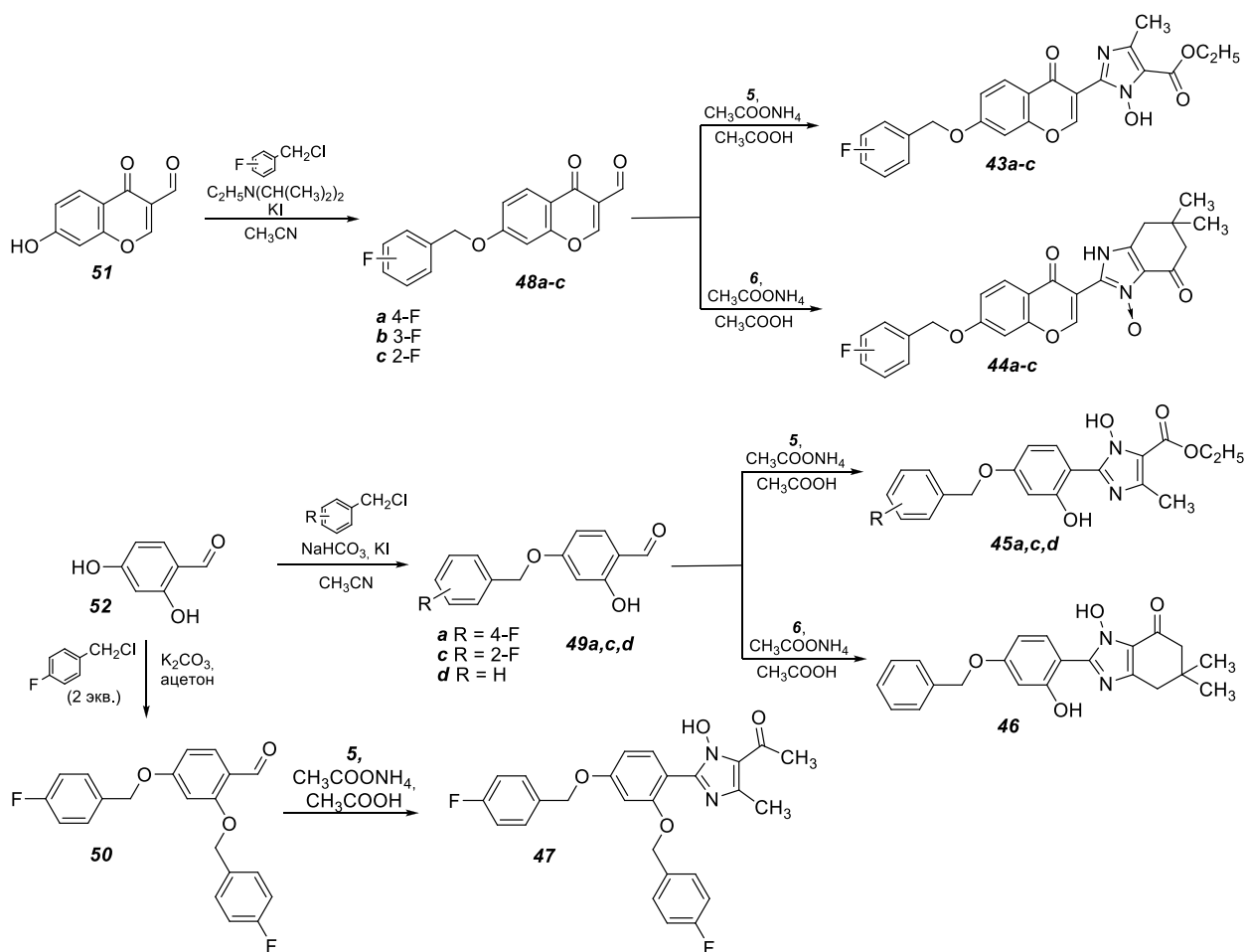


Рисунок 8

4. Синтез структур, потенциально способных к ингибированию интегразы ВИЧ-1.

