Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева

На правах рукописи

Никитина Полина Андреевна

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

02.00.03 – ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Научный руководитель

доктор химических наук,

профессор Перевалов В.П.

Москва – 2015

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ…… 5

ГЛАВА 1. Литературный обзор. Методы синтеза и физико-химические свойства 1-гидроксиимидазолов, 3-оксидов имидазола и их бензаннелированных аналогов……..... 7

1.1. Получение 1-гидроксиимидазолов и 3-оксидов имидазола……..... 7

1.1.1. Реакции построения кольца из ациклических предшественников…… 8

1.1.1.1. Конденсация α-гидроксиламинокетонов с альдегидами и аминами……. 8

1.1.1.2. Конденсация дииминов и иминокарбонильных соединений с альдоксимами……... 12

1.1.1.3. Конденсация α-гидроксиламинов с монокарбонильными соединениями……... 14

1.1.1.4. Конденсация аминооксимов с ортоэфирами…… 17

1.1.1.5. Конденсация 1,3-диазабутадиенов с α-нитрозостиролами……. 18

1.1.1.6. Внутримолекулярные циклизации с участием нитрогруппы……. 20

1.1.1.7. Нитрозирование олефинов……. 22

1.1.2. Реакции рециклизации……... 22

1.1.2.1. Рециклизация 1-оксида 2-азидопиразина……. 22

1.1.2.2. Рециклизация оксадиазинов…….. 23

1.1.3. Окисление имидазолов…….. 23

1.1.4. Восстановление 3-оксидов 1-гидроксиимидазолов…… 24

1.1.5. N-Алкилирование N-гидроксиимидазолов…….. 26

1.2. Получение 1-гидроксибензимидазолов и 3-оксидов бензимидазолов…… 26

1.2.1. Циклизация производных *о*-нитроанилина……. 26

1.2.1.1. Восстановительная циклизация N-ацил-*о*-нитроанилинов…… 27

1.2.1.2. Циклизация производных *о*-нитроанилина в присутствии оснований……. 28

1.2.1.3. Циклизация производных α-(2,4-динитрофениламино)-α-карбоксиэтиленов……. 32

1.2.1.4. Циклизация бензилиден(2-нитрофенил)аминов…….. 33

1.2.1.5. Циклизация *о*-нитроанилинов……... 34
1.2.2. Циклизация *о*-нитрозоазометинов…… 34
1.2.3. Реакция с сульфимидами…….. 35
1.2.4. Рециклизация бензофуроксанов……... 35
1.2.5. Рециклизация хиноксалин-N-оксидов……. 36
1.2.6. Модификация заместителей у атома азота…….. 36
1.3. Физико-химические свойства 1-гидрокси- и 3-оксидов имидазола и бензимидазола…….. 37
1.3.1. Данные физико-химических методов анализа…… 37
1.3.1.1. Масс-спектрометрия……... 37
1.3.1.2. ИК-спектроскопия…….. 38
1.3.1.3. Электронные спектры поглощения……... 40
1.3.1.4. ЯМР-спектроскопия…… 43
1.3.2. Особенности структуры N-оксидов и N-гидроксиимидазолов и их бензаннелированных аналогов……... 45
1.3.2.1. Прототропная таутомерия……. 45
1.3.2.2. Данные рентгено-структурного анализа……... 50
1.3.3. Кислотно-основные свойства……... 54
1.3.4. Координационные свойства……. 55
ГЛАВА 2. Обсуждение результатов…… 60
2.1. Синтез 5-карбонилзамещёных производных имидазола для дальнейшего изучения прототропной таутомерии 1-гидроксиимидазолов…….. 60
2.2. Изучение прототропной таутомерии 5-карбонилзамещённых 1-гидрокси-имидазолов…… 67
2.2.1. Прототропная таутомерия 2-фенизамещённых 1-гидроксиимидазолов в растворе…… 67
2.2.2. Прототропные таутомеры 2-фенилзамещённых 1-гидроксиимидазолов в твёрдом состоянии…… 70
2.2.3. Прототропная таутомерия 2-(3-хроменил)-1-гидроксиимидазолов в растворе……..... 74

2.2.4. Прототропные таутомеры 2-(3-хроменил)-1-гидроксиимидазолов в твёрдом состоянии……... 78
2.2.5. Прототропная таутомерия 2-(2-гидроксифенил)-1-гидроксиимидазолов в растворах……... 86
2.2.5.1. Растворы в хлороформе…….. 86
2.2.5.2. Растворы в DMSO-D_6..... 92
2.2.5.3. Растворы в смеси растворителей……... 98
2.2.5.4. Анализ спектров ^{13}C ЯМР…….. 99
2.2.6. Прототропные таутомеры 2-(2-гидроксифенил)-1-гидроксиимидазолов в твёрдом состоянии……... 101
2.3. Изучение комплексообразования 5-карбонилзамещённых 1-гидрокси-имидазолов…… 110
2.4. Синтез потенциально биологически-активных структур……. 119
2.4.1. Синтез (2-(7-(фторбензилокси)-4-оксо-*4H*-хромен-3-ил)-1-гидрокси-имидазолов…… 119
2.4.2. Синтез производных 2-(2,4-дигидроксифенил)-1-гидроксиимидазола…… 123
2.4.3. Испытания биологической активности…… 126
ГЛАВА 3. Экспериментальная часть…… 128
3.1. Общая часть……... 128
3.2. Методики синтезов……... 129
3.3. Спектрофотометрическое титрование…… 169
ВЫВОДЫ…… 171
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ…… 172

ВВЕДЕНИЕ

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, что 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. Химические превращения 1-гидроксиимидазолов достаточно хорошо исследованы, а координационные свойства и возможности существования производных 1-гидроксиимидазола в формах двух прототропных таутомеров (гидроксисоединений и N-оксидов имидазола) изучены не достаточно. Применение современных физико-химических методов анализа при наличии определенного набора целевых и модельных соединений этого класса позволяет значительно расширить соответствующие знания.

Цель работы На основании вышеизложенного были сформулированы основные 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-карбонил-1-гидроксиимидазолов в растворах и в твердом состоянии.

Научная новизна и практическая значимость работы В ходе работы разработаны методы синтеза 5-карбонил-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-карбонил-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-карбонил-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.[1]

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.

[1] 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

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР. МЕТОДЫ СИНТЕЗА И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА 1-ГИДРОКСИИМИДАЗОЛОВ, 3-ОКСИДОВ ИМИДАЗОЛА И ИХ БЕНЗАННЕЛИРОВАННЫХ АНАЛОГОВ.

Обзор [1], посвящённый химии N-оксидов имидазола и бензимидазола опубликован в 1993 году, и к настоящему времени несколько устарел. Вопросы получения этих соединений частично также затронуты в монографии Гриммета (1997 год) [2], посвящённой методам синтеза имидазолов и бензимидазолов, и в его же обзоре [3] (2002 г.) Также Гримметом были написаны главы, посвящённые имидазолам, в первых двух выпусках Comprehensive Heterocyclic Chemistry [4-7]. В третьем выпуске [8] глава, посвящённая химии имидазолов, подготовлена группой американских учёных. Следует отметить, что в публикациях [4-8] интересующие нас N-оксиды и N-гидроксиимидазолы упоминаются лишь вскользь, в ряду других производных гетероцикла. Отдельный интерес представляет недавний обзор Бегтрупа [9], посвящённый химии N-оксидов диазолов, триазолов и тетразолов, в котором кратко изложена информация о 1-замещённых 3-оксидах имидазола. Свойства 1-гидроксиимидазолов в обзоре [9] не рассматриваются.

Настоящий обзор посвящён методам получения 1-гидроксиимидазолов, 3-оксидов 1-замещённых имидазолов и их бензаннелированных аналогов. По понятным причинам основное внимание уделено работам, опубликованным за последние 20 лет. Также нами освещены физико-химические свойства рассматриваемых соединений.

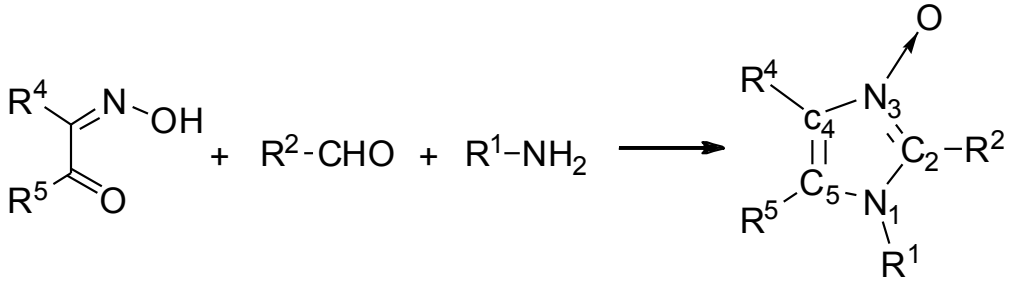
1.1. Получение 1-гидроксиимидазолов и 3-оксидов имидазолов.

Условно методы получения N-оксидов и N-гидроксиимидазолов можно разделить на две большие группы: синтезы, включающие построение гетероциклического кольца из ациклических предшественников и реакции изменения уже имеющейся гетероциклической системы. Из последней группы в данном обзоре рассматриваются только реакции рециклизации, окисление и восстановление производных имидазола, а также превращения N-гидроксиимидазолов в N-оксиды имидазолов.

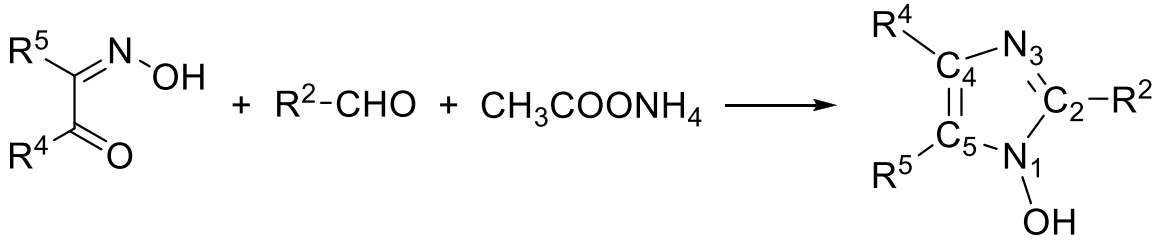
1.1.1. Реакции построения кольца из ациклических предшественников

1.1.1.1. Конденсация α-гидроксилиминокетонов с альдегидами и аминами.

Самым распространённым и удобным методом получения 1-гидроксиимидазолов и 3-оксидов имидазолов является циклизация α-гидроксилиминокетонов с альдегидной (источник C-2) и аминной (источник N-3) составляющими [10-50]:



При использовании в качестве аминной составляющей первичных аминов образуются 3-оксиды имидазолов [19, 22-25, 35, 36, 38], в случае применения аммиака (как правило, в виде ацетата аммония) образуются с выходами от умеренных (55%) до высоких (до 97%) 1-гидроксиимидазолы, не замещённые по N-3 атому азота [13, 17, 27, 29, 32, 39, 42, 43, 48-50].



Применение в качестве аминной составляющей и среды реакции жидкого аммиака, как было реализовано в ранних работах по получению 1-гидроксиимидазолов [10-12, 14, 15, 20], препаративно более сложно.

Введение в реакцию в качестве альдегидной составляющей формальдегида приводит к образованию 3-оксидов имидазола, не замещённых по положению 2 (см., например [35, 36, 38, 44, 46, 47]). Образующиеся при этом 2-незамещённые 3-оксиды имидазола из-за нестабильности могут перегруппировываться в соответствующие имидазолоны в ходе реакции [19, 36]. Однако, некоторые имидазол-N-оксиды, содержащие алкил- (или арил-) карбоксильный заместитель

при N(1)-атоме, более стабильны за счёт внутримолекулярного взаимодействия между N-оксидной и карбоксильной группами [19]. Наличие в положении 4 имидазольного цикла заместителей, способных к образованию внутримолекулярной водородной связи (ВМВС) с кислородом N-оксидной функции, также способствует стабильности 2-незамещённых 3-оксидов имидазола [44].

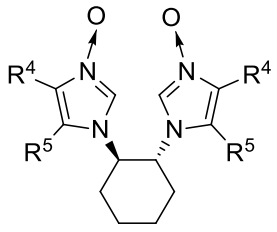
В качестве исходных реагентов могут быть использованы не только индивидуальные аминная и альдегидная составляющие, но и предварительно приготовленные из них основания Шиффа (как в виде мономера, так и тримера) [16, 18, 21, 26-28, 30, 31, 33, 34, 36-38, 40, 41, 44-47].

Выбор в качестве аминной составляющей диамина приводит к образованию бис-имидазолов ***1, 2*** [34, 37]. При этом в реакции могут участвовать как диамин и альдегид [34], так и предварительно синтезированные азометины [37].

Следует отметить, что введение в реакцию оптически активных аминов приводит к оптически активным 3-оксидам имидазолов с сохранением конфигурации хирального центра [35, 37, 40].

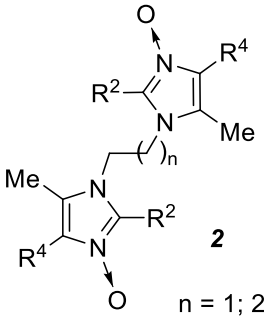
Чаще всего превращение α-гидроксиламинов в N-оксиды имидазолов проводят либо в спиртах, либо в ледяной уксусной кислоте. Также встречаются примеры подобной конденсации в диэтиловом эфире [36, 46, 47]. Выбор среды для прведения данной реакции играет не последнюю роль. Так, в работе [28] отмечается, что N-оксиды ***3*** не были получены в кислых условиях, а проведение реакции в нейтральной среде привело к образованию соединений ***3*** с хорошими выходами.

Напротив, при получении N-оксидов имидазола ***4*** с объёмными заместителями у N-1 атома в кипящем этаноле реакция не прошла. Использование же как растворителя ледяной уксусной кислоты позволило получить 3-оксиды имидазола ***4*** с выходами 47-65% [45].



1

R^4; R^5 = H; Me; Ph

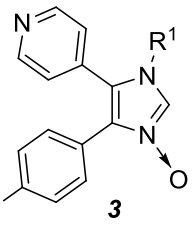


2

n = 1; 2; 3; 5

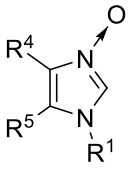
R^2 = H; Me

R^4 = Me; Ph



3

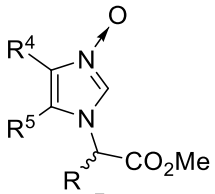
R^3 = CH_3; n-C_3H_7; cyclo-C_3H_7



4

R^4 = R^5 = CH_3; Ph

R^1 = 1-Ad; t-Bu; i-Pr



5

R^4; R^5 = Me; Ph

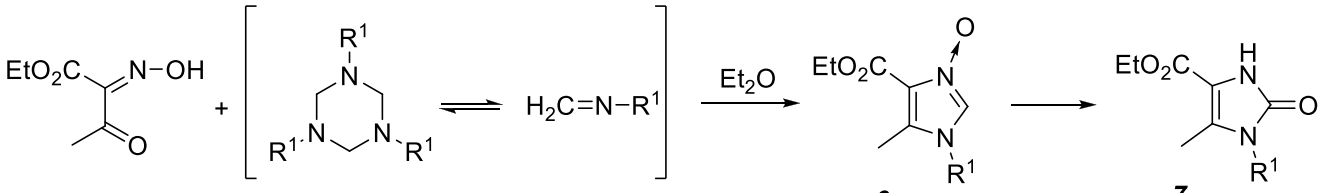
R = H; Me(*S*); Me(*R*); Me_2CH(*S*);

Me_2CHCH_2(*S*); Ph(*R*);

4-ImCH_2(*S*); 4-$OHC_6H_4CH_2$(*S*)

В работах [36, 37], в которых сравниваются выходы целевых продуктов в разных растворителях, отмечается, что в спирте выходы целевых 3-оксидов имидазола ***1*** и ***5*** ниже, чем в ледяной уксусной кислоте.

При проведении реакции в диэтиловом эфире образующиеся в ходе реакции 3-оксиды имидазолов ***6*** легко изомеризовались в соответствующие имидазолоны *7*, что привело к смеси продуктов ***6*** и *7* [36].

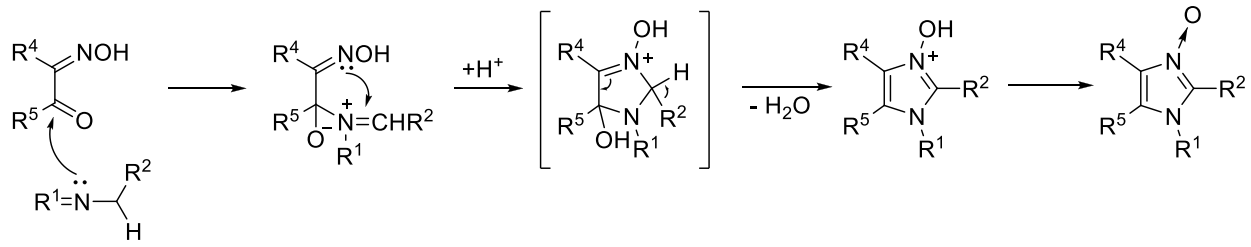


R^1 = Me; Bn; cHex

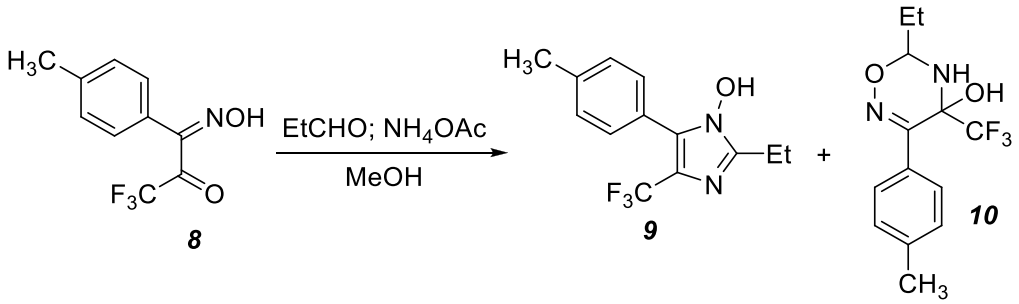
6 ***7***

Таким образом, выбор оптимального растворителя должен, по-видимому, решаться для каждого случая, в зависимости от заместителей в исходных соединениях.

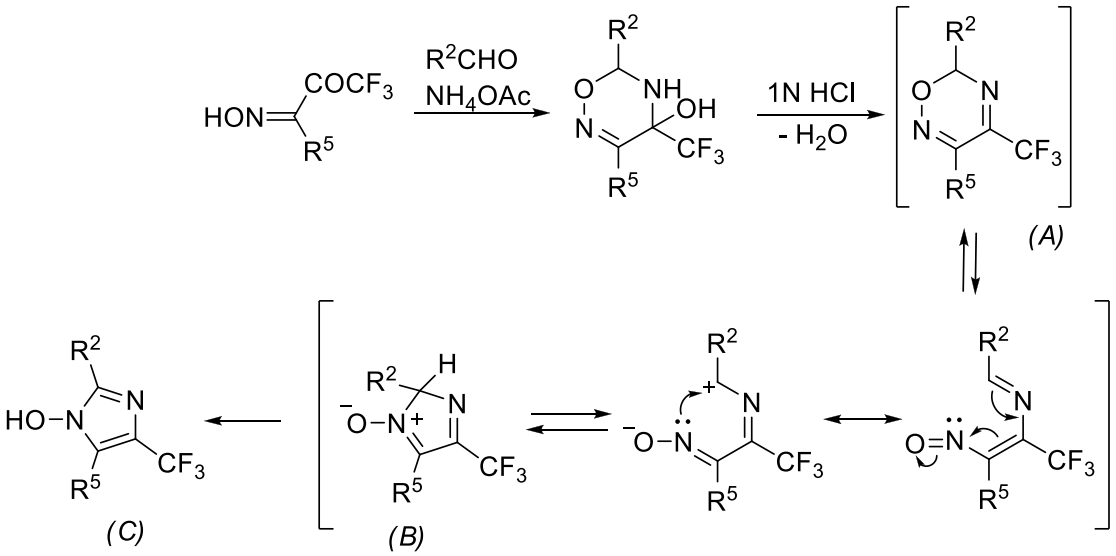
Предполагается [16, 18, 20, 36], что данная реакция протекает по следующему механизму:



В работе [27] изложена несколько другая концепция механизма этой реакции. Авторами было показано, что при проведении конденсации оксима ***8*** с пропаналем и ацетатом аммония в метаноле при комнатной температуре целевой 1-гидроксиимидазол ***9*** был выделен с выходом 4%; а основным продуктом реакции являлся оксадиазин ***10*** (выход 55%).



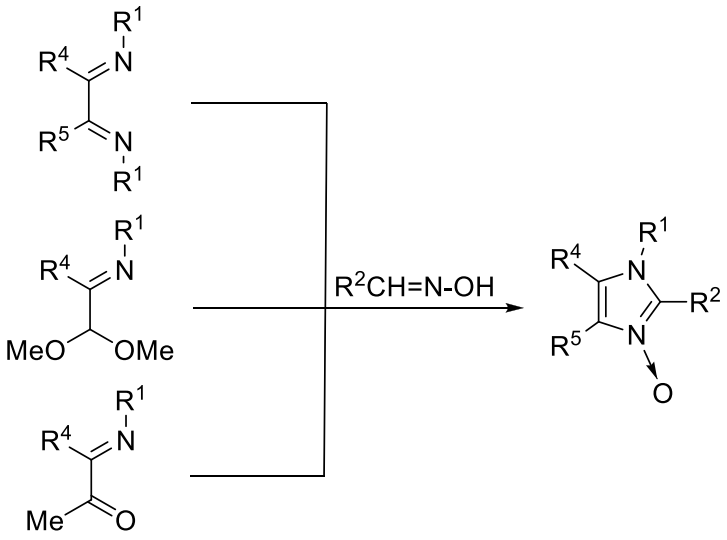
При обработке реакционной массы или выделенного соединения ***10*** 1н HCl был получен 1-гидроксиимидазол ***9*** с выходом 77%. При использовании в качестве исходных соединений кетонов, а не альдегидов, получаются производные оксадиазина. Основываясь на этих фактах, автор [27] предложил механизм образования N-гидроксиимидазолов, включающий промежуточное образование оксадиазинов:



Квантово-химические расчёты *ab initio* с использованием базисного набора 6-31G* с оптимизацией геометрии показали, что для R^2=R^5=H 1-гидроксиимидазол *(C)* более стабилен, нежели интермедиат *(A)*; тогда как *(B)* – менее стабилен, что вполне согласуется с предложенным механизмом. В случае же введения в реакцию кетона вместо альдегида при кольцевом атоме С-2 имидазольного цикла отсутствует атом водорода. В результате невозможна прототропная перегруппировка, что приводит к образованию оксадиазинов из-за невыполнения последней стадии механизма [27].

1.1.1.2. Конденсация диаминов и иминокарбонильных соединений с альдоксимами.

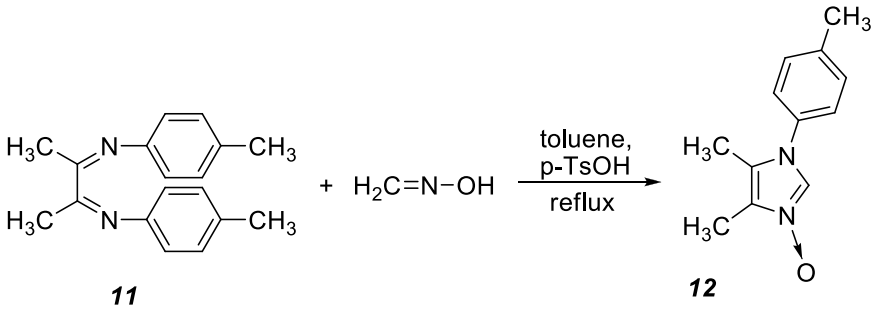
N-Оксиды имидазолов могут быть получены конденсацией производных α-диаминов или α-иминокетонов с альдоксимами [51, 52].



При этом заместитель в положении 1 3-оксидов имидазола может быть как алифатическим (напр., циклогексил), так и ароматическим (например, *п*-толил).

Изучение этой конденсации на примере реакции 2,3-диметил-1,4-ди(*п*-толил)-1,4-диазабутадиена ***11*** с оксимом формальдегида показало, что данный тип циклизации также очень чувствителен к природе растворителя. Лучшие результаты были получены при использовании смеси протонных растворителей (MeOH – *i*-PrOH; 1:2) для синтеза основания Шиффа с обязательным прибавлением апротонного растворителя (толуол) непосредственно для проведения циклизации. Для связывания выделяющегося *п*-толуидина в реакционную массу добавляли

избыток кислоты (толуол-*п*-сульфокислоты, серной, или трифторуксусной кислоты). Оптимизация условий реакции позволила достичь 40%-ного выхода продукта ***12*** [51].



Этим способом можно получить 3-оксиды имидазола ***13*** и ***14***, незамещённые по положениям 4 и 5 (таблица 1).

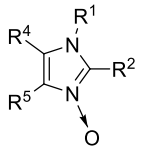
Данная реакция может быть проведена в отсутствие растворителя, при использовании силикагеля либо оксида алюминия в качестве носителей и катализаторов [52].

Сравнение методов проведения реакции приведено в таблице 1.

На выходы продуктов влияют кислотные свойства твёрдого носителя. Так, для ароматических аминов (один из трех необходимых компонентов) реакция лучше всего протекает при использовании силикагеля. Более основные алифатические амины на силикагеле не реагируют, но использование нейтрального или слабокислого оксида алюминия даёт удовлетворительные результаты [52].

Несмотря на умеренные выходы целевых продуктов, данный подход отличается тем, что позволяет получать 3-оксиды имидазола в одну стадию из относительно простых ациклических предшественников, иногда более стабильных, чем те, что используются в других типах циклизаций. Возможность проведения реакции без растворителя позволяет рассматривать этот подход как перспективный метод, относящийся к «зелёной химии».

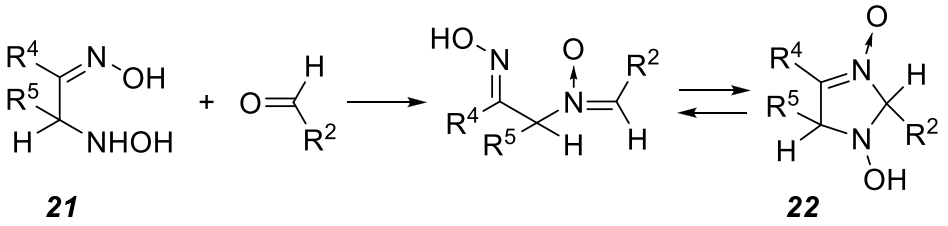
Таблица 1.

N-оксид имидазола 		Условия реакции			Выход	Ссылка
		Растворитель	Кислотный агент	Носитель		
12	R_2=H; R_4=R_5=CH_3; R_1=p-$CH_3C_6H_4$	MeOH - *i*-PrOH – PhMe -	p-TsOH -	- Silica gel	40% 47%	[51] [52]
13	R_2=R_4=R_5=H; R_1=p-$CH_3C_6H_4$	MeOH – i-PrOH – PhMe	p-TsOH	-	37%	[51]
14	R_2=R_4=R_5=H; R_1=cyclohexyl	MeOH – i-PrOH – CH_2Cl_2 -	- -	- Alumina*	32% 42%	[51] [52]
15	R_2=$PhCH_2$; R_4=R_5=CH_3; R_1=p-$CH_3C_6H_4$	EtOH – PhMe -	CF_3COOH -	- Silica gel	31% 47%	[51] [52]
16	R_2=R_4=R_5=CH_3; R_1=p-$CH_3C_6H_4$	EtOH - PhMe	p-TsOH	-	22%	[51]
17	R_2=R_4=H; R_5=CH_3; R_1=p-$CH_3C_6H_4$	MeOH – i-PrOH – PhMe -	CF_3COOH -	- Silica gel	29% 30%	[51] [52]
18	R_2=Ph; R_4=R_5=CH_3; R_1=p-$CH_3C_6H_4$	EtOH – PhMe -	p-TsOH -	- Silica gel	следы 18%	[51] [52]
19	R_2=$PhCH_2$; R_4=R_5=H; R_1=cyclohexyl	- -	- -	Silica gel Alumina**	следы 12%	[52] [52]
20	R_2=CH_3; R_4=R_5=H; R_1=p-$CH_3C_6H_4$	-	-	Alumina*	36%	[52]

*pH=7 **pH=3.75

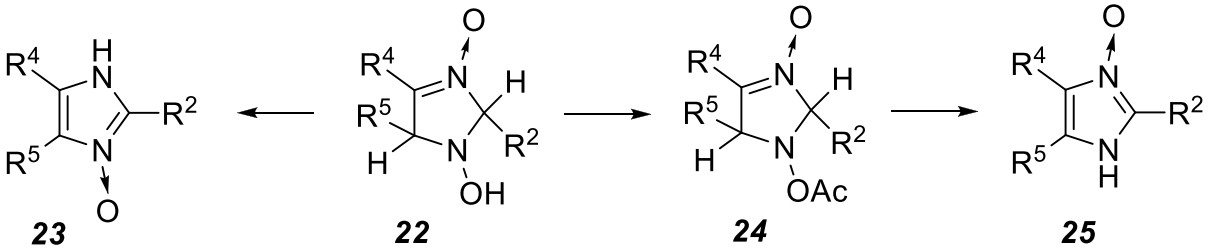
1.1.1.3. Конденсация α-гидроксиламиноксимов с монокарбонильными соединениями.

Конденсация *анти*-изомеров 1,2-гидроксиламинооксимов ***21*** с монокарбонильными соединениями приводит к образованию 1-гидрокси-3-имидазолин-3-оксидов ***22*** (см., напр., [13, 53-56]).



21 ***22***

Данные соединения превращаются в соответствующие 1-гидроксиимидазолы ***23*** либо при обработке спиртовых растворов ***22*** хлористым водородом [13, 53] или ледяной уксусной кислотой [56]; либо при нагревании в водной щёлочи [54], либо при вакуум-пиролизе [13, 53, 54]. Аналогичная обработка ацильных производных ***24*** приводит к изомерным N-оксидам ***25*** [53, 55].

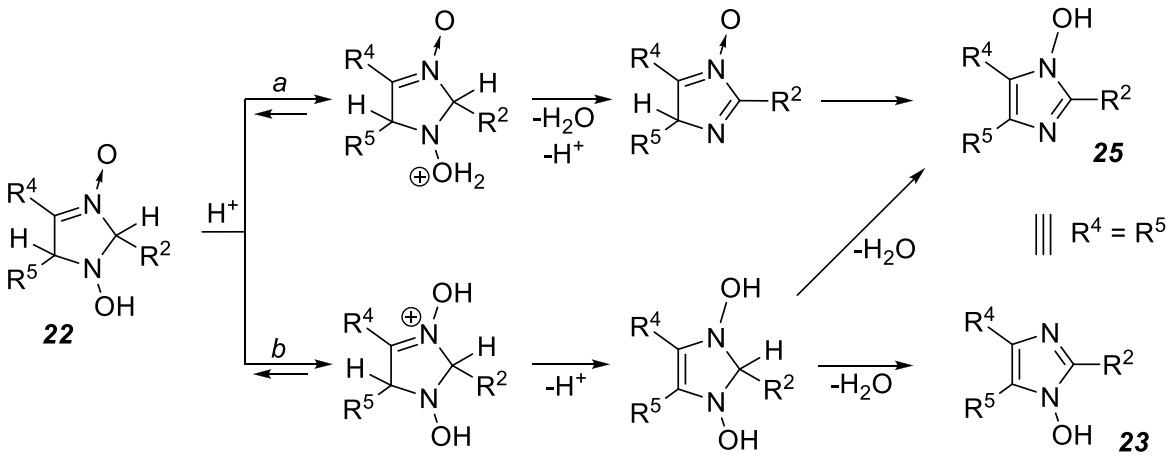


23 ***22*** ***24*** ***25***

R^2 = Ph; CH_3; OC_2H_5; COAr; Ar; COHetar
R^4 = Ph; CH_3
R^5 = CH_3; Ph
либо R^4+R^5 = -$(CH_2)_n$-

В недавних работах [56, 57] было показано, что можно получить 1-гидроксиимидазолы ***23*** конденсацией 1,2-гидроксиаминооксимов ***21*** с карбонильными соединениями в уксусной кислоте [57] или в метаноле в ее присутствии [56] без выделения образующихся нитронов ***22***.

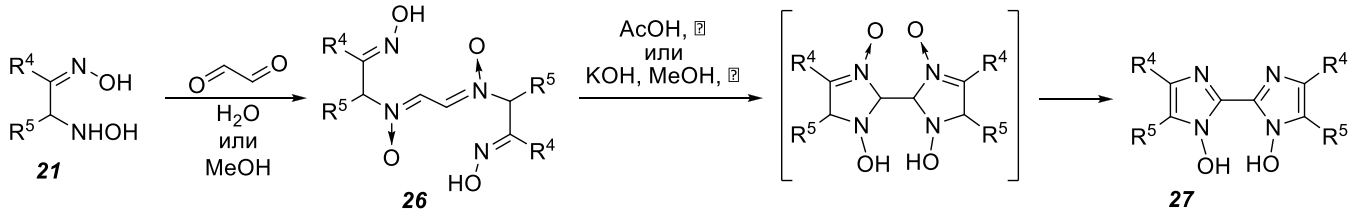
Были предложены следующие варианты дегидратации нитронов ***22*** [57]:



22 ***25*** ***23***

Вариант ***a*** представляется наиболее вероятным, когда арильный заместитель R^2 содержит достаточно сильную электроноакцепторную группу. Её наличие приводит к увеличению кислотности атома водорода у С-2 атома имидазолинового цикла и, соответственно, к лёгкой дегидратации протонированного по 1-гидроксигруппе 3-имидазолин-3-оксида с образованием 4Н-имидазол-1-оксида, который быстро изомеризуется в 1-гидроксиимидазол ***25***. Не исключается и путь ***b***: первоначально происходит протонирование N-оксидного атома кислорода имидазолина ***22*** с последующей изомеризацией в 1,3-дигидрокси-4-имидазолин, дегидратация которого может происходить с участием одной из двух гидроксигрупп с образованием изомерных имидазолов в случае, если $R^4 \neq R^5$ [57].

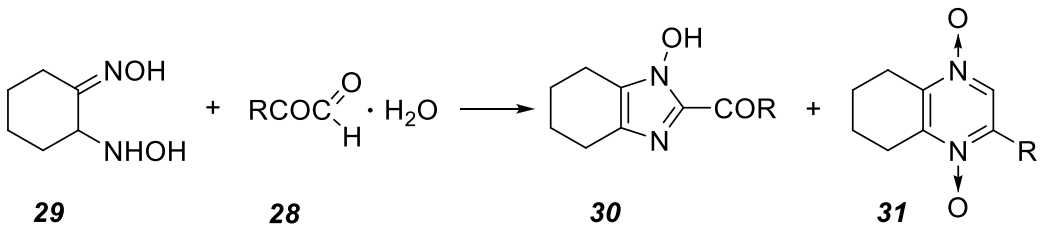
Реакция 1,2-гидроксиаминооксимов ***21*** с глиоксалем в воде или в метаноле приводит к образованию α,α'-динитронов ***26***, последующая циклизация которых кипячением в уксусной кислоте либо в спиртовой щёлочи приводит к 1,1'-дигидрокси-2,2'-бисимидазолам ***27*** [58].



21 26 27

$R^4 = R^5 = Me$;
$R^4 = Me$; $R^5 = Ph$;
R^4-R^5 = -$(CH_2)_n$-

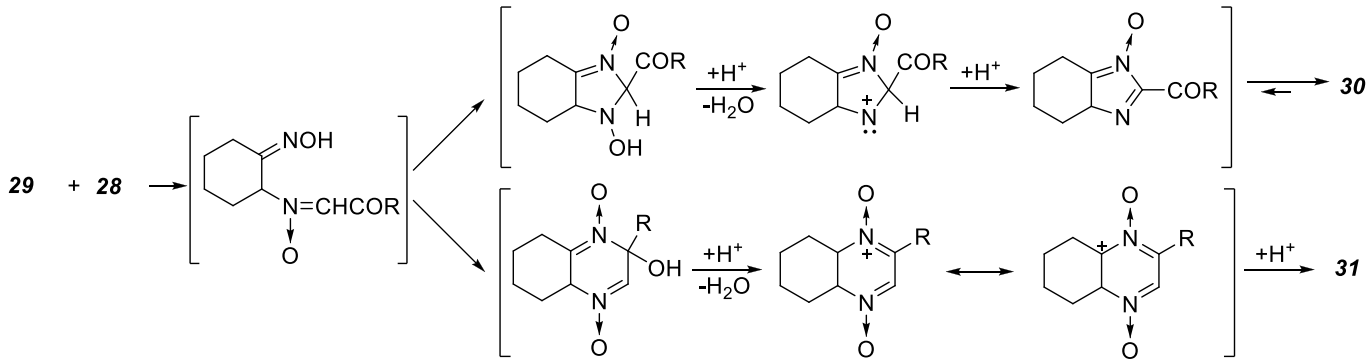
В отличие от альдегидов и кетонов, фенил- и гетарилглиоксали ***28*** реагируют с гидроксиламиноксимом ***29*** по двум направлениям с образованием смеси производных 1-гидроксиимидазола ***30*** и пиразин-1,4-диоксида ***31*** [59].



29 28 30 31

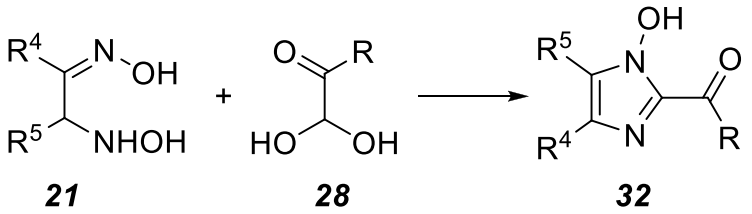
R = Ph; 2-furyl; 2-thienyl

Авторы полагают [59], что образование продуктов реакции происходит по следующей схеме:



Образование побочных производных пиразина отмечается и в работе [56].

В работе же [60] взаимодействие α-гидроксиламинооксимов ***21*** с гидратами арил(гетарил) глиоксалей ***28*** приводит исключительно к 1-гидроксиимидазолам ***32***.

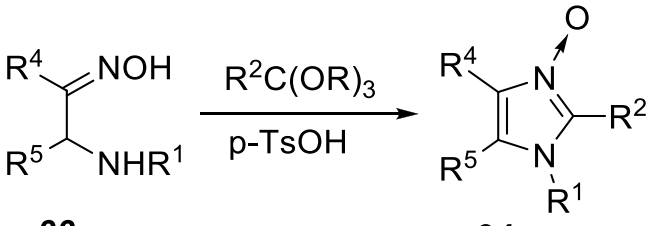


21 ***28*** ***32***

R^4 = Me;
R^5 = Ar; 2-тиенил; 2-фурил;
R = Ar; 2-тиенил; 2-фурил

1.1.1.4. Конденсация аминооксимов с ортоэфирами

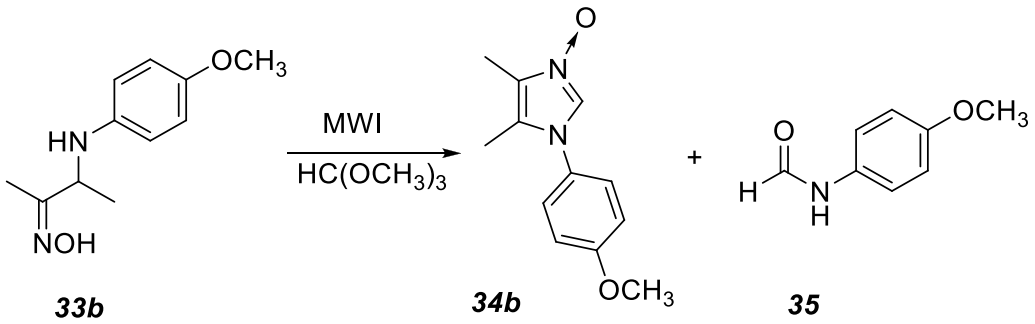
В 2004 году появились работы, описывающие иной синтетический подход к синтезу N-оксидов имидазола [61, 62]:



33 ***34***

Реакция проводится в присутствии каталитических количеств *n*-толуолсульфокислоты в избытке соответствующего ортоэфира, который выступает и в роли реагента, и в роли реакционной среды [61, 62]. Недостаток метода заключается в достаточно умеренных выходах в большинстве случаев (см. таблицу 2).

С целью увеличения выхода целевого продукта была также предпринята попытка применить микроволновое излучение в качестве энергии циклизации [62]. Это привело к образованию 4-5% имидазол-3-оксида ***34b*** и 90% анилина ***35***:



33b ***34b*** ***35***

Выход целевого продукта может быть увеличен при проведении реакции при комнатной температуре в ледяной уксусной кислоте [62]. Повышение температуры реакции приводит к образованию нежелательных побочных продуктов.

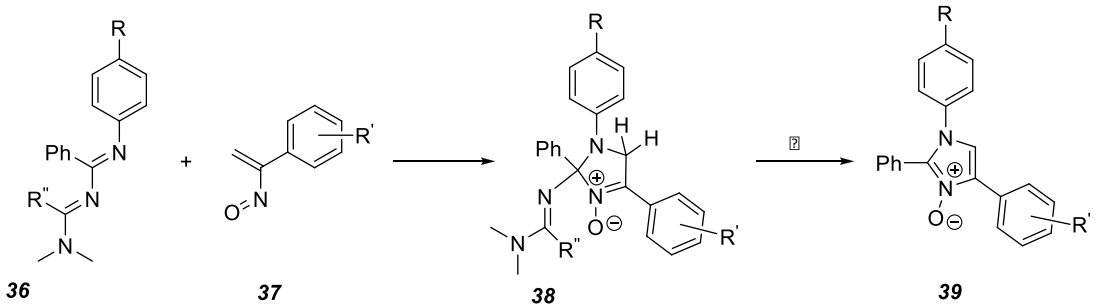
Таблица 2. Получение 3-оксидов имидазола *31* [61, 62].

	Заместители в имидазольном кольце				Условия	Выход	Ссылки
	R^1	R^2	R^4	R^5			
34a	p-MeC_6H_4	H	Me	Me	кипячение в избытке ортоэфира	52%	[61]
34b	p-$MeOC_6H_4$	H	Me	Me	кипячение в избытке ортоэфира	20%	[61]
34c	$PhCH_2CH_2$	H	Me	Me	кипячение в избытке ортоэфира	6%	[61]
					3 экв. ортоэфира в AcOH, комн. т-ра	89%	[62]
34d	$PhCH_2CH_2$	Me	Me	Me	кипячение в избытке ортоэфира	54%	[61]
34e	CH_2-furyl	Me	Me	Me	кипячение в избытке ортоэфира	42%	[61]
34f	p-MeC_6H_4	Me	Me	Me	кипячение в избытке ортоэфира	10%	[62]
					3 экв. ортоэфира в AcOH, комн. т-ра	35%	[62]

1.1.1.5. Конденсация 1,3-диазабутадиенов с α-нитрозостиролами.

[3+2] Циклоприсоединение α-нитрозостиролов к 1,3-диаза-1,3-бутадиенам также приводит к формированию циклической системы 3-оксидов имидазола [63,

64]. Так, взаимодействие 1-арил-4-диметиламино-1,3-диаза-1,3-бутадиенов ***36*** с α-нитрозостиролами ***37*** (получаемыми обработкой α-галогеноксимов содой) приводит к образованию нитронов ***38*** с хорошими (76-90%) выходами. Длительное (6-7 часов) нагревание при 140-150°С соединений ***38*** в сухом бензоле в запаянной ампуле дает 3-оксиды 1,4-диарил-2-фенилимидазола ***39*** [63].



36

R=H; CH_3; Cl; Br

R^1=H; CH_3

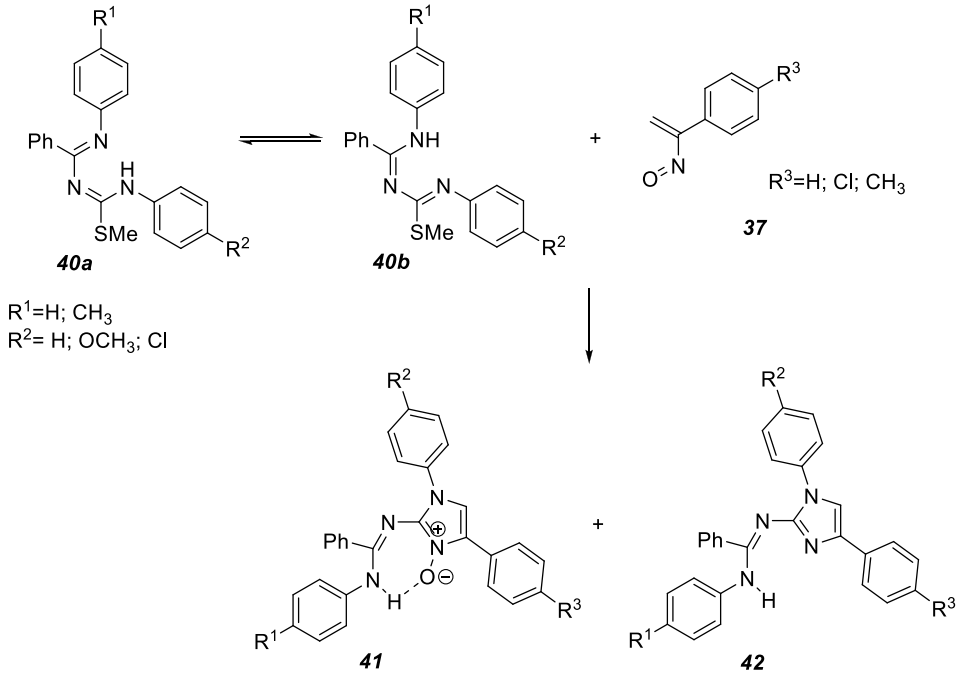
37

R^2=H; p-CH_3; m-NO_2

38

39

Несколько иначе протекает взаимодействие 1-арил-2-метилтио-4-(N-ариламино)-4-фенил-1,3-диаза-1,3-бутадиенов ***40*** с α-нитрозостиролами ***37.*** По мнению авторов [64], реакция начинается нуклеофильной атакой атома азота ариламиногруппы соединения ***40*** β-углеродного атома α-нитрозостирола ***37*** и приводит к образованию смеси 3-оксида ***41*** и не замещённого по положению 3 имидазола ***42*** (см. таблицу 3).



40a

40b

37

R^3=H; Cl; CH_3

R^1=H; CH_3

R^2= H; OCH_3; Cl

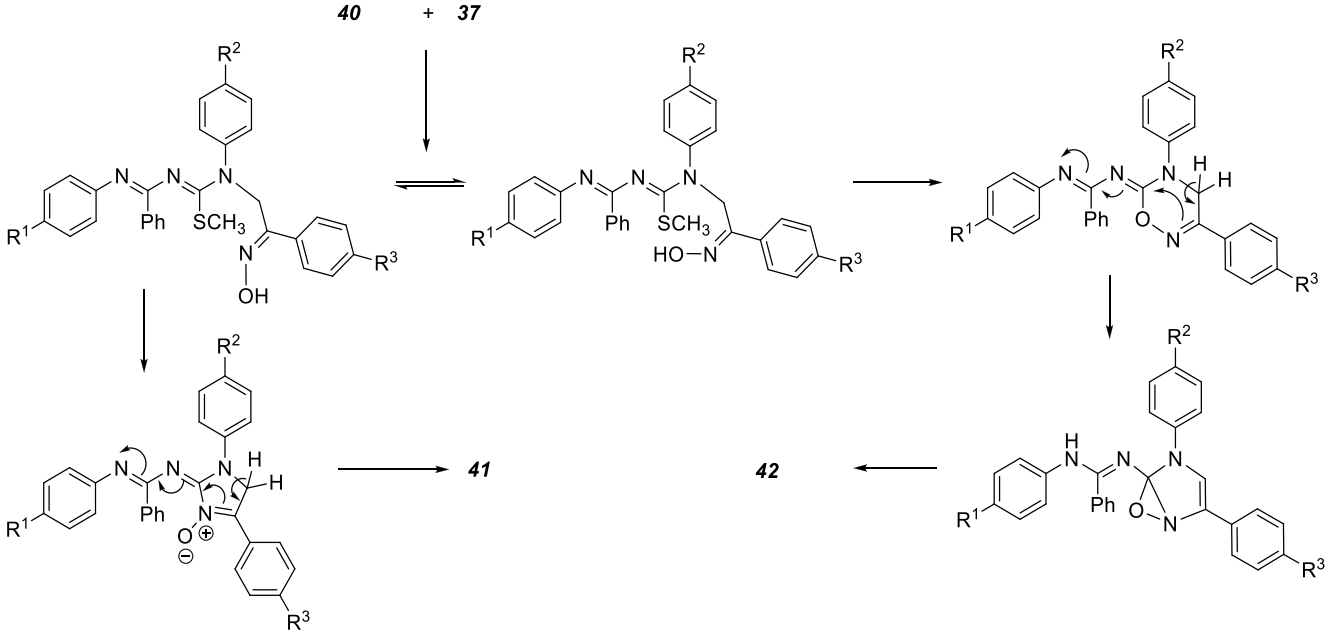
41

42

Таблица 3. Выходы продуктов *41* и *42* [64].

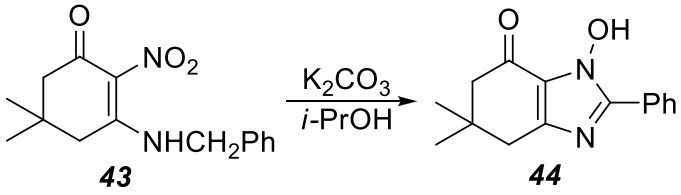
Заместители	Выход *41*	Выход *42*
R^1=R^2=R^3=H	49%	31%
R^1=R^2=H; R^3=Cl	53%	32%
R^1=R^3=H; R^2=OCH_3	53%	36%
R^1=H; R^2=OCH_3; R^3=CH_3	44%	38%
R^1=R^3=CH_3; R^2=Cl	51%	37%
R^1=H; R^2=R^3=CH_3	51%	32%

Авторы предлагают следующие пути образования соединений ***41*** и ***42*** [64]:



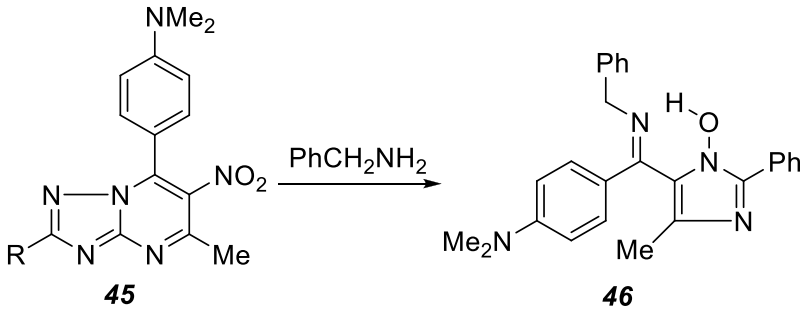
1.1.1.6. Внутримолекулярные циклизации с участием нитрогруппы.

Производные 1-гидроксиимидазолов могут быть получены циклизацией β-нитроенаминов. Так, при нагревании енамина ***43*** в изопропиловом спирте в присутствии поташа был получен с выходом 92% 1-гидроксиимидазол ***44*** [65].



43 ***44***

Также было установлено [66], что образование гетероциклической системы возможно при взаимодействии нитрогетероаренов ***45*** с избытком бензиламина, которое приводит к образованию N-гидроксиимидазола ***46*** с выходом 31%.

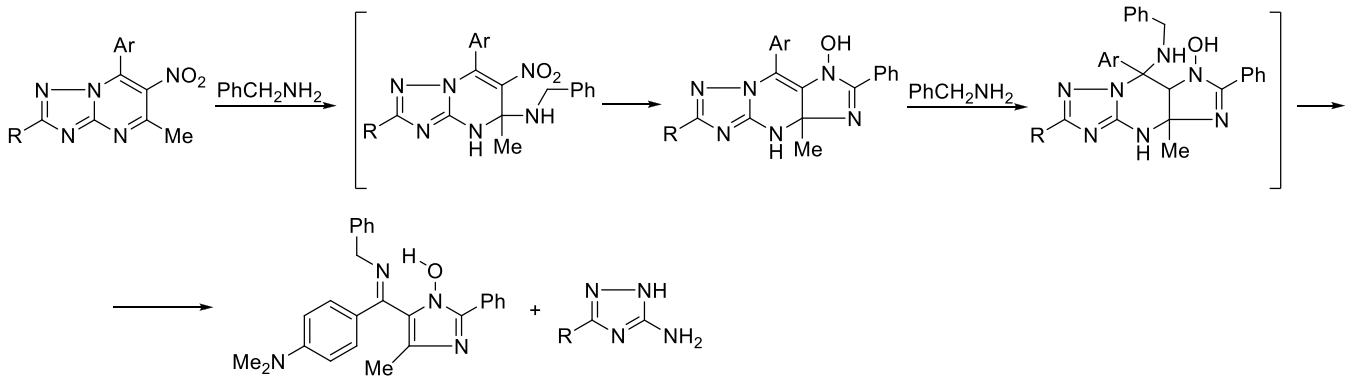


45 ***46***

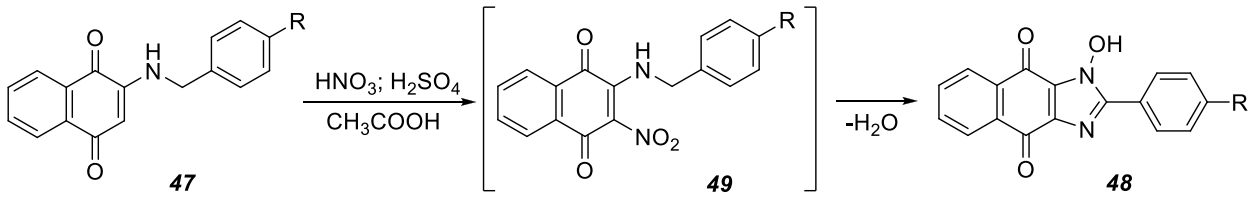
Авторы [66] отмечают, что присутствие заместителя в орто-положении к аминогруппе (в данном случае метильной группы) не препятствует протеканию реакции.

С другой стороны, природа заместителя R в азольном кольце значительно влияет на протекание реакции. Наличие сильного электроноакцептора, трифторметильной группы ($R=CF_3$), позволяет вести реакцию в этаноле. При отсутствии этого заместителя (R=H) для проведения реакции необходимо нагревание реагентов в ДМФА или ДМСО.

Был предложен следующий путь протекания реакции [66]:



Также было обнаружено [67], что обработка 2-бензиламино-1,4-нафтохинонов ***47*** нитрующей смесью в уксусной кислоте приводит к их превращению в соответствующие производные 1-гидроксиимидазола ***48***.

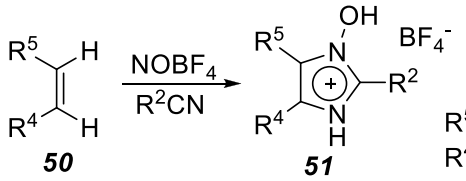


R = H; Me; Cl

Несмотря на то, что хроматографически 2-бензиламино-3-нитро-1,4-нафтохиноны ***49*** не были обнаружены в реакционной массе, авторы предполагают, что данное превращение включает нитрование исходных веществ ***47*** и последующую быструю циклизацию образующихся нитрохинонов ***49*** в 1-гидроксиимидазолы ***48*** [67].

1.1.1.7. Нитрозирование олефинов.

Соли 1-гидроксиимидазолов могут быть получены нитрозированием олефинов солями нитрозония в ацетонитриле или бензонитриле [68, 69]:

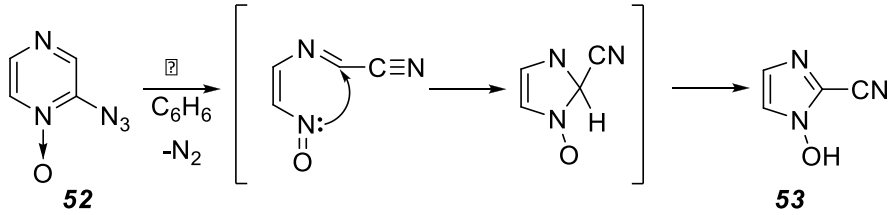


R^5 = Me, Ph;
R^4R^5 = $(CH_2)_4$;
R^4 = H, Me;
R^2 = Me, Ph

1.1.2. Реакции рециклизации.

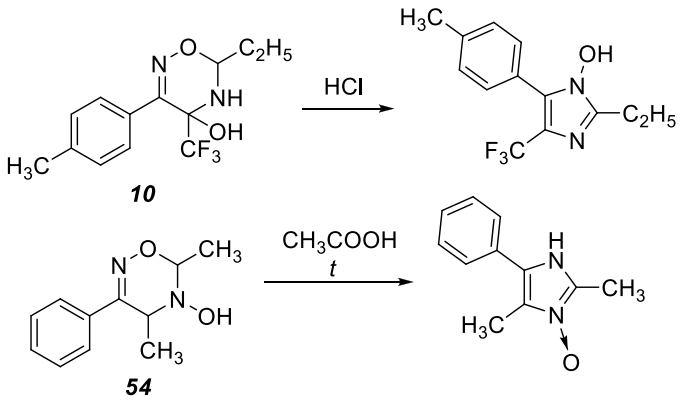
1.1.2.1. Рециклизация 1-оксида 2-азидопиразина.

Кипячение в бензоле 1-оксида 2-азидопиразина ***52*** привело к его перегруппировке с образованием 1-гидрокси-2-цианоимидазола ***53*** [70]. Авторы предполагают, что механизм реакции не включает в себя стадию формирования нитрена, но заключается в согласованном отщеплении азота и раскрытии шестичленного цикла, с последующим закрытием пятичленного цикла.



1.1.2.2. Рециклизация оксадиазинов

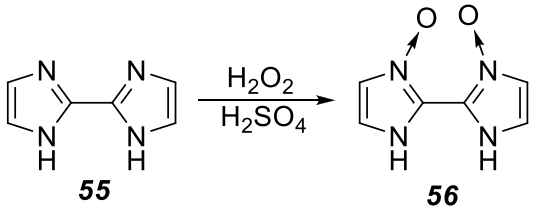
Как уже упоминалось (см. раздел 1.1.1.), 1-гидроксиимидазолы могут быть получены нагреванием оксадиазинов ***10***, ***54*** в кислой среде [27, 71]:



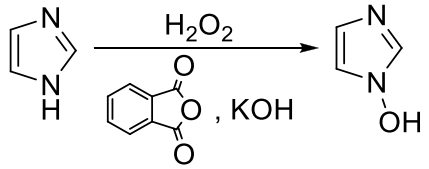
1.1.3. Окисление имидазолов.

Считается, что окисление имидазолов приводит либо к их разложению, либо к очень медленной реакции, дающей сложную смесь продуктов (см., например, [41]). Сообщения о получении N-гидроксиимидазолов окислением соответствующих 1H-имидазолов в литературе встречаются достаточно редко, и не все они заслуживают полного доверия.

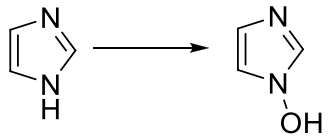
В работе [72] было описано окисление 2,2'-бисимидазола ***55*** разбавленной перекисью водорода в кислой среде с образованием соединения ***56***. При этом авторы отмечали, что ***56*** не давало реакций, характерных для N-оксидов. В дальнейшем же [73] было доказано, что данная методика [72] не воспроизводится.



Также имеются данные патента о получении 1-гидроксиимидазола окислением имидазола надфталевой кислотой с выходом 2,5% [74].

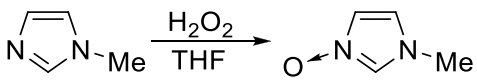


В 1995 году появилась работа, посвящённая изучению получения N-гидроксиазолов прямым окислением соответствующих азолов [75]. Было исследовано окисление пиразола, имидазола, 1,2,3- и 1,2,4-триазолов и тетразола, и, в частности, реакция:



При использовании в качестве окислителя 60% перекиси водорода в муравьиной кислоте было выделено 100% исходного имидазола. При проведении реакции в 2,2-диметилпропановой кислоте с использованием 2 экв. пероксобората натрия при 100°C (3 часа) был получен целевой продукт с выходом 12%. Также было выделено 88% имидазола. Лучшие выходы удалось достичь, применяя в качестве окислителя 1,2 экв. 3-хлорнадбензойной кислоты. После суточной выдержки при комнатной температуре в этилацетате было выделено 32% N-гидроксиимидазола, 66% имидазола и 2% 3-оксида 1-гидроксиимидазола. Авторы связывают низкие выходы продуктов окисления с деоксигенированием N-гидроксиазолов под действием окислителя. Поскольку исходные реагенты могут быть выделены из реакционной массы и повторно использованы, авторы считают данную методику вполне эффективной для получения соответствующих гидроксиазолов [75].

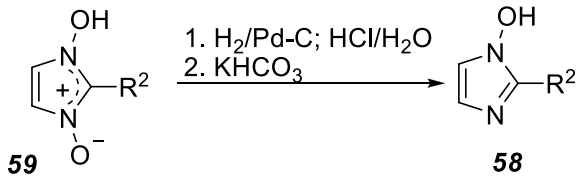
Сравнительно недавно в литературе появилась статья [76], в которой 3-оксид 1-метилимидазола ***57*** был получен при комнатной температуре окислением 1-метилимидазола перекисью водорода в ТГФ с выходом 95%.



57

1.1.4. Восстановление 3-оксидов 1-гидроксиимидазолов.

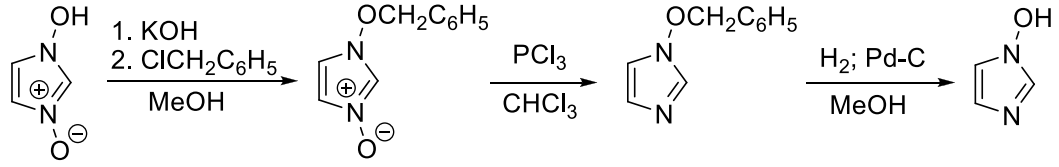
1-Гидроксиимидазолы ***58*** могут быть получены с выходами 86-89% восстановлением 1-гидрокси-3-оксидов имидазола ***59*** [77]:



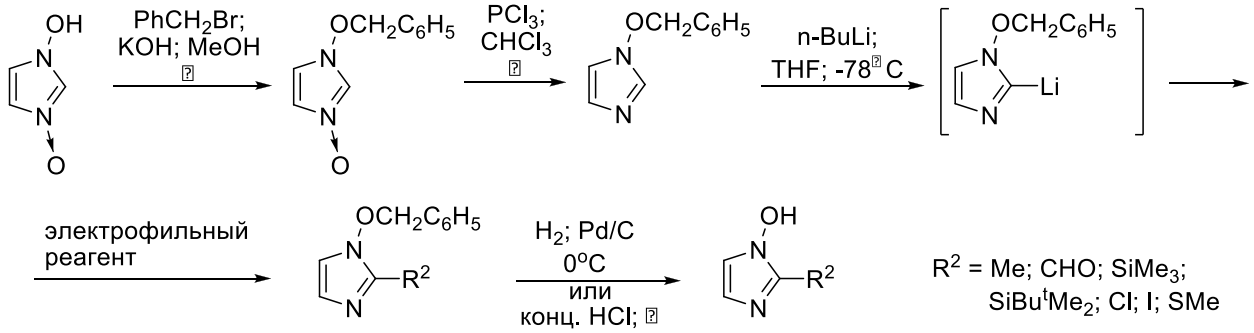
59 ***58***

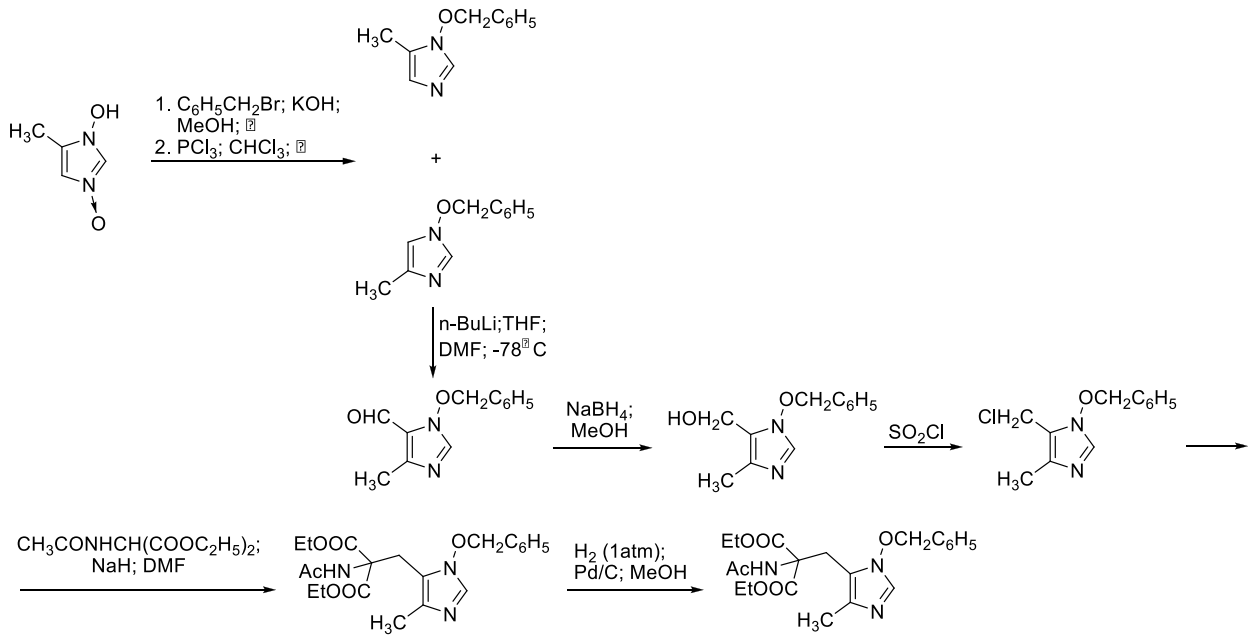
R^2 = H; CH_3; CH_2CH_3

3-Оксиды 1-гидроксиимидазолов можно восстанавливать и с предварительной защитой атома кислорода [78]:



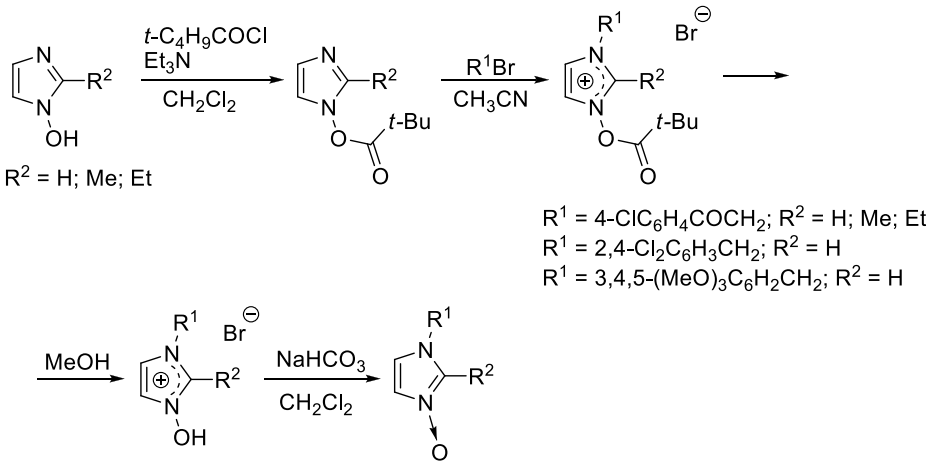
При необходимости может быть реализована возможность введения заместителя в имидазольный цикл перед снятием защиты с гидроксигруппы [79,80]:





1.1.5. N-Алкилирование N-гидроксиимидазолов.

N-Оксиды имидазола, по-видимому, нельзя получить прямым N-алкилированием 1-гидроксиимидазолов, так как атака идёт преимущественно по атому кислорода, приводя к алкоксипроизводным (см., напр., [81]). Эту проблему можно решить, предварительно защитив гидроксигруппу, например, легко уходящей ацильной защитной группой, которая в дальнейшем может быть удалена [82]:



1.2. Получение 1-гидроксибензимидазолов и 3-оксидов бензимидазола.

Многообразие методов получения 1-гидроксиимидазолов и 3-оксидов 1-замещённых имидазолов объясняется, в первую очередь, отсутствием универсального метода их синтеза. В случае бензаннелированных аналогов подобным методом (с вариациями) является циклизация производных *о*-нитроанилинов. В литературе представлены и другие подходы к получению N-оксидов бензимидазолов (см. ниже), но они не получили широкого распространения.

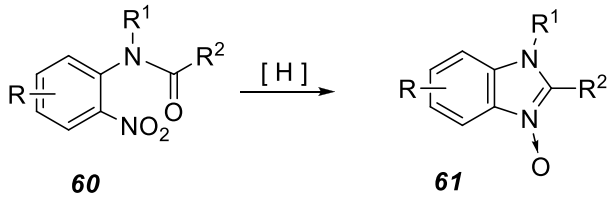
1.2.1 Циклизация производных *о*-нитроанилина.

Данные методы получения N-оксидов бензимидазола достаточно подробно описаны в обзорах, посвящённых химии бензимидазолов (см., напр., [1-8]) и химии замещённых нитробензола ([83]).

1.2.1.1. Восстановительная циклизация N-ацил-*о*-нитроанилинов.

Следует заметить, что N-оксиды бензимидазола – это соединения с интересной историей. Впервые данные соединения были получены в 1910 году ([84]) в качестве побочного продукта при восстановлении N-ацил-*о*-нитроанилинов сульфидом аммония. При этом полученным соединениям было ошибочно приписано строение изомерных им аннелированных оксазиридинов.

Несколько десятилетий к этим соединениям не проявлялось особого интереса и исследования в области химии N-оксидов бензимидазолов возобновились во второй половине XX века.



60 ***61***

R^1 = H; Ph

R^2 = H; Alk; Ar

В этих работах восстановительная циклизация проводилась не только в спирте под действием сульфида аммония [85], но и при восстановлении водородом либо в спирте в присутствии платины [86], либо в пиридине в присутствии палладия [87]. В последнем случае циклизация была осуществлена только для N-фенил-N-ацилзамещённых нитроанилинов – получить в этих условиях N'-незамещённый N-оксид бензимидазола из N-(2-нитрофенил)бензамида (***60***, R=R^1=H; R^2=Ph) не удалось [87].

Интересно отметить, что гидрирование на платиновом катализаторе производного ***60*** (R=H; R^1=Ph) как с R^2=CH_3 так и с R^2=CH_2Cl приводит к одному и тому же продукту: 3-оксиду 2-метил-1-фенилбензимидазола ***61*** (R=H; R^1=Ph; R^2=CH_3) [86].

Использование в качестве восстановителя дрожжей [88] дает смесь – наряду с N-гидроксиимидазолом ***62*** образуется продукт его восстановления имидазол ***63*** (см. таблицу 4).

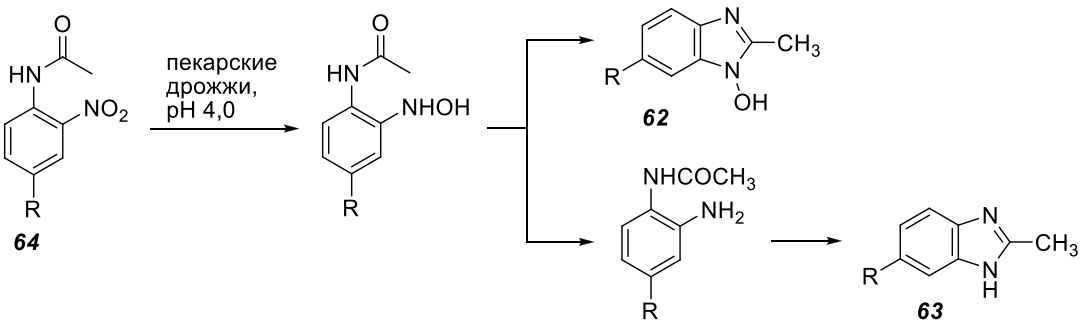


Таблица 4. [88]

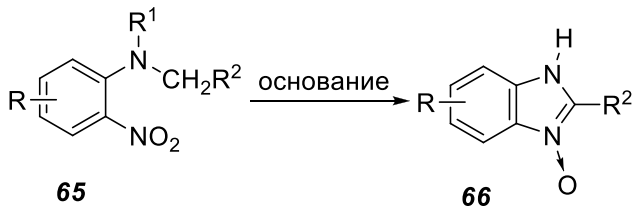
R	Выход ***62***, %	Выход ***63***, %	Выделено непрореагировавшего ***64***, %
OH	-	-	100
OCH_3	-	-	100
H	-	9	84
Cl	16	63	11
Br	12	67	13
NO_2	32	64	-
CF_3	53	28	10
CN	58	32	-

Общий выход реакции и соотношение продуктов зависит от природы заместителя R в положении 4 исходного *о*-нитроанилина (см. таблицу 4). Производные с электроноакцепторами легко вступают в реакцию, приводя к хорошим выходам продуктов. В случае присутствия в молекуле электронодонорной группы реакция практически не идёт [88].

Восстановительная циклизация *о*-нитро-N-ациланилинов также была осуществлена на твёрдом носителе SynPhase™ Lanterns [89] действием хлорида олова (+2).

1.2.1.2. Циклизация производных *о*-нитроанилина в присутствии оснований.

Незамещённые по положению 1 3-оксиды бензимидазола также легко образуются при циклизации в присутствии оснований производных о-нитроанилина ***65***, содержащих активную метиленовую (метиновую) группу при амином атоме азота, [90-108].



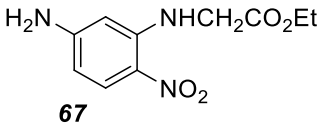
65 ***66***

R^1 = H, SO_2Me, SO_2Ar, COAlk, COAr
R^2 = Alk, Ar, COAr, CO_2H, CO_2Alk, CN

В качестве оснований используют алкоголяты натрия (EtONa, MeONa) в соответствующих спиртах [91, 92, 94, 104, 105, 107]; поташ в этаноле [95-97, 99]; водную щёлочь (в некоторых случая – в сочетании с органическим растворителем, например, диоксаном или спиртом) [90, 98, 100, 104]; гидрид натрия [101, 104, 105, 108], пиперидин в этаноле [95].

Данный метод открывает широкие возможности для получения различных замещённых 1-гидроксибензимидазолов, в том числе, с несимметричным расположением заместителей в аннелированном бензольном кольце. При этом заместитель R^2 в исходном нитроанилине, по мнению авторов работы [94] должен обладать электроноакцепторными свойствами. К примеру, для получения 2-незамещённых 3-оксидов бензимидазола используются производные ***65*** с подвижными заместителями R^2, которые впоследствие легко удаляются – например, цианогруппа [95, 97] или сложноэфирный фрагмент [95-97, 99]. В работах [98, 100] описана конденсация N-*н*-бутил-2,6-динитроанилина (R^2 = Alk), приводящая к получению 3-оксида 7-нитро-2-пропилбензимидазола. Протеканию данной конденсации способствует, по-видимому, наличие двух нитрогрупп в ароматическом кольце.

Интересно, что введение в данную реакцию производного нитроанилина ***67***, содержащего свободную аминогруппу, не приводит к образованию бензимидазольного цикла: соединение ***67*** только гидролизуется до соответствующей карбоновой кислоты.

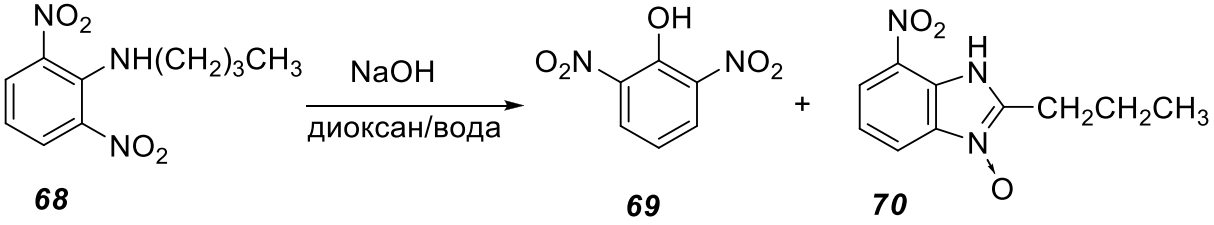


67

По мнению авторов мезомерный эффект аминогруппы в *пара*-положении настолько уменьшает электрофильность нитрогруппы, что она становится нереакционноспособной по отношению к атаке нуклеофила [96]. Это затруднение легко преодолевается уменьшением электронодонорности аминогруппы в положении 4 при её ацилировании [96, 97].

Существенную роль в этой реакции играет заместитель R^1 при атоме азота. Как в случае соединения ***65*** (R^1=H) [90, 92-108], так и при наличии легко уходящей группы (например, тозильной, сложноэфирной и т.п.) [91, 92, 94] в результате реакции образуется не замещённый по положению 1 3-оксид бензимидазола ***66***. При этом отмечается, что для тозилированного соединения реакция протекает быстрее [94]. С другой стороны, конденсация ***65*** (R^1=Me) в присутствии оснований приводит не к образованию N-оксидов бензимидазола, но к производным гидроксихиноксалиндиона или азобензола (напр., [99]).

При реакции N-*н*-бутил -2,6-динитроанилина ***68*** с гидроксидом натрия в смеси диоксан-вода образуется смесь продуктов, а именно, 2,6-динитрофенол ***69*** и 3-оксид 7-нитро-2-*н*-пропилбензимидазола ***70,*** а их соотношение зависит от концентрации щёлочи [98, 100].

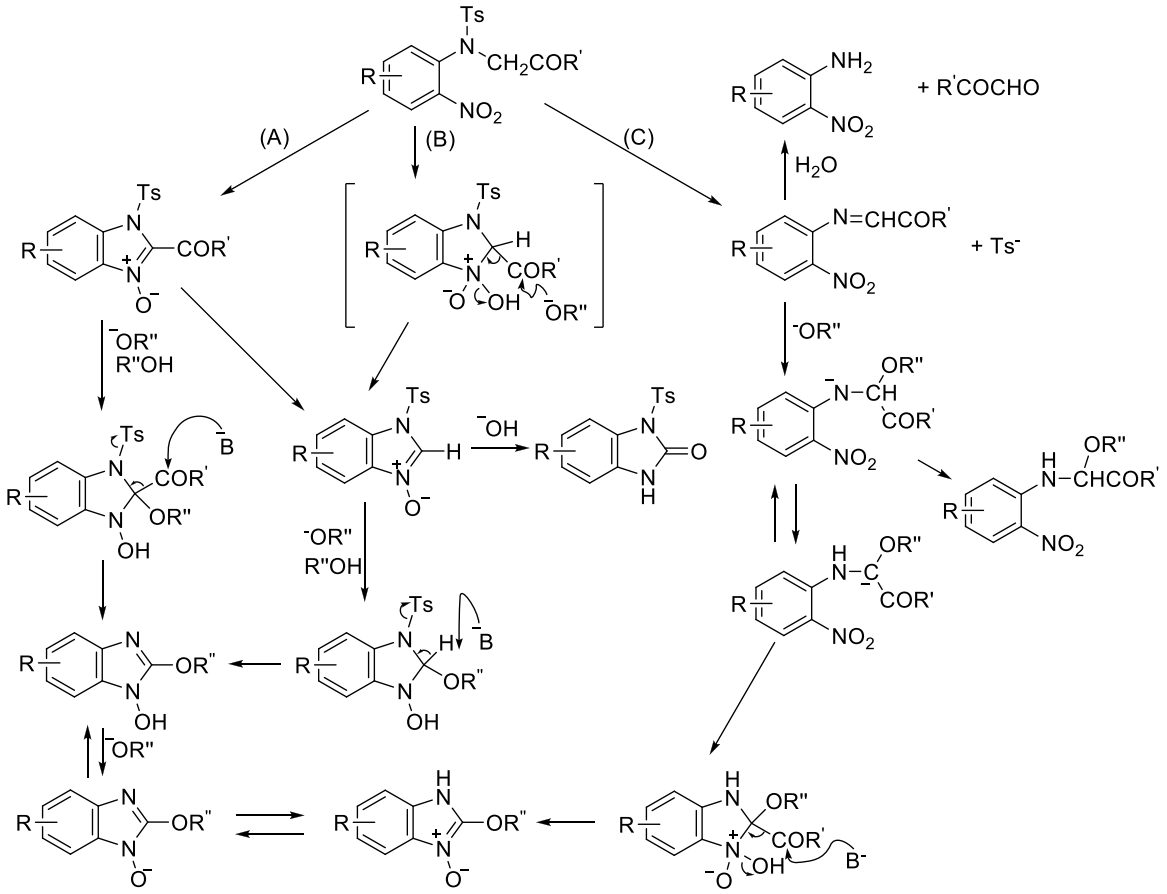


68 ***69*** ***70***

Количественное образование ***70*** происходит при кипячении ***68*** в смеси 60% диоксана – вода с 0,2М раствором NaOH [98].

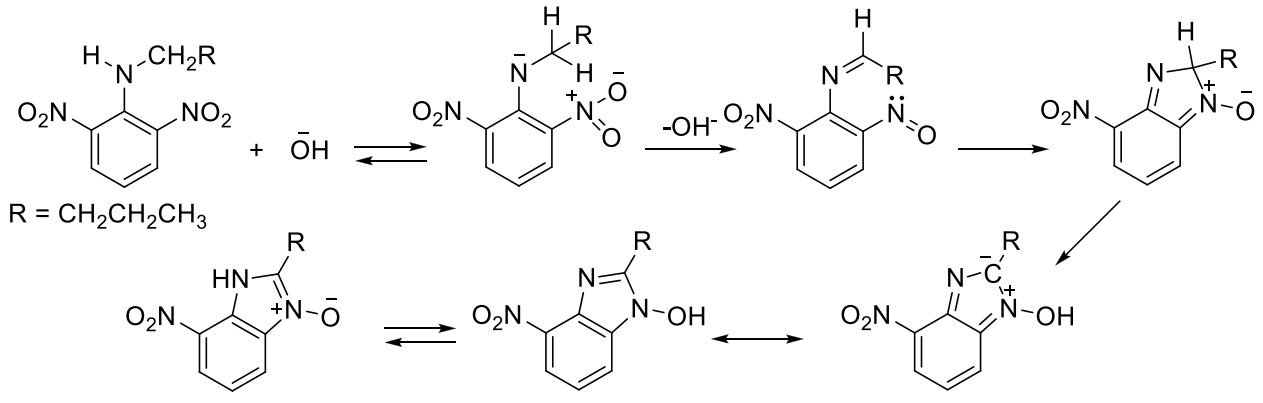
Сообщение о проведении подобного рода конденсации в уксусном ангидриде [109] не подтвердилось в [95].

Механизм протекания данного типа циклизации был предложен ещё в 1979 году [94]:



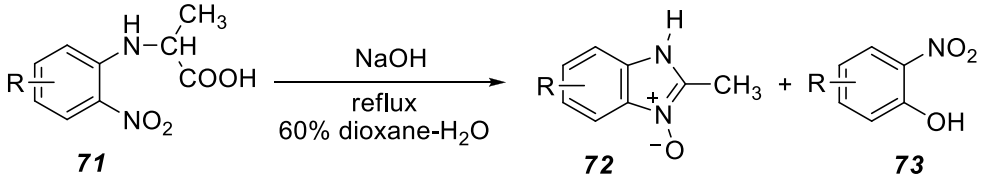
Авторы считают путь (C) наименее вероятным и отмечают, что вполне возможно, что в циклизации реализуются как направление (A), так и направление (B) [94].

Позднее было проведено кинетическое исследование конденсации N-*н*-бутил - 2,6-динитроанилина [100] и в результате был предложен следующий механизм:

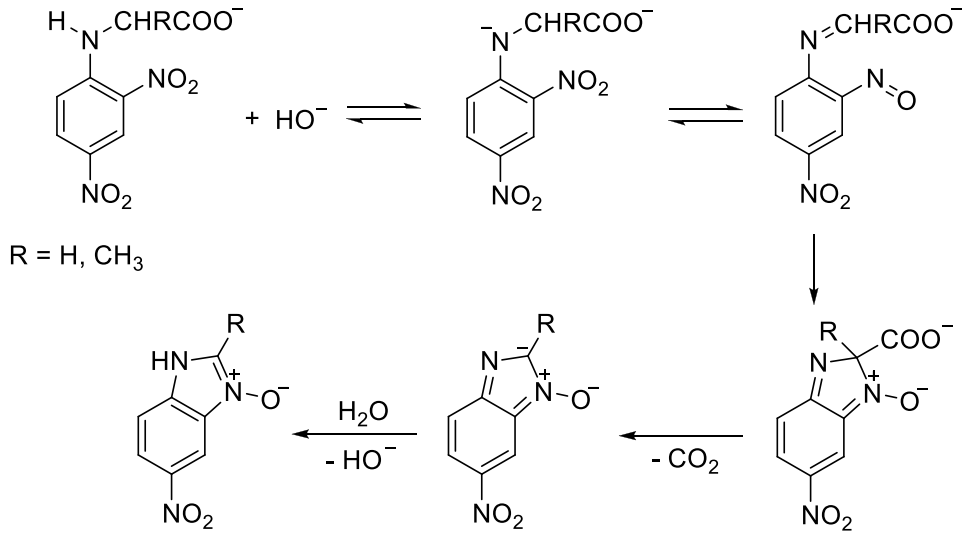


Аналогичным образом протекает и конденсация N-(2,4-динитрофенил)- и N-(2,6-динитрофенил)- производных аминокислот (глицина, α-аланина) [103].

В конденсацию такого рода могут вступать и производные *о*-нитроанилина с активной метиновой группой ***71*** [103]:

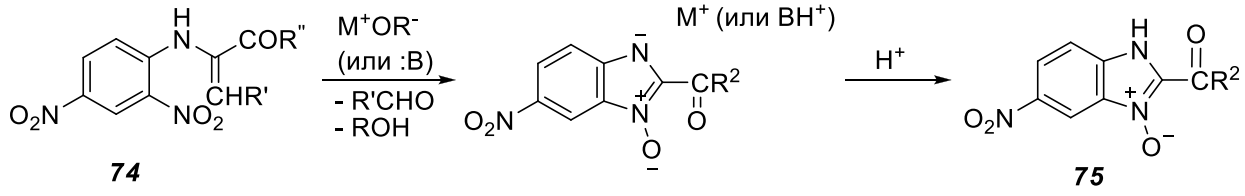


Механизм протекания реакции [103] аналогичен описанному ранее.

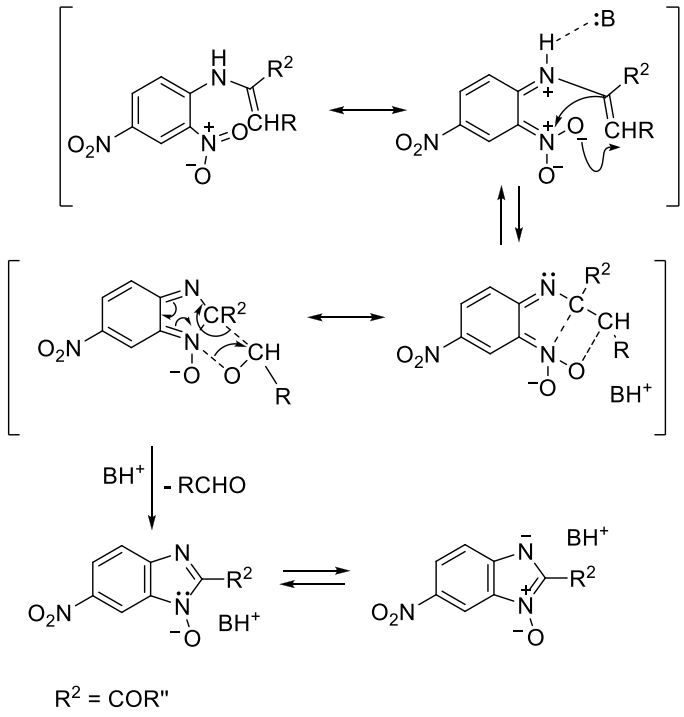


1.2.1.3. Циклизация производных α-(2,4-динитрофениламино)-α-карбоксиэтиленов.

Циклизация производных α-(2,4-динитрофениламино)-α,β-ненасыщенных кислот ***74*** под действием алкоголятов щелочных металлов [110] протекает легко, при комнатной температуре:

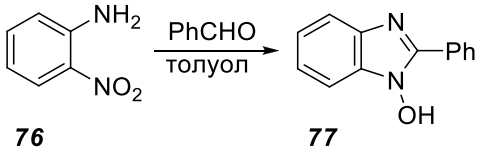


Повышение температуры приводит к уменьшению времени реакции [110], для которой был предложен следующий механизм:



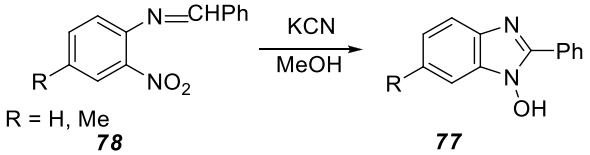
1.2.1.4. Циклизация бензилиден(2-нитрофенил)аминов.

Было замечено [111], что при конденсации *о*-нитроанилина ***76*** с бензальдегидом, наряду с основным продуктом – N-бензилиден-2-нитроанилином – образуется небольшое количество 1-гидрокси-2-фенилбензимидазола *77*. При использовании двукратного избытка бензальдегида и кипячении в течение трёх суток в толуоле продукт гетероциклизации *77* становится основным (выход 86%).



76 ***77***

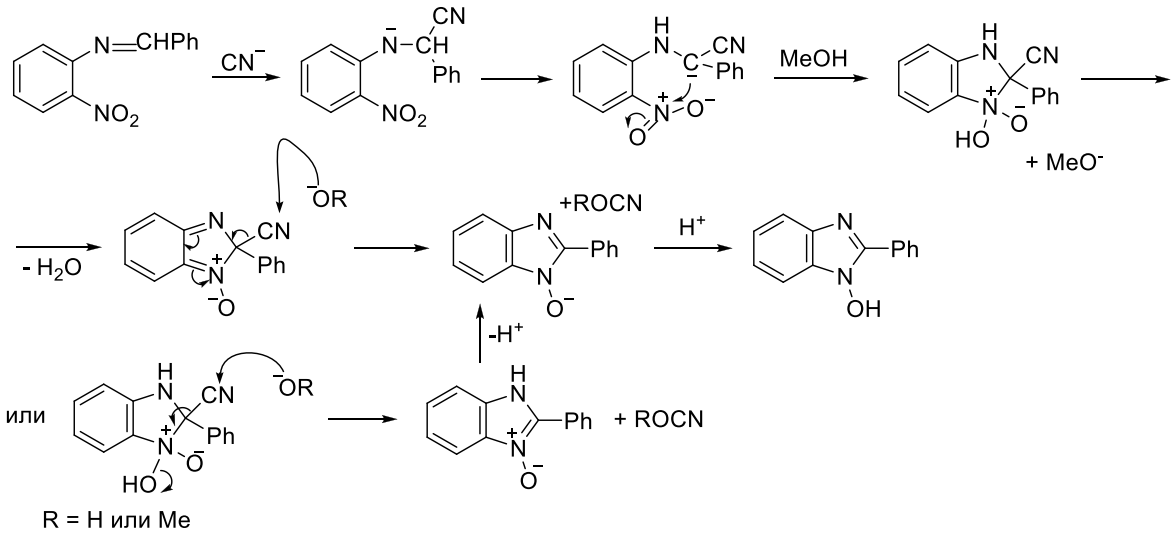
Циклизация N-бензилиден-2-нитроанилинов ***78*** облегчается при использовании цианида калия в качестве нуклеофила [112, 113]; соответствующие 1-гидроксибензимидазолы *77* образуются с высоким выходом:



R = H, Me

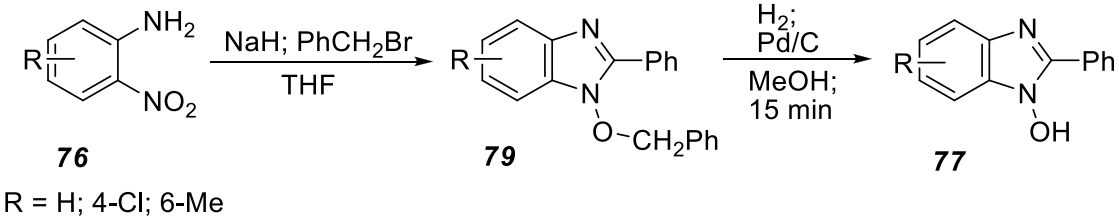
78 ***77***

Считается, что циклизация протекает по следующему механизму [112]:



1.2.1.5. Циклизация *о*-нитроанилинов.

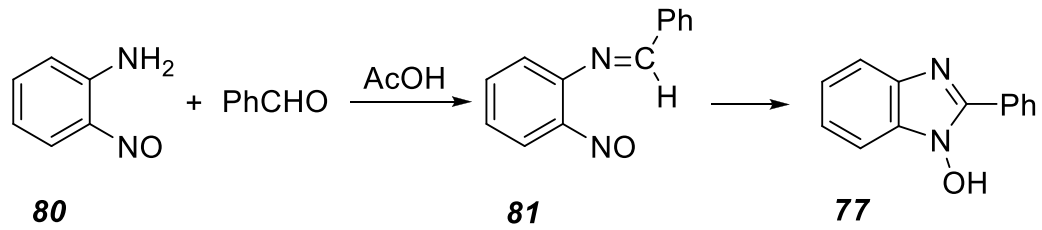
1-Гидроксибензимидазолы *77* также могут быть получены непосредственно из *о*-нитроанилинов ***76*** в две стадии через бензилоксипроизводные ***79*** [114-118]:



Увеличение времени восстановления на второй стадии приводит к бензимидазолу, не содержащему гидроксигруппы в положении 1 [114].

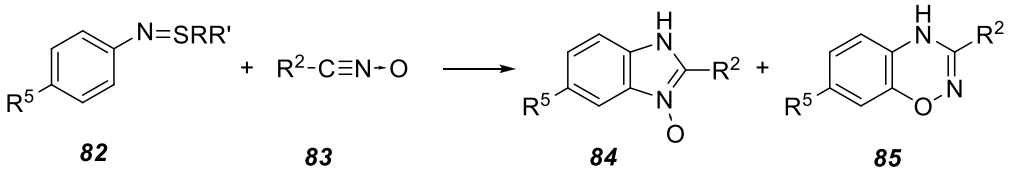
1.2.2. Циклизация *о*-нитрозоазометинов.

Реакция *о*-нитрозоанилина ***80*** с бензальдегидом в присутствии каталитических количеств уксусной кислоты через промежуточный нитрозоимин ***81*** приводит к образованию 1-гидрокси-2-фенилбензимидазола *77* [119].



1.2.3. Реакция с сульфимидами.

Конденсация сульфимидов ***82*** с N-оксидами бензонитрилов ***83*** приводит к образованию смеси продуктов, основными в которой являются N-оксиды бензимидазола ***84*** и 1,2,4-бензоксидиазины ***85*** [120, 121].

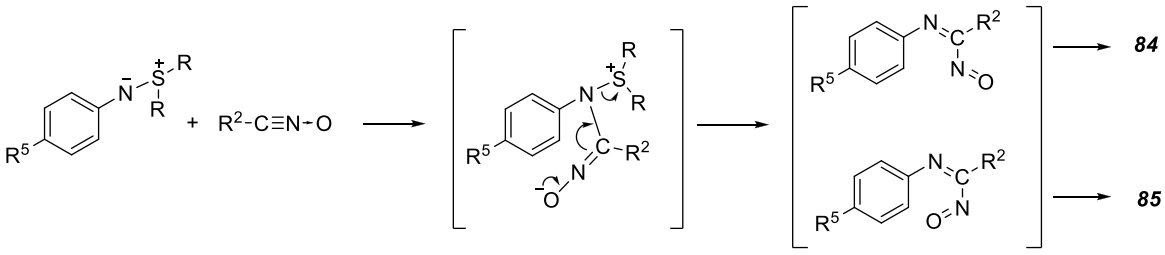


82 ***83*** ***84*** ***85***

R, R' = CH_3, C_2H_5, $PhCH_2$
R^2 = substituted aryl
R^5 = Cl, Br, NO_2
R^4 = 4-substituted aryl

Реакцию проводят в апротонных растворителях (хлороформ, бензол, толуол, диоксан, ТГФ) при комнатной температуре или при температуре кипения растворителя. Время проведения реакции варьируется от нескольких часов до нескольких суток. Попытки подбора оптимальных условий привели к преобладанию соединений ***85*** среди продуктов реакции (до 80%; в среднем ~40%); при этом выходы N-оксидов бензимидазола ***84*** не превышали 17% (в среднем ~10%) [120].

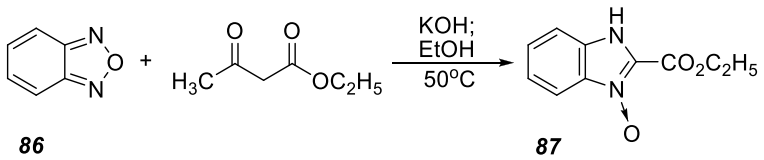
Предполагается [120], что продукты реакции образуются по следующим путям:



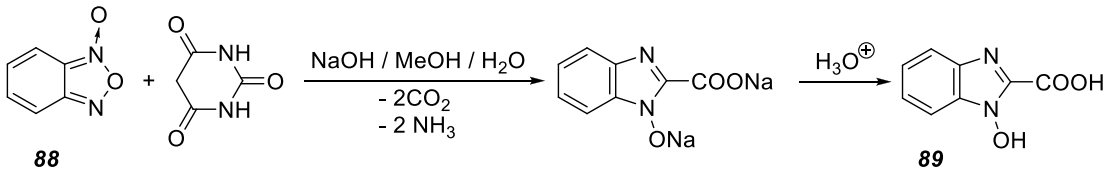
Очевидно, что препаративной ценности для синтеза 3-оксидов бензимидазолов данный метод не имеет.

1.2.4. Рециклизация бензофуроксанов.

Взаимодействие бензофуроксана ***86*** с С-нуклеофильными реагентами в спиртовом растворе щёлочи приводит к образованию производных N-оксидов бензимидазолов ***87*** [122, 123]:

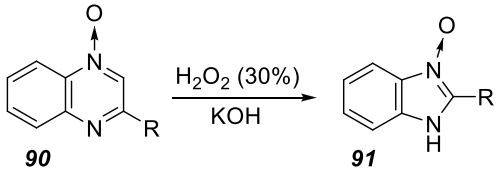


Введение в реакцию N-оксида бензофуроксана ***88*** позволяет получить N-гидроксибензимидазол с выходом 92% [124]:



1.2.5. Рециклизация хиноксалин-N-оксидов

2-Замещённые 3-оксиды бензимидазола образуются при обработке хиноксалин-4-оксидов ***90*** перекисью водорода в щёлочной среде [125, 126]:

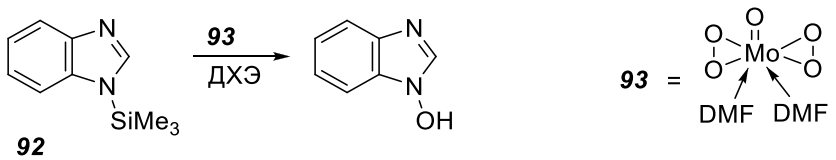


R = Me, Et, *i*-Pr, *t*-Bu, Ph, OMe, OEt

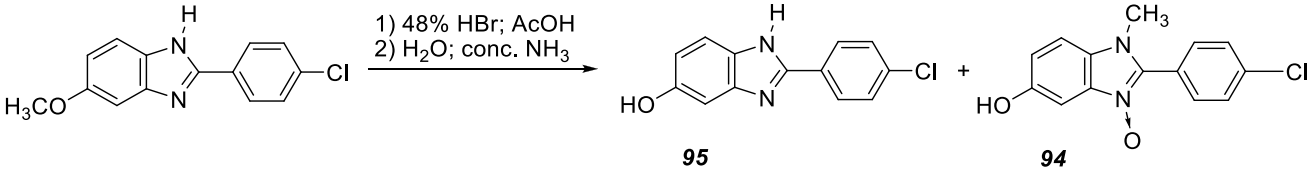
1.2.6. Модификация заместителей у атома азота.

3-Оксиды бензимидазола не получают прямым окислением бензимидазольного цикла. Тем не менее, в литературе можно встретить примеры образования 3-оксидов бензимидазола (в качестве побочных продуктов) модификацией заместителей у атома азота.

Так, например, при обработке триметилсилильного производного ***92*** комплексом пероксомолибдена с ДМФА ***93*** образуется не только незамещённый бензимидазол, но и 1-гидроксибензимидазол в качестве минорного продукта (~10%) [127].



Также образование 3-оксида бензимидазола ***94*** наблюдалось при масштабировании реакции получения 5-гидроксибензимидазола ***95*** [128].



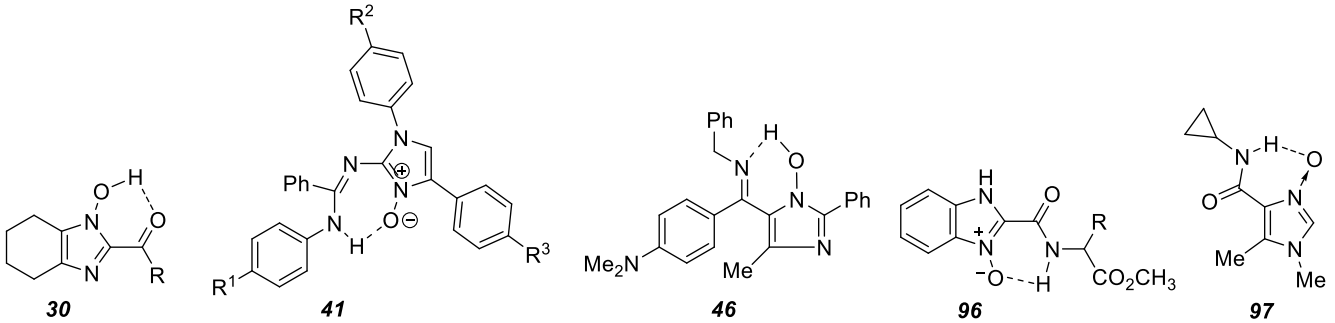
1.3. Физико-химические свойства 1-гидрокси- и 3-оксидов имидазола и бензимидазола.

В большинстве своём N-оксиды и N-гидроксиимидазолы представляют собой твёрдые вещества с достаточно высокими температурами плавления. Они трудно растворимы в неполярных растворителях, несколько лучше – в полярных [1].

2-Незамещённые N-оксиды имидазолов термически нестабильны [33, 44] и легко перегруппировываются в 2H-имидазол-2-оны.

С водой и 1-гидроксиимидазолы [42, 65, 96], и 3-оксиды имидазолов [33, 34, 37] образуют прочные ассоциаты, при этом в водородные связи вовлекается N-оксидный/N-гидроксильный фрагменты.

В случае, если в молекуле имеются заместители, которые также способны образовывать водородные связи, структуры N-оксидов или N-гидроксиимидазолов дополнительно стабилизируются за счёт ВМВС [36, 59, 64, 66, 122], как, например, в производных ***30***, ***41***, ***46***, ***96***, ***97***.



1.3.1. Данные физико-химических методов анализа

1.3.1.1. Масс-спектрометрия

В масс-спектрах N-гидрокси- и N-оксидов имидазолов обычно присутствует молекулярный пик M^+, а также характерные сигналы $[M^+-16]$ и $[M^+-17]$, причём

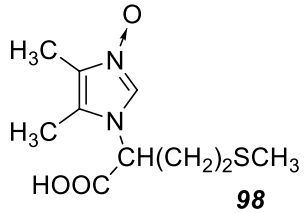
последние, как правило, более интенсивны (см., например, [9, 61, 63, 64, 81, 91, 96, 120, 122, 129]). Следует отметить, что для масс-спектров N-оксидов имидазолов (см., например, [61, 63]) и N-гидроксиимидазолов, не имеющих в своей структуре внутримолекулярных водородных связей (см., напр., [91, 96, 120, 122, 129]), наиболее характерным является пик $[M^+-16]$. В случае же соединений, способных образовывать подобные связи, пик $[M^+-17]$ является самым интенсивным [122]. При этом пик $[M^+-16]$ в масс-спектре также наблюдается [120, 122]. Для N-гидроксиимидазолов, способных к образованию межмолекулярных водородных связей, помимо пика $[M^+]$ возможно наличие пика $[M^++1]$ с интенсивностью, большей, чем та, которую можно было бы объяснить природной распространённостью изотопов [120]. Дальнейшая деградация молекул под действием электронного удара, как показывает анализ публикаций, по-видимому, зависит от особенностей строения соединений и в каждом случае должна рассматриваться отдельно.

1.3.1.2. ИК-спектроскопия

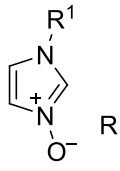
В случае как N-гидроксиимидазолов, так и N-оксидов имидазолов вопрос соотнесения полос в ИК-спектрах оказывается достаточно спорным. Это связано с тем, что для подобных соединений свойственно образовывать прочные ассоциаты даже в разбавленных растворах; в твёрдом же состоянии наличие подобных ассоциатов может маскировать различие в ИК-спектрах между полосами, отвечающими NH и OH колебаниям [4]. Именно этим, по-видимому, вызваны противоречия в соотнесении полос в различных публикациях.

Так, в работах [24, 63] говорится о характерной полосе N-оксидного фрагмента в районе 1210 $см^{-1}$. По мнению авторов, для 1,2,4-трифенилимидазол 3-оксида сигнал колебаний связи N-O проявляется при 1205 $см^{-1}$ [63], а для 3-оксида 1-(карбокси-3-(метилтио)пропил)-4,5-диметилимидазола ***98*** группа N-O даёт сигнал при 1215 $см^{-1}$ [24]. В работе [82] отмечается, что для структур типа ***99*** характерна полоса в районе 1300 $см^{-1}$ (1310 $см^{-1}$ для дихлорпроизводного и 1320 $см^{-1}$ – для триметокси-), но не приводится более конкретного отнесения полос.

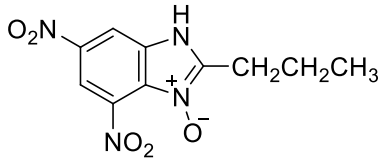
Для структур типа ***100*** полосы в ИК-спектрах, были соотнесены следующим образом: 3450 см$^{-1}$ – NH-группа; 1543 см$^{-1}$ – N-O фрагмент нитрогруппы; 1249 см$^{-1}$ – колебания связи N-O N-оксидной функции [98]. Авторы же работ [96, 97] утверждают, что в ИК спектрах N-гидроксибензимидазолов отсутствует чёткая полоса, отвечающая поглощению группы NH.



98

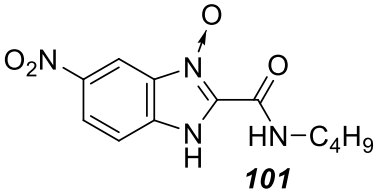


R^1 = 2,4-$Cl_2C_6H_3CH_2$;
3,4,5-$(MeO)_3C_6H_2CH_2$
99

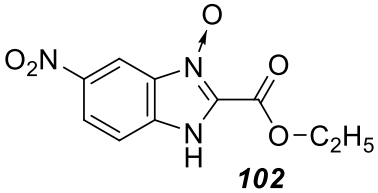


100

В статье [130] соотнесение полос ИК спектров подтверждается данными квантово-химических расчётов. Для производного бензимидазола ***101*** валентные колебания N-оксидного фрагмента наблюдаются при 1273 см$^{-1}$; NH-фрагмента гетероцикла – при 3166 см$^{-1}$ и NH-группы амидного заместителя – при 3393 см$^{-1}$ [130].



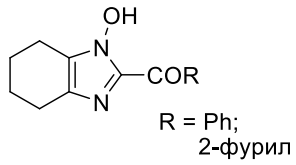
101



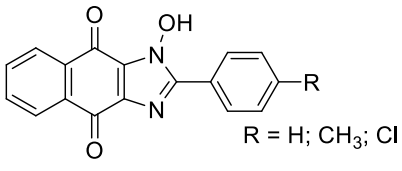
102

Для соединения ***102*** авторы [130] относят полосу при 1223 см$^{-1}$ к валентным колебаниям N-O N-оксидной функции; полосы при 1528 см$^{-1}$ и 1346 см$^{-1}$ – к колебаниям нитрогруппы, а широкие полосы при 2367 см$^{-1}$ и 2526 см$^{-1}$ – к межмолекулярной водородной связи N···H-O.

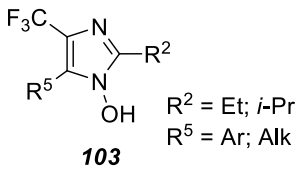
В целом, по мнению многих авторов [9, 33, 59, 63, 67, 77, 81, 120, 130-132], характер ИК-спектров обсуждаемых соединений позволяет говорить о существовании сильных водородных связей. Так, авторы [59] свидетельствуют о том, что в ИК-спектрах соединений ***30*** имеется интенсивное поглощение группы C=O при 1650 см$^{-1}$ и группы OH при 3100-3200 см$^{-1}$, связанных ВМВС. В других же источниках говорится, что межмолекулярные водородные связи в ИК-спектрах N-гидроксибензимидазолов проявляются в виде характерных широких полос поглощения в области от 2100 до 2800 см$^{-1}$ [81, 120].



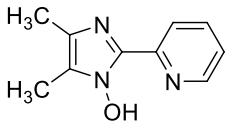
30



48



103



104

Для соединения ***48*** (R=H) [67] полосу при 3425 $см^{-1}$ относят к колебаниям фрагмента NOH и считают, что смещение полосы валентных колебаний C=O (1680 $см^{-1}$; 1662 $см^{-1}$) в низкочастотную область свидетельствует о существовании внутримолекулярной водородной связи.

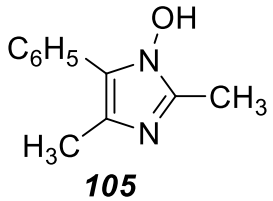
Авторы [27] относят широкие полосы в области 2000-3500 $см^{-1}$ в спектрах соединений ***103*** к колебаниям OH-группы, умалчивая о водородных связях.

В работах [131, 132] обсуждаются ИК спектры гидрата соединения ***104***. Наблюдаемые широкие полосы при 3367 $см^{-1}$, 2300 $см^{-1}$ и 1850 $см^{-1}$ указывают на образование короткой ВМВС OH···N [131]. Интересно, что при охлаждении до 5 К интенсивность полосы при 2300 $см^{-1}$ уменьшается, а полосы при 3367 $см^{-1}$ и 1850 $см^{-1}$ сужаются и расщепляются [132].

1.3.1.3. Электронные спектры поглощения.

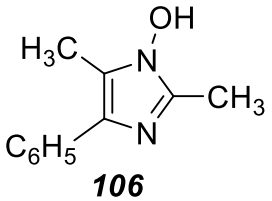
Электронные спектры поглощения (ЭСП) N-гидроксипроизводных имидазола и бензимидазола исследовались крайне мало [53, 55, 67, 81, 86, 98, 107, 122, 133]. Известно, что данные соединения поглощают свет в ближней УФ-области. Например, для структур ***48*** в спектре поглощения наблюдается два максимума – более интенсивный около 332 нм и менее интенсивный в области 390-400 нм [67].

В работах [53, 55] исследовались спектры поглощения пар 1-гидроксиимидазолов, отличающихся только порядком расположения заместителей в положениях 4 и 5 гетероцикла.



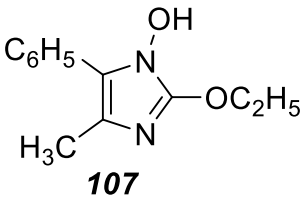
105

$\lambda_{max}^{EtOH} = 252\,нм$



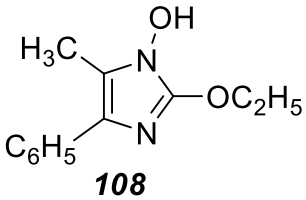
106

$\lambda_{max}^{EtOH} = 270\,нм$



107

$\lambda_{max}^{EtOH} = 274\,нм$

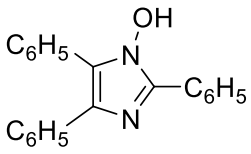


108

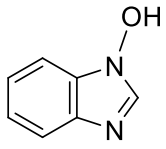
$\lambda_{max}^{EtOH} = 272\,нм$

Показано, что изменение положения фенильной группы при переходе от 2,4-диметил-5-фенил-1-гидроксиимидазола ***105*** (λ_{max}= 252 нм) к 2,5—диметил-4-фенил-1-гидроксиимидазолу ***106*** (λ_{max}= 270 нм) вызывает батохромный сдвиг длинноволновой полосы поглощения на 18 нм [48], тогда как аналогичные изменения для 2-этокси-1-гидроксиимидазолов **107** (λ_{max}= 274 нм) и ***108*** (λ_{max}= 272 нм) приводят к гипсохромному сдвигу на 2 нм [55].

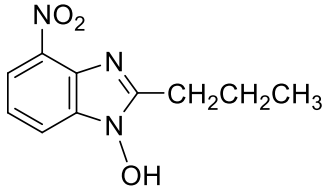
Максимум поглощения 2,4,5-трифенил-1-гидроксиимидазола **109** находится в области ~ 300 нм и его положение мало зависит от полярности растворителя, см. таблицу 5 [81].



109



110



70

Значительно большее влияние на ЭСП оказывает кислотность среды. Так, при изменении pH от 10 до 0,6 длинноволновая полоса претерпевает гипсохромный сдвиг ~ 23 нм практически без изменения интенсивности (таблица 5). Эти изменения авторы работы [81] связывают с переходом от анионной формы при pH 10 к нейтральной (при pH 5,4) и, далее к катионной форме (при pH 0,6).

Таблица 5. Положения максимумов поглощения (λ, нм) для соединений *109*, *110* в зависимости от растворителя [81].

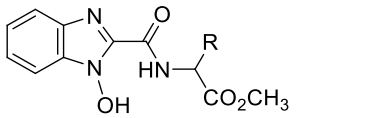
	водный раствор pH = 0.6	водный раствор pH = 5.4	водный раствор pH = 10	95% этанол	цикло-гексан	ацето-нитрил	диоксан	хлороформ
109	282	294	305	298	302	296	303	301
110	270; 276	273	278	281 277 257	285 277 258	285 277 258	286 278 257	285 278 258

В длинноволновой части спектра 1-гидроксибензимидазола ***110*** [81], зарегистрированном в неводных растворителях, наблюдаются три полосы, причём интенсивность длинноволнового максимума наименьшая. Наблюдаемый сольватохромный эффект для всех трёх полос незначителен (см. таблицу 5).

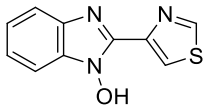
Несколько большее влияние на спектр поглощения этого соединения оказывает кислотность раствора, что, по мнению авторов [81], также связано с переходом от анионной формы (при pH 10) к нейтральной (при pH 5,4) и, далее, к катионной форме (при pH 0,6). Однако, влияние pH среды здесь существенно меньше, чем в случае 2,4,5-трифенил-1-гидроксиимидазола **109**.

Для 2-*н*-пропил-4-нитро-1-гидроксибензимидазола ***70*** в смеси вода – 10% диоксана максимум поглощения находится в районе 350 нм, авторы [98] также отмечают, что спектр реагирует на изменение значения pH раствора: его увеличение с 7.24 до 13.42 приводит к батохромному сдвигу максимума полгощения, тогда как при pH=1.12 происходит гипсохромный сдвиг..

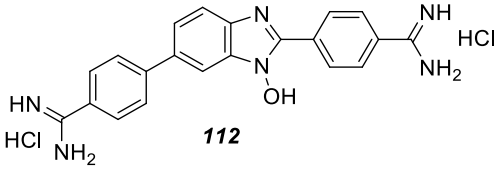
В ЭСП амидов 1-гидроксибензимидазол-2-карбоновой кислоты ***96*** [122] как в этаноле, так и и в ацетонитриле наблюдается 3 интенсивных полосы в области 300, 290 и 230 нм, соответствующие π→π* переходам и менее интенсивная полоса при 330 нм, которая, по мнению авторов, соответствует n→π* переходу.



96 R = CH_3; $CH(CH_3)_2$; $PhCH_2$; Ph



111



112

Длинноволновая n→π* полоса не была обнаружена в спектрах поглощения 2-гетарил- и 2,6-диарил-1-гидроксибензимидазолов ***111*** [133] и ***112*** [107], которые обладают слабой флуоресценцией.

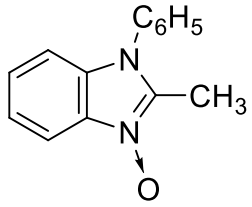
Так, в работе [133] приводятся данные по поглощению и флуоресценции 1-гидрокситиабендазола ***111*** в полярных растворителях (см. таблицу 6).

Таблица 6. Спектральные свойства *111* [133].

Растворитель	Длина волны поглощения λ_{abs}, нм	Длина волны флуоресценции λ_{fluor}, нм	Время жизни τ_{fluor}, нс	Квантовый выход Φ_{fluor}
EtOH	302, 308	357	нет данных	нет данных
MeOH	300	347	0,18 ± 0,04	0,006
0,1N HCl	301	350	0,49 ± 0,04	0,003

Положения максимумов поглощения практически не зависят от растворителя, тогда как для максимумов флуоресценции наблюдается батофлорный сдвиг с уменьшением полярности растворителя (EtOH < MeOH< водн. HCl) [133]. Предполагается, что и в неводных растворителях, и в водной кислоте реализуется π←π* механизм флуоресценции.

Для соединения ***112*** приводятся [107] следующие данные: длина волны возбуждения 284 нм, длина волны испускания 468 нм.



113

3-Оксиды 1-замещённых имидазолов также поглощают свет в ближней УФ-области. Так, например, для 2-метил-1-фенилбензимидазол 3-оксида ***113*** λ_{max}= 283 нм [86]. Подробно спектры поглощения данных соединений не исследовались.