Помимо хелатного центра, в молекуле потенциального ингибитора интегразы ВИЧ-1 должны содержаться объёмные гидрофобные заместители, обеспечивающие дополнительную стабилизацию препарата в активном центре фермента за счёт Ван-

дер-Ваальсовых и стэкинг-взаимодействий. С учётом этого требования были синтезированы 2-(3-хроменил)-1-гидроксиимидазолы **43a-c** и **44a-c** и 2-(2-гидроксифенил)-1-гидроксиимидазолы **45a,c,d**; **46** и **47**.



Необходимые альдегиды **48a-c** получены O-алкилированием альдегида **51** изомерными фторбензилхлоридами в ацетонитриле в присутствии основания Хюнига и йодида калия при кипении. Избирательное O-алкилирование резорцилового альдегида **52** бензилхлоридами проводили в присутствии соды и йодида калия в ацетонитриле при кипении. Диалкилирование вели в кипящем ацетоне в присутствии поташа.

Новые 1-гидроксиимидазолы **43-47** охарактеризованы данными ^1H ЯМР, ИК-, масс-спектров и были испытаны в качестве ингибиторов интегразы ВИЧ-1 в НИИ ФХБ им. А.Н. Белозерского МГУ им. М.В. Ломоносова.

Интегразы ВИЧ-1 в процессе интеграции катализирует две реакции: 3'-концевой процессинг и перенос цепи. Производные 2-(2,4-дигидроксифенил)-1-гидроксиимидазолов **45a,c,d**, **46**, **47** не проявили ингибирующей активности.

Наиболее активным в ряду 2-(3-хроменил)-1-гидроксиимидазолов *43a-c* и *44a-c* является соединение *43c*, ингибирующее реакцию 3'-процессинга с $IC_{50}=250\pm 47$ мкМ и реакцию переноса цепи с $IC_{50}=400\pm 77$ мкМ.

ВЫВОДЫ

1. Синтезированы и охарактеризованы новые производные 2-фенил-, 2-(3-хроменил)- и 2-(2-гидроксифенил)-1-гидроксиимидазола, содержащие в положении 5 гетероцикла карбонильную группу различной природы.
2. Разработаны методы синтеза модельных соединений (N-метоксипроизводных и N-оксидов имидазола), необходимых для изучения прототропной таутомерии исследуемых 1-гидроксиимидазолов.
3. Проведено сравнение данных 1H и ^{13}C ЯМР и ИК-спектроскопии 1-гидроксиимидазолов и модельных структур. Установлено, что:
 - 2-фенил-1-гидроксиимидазолы, содержащие карбонильную группу в положении 5 гетероцикла, в апротонных растворителях и в твёрдом состоянии существуют в виде N-гидрокситаутомеров;
 - для 2-(3-хроменил)замещённых 1-гидроксиимидазолов N-оксидная таутомерная форма преобладает в растворах в случае стабилизированной плоской структуры в отсутствие сильных протонодонорных свойств растворителя, а также в кристаллическом состоянии;
 - 2-(2-гидроксифенил)-1-гидроксиимидазолы в твёрдом состоянии и в $CDCl_3$ существуют в виде N-гидрокситаутомеров, а наличие в растворе полярного апротонного $DMSO-D_6$ переводит их в N-оксидную форму.
4. Методом спектрофотометрического титрования оценены константы устойчивости комплексов 5-карбонилзамещённых 1-гидроксиимидазолов с ионами магния.
5. Впервые получены и охарактеризованы 4 магниевых комплекса 5-карбонилзамещённых 1-гидроксиимидазолов состава 2L:1M. Показано, что комплексообразование происходит в N-оксидной таутомерной форме по хелатному центру с участием карбонильной группы.

6. В качестве потенциальных ингибиторов интегразы ВИЧ-1 впервые синтезированы производные 1-гидроксиимидазола, содержащие объёмные фрагменты 7-(фторбензилокси)-4-оксо-4Н-хромен-3-ила и 4-(фторбензилокси)-2-гидроксифенила в положении 2.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ ИЗЛОЖЕНО В СЛЕДУЮЩИХ ПУБЛИКАЦИЯХ:

Статьи в рецензируемых журналах:

1. Никитина П.А., Фролова Е.В., Перевалов В.П., Ткач И.И. Синтез фторсодержащих производных 2-(2,4-дигидроксифенил)-1-гидроксиимидазолов // *Известия ВУЗов. Химия и химическая технология*. **2014**. Т. 57. №7. С. 33-36.
2. Nikitina P.A., Kuz'mina L.G., Perevalov V.P., Tkach I.I. Synthesis and study of prototropic tautomerism of 2-(3-chromenyl)-1-hydroxyimidazoles // *Tetrahedron*. – **2013**. V.69. №15. P. 3249-3256.