1.3.1.4. ЯМР-спектроскопия.

В настоящее время синтезировано достаточно много N-оксидов и N-гидроксипроизводных имидазола и бензимидазола и практически для всех этих соединений зарегистрированы спектры ЯМР. Мы не ставим своей целью рассмотреть весь имеющийся фактический материал; остановимся лишь на некоторых особенностях спектров ЯМР данного класса соединений.

Характерный сигнал протона в положении 2 2-незамещённых N-гидрокси- и N-оксидов имидазолов (протон H-2) в спектрах ^{1}H ЯМР располагается между 8.2 и 7.8 м.д. (см., например, [33, 35, 36, 44, 45, 62, 96, 97]). Протон H-2 проявляется как широкий синглет; его химический сдвиг сильно зависит от природы растворителя. Данный протон является достаточно подвижным и может участвовать в дейтерообмене. Показано, что в кислых и нейтральных водных растворах при комнатной температуре обмен достаточно медленный. В слабоосновном растворе

скорость обмена H/D возрастает; увеличение количества основания приводит к дальнейшему росту скорости обмена [62].

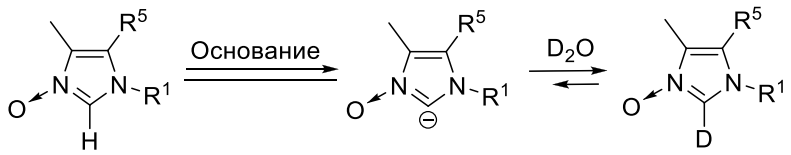


Схема 1. Дейтерообмен H-2 протона [62]

В спектрах производных 1-гидроксиимидазола, зарегистрированных в $CDCl_3$, сигнал протона гидроксигруппы проявляется в виде уширенного синглета в области 11,50-13,50 м.д. Как и следовало ожидать, дейтерообмен данного протона в протонодонорных растворителях достаточно быстрый; сигнал исчезает при добавлении CD_3OD [59].

В спектрах в ДМСО-D_6 уширенные синглетные сигналы протонов ОН-групп 1-гидроксиимидазолов ***48*** находятся при 13,10-13,30 м.д. [67].

Сравнение спектров ^{13}C ЯМР имидазолов и соответствующих N-гидрокси- и N-оксидных производных показывает, что в последних наблюдается сдвиг сигналов атомов углерода кольца в сторону сильного поля. Это объясняется возрастанием отрицательного заряда на атомах углерода имидазольного цикла, что может быть отображено при помощи резонансных структур (схема 2). Относительный вклад этих структур уменьшается в порядке, приведённом на схеме 2 [134].

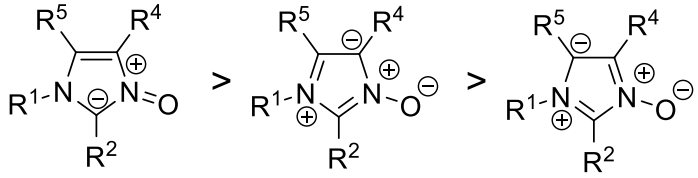


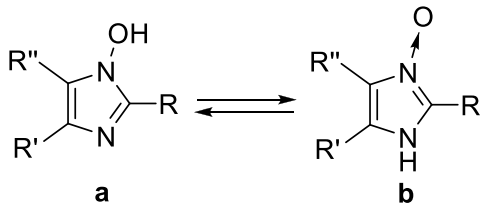
Схема 2. Резонансные структуры 3-оксида имидазола [134].

Сравнение констант дальнего взаимодействия позволяет заключить, что связи в гетероатомном кольце 3-оксидов имидазола более делокализованы, чем в самих имидазолах. Так, в N-замещённом имидазоле двойная связь локализована между C-2 и N-3, тогда как в соответствующем 3-оксиде имидазола двойная связь делокализована между N-1, C-2, N-3 [134].

1.3.2. Особенности структуры N-оксидов и N-гидроксиимидазолов и их бензаннелированных аналогов.

1.3.2.1. Прототропная таутомерия.

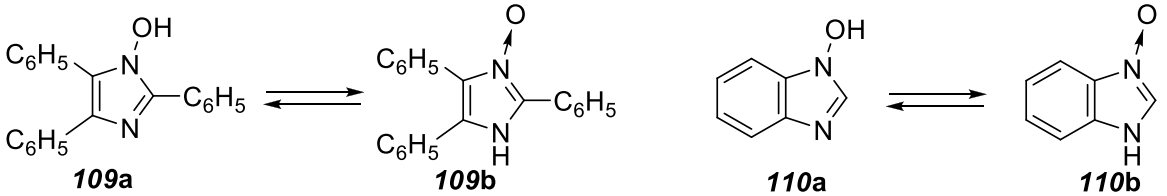
Предполагается, что для 1-гидроксиимидазолов возможна прототропная таутомерия, т.е. существование соединений в таутомерных формах: N-гидроксиимидазол и N-оксид имидазола (см., напр., [14, 61, 81, 130, 135-139]):



a **b**

Методы изучения таутомерии пятичленных гетероциклов с двумя и более гетероатомами достаточно подробно освещены в обзоре [140]. Изучение прототропной таутомерии потенциально биологически-активных соединений (которыми зачастую являются и обсуждаемые структуры) играет большую роль при поиске новых лекарственных средств [141]. Сведения о таутомерных формах изучаемых соединений также немаловажны при изучении их координационных свойств (см. ниже). Тем не менее, прототропная таутомерия производных 1-гидроксиимидазола и его бензаннелированных аналогов изучена достаточно отрывочно.

Прототропная таутомерия арилзамещённых 1-гидроксиимидазолов и их бензаннелированных аналогов активно обсуждалась в ряде работ, опубликованных в 60х годах XX века (см., к примеру, [12, 14, 15, 81, 135-137]). В итоговой статье Катрицкого [81] были критически рассмотрены результаты предыдущих публикаций и на примерах 3-оксида 2,4,5-трифенилимидазола ***109*** и 3-оксида бензимидазола ***110*** показано, что в неполярных растворителях эти соединения существуют преимущественно в N-гидроксиформе **a**; с увеличением полярности растворителя доля NH-формы **b** растёт.



***109*a** ***109*b** ***110*a** ***110*b**

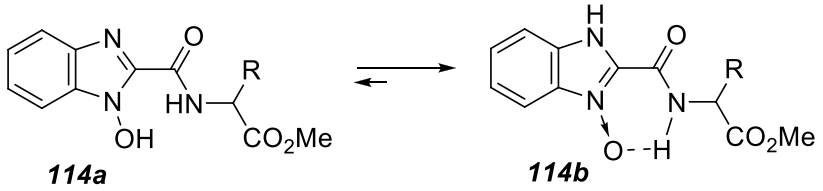
Было показано [81], что 1-гидрокси-2,4,5-трифенилимидазол ***109*** существует в сравнимых количествах в OH- и NH- формах в водных растворах, и в OH-форме (***109*****a**) в неполярных растворителях. N-оксид же бензимидазола ***110*** существует преимущественно в NH-форме (***110*****b**) в водных растворах, и в OH-форме (***110*****a**) в неполярных растворителях [81].

Основные выводы этой работы основывались на сходстве ЭСП изучаемых и модельных соединений, в качестве которых использовались N- и O-метильные производные, а также на сравнении значений pKa их водных растворов.

Следует отметить, что, по мнению авторов [81], в случае изучения прототропной таутомерии [1-гидроксиимидазол ↔ 3-оксид имидазола] методы УФ спектроскопии и масс- спектрометрии для большинства соединений оказываются неинформативными.

Адекватным методом изучения данного явления в ряде случаев является анализ спектров ЯМР, зарегистрированных на различных атомах [61, 122, 130, 138, 139]).

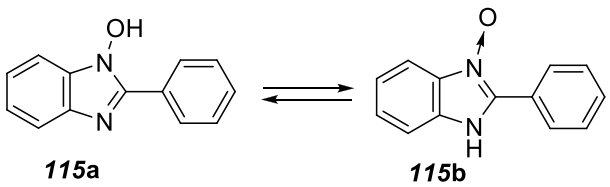
В работе [122] рассматриваются спектры ^{1}H ЯМР в $CDCl_3$ соединений ***114***.



114a ***114b***

На основании анализа интегральных интенсивностей удвоенных сигналов ароматических протонов и характера сигнала амидного NH [122] делается вывод о преобладании в растворе N-оксидной таутомерной формы ***114b***, стабилизированной сильной ВМВС между кислородом N-оксидной функции и N-H фрагментом амида.

Авторы [138, 139] полагают, что спектры ЯМР на ядрах азота ^{15}N являются достаточно информативными и позволяют по положению коалесцентного сигнала в спектрах производных имидазола ***110*** и ***115*** определить содержание каждой из таутомерных форм, находящихся в равновесии.



115a *115b*

В таблицах 7 и 8 приведены данные, полученные авторами [138, 139]. Показано, что содержание N-гидроксиизомера в растворе уменьшается с уменьшением значения pKa растворителя (pKa (ДМСО) > pKa (MeOH) > pKa (CF_3CH_2OH)) [138], что согласуется с результатами, полученными ранее при исследовании ЭСП [81].

Однако, для расчёта содержания каждой из равновесных форм по положению коалесцентного сигнала требуется точное отнесение химического сдвига сигналов каждого из атомов азота (как минимум, для модельных соединений). Это является достаточно сложным. К сожалению, в работах [138, 139] не поясняется, на основании каких данных тот или иной сигнал был приписан каждому из атомов азота имидазольного цикла.

Таблица 7. Сравнение экспериментальных и теоретических значений химических сдвигов (м.д.) для атома азота для двух 1-гидроксибензимидазолов и модельных соединений [138].

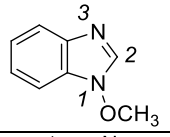
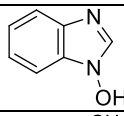
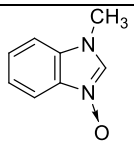
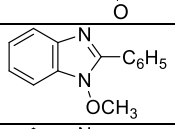
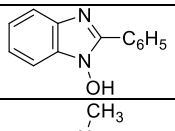
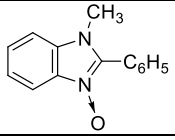
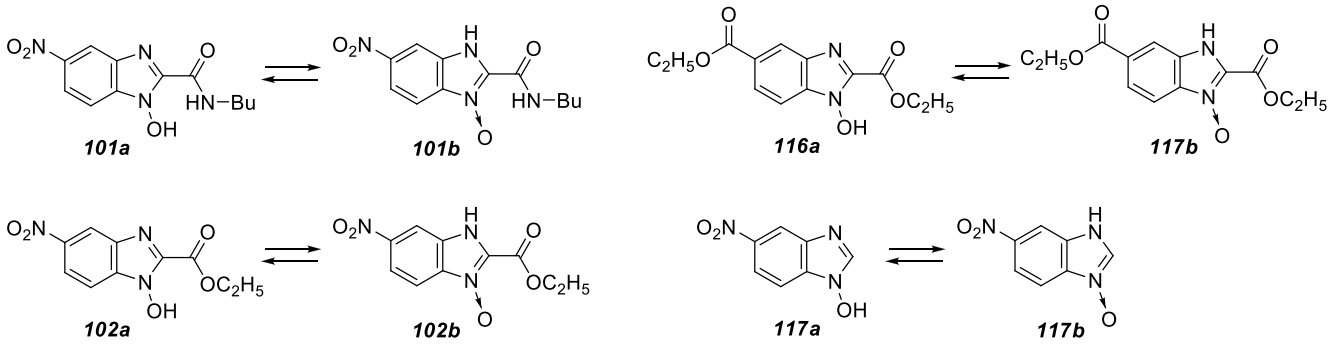
Соединение	Атом азота	Растворитель				Расчётные значения
		ДМСО	Ацетон	Метанол	Трифторэтанол	
	N1 N3	174.0 145.0	174.3 145.6	174.0 145.0	167.6 145.1	80.3 8.5
	N1 N3	153.4 190.8		167.8 198.0	159.5 237.0	80.9 18.9
	N1 N3	140.5 261.8		155.9 255.1	156.0 254.0	27.8 79.0
	N1 N3	179.4 148.9	179.4 147.6	179.4 161.3	176.6 163.0	106.9 45.0
	N1 N3	184.5 192.8	186.6 191.2	182.0 -	170.0 -	88.7 36.3
	N1 N3	149.2 260.0		160.5 256.1	160.3 254.1	46.9 107.2

Таблица 8. Соотношение таутомерных форм соединения *110* в зависимости от pK_a растворителя [138].

Растворитель	pK_a растворителя	Содержание *110a*, %	Содержание *110b*, %
ДМСО	31.3	61 ± 3	39 ± 3
CH_3OH	16.6	52 ± 3	48 ± 3
CF_3CH_2OH	12.5	16 ± 3	84 ± 3

Авторы же работы [130] полагают, что полярность растворителя не во всех случаях оказывает значительное влияние на соотношение таутомеров. Так, для соединения ***101*** в $CDCl_3$ методом ^1H ЯМР спектроскопии обнаружено 44% гидрокситаутомера ***101a*** и 56% таутомера ***101b***; а в более полярном ДМСО-D_6 – 38% ***101a*** и 62% ***101b***. Однако, для соединений ***102*** и ***116*** в обоих растворителях наблюдаются исключительно N-гидрокситаутомеры ***a***. Для 2-незамещённого гидроксиимидазола ***117*** в ДМСО-D_6 также наблюдается только N-гидрокситаутомер ***a*** [130].



Предполагается, что преобладание одной из таутомерных форм в растворе связано не с полярностью, а с протонодонорной/протоноакцепторной способностью растворителя. Растворители-акцепторы водородной связи, такие как диметилсульфоксид и ацетон, будут стабилизировать N-гидрокситаутомер **a**, тогда как растворители-доноры - N-оксид **b**. В растворителях, которые могут вести себя и как доноры, и как акцепторы водородной связи, стабилизация одной или другой формы будет зависеть от кислотно-основных свойств гидроксиимидазола. В менее полярных растворителях, таких как хлороформ, преобладание одного из таутомеров будет в основном определять внутримолекулярные взаимодействия [130]. Заместители в положении 2, обладающие способностью быть донорами водородной

связи, будут способствовать стабилизации N-оксидного таутомера **b** даже в растворителях-акцепторах водородной связи [130].

Для соединения ***102*** повышение температуры практически не оказывает влияния на положение таутомерного равновесия в растворе [130].

Квантово-химические расчёты с использованием теории функционала плотности (DFT) показали, что в газовой фазе более стабильным таутомером соединений ***101*** и ***102*** является N-гидроксиформа ***a***. Для ***101*** разница между полными энергиями таутомеров меньше (таблица 9). Авторы объясняют это стабилизацией N-оксидной формы посредством ВМВС с 2-карбоксамидным остатком. Анализ эффектов растворителя с использованием модели поляризуемого континуума (PCM) показал, что в хлороформе уменьшается разница в энергиях двух форм. В воде же, как и ожидалось, N-оксидная форма **b** является более стабильной для обоих производных ***101*** и ***102*** [130].

Таблица 9. Относительные энергии N-оксидных таутомеров *b* (за 0 принята энергия соответствующего N-гидрокситаутомера *a*) [130].

Метод	$E_{отн}$, ккал/моль	
	101b	***102b***
B3LYP/6-31G*	3.6	6.5
B3LYP/6-31G**	4.8	7.7
B3LYP/6-31+G*	2.2	5.0
PCM/B3LYP/6-31+G* (H_2O)	-1.4	-0.5
PCM/B3LYP/6-31+G* ($CHCl_3$)	0.5	2.9

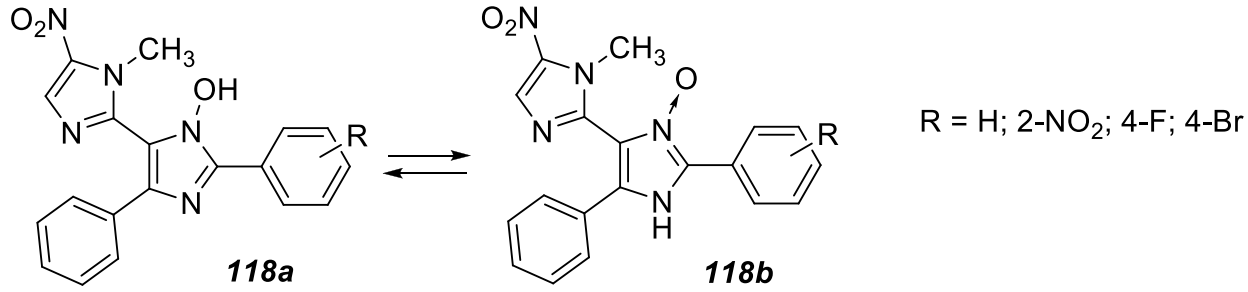
Сведения о том, в какой таутомерной форме существует то или иное соединение в твёрдом состоянии, могут быть получены из ИК спектров в KBr (см. раздел 3.1.2. настоящего обзора и [130]) или из данных рентгено-структурного анализа (РСА).

1.3.2.2. Данные рентгено-структурного анализа.

Однозначным ответом на вопрос об особенностях структуры исследуемых соединений в твёрдом состоянии являются данные РСА. В литературе встречаются сведения о кристаллической структуре как N-гидроксиимидазолов [49, 50, 56, 58, 60, 66, 142] и их бензаннелированных аналогов [130] так и N-оксидов имидазола [34, 36, 37, 64].

В работе [142] приводятся данные о кристаллической структуре незамещённого 1-гидроксиимидазола и его солей. Молекулы гетероцикла посредством межмолекулярных водородных связей O-H···N выстраиваются в цепочки. Дополнительные взаимодействия между водородом в положении 2 молекулы в одной цепочке и кислородом в молекуле соседней цепочки создают трёхмерную сеть [142].

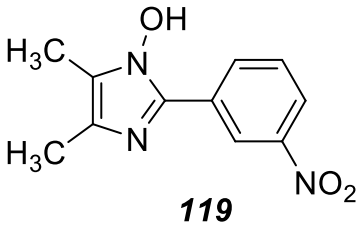
Интересна работа [50], в которой собраны и проанализированы литературные данные РСА производных 1-гидроксиимидазолов с точки зрения стабилизации одного из прототропных таутомеров, а также подробно рассмотрены кристаллические структуры соединений ***118***.



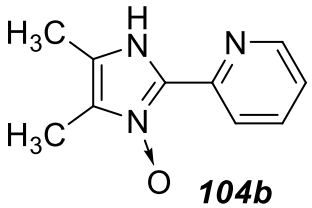
При R=H соединение ***118*** существует в таутомерной форме N-оксида ***118b***, при этом в цепочке чередуются молекулы с различным образом развёрнутым заместителем в положении 5 (фрагмент 1-метил-5-нитро-*1H*-имидазола). Наличие заместителя в положении 2 бензольного кольца (R = 2-NO_2; 4-F; 4-Br) приводит к существованию соединений ***118*** в N-гидрокситаутомерной форме ***118a***. Есть различия и в упаковке молекул. В случае N-гидроксиформ галогенсодержащих ***118a*** (R = 4-F; 4-Br) межмолекулярные водородные связи (N)O-H···$N_{имидазол}$ приводят к образованию симметричных димеров, тогда как в случае нитрозамещённого ***118a*** (R = 2-NO_2) посредством межмолекулярных водородных связей формируются цепочки

молекул. Основными межмолекулярными взаимодействиями в кристалле N-оксида ***118b*** (R = H) являются водородные связи N-H···O(N), которые также образуют цепочки молекул [50].

В случае 1-гидрокси-2-(*м*-нитрофенил)-4,5-диметилимидазола ***119*** в образовании кристаллической структуры участвуют молекулы воды [42]. Авторы [42] обращают внимание на то, что для соединения ***119*** совместная кристаллизация с водой наблюдается даже при выращивании кристалла из ДМСО, и иминный атом азота находится в протонированной форме (прочная водородная связь между иминным атомом азота и молекулой воды).



119



104b

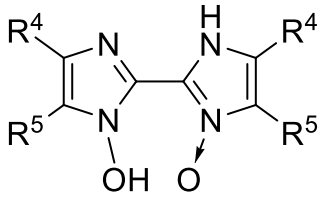
1-Гидроксиимидазол ***104,*** содержащий в положении 2 фрагмент пиридина, в твёрдом состоянии существует в виде N-оксидного таутомера ***104b*** [132]. Гетероциклические фрагменты практически плоские, торсионный угол между плоскостями колец имидазола и пиридина составляет 6,3°. Между азотом в кольце пиридина и NH фрагментом имидазола существует ВМВС средней силы. Молекулы ***104*** упорядочены в спиралеобразные бесконечные цепочки за счёт N-H···O межмолекулярных водородных связей между NH имидазола и кислородом N-оксидной функции соседней молекулы. Таким образом, каждая молекула ***104*** одновременно является донором и акцептором водородных связей, соединяя цепочки молекул посредством связей O-H···O с кислородами N-оксидной группы [132].

В работах [56, 60] приведены данные РСА для 2-бензоилзамещённых 1-гидроксиимидазолов. Отмечается стабилизация N-гидрокситаутомеров ***а*** за счёт π-стэкинг взаимодействий между имидазольными кольцами.

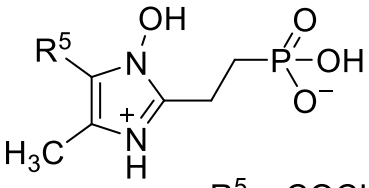
На основании данных РСА было установлено, что в твёрдом состоянии бензимидазол ***102*** также существует в виде единственного N-гидрокситаутомера ***102a***, при этом кристалл стабилизирован сильной линейной межмолекулярной

водородной связью O-H···N, включающей в себя N-гидроксигруппу и атом азота гетероцикла соседней молекулы [130].

В молекуле замещеннного 1,1’-дигидрокси-2,2’-бисимидазола ***27*** одно из имидазольных колец существует в N-гидроксиформе, а второе – в виде N-оксида [58]. В кристаллах производных ***27*** существует ВМВС (N)O-H···O(N). Межмолекулярными водородными связями NH···N образованы димеры. В случае, если кристалл выращен из ДМСО, посредством водородной связи NH···O образуется сольват с молекулой растворителя [58].



27



R^5 = $COCH_3$; $COOC_2H_5$;
2-фурил

120

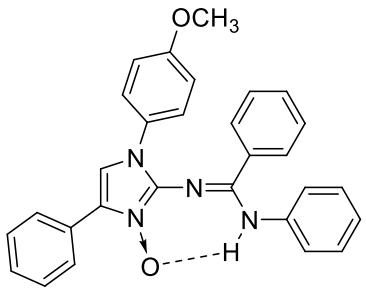
В работе [49] приведены данные РСА фосфоновых кислот ***120***.

Соединения ***120*** существуют в цвиттер-ионной форме. Молекулярная упаковка в кристалле включает межмолекулярные водородные связи между N-гидроксигруппами и атомами кислорода фосфоновой кислотной группы [49].

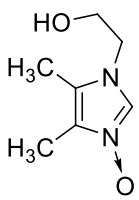
Замещённые по положению 1 3-оксиды имидазола также склонны к образованию меж- и внутримолекулярных водородных связей.

Так, при помощи РСА было подтверждено существование сильной ВМВС в структуре ***41*** [64].

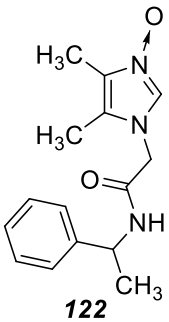
Две молекулы N-оксида имидазола ***121*** кристаллизуются с молекулой воды [34]. ОН-Группа заместителя образует межмолекулярную водородную связь с атомом кислорода N-оксидной функции соседней молекулы, связывая их в протяжённые цепочки. Каждая молекула воды образует две межмолекулярные водородные связи с N-оксидными атомами кислорода различных молекул, таким образом связывая цепочки в двумерную сеть [34].



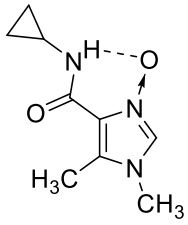
41



121



122

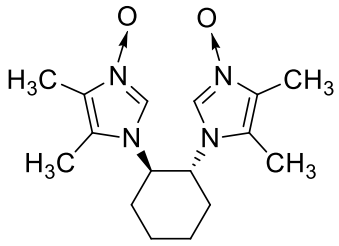


97

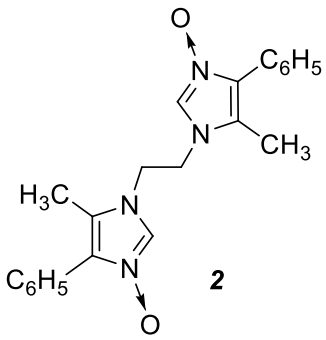
Похожим образом связываются в цепочки молекулы N-оксида имидазола ***122*** – посредством образования межмолекулярных водородных связей амидного фрагмента заместителя в положении 1 с N-оксидным атомом соседней молекулы [36]. При этом происходит совместная кристаллизация с водой, и каждая молекула воды образует водородные связи с двумя атомами кислорода только одной молекулы ***122*** [36].

В молекуле ***97*** ВМВС между амидной группой и N-оксидным атомом кислорода приводит к образованию шестичленного цикла. В межмолекулярных водородных связях с растворителем (MeOH) участвует группа C=O заместителя [36].

Также в литературе имеются данные о кристаллической структуре бис(имидазол N-оксидов) ***1*** [37] и ***2*** [34].



1



2

В первом случае в кристалле на одну молекулу ***1*** приходится две молекулы воды, каждая из которых действует как донор для двух водородных связей. Одна молекула взаимодействует с атомами кислорода N-оксидной функции двух разных молекул ***1***, тогда как вторая молекула воды взаимодействует с N-оксидным атомом кислорода третьей молекулы ***1*** и с первой молекулой воды. Один из атомов кислорода N-оксида является акцептором одной водородной связи от каждой из

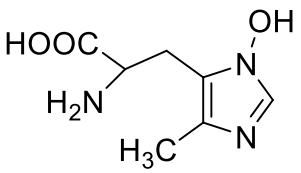
двух различных молекул воды, тогда как второй N-оксидный кислород является акцептором только одной водородной связи. В кристалле образуются параллельные протяжённые цепочки [37].

Что касается структуры ***2***, то в этом случае в каждой молекуле бисимидазола ***2*** два N-оксидных атома кислорода связаны мостиком из двух молекул воды. Другими словами, два N-оксидных атома кислорода и две молекулы воды формируют единую гетероциклическую систему [34].

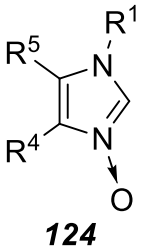
1.3.3. Кислотно-основные свойства.

Данные о кислотно-основных свойствах 1-гидроксиимидазолов и 1-гидроксибензимидазолов малочисленны и разрозненны. Известно, что 1-гидроксиимидазолы проявляют как свойства слабых оснований, так и кислот. Так, для 1-гидрокси-2,4,5-трифенилимидазола ***109*** pK_{BH+}=3,28; pK_A=8,39 (pK_{BH+} относится к катиону, полученному протонированием по атому азота имидазольного цикла), а для N-гидроксибензимидазола ***110*** pK_{BH+}=2,90; pK_A=7,86 [81].

Для соединения ***123*** pKa N-гидроксиимидазольного фрагмента составляет 8,82 (или 10,2 – неоднозначное соотнесение) [80], однако авторы не уточняют, относится ли эта величина к протолитическим свойствам гидроксигруппы, либо к свойствам протонированного имидазольного цикла (как сопряжённой кислоты). При этом отмечается, что это значение по крайней мере на 3 единицы выше, чем для соответствующих групп аналогичных 1-гидроксипиразола и 1-гидрокситриазола.



123



124

124a $R^4 = R^5 = Me$; R^1 = 1-Ad
124b $R^4 = R^5 = Me$; R^1 = *t*-Bu
124c $R^4 = R^5 = Me$; R^1 = *i*Pr
124d $R^4 = R^5 = Me$; R^1 = cHex
124e R^4 = Ph; R^5 = Me; R^1 = cHex
124f $R^4 = R^5$ = Ph; R^1 = cHex
124g R^4 = Ph; R^5 = Me; R^1 = Me
124h R^4 = Ph; R^5 = Me; R^1 = Allyl
124i $R^4 = R^5$ = Ph; $R^1 = CH_2Ph$

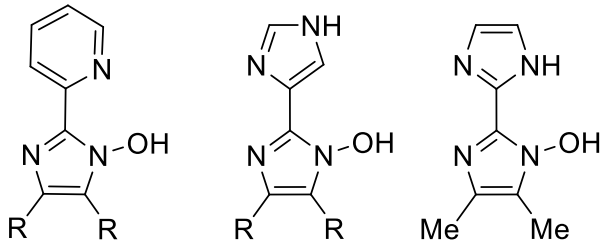
В работе [45] на основании изучения комплексообразования N-оксидов имидазола ***124*** с гидратом гексафторацетона говорится о более основном характере

атома кислорода N-оксидной группы азолов по сравнению с N-оксидами 6-членных азароматических гетероциклов.

1.3.4. Координационные свойства.

Комплексообразование как 1-гидроксиимидазолов, так и 3-оксидов имидазола изучено достаточно скромно. Очевидно, что это свойство рассматриваемых соединений напрямую связано с их структурными особенностями.

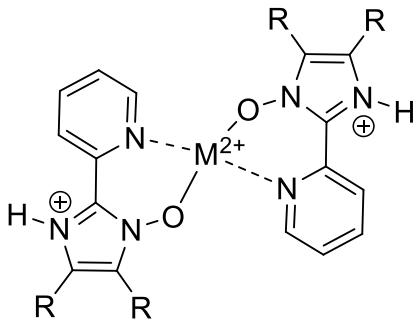
Так, в литературе имеются данные о получении индивидуальных хелатных комплексов 2-гетарилзамещённых 1-гидроксиимидазолов ***104***, ***125***, ***126*** с медью и цинком [143].



104 ***125*** ***126***

R = Me; Ph

Комплексы состава 2:1 (лиганд:металл) были получены взаимодействием имидазольных лигандов с перхлоратом соответствующего металла. Из данных РСА, приведённых в статье, следует, что 2-гетарилзамещённые 1-гидроксиимидазолы вступают во взаимодействие с ионами металла в цвиттер-ионной форме. При этом иминный атом азота имидазольного кольца, не участвующий в координационных взаимодействиях, протонируется. И, соответственно, депротонируется гидроксигруппа, вовлечённая в процесс комплексообразования [143]:



Авторы же работы [42] полагают, что иминный атом азота в имидазольном цикле протонируется не во время комплексообразования, а ранее – сам лиганд

существует уже в цвиттер-ионной форме. В данной работе также были синтезированы комплексы ***119*** с цинком взаимодействием лиганда с ацетатом цинка в жидком аммиаке. Так как эти комплексы использовались в качестве прекурсоров для получения наночастиц ZnO, их строение в работе [42] не обсуждается.

Строение комплексов лиганда ***104*** с ионами переходных металлов подробно обсуждается в работах [131, 132].

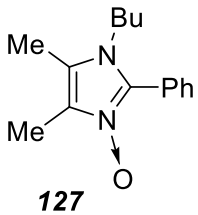
Внутрикомплексные соединения 1-гидроксиимидазола ***104*** с цинком (II) и кадмием (II) состава 2 : 1 (лиганд : металл) были получены взаимодействием ацетатов соответствующих металлов с лигандом в водно-метанольном растворе в присутствии KOH в качестве депротонирующего агента [131. Основываясь на данных ИК и УФ спектроскопии, а также элементного анализа, авторы делают вывод о том, что лиганд депротонируется (спектральные данные приведены в таблице 10). Изучение возможности получения цинковых комплексов различного состава было продолжено в работе [132]. Взаимодействием лиганда ***104*** с хлоридом цинка в водном этаноле был получен комплекс состава 1 : 1, при этом показано, что, несмотря на отсутствие депротонирующего агента, происходит депротонирование лиганда при комплексообразовании. Только обработка комплекса состава 2 : 1 водной соляной кислотой приводит к протонированной форме комплекса, при это в имидазольном цикле протонируется и азот, и кислород заместителя в положении 1. Приведены данные РСА протонированного комплекса лиганда ***104*** [132].

В твёрдом виде комплексы цинка и кадмия на основе 2-(1-гидрокси-4,5-диметил-*1H*-имидазол-2-ил)пиридина ***104*** обладают яркой люминесценцией [131, 132] (см. таблицу 10).

Таблица 10. Спектральные характеристики комплексов 1-гидроксиимидазола *104*.

	Частоты в спектре ИК ($см^{-1}$)					Максимумы поглощения (нм)		Ссылки
	ν(NH)+ ν(OH)	$(\nu+\delta)_{кольца}$	ν(M-Cl)	ν(M-O)	ν(M-N)	УФ, λ, (lg ε)	флуорес-ценция	
$HL \cdot 0{,}5H_2O$ (***104***)	3373; 2530; 1850	1587; 1564; 1518	-	-	-	285 (3.93) 313 (4.18)	-	[131, 132]
$ZnL_2 \cdot 2H_2O$	3375 (OH)	1601; 1575; 1501	-	420; 373	264	301 (4.09) 350 (4.29)	482	[131]
CdL_2	-	1594; 1579; 1499	-	405; 370	264		468	[131]
$[H_2L]_2[ZnCl_4]$	3200-2200	1591; 1572; 1536; 1498	300; 260	-	-		490	[132]
ZnLCl	-	1608; 1593; 1567; 1512	341; 328	458; 415	270		460	[132]

Комплексообразование с органическими комплексообразователями изучалось для 3-оксидов имидазолов, замещённых по N-1 атому азота [33, 45, 144, 145].



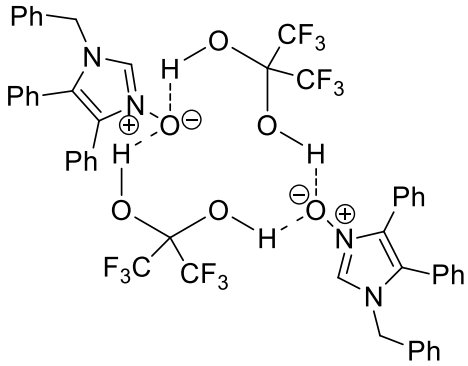
127

В ходе изучения комплексообразования гетероароматических N-оксидов с тетрацианэтиленом (ТЦЭ) в неводных средах [144, 145] для 3-оксида 1-бутил-4,5-диметил-2-фенилимидазола ***127*** было установлено, что образуется n-π-молекулярный комплекс. Диэлькометрическим методом изомолярных серий было

определено, что при взаимодействии N-оксида ***127*** с ТЦЭ получается комплекс состава 1:2 через стадию образования комплекса состава 1:1 [144, 145]. Изучение комплексообразования во времени показало, что наиболее стабильным является комплекс состава 1:2 [145]. На основании исследований закономерностей оптических и полярных свойствах комплексов гетероароматических N-оксидов с ТЦЭ авторы делают вывод, что комплексообразование с ТЦЭ идёт по атому кислорода N-оксидной группы [144].

Реакция 3-оксидов имидазола ***124*** с гидратом гексафторацетона (HFAH) при комнатной температуре в растворе дихлорметана приводит к образованию комплексов с практически количественными выходами [45]. В ^{1}H ЯМР спектрах комплексов характерный сигнал протона у C-2 атома имидазольного цикла сдвинут в область слабого поля по отношению к исходному 3-оксиду имидазола (8.02 м.д. для комплекса по сравнению с 7.86 м.д. для самого лиганда ***124a***) [45].

Структура образующегося комплекса была определена РСА [33]:



Как оказалось, гидроксигруппы HFAH образуют межмолекулярные водородные связи с атомами кислорода двух различных цвиттер-ионов N-оксида. Таким образом, получается, что каждый цвиттер-ион является акцептором водородной связи по одному и тому же атому кислорода от двух различных молекул HFAH. Эти взаимодействия связывают две молекулы N-оксида и две молекулы HFAH в центросимметричные тетрамеры, в которых водородные связи образуют замкнутое кольцо [33].

Специфичный характер водородных связей находит отражение и в ИК-спектрах выделенных комплексов. В случае ***124a*** в ИК-спектре, записанном в KBr,

наблюдается набор интенсивных широких полос поглощения в области от 3432 до 2507 $см^{-1}$, соответствующих связанным гидроксигруппам [145].

Из данных литературного обзора следует, что имеющиеся методы синтеза N-оксидов и N-гидроксиимидазолов и их бензаннелированных аналогов представляют широкие возможности для расширения класса этих веществ.

Наряду с этим следует отметить, что в литературе недостаточно полно освещены структурные особенности рассматриваемых соединений. В частности, достаточно мало внимания уделено такому интересному свойству, как прототропная таутомерия 1-гидроксиимидазолов, хотя фундаментальные знания об условиях преобладания определённой таутомерной формы могут быть полезны как при планировании поиска новых лекарственных средств, так и, например, при изучении комплексообразования. Сведения о координационных свойствах обсуждаемых соединения в литературе представлены ещё более узко.

На основании этого можно определить основные цели и задачи данного исследования:

1) Расширение ряда 1-гидроксиимидазолов: получение ранее не описанных 5-карбонилзамещённых 2-(3-хроменил)- и 2-(2-гидроксифенил)-1-гидроксиимидазолов, в том числе, синтез потенциально биологически-активных структур. Эти производные могут быть интересны своей способностью к образованию ВМВС и наличием хелатных центров.
2) Изучение прототропной таутомерии исследуемых 2-(3-хроменил)- и 2-(2-гидроксифенил)-1-гидроксиимидазолов.

ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ[2]

2.1. Синтез 5-карбонилзамещённых производных имидазола для дальнейшего изучения прототропной таутомерии 1-гидроксиимидазолов.

Особенность структуры 1-гидроксиимидазолов определяет их существование в двух таутомерных формах: N-гидроксиимидазола и N-оксида имидазола. Как следует из литературного обзора, прототропная таутомерия 1-гидроксиимидазолов изучена недостаточно. Поэтому, приступая к синтезу потенциально биологически активных соединений, содержащих фрагмент 1-гидроксиимидазола, мы сочли необходимым исследовать прототропную таутомерию на примере ряда 5-карбонилзамещённых 1-гидроксиимидазолов.

Распространённым и удобным методом синтеза 1-гидроксиимидазолов является конденсация исходных альдегидов с соответствующими оксимами и ацетатом аммония.

Для получения 5-карбонилзамещённых 1-гидроксиимидазолов были предварительно синтезированы монооксимы ***1-3*** нитрозированием соответствующих дикетонов ***4-5*** по известным методикам [146, 147].

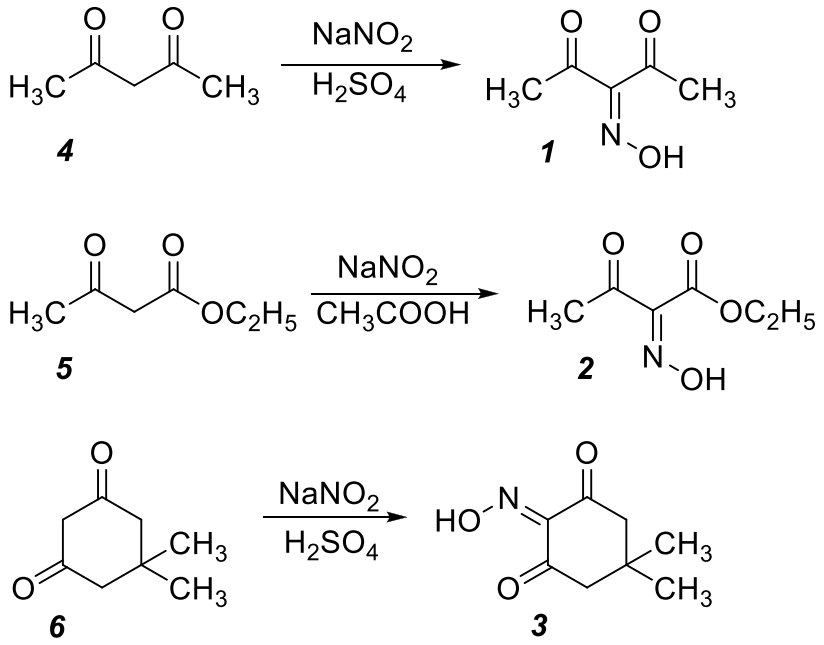


Схема 1. *Нитрозирование дикетонов.*

[2] Нумерация соединений, схем, рисунков и таблиц в данной главе начата заново.

Для изучения прототропной таутомерии 5-карбонилзамещённых 1-гидроксиимидазолов, не имеющих в положениях 2 и 4 заместителей, способных к образованию водородных связей (и влиянию на таутомерное равновесие), были получены производные ***7-9*** исходя из бензальдегида ***10***. Реакцию конденсации проводили в ледяной уксусной кислоте при 45-50°С.

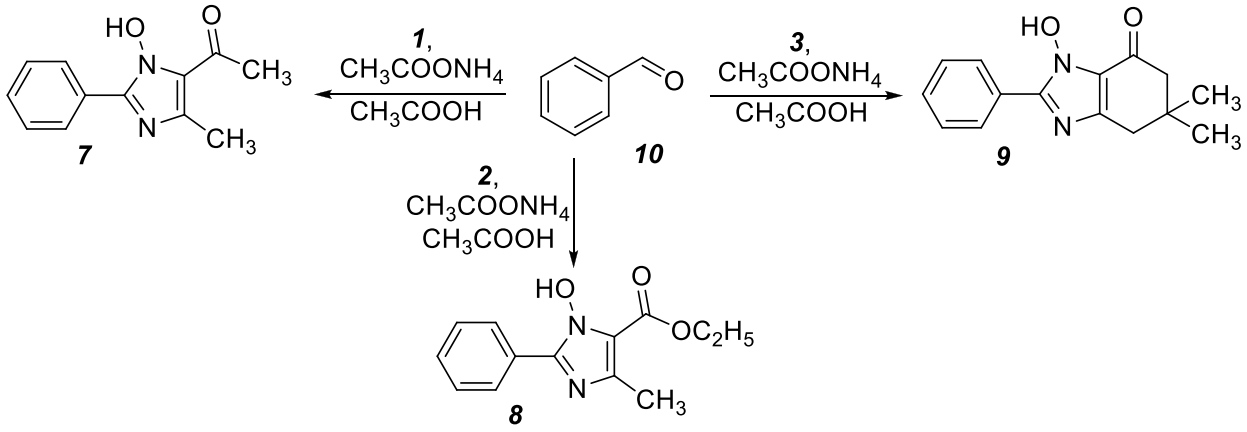


Схема 2. *Получение 2-фенилзамещённых 1-гидроксиимидазолов.*

Одним из способов изучения прототропной таутомерии является сравнение спектральных данных исследуемых соединений и модельных структур.

Взаимодействием бензальдегида ***10*** с водным раствором метиламина и оксимом ***1*** в этиловом спирте при комнатной температуре нами был синтезирован 3-оксид 1-метилимидазола ***11***, который является моделью N-оксидного таутомера.

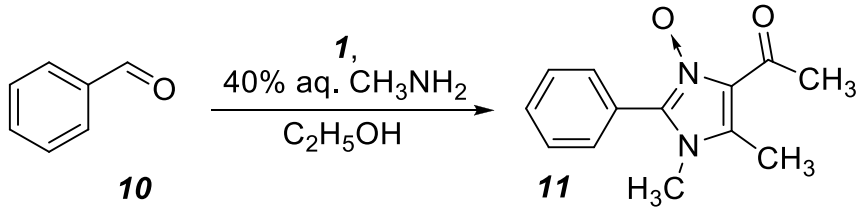


Схема 3. *Получение N-оксида имидазола **11**.*

Метилированием 1-гидроксиимидазола *7* метилиодидом в ДМФА в присутствии *трет*-бутилата калия получено О-метоксипроизводное ***12*** – модельная структура для N-гидрокситаутомера.

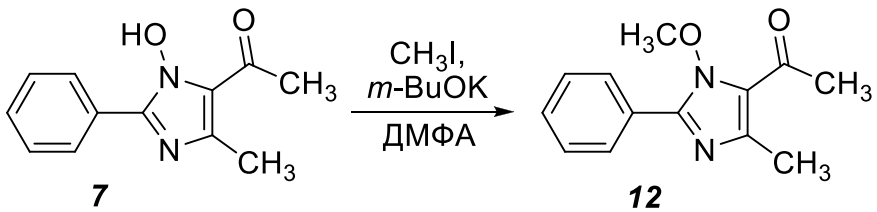


Схема 4. *Получение N-метоксиимидазола **12**.*

Формально в молекуле *7* существует два центра метилирования: 1-гидроксигруппа и N(3) атом азота имидазольного кольца. Известно, что метилирование подобных структур селективно протекает по гидроксигруппе (см., напр., [81; 130]). В нашем случае 1-метоксиимидазол ***12*** был единственным продуктом реакции метилирования, а различие в химических сдвигах протонов метоксигруппы соединения ***12*** и N-метильной группы N-оксида ***11*** подтверждает протекание О-метилирования.

Восстановлением 1-гидроксиимидазола ***9*** трифенилфосфином в ледяной уксусной кислоте при кипении реакционной массы был получен имидазол ***13***, не содержащий заместителей у атомов азота гетероцикла и необходимый для спектральных исследований.

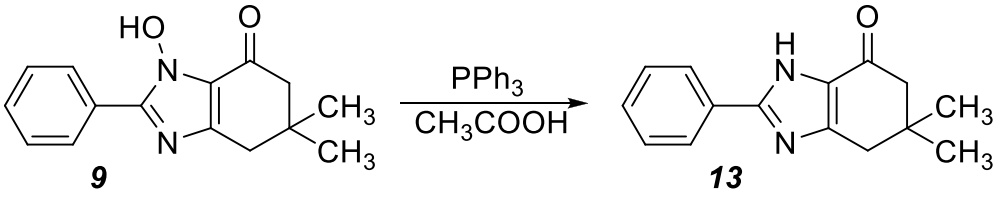


Схема 5. *Восстановление 1-гидроксиимидазола.*

Для исследования прототропной таутомерии 1-гидроксиимидазолов, содержащих в положении 2 заместитель с карбонильной группой, были синтезированы 2-(3-хроменил)замещённые производные ***14-17*** конденсацией альдегида ***18*** с соответствующими оксимами ***1-3***, ***19*** и ацетатом аммония в ледяной уксусной кислоте при комнатной температуре.

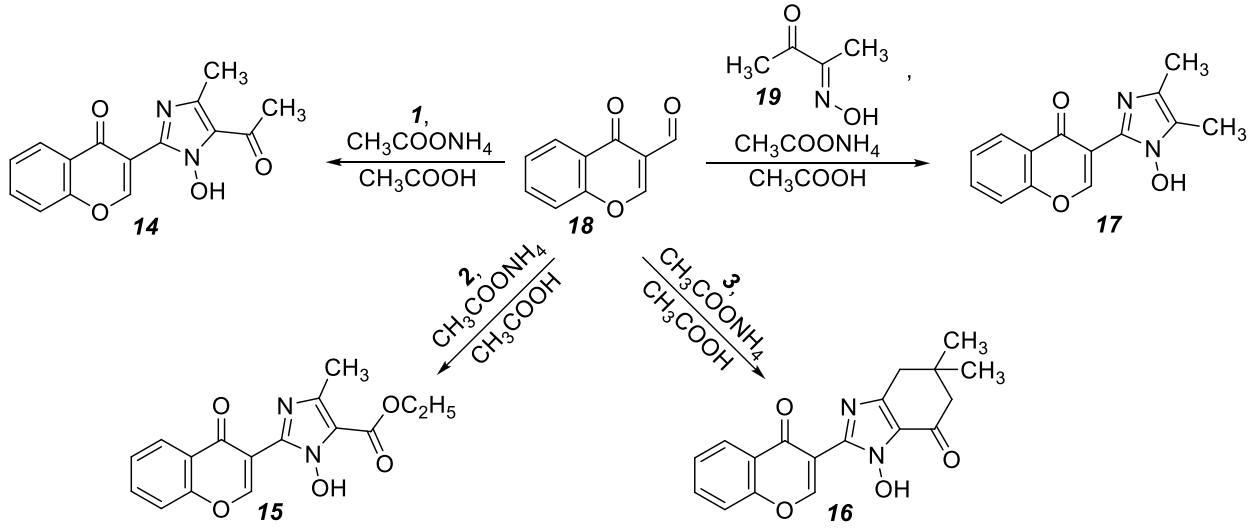


Схема 6. *Получение 2-(3-хроменилзамещённых) 1-гидроксиимидазолов.*

Исходный альдегид ***18*** был получен из 2-гидроксиацетофенона ***20*** реакцией Вильсмайера по известной методике [148].

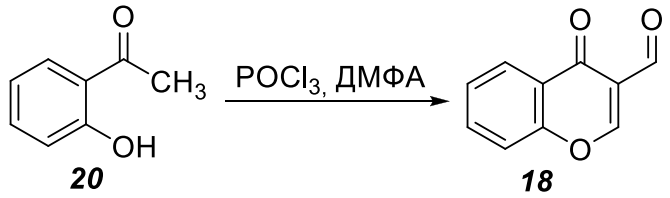


Схема 7. *Получение 4-оксо-4Н-хромен-3-карбальдегида **18**.*

Необходимый для конденсации монооксим бутандиона ***19*** является коммерчески доступным.

В качестве модели N-оксидной таутомерной формы синтезирован 1-бензилзамещённый 3-оксид имидазола ***22*** конденсацией альдегида ***18*** с оксимом ***19*** и бензиламином ***21*** в качестве аминной составляющей. Реакцию проводили в ледяной уксусной кислоте при комнатной температуре.

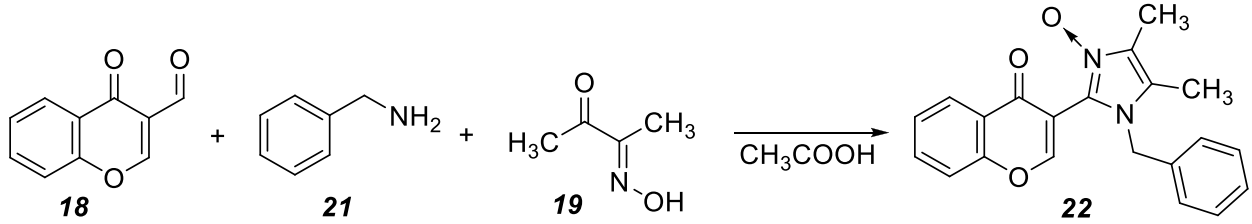


Схема 8. *Получение N-оксида имидазола **22**.*

2-(3-Хроменил)замещённый 1-гидроксиимидазол ***15*** был восстановлен до имидазола ***23*** трифенилфосфином в ледяной уксусной кислоте при кипении реакционной массы.

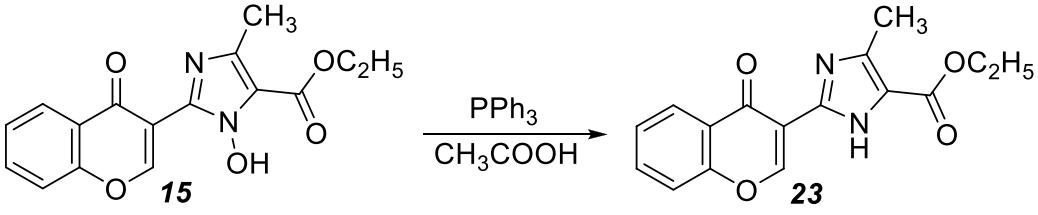


Схема 9. *Восстановление 1-гидроксиимидазола.*

Для изучения влияния заместителей, способных к образованию водородных связей, на прототропную таутомерию 1-гидроксиимидазолов, были синтезированы производные ***24-27***, содержащие в 2-фенильном фрагменте 2’-гидроксигруппу. Реакции проводили исходя из салицилового альдегида ***28***, который является коммерчески доступным.

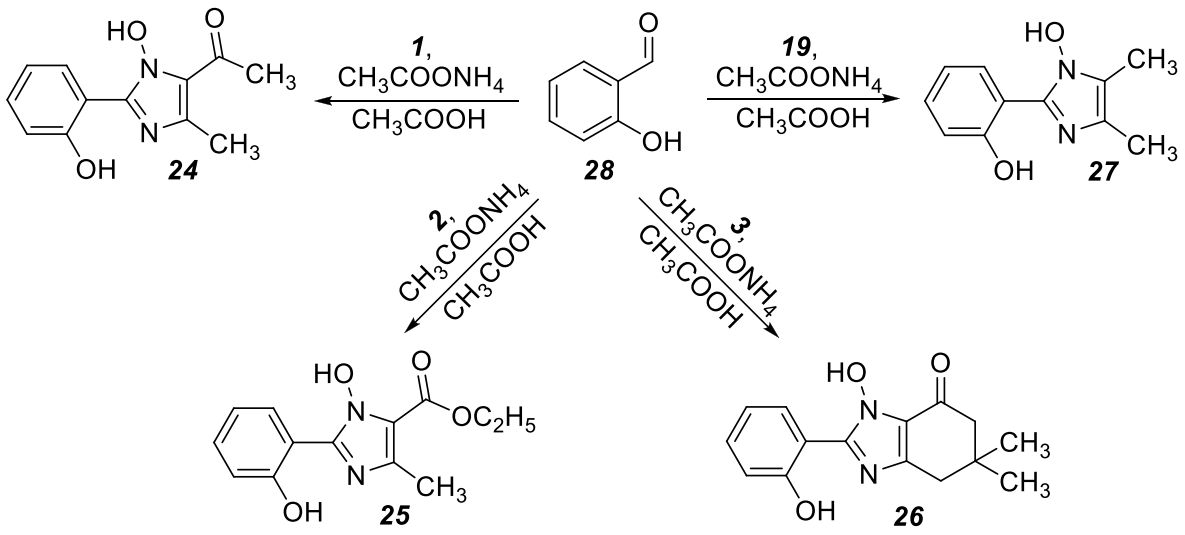


Схема 10. *Получение 2-(2-гидроксифенил)замещённых 1-гидроксиимидазолов.*

Для удобства анализа спектральных данных были синтезированы модельные структуры всех четырёх производных 2-(2-гидроксифенил)-1-гидроксиимидазола ***24-27***. При этом модельные 3-оксиды 1-метилимидазола ***29-31*** были получены по обычной методике конденсацией салицилового альдегида ***28*** с соответствующими оксимами ***1,2,19*** и водным раствором метиламина в этиловом спирте при комнатной температуре.

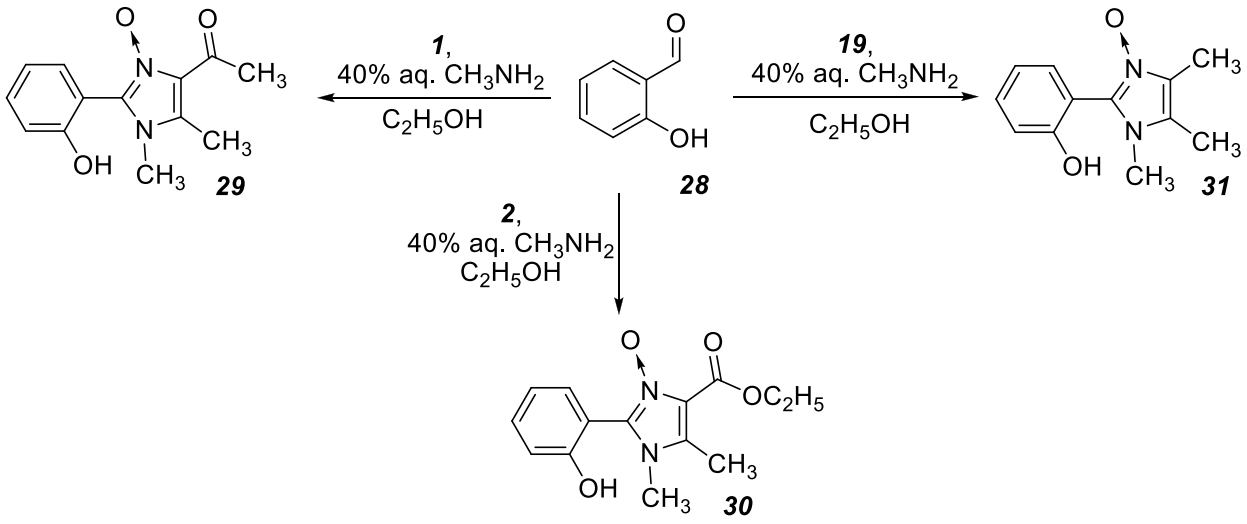


Схема 11. *Получение 3-оксидов 2-(2-гидроксифенил)-1-метилимидазолов.*

В аналогичных условиях конденсация салицилового альдегида ***28*** с метиламином и оксимом ***3*** приводит к осмолению реакционной массы. Поэтому для получения N-оксида ***32*** первоначально был синтезирован азометин ***33***, конденсация которого с оксимом ***3*** в ледяной уксусной кислоте при комнатной температуре привела к желаемому продукту ***32***.

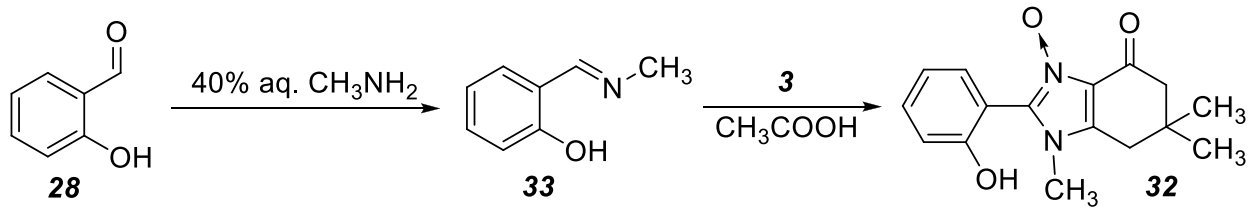


Схема 12. *Синтез N-оксида имидазола **32**.*

В качестве модельных структур N-гидрокситаутомерной формы 1-гидроксиимидазолов ***24-27*** были выбраны их N-метоксианалоги ***34-37***. Очевидно, что данные соединения не могут быть синтезированы прямым метилированием производных ***24-27*** в связи с возможным протеканием реакции метилирования по гидроксигруппе фенильного заместителя. Поэтому для получения N-метоксиимидазолов ***34-37*** была предварительно проведена защита гидроксигруппы в салициловом альдегиде ***28***.

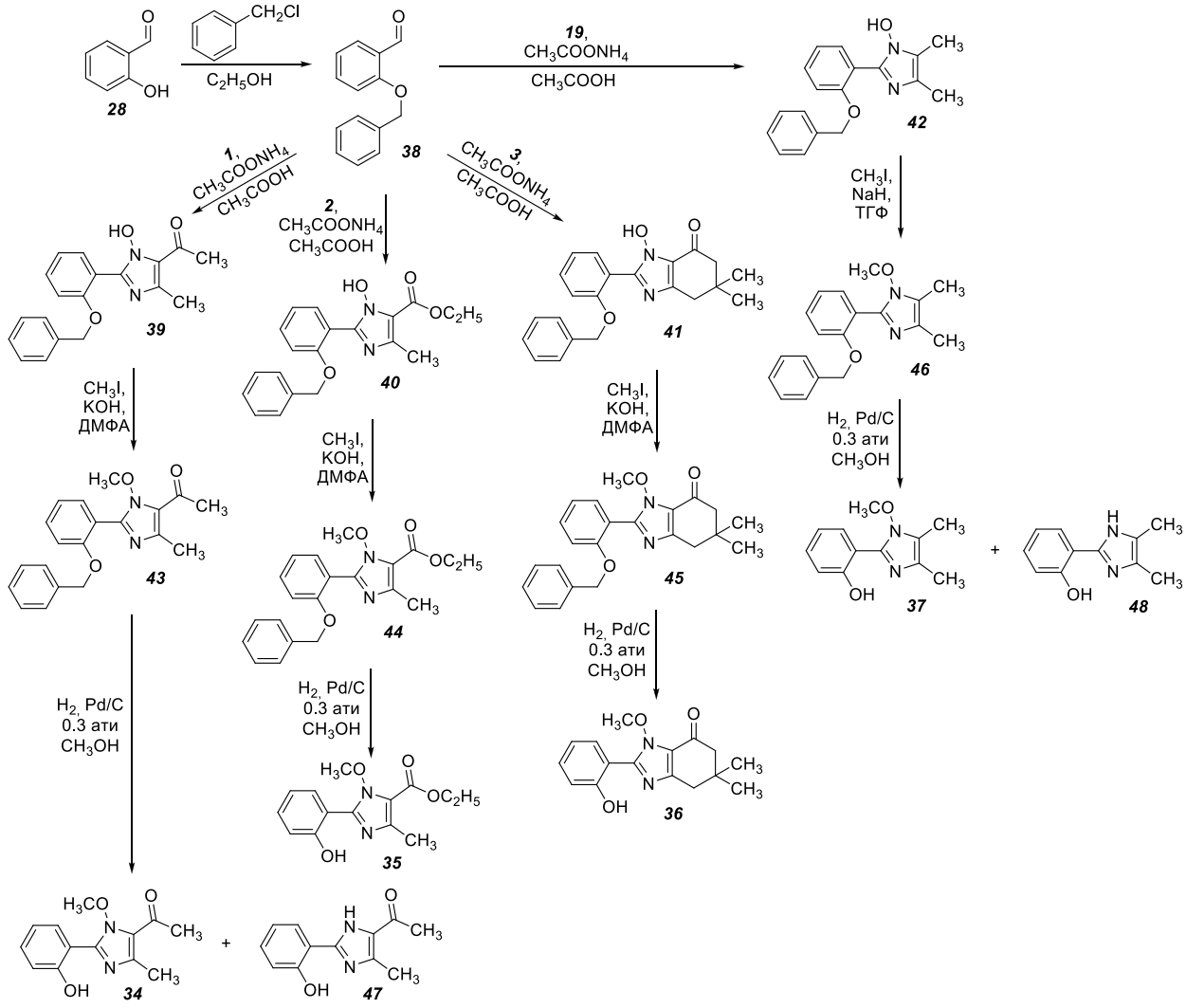


Схема 13. *Получение 2-(2-гидроксифенил)-1-метоксиимидазолов.*

Конденсацией альдегида ***38*** с оксимами ***1-3, 19*** и ацетатом аммония в ледяной уксусной кислоте были получены 2-(2-бензилоксифенил)-1-гидроксиимидазолы ***39-42***. Метилирование соединений ***39-42*** проводили йодистым метилом в ДМФА в присутствии едкого кали (синтез соединений ***43-45***) либо в ТГФ в присутствии гидрида натрия (получение метоксиимидазола ***46***). При этом соединения ***43-46*** были единственными продуктами метилирования.

Бензильную защиту 2-(2-бензилоксифенил)-1-метоксиимидазолов ***43-46*** снимали гидрированием водородом на палладиевом катализаторе в метаноле при комнатной температуре и небольшом избыточном давлении. Следует отметить, что в случае 5-ацетил- и 5-метил-1-метоксиимидазолов ***43*** и ***46*** в качестве продуктов восстановления образуется смесь целевых метоксипроизводных ***34*** или ***37*** и имидазолов ***47*** или ***48***, не содержащих метоксигруппы. Уменьшение времени восстановления соединений ***44*** и ***45*** привело исключительно к метоксипроизводным ***35*** и ***36*** с примесью исходных бензилоксизамещённых ***44*** и ***45***.

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

2.2.1. Прототропная таутомерия 2-фенилзамещённых 1-гидроксиимидазолов в растворе.

Нами были зарегистрированы спектры ^{1}H ЯМР в $CDCl_3$ и DMSO-D_6 исследуемых 1-гидроксиимидазолов ***7-9*** и модельных структур ***11*** и ***12***.

Данные приведены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1. *Спектры ^{1}H ЯМР 2-фенилзамещённых производных 1-гидроксиимидазола в $CDCl_3$ (δ, м.д.).*[3]

	^{1}H ЯМР в $CDCl_3$				
	12	***7***	***11***	***8***	***9***
H-2' /H-6'(Ar)	8.07 (dd, ^3J=7.5 Гц, ^4J=2.3 Гц, 2H)	8.20 (dd, ^3J=7.9 Гц, ^4J=1.9 Гц, 2H)	7.60-7.69 (m, 2H)	8.11 (dd, ^3J=7.8 Гц, ^4J=1.9 Гц, 2H)	8.06 (dd, ^3J=7.4 Гц, ^4J=2.4 Гц, 2H)
H-3'/H-5'и H-4' (Ar)	7.43-7.52 (m, 3H)	7.39-7.52 (m,3H)	7.40-7.55 (m, 3H)	7.37-7.48 (m,3H)	7.33-7.42 (m,3H)
OCH_3/NCH_3	3.87 (s, 3H)	-	3.51 (s, 3H)	-	-
4-CH_3	2.56 (s, 6H)	2.58 (s, 3H)	2.82 (s, 3H)	2.46 (s, 3H)	-
$COCH_3$		2.56 (s, 3H)	2.55 (s, 3H)	-	-
OCH_2CH_3	-	-	-	4.42 (q, 2H)	-
OCH_2CH_3	-	-	-	1.41 (t, 3H)	-
CH_2	-	-	-	-	2.62 (s, 2H)
CH_2	-	-	-	-	2.34 (s, 2H)
$2CH_3$	-	-	-	-	1.08 (s, 6H)
OH/NH	-	13.81 (уш.)	-	..	9.70 (уш.)

[3] Для удобства изложения материала мы считаем возможным нумеровать атомы в цикле N-оксидов имидазола так же, как и в N-метокси- (N-гидрокси-) производных.

Очевидно, что изменение природы гетероциклического кольца (что, собственно, и происходит при таутомерном превращении) будет оказывать влияние на характер сигналов в спектрах ЯМР заместителей, непосредственно с ним связанных. При анализе спектров ряда ***7, 11, 12*** следует в первую очередь обратить внимание на положение сигналов *орто*-протонов фенильного фрагмента и на положение сигналов метильных групп в положении 4 гетероцикла.

В малополярном апротонном $CDCl_3$ в спектре 1-гидроксиимидазола *7* наблюдается сигнал протонов H2'и H6'в виде дублета дублетов (^3J = 7.9 Гц, ^4J =1.9 Гц) при 8.20 м.д. Сигналы протонов H2' и H6' метоксиимидазола ***12*** аналогичны (8.07 м.д., dd, ^3J = 7.5 Гц, ^4J = 2.3 Гц). По отношению к ним сигнал протонов H2'N-оксида имидазола ***11*** смещён в сильное поле и даёт мультиплет в области 7.60-7.69 м.д.

Сигналы протонов метильных групп в положении 4 имидазола для метоксипроизводного ***12*** и 1-гидроксиимидазола *7* также близки по значениям химических сдвигов (2.56 м.д. и 2.58 м.д., соответственно). Синглет, соответствующий аналогичной группе N-оксида имидазола ***11*** дезэкранирован (2.82 м.д.).

Таким образом, можно заключить, что 5-ацетилзамещённый 1-гидроксиимидазол *7* в $CDCl_3$ существует в той таутомерной форме, которая моделируется структурой метоксипроизводного ***12***, а именно, в виде N-гидрокситаутомера.

При рассмотрении спектров ^{1}H ЯМР в $CDCl_3$ 1-гидроксиимидазолов ***8*** и ***9*** также обращает на себя внимание дезэкранирование протонов H2'и H6' фенильного заместителя. В спектре 5-этоксикарбонилзамещённого ***8*** они проявляются в виде дублета дублетов при 8.11 м.д. (^3J = 7.8 Гц, ^4J = 1.9 Гц), а в спектре 1-гидроксиимидазола ***9*** с закреплённой карбонильной группой аналогичный дублет дублетов, соответствующий *орто*-протонам H2' и H6', наблюдается при 8.06 м.д. (^3J = 7.4 Гц, ^4J = 2.4 Гц).

Подобное смещение сигнала протонов H2'и H6' в слабое поле относительно остальных ароматических протонов, по-видимому, также свидетельствует о существовании 1-гидроксиимидазолов ***8*** и ***9*** в виде N-гидрокситаутомеров.

Интересно, что при переходе к сильнополярному апротонному DMSO-D_6 (таблица 2) взаимное расположение сигналов ароматических протонов производных имидазола ***7-9***, ***11***, ***12*** остаётся практически неизменным.

Таблица 2. *Спектры 2-фенилзамещённых производных 1-гидроксиимидазола в DMSO-D_6 (δ, м.д.)*

	^{1}H ЯМР в DMSO-D_6				
	12	***7***	***11***	***8***	***9***
H-2' /H-6'(Ar)	8.01-8.08 (m, 2H)	8.04-8.11 (m, 2H)	7.76 (d, ^3J=7.0 Гц, 2H)	8.06 (d, ^3J=6.9 Гц 1.8H)	8.09 (d, ^3J=7.0 Гц, 2H)
H-3'/H-5'и H-4' (Ar)	7.48-7.52 (m, 3H)	7.41-7.53 (m,3H)	7.48-7.60 (m, 3H)	7.40-7.52 (m,3H)	7.40-7.55 (m,3H)
OCH_3/NCH_3	3.88 (s, 3H)	-	3.53 (s, 3H)	-	-
4-CH_3	2.45 (s, 3H)	2.39 (s, 3H)	2.51 (s, 3H)	2.40 (s, 2.7H) 2.36 (s, 0.3H)	-
$COCH_3$	2.49 (s, 3H)	2.49 (s, 3H)	2.71 (s, 3H)	-	-
OCH_2CH_3	-	-	-	4.20-4.37 (m, 2H)	-
OCH_2CH_3	-	-	-	1.32 (t, 2.7H) 1.24 (t, 0.3H)	-
CH_2	-	-	-	-	2.68 (s, 2H)
CH_2	-	-	-	-	2.37 (s, 2H)
$2CH_3$	-	-	-	-	1.08 (s, 6H)
OH/NH	-	13.81 (уш.)	-	13.24 (уш. s, 0.1H) 11.97 (уш. s, 0.9H)	12.14 (уш.)

Следует отметить лишь некоторые особенности спектра ^{1}H ЯМР в DMSO-D_6 5-этоксикарбонилзамещённого ***8***, в котором заметно расщепляются сигналы алифатических протонов. По-видимому, это свидетельствует о наличии в растворе обеих таутомерных форм в соотношении ≈ 1 : 9 (определено на основании интегральных интенсивностей сигналов). В ароматической части спектра наблюдается дублет при 8.06 м.д. (^3J = 6.9 Гц) с несколько заниженной интегральной интенсивностью сигнала, соответствующий *орто*-протонам H2' и H6' фенильного заместителя. Такое положение «реперного» сигнала позволяет судить о преобладании N-гидроксиформы в растворе. Таким образом, 5-карбонилзамещённые 1-гидроксиимидазолы ***7-9*** в растворах апротонных растворителей существуют преимущественно в N-гидрокси- таутомерной форме вне зависимости от полярности растворителя. Очевидно, это может быть связано с наличием прочной внутримолекулярной водородной связи между 1-гидроксигруппой и карбонилом в положении 5 исследуемых структур.

Эта ВМВС может наблюдаться и в твёрдом состоянии.

2.2.2. Прототропные таутомеры 2-фенилзамещённых 1-гидроксиимидазолов в твёрдом состоянии.

Для изучения прототропной таутомерии 2-фенилзамещённых 1-гидроксиимидазолов ***7-9*** в твёрдом состоянии были зарегистрированы ИК-спектры соединений ***7-9*** и ***11-13*** в KBr.

При рассмотрении этих спектров следует обратить внимание, во-первых, на область 2300-3200 см$^{-1}$, где могут проявляться полосы валентных колебаний OH либо NH групп, а, во-вторых, на положение полосы валентных колебаний карбонильной группы, которая может участвовать в ВМВС.

В ИК-спектре имидазола ***13*** колебания NH-группы наблюдаются в виде достаточно узкой интенсивной полосы при 3198 см$^{-1}$. В ИК-спектре 1-гидроксиимидазолов ***7-9*** подобные полосы в этой области отсутствуют, но наблюдаются широкие полосы средней интенсивности при 2300-2800 см$^{-1}$, которые, по-видимому, соответствуют колебаниям N-OH группы, участвующей в ВМВС.

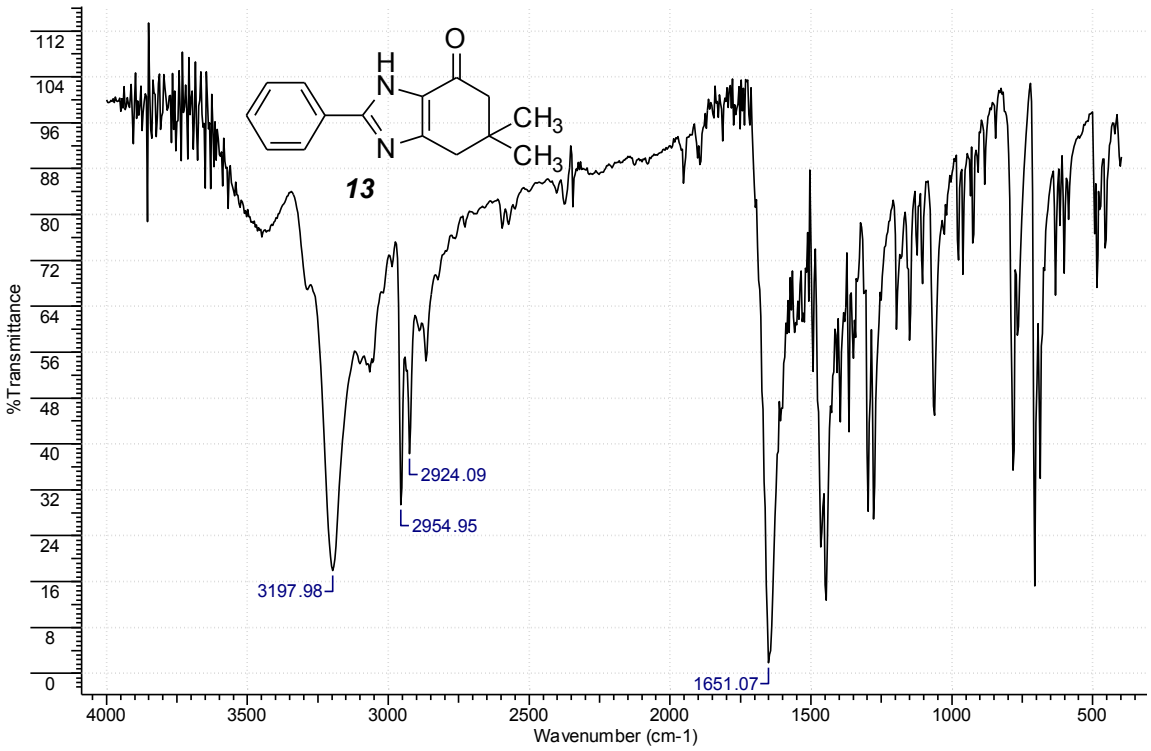


Рисунок 1. *ИК-спектр имидазола **13** в KBr.*

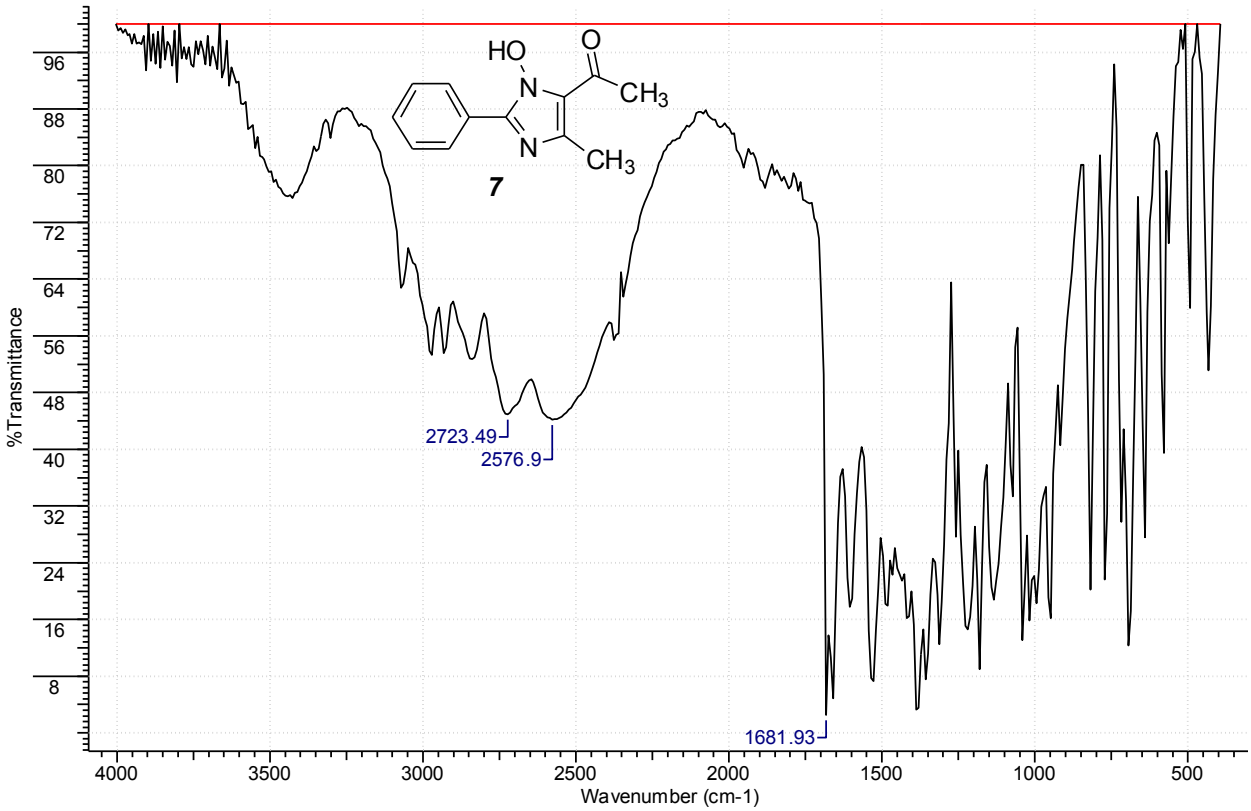


Рисунок 2. *ИК-спектр 1-гидроксиимидазола 7 в KBr.*

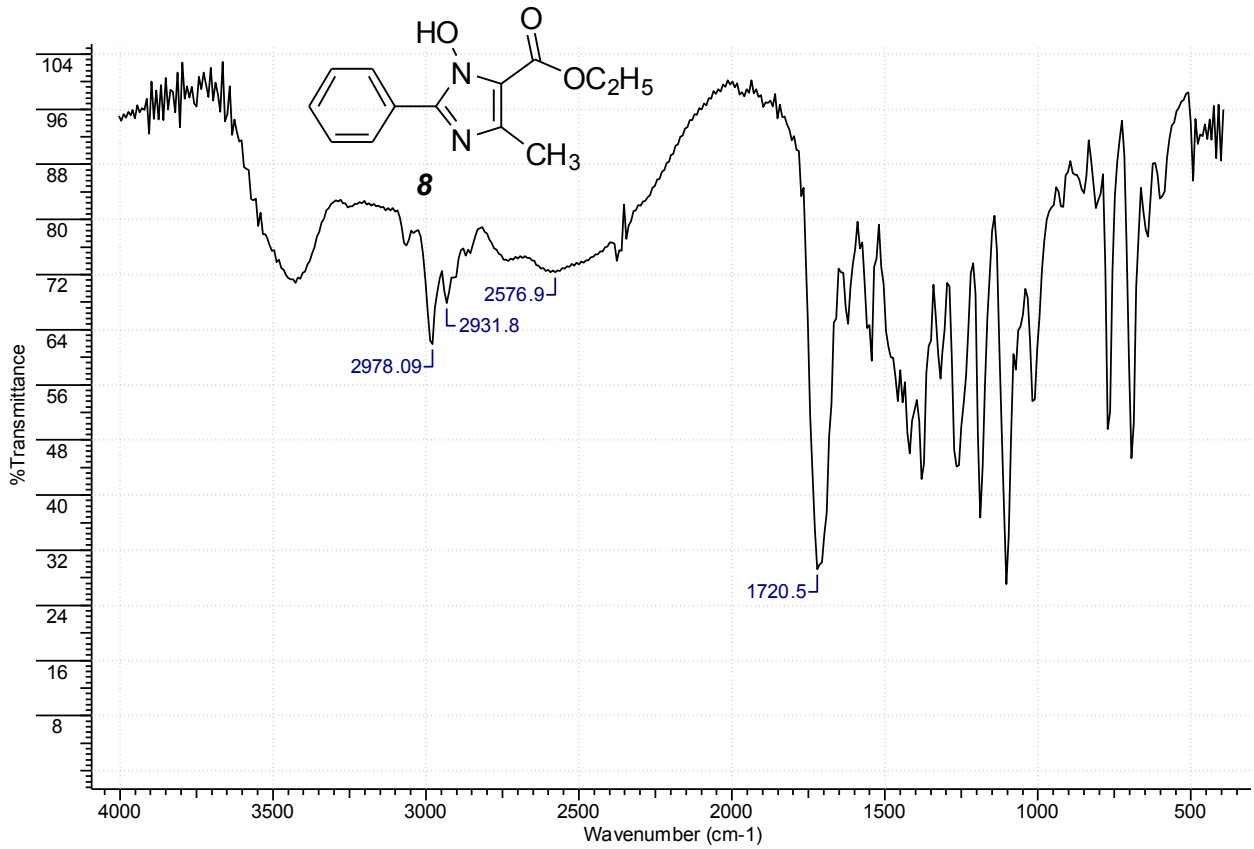


Рисунок 3. *ИК-спектр 1-гидроксиимидазола **8** в KBr.*

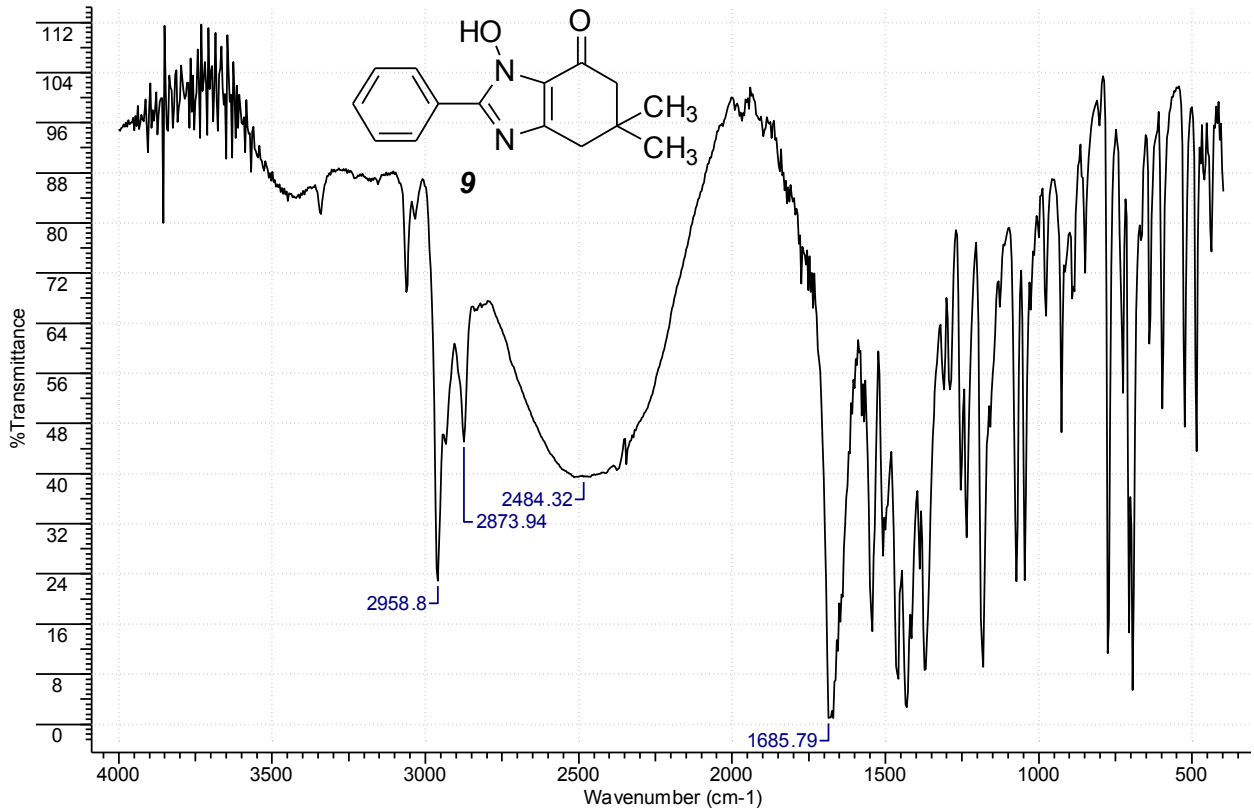


Рисунок 4. *ИК-спектр 1-гидроксиимидазола **9** в KBr.*

В пользу того, что в твёрдом состоянии ВМВС N-OH – O=C сохраняются, свидетельствует и относительное положение полос карбонильных групп исследуемых соединений.

В модельных структурах ***11*** и ***12***, в молекулах которых водородные связи невозможны, полоса валентных колебаний карбонильной группы наблюдаются для N-оксида ***11*** при 1667 см$^{-1}$ и для N-метоксиимидазола ***12*** при 1655 см$^{-1}$. В спектрах 1-гидроксиимидазолов эта полоса смещена в сторону больших частот: 1682 см$^{-1}$ для ***7***; 1686 см$^{-1}$ для ***9*** и 1721 см$^{-1}$ для ***8***, что свидетельствует об участии карбонильной группы в ВМВС. Наибольшее смещение в случае 5-этоксикарбонильного производного ***8*** связано с электронным эффектом донорной этоксигруппы.

Можно также отметить, что, судя по положению колебаний группы C=O (1651 см$^{-1}$) и по ширине полосы NH-колебаний, водородные связи в молекуле имидазола ***13*** отсутствуют.

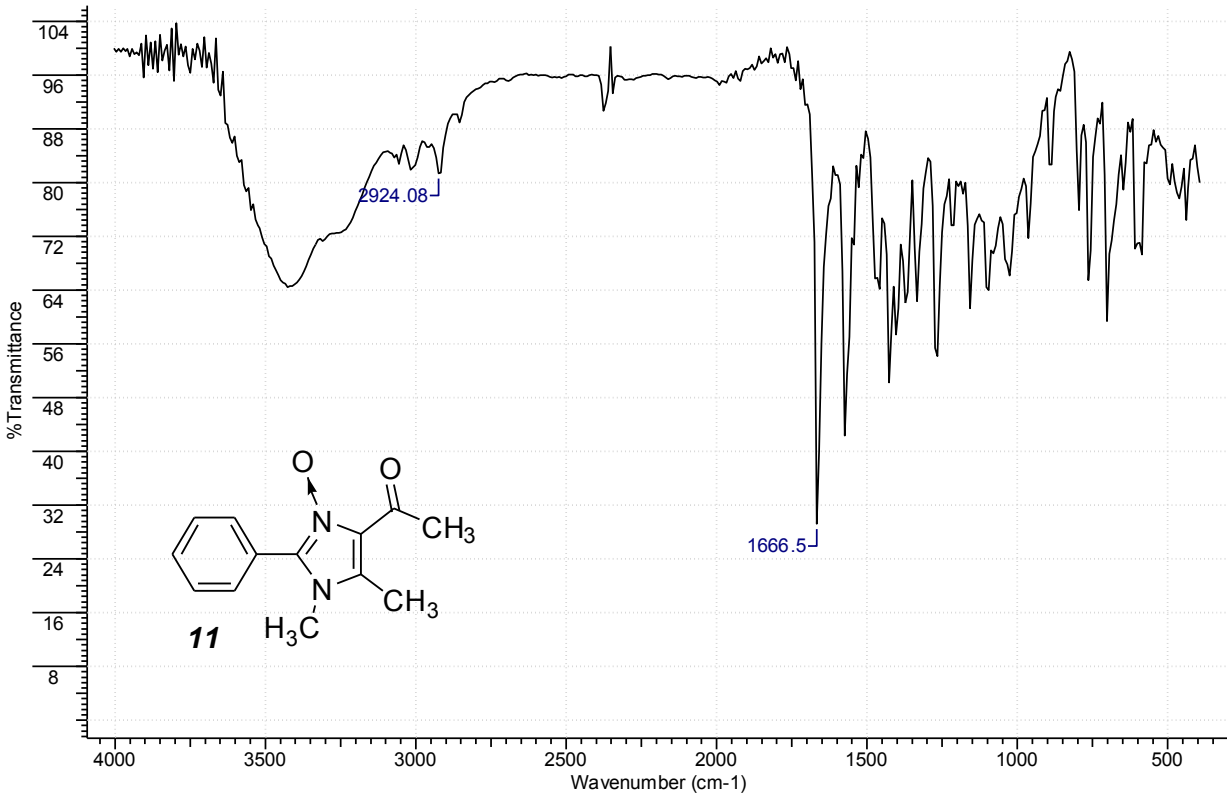


Рисунок 5. *ИК-спектр N-оксида имидазола **11** в KBr.*

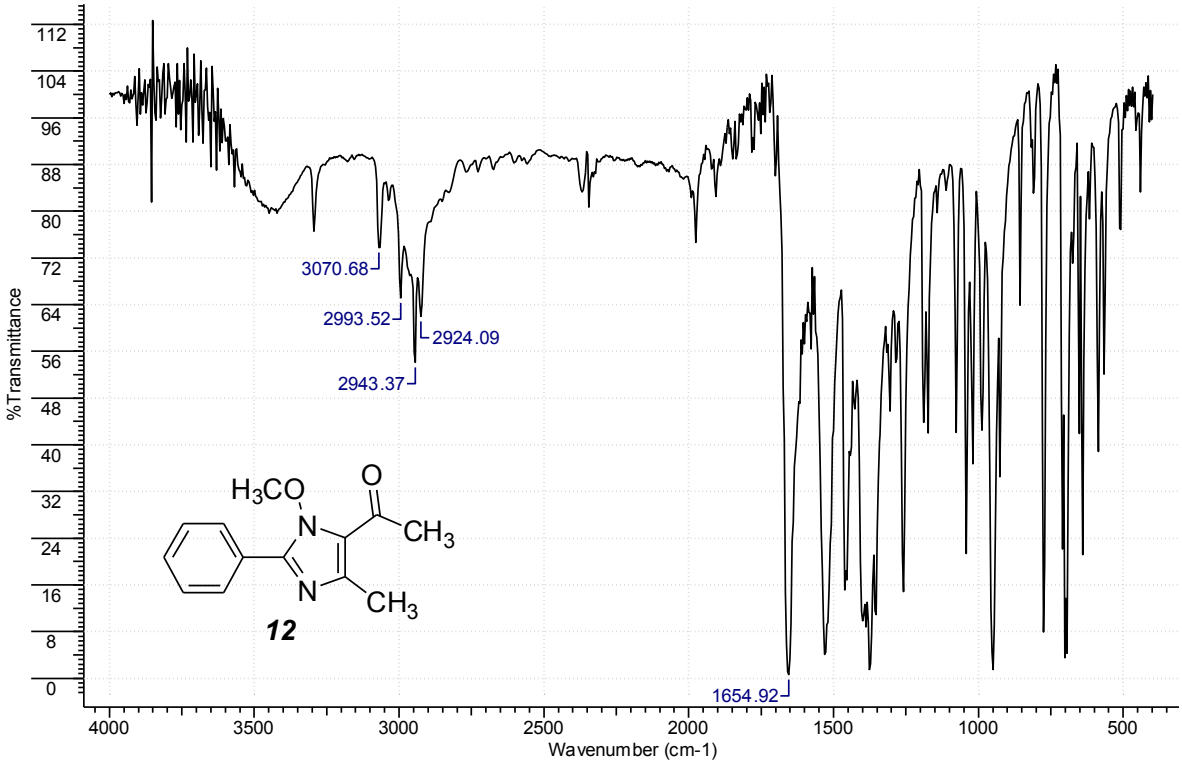


Рисунок 6. *ИК-спектр 1-метоксиимидазола **12** в KBr.*

Таким образом, 2-фенил-5-карбонилзамещённые 1-гидроксиимидазолы в апротонных растворителях и в твёрдом состоянии существуют в виде N-гидрокситаутомера, зафиксированного ВМВС между 1-гидроксигруппой и карбонильной группой в положении 5 гетероцикла.

2.2.3. Прототропная таутомерия 2-(3-хроменил)-1-гидроксиимидазолов в растворе.

В спектрах ^{1}H ЯМР 2-(3-хроменил)-1-гидроксиимидазолов ***14-17***, зарегистрированных в $CDCl_3$, сигнал протона H2’ находится либо при 10.62 м.д. (соединение ***17***), либо при 8.93 м.д. (соединение ***16***), либо проявляется в виде двух сигналов, один из которых находится в области 8.65 – 8.85 м.д., а второй – в области 10.66 – 10.79 м.д. (таблица 3, рисунок 7). Очевидно, что два сигнала для протона H2’ в ^{1}H ЯМР спектрах соединений ***14*** и ***15*** относятся к разным таутомерным формам. Слабопольные сигналы в области 11.2 – 13.2 м.д. относятся к протонам OH(NH) группы.

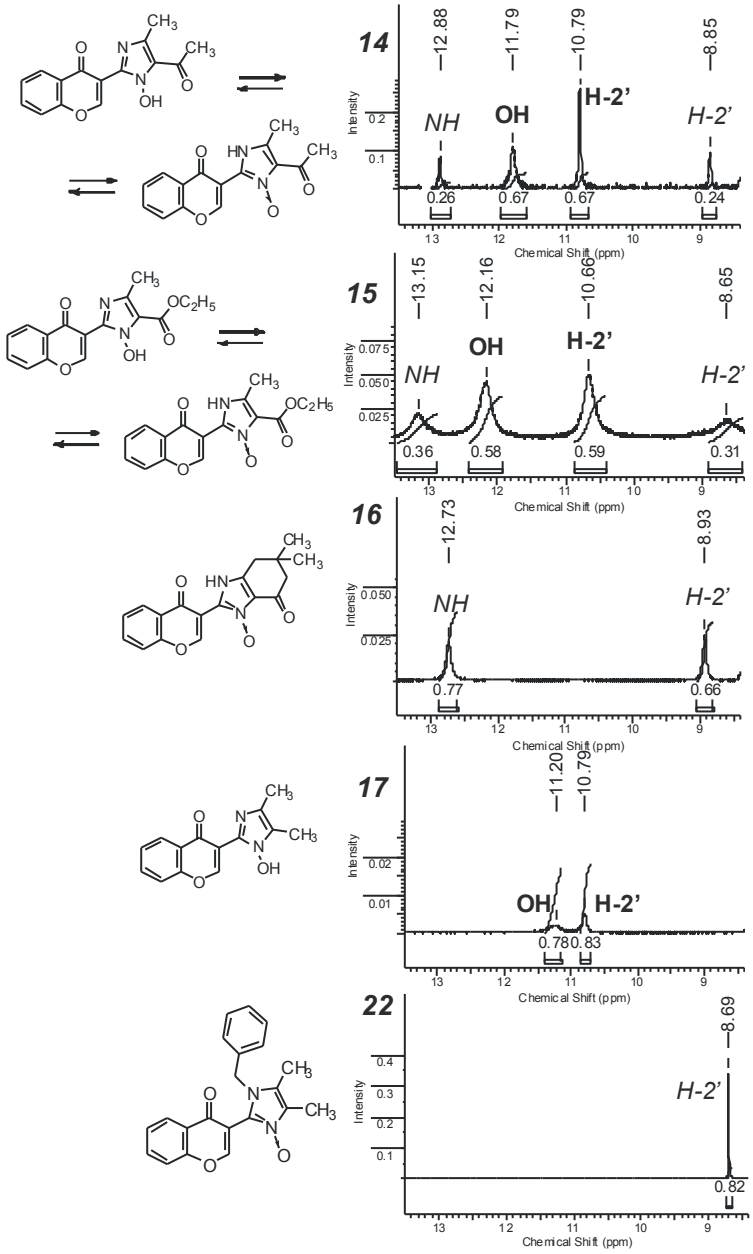


Рисунок 7. *Область 8.5 – 13.5 м.д. ^{1}H ЯМР спектров соединений **14-17**, **22** в $CDCl_3$.*

Сравнивая положения сигналов протона H2’ в спектрах 1-гидроксиимидазолов ***14-17*** и N-оксида имидазола ***22*** в $CDCl_3$, можно сделать вывод, что сигналы в областях 8.65 – 8.93 м.д. и 12.73 – 13.15 м.д. относятся к протонам H2’ и NHN-оксидной таутомерной формы, тогда как сигналы в областях 10.62 – 10.79 м.д. и 11.22 – 12.16 м.д. соответствуют протонам H2’ и OH N-гидрокситаутомера. Таким образом, 4,5-диметил-1-гидроксиимидазол ***17*** в $CDCl_3$ существует исключительно в N-гидроксиформе, тогда как 5-карбонилзмещённые производные имидазола (***14-16***) существуют либо в виде равновесной смеси таутомеров (***14*** и ***15***) с преобладанием N-гидроксиформы (≈2:1), либо в виде N-оксидного таутомера (соединение ***16***). Для

соединений ***15*** переход одного таутомера в другой при комнатной температуре осуществляется достаточно быстро, о чём свидетельствует уширенный сигнал протона H2’ в области 9.0 – 9.3 м.д. (точка коалесценции). Понижение температуры до 242 К позволяет наблюдать сигналы каждого из таутомеров ***15***. Следует отметить, что для соединения ***16*** интегральная интенсивность сигнала протона H2’ в $CDCl_3$ несколько занижена, однако, при регистрации спектра ^{1}H ЯМР при пониженной температуре, «новые» сигналы, которые можно было бы соотнести со второй таутомерной формой, не обнаруживаются.

Таблица 3. *Химические сдвиги (δ, м.д.) характерных протонов в различных растворителях.*

	$CDCl_3$		DMSO-D_6		CD_3CN	CD_3OD
	H2'	OH(NH)	H2'	OH(NH)	H2'	H2'
14	8.85 10.79	12.88 (NH) 11.79 (OH)	8.74	11.94 (NH)	Не растворим	Не растворим
15	8.65* 10.66*	13.15 (NH)* 12.16 (OH)*	8.73	11.92 (NH)	9.25 (уш.)	9.60 (уш.)
16	8.93	12.73 (NH)	8.76	11.60 (NH)	9.23 (уш.)	9.57 (уш.)
17	10.79	11.22 (OH)	10.62	11.89 (OH)	10.48	10.15
22	8.70	-	8.69	-	8.41	8.40

*Спектр зарегистрирован при 242 К.

В более полярных апротонных (DMSO-D_6 и CD_3CN) и протонных (CD_3OD) растворителях ситуация практически аналогичная. Так, в DMSO-D_6, судя по совпадению химических сдвигов сигнала протона H2’ для 5-карбонилсодержащих производных имидазола ***14-16*** и N-оксида имидазола ***22***, соединения ***14-16*** находятся в растворе в виде N-оксидного таутомера. Для 4,5-диметилзамещённого 1-гидроксиимидазола сигнал протона H2’ смещён в слабое поле почти на 2 м.д., что соответствует N-гидрокситаутомеру. В менее полярном CD_3CN сигнал протона H2’ соединения ***17*** находится при 10.48 м.д., что качественно совпадает с положением этого сигнала в $CDCl_3$ и DMSO-D_6 и свидетельствует о существовании ***17*** в N-гидрокси- таутомерной форме. Для соединений ***15*** и ***16*** сигналы протонов H2’

уширены и находятся в области 9.2 – 9.3 м.д. (промежуточной между положениями в соединениях ***17*** и ***22***, см. таблицу 3), что позволяет сделать вывод о существовании таутомерного равновесия.

В полярном протонном CD_3OD ситуация абсолютно аналогична наблюдаемой в CD_3CN. К сожалению, зарегистрировать спектры соединений ***15*** и ***16*** в CD_3CN и CD_3OD при пониженной температуре (равно как и спектры соединения ***14*** при комнатной температуре) не удалось вследствие их плохой растворимости в указанных растворителях.

Таким образом, 1-гидрокси-4,5-диметил-2-(3-хроменил)имидазол ***17*** в растворе существует в форме N-гидрокситаутомера вне зависимости от природы растворителя. В DMSO-D_6, являющимся акцептором водородной связи, 5-карбонилзамещённые имидазолы ***14-16*** существуют в виде N-оксидов. В $CDCl_3$, являющимся очень слабым донором водородной связи, соединение ***16*** с закреплённой карбонильной группой также находится в виде N-оксидного таутомера, что может быть связано с хорошими условиями сопряжения в енаминонном фрагменте, стабилизированном ВМВС между NH протоном и карбонильной группой хроменового фрагмента.

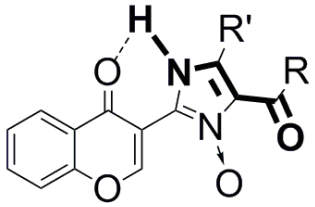


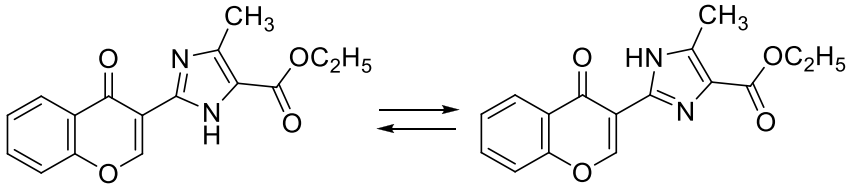
Рисунок 8. *Стабилизация N-оксидного таутомера (енаминонная структура).*

Ослабление степени сопряжения при возможности вращения карбонильной группы в положении 5 имидазола в $CDCl_3$ для соединений ***14*** и ***15***, а также увеличение протонодонорной способности растворителя (CD_3CN и CD_3OD), которая ослабляет ВМВС (соединения ***15*** и ***16***), приводит к существованию смеси таутомеров.

Таким образом, *для данного ряда соединений N-оксидная таутомерная форма преобладает в случае наличия стабилизированной плоской (енаминонной) структуры в отсутствии сильных протонодонорных свойств растворителя.*

Следует отметить, что высокая чувствительность протона H2’ хроменового цикла к влиянию окружения характерна не только для 1-гидроксиимидазолов ***14-17***, но и для имидазолов, не содержащих заместителей у атомов азота.

Так, в спектре ^{1}H ЯМР соединения ***23*** в $CDCl_3$, сигнал протона H2’ проявляется в виде двух синглетов при 9.19 м.д. и 9.09 м.д. (соотношение интенсивностей сигналов 1 : 1.2). Также удваиваются сигналы алифатических протонов – в частности, для метильной группы в положении 4(5) имидазольного кольца они проявляются в виде двух синглетов при 2.64 м.д. и 2.59 м.д. (соотношение интенсивностей сигналов 1 : 1.2). По-видимому, это связано с миграцией протона между атомами азота имидазольного цикла (Схема 14), а не с возможными конформерами, получающимися за счёт вращения вокруг связи между циклами. В последнем случае сигнал протонов метильной группы не был бы расщеплён.



23

Схема 14. *Прототропная таутомерия имидазола* ***23***.

2.2.4. Прототропные таутомеры 2-(3-хроменил)-1-гидроксиимидазолов в твёрдом состоянии.

Для кристаллов соединений ***16*** и ***17*** были получены данные рентгеноструктурного анализа. Структуры молекул показаны на Рис. 9 и 10; основные длины связей (Å) приведены в таблице 4.

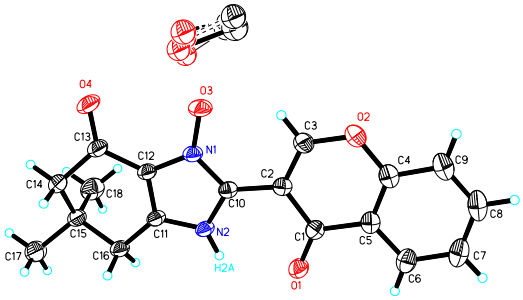


Рисунок 9. *Строение молекулы* ***16*** *по данным рентгеноструктурного анализа*.

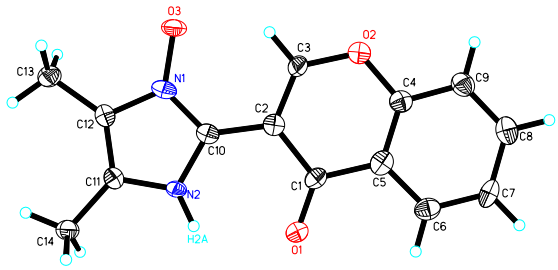


Рисунок 10. *Строение молекулы **17** по данным рентгеноструктурного анализа.*

Таблица 4. *Основные длины связей (Å) в молекулах **16** и **17**.*

	Соединение ***16***	Соединение ***17***
O1–C1	1.230(2)	1.238(4)
O2-C3	1.343(2)	1.362(4)
O2-C4	1.367(2)	1.382(4)
O3-N1	1.321(2)	1.349(4)
O4-C13	1.219(2)	-
N1-C10	1.339(2)	1.346(5)
N1-C12	1.393(2)	1.399(5)
N2-C11	1.354(2)	1.373(5)
N2-C10	1.364(2)	1.371(5)
C1-C2	1.463	1.469(5)
C1-C5	1.474(2)	1.467(5)
C2-C3	1.350(2)	1.366(5)
C2-C10	1.454(2)	1.446(5)
C4-C5	1.383(2)	1.388(5)
C4-C9	1.398(2)	1.398(2)
C5-C6	1.406(2)	1.405(5)
C6-C7	1.372(3)	1.373(5)
C7-C8	1.396(3)	1.414(6)
C8-C9	1.363(3)	1.379(6)
C11-C12	1.372(2)	1.363(5)
C11-C14	-	1.504(5)
C11-C16	1.479(2)	-
C12-C13	1.450(2)	1.482(5)
C13-C14	1.509(2)	-
C14-C15	1.537(3)	-
C15-C16	1.540(2)	-

В целом, молекула соединения ***16*** плоская, за исключением насыщенного фрагмента C13…C18. Фрагмент C13-C12-C11-C16 лежит в плоскости, тогда как атомы C14 и C15 выходят из плоскости планарного фрагмента на 0.243 и -0.466 Å,

соответственно. Метильные группы атомов C17 и C18 имеют, соответственно, экваториальное и аксиальное расположение. Некоторые различия в длинах связей наблюдаются в бензольном кольце C4…C9.

В кристалле молекулы связаны водородными связями (Рис. 11).

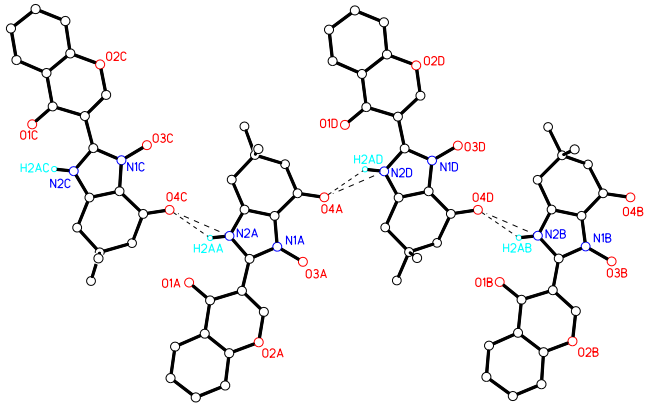


Рисунок 11. *Система водородных связей в кристалле соединения **16** по данным рентгеноструктурного анализа. Буквы A, B, C и D в обозначении атомов означают их принадлежности к различным молекулам.*

На проекции кристаллической упаковки (Рис. 12) видно, что сольватированные молекулы метанола расположены в полостях между основными молекулами вблизи атома O3. Гидроксильные группы молекул растворителя (O1S) направлены к атомам O3. Это означает, что молекулы растворителя участвуют в кристаллической упаковке посредством водородных связей. Расстояния между атомами кислорода неупорядоченного метанола и атомом O3 составляет 2.535-2.887 Å, что характерно для водородных связей O-H…O.

На Рис. 11 показана система водородных связей внутри кристалла. Молекулы объединяются в бесконечные цепочки при помощи водородных связей O4…H2A-N2. Расстояния O4…N2 (2.915(2) Å) и O4…H2A (2.21 Å) соответствуют водородной связи N-H…O, хотя угол у H2A атома водорода составляет 139°. Это означает, что положение атомов водорода не является оптимальным, и данная водородная связь должна быть достаточно слабой.

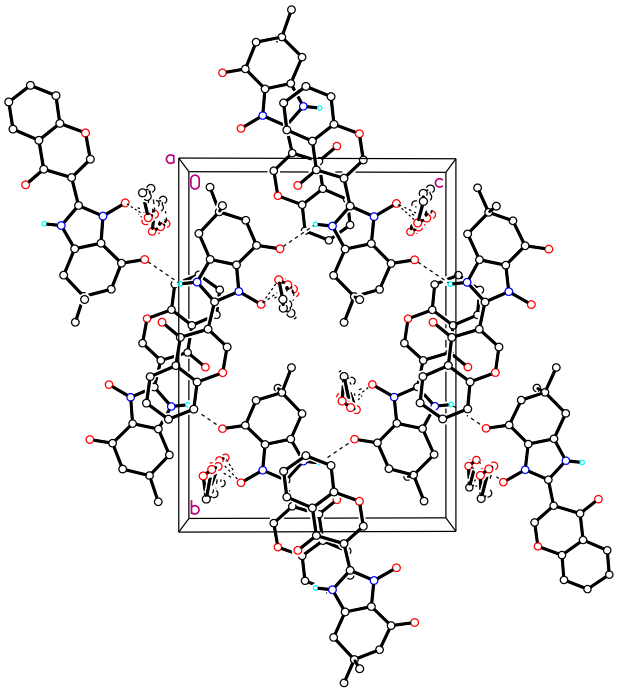


Рисунок 12. *Фрагмент кристаллической упаковки соединения **16** по данным рентгеноструктурного анализа.*

Молекулы соединения ***17*** упорядочены в бесконечные цепочки посредством водородных связей типа O3…H2-N2 (Рис. 13, 14). Эти связи имеют следующие геометрические параметры: O3…H2 2.312 Å; угол у атом H2 130°; угол у атома O3 134.1°. Подобные параметры соответствуют достаточно слабому взаимодействию между индивидуальными молекулами.

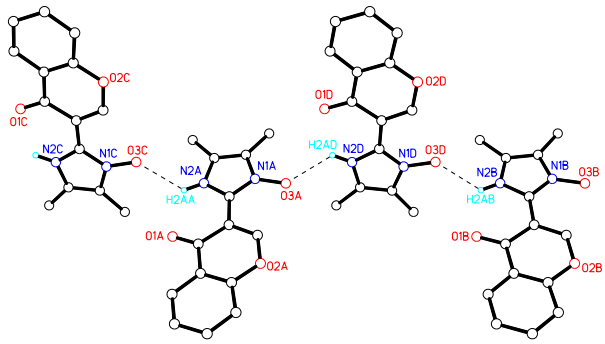


Рисунок 13. *Система водородных связей в кристалле соединения **17** по данным рентгеноструктурного анализа. Буквы A, B, C и D в обозначении атомов означают их принадлежности к различным молекулам.*

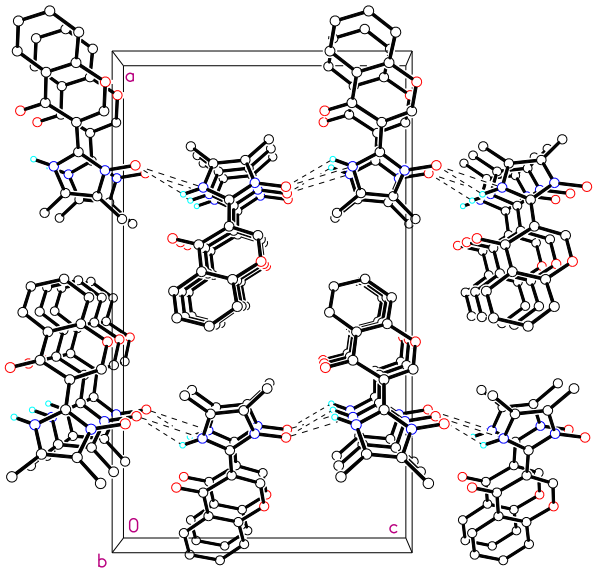


Рисунок 14. *Фрагмент кристаллической упаковки соединения **17** по данным рентгеноструктурного анализа.*

*Таким образом, из данных РСА следует, что и соединение **16**, и соединение **17** в кристаллическом состоянии существуют в виде N-оксидного таутомера. При этом интересны различия в топологии межмолекулярных водородных связей этих молекул.*

Так, в кристалле соединения ***17*** молекулы связаны между собой в цепочку посредством водородных связей между атомами кислорода N-оксидной группы и NH-фрагментом соседней молекулы (другими словами, обнаруживается упорядоченность по имидазольным фрагментам). Вследствие направленности водородных связей для N-гидрокситаутомера этого соединения образование цепочек такого типа невозможно.

Наличие объёмного аннелированного цикла в положениях 4 и 5 имидазольного фрагмента соединения ***16*** препятствует образованию подобной упорядоченной цепочечной структуры. И для соединения ***16*** NH-фрагмент связан межмолекулярной водородной связью с карбонилом в положении 5 имидазольного кольца соседней молекулы, а N-оксидный кислород выключен из построения водородной связи.

В обоих случаях карбонильная группа хроменового заместителя не участвует в построении цепочки.

Спектры ИК соединений ***14-17***, ***22***, ***23*** в KBr не противоречат результатам рентгеноструктурного анализа.

Слабые межмолекулярные водородные связи 5-карбонилзамещённых соединений ***15*** и ***16*** отображаются в спектрах ИК в виде широких полос средней интенсивности в области ≈2300-2700 см$^{-1}$(Рис. 15).

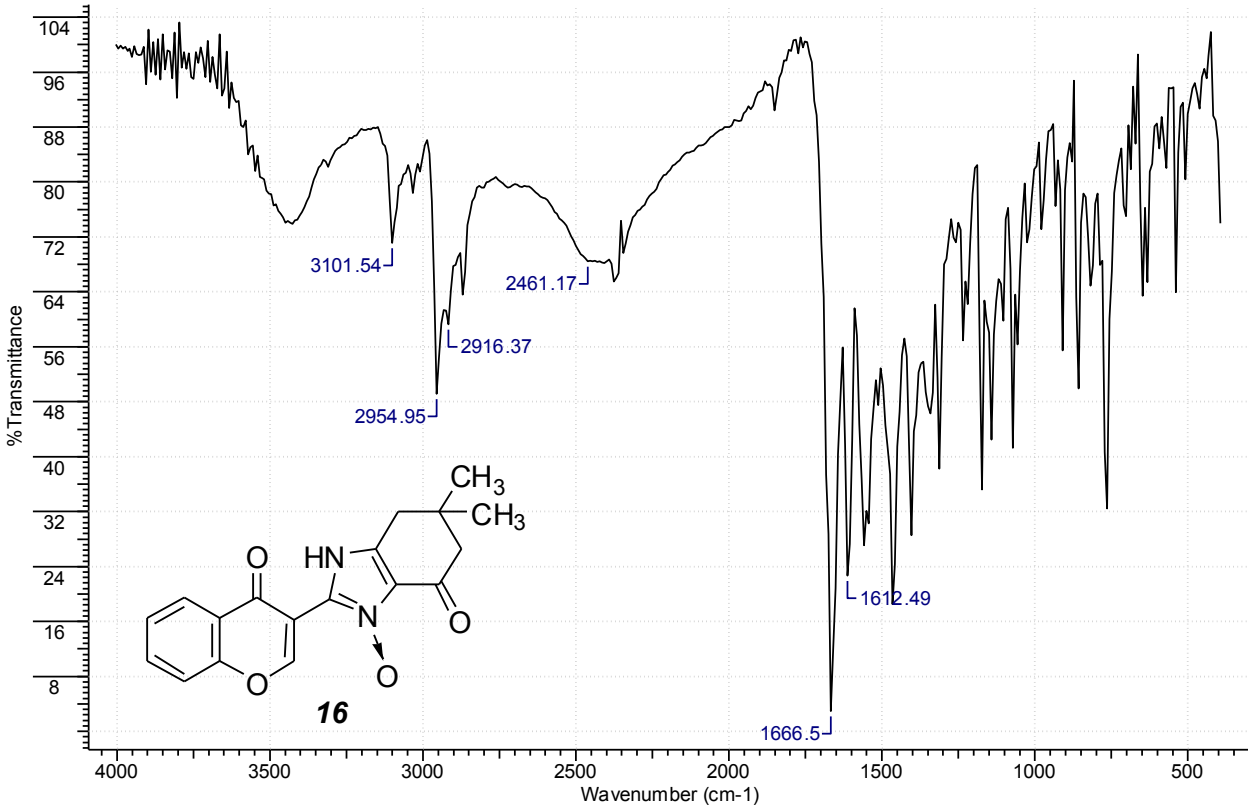


Рисунок 15. *ИК-спектр 1-гидроксиимидазола **16** в KBr.*

Интересно, что данная полоса отсутствует в спектре 5-ацетилзамещённого производного имидазола ***14*** (Рис. 16), в котором, однако, имеется интенсивная узкая полоса при 3271 см$^{-1}$. Аналогичная полоса (при 3341 см$^{-1}$) присутствует в спектре имидазола ***23*** (Рис. 17) и, видимо, соответствует колебаниям NH-фрагмента. На основании этого можно заключить, что соединение ***14*** в твёрдом состоянии существует в виде NH-таутомера (N-оксида). Свободное вращение ацетильной группы в положении 5, по-видимому, препятствует образованию межмолекулярных водородных связей.