Тезисы конференций:

- 1 П.А. Никитина, Е.И. Адиулин, К.В. Рачков, Т.Ю. Колдаева, В.П. Перевалов, И.И. Ткач. Синтез и исследование свойств производных 2-(2-гидроксифенил)-1-гидроксиимидазолов. // *Успехи в химии и химической технологии*, **2013**, т. XXVII, № 4, с. 22-26.
- 2 P.A. Nikitina, T.Yu. Koldaeva, V.P. Perevalov, I.I. Tkach. Study of Prototropic Tautomerism of 1-Hydroxyimidazoles // 10th International Congress of Young Chemists. Gdańsk, Poland. – **2012**. – p. 78.
- 3 П.А. Никитина, Т.Ю. Колдаева, В.П. Перевалов, И.И. Ткач. Изучение прототропной таутомерии 2-хроменилзамещённых 1-гидроксиимидазолов. // *Материалы Всероссийской конференции «Органический синтез: химия и технология»*. Екатеринбург, Россия. –**2012**. – С71.
- 4 Бабенко М.А., Никитина П.А. Синтез и изучение свойств N-гидроксиимидазолов и их магниевых комплексов. // *Материалы международного молодёжного форума «Ломоносов-2012»*, секция «Химия». – **2012**. – с.311.

- 5 П.А. Никитина, Е.Ю. Черникова, Т.Ю. Колдаева, В.П. Перевалов, И.И. Ткач. Методология поиска ингибиторов ВИЧ1-интегразы. Синтез и изучение комплексообразования N-оксидов и N-гидроксиимидазолов с ионами магния и кальция. // *Успехи в химии и химической технологии*, **2011**, т. XXV, № 11, с. 17-22
- 6 Nikitina P.A., Chernikova E.Yu., Koldaeva T.Yu., Perevalov V.P., Tkach I.I. Synthesis and Study of Complex Formation of 2-(4-oxo-4H-chromenyl) N-hydroxyimidazoles. // 9th International Congress of Young Chemists. Cracow, Poland. – **2011**. – p. 86.
- 7 Nikitina P.A., Chernikova E.Yu., Koldaeva T.Yu., Perevalov V.P., Tkach I.I. Synthesis and Study of Complex Formation of N-Oxides and N-Hydroxyimidazoles with Mg²⁺ and Ca²⁺. // Book of Abstracts of International conference “Current Topics in Organic Chemistry” (CTOC-2011). Novosibirsk, Russia. – **2011**. – p. 155.
- 8 Никитина П.А. Синтез и исследование комплексообразования производных 2-(4-оксо-4Н-хромен-3-ил)-1Н-имидазол-4(5)-карбоновых кислот. // Материалы международного молодёжного форума «Ломоносов-2011», секция «Химия». – **2011**. – с.318.
- 9 Nikitina P.A., Chernikova E. Yu., Perevalov V.P., Tkach I.I. Study of Complex Formation of N-Oxides and N-Hydroxyimidazoles with Mg²⁺. // 8th International Congress of Young Chemists. Reda, Poland. –**2010**. – p. 80.
- 10 П.А. Никитина, В.П. Перевалов, И.И. Ткач. Синтез производных 2-(4-оксо-4Н-хромен-3-ил)-1Н-имидазол-4(5)-карбоновых кислот в качестве ингибиторов ВИЧ-интегразы. // *Успехи в химии и химической технологии*, **2010**, т. XXIV, № 5, с. 39-42
- 11 П.А. Никитина, В.П. Перевалов, И.И. Ткач. Методология поиска ингибиторов ВИЧ-интегразы. Исследование производных 3,5,6,7-тетрагидро-4Н-бензимидазол-4-она. // *Успехи в химии и химической технологии*, **2010**, т. XXIV, № 5, с. 42-46.

Заказ №

Объем п.л.

Тираж 100 экз.

Издательский центр РХТУ им. Д.И. Менделеева