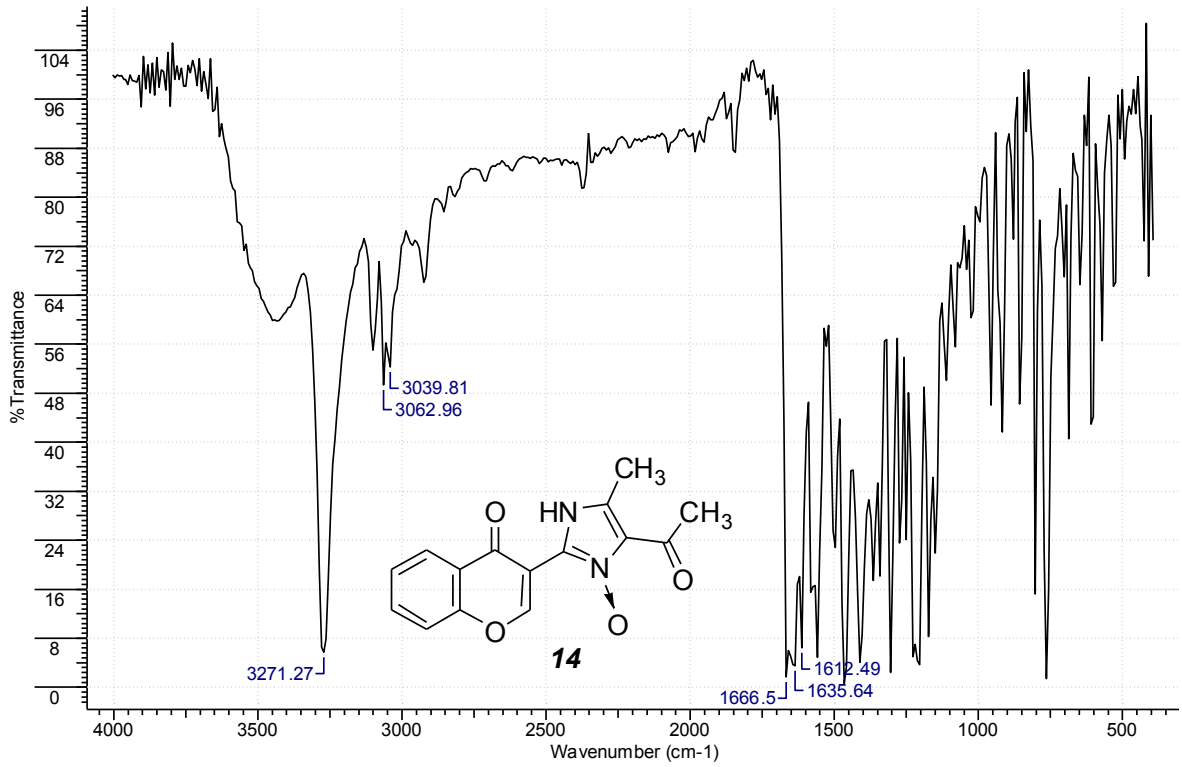


Рисунок 16. *ИК-спектр 1-гидроксиимидазола **14** в KBr.*

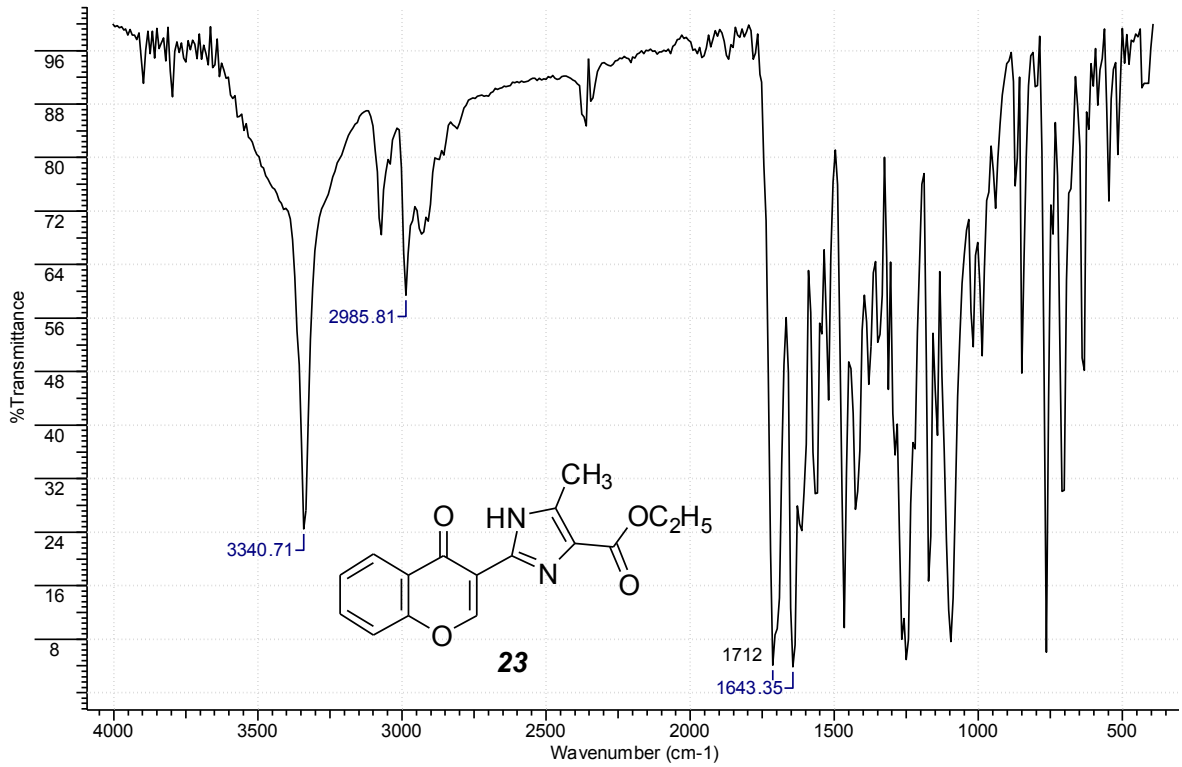


Рисунок 17. *ИК-спектр имидазола **23** в KBr.*

В ИК спектре соединения ***17*** (Рис. 18) наблюдается несколько уширенная достаточно интенсивная полоса с максимумом при 3248 $см^{-1}$, соответствующая колебаниям водородносвязанного фрагмента NH. Малоинтенсивная широкая полоса

в области 1900-2400 см$^{-1}$, по-видимому, соответствует слабой межмолекулярной водородной связи N-H…O, наличие которой доказано методом РСА.

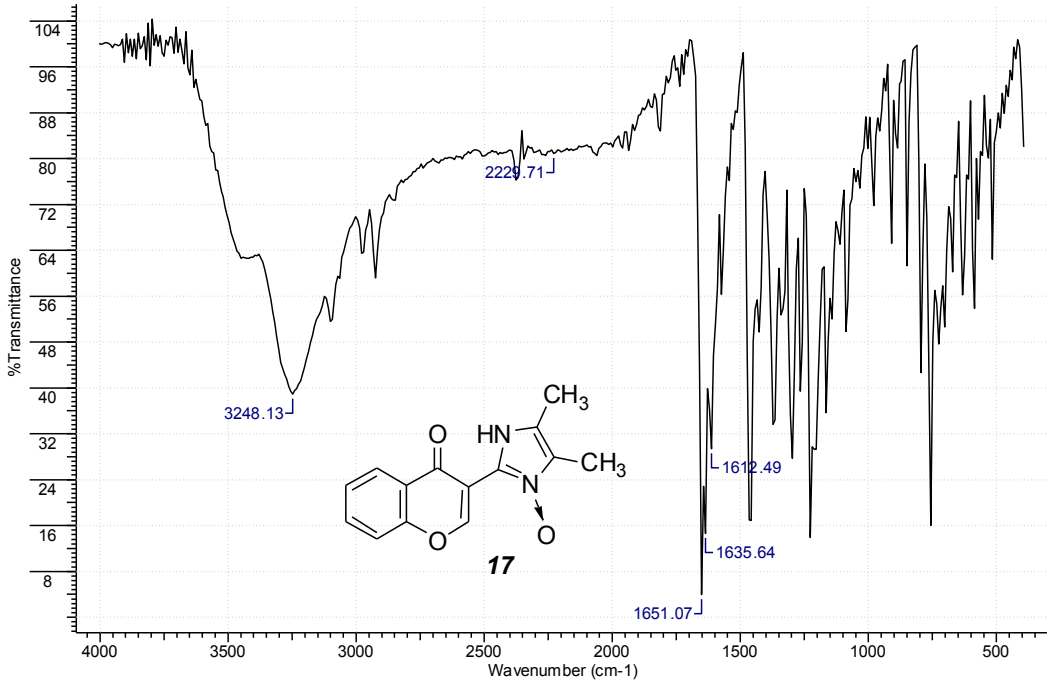


Рисунок 18. *ИК-спектр 1-гидроксиимидазола **17** в KBr.*

Совпадение положений полос валентных колебаний карбонильной группы соединения ***17*** и модельного N-оксида ***22*** (1651 см$^{-1}$) свидетельствует о невовлечённости данного фрагмента молекулы ***17*** в межмолекулярные взаимодействия.

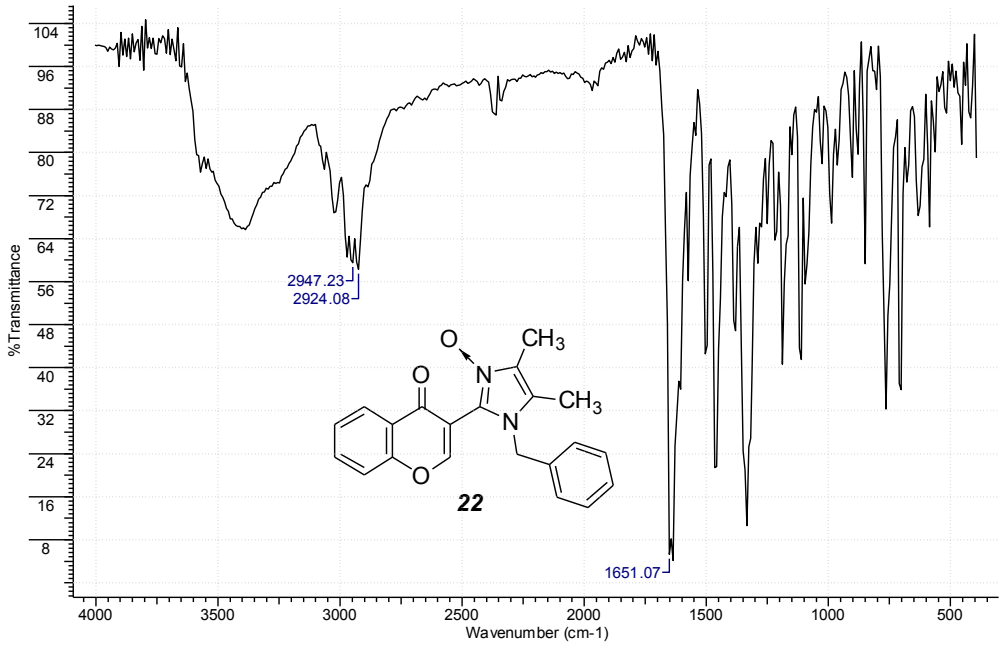


Рисунок 19. *ИК-спектр N-оксида имидазола **22** в KBr.*

Таким образом, данные ИК-спектроскопии также подтверждают существование 2-(3-хроменил)-1-гидроксиимидазолов в твёрдом состоянии в N-оксидной таутомерной форме.

2.2.5. Прототропная таутомерия 2-(2-гидроксифенил)замещённых 1-гидроксиимидазолов в растворах.

Нами были зарегистрированы спектры ^{1}H ЯМР соединений ***24-27***, ***29-32***, ***34-37*** в DMSO-D_6 и соединений ***24, 26, 29, 32, 34*** и ***36*** в $CDCl_3$, в котором остальные изучаемые2-(2-гидроксифенил)замещённые производные имидазола, к сожалению, практически не растворяются.

2.2.5.1. Растворы в хлороформе.

Рассмотрим спектры ряда 5-ацетилзамещённых 2-(2-гидроксифенил)имидазолов ***24, 29, 34***, зарегистрированные в $CDCl_3$ (таблица 5).

Таблица 5. *Спектры ^{1}H ЯМР в $CDCl_3$ (δ, м.д.)*

	34	***24***	***29***	***36***	***26***	***32***
N-OH	-	13.93	-	-		-
OH	12.46	12.40	12.60	12.55		12.50
H-3'	7.07 (dd)	7.03 (dd)	7.10 (dd)	7.07 (d)	7.06 (d)	7.16 (d)
H-4'	7.35 (t)	7.33 (t)	7.43 (t)	7.36 (t)	7.36 (t)	7.46 (t)
H-5'	6.95 (t)	6.94 (t)	6.94 (t)	6.95 (t)	6.96 (t)	6.96 (t)
H-6'	8.17 (dd)	8.32 (уш.s)	7.20 (dd)	8.20 (d)	8.27 (d)	7.20 (d)
OCH_3/NCH_3	4.00	-	3.62	4.14	-	3.66
$COCH_3$	2.59	2.57	2.81	-	-	-
4-CH_3	2.56	2.57	2.60	-	-	-
CH_2	-	-	-	2.75	2.75	2.77
CH_2	-	-	-	2.47	2.48	2.46
$2CH_3$	-	-	-	1.16	1.19	1.21

Гидроксигруппы соединения ***24*** проявляются в виде уширенных синглетов при 13.93 м.д. (N-OH; ширина сигнала на полувысоте $\nu_{½} \approx 15$ Гц) и при 12.40 м.д.

(HOC_6H_4; $\nu_{1/2} \approx 62$ Гц), а сигнал воды растворителя находится при 1.64 м.д. ($\nu_{1/2} \approx 67$ Гц). Уширение сигналов гидроксигрупп, по-видимому, связано с процессами межмолекулярного обмена (ММО). В спектре NOESY (EXSY) (Рис. 20) имеются кросс-пики, соответствующие обмену этих протонов с водой ([13.96, 1.66]; [12.43, 1.66]) и между собой ([13.96, 12.43]).

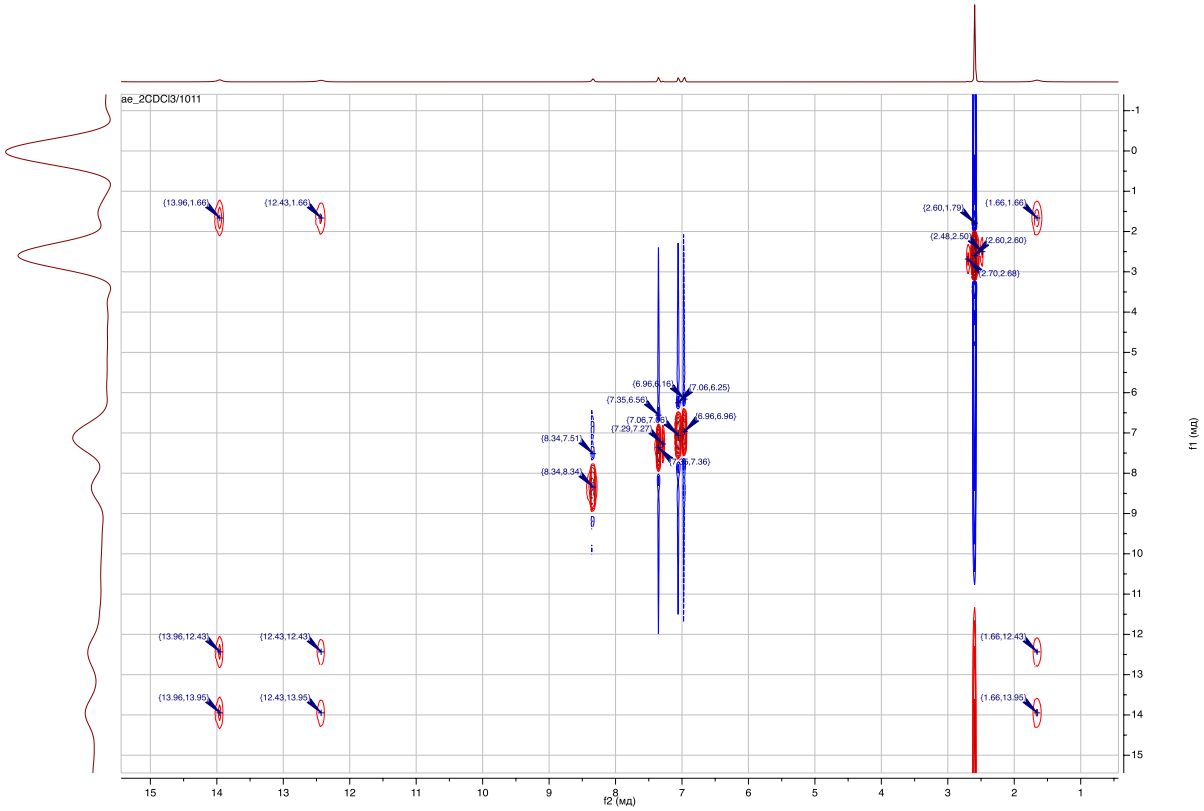


Рисунок 20. *Спектр 2D NOESY (EXSY) 1-гидроксиимидазола **24** в $CDCl_3$ (600 МГц).*

Гидроксигруппа фенильного заместителя в модельном 3-оксиде 1-метилимидазола ***29*** проявляется в виде достаточно узкого сигнала при 12.60 м.д. ($\nu_{1/2}$ = 15 Гц). Для модельного 1-метоксиимидазола ***34*** аналогичный сигнал гидроксигруппы сильно уширен и находится в области 12.45 м.д. ($\nu_{1/2} \approx 360$ Гц).

Здесь же следует отметить, что положение сигнала протонов CH_3CO для 1-гидроксиимидазола ***24*** (2.57 м.д.) ближе к сигналу метоксипроизводного ***34*** (2.59 м.д.), а не N-оксида ***29*** (2.81 м.д.). Интересно, что в спектре ^{1}H ЯМР 1-гидроксиимидазола ***24*** наблюдается наложение сигналов двух метильных групп (2.574 м.д. и 2.571 м.д.). При этом в спектре ^{13}C ЯМР присутствует 2 сигнала (28.12 м.д. и 16.83 м.д.), которые дают корреляционные пики в двумерном спектре HMQC

(Рис. 20), соответственно, [2.57, 28.12] для $COCH_3$ и [2.57, 16.83] для метильной группы в положении 4.

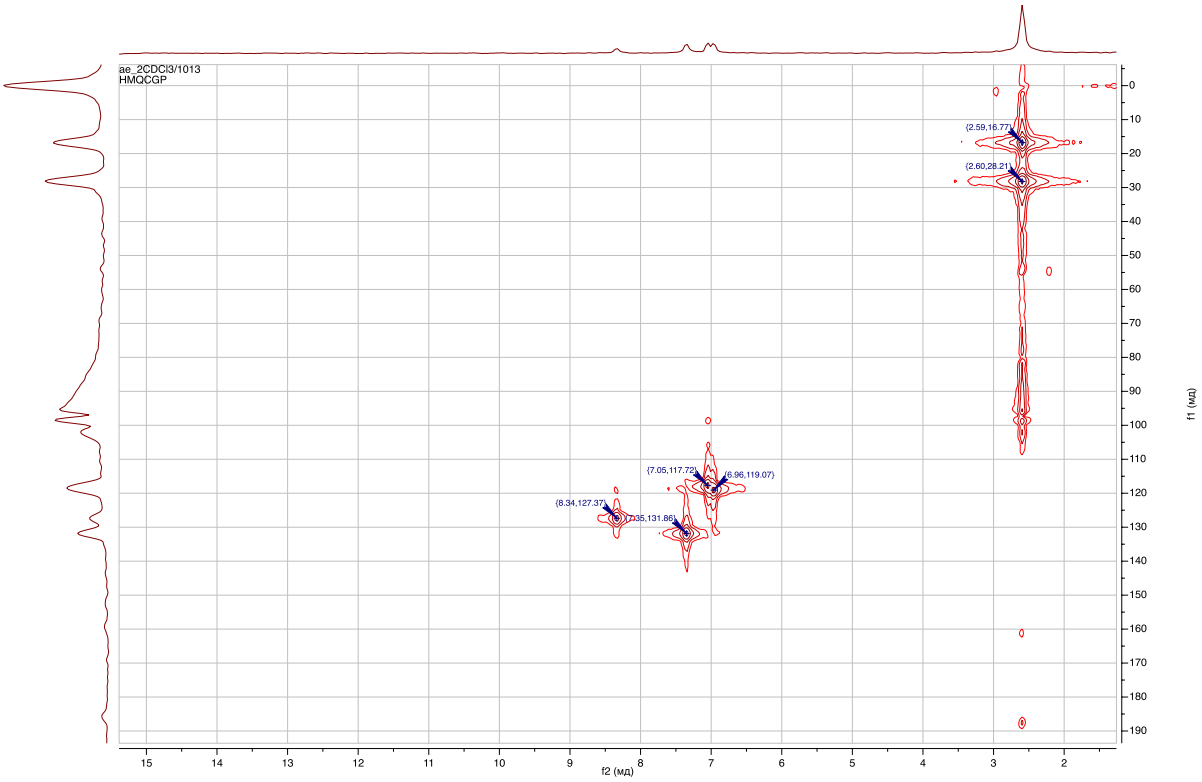


Рисунок 21. *Спектр 2D HMQC 1-гидроксиимидазола **24** в $CDCl_3$ (600 MHz).*

При сравнении ^{1}H ЯМР спектров модельных соединений (3-оксида 1-метилимидазола ***29*** и 1-метоксиимидазола ***34***) в числе прочего обращает на себя внимание различие в положении сигнала протона в положении 6 гидроксифенильного заместителя (далее – H6’). Для 3-оксида 1-метилимидазола ***29*** этот сигнал находится при 7.20 м.д., и, являясь частью спиновой системы ABC, проявляется в виде дублета дублетов с *орто*- и *мета*- константами спин-спинового взаимодействия (^3J = 7.9 Гц, ^4J = 1.7 Гц). В случае же 1-метоксиимидазола ***34*** сигнал смещён в область слабых полей и проявляется при 8.17 м.д., расщепляясь аналогичным образом в дублет дублетов (J_1 = 8.1 Гц, J_2 = 1.6 Гц).

Подобное смещение сигнала в слабопольную область может быть связано с ВМВС между 2-гидроксигруппой фенила и «пиридиновым» атомом азота имидазола, что способствует стабилизации плоской структуры молекулы (см. далее результаты РСА). В модельном N-оксиде ***29*** связь такого рода невозможна. А ВМВС между гидроксигруппой фенила и кислородом N-оксидной функции с образованием

семичленного цикла выводит фенильный заместитель из плоскости имидазольного кольца, что приводит к смещению H6’ в сильное поле. Аналогичным образом в соединениях ***39*** (гидроксиимидазол) и ***43*** (метоксиимидазол), в которых планарность нарушена из-за объёмного бензилоксизаместителя, сигналы протона H6’ находятся при 7.76 м.д. (***39***) и в области 7.27-7.47 м.д. (***43***).

Для исследуемого 2-(2-гидроксифенил)замещённого 1-гидроксиимидазола ***24*** сигнал протона H6’ при 293 К проявляется в виде уширенного сигнала при 8.32 м.д. ($\nu_{½}$ = 19 Гц).

Для выявления причин уширения сигнала зарегистрированы спектры ^{1}H ЯМР при различных температурах: 273 К, 263 К, 253 К, 243 К (таблица 6).

Таблица 6. *Спектры ^{1}H ЯМР соединения **24** в $CDCl_3$ при различных температурах (δ, м.д.)*

	293 K	273 K	263 K	253 K	243 K	Δδ
N-OH	13.93 (уш.)	13.98 (уш. s; $\nu_{½}$≈40Гц)	14.01 (s; $\nu_{½}$≈16Гц)	14.04 (s)	14.06 (s)	0.13
OH	12.41 (уш.)	12.54 (уш. s; $\nu_{½}$≈56Гц)	12.56 (уш. s; $\nu_{½}$≈28Гц)	12.64 (s)	12.70 (s)	0.30
H-3'	7.03 (d)	7.04 (d)	7.05 (d)	7.06 (d)	7.07 (d)	0.04
H-4'	7.33 (t)	7.35 (t)	7.36 (t)	7.37 (t)	7.38 (t)	0.05
H-5'	6.94 (t)	6.95 (уш. s)	6.97 (уш. t)	6.98 (t)	7.00 (t)	0.06
H-6'	8.32 (уш. s; $\nu_{½}$≈19Гц)	8.34 (уш. s; $\nu_{½}$≈30Гц)	8.36 (уш. s; $\nu_{½}$≈20Гц)	8.37 (d; *J* = 8.1Гц)	8.38 (d; *J* = 8.1Гц)	0.06
$COCH_3$	2.57 (s)	2.59 (s)	2.60 (s)	2.62 (s)	2.63 (s)	0.06
4-CH_3	2.57 (s)	2.56 (s)	2.59 (s)	2.61 (s)	2.62 (s)	0.05

Понижении температуры изменяет характер сигнала протона H6’ – при 253 К и ниже наблюдается дублет с константой спин-спинового взаимодействия 8.1 Гц.

При охлаждении могут замедляться процессы вращения около одинарных связей молекулы, что приводит к стабилизации наиболее энергетически выгодной структуры. Вероятно, это планарная N-гидрокситаутомерная форма, стабилизированная водородными связями.

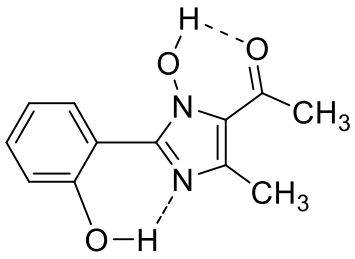


Рисунок 22. *Стабилизация N-гидрокситаутомера.*

В связи с возможностью межмолекулярного обмена между протонами гидроксигрупп и с молекулами воды было изучено влияние концентрации 1-гидроксиимидазола ***24*** на внутри- и межмолекулярные взаимодействия в растворе. Наличие такого обмена подтверждается наличием трёх внедиагональных софазных кросс-пиков в спектре NOESY ([13.96, 1.66], [12.43, 1.66], [13.96, 12.43]). Интенсивность кросс-пика, соответствующего взаимодействию N-OH – H_2O выше, чем C_6H_4-OH – H_2O, что свидетельствует о более интенсивной скорости межмолекулярного обмена в первом случае. По-видимому, это связано с более высокой кислотностью протона N-OH группы (для сравнения, pKa фенола 10,0; pKa 1-гидрокси-2,4,5-трифенилимидазола 8,39 [81] (в воде)).При разбавлении положения сигналов протонов остаются практически неизменными, но меняется форма сигналов протона H6’ и протонов гидроксигрупп (таблица 7). Как и при охлаждении, сигнал протона H6’ превращается в дублет с КССВ J = 8.0 Гц. Что касается гидроксигрупп, то их сигналы сужаются, причём для 1-гидроксигруппы – значительно. Так, в исходном растворе $\nu_{½}$ = 45 Гц для N-OH протона и $\nu_{½}$ = 60 Гц для протона 2’-OH. При разбавлении эта величина уменьшается до $\nu_{½}$ = 5 Гц для N-OH и $\nu_{½}$ = 18 Гц для 2'-OH. При этом изменяется и положение сигнала воды, который при разбавлении смещается от 1.66 м.д. в исходном растворе к 1.56 м.д. (что соответствует значению сигнала воды в дейтерохлороформе [149]), а его ширина на полувысоте уменьшается от 60 Гц до 3 Гц. Выше отмеченное свидетельствует об уменьшении скорости межмолекулярного протонного обмена между гидроксигруппами и молекулами воды с понижением концентрации.

Таблица 7. *Спектры ^{1}H ЯМР растворов соединения **24** в $CDCl_3$ с различной концентрацией.*

	Исходный раствор 0.067 моль/л	Разбавление 1 0.034 моль/л	Разбавление 2 0.017 моль/л	Разбавление 3 0.007 моль/л
N-OH	13.93 (уш.; $\nu_{½}$≈45Гц)	13.94 (уш. s; $\nu_{½}$≈19Гц)	13.95 (s)	13. 95 (s)
OH	12.41 (уш.; $\nu_{½}$≈60Гц)	12.40 (уш. s; $\nu_{½}$≈35Гц)	12.40 (уш. s; $\nu_{½}$≈20Гц)	12.40 (уш. s; $\nu_{½}$≈18Гц)
H-3'	7.03 (d)	7.03 (d)	7.04 (dd)	7.04 (dd)
H-4'	7.33 (t)	7.33 (t)	7.33 (t)	7.34 (t)
H-5'	6.94 (t)	6.95 (t)	6.95 (t)	6.95 (t)
H-6'	8.32 (уш. s; $\nu_{½}$≈20Гц)	8.34 (уш. d; *J*=7.9Гц)	8.35 (уш. d; *J*=8.0Гц)	8.35 (d; *J*=8.0Гц)
$COCH_3$	2.57 (s)	2.59 (s)	2.60 (s)	2.60 (s)
4-CH_3	2.57 (s)	2.59 (s)	2.59 (s)	2.60 (s)
Сигнал H_2O	1.66 $\nu_{½}$≈60Гц	1.56 $\nu_{½}$≈18Гц	1.56 $\nu_{½}$≈9Гц	1.56 $\nu_{½}$≈3Гц

Таким образом, в более разбавленном растворе снижается влияние соседних молекул – в том числе, воды, - на нарушение плоскостности молекулы. Как следствие, ацетильная группа не выводится из плоскости фенил-имидазол, что приводит к сужению сигналов протонов H6’ и N-OH группы, так как снимаются препятствия к образованию плоского шестичленного цикла.

Меньшее влияние разбавления на ширину сигнала протона 2’-гидроксигрупп по сравнению с протоном N-OH группы, возможно, свидетельствует о том, что ВМВС C_6H_4-OH – N более прочная, чем ВМВС N-OH – O=C.

Спектры ^{1}H ЯМР гидроксиимидазола ***26*** с закреплённой карбонильной группой в положении 5 имидазольного цикла и модельных структур ***32*** и ***36*** в $CDCl_3$соответствуют рассмотренным спектрам 1-гидроксиимидазола ***24***.

«Реперный» сигнал ароматического протона H6’ в $CDCl_3$ для соединения ***26*** проявляется при 8.27 м.д. в виде дублета с *орто*-константой спин-спинового взаимодействия 8.2 Гц. Тот же сигнал для модельного N-оксида ***32*** наблюдается при

7.20 м.д. как дублет дублетов (J_1 = 7.9 Гц, J_2 = 1.4 Гц). Протон H6' метоксипроизводного ***36*** зарегистрирован при 8.20 м.д. в виде дублета (J = 8.1 Гц). Наблюдаемое дезэкранирование протонов H6' для соединений ***26*** и***36***, по-видимому, связано с фиксацией бензимидазольного фрагмента в плоскости гидроксифенильной группы при образовании ВМВС.

2.2.5.2. Растворы в DMSO-D_6.

Растворимость 1-гидроксиимидазолов ***24-27*** и их модельных соединений в DMSO-D_6 позволила зарегистрировать спектры ЯМР для всего ряда исследуемых структур (таблица 8).

Таблица 8. *Спектры ^{1}H ЯМР в DMSO-D_6.*

	34	***24***	***29***	***35***	***25***	***30***
N-OH	-	13.79 (уш)	-	-		-
OH	12.16 (s)	13.59 (уш.)	12.62 (уш. s)	12.18 (s)	12.89 (уш.)	13.04 (уш. s)
H-3'	6.98-7.04 (m)	6.93 (d)	6.95-7.05 (m)	6.95-7.03 (m)	6.89-6.97 (m)	6.95-7.03 (m)
H-4'	7.39 (t)	7.41 (t)	7.42-7.52 (m)	7.38 (t)	7.35 (t)	7.42-7.53 (m)
H-5'	6.98-7.04 (m)	6.96 (t)	6.95-7.05(m)	6.95-7.03 (m)	6.89-6.97 (m)	6.95-7.03 (m)
H-6'	8.02 (d)	7.55 (уш.s)	7.42-7.52 (m)	8.03 (d)	8.00 (уш.s)	7.42-7.53 (m)
OCH_3/ NCH_3	3.98 (s)	-	3.65 (s)	4.03 (s)	-	3.64 (s)
$COCH_3$	2.54 (s)	2.66 (s)	2.74 (s)	-	-	-
4-CH_3	2.49 (s)	2.48 (s)	2.56 (s)	2.44 (s)	2.45 (s)	2.55 (s)
OCH_2CH_3	-	-	-	4.34 (q)	4.21 (q)	4.33 (q)
OCH_2CH_3	-	-	-	1.35 (t)	1.32 (t)	1.32 (t)

Таблица 8. *(Продолжение)*

	36	***26***	***32***	***37***	***27***	***31***
N-OH	-		-	-	12.54 (уш.)	-
OH	12.14 (s)	12.75 (уш.)	12.86 (уш.)	12.95 (уш. s)	14.66 (уш.)	13.78 (уш. s)
H-3'	6.96-7.05 (m)	6.90-7.00 (m)	6.96-7.04 (m)	6.90-6.97 (m)	6.80-6.90 (m)	6.90-7.00 (m)
H-4'	7.40 (t)	7.36 (t)	7.48 (t)	7.25 (t)	7.30 (t)	7.39 (t)
H-5'	6.96-7.05 (m)	6.90-7.00 (m)	6.96-7.04 (m)	6.90 –6.97 (m)	6.80 – 6.90 (m)	6.90 – 7.00 (m)
H-6'	8.04 (dd)	8.11 (уш. s)	7.56 (d)	8.00 (dd)	7.47 (уш. d)	7.45 (d)
OCH_3/ NCH_3	4.09 (s)	-	3.66 (s)	3.99 (s)	-	3.61 (s)
5-CH_3	-	-	-	2.26 (s)	2.21 (s)	2.27 (s)
4-CH_3	-	-	-	2.13 (s)	2.11 (s)	2.16 (s)
CH_2	2.74 (s)	2.74 (s)	2.89 (s)	-	-	-
CH_2	2.45 (s)	2.41 (s)	2.43 (s)	-	-	-
$2CH_3$	1.09 (s)	1.08 (s)	1.12 (s)	-	-	-

Для спектров N-метоксизамещённых ***34-37*** в DMSO-D_6 характерным является влияние электронного эффекта заместителя в положении 5 гетероцикла на положение сигналов протонов, при этом наблюдается их смещение в слабое поле при переходе от электронодонорной метильной группы к электроноакцепторным заместителям. Максимальные спектральные различия наблюдаются для соединений ***37*** и ***36***. Особо необходимо отметить эти различия для сигналов протонов фенильного фрагмента (H4') и гидроксигруппы, а также положение в слабом поле сигнала протона H6' для всех соединений этого ряда. При этом в спектрах ^{1}H ЯМР модельных оксидов N-метилимидазола ***29-32***, в молекулах которых нарушена планарность имидазольного и бензольного колец, фенильные протоны дают

сигналы в достаточно узкой области и располагаются в соответствии с эффектом 2-гидроксигруппы. Следовательно, в соединениях ***34-37*** в растворах в DMSO-D_6 также имеет место существование ВМВС между протоном гидроксигруппы и «пиридиновым» атомом азота имидазола, что обеспечивает плоское строение их молекул.

Результатом такого строения является дезэкранирование протона H6’ за счёт анизотропного и –M-эффектов гетероцикла и чувствительность сигнала протона H4’ к действию переменного заместителя в имидазольном кольце. Также отметим разницу в положении сигнала протона OH-группы для соединения ***37*** (12.95 м.д.) и 5-карбонил-N-метокси производных ***34-36*** (12.14 – 12.18 м.д.). Подобное смещение этого сигнала свидетельствует, по-видимому, об увеличении прочности ВМВС в соединении ***37***. Прочность этой ВМВС зависит, очевидно, от основности N(3) атома, которая в ряду N-метоксизамещённых является максимальной в соединении ***37*** вследствие электронодонорного эффекта 5-метильной группы. Следует также отметить, что сигнал протона OH-группы несколько уширен ($\nu_{½}$ = 9 Гц), что связано с межмолекулярным обменом с водой. Существование данного вида взаимодействий подтверждается наличием внедиагонального софазного кросс-пика в спектре NOESY (EXSY) (Рис.23).

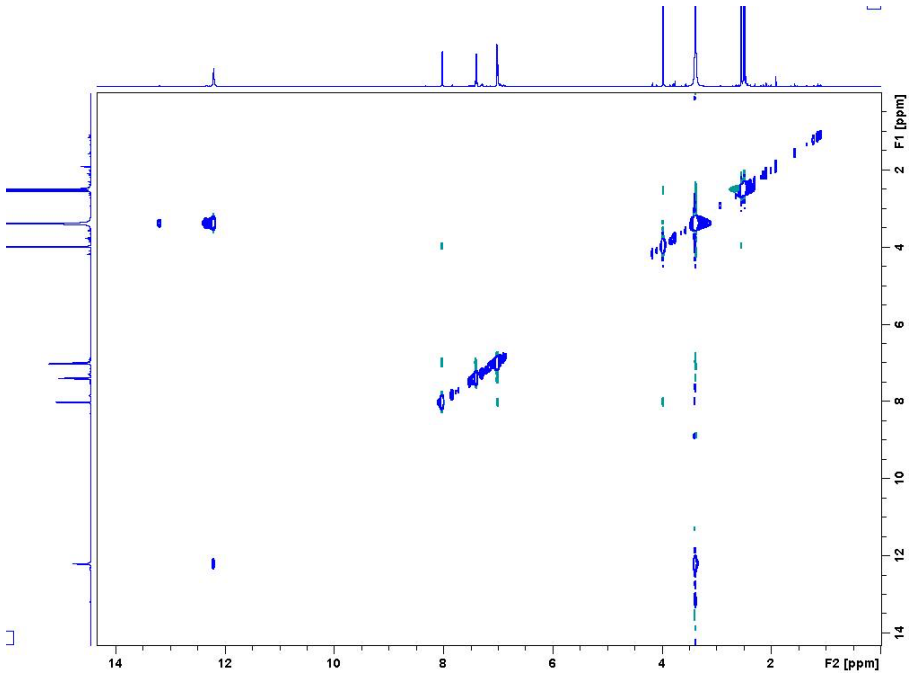


Рисунок 23. *Спектр 2D NOESY (EXSY) 1-метоксиимидазола* ***34*** *в DMSO-D_6 (600 МГц).*

В спектрах оксидов N-метилимидазола ***29-32***, в которых нарушено планарное расположение бензольного и имидазольного фрагментов, при сходстве положений сигналов протонов, связанных с атомами углерода, и отсутствии дезэкранирования протона H6’ обращает на себя внимание слабопольное положение сигнала протона HO-группы, особенно для соединения ***31*** (13.78 м.д.), которое не может быть объяснено спецификой взаимодействия с биполярным растворителем. На наш взгляд, представляется вероятным существование в молекулах оксидов N-метилимидазола ***29-32*** структур, в которых ВМВС между протоном гидроксигруппы и оксидным кислородом приводит к образованию неплоского семичленного цикла. Максимальное смещение в слабое поле сигнала OH в соединении ***31*** может быть связано с наибольшим электронодонорным эффектом оксидного кислорода. При этом сигнал протона OH-группы также несколько уширен ($\nu_{½}$ = 8 Гц), а в спектре NOESY (EXSY) (Рис. 24) присутствует внедиагональный софазный кросс-пик, соответствующий межмолекулярному обмену этого протона с водой.

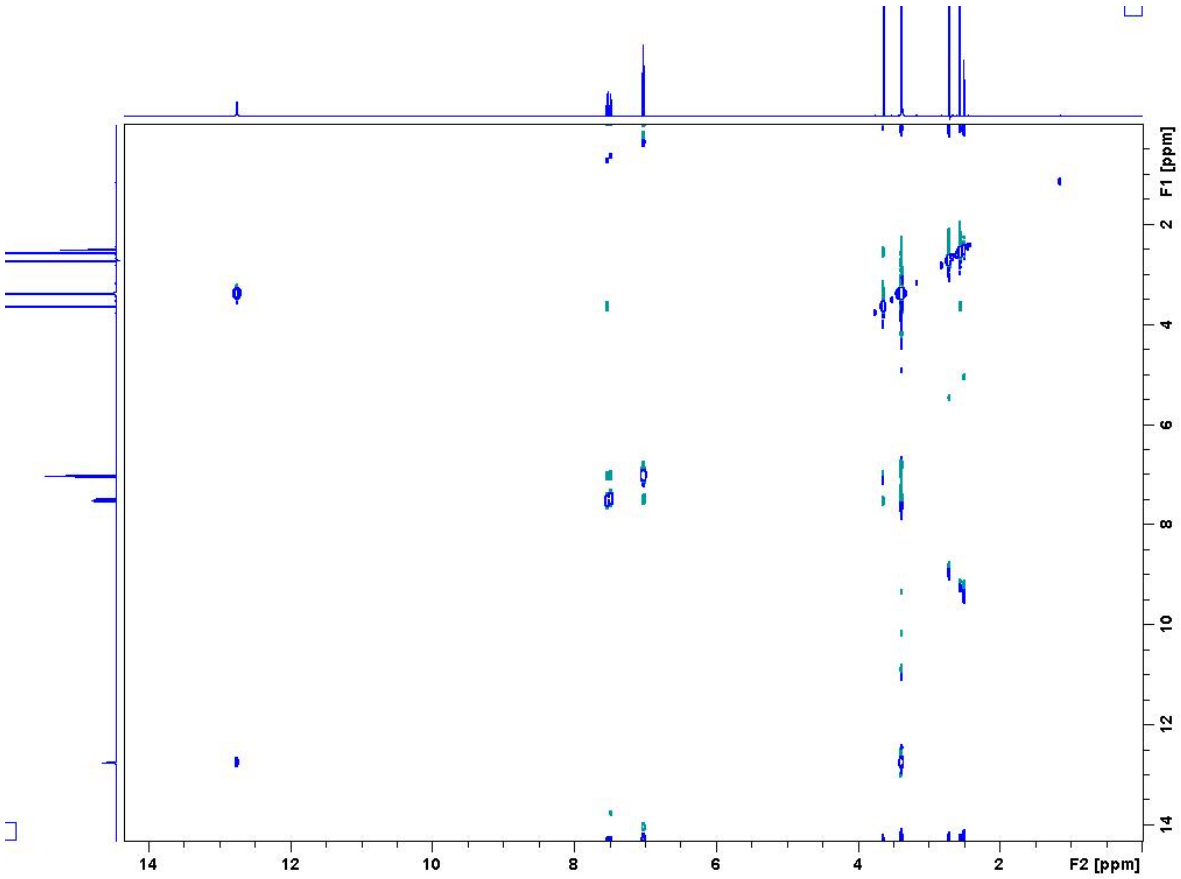


Рисунок 24. *Спектр 2D NOESY (EXSY) N-оксида имидазола* ***29*** *в DMSO-D_6 (600 МГц).*

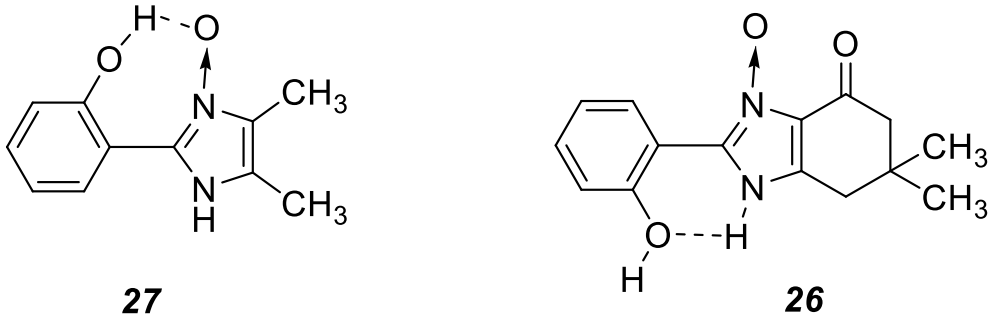
Наибольший интерес представляют спектры ^{1}H ЯМР 1-гидроксиимидазолов ***24-27***, которые могут существовать в N-гидрокси- и N-оксидной таутомерных формах. На основании данных спектров ^{1}H ЯМР в DMSO-D_6 эти соединения делятся на две группы. В первой группе для соединений ***25*** и ***26*** зарегистрированы слабопольные сигналы протона H6': уширенный ($\nu_{½} \approx 30$ Гц) сигнал при 8.00 м.д. для соединения ***25*** и уширенный ($\nu_{½} \approx 20$ Гц) сигнал при 8.11 м.д. для 1-гидроксиимидазола ***26***. Ко второй группе относятся соединения **24** и **27**, в спектрах которых сигнал H6' находится в более сильном поле: 7.55 м.д. для ***24*** и 7.47 м.д. для ***27***.

Слабопольное смещение сигналов протонов H6' для соединений ***25*** и ***26***, по-видимому, свидетельствует о близком к планарному расположении 2-гидроксифенильного и имидазольного фрагментов. При этом, например, в слабопольной области спектра (12.00 – 15.00 м.д.) соединения ***26*** наблюдается только один сигнал при 12.75 м.д. ($\nu_{½} \approx 95$ Гц), по интегральной интенсивности соответствующий двум протонам. Этот сигнал смещён в слабое поле по сравнению с сигналом протона HO-группы в спектре модельного N-метоксизамещённого ***36*** (12.14 м.д.), который образует ВМВС с «пиридиновым» азотом. Такой результат может быть интерпретирован как свидетельство принципиального различия в образовании ВМВС при планарном строении соединений ***26*** и ***36***. Для соединения ***36***, как отмечалось в ряду N-метоксизамещённых, в ВМВС участвуют протон гидроксигруппы и «пиридиновый» азот имидазола, но в случае соединения ***26*** при таком формировании ВМВС невозможно объяснить смещение сигнала «кислого» протона в слабое поле. Поэтому для соединения ***26*** можно допустить образование оксида NH-имидазола, собственный протон которого имеет достаточно высокую кислотность под действием «пиридинового» азота и циклического карбонильного заместителя. В этом случае возможно образование ВМВС («закрытая» форма оксида), в которой участвуют этот протон и атом кислорода 2'-гидроксигруппы.

В спектре соединения ***27***, в молекуле которого нарушена планарность фенильного и имидазольного фрагментов, зафиксированы сигналы OH-протонов при 12.54 и 14.66 м.д. Второй сигнал смещён в слабое поле относительно сигнала

протона гидроксигруппы в спектре модельного N-оксида ***31***, который вследствие нарушения планарности может взаимодействовать с оксидным атомом кислорода, образуя ВМВС.

Для молекулы ***27*** это возможно в случае гидрокси-оксидной таутомерии, и в оксиде («открытая» форма) сигнал при 12.54 м.д. может быть отнесён к NH протону, который в спектре 2-(2-гидроксифенил)-4,5-диметилимидазола ***47*** зарегистрирован при 12.50 м.д. (при этом протон 2-гидроксигруппы даёт сигнал при 12.88 м.д.). В ряду гидроксиимидазолов при замене метильной группы в положении 5 на ацетильную группу и сохранении некопланарности фенильного и имидазольного фрагментов (о чём свидетельствует положение сигнала H6’ при 7.47 м.д. для ***27*** и при 7.55 м.д. для ***24***) происходит сближение сигналов протонов при гетероатомах (соединение ***27*** 12.54 и 14.66 м.д., соединение ***24*** 13.59 и 13.79 м.д.). Такая закономерность является результатом различного электронного влияния метильной и ацетильной групп на оксидный атом O и «пиррольный» атом N«открытой» формы NH-имидазола. Для плоских «закрытых» форм оксидов (соединения ***25*** и ***26***) отмечаем близкое расположение сигналов «подвижных» протонов в спектрах, зарегистрированных в ДМСО, при 12.89 и 12.75 м.д., соответственно.



27 ***26***

Рисунок 25. *«Открытая» (для соединения **27**) и «закрытая» (для соединения **26**) формы N-оксидных таутомеров.*

2.2.3.1.3. Растворы в смеси растворителей.

Для 5-ацетилзамещённого 1-гидроксиимидазола ***24*** были также зарегистрированы спектры ЯМР в смеси растворителей $CDCl_3$-DMSO-D_6 (1:1) при 293 К, 273 К и 253 К (таблица 9).

Таблица 9. *Спектры ^{1}H ЯМР соединения **24** в смеси $CDCl_3$ – DMSO-D_6 (1:1) при различных температурах.*

	293 K	273 K	253 K
N-OH	13.67 (уш. s)	13.68 (s)	13.68 (s)
OH	13.55 (уш. s)	13.56 (s)	13.56 (s)
H-3'	6.84 – 6.89 (m)	6.82 – 6.89 (m)	6.82 – 6.89 (m)
H-4'	7.32 (t)	7.32 (t)	7.32 (t)
H-5'	6.84 – 6.89 (m)	6.82 – 6.89 (m)	6.82 – 6.89 (m)
H-6'	7.45 (уш.s; $\nu_{½}$≈70Гц)	7.40 (d; *J*=7.8Гц)	7.40 (d; *J*=7.8Гц)
$COCH_3$	2.65 (s)	2.63 (s)	2.63 (s)
4-CH_3	2.46 (s)	2.45 (s)	2.45 (s)
Сигнал H_2O	3.33 ($\nu_{½}$≈35Гц)	3.62 ($\nu_{½}$≈13Гц)	3.62 ($\nu_{½}$≈7Гц)

Во-первых, следует отметить, что в этой системе сигнал «реперного» протона H6’ при комнатной температуре сильно уширен ($\nu_{½}$ ≈ 70 Гц) и проявляется при 7.45 м.д. При охлаждении он становится дублетом с КССВ 7.8 Гц. По-видимому, уширение этого сигнала связано с вращением фрагментов молекулы относительно связи фенил-имидазол, скорость которого замедляется при охлаждении.

Во-вторых, необходимо обратить внимание на положение и форму сигналов воды и протонов гидроксигрупп. При 293 К вода проявляется в виде уширенного ($\nu_{½}$ ≈ 35 Гц) синглета при 3.33 м.д., который при охлаждении становится узким ($\nu_{½}^{273}$ ≈ 13 Гц, $\nu_{½}^{253}$≈ 7 Гц) и смещается к 3.62 м.д. Протоны, связанные с гетероатомами, проявляются при комнатной температуре широкими сигналами при 13.67 м.д. и 13.55 м.д. При охлаждении они сужаются, но их положение остаётся неизменным. На основании изменения ширины сигнала воды и его положения при охлаждении можно заключить, что при охлаждении межмолекулярный обмен воды с протонами гидроксигрупп замедляется.

Отсутствие смещения сигнала H6’ в слабое поле (7.45 м.д.) и неэквивалентность сигналов протонов, связанных с гетероатомами, свидетельствуют в пользу «открытой» формы N-оксида NH-имидазола (Рис. 24).

2.2.5.4. Анализ спектров ^{13}C ЯМР.

Предварительный вывод, сделанный на основании анализа спектров ^{1}H ЯМР, подтверждается данными спектров ^{13}C ЯМР (таблица 10).

Таблица 10. *Спектры ^{13}C ЯМР производных 5-ацетилзамещённого имидазола.*

	в $CDCl_3$			в $CDCl_3$ – DMSO-D_6 (1:1)	в DMSO-D_6		
	34	***24***	***29***	***24***	***34***	***24***	***29***
C-2	141.7	139.4	137.5	135.7	141.3	136.0	136.9
C-4	141.6	142.2	134.3	134.3	141.2	134.7	135.7
C-5	123.6	120.6	127.3	127.2	124.0	127.2	126.5
$\underline{C}OCH_3$	186.9	192.0	190.9	190.0	187.2	190.0	190.3
$CO\underline{C}H_3$	30.0	28.1	31.0	30.9	30.3	30.6	31.0
4-CH_3	16.7	16.8	10.6	12.7	16.8	12.7	10.7
NCH_3/ OCH_3	66.5	--	32.9	--	67.4	--	33.5
C-1'	110.7	110.8	111.2	112.7	111.6	112.5	112.0
C-2'	158.8	158.4	159.8	158.7	158.1	158.7	159.5
C-3'	118.0	117.6	121.3	118.9	117.7	119.2	120.7
C-4'	132.0	131.9	132.8	132.8	132.4	132.9	133.0
C-5'	119.4	119.2	119.0	120.7	119.9	120.0	119.3
C-6'	125.9	127.4	129.0	128.6	127.2	128.7	130.6

Наибольшей чувствительностью к определённой таутомерной форме 1-гидроксиимидазола обладают С-атомы имидазольного цикла. Изменения в природе его гетероатомов отражаются и в химических сдвигах С-атомов заместителей в положениях 4 и 5 гетероцикла.

В спектре ^{13}C ЯМР N-метоксиимидазола ***34*** сигналы ядер ^{13}C, относящиеся к имидазольному кольцу, наблюдаются при 141.7 м.д. (C-2), 141.6 м.д. (C-4) и 123.6 м.д. (C-5) в $CDCl_3$и при 141.3 м.д. (C-2), 141.2 м.д. (C-4) и 124.0 м.д. (C-5) в DMSO-D_6. Положения сигналов ядер ^{13}C имидазольного цикла N-оксида ***29*** отличаются: 137.5 м.д. (C-2), 134.3 м.д. (C-4) и 127.3 м.д. (C-5) в $CDCl_3$и 136.9 м.д. (C-2), 142.2 м.д. (C-4) и 126.5 м.д. (C-5) в DMSO-D_6, соответственно. Таким образом, смена растворителя практически не влияет на положение сигналов ядер ^{13}C гетероцикла для модельных структур.

В спектре ^{13}C ЯМР N-гидроксиимидазола ***24*** в $CDCl_3$ аналогичные сигналы наблюдаются при 139.4 м.д. (C-2), 142.2 м.д. (C-4) и 120.6 м.д. (C-5), что по значениям ближе к сигналам в спектре N-метоксипроизводного ***34*** и свидетельствует, по-видимому, о существовании соединения ***24*** в форме N-гидрокситаутомера.

Напротив, в спектре, зарегистрированном в DMSO-D_6, значения химических сдвигов сигналов ядер ^{13}C имидазола (135.7 м.д. (C-2), 134.7 м.д. (C-4), 127.2 м.д. (C-5)) ближе к значениям химических сдвигов аналогичных сигналов в спектре ^{13}C ЯМР "модельного" N-оксида ***29***. Это свидетельствует о существовании соединения ***24*** в данном растворителе в N-оксидной таутомерной форме.

Сигналы с практически не отличающимися по значению химическими сдвигами наблюдаются в спектре ^{13}C ЯМР соединения ***24*** в смеси растворителей ($CDCl_3$ – DMSO-D_6 1:1). Таким образом, в данных условиях соединение ***24*** также существует в виде N-оксида.

Эта же закономерность наблюдается и для сигналов ядер ^{13}C, соответствующих заместителям в положениях 4 и 5 имидазольного цикла, что особенно явно видно для метильной группы в положении 4, непосредственно связанной с гетероциклом. В спектрах ^{13}C ЯМР N-гидроксиимидазола ***24*** сигнал ядер ^{13}C этой группы (16.8 м.д.) соответствует сигналу в спектре N-метоксиимидазола ***34*** (16.7 м.д.), а не N-оксида имидазола ***29*** (10.6 м.д.). В спектрах же, зарегистрированных в DMSO-D_6, химический сдвиг ядра ^{13}C группы 4-CH_3 соединения ***24*** (12.7) ближе по значению к сигналу аналогичной группы в спектре N-оксида имидазола ***29*** (10.7 м.д.) и отличается от химического сдвига ядер ^{13}C 4-CH_3 группы N-метоксиимидазола ***34*** (16.8 м.д.).

*Таким образом, в растворах в $CDCl_3$ 1-гидроксиимидазолы **24** и **26** существуют в виде N-гидрокситаутомеров, стабилизированных водородными связями, при этом наличие воды оказывает влияние на водородную связь, но не переводит 1-гидроксиимидазолы в другую таутомерную форму.*

*В растворах полярного апротонного DMSO-D_6, являющегося сильным акцептором водородной связи, 1-гидроксиимидазолы **24-27** существуют в виде N-*

оксидных таутомеров разной природы. Для 1-гидроксиимидазолов ***24*** *и* ***27****, содержащих в положении 5 имидазола донорную метильную группу (****27****) либо незакреплённую ацетильную группу (****24****) предполагается существование N-оксида, стабилизированного водородной связью между гидроксигруппой фенильного заместителя и кислородом N-оксидной функции, которая выводит фенильный фрагмент из плоскости фенил-имидазол. Для 1-гидроксиимидазолов* ***25*** *и* ***26****, содержащих в положении 5 объёмный этоксикарбонильный заместитель (****25****) либо закреплённую карбонильную группу (****26****), предполагается переход за счёт акцепторных свойств ДМСО в N-оксидную таутомерную форму, в которой водородная связь между водородом у «пиррольного» атома азота и кислородом гидроксигруппы фенильного заместителя стабилизирует планарность структуры.*

2.2.6. Прототропные таутомеры 2-(2-гидроксифенил)-1-гидроксиимидазолов в твёрдом состоянии.

Структура 5-ацетилзамещённого 1-гидроксиимидазола ***24*** была подтверждена данными РСА (Рис. 26, таблица 11). В плоской молекуле две ВМВС O1-H…O2 и O3-H…N2 образуют шестичленные циклы. Расстояния O…H и N…H соответствуют водородным связям средней силы.

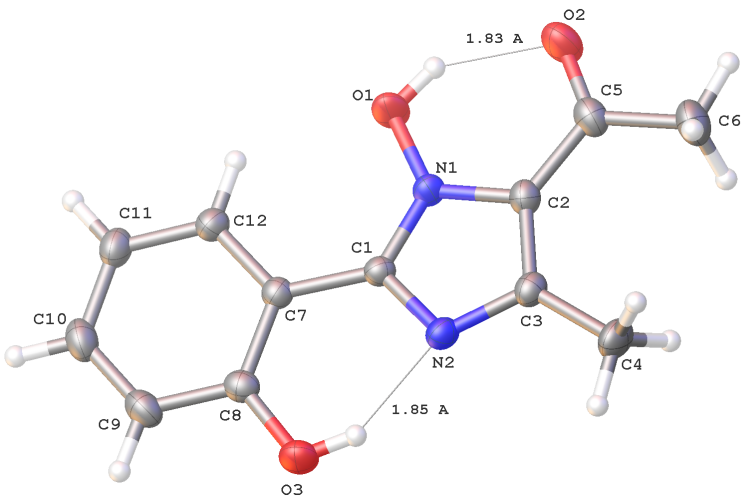


Рисунок 26. *Строение молекулы* ***24*** *по данным рентгеноструктурного анализа.*

Таблица 11. *Основные длины связей (Å) в молекуле* ***24****.*

	Длина связи, Å
O1-N1	1.3784(11)
O2-C5	1.2425(15)
O3-C8	1.3567(13)
N1-C1	1.3406(12)
N1-C2	1.3886(13)
N2-C1	1.3578(12)
N2-C3	1.3563(13)
C1-C7	1.4533(13)
C2-C3	1.3929(14)
C2-C5	1.4426(15)
C3-C4	1.4864(14)
C5-C6	1.4964(16)
C7-C8	1.4129(14)
C7-C12	1.4068(13)
C8-C9	1.3963(15)
C9-C10	1.3818(18)
C10-C11	1.3914(17)
C11-C12	1.3820(15)

В кристалле молекулы упорядочены в центросимметричные стопки со взаимным расположением «голова к хвосту» (Рис. 27). Эти стопки расположены по оси *a*. В стопке молекулы связаны посредством π-π стэкинг-взаимодействий. Все остальные межмолекулярные контакты (Рис. 28) в упаковке кристалла соединения ***24*** относятся к Ван-дер-Ваальсовым взаимодействиям.

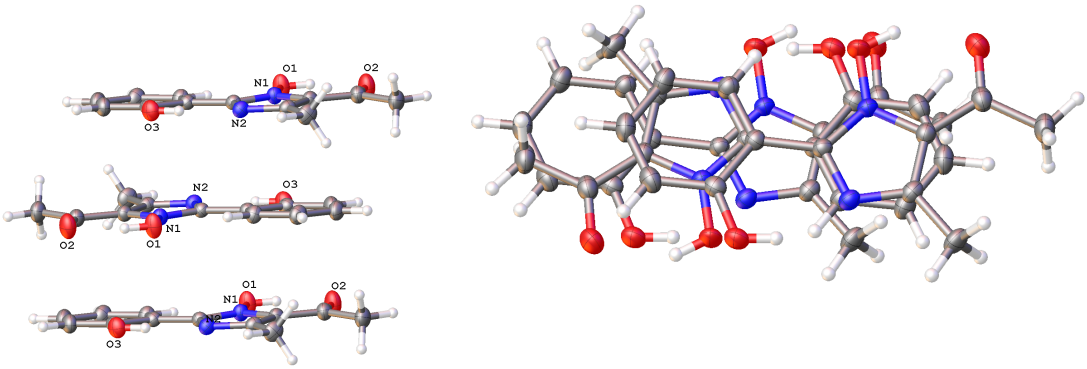


Рисунок 27. *Стопки молекул в кристалле соединения* ***24*** *по данным рентгеноструктурного анализа.*

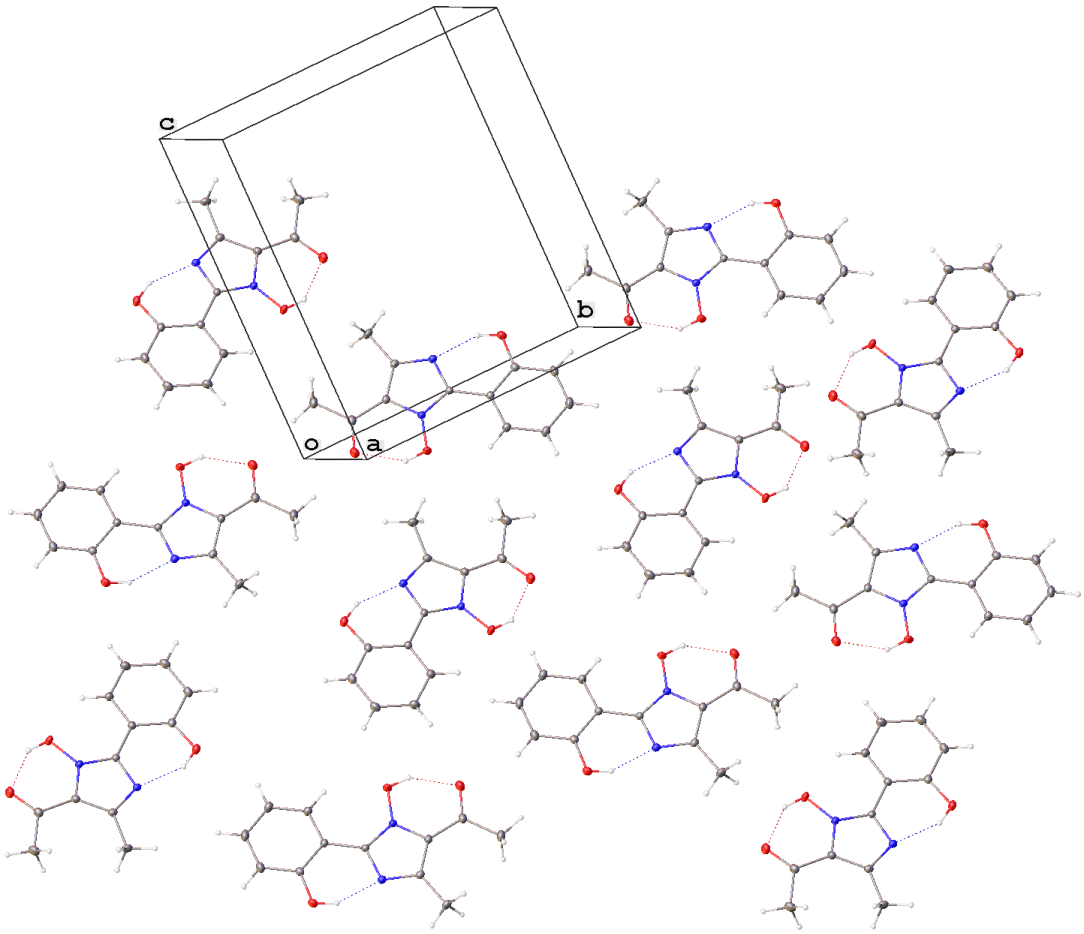


Рисунок 28. *Взаимное расположение молекул в плоскости в кристалле соединения **24** по данным рентгеноструктурного анализа.*

Подтверждение наличия/отсутствия ВМВС можно найти и в ИК-спектрах соединений ***24-27, 29-32, 34-37, 47*** (см. таблицу 12).

Таблица 12. *Характерные полосы колебаний ($см^{-1}$) в ИК спектрах 5-карбонилзамещённых производных имидазола.*

	29	***24***	***24×H_2O***	***34***	***47***	***30***	***25***	***35***	***32***	***26***	***36***
C=O	1670	1662	1676	1662	1653	1730	1709	1708	1678	1666	1662
N-O (N-oxide)	1304	-	1304	-	-	1300	-	-	1304	-	
OCH_3	-	-	-	2942	-	-	-	2939	-	-	2870
OH/NH (N-OH)		3025 (OH)	3117 (NH)		3093 (NH)		2982 (OH)			3132	

ВМВС между гидроксильной группой фенильного заместителя и «пиридиновым» атомом азота имидазола можно в явном виде наблюдать в ИК-спектрах метоксипроизводных ***34-37*** (Рис. 28), где связанная гидроксигруппа проявляется в виде широкой полосы средней интенсивности в области 2500-2800 см$^{-1}$ (возможно, и шире, но в районе 2900 см$^{-1}$ на неё накладывается полоса от валентных колебаний метоксигруппы и возможных алифатических частей молекул).

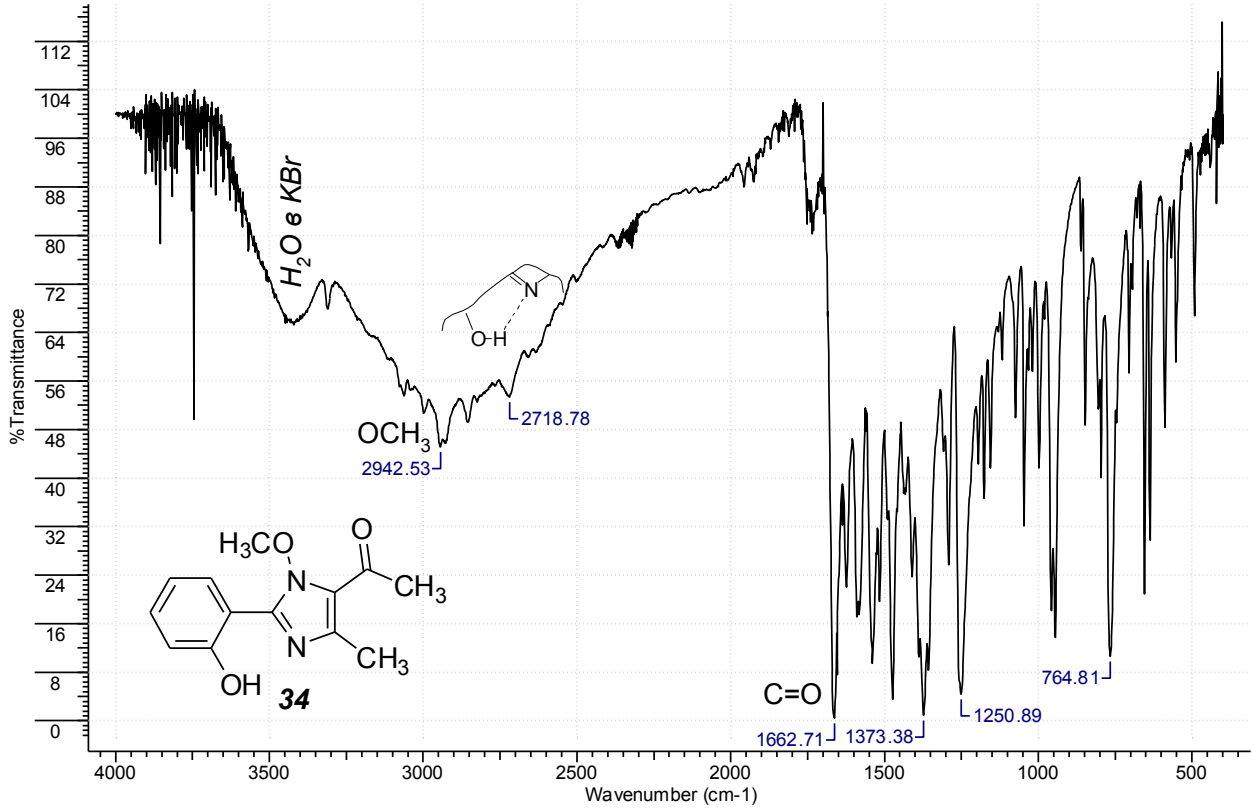


Рисунок 29. *ИК-спектр 1-метоксиимидазола **34** в KBr*

Эта полоса, соответствующая ВМВС, отсутствует в спектрах N-оксидов 1-метилимидазола ***29-32*** (Рис. 29). В данных соединениях полоса колебаний гидроксигруппы (вероятно, связанной водородной связью с кислородом N-оксидного фрагмента), по-видимому, имеет более низкую интенсивность и находится в области 2500-2650 см$^{-1}$.

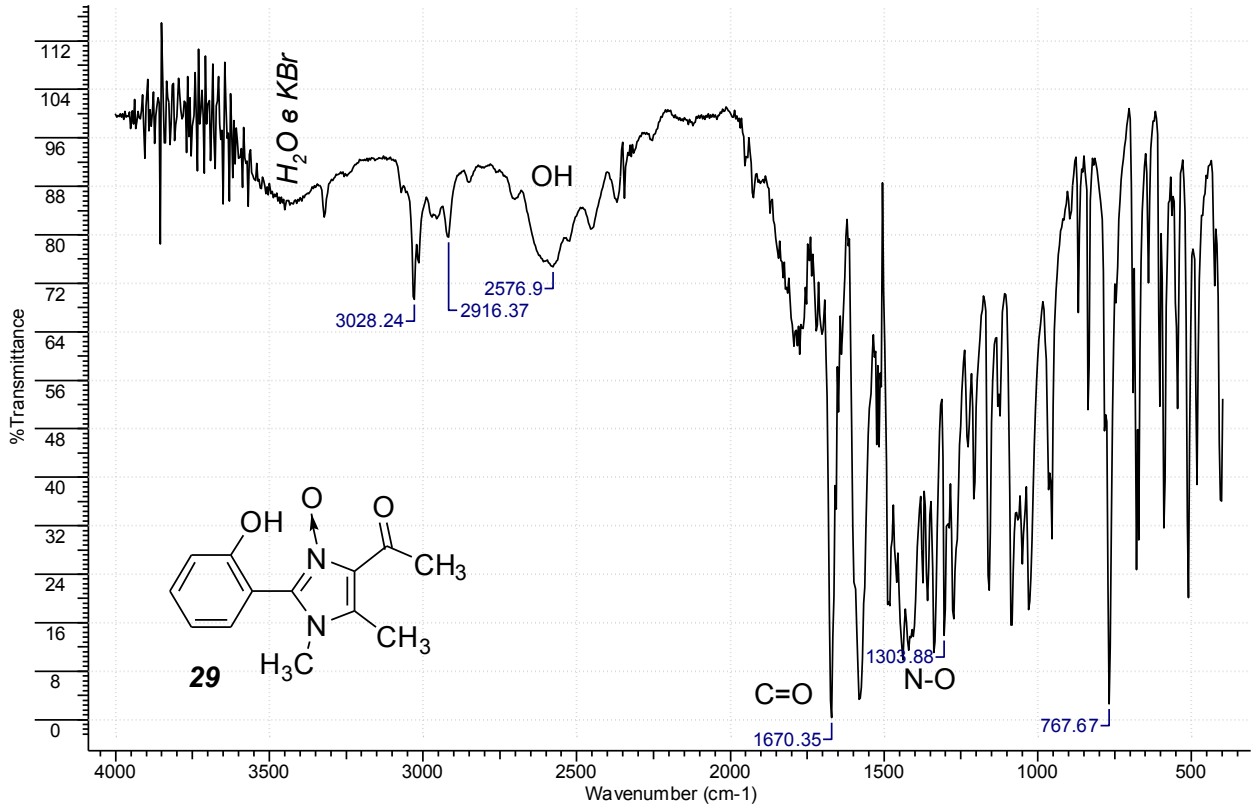


Рисунок 30. *ИК-спектр 3-оксида 1-метилимидазола **29** в KBr.*

В ИК-спектрах 1-гидроксиимидазолов ***24, 25*** и ***26*** наблюдается широкая полоса средней интенсивности в области 2500-2800 см$^{-1}$ (***24***); 2300-2500 см$^{-1}$ (***25***) ; 2550-2700 см$^{-1}$ (***26***), аналогичная полосе связанной 2'-гидроксигруппы в спектрах метоксипроизводных ***34-37***.

Также обращает на себя внимание характер полос поглощения, соответствующих двум фрагментам второй водородной связи. Связанная водородной связью с кетогруппой N-гидроксигруппа имидазола даёт широкую интенсивную полосу с максимумом при 3025 см$^{-1}$ для 5-ацетилимидазола ***24***; с максимумом при 2982 см$^{-1}$ для 5-этоксикарбонилимидазола ***25*** и с максимумом при 3132 см$^{-1}$ для бензимидазола ***26***. Существенное смещение полосы в сторону больших энергий, по-видимому, связано с более прочной ВМВС соединения ***26***, имеющего жёстко закреплённый карбонильный заместитель.

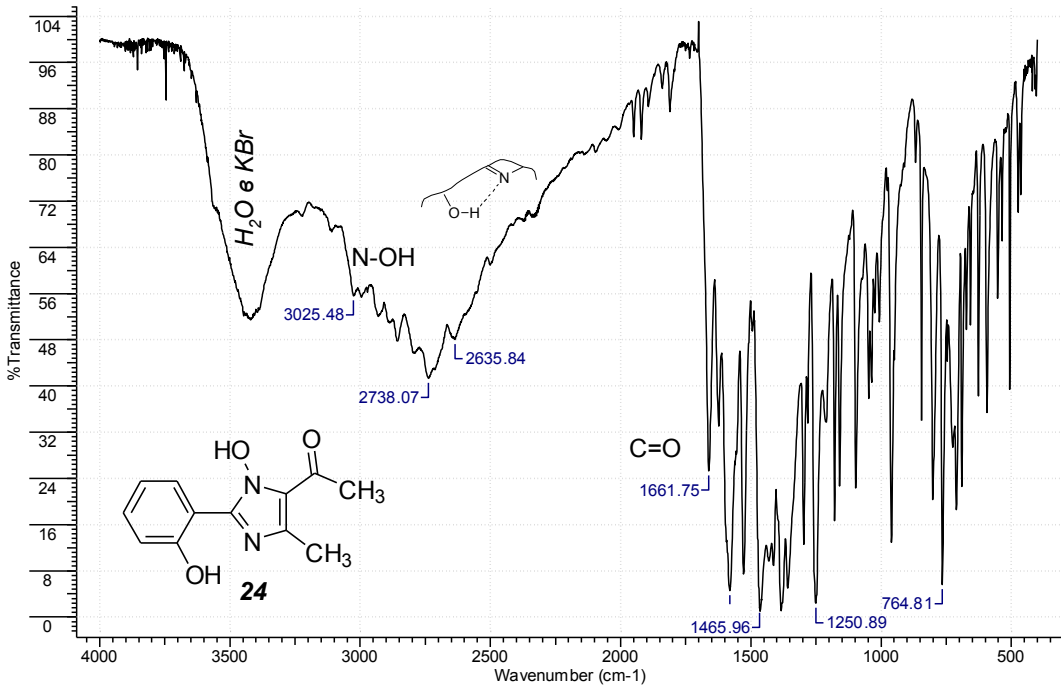


Рисунок 31. *ИК-спектр безводного 1-гидроксиимидазола **24** в KBr.*

В отличие от спектров N-метоксипроизводных ***34-36*** и N-оксидов ***29, 30, 32***, где валентные колебания кетогруппы дают сильную узкую полосу, в спектрах 1-гидроксиимидазолов ***25*** и ***26*** она явно уширена, что говорит о её участии в водородной связи. В случае 1-гидроксиимидазола ***24*** такое уширение полосы отсутствует, что, возможно, свидетельствует о большей лабильности данной водородной связи вследствие подвижности ацетила.

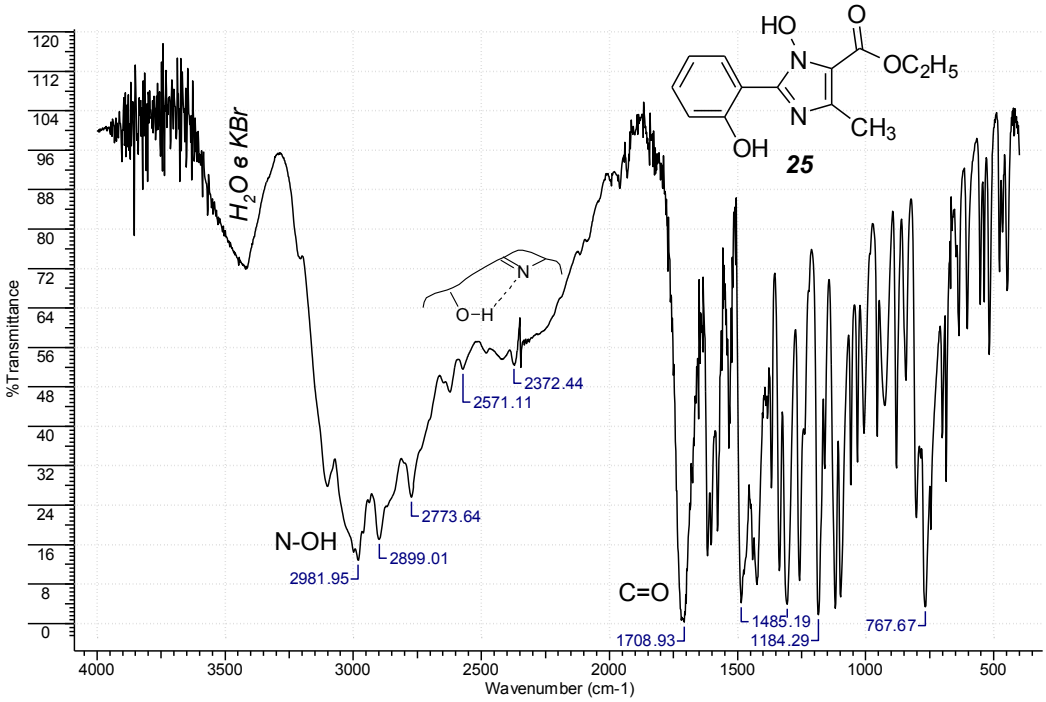


Рисунок 32. *ИК-спектр 1-гидроксиимидазола **25** в KBr.*

Следует обратить внимание на относительное положение полос поглощения карбонильных групп в рядах соединений ***24, 29, 34; 25, 30, 35*** и ***26, 32, 36***. Во-первых, в соответствии с электронным эффектом донорной этоксигруппы положение полос поглощения кетогрупп для ряда ***25, 30, 35*** смещено относительно рядов ***24, 29, 34*** и ***26, 32, 36*** в сторону более высоких частот на ≈40-60 $см^{-1}$. Во-вторых, во всех трёх случаях положение полосы поглощения карбонильной группы в 1-гидроксиимидазолах (1662 $см^{-1}$ для ***24***, 1709 $см^{-1}$ для ***25*** и 1666 $см^{-1}$ для ***26***) ближе по значению к положению полосы карбонильной группы в 1-метоксиимидазолах (1662 $см^{-1}$ для ***34***, 1708 $см^{-1}$ для ***35*** и 1662 $см^{-1}$ для ***36***) и смещено в сторону более низких частот относительно 3-оксидов 1-метилимидазола (1670 $см^{-1}$ для ***29***; 1730 $см^{-1}$ для ***30*** и 1678 $см^{-1}$ для ***32***).По-видимому, подобное взаимное расположение полос кетогрупп позволяет оценить общий электронный эффект имидазольного кольца, различным образом замещённого у N(1), по отношению к электроноакцепторному заместителю в положении 5. Так, гетероцикл, содержащий N-оксидный фрагмент, по суммарному электронному эффекту является более акцепторным, чем N-гидрокси- или N-метоксизамещённый.

На основании анализа данных ИК-спектроскопии можно утверждать, что 1-гидроксиимидазолы ***24, 25*** и ***26*** в твёрдом состоянии существуют в N-гидрокси-таутомерной форме, стабилизированной двумя водородными связями.

Для проверки предположения о лабильности водородной связи в 1-гидроксиимидазоле ***24*** нами был зарегистрирован ИК-спектр заведомого кристаллогидрата ***24***.

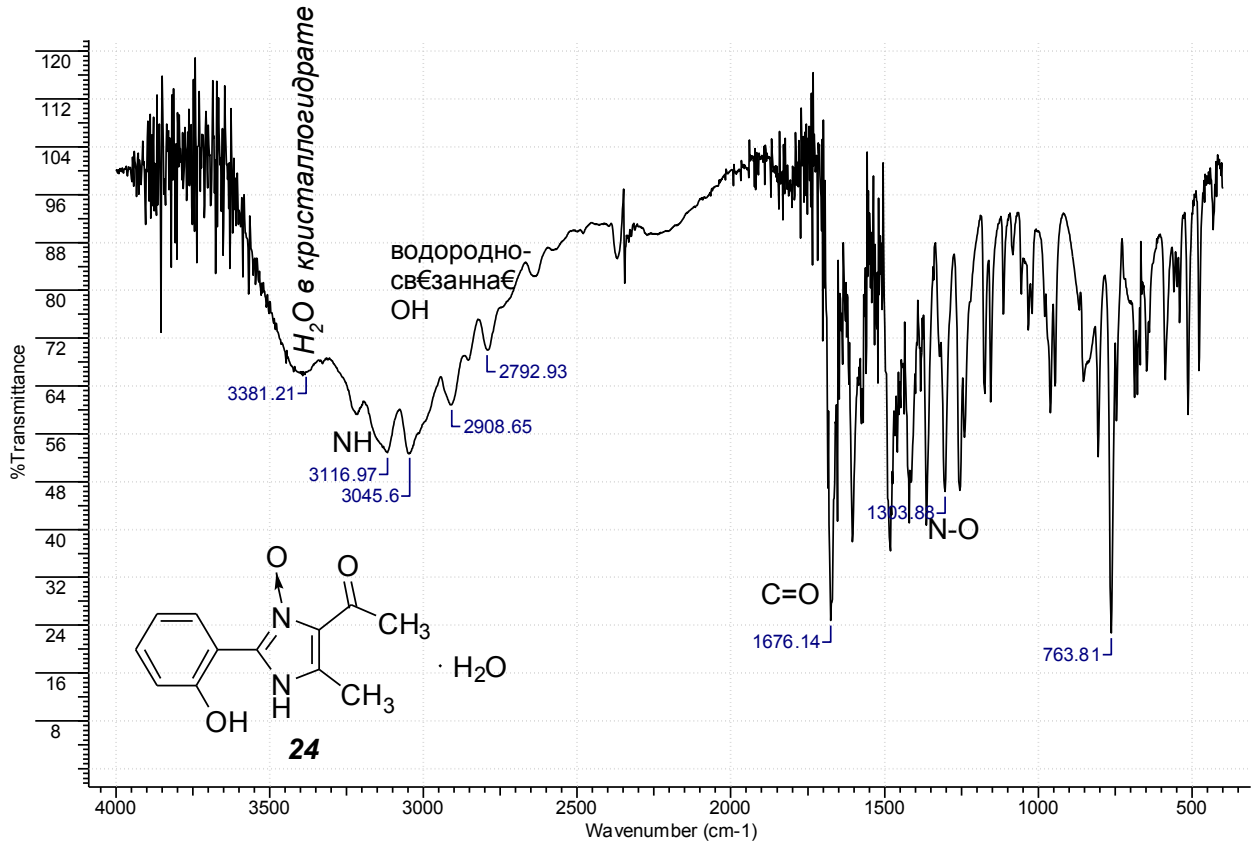


Рисунок 33. *ИК-спектр гидрата 1-гидроксиимидазола **24** в KBr.*

В отличие от воды, адсорбированной KBr, которая даёт уширенную полосу около 3450 $см^{-1}$, «связанная» вода кристаллогидрата ***24*** проявляется в виде уширенной полосы большей интенсивности около 3380 $см^{-1}$.

Интересно, что полоса кетогруппы кристаллогидрата ***24*** сместилась на 14 $см^{-1}$ в сторону больших частот (1676 $см^{-1}$) по сравнению с безводным (см. Рис. 30), при этом относительная интенсивность полосы поглощения «N-гидроксигруппы» при 3000-3100 $см^{-1}$ увеличилась, а гидроксигруппы в фенильном заместителе – уменьшилась. Кавычки в предыдущем предложении неслучайны: по-видимому, 1-гидроксиимидазол ***24***, содержащий кристаллизационную воду, существует в N-оксидной таутомерной форме, и обсуждаемая полоса соответствует колебаниям группы NH. Кстати, в имидазоле ***47*** полоса NH-фрагмента гетероцикла интенсивная и находится при 3093 $см^{-1}$, что соответствует наблюдаемой полосе NH в спектре кристаллогидрата ***24***.

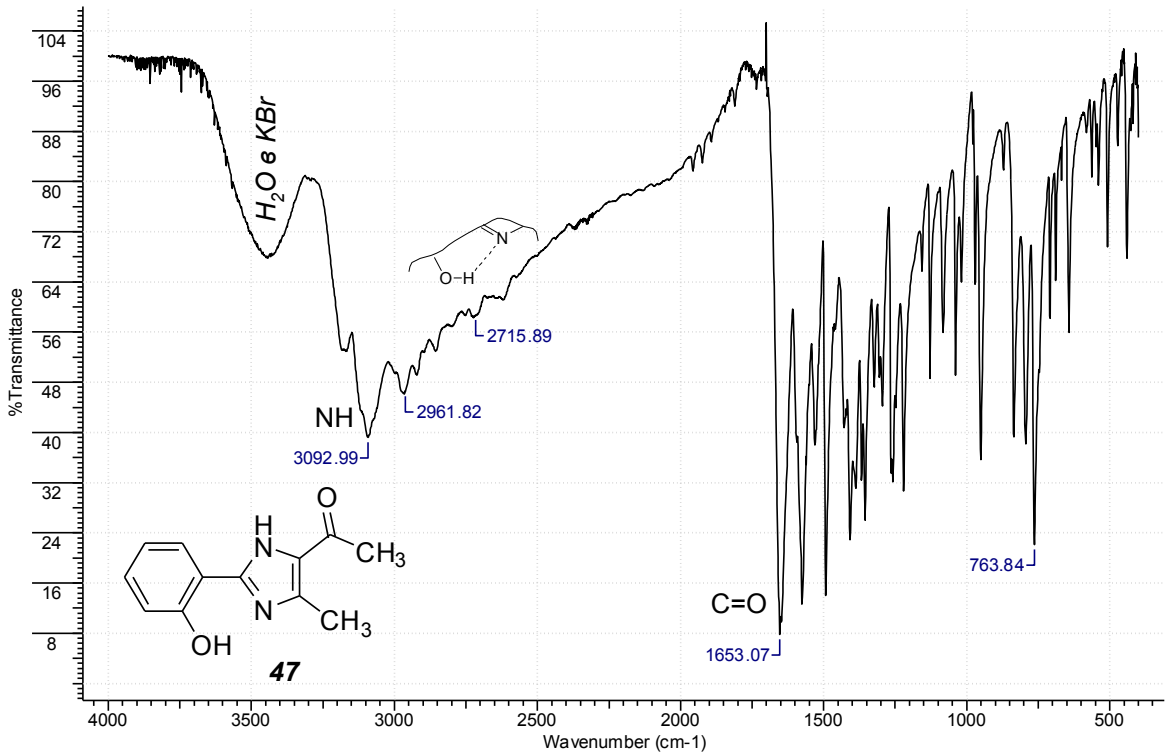


Рисунок 34. *ИК-спектр имидазола **47** в KBr.*

Существование кристаллогидрата ***24*** в форме N-оксида подтверждается и появлением в его спектре полосы 1304 см$^{-1}$, которая может соответствовать группе N->O. Эта полоса идентифицирована в спектре N-оксида ***29***, но отсутствует в спектрах N-метоксиимидазола ***34*** и безводного 1-гидроксиимидазола ***24***.

При этом, надо заметить, что следует с большой осторожностью относиться к отнесению полосы группы N->O. Различные авторы отмечают, что, в зависимости от структуры N-оксидов, она может находиться в области 1200-1320 см$^{-1}$: 1205 см$^{-1}$ [63], 1215 см$^{-1}$[24], 1223 см$^{-1}$[130], 1249 см$^{-1}$, 1310 см$^{-1}$, 1320 см$^{-1}$[98].

Мы лишь предполагаем, что в обсуждаемом случае для N-оксидов ***29*** и ***32*** она расположена при 1304 см$^{-1}$, для N-оксида ***30*** – при 1300 см$^{-1}$, но полной уверенности в правильности такого отнесения у нас нет в связи с большим количеством полос в этой области.

Таким образом, на основании вышесказанного можно заключить, что 5-карбонилсодержащие 2-(2-гидроксифенил)замещённые 1-гидроксиимидазолы в безводном виде в твёрдом состоянии существуют в виде N-гидроксиаутомеров, что коррелирует с данными РСА. Наличие в молекуле 1-гидроксиимидазола связанной воды (кристаллогидрат) приводит к переходу в N-оксидный таутомер.

2.3. Изучение комплексообразования 5-карбонилзамещённых 1-гидроксиимидазолов.

Одним из направлений ингибирования вируса иммунодефицита человека первого типа (ВИЧ-1) является применение лигандов, обеспечивающих связывание катионов магния, которые находятся в активном центре интегразы ВИЧ-1 [150, 151]. При этом объёмные гидрофобные заместители обеспечивают дополнительную стабилизацию препарата в этом центре за счёт Ван-дер-Ваальсовых и стэкинг-взаимодействий [151]. В связи с этим производные 5-карбонил-1-гидроксиимидазола целесообразно было оценить как лиганды при комплексообразовании с катионами магния.

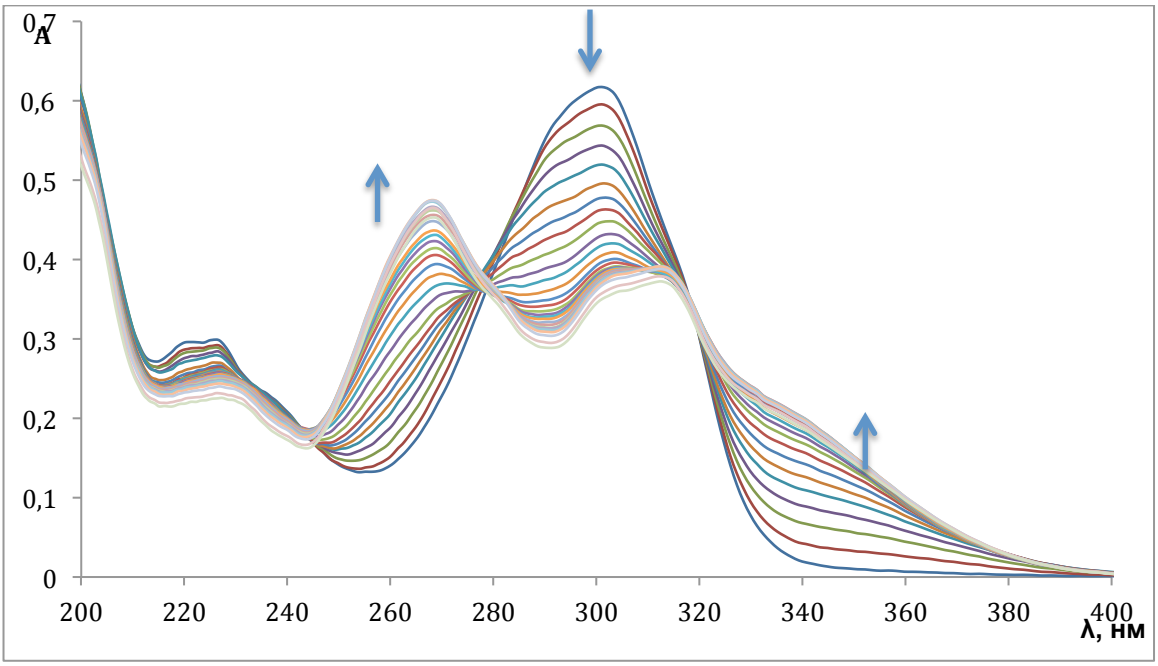


Рисунок 35. *Кривые титрования 2-фенил-1-гидроксиимидазола **9** перхлоратом магния.*

Характер изменений электронных спектров поглощения (ЭСП) соединений ***7-9***, ***14-16***, ***24-26***, зарегистрированных в ацетонитриле, при добавлении перхлората магния позволил оценить стехиометрию и константы устойчивости образующихся в растворе комплексов методом спектрофотометрического титрования. Математическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ ReactLab EQUILIBRIA, бесплатная пробная версия которого доступна на сайте

производителя [152]. Полученные данные о стехиометрии и константах устойчивости комплексов приведены в таблице 13.

Таблица 13. *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
7	2L : 1M 1L : 1M	10.16±0.05 5.20±0.02	***14***	1L : 1M	5.14±0.02	***24***	1L : 1M 1L : 2M	5.79±0.05 10.65±0.05
8	2L : 1M 1L : 1M	11.1±0.1 6.20±0.04	***15***	1L : 1M	6.25±0.05	***25***	1L : 1M 1L : 2M	6.35±0.05 11.36±0.05
9	2L : 1M 1L : 1M	11.71±0.07 6.49±0.04	***16***	2L : 1M 1L : 1M	12.0±0.1 6.81±0.04	***26***	1L : 2M	10.53±0.04

Было обнаружено, что при титровании лигандов перхлоратом магния ($Mg(ClO_4)_2 \cdot 2H_2O$) для 2-фенилзамещённых 1-гидроксиимидазолов ***7-9*** в растворе вначале образуются достаточно устойчивые комплексы состава 2L : 1M, а при избытке катиона магния конечным является комплекс 1L : 1M.

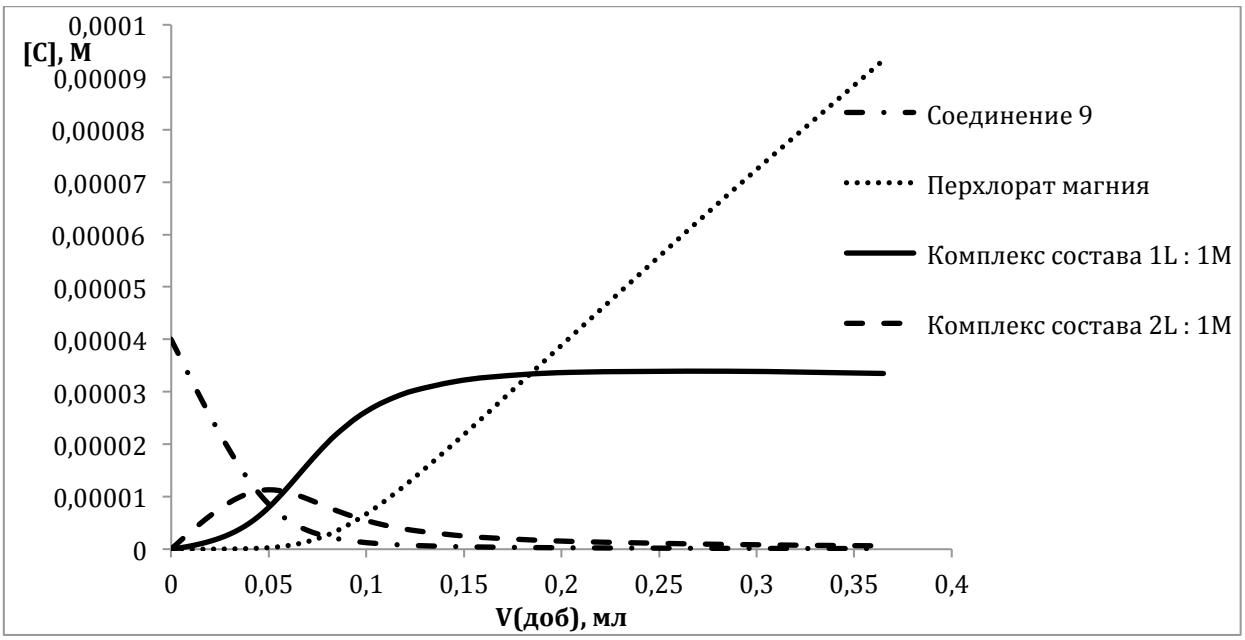


Рисунок 36. *Профили изменения концентраций при спектрофотометрическом титровании соединения* ***9***.

На рисунках 35, 36 показаны экспериментальные кривые титрования и рассчитанные изменения концентраций для 2-фенил-1-гидроксиимидазола ***9*** и его комплексов с катионом магния.

Аналогичная (с точки зрения стехиометрии комплексов) ситуация наблюдается и при титровании 2-(3-хроменил)замещённых 1-гидроксиимидазолов ***14-16***.

Симбатность констант устойчивости комплексов 2-фенил- и 2-(3-хроменил)-1-гидроксиимидазолов, по-видимому, означает, что хелатирование ионов магния происходит по атомам кислорода N-гидрокси- (N-оксидной) функции и карбонильной группы. Отсутствие в растворе комплексов состава 1L : 2M при титровании соединений ***14-16*** даже при 4-5-кратном избытке перхлората магния свидетельствует о том, что карбонильная группа заместителя в положении 2 не участвует в формировании «второго» хелатного центра.

В молекулах 2-(2-гидроксифенил)замещённых 1-гидроксиимидазолов ***24-26*** помимо хелатного центра, присутствующего в молекулах ***7-9*** и ***14-16***, имеется «классический вариант» для успешного комплексообразования – пиридиниевый азот и 2-гидроксигруппа фенильного заместителя. Поэтому закономерно, что

избыток ионов магния при титровании приводит к «конечному» комплексу состава 1L : 2M. Исходя из полученных результатов можно считать, что в растворе при недостатке ионов магния образуются «промежуточные» комплексы состава 1L : 1M, но по какому хелатному центру в первую очередь идёт комплексообразование, определить невозможно.

Интересны также данные по относительной прочности «конечных» по стехиометрии комплексов в рассматриваемых рядах.

Так, в ряду 2-фенилзамещённых 1-гидроксиимидазолов наименее устойчивым является комплекс 5-ацетилзамещённого лиганда ***7***, а константы устойчивости комплексов 1L : 1M производных ***8*** и ***9*** на порядок выше и сравнимы по величине. Это связано, по-видимому, с возможностью свободного вращения ацетильной группы в молекуле лиганда ***7***. В случае 5-этоксикарбонильного производного ***8*** вращение заместителя в положении 5 также вероятно, и более высокая константа устойчивости образующегося комплекса объясняется электронодонорными свойствами этоксигруппы. Что касается 1-гидроксиимидазола ***9*** с закреплённой карбонильной группой, то, очевидно, подобная жёсткая структура благоприятствует комплексообразованию с магнием.

Как уже отмечалось, константы устойчивости магниевых комплексов 1L : 1M для ряда 2-(3-хроменил)замещённых лигандов ***14-16*** практически совпадают с константами устойчивости для комплексов аналогичных 2-фенил-1-гидроксиимидазолов ***7-9***.

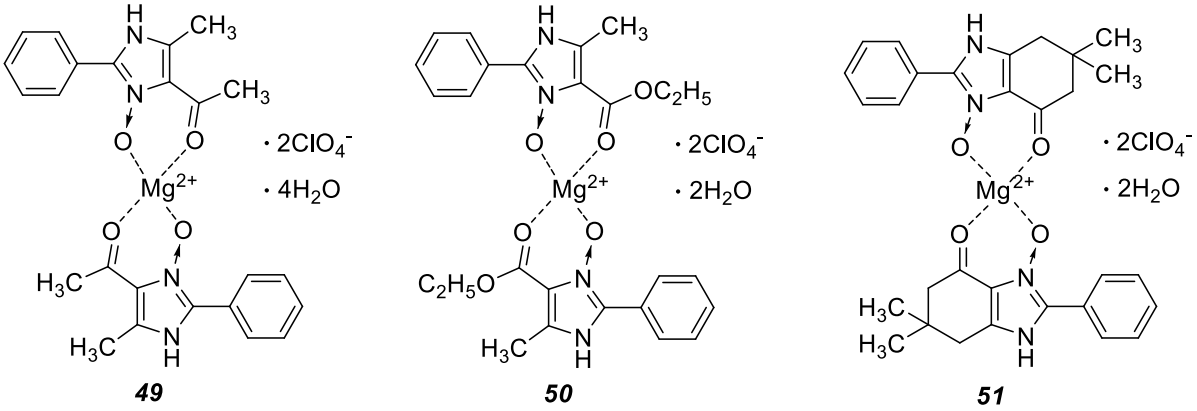
Иная ситуация наблюдается в ряду 2-(2-гидроксифенил)-1-гидроксиимидазолов ***24-26***. Для этих лигандов наиболее устойчивым является комплекс 1L : 2M 5-этоксикарбонилзамещённого ***25***, а константы устойчивости комплексов 1L : 2M 1-гидроксиимидазолов как со свободной (***24***), так и с жёстко закреплённой (***26***) карбонильной группой сравнимы по величине. На наш взгляд, при наличии второго хелатного центра основное влияние на устойчивость комплекса оказывает электронный эффект заместителя в положении 5, а не особенности его геометрии.

Достаточно высокие константы устойчивости магниевых комплексов состава 1L : 1M в рядах соединений ***7-9*** и ***14-16***, позволили синтезировать и выделить индивидуальные комплексы по методикам, аналогичным описанным в литературе [131, 132, 143].

Получение магниевых комплексов лигандов ***7-9*** проводили кипячением раствора соответствующего 1-гидроксиимидазола с двукратным избытком перхлората магния в ацетонитриле. Выделенные комплексы ***49-51*** были охарактеризованы данными ^{1}H ЯМР и ИК спектроскопии, а также элементного анализа и температурами плавления.

Элементный анализ полученных комплексов ***49-51*** показал, что, несмотря на избыток перхлората магния в реакционной массе, они имеют состав 2L : 1M с содержанием координационно связанной воды.

С учётом того, что для комплексов 1-гидроксиимидазолов характерно существование гетероцикла в N-оксидной таутомерной форме [42, 131, 132, 143], предполагаемая структура комплексов представлена на Рис. 37.



49 ***50*** ***51***

Рисунок 37. *Предполагаемые структуры комплексов 2-фенилзамещённых 1-гидрокси-5-карбонилимидазолов.*

Существование комплексов ***49-51*** в формах, изображённых на Рис. 37, подтверждается данными ИК-спектров, зарегистрированных в KBr (Рис. 38-40). Во-первых, следует отметить, что вследствие участия карбонильной группы в образовании координационных связей, полоса её валентных колебаний смещается в сторону более низких частот относительно полосы в спектрах лигандов (таблица 14). Во-вторых, в высокочастотной области спектра наблюдаются две интенсивные

полосы, одна из которых (3450-3500 $см^{-1}$) соответствует координационно связанной воде, а вторая – полосе колебаний NH-фрагмента (3294 $см^{-1}$ для ***49***, 3179 $см^{-1}$ для ***50*** и 3194 $см^{-1}$ для ***51***). Также в области 1080-1110 $см^{-1}$ в спектрах всех синтезированных комплексов наблюдается интенсивная полоса колебаний группы ClO_4^-.

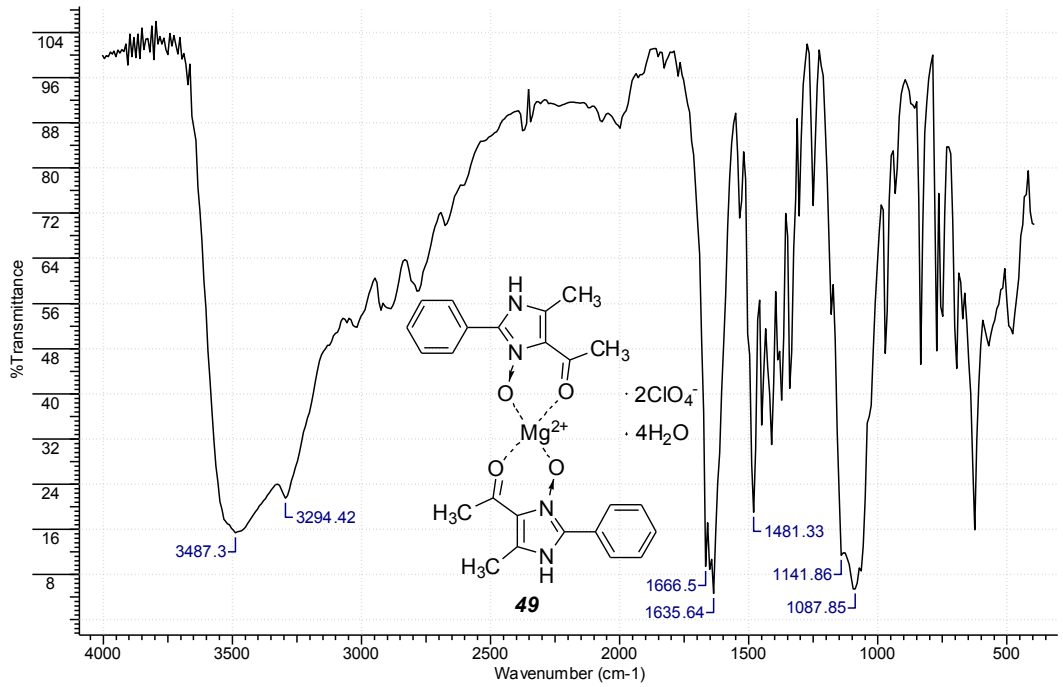


Рисунок 38. *ИК-спектр комплекса **49** в KBr.*

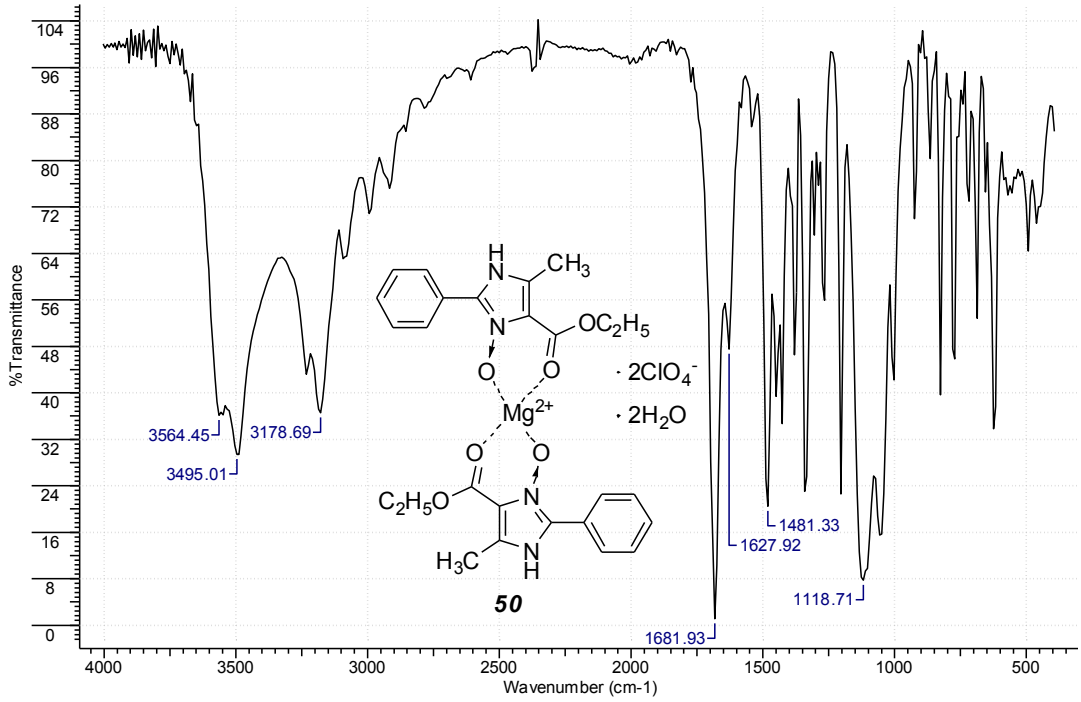


Рисунок 39. *ИК-спектр комплекса **50** в KBr.*

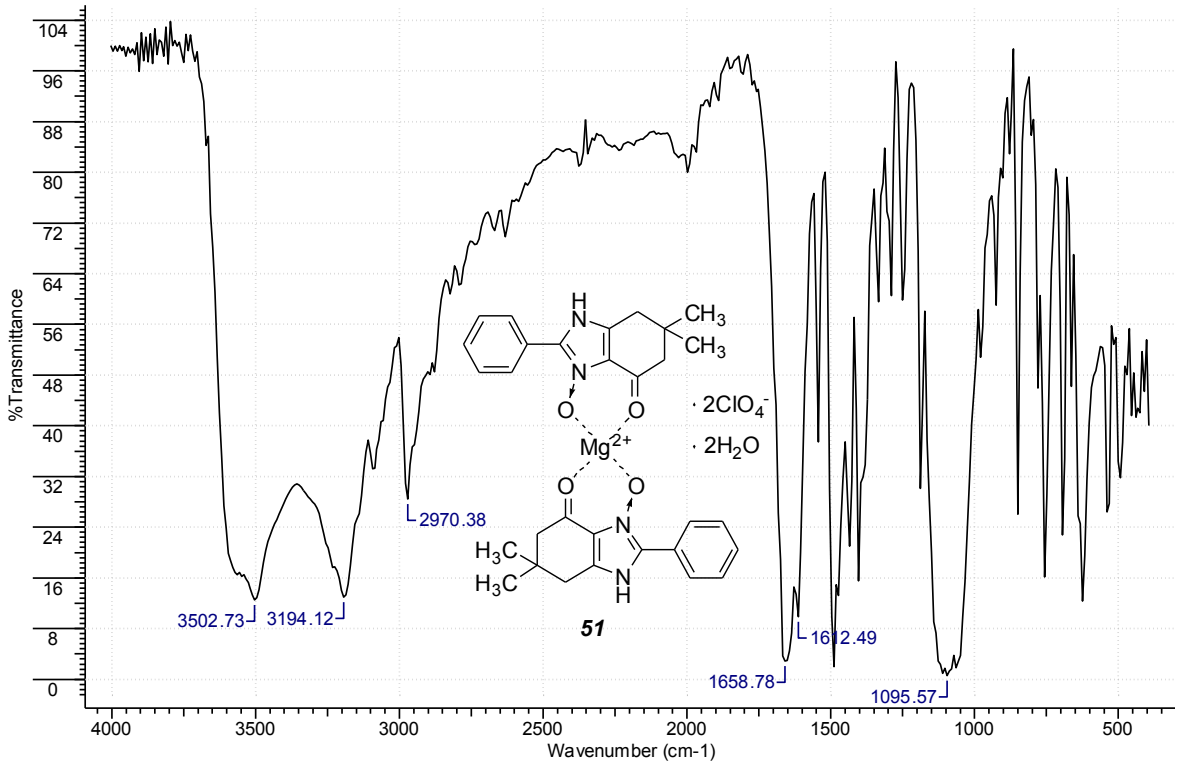


Рисунок 40. *ИК-спектр комплекса **51** в KBr.*

Таблица 14. *Частоты полос валентных колебаний (см$^{-1}$) карбонильной группы в спектрах ИК 2-фенилзамещённых 1-гидроксиимидазолов и их магниевых комплексов.*

Лиганд		Комплекс		Δ, см$^{-1}$
7	1682	***49***	1667	15
8	1721	***50***	1682	39
9	1686	***51***	1659	27
16	1667	***52***	1651	16

Для подтверждения того, что комплексообразование 5-карбонилзамещённых 2-(3-хроменил)-1-гидроксиимидазолов протекает по аналогичному хелатному центру, был синтезирован индивидуальный комплекс 1-гидроксиимидазола ***16***.

Магниевый комплекс ***52*** был получен кипячением раствора лиганда ***16*** в ацетонитриле в присутствии эквимолярного количества перхлората магния.

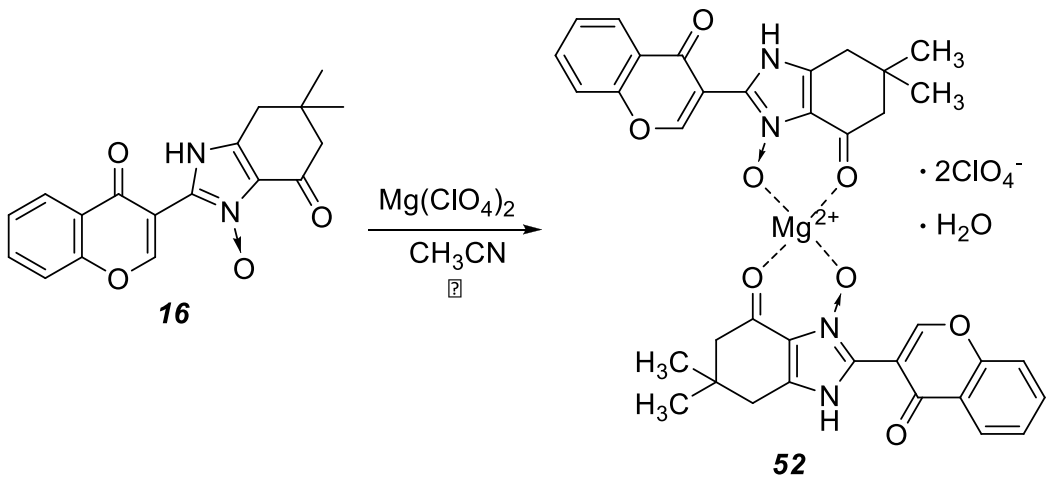


Схема 15. *Синтез комплекса **52**.*

Выделенное соединение ***52*** было охарактеризовано данными ^{1}H ЯМР и ИК спектроскопии, элементного анализа и температурой плавления. Для кристалла этого соединения, выращенного из метанола, были получены данные РСА.

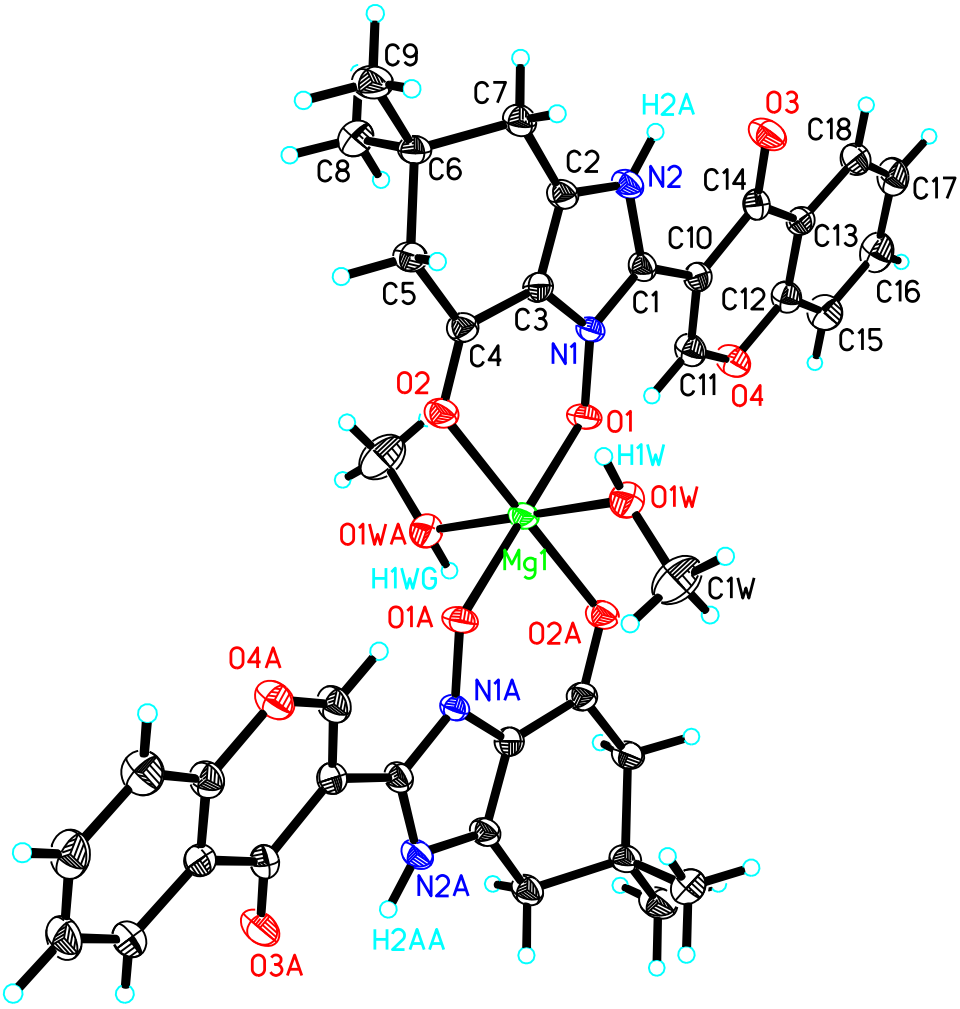


Рисунок 41. *Строение комплекса **52** по данным рентгеноструктурного анализа.*

Согласно данным РСА, соединение ***52*** является комплексом состава 2L : 1M, при этом замещённый имидазольный цикл существует в NH-таутомерной форме (Рис. 41). В образовании координационных связей участвуют атомы кислорода 5-карбонильной группы и N-оксидной функции.

Вышеизложенное согласуется с данными элементного анализа и ИК-спектра комплекса ***52***, в котором полоса валентных колебаний C=O смещена на 15 $см^{-1}$ в низкочастотную область по сравнению со спектром лиганда ***16***, а также присутствует полоса при 3233 $см^{-1}$, соответствующая колебаниям NH-фрагмента (Рис. 42). При 1072 $см^{-1}$ имеется интенсивная полоса, соответствующая колебаниям ClO_4^-.

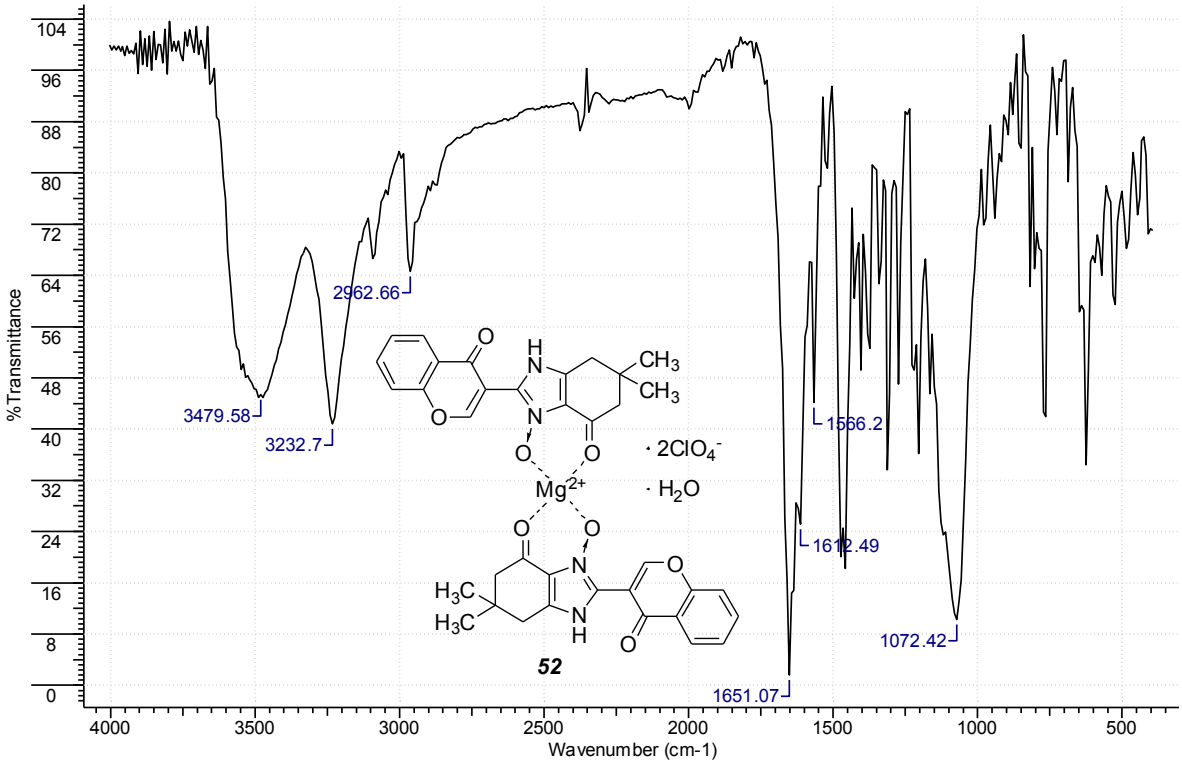


Рисунок 42. *ИК-спектр комплекса **52** в KBr.*

Таким образом, было показано, что исследуемые структуры способны к успешному комплексообразованию с ионами магния.

2.4. Синтез потенциально биологически-активных структур.

На основании изучения комплексообразования с ионами магния для получения структур, потенциально способных к ингибированию интегразы ВИЧ-1, было решено синтезировать 1-гидрокси-4-метил-5-этоксикарбонилимидазолы и 1-гидрокси-5,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-бензо[d]имидазол-7(4Н)-оны, содержащие хелатный центр – фрагменты 5-карбонилзамещённых 1-гидроксиимидазолов. Дополнительно был введён объёмный фрагмент модификацией заместителя в положении 2 имидазола.

2.4.1. Синтез (2-(7-(фторбензилокси)-4-оксо-4Н-хромен-3-ил)-1-гидроксиимидазолов.

2-(3-(7-(Фторбензилокси)-4-оксо-4Н-хроменил)-1-гидроксиимидазолы ***53a-c*** и ***54a-c*** синтезированы конденсацией альдегидов ***55a-c*** с соответствующими оксимами ***2*** или ***3*** и ацетатом аммония в ледяной уксусной кислоте при комнатной температуре и длительной выдержке (7-10 суток).

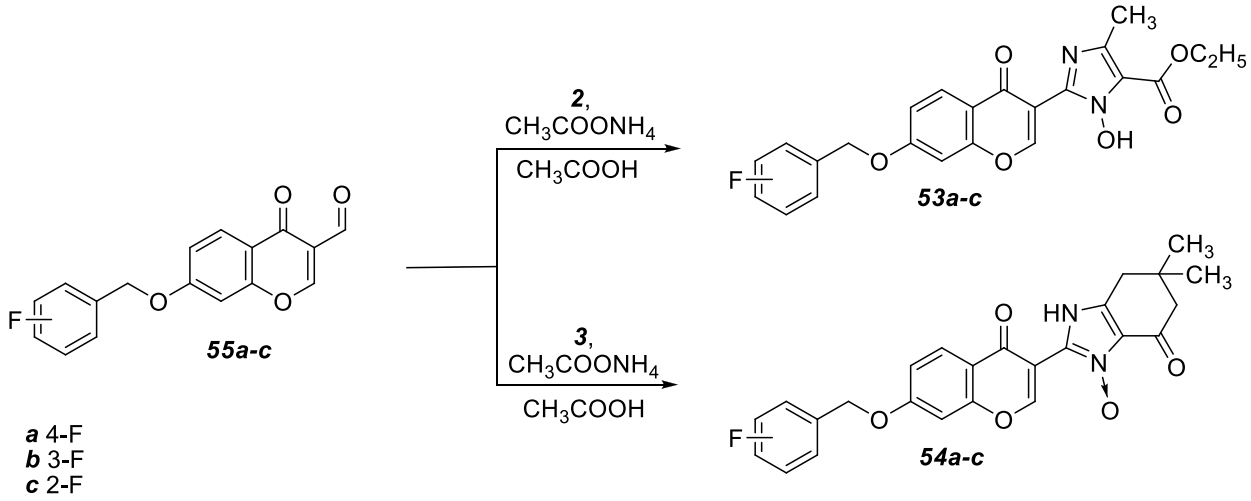


Схема 16. *Получение 1-гидроксиимидазолов* ***53a-c*** *и* ***54a-c****.*

Исходные альдегиды ***55a-c*** получены О-алкилированием 7-гидрокси-4-оксохромен-3-карбальдегида ***56*** изомерными фторбензилхлоридами ***57a-c*** в ацетонитриле при кипении в присутствии основания Хюнига (этилдиизопропиламин) и йодида калия.

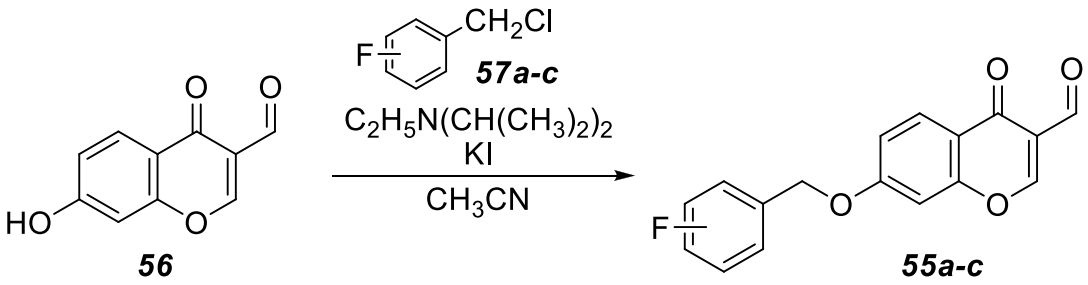


Схема 17. *Получение альдегидов* ***55a-c****.*

Альдегид ***56*** получен исходя из резорцина ***58*** по литературным методикам [148, 153, 154].

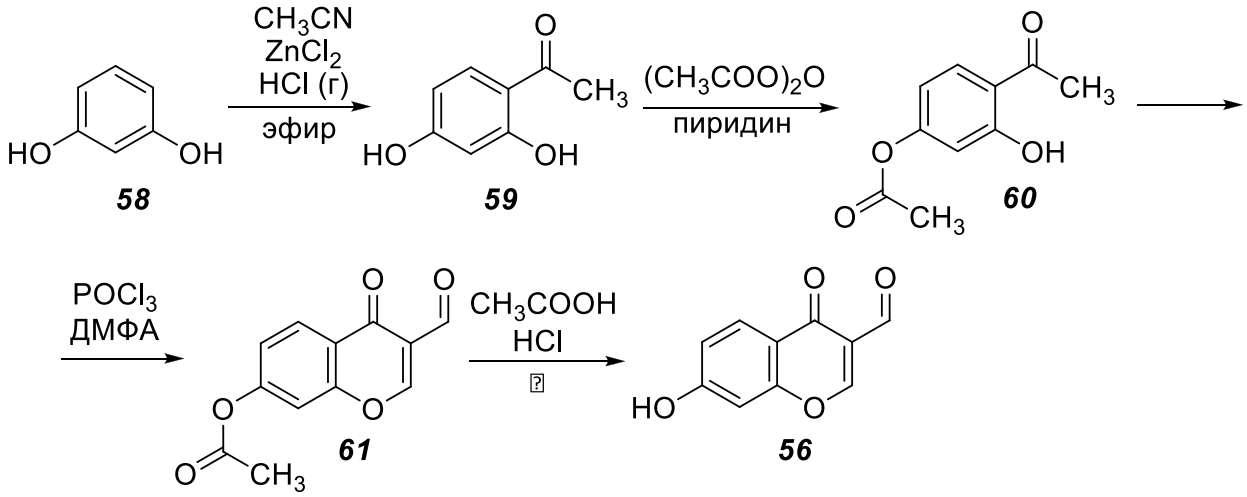


Схема 18. *Схема получения альдегида* ***56.***

Реакция резорцина ***58*** с ацетонитрилом в абсолютном эфире в присутствии безводного хлорида цинка и при пропускании газообразного хлороводорода привела к резацетофенону ***59*** [153]. *Пара*-гидроксигруппа резацетофенона ***59*** защищена взаимодействием с уксусным ангидридом [154]. В условиях реакции Вильсмайера производное ацетофенона ***60*** превращено в альдегид ***61*** [148], в котором ацетильная группа гидролизована кипячением в смеси концентрированной соляной и ледяной уксусной кислот [148].

Пара- и *орто*-фторбензилхлориды ***57a*** и ***57c*** синтезированы восстановлением соответствующих альдегидов ***62a,c*** боргидридом натрия до спиртов ***63a,c*** [155] с последующей заменой гидроксигруппы на атом хлора действием пятихлористого фосфора в четырёххлористом углероде [156].

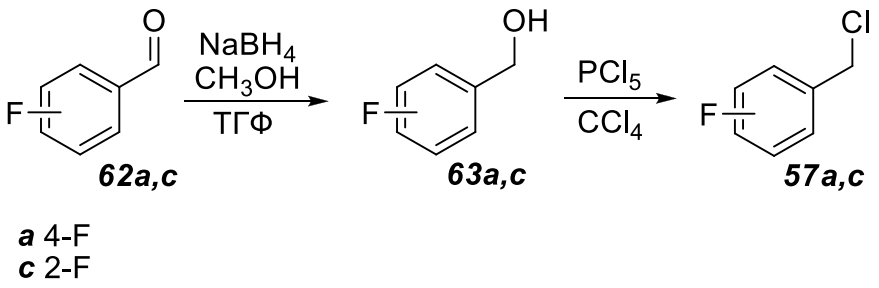


Схема 19. *Получение* орто- *и* пара-*фторбензилхлоридов* ***57a,c***.

Мета-фторбензилхлорид ***57b*** получен исходя из *мета*-фторбензойной кислоты ***64***.

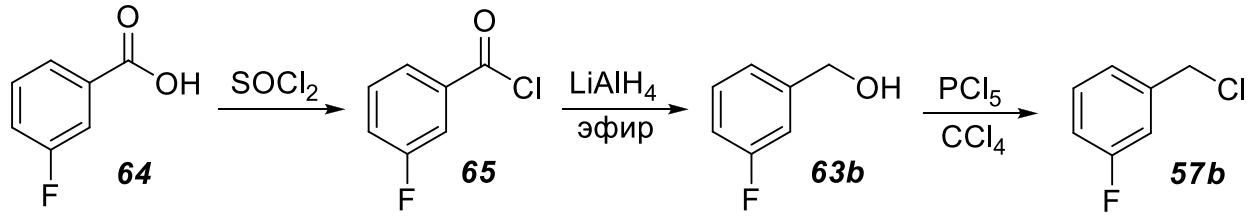


Схема 20. *Получение* мета-*фторбензилхлорида* ***57b.***

Первоначально взаимодействием кислоты ***64*** с хлористым тионилом был синтезирован *мета*-фторбензоилхлорид ***65*** [157], восстановление которого алюмогидридом лития до спирта ***63b*** [157] с последующей заменой гидроксигруппы на атом хлора [156] привело к *мета*-фторбензилхлориду ***57b***.

Целевые 1-гидроксиимидазолы ***53a-c*** и ***54a-c*** были полностью охарактеризованы данными ИК, ^{1}H и ^{13}C ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии, а также температурами плавления. В продолжение изучения прототропной таутомерии данных соединений, интересно сравнить положения сигналов «реперных» протонов в спектрах ^{1}H ЯМР 1-гидроксиимидазолов ***53a-c*** и ***54a-c*** с аналогичными сигналами модельных структур ***15*** и ***16*** (таблица 15).

Сравнение химических сдвигов сигналов протонов OH(NH) имидазольного фрагмента и H2’ протона хроменового цикла с таковыми для ранее рассмотренных соединений ***14-17*** и ***22*** (таблица 3) свидетельствует о том, что производные имидазола ***53a-c*** и ***54a-c*** в DMSO-D_6 существуют исключительно в таутомерной форме N-оксида имидазола.

Таблица 15. *Химические сдвиги «реперных» протонов.*

Соединение	^{1}H ЯМР в $CDCl_3$, δ, м.д.		^{1}H ЯМР в DMSO-D_6, δ, м.д.	
	OH(NH)	H-2'	OH(NH)	H-2'
15	13.15 (NH) 12.16 (OH)	8.65 10.66	11.92 (NH)	8.73
53a	12.57 (NH) 11.80 (OH)	8.75 10.66	11.72 (NH)	8.55
53b	12.56 (NH) 11.79 (OH)	8.75 10.79	11.75 (NH)	8.57
53c	12.56 (NH) 11.80 (OH)	8.76 10.80	11.76 (NH)	8.58
16	12.73 (NH)	8.93	11.60 (NH)	8.76
54a	13.08 (NH)	8.87	11.98 (NH)	8.64
54b	13.06 (NH)	8.87	11.97 (NH)	8.64
54c	13.07 (NH)	8.96	11.91 (NH)	8.73

Иное поведение наблюдается в $CDCl_3$. Если соединения ***54a-c***, содержащие в положении 5 имидазола закреплённую карбонильную группу, существуют в $CDCl_3$ однозначно в виде N-оксидов, аналогично ***16***, то соединения ***53a-c*** в этих условиях представлены смесью таутомеров (как и ***15***). Таким образом, введение объёмного заместителя в положение 7 хроменового фрагмента 2-(3-хроменил)-1-гидроксиимидазолов не оказывает влияния на таутомерный состав в растворе.

Следует отметить, что, в отличие от спектра модельного соединения ***15***, в спектрах ^{1}H ЯМР в $CDCl_3$ производных ***53a-c*** наблюдается не только удвоение сигнала протона в положении 2 хроменового цикла, но и удвоение сигналов протона в положении 6 хроменового заместителя и метильной группы в положении 4 имидазольного кольца (≈2.59 м.д. и ≈2.48 м.д.). Из интегральных интенсивностей сигналов следует, что для *пара*-изомера ***53a*** и для *орто*-изомера ***53c*** в $CDCl_3$ преобладает NH-таутомер (т.е., N-оксид) при соотношении таутомеров ≈2:3. В случае же *мета*-фторзамещённого ***53b*** соотношение таутомеров 1:1.

ИК-спектры 1-гидроксиимидазолов ***53a-c*** и ***54a-c***, зарегистрированные в KBr, в целом схожи со спектрами их аналогов ***15*** и ***16***. В спектрах всех новых производных присутствует широкая полоса средней интенсивности в области

≈2200-2600 $см^{-1}$, которая свидетельствует о наличии слабых межмолекулярных водородных связей.

2.4.2. Синтез производных 2-(2,4-дигидроксифенил)-1-гидроксиимидазола.

Производные 1-гидроксиимидазола ***66-68*** получены исходя из 2,4-дигидроксикарбальдегида ***69***, который синтезирован из резорцина ***58*** по реакции Вильсмайера [158].

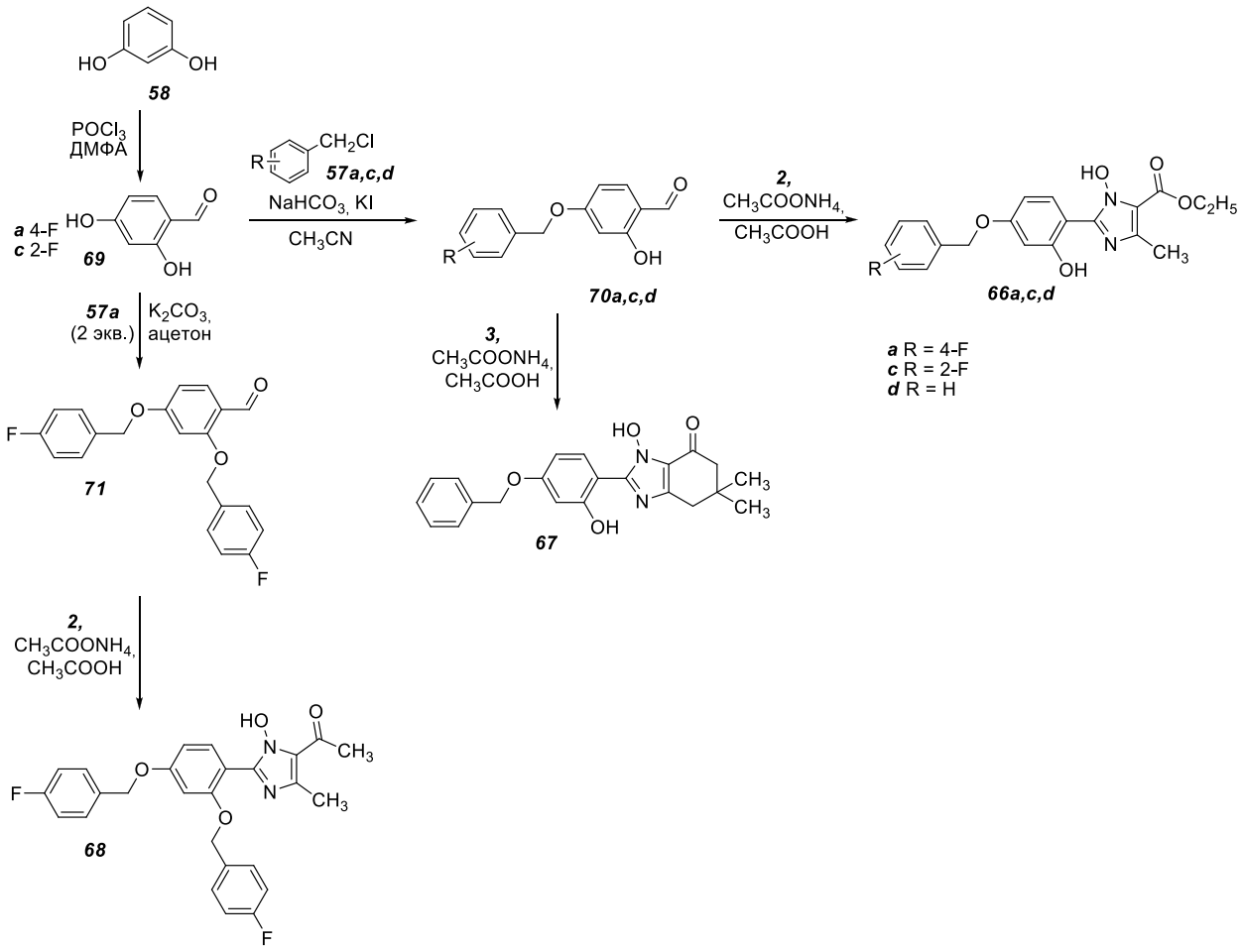


Схема 21. *Получение 1-гидроксиимидазолов* ***66-68.***

Селективное О-алкилирование резорцилового альдегида ***69*** бензилхлоридами ***57a,c,d*** проводили длительным кипячением субстрата в ацетонитриле в присутствии соды и йодида калия [159, 160]. Для диалкилирования с образованием 2,4-ди(4-фторбензилокси)карбальдегида ***71*** реакцию вели в кипящем ацетоне в присутствии поташа и двух эквивалентов *пара*-фторбензилхлорида ***57a*** [160].

В литературе О-алкилирование соединения ***69*** по гидроксигруппе, находящейся в *пара*-положении к альдегидной группе, объясняется только стерическими факторами [159-161]. При этом образование именно 4-бензилокси-2-гидроксибензальдегидов ***70*** можно доказать химическим методом.

Известно, что *орто*-гидроксибензальдегиды вступают в реакцию конденсации с диэтиловым эфиром малоновой кислоты ***72*** с образованием кумаринов, тогда как *орто*-алкоксибензальдегиды приводят к производным арилиденмалоновой кислоты.

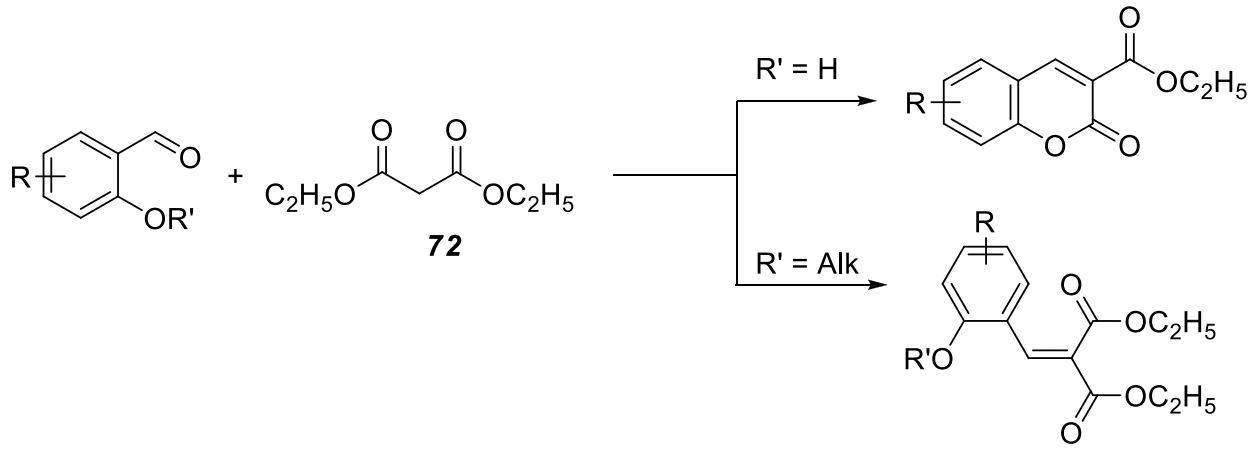
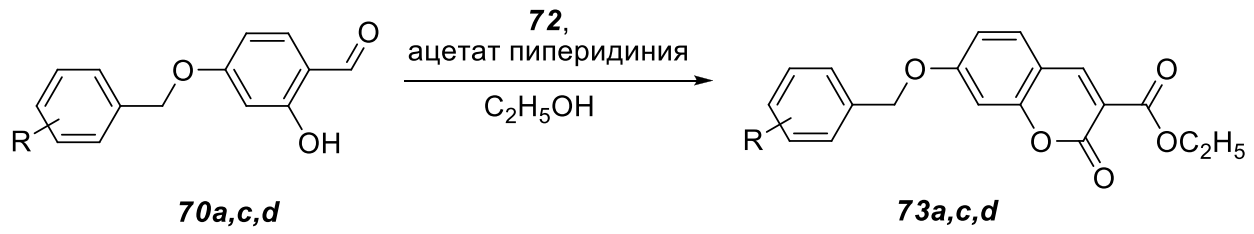


Схема 22. *Два возможных направления реакции производного бензальдегида с диэтилмалонатом **72**.*

На основании этих данных для выяснения направления О-алкилирования резорцилового альдегида ***65*** были проведены конденсации полученных индивидуальных бензилоксипроизводных ***70a,c,d*** с диэтилмалонатом ***72***, которые привели к кумаринам ***73a,c,d***.



70a,c,d ***73a,c,d***

a R = 4-F
c R = 2-F
d R = H

Схема 23. *Конденсация альдегидов **70** с диэтилмалонатом **72**.*

Новые производные ***73a,c,d*** охарактеризованы данными масс-спектрометрии и ^{1}H ЯМР спектроскопии, и являются доказательством избирательного О-

алкилирования резорцилового альдегида ***69*** эквимольными количествами бензилхлоридов ***57*** в выше приведённых условиях.

Конденсацию альдегидов ***70a,c,d*** и ***71*** с оксимом ***2*** или ***3*** и ацетатом аммония проводили в ледяной уксусной кислоте при 50-55°С. Повышение температуры реакции приводило к осмолению реакционной массы. Несмотря на длительное время выдержки (30-50 часов), 1-гидроксиимидазолы ***66a,c,d***, ***67***, ***68*** были получены с выходами, не превышающими 20%, поскольку исходные альдегиды вступали в реакцию не полностью. Например, при получении 1-гидроксиимидазолов ***66a*** и ***66c*** из реакционной массы было выделено 75% исходного альдегида ***70a*** и 40% исходного альдегида ***70c***, соответственно. Выходы же целевых 1-гидроксиимидазолов ***66a*** и ***66c*** составили 12% и 8%.

1-Гидроксиимидазолы ***66a-c***, ***67***, ***68*** были охарактеризованы данными ^{1}H ЯМР и ИК спектроскопии, масс-спектрометрии, температурами плавления.

Химические сдвиги сигналов протонов H6’ и OH(NH) в ^{1}H ЯМР спектрах соединений ***66-68***, зарегистрированных в $CDCl_3$ и DMSO-d_6 (таблица 16) свидетельствуют о существовании данных производных 1-гидроксиимидазола в N-гидрокси-таутомерной форме в $CDCl_3$ и в «закрытой» N-оксидной форме в DMSO-d_6 (ср. с соед. ***25*** и ***26***).

Таблица 16. *Химические сдвиги «реперных протонов»*

Соединение	^{1}H ЯМР в $CDCl_3$, δ, м.д.		^{1}H ЯМР в DMSO-d_6, δ, м.д.	
	H6'	OH	H6'	OH
66a	8.24 (d)	12.22 12.69	нет данных	
66c	8.19 (уш. s)	12.67 (уш.)	нет данных	
66d	8.22 (d)	12.67 12.18	7.92 (уш. s)	12.78 (уш.)
67	не растворим		8.05 (уш. s)	12.82 (уш.)
68	8.10 (d)	12.72	7.92 (d)	12.22 (уш.)

2.4.3. Испытания биологической активности.

1-Гидроксиимидазолы ***53a-c, 54a-c, 66a,c,d, 67, 68*** были переданы на испытания биологической активности в качестве ингибиторов интегразы ВИЧ-1 в НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского МГУ им. М.В. Ломоносова.

Анализ ингибирующей способности соединений проводился по стандартной методике [162, 163]. Интеграза ВИЧ-1 в процессе интеграции катализирует две реакции: 3’-концевой процессинг, в результате которого с обоих 3'-концов вирусной ДНК удаляется динуклеотид GT, и перенос цепи, в ходе которого происходит встраивание вирусной ДНК в клеточную. Способность производных 1-гидроксиимидазолов ингибировать каталитическую активность интегразы исследовалась в обеих реакциях с использованием рекомбинантного препарата интегразы ВИЧ-1 и ^{32}P-меченных ДНК-дуплексов U5B/U5A и U5B-2/U5A. Дуплекс U5B/U5A соответствует концу U5 фрагмента вирусной ДНК и использовался в качестве субстрата интегразы в реакции 3’-процессинга, а дуплекс U5B-2/U5A соответствует аналогичному участку после отщепления концевого динуклеотида GT и использовался в реакции переноса цепи.

Обе реакции проводились как в отсутствии испытуемых соединений, так и в присутствии их возрастающих концентраций вплоть до 1 мМ. На основании анализа эффективности реакций 3’-процессинга и переноса цепи в присутствии производных 1-гидроксиимидазолов рассчитывались значения IC_{50} (концентрация ингибитора, при которой эффективность реакции снижается на 50%) и IC_{20} в том случае, если 50%-ого ингибирования достигнуть не удавалось. Производные 2-(2,4-дигидроксифенил)-1-гидроксиимидазолов ***66a,c,d***, ***67***, ***68*** не проявили ингибирующей активности. Соединения ***53a*** и ***54b*** также не проявили заметную ингибирующую активность вплоть до 1мМ концентрации. Наиболее активным в ряду исследованных 1-гидроксиимидазолов является соединение ***53c***, ингибирующее реакцию 3’-процессинга с IC_{50} = 250 ± 47 мкМ и реакцию переноса цепи с IC_{50} = 400 ± 77 мкМ.

Результаты испытаний биологической активности 1-гидроксиимидазолов ***53a-c*** и ***54a-c*** представлены в таблице 17.

Таблица 17. *Экспериментальные значения IC_{50} и IC_{20} исследованных соединений в реакциях процессинга и переноса цепи*[4].

Соединение	Ингибирование 3'-процессинга, мкМ		Ингибирование переноса цепи, мкМ	
	IC_{50}	IC_{20}	IC_{50}	IC_{20}
53a	- -	- -	- -	- -
53b	- -	50 ± 9	- -	90 ± 20
53c	250 ± 47	100 ± 23	400 ± 77	40 ± 9
54a	580 ± 98	250 ± 52	500 ± 105	120 ± 27
54b	- -	- -	- -	- -
54c	- -	180 ± 39	- -	180 ± 40

[4] Значения IC_{50} и/или IC_{20} не приводятся в том случае, если их получить не удалось при концентрациях соединения до 1мМ.

ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

3.1. Общая часть

Используемые реактивы являются коммерчески доступными и были использованы без дополнительной очистки. Контроль за ходом реакций, хроматографической очисткой и индивидуальностью полученных соединений осуществлялся с помощью тонкослойной хроматографии на пластинах Silufol UV-254. Элюенты – хлороформ, метанол и их смеси в различных соотношениях. В качестве проявителей использовались пары йода, раствор нингидрина (1% в CCl_4-CH_3OH, 1:4), УФ-лампа. Колоночную хроматографию проводили на силикагеле марки Merck (63-200 микрон).

Спектры ^1H и ^{13}C ЯМР регистрировались на спектрометрах Bruker VP-200 (рабочая частота 200 МГц); Bruker Avance™ 300 (рабочая частота 300 МГц и 75.47 МГц, соответственно) и Bruker Avance ™ 600 (рабочая частота 600 МГц и 150.93 МГц, соответственно) с использованием дейтерированных растворителей ($CDCl_3$, DMSO-d_6, CD_3CN, CD_3OD). В качестве внутренних стандартов использовались остаточные сигналы растворителей и в некоторых случаях TMS.

Масс-спектры регистрировались на приборе LKB-2000, энергия ионизирующих электронов 70 эВ.

ИК-спектры регистрировались на фурье-спектрофотометре Shimadzu IRAffinity-1 FTIR в таблетках KBr.

Электронные спектры поглощения были записаны на спектрофотометре Shimadzu UV-1800 в ацетонитриле (HPLC grade).

Элементный анализ выполнен на CHN-анализаторе (модель 1106, Carlo Erba).

Температуры плавления измеряли на приборе для измерения температуры плавления ПТП(М) и не корректировали.

Рентгеноструктурный анализ производился на дифрактометре Bruker SMART-APEX-II для кристаллов соединений ***16*** и ***24*** и на дифрактометре Bruker SMART-1K для ***17***.

3.2. Методики синтеза.

Пентан-2,3,4-трион 3-оксим *(1).* [146] К 250 мл 7%-ой серной кислоты при перемешивании и охлаждении (15-16°С) прибавляют 25.0 г (0.25 моль) пентан-2,4-диона ***4***, затем добавляют по каплям раствор 17.3 г (0.25 моль) нитрита натрия в 75 мл воды. Реакционную массу перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов, продукт экстрагируют этилацетатом (50 мл х 3), экстракт промывают водой, сушат. После отгонки растворителя получают 29.3 г (91%) продукта ***1*** в виде светло-жёлтого масла, которое при стоянии кристаллизуется. Т.пл. 73-75°С. Лит. т.пл. 75°С [146].

Этиловый эфир 2-(гидроксиимино)-3-оксобутановой кислоты *(2)* [146]. К раствору 40 мл (41.0 г, 0.315 моль) ацетоуксусного эфира ***5*** в 52 мл ледяной уксусной кислоты при охлаждении (6 - 10°С) и перемешивании добавляют по каплям раствор 32.0 г (0.462 моль) нитрита натрия в 70 мл воды. После окончания добавления (приблизительно 1 час) реакционную массу перемешивают при 8±2°С в течении часа, добавляют 150 мл 18%-го раствора хлорида натрия и размешивают ещё 20 мин. Смесь экстрагируют хлороформом (75 мл х 2), экстракт промывают последовательно 18%-ным раствором хлорида натрия, 10%-ным раствором гидрокарбоната натрия, 18%-ным раствором хлорида натрия; сушат над безводным сульфатом натрия. После отгонки растворителя получают 45.0 г (90%) продукта ***2*** в виде жёлтого масла.

5,5 – Диметилциклогексан-1,2,3-трион 2-оксим (*3*) [147]. К смеси 50.0 г (0.357 моль) димедона ***6*** и 118 мл 15% раствора едкого кали при перемешивании добавляют 24.6 г (0.357 моль) нитрита натрия. Полученную суспензию разбавляют 20 мл воды и охлаждают до 0ºС. Затем при перемешивании и охлаждении (0÷10ºС) добавляют 212 мл 15% серной кислоты. Реакционную массу перемешивают при пониженной температуре в течение 30 минут, выпавший осадок отфильтровывают и сушат над щёлочью при пониженном давлении. Получают 58.8 г (98%) продукта ***3*** в виде порошка жёлтого цвета с т.пл. 85-88ºС. Лит. т. пл. 87°С [147].

1-(1-Гидрокси-4-метил-2-фенил-1Н-имидазол-5-ил)этанон *(7).* Смесь 4.9 г (0.0463 моль) бензальдегида ***10***, 6.0 г (0.0463 моль) оксима ***1*** и 3.6 г (0.0463 моль) ацетата

аммония в 60 мл ледяной уксусной кислоты перемешивают при 40-45ºС в течение 4 часов, охлаждают до комнатной температуры и оставляют на ночь. Выливают в 150 мл воды. Продукт экстрагируют хлороформом (60 мл х 2). Объединённые экстракты промывают слабым раствором поташа, водой, сушат над безводным сульфатом натрия. Растворитель отгоняют, масло затирают в воде, получая 4.7 г продукта ***7*** в виде бежевого порошка. Для дополнительной очистки полученный осадок перекристаллизовывают из 10 мл ацетонитрила, в результате чего получают 4.0 г продукта ***7*** в виде моногидрата с т.пл. 83-85°С. Перекристаллизацию повторяют ещё 2 раза и получают 3.3 г (33%) безводного продукта ***7*** с т.пл. 132-136°С.

^{1}Н ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ= 13.81 (уш. s, 1H, OH); 8.20 (dd, ^3J=7.9 Гц, ^4J=1.9 Гц, 2H, H2' и H6'); 7.39-7.52 (m, 3H, H3', H4', H5'); 2.58 (s, 3H, CH_3); 2.56 (s, 3H, CH_3) м.д.

^{1}Н ЯМР (300 МГц, DMSO-D_6): δ= 8.04-8.11 (m, 2H, H2' и H6'); 7.41-7.53 (m, 3H, H3', H4', H5'); 2.39 (s, 3H, CH_3); 2.49 (s, 3H, CH_3) м.д.

Масс-спектр (m/z): 216 (M^+).

Элементный анализ $C_{12}H_{12}N_2O_2$•H_2O (234): вычислено C 61.54, H 5.98, N 11.97; найдено C 61.13, H 5.83, N 11.94.

ИК (ν, $см^{-1}$): 2970, 2931 ($2CH_3$); 2300-2800 (N-OH); 1682 (C=O).

Этиловый эфир 1-гидрокси-4-метил-2-фенил-1Н-имидазол-5-карбоновой кислоты *(8).* Смесь 4.3 г (0.04 моль) бензальдегида ***10***, 6.6 г (0.04 моль) оксима ***2*** и 3.1 г (0.04 моль) ацетата аммония в 45 мл ледяной уксусной кислоты перемешивают при 45°С в течение 8 часов и оставляют на ночь при комнатной температуре. Реакционную массу выливают в 150 мл воды, экстрагируют хлороформом, экстракт промывают раствором поташа, водой, высушивают над безводным сульфатом натрия. После упаривания растворителя получают 6.0 г технического продукта ***8*** в виде жёлтого масла, который подвергают хроматографической очистке на колонке с силикагелем (элюент – $CHCl_3$; $CHCl_3$-CH_3OH 50:1). Собирают фракцию, содержащую продукт, затирают в воде, в результате чего получают 3.7 г (38%) чистого продукта ***8*** в виде белого порошка с т.пл. 58-60°С.

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ= 8.11 (dd, ^3J=*7.8 Гц,* ^4J=*1.9 Гц*, 2H, H2’ и H6’), 7.40-7.55 (m, 3H, H3’, H4’, H5’); 4.42 (q, 2H, $C\underline{H}_2CH_3$); 2.46 (s, 3H, CH_3); 1.41 (s, 3H, $CH_2C\underline{H}_3$) м.д.

^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-D_6): δ= 13.24 (уш. s, 0.1H, NH); 11.97 (уш. s, 0.9H, OH); 8.06 (d, ^3J=*7.0 Гц,* 2H, H2’ и H6’), 7.40-7.52 (m, 3H, H3’, H4’, H5’); 4.20-4.37 (m, 2H, $C\underline{H}_2CH_3$); 2.40 (s, 2.7H, 9/10 CH_3); 2.36 (s, 0.3H, 1/10 CH_3); 1.32 (t, 2.7H, 9/10 $CH_2C\underline{H}_3$); 1.24 (t, 0.3H, 1/10 $CH_2C\underline{H}_3$) м.д.

Масс-спектр (m/z): 246 (M^+).

Элементный анализ $C_{13}H_{14}N_2O_3$•0.7H_2O (258.6): вычислено C 60.32, H 5.96, N 10.83; найдено C 60.39, H 5.98, N 10.84.

ИК (ν, $см^{-1}$): 2978, 2932 (C_2H_5, CH_3); 2300-2800 (N-OH); 1721 (C=O).

1-Гидрокси-5,5-диметил-2-фенил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-бензимидазол-7(4H)-он (*9*). Смесь 8.6 г (0.0813 моль) бензальдегида ***10***, 13.7 г (0.0813 моль) оксима ***3*** и 6.3 г (0.0813 моль) ацетата аммония в 60 мл ледяной уксусной кислоты перемешивают при 40-45ºC в течение 4.5 часов. Реакционную массу охлаждают до комнатной температуры и выливают в 500 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, полученный технический продукт ***9*** дважды перекристаллизовывают из этилацетата, в результате чего получают 8.2 г (39%) чистого продукта ***9*** в виде светло-желтого порошка с т.пл. 199-200ºC. Лит. т.пл. 196-197°C [65].

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ= 9.70 (уш. s, 1H, OH) 8.06 (dd, ^3J=*7.4 Гц,* ^4J=*2.4 Гц*, 2H, H2’ и H6’); 7.33-7.42 (m, 3H, H3’, H4’, H5’); 2.62 (s, 2H, CH_2); 2.34 (s, 2H, CH_2); 1.08 (s, 6H, $2CH_3$) м.д.

^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-D_6): δ= 12.14 (уш. s, 1H, OH); 8.09 (d, ^3J=*7.0 Гц,* 2H, H2’ и H6’); 7.40-7.55 (m, 3H, H3’, H4’, H5’); 2.68 (s, 2H, CH_2); 2.37 (s, 2H, CH_2); 1.08 (s, 6H, $2CH_3$) м.д.

Масс-спектр (m/z): 256 (M^+).

ИК (ν, $см^{-1}$): 2959, 2874 (CH_2, CH_3); 2100-2700 (N-OH); 1686 (C=O).

3-Оксид 4-ацетил-1,5-диметил-2-фенил-*1H*-имидазола (*11*). Смесь 2.5 г (0.0233 моль) бензальдегида ***10*** и 3.0 г (0.0233 моль) оксима ***1*** растворяют в 15 мл этанола,

добавляют 1.9 г 40% (0.0245 моль) раствора метиламина. Реакционную массу перемешивают при комнатной температуре 5 часов и оставляют на ночь. Затем отгоняют растворитель при пониженном давлении, полученное масло затирают в эфире и получают 4.5 г технического продукта ***11***. Полученный осадок подвергают хроматографической очистке на колонке с силикагелем (элюент – $CHCl_3$; $CHCl_3$-CH_3OH 50:1). Собирают фракцию, содержащую индивидуальный продукт, затирают в эфире, в результате чего получают 1.8 г продукта ***11*** в виде жёлтого порошка. Для дополнительной очистки перекристаллизовывают из 10 мл толуола и получают 0.6 г (11%) чистого продукта ***11*** с т.пл. 175-180°С.

^{1}Н ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ= 7.60-7.69 (m, 2H, H2’ и H6’); 7.40-7.55 (m, 3H, H3’, H4’, H5’); 3.51 (s, 3H, NCH_3); 2.82 (s, 3H, $COCH_3$); 2.55 (s, 3H, CH_3) м.д.

^{1}Н ЯМР (300 МГц, DMSO-D_6): δ= 7.76 (d, ^3J*=7.0 Гц,* 2H, H2’ и H6’); 7.48-7.60 (m, 3H, H3’, H4’, H5’); 3.53 (s, 3H, NCH_3); 2.71 (s, 3H, $COCH_3$); 2.51 (s, 3H, CH_3) м.д.

ИК (ν, $см^{-1}$): 2924 (CH_3); 1667 (C=O).

1-(1-Метокси-4-метил-2-фенил-*1H*-имидазол-5-ил)этанон (*12*). Смесь 1.0 г (0.0046 моль) 1-гидроксиимидазола ***7*** и 0.5 г (0.0046 моль) *трет*-бутилата калия растворяют в 6 мл ДМФА, при охлаждении и перемешивании порциями по 0.1-0.2 г в течение 4 часов добавляют 1.7 г (0.0120 моль) метилиодида и оставляют на ночь. Реакционную массу выливают в воду и отфильтровывают выпавший осадок, в результате чего получают 1.0 г (95%) хроматографически чистого продукта ***12*** в виде жёлтых кристаллов с т.пл. 112-114°С.

^{1}Н ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ= 8.07 (dd, ^3J*=7.5 Гц,* ^4J*=2.3 Гц,* 2H, H2’ и H6’); 7.43-7.52 (m, 3H, H3’, H4’, H5’); 3.87 (s, 3H, OCH_3); 2.56 (s, 6H, $2CH_3$) м.д.

^{1}Н ЯМР (300 МГц, DMSO-D_6): δ= 8.01-8.08 (m, 2H, H2’ и H6’); 7.48-7.52 (m, 3H, H3’, H4’, H5’); 3.88 (s, 3H, NCH_3); 2.49 (s, 3H, $COCH_3$); 2.45 (s, 3H, CH_3) м.д.

ИК (ν, $см^{-1}$): 2994, 2943, 2924 ($2CH_3$; OCH_3); 1655 (C=O).

5,5-Диметил-2-фенил-5,6-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-7(4Н)-он (*13*). Смесь 1.3 г (0.005 моль) 1-гидроксиимидазола ***9*** и 2.1 г (0.0081 моль), трифенилфосфина в 6 мл ледяной уксусной кислоты кипятят при перемешивании в течение 4 часов. Реакционную массу охлаждают, выливают в 20 мл воды, выпавший осадок

отфильтровывают и подвергают хроматографической очистке на колонке с силикагелем (элюент - $CHCl_3$; $CHCl_3$-CH_3OH 100:1; 80:1). Фракцию, содержащую продукт ***13***, обрабатывают эфиром, полученный осадок перекристаллизовывают из ацетонитрила, получая 0.58 г (48%) продукта ***13*** в виде белых игольчатых кристаллов с т.пл. 259-260°C.

^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-D_6): δ= 13.33 (уш. s, 0.8H, NH); 12.95 (уш. s, 0.2H, NH); 8.13 (уш. s, 1.5H, H2' и H6'); 7.96 (уш. s, 0.5H, H2' и H6'); 7.38-7.55 (m, 3H, H3', H4', H5'); 2.80 (s, 0.5H, CH_2); 2.72 (s, 1.5H, CH_2); 2.38 (s, 2H, CH_2); 1.09 (s, 6H, $2CH_3$) м.д.

ИК (ν, см$^{-1}$): 3198 (NH); 2955, 2924 (CH_2); 1651 (C=O).

3-(5-Ацетил-1-гидрокси-4-метил-1H-имидазол-2-ил)-4H-хромен-4-он (*14*). Смесь 4.0 г (0.023 моль) альдегида ***18***, 3.0 г (0.023 моль) оксима ***1*** и 2.5 г (0.032 моль) ацетата аммония в 30 мл ледяной уксусной кислоты перемешивают при комнатной температуре в течение 11 часов и оставляют на 3 дня. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают на фильтре эфиром, получают 5.6 г (86%) хроматографически чистого продукта ***14*** в виде порошка белого цвета. После перекристаллизации из ледяной уксусной кислоты и сушки перекристаллизованного образца в пистолете под вакуумом над щёлочью т.пл. 214-216°C.

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$, 296K): δ = 12.88 (s, 0.3H, NH); 11.79 (s, 0.7H, OH); 10.79 (s, 0.7H, H-2'); 8.85 (s, 0.3H, H-2'); 8.20-8.45 (m, 1H, H-Ar); 7.72-7.90 (m, 1H, H-Ar); 7.54-7.67 (m, 2H, H-Ar); 2.88 (s, 2.1H, 7/10 CH_3); 2.65 (s, 0.9H, 3/10 CH_3) 2.62 (s, 2.1H, 7/10 CH_3); 2.53 (s, 0.9H, 3/10 CH_3) м.д.

^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6, 301K): δ = 11.94 (уш. s, 0.5H, NH); 8.74 (уш. s, 0.5H, H_{Ar}-2); 8.10-8.22 (m, 1H, H-Ar); 7.85-7.95 (m, 1H, H-Ar); 7.72-7.80 (m, 1H, H-Ar); 7.55-7.63 (m, 1H, H-Ar); 2.56 (s, 3H, CH_3); 2.42 (s, 3H, CH_3) м.д.

^{13}C ЯМР (75.48 МГц, DMSO-d_6): δ = 188.6; 173.9; 157.6; 156.2; 155.5; 135.0; 126.3; 126.1; 125.3; 123.8; 123.2; 123.0; 118.7; 29.8; 14.5 м.д.

MS (EI): m/z = 284 $[M]^+$.

Элементный анализ $C_{15}H_{12}N_2O_4$ (284): вычислено C 63.38, H 4.23, N 9.86; найдено C 63.49, H 4.29, N 9.58.

ИК (ν, см$^{-1}$): 3271 (NH); 3063, 3040, 2924 ($2CH_3$); 1667 (C=O); 1640 (C=O).

Этиловый эфир 1-гидрокси-4-метил-2-(4-оксо-4Н-хромен-3-ил)-1Н-имилазол-5-карбоновой кислоты (*15*). Смесь 2.1 г (0.012 моль) альдегида ***18***, 1.91 г (0.012 моль) оксима ***2*** и 1.85 г (0.024 моль) ацетата аммония в 20 мл ледяной уксусной кислоты перемешивают при 40÷50°С в течение 3 часов и оставляют на ночь. Реакционную массу выливают в 60 мл воды, продукт экстрагируют хлороформом (15 мл × 2), экстракт сушат над безводным сульфатом натрия. Растворитель отгоняют, полученное масло затирают в эфире, получают 3.0 г (80%) продукта ***15*** в виде порошка желтоватого цвета. Т.пл. 172-173°С (из толуола).

^{1}Н ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$, 242K): δ = 13.15 (уш. s, 0.4H, NH); 12.16 (уш. s, 0.6H, OH); 10.66 (уш. s, 0.6H, H-2'); 8.65 (br. s, 0.3H, H-2'); 8.19 (d, ^3J = *7.3 Гц*, 1H, H-Ar); 7.70-7.83 (m, 1H, H-Ar); 7.42-7.60 (m, 2H, H-Ar); 4.18-4.40 (m, 2H, OC**H**$_2$CH$_3$); 2.49 (s, 3H, CH_3); 1.30 (t, 3H, OCH_2C**H**$_3$) м.д.

^{1}Н ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$, 299K): δ = 12.19 (уш. s, 0.7 H, OH); 8.27 (d, ^3J = *8.1 Гц*, 1H, H-Ar); 7.70-7.83 (m, 1H, H-Ar); 7.42-7.60 (m, 2H, H-Ar); 4.35 (q, 2H, OC**H**$_2$CH$_3$); 2.47 (s, 3H, CH_3); 1.36 (t, 3H, OCH_2C**H**$_3$) м.д.

^{1}Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6, 301K): δ = 11.92 (уш. s, 0.8H, NH); 8.73 (s, 1H, H-2'); 8.05-8.20 (m, 1H, H-Ar); 7.80-7.92 (m, 1H, H-Ar); 7.64-7.75 (m, 1H, H-Ar); 7.49-7.60 (m, 1H, H-Ar); 4.20-4.40 (m, 2H, OC**H**$_2$CH$_3$); 2.33 (s, 3H, CH_3); 1.20-1.35 (m, 3H, CH_2C**H**$_3$) м.д.

^{1}Н ЯМР (300 МГц, CD_3CN, 298K): δ = 9.25 (уш. s, 1H, H-2'); 8.22-8.30 (m, 1H, H-Ar); 7.84-7.93 (m, 1H, H-Ar); 7.54-7.73 (m, 2H, H-Ar); 4.25-4.36 (m, 2H, OC**H**$_2$CH$_3$); 2.40 (s, 3H, CH_3); 1.29-1.38 (m, 3H, CH_2C**H**$_3$) м.д.

^{1}Н ЯМР (300 МГц, CD_3OD, 300K): δ = 9.61 (s, 1H, H-2'); 8.21-8.29 (m, 1H, H-Ar); 7.81-7.89 (m, 1H, H-Ar); 7.64-7.70 (m, 1H, H-Ar); 7.52-7.59 (m, 1H, H-Ar); 4.38 (q, 2H, OC**H**$_2$CH$_3$); 2.52 (s, 3H, CH_3); 1.39 (t, 3H, CH_2C**H**$_3$) м.д.

^{13}С ЯМР (75.48 МГц, DMSO-d_6): δ = 188.6; 173.7; 158.9; 158.0; 155.6; 134.8; 134.7; 128.1; 126.2; 125.3; 125.0; 123.4; 118.6; 59.9; 15.4; 14.2 м.д.

MS (EI): m/z = 314 $[M]^+$.

Элементный анализ $C_{16}H_{14}N_2O_5$ (314): вычислено С 61.15; Н 4.46; N 8.92; найдено С 61.18; Н 4.54; N 8.76.

ИК (ν, $см^{-1}$): 3070, 2986 (CH_3, C_2H_5); 2200-2800 (N-H…O); 1705 (C=O); 1659 (C=O).

1-Гидрокси-5,5-диметил-2-(4-оксо-4H-хромен-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензимидазол-7(4H)-он (*16*). Смесь 4.5 г (0.026 моль) альдегида ***18***, 4.4 г (0.026 моль) оксима ***3*** и 2.2 г (0.029 моль) ацетата аммония в 35 мл ледяной уксусной кислоты перемешивают при комнатной температуре в течение 11 часов и оставляют на 3 дня. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают эфиром, получают 5.0 г (60%) продукта ***16*** в виде жёлтого порошка. После перекристаллизации из толуола и сушки от толуола над парафином т.пл. 205-206°C.

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$, 302K): δ = 12.73 (уш. s, 1H, NH); 8.93 (br. s, 1H, H-2'); 8.25-8.42 (m, 1H, H-Ar); 7.74-7.87 (m, 1H, H-Ar); 7.45-7.67 (m, 2H, H-Ar); 2.69 (s, 2H, CH_2); 2.42 (s, 2H, CH_2); 1.12 (s, 6H, $2CH_3$) м.д.

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$, 262K): δ = 12.96 (уш. s, 1H, NH); 8.97 (уш. s, 1H, H-2'); 8.28-8.36 (m, 1H, H-Ar); 7.78-7.86 (m, 1H, H-Ar); 7.50-7.66 (m, 2H, H-Ar); 2.69 (s, 2H, CH_2); 2.42 (s, 2H, CH_2); 1.11 (s, 6H, $2CH_3$) м.д.

^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6, 300K): δ = 11.63 (уш. s, 0.8H, NH); 8.76 (уш. s, 0.8H, H-2'); 8.10-8.17 (m, 1H, H-Ar); 7.84-7.94 (m, 1H, H-Ar); 7.71-7.76 (m, 1H, H-Ar); 7.53-7.62 (m, 1H, H-Ar); 2.67 (s, 2H, CH_2); 2.36 (s, 2H, CH_2); 1.08 (s, 6H, $2CH_3$) м.д.

^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3CN, 298K): δ = 9.23 (уш. s, 1H, H-2'); 8.25-8.36 (m, 1H, H-Ar); 7.85-7.98 (m, 1H, H-Ar); 7.53-7.76 (m, 1H, H-Ar); 2.70 (s, 2H, CH_2); 2.37 (s, 2H, CH_2); 1.18 (s, 6H, $2CH_3$) м.д.

^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD, 300K): δ = 9.57 (уш. s, 1H, H-2'); 8.22-8.30 (m, 1H, H-Ar); 7.82-7.90 (m, 1H, H-Ar); 7.50-7.72 (m, 2H, H-Ar); 2.83 (s, 2H, CH_3); 2.46 (s, 2H, CH_3); 1.15 (s, 6H, $2CH_3$) м.д.

^{13}C ЯМР (75.48 МГц, DMSO-d_6): δ = 185.7; 173.5; 158.2; 155.5; 134.9; 126.4; 125.3; 124.8; 123.4; 122.9; 119.3; 118.6; 114.3; 52.4; 38.3; 35.3; 28.0 м.д.

MS (EI): m/z = 324 $[M]^+$.

Элементный анализ $C_{18}H_{12}N_2O_4$ (324): вычислено C 66.67; H 4.94; N 8.64; найдено C 66.68; H 5.06; N 8.48.

ИК (ν, $см^{-1}$): 3100, 2955, 2916 ($2CH_3$, $2CH_2$); 2300-2600 (N-H…O=C); 1667 (C=O); 1613 (C=O).

3-(1-Гидрокси-4,5-диметил-1Н-имидазол-2-ил)-4Н-хромен-4-он (*17*). Смесь 4.0 г (0.023 моль) альдегида ***18***, 2.3 г (0.023 моль) оксима ***19*** и 2.5 г (0.032 моль) ацетата аммония в 30 мл ледяной уксусной кислоты перемешивают в течение 12 часов и оставляют на ночь. Выпавший осадок продукта отфильтровывают, промывают на фильтре эфиром. Фильтрат выливают в 100 мл воды, выпавший осадок отфильтровывают, сушат. После перекристаллизации объединённых осадков (5.8 г) из толуола получают 4.7 г (80%) продукта ***17*** в виде моногидрата с т.пл. 178-180°С. После сушки над P_2O_5 под вакуумом т.пл. 203-204°С.

^{1}Н ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$, 299K): δ = 11.20 (уш. s, 1H, OH); 10.79 (уш. s, 1H, H-2'); 8.30 (dd, ^3J = *8.1 Гц*, 1H, H-5'); 7.73-7.82 (m, 1H, H-7'); 7.60 (d, ^3J = *8.1 Гц*, 1H, H-8'); 7.45-7.53 (m, 1H, H-6'); 2.28 (s, 3H, CH_3); 2.25 (s, 3H, CH_3) м.д.

^{1}Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6, 302K): δ = 11.89 (уш. s, 0.7H, OH); 10.62 (уш. s, 0.7H, H-2'); 8.10-8.25 (m, 1H, H-Ar); 7.67-7.92 (m, 2H, H-Ar); 7.50-7.60 (m, 1H, H-Ar); 2.18 (s, 3H, CH_3); 2.06 (s, 3H, CH_3) м.д.

^{1}Н ЯМР (300 МГц, CD_3CN, 298K): δ = 10.48 (s, 1H, H-2'); 8.23 (d, ^3J = *8.1 Гц,* 1H, H-Ar); 7.75-7.85 (m, 1H, H-Ar); 7.50-7.66 (m, 2H, H-Ar); 2.22 (s, 3H, CH_3); 2.11 (s, 3H, CH_3) м.д.

^{1}Н ЯМР (300 МГц, CD_3OD, 300K): δ = 10.15 (s, 1H, H-2'); 8.24-8.31 (m, 1H, H-Ar); 7.80-7.89 (m, 1H, H-Ar); 7.64-7.71 (m, 1H, H-Ar); 7.50-7.58 (m, 1H, H-Ar); 2.29 (s, 3H, CH_3); 2.20 (s, 3H, CH_3) м.д.

^{13}С ЯМР (75.48 МГц, DMSO-d_6): δ = 173.8; 155.3; 155.3; 155.2; 134.6; 125.9; 125.2; 124.2; 123.0; 121.5; 120.9; 118.6; 10.4; 6.9 м.д.

MS (EI): m/z = 256 $[M]^+$.

Элементный анализ $C_{14}H_{12}N_2O_3 \cdot H_2O$ (274): вычислено C 61.31; H 5.11; N 10.22; найдено C 61.11; H 5.07; N 9.89.

Элементный анализ $C_{14}H_{12}N_2O_3$ (256): вычислено C 65.63; H 4.69; N 10.94; найдено C 65.78; H 4.73; N 10.90.

ИК (ν, $см^{-1}$): 3000-3300 (max. 3248, NH); 2924 (CH_3); 1900-2400 (N-H…O-N); 1651 (C=O).

4-Оксо-4Н-хромен-3-карбальдегид (*18*) [148]. К 60 мл ДМФА при температуре 5-10°С и перемешивании прибавляют по каплям 27.5 мл (46.06 г, 0.30 моль) свежеперегнанной хлорокиси фосфора. Перемешивают при охлаждении в течение 15 минут, затем при температуре 0±5°С к реакционной массе прибавляют по каплям раствор 13.60 г (0.1 моль) гидроксиацетофенона ***20*** в 40 мл ДМФА. Перемешивают при охлаждении в течение 30 мин, реакционную массу нагревают и перемешивают при 50÷55°С в течение 4 часов. Охлаждают до комнатной температуры и выливают в 400 мл воды со льдом. Перемешивают в течение 1.5 часов, образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой и 100 мл охлаждённого этилового спирта. Получают 13.8 г (79%) продукта ***18*** в виде порошка желтоватого цвета. Т.пл. 152-154°С (из толуола). Лит. т.пл. 152-153°С [148].

3-Оксид 1-бензил-4,5-диметил-2-(4-оксо-4Н-хромен-3-ил)-1Н-имидазола (*22*). Смесь 2.0 г (0.011 моль) альдегида ***18***, 1.2 г (0.011 моль) оксима ***19*** и 1.2 г (0.011 моль) бензиламина ***21*** в 15 мл ледяной уксусной кислоты перемешивают при комнатной температуре в течение 3 часов и оставляют на 10 дней. Реакционную массу выливают в 100 мл воды, выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат. Получают 3.6 г светло-жёлтого порошка. Для дополнительной очистки продукт последовательно кипятят сначала в толуоле, затем в ацетонитриле, и получают 2.0 г (53%) соединения ***22*** в виде порошка почти белого цвета. Т.пл. 209-210°С.

^{1}Н ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$, 300K): δ = 8.69 (s, 1H, H-2'); 8.18-8.28 (m, 1H, H-Ar); 7.63-7.75 (m, 1H, H-Ar); 7.38-7.53 (m, 2H, H-Ar); 7.13-7.25 (m, 3H, H-Ar); 6.80-6.90 (m, 2H, H-Ar); 5.16 (s, 2H, C**H$_2$**Ph); 2.26 (s, 3H, CH_3); 2.11 (s, 3H, CH_3) м.д.

^{1}Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6, 303K): δ = 8.69 (s, 1H, H-2'); 8.09-8.17 (m, 1H, H-Ar); 7.81-7.90 (m, 1H, H-Ar); 7.65-7.72 (m, 1H, H-Ar); 7.18-7.30 (m, 3H, H-Ar); 7.00-7.08 (m, 2H, H-Ar); 5.13 (s, 2H, C**H**$_2$Ph); 2.10 (s, 6H, 2CH_3) м.д.

^{1}Н ЯМР (300 МГц, CD_3CN, 298K): δ = 8.41 (s, 1H, H-2'); 8.10-8.18 (m, 1H, H-Ar); 7.76-7.84 (m, 1H, H-Ar); 7.48-7.62 (m, 2H, H-Ar); 7.19-7.31 (m, 3H, H-Ar); 6.97-7.05 (m, 2H, H-Ar); 5.11 (s, 2H, C**H**$_2$Ph); 2.13 (s, 3H, CH_3); 2.09 (s, 3H, CH_3) м.д.

^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OD, 300K): δ = 8.40 (s, 1H, H-2'); 8.16-8.21 (m, 1H, H-Ar); 7.80-7.89 (m, 1H, H-Ar); 7.51-7.68 (m, 2H, H-Ar); 7.20-7.31 (m, 3H, H-Ar); 7.01-7.08 (m, 2H, H-Ar); 5.18 (s, 2H, C**H**$_2$Ph); 2.25 (s, 3H, CH_3); 2.18 (s, 3H, CH_3) м.д.

^{13}C ЯМР (75.48 МГц, DMSO-d_6): δ = 174.3; 160.9; 155.5; 136.4; 134.9; 128.6; 128.4; 127.5; 127.3; 126.4; 126.2; 125.6; 125.3; 123.6; 122.6; 121.9; 118.6; 110.5; 47.9; 8.7; 7.4 м.д.

MS (EI): m/z = 346 $[M]^+$.

Элементный анализ $C_{21}H_{18}N_2O_3$•0.5H_2O (355): вычислено C 71.00; H 5.35; N 7.89; найдено C 71.45; H 5.13; N 7.84.

ИК (ν, см$^{-1}$): 2947, 2924 (CH_2, CH_3); 1651 (C=O).

Этиловый эфир 5-метил-2-(4-оксо-4H-хромен-3-ил)-1H-имидазол-4-карбоновой кислоты *23*. Смесь 15.0 г (0.0476 моль) гидроксиимидазола ***15*** и 20.0 г (0.0762 моль) трифенилфосфина при перемешивании кипятят в 64 мл ледяной уксусной кислоты в течение 4 часов. Реакционную массу охлаждают на ледяной бане, выпавший осадок отфильтровывают и дважды кипятят в 70 мл диэтилового эфира, получая 8.1 г (57%) хроматографически чистого продукта ***23*** в виде белого порошка с т.пл. 152-154°C.

^{1}H ЯМР (200 МГц, $CDCl_3$, 293K): δ = 9.19, 9.09 (2 s; 1H, H-2'); 8.26-8.37 (m, 1H, H-Ar); 7.71-7.85 (m, 1H, H-Ar); 7.45-7.62 (m, 2H, H-Ar); 4.30-4.50 (m, 2H, OC**H**$_2$$CH_3$); 2.64, 2.56 (2 s, 1H, CH_3); 1.37-1.49 (m, 3H, OCH_2C**H**$_3$) м.д.

^{13}C NMR (75.48 МГц, DMSO-d_6): δ = 174.5; 163.2; 157.2; 156.1; 155.5; 145.3; 137.8; 136.3; 134.9; 134.7; 127.4; 126.3; 126.1; 125.2; 123.3; 118.7; 114.5; 109.5; 60.1; 59.2; 14.4; 14.3; 11.1 м.д.

MS (EI): m/z = 298 $[M]^+$.

Элементный анализ $C_{16}H_{14}N_2O_4$ (298): вычислено C 64.43; H 4.70; N 9.40; найдено C 64.10; H 4.58; N 9.37.

ИК (ν, см$^{-1}$): 3341 (NH); 2986, 2931 (C_2H_5, CH_3); 1712 (C=O); 1643 (C=O).

1-(1-Гидрокси-2-(2-гидроксифенил-4-метил-*1H*-имидазол-5-ил)этанон (*24*). Смесь 2.5 г (0.021 моль) альдегида ***28***, 3.0 г (0.0023 моль) оксима ***1*** и 2.0 г (0.026 моль) ацетата аммония в 30 мл ледяной уксусной кислоты перемешивают при 45-55°C в течение 60 часов. Реакционную массу выливают в воду (100 мл), затирают и

осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из воды, получая 1.9 г (41%) of продукта ***24*** в виде бежевого порошка с т.пл. 172-173°C.

^{1}H NMR (600 МГц, $CDCl_3$, 293 K, [0.067 моль/л]): δ= 13.93 (уш. s, $\nu_{½}$ = 47 Гц, 1H, N-OH); 12.40 (уш. s, $\nu_{½}$ = 62 Гц, 1H, OH); 8.32 (уш. s, $\nu_{½}$ = 19 Гц, 1H, H6'); 7.33 (t, 1H, H4'); 7.03 (dd, ^3J = *8.3 Гц,* ^4J = *1.2 Гц*, 1H, H3'); 6.94 (t, 1H, H5'); 2.57 (s, 6H, $2CH_3$) м.д.

^{1}H NMR (600 МГц, $CDCl_3$, 273 K): δ= 13.98 (уш. s, $\nu_{½}$ = 40 Гц, 1H, N-OH); 12.54 (уш. s, $\nu_{½}$ = 56 Гц, 1H, OH); 8.36 (уш. s, $\nu_{½}$ = 30 Гц, 1H, H6'); 7.35 (t, 1H, H4'); 7.05 (d, ^3J = *8.3 Гц*, 1H, H3'); 6.95 (уш. s, $\nu_{½}$ = 22 Гц, 1H, H5'); 2.59 (s, 3H, $COCH_3$); 2.56 (s, 3H, CH_3) м.д.

^{1}H NMR (600 МГц, $CDCl_3$, 263 K): δ= 14.01 (s, $\nu_{½}$ = 16 Гц, 1H, N-OH); 12.56 (уш. s, $\nu_{½}$ = 28 Гц, 1H, OH); 8.36 (уш. s, $\nu_{½}$ = 20 Гц, 1H, H6'); 7.36 (t, 1H, H4'); 7.05 (d, ^3J = *8.3 Гц*, 1H, H3'); 6.97 (t, 1H, H5'); 2.60 (s, 3H, $COCH_3$); 2.59 (s, 3H, CH_3) м.д.

^{1}H NMR (600 МГц, $CDCl_3$, 253 K): δ= 14.04 (s, 1H, N-OH); 12.64 (s, $\nu_{½}$ = 12 Гц; 1H, OH); 8.37 (d, ^3J = *8.1 Гц*, 1H, H6'); 7.37 (t, 1H, H4'); 7.06 (d, ^3J = *8.3 Гц*, 1H, H3'); 6.98 (t, 1H, H5'); 2.62 (s, 3H, $COCH_3$); 2.61 (s, 3H, CH_3) м.д.

^{1}H NMR (600 МГц, $CDCl_3$, 243 K): δ= 14.06 (s, 1H, N-OH); 12.70 (s, 1H, OH); 8.38 (d, ^3J = *8.0 Гц*, 1H, H6'); 7.38 (t, 1H, H4'); 7.07 (d, ^3J = *8.3 Гц*, 1H, H3'); 7.00 (t, 1H, H5'); 2.63 (s, 3H, $COCH_3$); 2.62 (s, 3H, CH_3) м.д.

^{1}H NMR (600 МГц, $CDCl_3$, 293 K, [0.034 моль/л]): δ= 13.94 (уш. s, $\nu_{½}$ = 18 Гц, 1H, N-OH); 12.40 (уш. s, $\nu_{½}$ = 35 Гц; 1H, OH); 8.34 (d, ^3J = *7.9 Гц*; 1H, H6'); 7.33 (t, 1H, H4'); 7.03 (d, ^3J = *8.4 Гц*; 1H, H3'); 6.95 (t, 1H, H5'); 2.59 (s, 6H, $2CH_3$) м.д.

^{1}H NMR (600 МГц, $CDCl_3$, 293 K, [0.017 моль/л]): δ= 13.95 (s, 1H, N-OH); 12.40 (уш. s, $\nu_{½}$ = 20 Гц, 1H, OH); 8.35 (d, ^3J = *8.0 Гц*; 1H, H6'); 7.33 (t, 1H, H4'); 7.04 (dd, ^3J = *8.3 Гц*, ^4J = *1.2 Гц*; 1H, H3'); 6.95 (t, 1H, H5'); 2.60 (s, 3H, $COCH_3$); 2.59 (s, 3H, CH_3) м.д.

^{1}H NMR (600 МГц, $CDCl_3$, 293 K, [0.007 моль/л]): δ= 13.95 (s, 1H, N-OH); 12.40 (уш. s, $\nu_{½}$ = 18 Гц, 1H, OH); 8.35 (d, ^3J = *8.0 Гц*; 1H, H6'); 7.34 (t, 1H, H4'); 7.04 (dd, ^3J = *8.3 Гц*, ^4J = *1.2 Гц*; 1H, H3'); 6.95 (t, 1H, H5'); 2.60 (s, 3H, $COCH_3$); 2.59 (s, 3H, CH_3) м.д.

^{13}C NMR (150.94 МГц, $CDCl_3$): δ= 192.0 (C=O); 158.4 (C-2'); 142.2 (C-4); 139.4 (C-2); 131.8 (C-4'); 127.4 (C-6'); 120.6 (C-5); 119.2 (C-5'); 117.6 (C-3'); 110.8 (C-1'); 28.1 ($CO\underline{C}H_3$); 16.8 (4-CH_3) м.д.

^{1}H NMR (600 МГц, DMSO-d_6): δ= 13.79 (уш. s, 1H, N-OH); 13.59 (уш. s, 1H, OH); 7.55 (уш. s, $\nu_{½}$ = 68 Гц, 1H, H6'); 7.41 (t, 1H, H4'); 6.96 (t, 1H, H5'); 6.93 (d, ^3J = *8.3 Гц*, 1H, H3'); 2.66 (s, 3H, $COCH_3$); 2.48 (s, 3H, CH_3) м.д.

^{13}C NMR (150.94 МГц, DMSO-d_6): δ= 190.0 (C=O); 158.7 (C-2'); 136.0 (C-2); 134.7 (C-4); 132.9 (C-4'); 128.7 (C-6'); 127.2 (C-5); 120.0 (C-5'); 119.2 (C-3'); 112.5 (C-1'); 30.6 ($CO\underline{C}H_3$); 12.7 (4-CH_3) м.д.

^{1}H NMR (600 МГц, $CDCl_3$ - DMSO-d_6 (1:1), 293 K): δ= 13.67 (уш. s, 1H, N-OH); 13.55 (уш. s, 1H, OH); 7.45 (уш. s, $\nu_{½}$ = 70 Гц, 1H, H6'); 7.32 (t, 1H, H4'); 6.84-6.89 (m, 2H, H3' и H5'); 2.65 (s, 3H, $COCH_3$); 2.46 (s, 3H, CH_3) м.д.

^{1}H NMR (600 МГц, $CDCl_3$ - DMSO-d_6 (1:1), 273 K): δ= 13.68 (s, 1H, N-OH); 13.56 (s, 1H, OH); 7.40 (d, ^3J = *7.8 Гц*, 1H, H6'); 7.32 (t, 1H, H4'); 6.82-6.89 (m, 2H, H3' и H5'); 2.63 (s, 3H, $COCH_3$); 2.45 (s, 3H, CH_3) м.д.

^{1}H NMR (600 МГц, $CDCl_3$ - DMSO-d_6 (1:1), 253 K): δ= 13.68 (s, 1H, N-OH); 13.56 (s, 1H, OH); 7.40 (d, ^3J = *7.8 Гц*, 1H, H6'); 7.32 (t, 1H, H4'); 6.82-6.89 (m, 2H, H3' и H5'); 2.63 (s, 3H, $COCH_3$); 2.45 (s, 3H, CH_3) м.д.

^{13}C NMR (150.94 МГц, $CDCl_3$ - DMSO-d_6 (1:1), 293 K): δ= 190.0 (C=O); 158.7 (C-2'); 135.7 (C-2); 134.3 (C-4); 132.8 (C-3'); 128.6 (C-6'); 127.2 (C-5); 120.7 (C-5'); 118.9 (C-3'); 112.7 (C-1'); 30.9 ($CO\underline{C}H_3$); 12.7 (4-CH_3) м.д.

MS(EI): *m/z*=232$[M]^+$.

Элементный анализ $C_{12}H_{12}N_2O_3 \cdot 0.25H_2O$ (236.5): вычислено C 60.89, H 5.28, N 11.84; найдено C 61.15, H 5.22, N 11.88.

ИК (ν, $см^{-1}$): 2900-3030 (N-OH); 2350-2800 (O-H…N); 1662 (C=O).

ИК кристаллогидрата (ν, $см^{-1}$): 3380 (связанная H_2O); 3000-3150 (NH); 2700-2900 (OH); 1676 (C=O); 1304 (N-O).

Этиловый эфир 1-(гидрокси-2-(2-гидроксифенил)-4-метил-*1H*-имидазол-5-карбоновой кислоты (*25*). Смесь 3.1 г (0.025 моль) альдегида ***28***, 4.0 г (0.025 моль) оксима ***2*** и 2.0 г (0.026 моль) ацетата аммония в 30 мл ледяной уксусной кислоте

перемешивают при комнатной температуре в течение 5 часов и оставляют на 3 суток. Затем реакционную массу выливают в 100 мл воды, выпавший осадок отфильтровывают, промывают эфиром, кипятят в ацетонитриле, охлаждают и отфильтровывают, получая 1.3 г (20%) хроматографически чистого продукта ***25*** в виде белого порошка с т.пл. 236-237°C.

^{1}H NMR (300 МГц, DMSO-d_6): δ= 12.89 (уш. s, 2H, 2OH); 8.00 (уш. s, $\nu_{½}$ = 32 Гц, 1H, H-6'); 7.35 (t, 1H, H4'); 6.89-6.97 (m, 2H, H3' и H5'); 4.21 (q, 2H, OC$\underline{H}_2$CH$_3$); 2.45 (s, 3H, 4-CH$_3$); 1.32 (t, 3H, OCH$_2$C$\underline{H}_3$) м.д.

^{13}C NMR (75.47 МГц, DMSO-d_6): δ= 158.5 (C=O); 157.9 (C2'); 137.5 (C2); 135.5 (C4); 131.7 (C4'); 127.3 (C6'); 118.6 (C5'); 118.1 (C3'); 117.9 (C5); 111.8 (C1'); 60.3 (O$\underline{C}$H$_2$CH$_3$); 14.2 (OCH$_2\underline{C}$H$_3$); 11.5 (4-CH$_3$) м.д.

MS(EI): *m/z*=262[M]$^+$.

Элементный анализ $C_{13}H_{14}N_2O_4$ (262): вычислено C 59.54, H 5.34, N 10.69; найдено C 59.44, H 5.26, N 10.65.

ИК (ν, см$^{-1}$): 2800-3200 (N-OH); 2300-2650 (O-H…N); 1709 (C=O).

1-Гидрокси-2-(2-гидроксифенил)-5,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-*1H*-бензо[d]имидазол-7(4H)-он (*26*). Смесь 2.3 г (0.0184 моль) альдегида ***28***, 3.1 г (0.0184 моль) оксима ***3*** и 1.5 г (0.0190 моль) в 30 мл ледяной уксусной кислоте перемешивают при 40-45°C в течение 4 часов, охлаждают до комнатной температуры и оставляют на ночь. Выпавший осадок отфильтровывают, кипятят в ацетонитриле (40 мл) и отфильтровывают в горячем виде, получая 2.5 г (50%) хроматографически чистого продукта ***26*** в виде жёлтого порошка с т.пл. 262-264°C.

^{1}H NMR (300 МГц, $CDCl_3$): δ= 8.27 (d, ^3J = *8.2 Гц*, 1H, H6'); 7.36 (t, 1H, H4'); 7.06 (d, ^3J = *8.1 Гц*, 1H, H3'); 6.96 (t, 1H, H5'); 2.75 (s, 2H, CH$_2$); 2.48 (s, 2H, CH$_2$); 1.16 (s, 6H, 2CH$_3$) м.д.

^{1}H NMR (300 МГц, DMSO-d_6): δ= 12.75 (уш. s, 2H, 2OH); 8.11 (уш. s, $\nu_{½}$ = 24 Гц; 1H, H6'); 7.36 (t, 1H, H4'); 6.90-7.00 (m, 2H, H3' и H5'); 2.74 (s, 2H, CH$_2$); 2.41 (s, 2H, CH$_2$); 1.08 (s, 6H, 2CH$_3$) м.д.

^{13}C NMR (75.47 МГц, DMSO-d_6): δ= 185.6 (C=O); 157.9 (C2’); 145.6 (C2); 142.3 (C4); 131.9 (C5); 127.2 (C4’); 122.2 (C6’); 118.8 (C5’); 117.8 (C3’); 111.6 (C1’); 52.4 (CH_2); 37.1 ($\underline{C}(CH_3)_2$); 35.3 (CH_2); 27.8 ($2CH_3$) м.д.

MS(EI): *m/z*=272$[M]^+$.

Элементный анализ $C_{15}H_{16}N_2O_3$ (272): вычислено C 66.18, H 5.88, N 10.29; найдено C 66.09, H 5.94, N 10.23.

ИК (ν, $см^{-1}$): 3050-3200 (N-OH); 2957, 2924 (CH_2, CH_3); 2500-2800 (O-H…N); 1666 (C=O).

2-(2-Гидроксифенил)-4,5-диметил-*1H*-имидазол-1-ол (*27*). Смесь 3.0 г (0.0245 моль) альдегида ***28***, 2.5 г (0.0245 моль) оксима ***19*** и 2.3 г (0.0300 моль) ацетата аммония в 30 мл ледяной уксусной кислоты перемешивают при 40-45°C в течение 4 часов, охлаждают до комнатной температуры и оставляют на ночь. Растворитель отгоняют при пониженном давлении и остаток обрабатывают эфиром. Полученный осадок кипятят в ацетонитриле и отфильтровывают в горячем виде, получая 4.0 г (80%) продукта ***27*** в виде белого порошка с т.пл. 251-253°C.

^{1}H NMR (300 МГц, DMSO-d_6): δ= 14.66 (уш. s, 1H, OH); 12.54 (уш. s, 1H, OH); 7.47 (уш. d, ^3J = *8.0 Гц*, 1H, H6’); 7.30 (t, 1H, H4’); 6.80-6.90 (m, 2H, H3’ и H5’); 2.21 (s, 3H, 5-CH_3); 2.11 (s, 3H, 4-CH_3) м.д.

^{13}C NMR (75.47 МГц, DMSO-d_6): δ= 158.2 (C2’); 134.0 (C2); 131.4 (C6’); 127.4 (C4’); 123.9 (C4); 122.2 (C5); 119.4 (C5’); 118.1 (C3’); 112.9 (C1’); 9.6 (4-CH_3); 6.9 (5-CH_3) м.д.

MS(EI): *m/z*=204$[M]^+$.

Элементный анализ $C_{11}H_{12}N_2O_2$ (204): вычислено C 64.71, H 5.88, N 13.73; найдено C 64.37, H 5.93, N 13.55.

3-Оксид 4-ацетил-2-(2-гидроксифенил)-1,5-диметил-*1H*-имидазола (*29*). 2.0 г 40% водного раствора метиламина, содержащего 0.8 г (0.026 моль) метиламина, при перемешивании добавляют по каплям к смеси 2.8 г (0.023 моль) альдегида ***28*** и 3.0 г (0.023 моль) оксима ***1*** в 15 мл этанола. Реакционную массу перемешивают при комнатной температуре в течение часа и оставляют на ночь. Выпавший осадок

отфильтровывают, промывают этанолом и перекристаллизовывают из метанола, получая 2.7 г (48%) продукта ***29*** в виде желтоватого порошка с т.пл. 216-218°C.

^{1}H NMR (600 МГц, $CDCl_3$, 293 K): δ= 12.60 (уш. s, $\nu_{½}$ = 14.5 Гц, 1H, OH); 7,43 (t, 1H, H4'); 7.20 (dd, ^3J = 7.9 Гц, ^4J = 1.7 Гц, 1H, H6'); 7.10 (dd, ^3J = 8.4 Гц, ^4J = 1.1 Гц, 1H, H3'); 6.94 (t, 1H, H5'); 3.62 (s, 3H, NCH_3); 2.81 (s, 3H, $COCH_3$); 2.60 (s, 3H, 4-CH_3) м.д.

^{13}C NMR (150.94 МГц, $CDCl_3$): δ= 190.9 (C=O); 159.8 (C-2'); 137.5 (C-2); 134.3 (C-4); 132.8 (C-4'); 129.0 (C-6'); 127.3 (C-5); 121.3 (C-3'); 119.0 (C-5'); 111.2 (C-1'); 32.9 (NCH_3); 31.0 ($CO\underline{C}H_3$); 10.6 (4-CH_3) м.д.

^{1}H NMR (600 МГц, DMSO-d_6, 293 K): δ= 12.62 (s, 1H, OH); 7.42-7.52 (m, 2H, H6' и H4'); 6.95-7.05 (m, 2H, H3' и H5'); 3.65 (s, 3H, NCH_3); 2.74 (s, 3H, $COCH_3$); 2.56 (s, 3H, 4-CH_3) м.д.

^{13}C NMR (150.94 МГц, DMSO-d_6): δ= 190.3 (C=O); 159.5 (C-2'); 136.9 (C-2); 135.7 (C-4); 133.0 (C-4'); 130.6 (C-6'); 126.5 (C-5); 120.7 (C-3'); 119.3 (C-5'); 112.0 (C-1'); 33.5 (NCH_3); 31.0 ($CO\underline{C}H_3$); 10.7 (4-CH_3) м.д.

MS(EI): *m/z*=246$[M]^+$.

Элементный анализ. $C_{13}H_{14}N_2O_3$ (246): вычислено C 63.41, H 5.69, N 11.38; найдено C 63.35, H 5.65, N 11.19.

ИК (ν, $см^{-1}$): 3028, 2916 ($2CH_3$); 2400-2700 (OH); 1670 (C=O); 1304 (N-O).

3-Оксид 4-(этоксикарбонил)-2-(2-гидроксифенил)-1,5-диметил-*1H*-имидазола (*30*). 1.08 г 40% водного раствора метиламина, содержащего 0.43 г (0.0139 моль) метиламина, при перемешивании добавляют по каплям к смеси 1.53 г (0.0126 моль) альдегида ***28*** и 2.00 г (0.0126 моль) оксима ***2*** в 5 мл этанола. Реакционную массу перемешивают при комнатной температуре в течение часа и оставляют на 3 суток. Растворитель отгоняют при пониженном давлении, остаток обрабатывают небольшим количеством эфира. Полученный осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из этилаетата, получая 0.45 г (13%) продукта ***30*** в виде бежевого осадка с т.пл. 162-164°C.

^{1}H NMR (300 МГц, DMSO-d_6): δ= 13.04 (уш. s, $\nu_{½}$ = 90 Гц, 1H, OH); 7.42-7.53 (m, 2H, H4’ и H6’); 6.95-7.03 (m, 2H, H3’ и H5’); 4.33 (q, 2H, OC<u>H</u>$_2$CH$_3$); 3.64 (s, 3H, NCH$_3$); 2.55 (s, 3H, 4-CH$_3$); 1.32 (t, 3H, OCH$_2$C<u>H</u>$_3$) м.д.

^{13}C NMR (75.47 МГц, DMSO-d_6): δ= 159.4 (C=O); 158.2 (C2’); 137.5 (C2); 135.3 (C4); 132.4 (C4’); 129.9 (C6’); 120.2 (C3’); 118.6 (C5); 118.5 (C5’); 111.5 (C1’); 60.6 (O<u>C</u>H$_2$CH$_3$); 33.3 (NCH$_3$); 14.1 (OCH$_2$<u>C</u>H$_3$); 10.4 (4-CH$_3$) м.д.

MS(EI): *m/z*=276[M]$^+$.

Элементный анализ $C_{14}H_{16}N_2O_4 \cdot H_2O$ (285): вычислено C 58.95, H 5.96, N 9.82; найдено C 58.51, H 5.25, N 9.68.

ИК (ν, см$^{-1}$): 2980, 2951 (C_2H_5, CH_3); 2440-2700 (OH); 1730 (C=O); 1300 (N-O).

3-Оксид 2-(2-гидроксифенил)-1,4,5-триметил-*1H*-имидазола (*31*). 2.5 г 40% раствора метиламина, содержащего 1.0 г (0.033 моль) метиламина, при перемешивании добавляют по каплям к смеси 3.6 г (0.029 моль) альдегида ***28*** и 3.6 г (0.029 моль) оксима ***19*** в 15 мл этанола. Реакционную массу перемешивают при комнатной температуре в течение часа и оставляют на ночь. Осадок отфильтровывают, промывают этанолом и перекристаллизовывают из толуола, получая 3.8 г (60%) продукта ***31*** в виде светло-жёлтого порошка с т.пл. 218-222°C.

^{1}H NMR (300 МГц, DMSO-d_6): δ= 13.78 (уш. s, $\nu_{½}$ = 50 Гц, 1H, OH); 7.45 (d, ^3J = *7.5 Гц*; 1H, H6’); 7.39 (t, 1H, H4’); 6.90-7.00 (m, 2H, H3’ и H5’); 3.61 (s, 3H, NCH$_3$); 2.27 (s, 3H, 5-CH$_3$); 2.16 (s, 3H, 4-CH$_3$) м.д.

^{13}C NMR (75.47 МГц, DMSO-d_6): δ= 159.3 (C2’); 134.8 (C2); 131.5 (C6’); 129.2 (C4’); 124.3 (C4); 123.1 (C5); 120.1 (C5’); 118.0 (C3’); 112.4 (C1’); 32.6 (NCH$_3$); 8.8 (4-CH$_3$); 6.9 (5-CH$_3$) м.д.

MS(EI): *m/z*=218[M]$^+$.

Элементный анализ $C_{12}H_{14}N_2O_2$ (218): вычислено C 66.06, H 6.42, N 12.84; найдено C 66.15, H 6.53, N 12.82.

3-Оксид 2-(2-гидроксифенил)-1,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидро-*1H*-бензо[d]имидазола (*32*). Смесь 1.60 г (0.0118 моль) азометина ***33*** и 2.00 г (0.0118 моль) оксима ***3*** в 50 мл ледяной уксусной кислоты перемешивают при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную массу выливают в 50 мл воды, продукт

экстрагируют хлороформом (15 мл × 2), экстракт последовательно промывают 3% раствором поташа и водой, высушивают над безводным сульфатом магния. Растворитель отгоняют при пониженном давлении. Полученное масло обрабатывают эфиром и получают 0.9 г (26%) продукта ***32*** в виде бежевого порошка с т.пл. 230-232°C.

^{1}H NMR (300 МГц, $CDCl_3$): δ= 12.50 (уш. s, $\nu_{½}$ = 30 Гц, 1H, OH); 7.46 (t, 1H, H4'); 7.20 (dd, ^3J = 7.9 Гц, ^4J = 1.4 Гц, 1H, H6'); 7.16 (d, ^3J = 8.3 Гц, 1H, H3'); 6.96 (t, 1H, H5'); 3.66 (s, 3H, NCH_3); 2.77 (s, 2H, CH_2); 2.46 (s, 2H, CH_2); 1.21 (s, 6H, $2CH_3$) м.д.

^{1}H NMR (300 МГц, DMSO-d_6): δ= 12.86 (уш. s, 1H, OH); 7.56 (d, ^3J = 7.2 Гц, 1H, H6'); 7.48 (t, 1H, H4'); 6.96-7.04 (m, 2H, H3' и H5'); 3.66 (s, 3H, NCH_3); 2.89 (s, 2H, CH_2); 2.43 (s, 2H, CH_2); 1.12 (s, 6H, $2CH_3$) м.д.

^{13}C NMR (75.47 МГц, DMSO-d_6): δ= 184.9 (C=O); 159.4 (C2'); 141.9 (C2); 138.8 (C4); 132.6 (C4'); 129.8 (C6'); 121.9 (C5); 120.3 (C3'); 118.6 (C5'); 111.2 (C1'); 52.0 (CH_2); 34.4 ($\underline{C}(CH_3)_2$); 33.8 (CH_2); 33.5 (NCH_3); 27.9 ($2CH_3$) м.д.

MS(EI): *m/z*=286$[M]^+$.

Элементный анализ $C_{16}H_{18}N_2O_3$ (286): вычислено C 67.13, H 6.29, N 9.79; найдено C 66.98, H 6.26, N 9.68.

ИК (ν, $см^{-1}$): 2997, 2962 (CH_2); 2989 (CH_3); 2400-2700 (OH); 1678 (C=O); 1304 (N-O).

2-((Метилимино)метил)фенол (*33*). К 12.2 г (0.10 моль) альдегида ***28*** при комнатной температуре и перемешивании добавляют по каплям 13.0 г 40% водного раствора метиламина, содержащего 5.2 г (0.17 моль) метиламина. Реакционную массу перемешивают при комнатной температуре в течение 6 часов, затем добавляют 3.6 г хлорида натрия. Продукт экстрагируют эфиром (20 мл × 2), экстракты высушивают над безводным карбонатом калия. Растворитель отгоняют при пониженном давлении и получают 11.0 г (82%) продукта ***33*** в виде жёлтой подвижной жидкости. Далее использовался без дополнительной очистки.

^{1}H NMR (300 МГц, $CDCl_3$): δ= 13.48 (уш. s, 1H, OH); 8.27 (s, 1H, NCH); 7.15-7.35 (m, 2H, H-Ar); 6.77-7.00 (m, 2H, H-Ar); 3.42 (s, 3H, CH_3) м.д.

1-(2-(2-гидроксифенил)-1-метокси-4-метил-*1H*-имидазол-5-ил)этанон (*34*). К раствору 0.4 г (0.0012 моль) имидазола ***43*** в 10 мл метанола добавляют 0.05 г 10%

Pd/C и реакционную массу гидрируют водородом при комнатной температуре и давлении 1.3 ати в течение 8 часов. Затем катализатор отфильтровывают, промывают метанолом. Растворитель из фильтрата отгоняют при пониженном давлении, остаток подвергают хроматографической очистке на колонке с силикагелем (элюент – хлороформ), получая 0.17 г (58%) чистого продукта ***34*** (т.пл. 116-117°C) и 0.10 г (39%) чистого побочного продутка ***47*** (т.пл. 264-266°C).

^{1}H NMR (600 МГц, $CDCl_3$, 293 K): δ= 12.46 (уш. s, 1H, OH); 8.17 (dd, ^{3}J *= 8.1 Гц,* ^{4}J *= 1.6 Гц*, 1H, H6'); 7.35 (t, 1H, H4'); 7.07 (dd, ^{3}J *= 8.4 Гц,* ^{4}J *= 1.2 Гц*, 1H, H3'); 6.95 (t, 1H, H5'); 4.00 (s, 3H, OCH_3); 2.59 (s, 3H, $COCH_3$); 2.56 (s, 3H, 4-CH_3) м.д.

^{13}C NMR (150.94 МГц, $CDCl_3$): δ= 186.9 (C=O); 158.8 (C-2'), 141.7 (C-2); 141.6 (C-4); 132.0 (C-4'); 125.9 (C-6'); 123.6 (C-5); 119.4 (C-5'); 118.0 (C-3'); 110.7 (C-1'); 66.5 (OCH_3); 30.0 ($CO\underline{C}H_3$); 16.7 (4-CH_3) м.д.

^{1}H NMR (600 МГц, DMSO-d_6, 293 K): δ= 12.16 (s, 1H, OH); 8.02 (dd, ^{3}J *= 8.0 Гц,* ^{4}J *= 1.6 Гц*, 1H, H6'); 7.39 (t, 1H, H4'); 6.98-7.04 (m, 2H, H3' и H5'); 3.98 (s, 3H, OCH_3); 2.54 (s, 3H, $COCH_3$); 2.49 (s, 3H, 4-CH_3) м.д.

^{13}C NMR (150.94 МГц, DMSO-d_6): δ= 187.2 (C=O); 158.1 (C-2'); 141.3 (C-2); 141.2 (C-4); 132.4 (C-4'); 127.2 (C-6'); 124.0 (C-5); 119.9 (C-5'); 117.7 (C-3'); 111.6 (C-1'); 67.4 (OCH_3); 30.3 ($CO\underline{C}H_3$); 16.8 (4-CH_3) м.д.

MS(EI): *m/z*=246$[M]^+$.

Элементный анализ $C_{13}H_{14}N_2O_3$ (246): вычислено C 63.41, H 5.69, N 11.38; найдено C 62.95, H 5.99, N 11.38.

ИК (ν, $см^{-1}$): 2942 (OCH_3); 2400-3000 (O-H…N); 1662 (C=O).

Побочный продукт: **(1-(2-(2-гидроксифенил)-4-метил-1H-имидазол-5-ил)этанон (*47*)**

^{1}H NMR (300 МГц, DMSO-d_6): δ= 13.15 (уш. s, 1H, NH); 12.30 (уш. s, 1H, OH); 7.83 (d, ^{3}J *= 7.3 Гц*, 1H, H-Ar); 7.24-7.34 (m, 1H, H-Ar); 6.90-7.00 (m, 2H, H-Ar); 2.54 (s, 3H, $COCH_3$); 2.45 (s, 3H, CH_3) м.д.

MS(EI): *m/z*=216$[M]^+$.

ИК (ν, $см^{-1}$): 3093 (NH); 2400-3000 (O-H…N); 1653 (C=O).

Этиловый эфир 2-(2-гидроксифенил)-1-метокси-4-метил-*1H*-имидазол-5-карбоновой кислоты (*35*). К раствору 1.00 г (0.0027 моль) имидазола ***44*** в 20 мл метанола добавляют 0.10 г 10% Pd/C и реакционную массу гидрируют водородом при комнатной температуре и избыточном давлении 1.3 ати в течение 4 часов. Катализатор отфильтровывают и промывают метанолом. Растворитель из фильтрата отгоняют при пониженном давлении и остаток подвергают хроматографической очистке на колонке с силикагелем (элюент – хлороформ), получая 0.15 г (20%) чистого продукта ***35*** (т.пл. 119-121°C) и 0.55 г исходного имидазола ***44***.

^{1}H NMR (300 МГц, DMSO-d_6): δ= 12.18 (s, 1H, OH); 8.03 (d, ^{3}J = *8.2 Гц*, 1H, H6'); 7.38 (t, 1H, H4'); 6.95-7.03 (m, 2H, H3' и H5'); 4.34 (q, 2H, $OC\underline{H}_2CH_3$); 4.03 (s, 3H, OCH_3); 2.44 (s, 3H, 4-CH_3); 1.35 (s, 3H, $OCH_2C\underline{H}_3$) м.д

^{13}C NMR (75.47 МГц, DMSO-d_6): δ= 158.1 (C=O); 157.5 (C2'); 141.1 (C2); 140.9 (C4); 131.7 (C4'); 126.4 (C6'); 119.3 (C5'); 117.2 (C3'); 115.1 (C5); 111.2 (C1'); 66.7 (OCH_3); 60.4 ($O\underline{C}H_2CH_3$); 15.3 (4-CH_3); 14.0 ($OCH_2\underline{C}H_3$) м.д.

MS(EI): *m/z*=276$[M]^+$.

Элементный анализ $C_{14}H_{16}N_2O_4$ (276): вычислено C 60.87; H 5.80; N 10.14; найдено C 60.46; H 5.78; N 9.85.

ИК (ν, $см^{-1}$):2982 (OC_2H_5); 2939 (OCH_3); 1708 (C=O).

2-(2-Гидроксифенил)-1-метокси-5,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-*1H*-бензо[d]имидазол-7(*4H*)-он (*36*). К раствору 1.00 г (0.0027 моль) имидазола ***45*** в 20 мл метанола добавляют 0.10 г 10% Pd/C и реакционную массу гидрируют водородом при комнатной температуре и давлении 1.3 ати в течение 4 часов. Полученный осадок отфильтровывают вместе с катализатором и суспендируют в хлороформе. Затем катализатор отфильтровывают и отгоняют растворитель из фильтрата при пониженном давлении, получая 0.27 г продукта ***36*** в виде белого порошка с т.пл. 169-170°C. Для выделения дополнительных количеств ***36***, отгоняют при пониженном давлении растворитель из фильтрата после реакции и остаток подвергают хроматографической очистке на колонке с силикагелем (элюент – хлороформ), получая 0.15 г продукта ***36*** (т.пл. 169-170°C) и 0.22 г исходного имидазола ***45***. Общий выход продукта ***36*** 0.42 г (55%).

^{1}H NMR (300 МГц, $CDCl_3$): δ= 12.55 (уш. s, $\nu_{½}$ = 24 Гц, 1H, OH); 8.20 (d, ^3J = *8.1 Гц*, 1H, H6'); 7.36 (t, 1H, H4'); 7.07 (d, ^3J = *8.3 Гц*, 1H, H3'); 6.95 (t, 1H, H5'); 4.14 (s, 3H, OCH_3); 2.75 (s, 2H, CH_2); 2.47 (s, 2H, CH_2); 1.16 (s, 6H, $2CH_3$) м.д.

^{1}H NMR (300 МГц, DMSO-d_6): δ= 12.14 (s, 1H, OH); 8.04 (dd, ^3J = *8.0 Гц*, ^4J = *1.6 Гц*, 1H, H6'); 7.40 (t, 1H, H4'); 6.96-7.05 (m, 2H, H3' и H5'); 4.09 (s, 3H, OCH_3); 2.74 (s, 2H, CH_2); 2.45 (s, 2H, CH_2); 1.09 (s, 6H, $2CH_3$) м.д.

^{13}C NMR (75.47 МГц, DMSO-d_6): δ= 185.4 (C=O); 157.6 (C2'); 148.2 (C2); 142.9 (C4); 132.1 (C4'); 126.6 (C6'); 120.4 (C5); 119.4 (C5'); 117.2 (C3'); 111.1 (C1'); 66.6 (OCH_3); 52.1 (CH_2); 37.7 (CH_2); 35.3 ($\underline{C}(CH_3)_2$); 27.8 ($2CH_3$) м.д.

MS(EI): *m/z*=286$[M]^+$.

Элементный анализ $C_{16}H_{18}N_2O_3$ (286): вычислено C 67.13, H 6.29, N 9.79; найдено C 66.96, H 6.19, N 9.61.

ИК (ν, $см^{-1}$): 2955, 2928 (CH_2); 2870 (OCH_3); 2400-2800 (O-H…N); 1662 (C=O).

2-(1-метокси-4,5-диметил-*1H*-имидазол-2-ил)фенол (*37*). К раствору 0.80 г (0.0026 моль) имидазола ***46*** в 20 мл метанола добавляют 0.10 г 10% Pd/C и реакционную массу гидрируют водородом при комнатной температуре и давлении 1.3 ати в течение 8 часов. Катализатор отфильтровывают и промывают метанолом. Отгоняют растворитель из фильтрата при пониженном давлении и остаток подвергают хроматографической очистке на колонке с силикагелем (элюент-$CHCl_3$), получая 0.34 г (60%) чистого продукта ***37*** (т.пл. 95-97°C) и 0.11 г (23%) чистого побочного продукта ***48*** (т.пл. 220-222°C).

^{1}H NMR (300 МГц, DMSO-d_6): δ= 12.95 (уш. s, $\nu_{½}$ = 20 Гц, 1H, OH); 8.00 (dd, ^3J = *8.3 Гц*, ^4J = *1.7 Гц*, 1H, H6'); 7.25 (t, 1H, H4'); 6.90-6.97 (m, 2H, H3' и H5'); 3.99 (s, 3H, OCH_3); 2.26 (s, 3H, 5-CH_3); 2.13 (s, 3H, 4-CH_3) м.д

^{13}C NMR (75.47 МГц, DMSO-d_6): δ= 156.5 (C2'); 136.3 (C2); 129.7 (C4'); 126.4 (C4); 124.1 (C6'); 120.6 (C5); 119.0 (C3'); 116.8 (C5'); 111.8 (C1'); 66.0 (OCH_3); 12.3 (4-CH_3); 6.9 (5-CH_3) м.д.

MS(EI): *m/z*=218$[M]^+$.

Элементный анализ $C_{12}H_{14}N_2O_2$ (218): вычислено C 66.06, H 6.42, N 12.84; найдено C 66.23, H 6.62, N 12.95.

Побочный продукт: **2-(4,5-диметил-*1H*-имидазол-2-ил)фенол (*48*).**

^{1}H NMR (300 МГц, DMSO-d_6): δ= 7.71 (d, ^3J = *7.3 Гц*, 1H, H-Ar); 7.11-7.20 (m, 1H, H-Ar); 6.82-6.92 (m, 2H, H-Ar); 2.15 (s, 6H, 2CH_3) м.д.

MS(EI): *m/z*=188$[M]^+$.

2-(Бензилокси)бензальдегид (*38*). К раствору 12.2 г (0.10 моль) альдегида ***28*** в 40 мл этанола добавляют раствор 13.9 г (0.11 моль) бензилхлорида в 50 мл этанола. Реакционную массу перемешивают при кипении в течении 1.5 часов и отфильтровывают в горячем виде. Из фильтрата отгоняют растворитель при пониженном давлении. Остаток растворяют в 60 мл 0.5 М раствора гидроксида натрия, кипятят 20 минут, охлаждают до комнатной температуры и отфильтровывают, получая 16.2 г (77%) продукта ***38*** в виде бежевого порошка с т.пл. 38-40°С. Лит. т. пл. 38-40°С [164].

1-(2-(2-(Бензилокси)фенил)-1-гидрокси-4-метил-*1H*-имидазол-5-ил)этанон (*39*). Смесь 5.0 г (0.024 моль) альдегида ***38***, 3.0 г (0.024 моль) оксима ***1*** и 2.7 г (0.035 моль) ацетата аммония в 45 мл ледяной уксусной кислоты перемешивают при 40-50°С в течение 16 часов. Затем реакционную массу выливают в 150 мл воды, затирают и полученный осадок отфильтровывают, получая 6.6 г (88%) продукта ***39*** в виде бежевого порошка с т.пл. 180-182°С.

^{1}H NMR (300 МГц, $CDCl_3$): δ= 12.79 (уш. s, 1H, OH); 7.76 (уш. s, 1H, H-Ar); 7.25-7.50 (m, 6H, H-Ar); 6.95-7.10 (m, 2H, H-Ar); 5.14 (s, 2H, CH_2Ph); 2.54 (s, 3H, $COCH_3$); 2.49 (s, 3H, CH_3) м.д.

MS (EI): *m/z*=322$[M]^+$.

Этиловый эфир 2-(2-(бензилокси)фенил)-1-гидрокси-4-метил-*1H*-имидазол-5-карбоновой кислоты (*40*). Смесь 5.30 г (0.025 моль) альдегида ***38***, 4.0 г (0.025 моль) оксима ***2*** и 2.6 г (0.034 моль) ацетата аммония в 40 мл ледяной уксусной кислоты перемешивают при комнатной температуре в течение 9 часов и оставляют на 4 суток. Затем реакционную массу выливают в 150 мл воды, продукт экстрагируют хлороформом (40 мл ×2), экстракт последовательно промывают 2% раствором поташа и водой, высушивают над безводным сульфатом магния. Растворитель отгоняют при пониженном давлении, остаток подвергают

хроматографической очистке на колонке с силикагелем (элюент – $CHCl_3$; $CHCl_3$:CH_3OH 100:1 – 10:1). Собирают фракцию, содержащую продукт и получают 3.0 г (34%) продукта ***40*** в виде жёлтого масла.

^{1}H NMR (300 МГц, $CDCl_3$): δ= 11.03 (уш. s, 1H, OH); 7.52-7.66 (m, 1H, H-Ar); 7.28-7.45 (m, 6H, H-Ar); 7.00-7.11 (m, 2H, H-Ar); 5.17 (s, 2H, C$\underline{H}_2$Ph); 4.43 (q, 2H, C$\underline{H}_2$CH$_3$); 2.50 (s, 3H, CH_3); 1.42 (t, 3H, $CH_2C\underline{H}_3$) м.д.

MS (EI): *m/z*=352$[M]^+$.

2-(2-Бензилокси)фенил)-1-гидрокси-5,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-*1H*-бензо[d]имидазол-7(*4H*)-он (*41*). Смесь 6.36 г (0.030 моль) альдегида ***38***, 5.07 г (0.030 моль) оксима ***3*** и 3.33 г (0.043 моль) ацетата аммония в 50 мл ледяной уксусной кислоты перемешивают при комнатной температуре в течение 3 часов и оставляют на 3 суток. Затем реакционную массу выливают в 150 мл воды, полученный осадок отфильтровывают, кипятят в ацетонитриле и отфильтровывают в горячем виде, получая 6.64 г хроматографически чистого продукта ***41*** в виде желтоватого порошка с т.пл. 218-220°C. При охлаждении из фильтрата выпадает осадок, который также отфильтровывают, получая 1.74 г продукта ***41*** в виде желтоватых кристаллов, т.пл. 221-222°C. Общий выход 8.38 г (77%).

^{1}H NMR (300 МГц, DMSO-d_6): δ= 11.74 (уш. s, 1H, OH); 7.36-7.49 (m, 4H, H-Ar); 7.22-7.35 (m, 3H, H-Ar); 7.11-7.19 (m, 1H, H-Ar); 6.98-7.09 (m, 1H, H-Ar); 5.18 (s, 2H, C$\underline{H}_2$Ph); 2.68 (s, 2H, CH_2); 2.37 (s, 2H, CH_2); 1.08 (s, 6H, 2CH_3) м.д.

^{1}H NMR (300 МГц, $CDCl_3$): δ= 7.65-7.75 (m, 1H, H-Ar); 7.40-7.48 (m, 1H, H-Ar); 7.25-7.36 (m, 5H, H-Ar); 7.05-7.17 (m, 2H, H-Ar); 5.20 (s, 2H, C$\underline{H}_2$Ph); 2.70 (s, 2H, CH_2); 2.40 (s, 2H, CH_2); 1.14 (s, 6H, 2CH_3) м.д.

MS (EI): *m/z*=362$[M]^+$.

2-(2-(Бензилокси)фенил)-4,5-диметил-*1H*-имидазол-1-ол (*42*). Смесь 5.00 г (0.024 моль) альдегида ***38***, 2.40 г (0.024 моль) оксима ***19*** и 2.70 г (0.035 моль) ацетата аммония в 45 мл ледяной уксусной кислоты перемешивают при 45-50°C в течение 5.5 часов, охлаждают до комнатной температуры и выливают в 140 мл воды. Продукт экстрагируют хлороформом (30 мл×2), экстракт последовательно промывают водой и 50 мл 2% раствора карбоната натрия. Образовавшийся осадок

отфильтровывают, получая 6.5 г (94%) хроматографически чистого продукта ***42*** в виде белого порошка с т.пл. 160-162°C.

^{1}H NMR (300 МГц, DMSO-d_6): δ= 11.73 (уш. s, 1H, OH); 7.20-7.60 (m, 7H, H-Ar); 6.86-7.20 (m, 2H, H-Ar); 5.18 (s, 2H, C$\underline{H_2}$Ph); 2.08 (s, 3H, CH_3); 2.00 (s, 3H, CH_3) м.д.

MS (EI): *m/z*=294[M]$^+$.

1-(2-(2-(Бензилокси)фенил)-1-метокси-4-метил-*1H*-имидазол-5-ил)этанон (*43*). К смеси 1.50 г (0.0046 моль) гидроксиимидазола ***39*** и 0.31 г (0.0055 моль) измельчённого гидроксида калия в 10 мл ДМФА добавляют по каплям при перемешивании и температуре 0°C 1.60 г (0.0115 моль) йодистого метила. Затем охлаждение убирают, реакционную массу перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов и выливают в 30 мл воды. Продукт экстрагируют четырёххлористым углеродом (10 мл×3), объединённые органические экстракты промывают водой и сушат над безводным сульфатом натрия. Растворитель отгоняют при пониженном давлении и остаток подвергают хроматографической очистке на колонке с силикагелем (элюент – хлороформ). Собирают фракцию, содержащую продукт, и получают 1.00 г (65%) продукта ***43*** в виде жёлтого масла.

^{1}H NMR (300 МГц, $CDCl_3$): δ= 7.49-7.55 (m, 1H, H-Ar); 7.27-7.47 (m, 6H, H-Ar); 7.00-7.10 (m, 2H, H-Ar); 5.14 (s, 2H, C$\underline{H_2}$Ph); 3.76 (s, 3H, OCH_3); 2.57 (s, 3H, $COCH_3$); 2.54 (s, 3H, CH_3) м.д.

MS (EI): *m/z*=336[M]$^+$.

Этиловый эфир 2-(2-(бензилокси)фенил-1-метокси-4-метил-*1H*-имидазол-5-карбоновой кислоты (*44*). К смеси 2.00 г (0.0057 моль) гидроксиимидазола ***40*** и 0.34 г (0,0061 моль) измельчённого гидроксида калия в 15 мл ДМФА добавляют по каплям при перемешивании и температуре 0°C 0.81 г (0.0057 моль) йодистого метила. Затем охлаждение убирают, реакционную массу перемешивают при комнатной температуре в течение 4 часов и выливают в 40 мл воды. Продукт экстрагируют четырёххлористым углеродом (30 мл×2), объединённые органические экстракты промывают водой и сушат над безводным сульфатом магния. Растворитель отгоняют при пониженном давлении и остаток подвергают хроматографической очистке на колонке с силикагелем (элюент – хлороформ).

Собирают фракцию, содержащую продукт и получают 1.00 г (48%) продукта ***44*** в виде жёлтого кристаллизующегося масла.

^{1}H NMR (300 МГц; $CDCl_3$): δ= 7.29-7.53 (m, 7H, H-Ar); 6.97-7.10 (m, 2H, H-Ar); 5.15 (s, 2H, $C\underline{H}_2Ph$); 4.40 (q, 2H, $OC\underline{H}_2CH_3$) 3.85 (s, 3H, OCH_3); 2.55 (s, 3H, CH_3); 1.42 (t, 3H, $OCH_2C\underline{H}_3$) м.д.

MS (EI): *m/z*=366$[M]^+$.

2-(2-(Бензилокси)фенил)-1-метокси-5,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-*1H*-бензо[d]имидазол-7(*4H*)-он (*45*). К смеси 3.62 г (0.010 моль) гидроксиимидазола ***41*** и 0.65 г (0.0116 моль) измельчённого гидроксида калия в 15 мл ДМФА добавляют по каплям при перемешивании и температуре 0°С 1.50 г (0.0106 моль) йодистого метил. Затем охлаждение убирают, реакционную массу перемешивают при комнатной температуре в течение 1.5 часов и выливают в 60 мл воды. Продукт экстрагируют четырёххлористым углеродом (40 мл×2), объединённые органические экстракты промывают водой и сушат над безводным сульфатом магния. Растворитель отгоняют при пониженном давлении и остаток затирают в эфире, получая 2.27 г (60%) хроматографически чистого продукта ***45*** в виде белого порошка с т.пл. 117-118°С.

^{1}H NMR (300 МГц; $CDCl_3$): δ= 7.40-7.54 (m, 2H, H-Ar); 7.22-7.37 (m, 5H, H-Ar); 7.00-7.10 (m, 2H, H-Ar); 5.16 (s, 2H, $C\underline{H}_2Ph$); 3.93 (s, 3H, OCH_3); 2.79 (s, 2H, CH_2); 2.46 (s, 2H, CH_2); 1.17 (s, 6H, $2CH_3$) м.д.

MS (EI): *m/z*=376$[M]^+$.

2-(2-Бензилокси)фенил)-1-метокси-4,5-диметил-*1H*-имидазол (*46*). К смеси 1.50 г (0.005 моль) гидроксиимидазола ***42*** и 0.12 г (0.005 моль) гидрида натрия в 20 мл ТГФ добавляют по каплям при перемешивании и температуре 0°С 0.71 г (0.005 моль) йодистого метила. Затем охлаждение убирают, реакционную массу перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа и выливают в 40 мл воды. Продукт экстрагируют 25 мл этилацетата, экстракт промывают водой и высушивают над безводным сульфатом магния. Растворитель отгоняют при пониженном давлении и остаток подвергают хроматографической очистке на колонке с силикагелем (элюент – хлороформ). Собирают фракцию, содержащую

продукт и получают 0.40 г (26%) продукта ***46*** в виде светло-жёлтого малоподвижного масла.

^{1}H NMR (300 МГц, $CDCl_3$): δ= 7.49 (dd, ^3J= *7.7 Гц,* ^4J = *1.8 Гц,* 1H, H-Ar); 7.22-7.40 (m, 6H, H-Ar); 6.95-7.06 (m, 2H, H-Ar); 5.12 (s, 2H, $C\underline{H}_2Ph$); 3.69 (s, 3H, OCH_3); 2.22 (s, 3H, CH_3); 2.20 (s, 3H, CH_3) м.д.

MS (EI): *m/z*=308$[M]^+$.

Магниевый комплекс 1-(1-гидрокси-4-метил-2-фенил-*1H*-имидазол-5-ил)этанона (*49*). Смесь 2.00 г (0.0093 моль) 1-гидроксиимидазола *7* и 4.22 г (0.0185 моль) двухводного перхлората магния в 10 мл ацетонитрила кипятят в течение 4 часов. Отгоняют растворитель при пониженном давлении, полученное масло затирают в гексане, получая 3.0 г бежевого порошка, который промывают горячим этилацетатом. Получают 1.20 г (36%) продукта ***49*** с т.пл. ~240ºС (разл.).

^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3CN): δ= 8.00-8.40 (m, 2H, H-Ar); 7.40-7.65 (m, 3H, H-Ar); 2.60 (s, 3H, CH_3); 2.53 (уш. s, 3H, CH_3) м.д.

Элементный анализ $(C_{12}H_{12}N_2O_2)_2 \cdot Mg(ClO_4)_2 \cdot 4H_2O$ (726). Вычислено, %: C 39.61; H 4.40; N 7.70. Найдено, %: C 39.26; H 4.39; N 7.61.

ИК (ν, $см^{-1}$): 3487 (связанная H_2O); 3294 (NH); 1667 (C=O); 1088 (ClO_4^-).

Магниевый комплекс этилового эфира 1-гидрокси-4-метил-2-фенил-*1H*-имидазол-5-карбоновой кислоты (*50*). Смесь 2.00 г (0.0081 моль) 1-гидроксиимидазола ***8*** и 4.20 г (0.0164 моль) двухводного перхлората магния в 10 мл ацетонитрила кипятят в течение 4 часов. Выпавший осадок отфильтровывают и получают 2.00 г (66%) продукта ***50*** в виде белого порошка с т.пл. ~290ºС (разл.).

^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3CN): δ= 11.34 (уш. s, 1H, NH); 7.95-8.15 (m, 2H, H-Ar); 7.20-7.85 (m, 3H, H-Ar); 4.46 (m, 2H, $C\underline{H}_2CH_3$); 2.36 (s, 3H, CH_3); 1.38 (m, 3H, $CH_2C\underline{H}_3$) м.д.

Элементный анализ $(C_{13}H_{14}N_2O_3)_2 \cdot Mg(ClO_4)_2 \cdot 2H_2O$ (750). Вычислено, %: C 41.54; H 4.26; N 7.45. Найдено, %: C 41.85; H 4.38; N 7.61.

ИК (ν, $см^{-1}$): 3495 (связанная H_2O); 3179 (NH); 1682 (C=O); 1119 ((ClO_4^-)

Магниевый комплекс 3-гидрокси-6,6-диметил-2-фенил-3,5,6,7-тетрагидро-*4H*-бензимидазол-4-она (*51*). Смесь 2.00 г (0.0078 моль) 1-гидроксиимидазола ***9*** и 4.00 г (0.0156 моль) двухводного перхлората магния в 10 мл ацетонитрила кипятят в

течение 4 часов. Выпавший осадок отфильтровывают и получают 2.00 г (66%) продукта ***51*** в виде белого порошка с т.пл. ~270°C (разл.).

^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3CN): δ= 8.00-8.40 (m, 2H, H-Ar); 7.45-7.50 (m, 3H, H-Ar); 2.86 (s, 2H, CH_2); 2.62 (s, 2H, CH_2); 1.15 (s, 6H, $2CH_3$) м.д.

Элементный анализ $(C_{15}H_{16}N_2O_2)_2 \cdot Mg(ClO_4)_2 \cdot 2H_2O$ (770). Вычислено, %: C 46.69; H 4.67; N 7.26. Найдено, %: C 46.32; H 4.79; N 7.21.

ИК (ν, см$^{-1}$): 3503 (связанная H_2O); 3194 (NH); 1659 (C=O); 1096 (ClO_4^-).

Магниевый комплекс 1-гидрокси-5,5-диметил-2-(4-оксо-*4H*-хромен-3-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-*1H*-бензо[d]имидазол-7(*4H*)-она (*52*). К суспензии 1.00 г (0.0031 моль) 1-гидроксиимидазола ***16*** в 5 мл ацетонитрила добавляют раствор 0.80 г (0.0031 моль) двухводного перхлората магния в 5 мл ацетонитрила. Реакционную массу кипятят при перемешивании в течение 13 часов, охлаждают до комнатной температуры, выпавший осадок отфильтровывают промывают на фильтре небольшим количество ацетонитрила. Получают 0.9 г (65%) продукта ***52*** в виде белого порошка с т.разл. >340ºC.

^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3CN): δ= 12.41 (s, 1H, NH), 10.19 (s, 1H, H2'), 8.30 (d, *J = 7.9 Гц*, 1H, H-Ar), 7.92 (t, *J = 7.8 Гц*, 1H, H-Ar), 7.54–7.73 (m, 2H, H-Ar), 2.99 (s, 2H, CH_2), 2.62 (s, 2H, CH_2), 1.17 (m, 6H, $2CH_3$) м.д.

Элементный анализ $(C_{18}H_{16}N_2O_4)_2 \cdot Mg(ClO_4)_2 \cdot H_2O$ (889). Вычислено, %: C 48.59; H 3.82; N 6.30; Mg 2.69. Найдено, %: C 48.28; H 3.90; N 6.26; Mg 2.62.

ИК (ν, см$^{-1}$): 3472 (связанная H_2O); 3233 (NH); 1651 (C=O); 1072 (ClO_4^-).

Этиловый эфир 2-(7-(4-фторбензилокси)-4-оксо-4H-хромен-3-ил)-1-гидрокси-4-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты (*53a*). Смесь 0.40 г (1.34 ммоль) альдегида ***55a***, 0.23 г (1.45 ммоль) оксима ***2*** и 0.17 г (2.21 ммоль) ацетата аммония в 5 мл ледяной уксусной кислоты перемешивают при комнатной температуре в течение 10 дней. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают на фильтре эфиром, перекристаллизовывают из толуола, получая 0.21 г (36%) продукта ***53a*** в виде жёлтых игольчатых кристаллов с т.пл. 208-209 °C.

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ= 12.57 (s, 0.6H, NH); 11.80 (s, 0.4H, OH); 10.80 (s, 0.4H, H-2'); 8.75 (s, 0.6H, H-2'); 8.27 (d, ^3J *= 8.8 Гц*, 0.6H, H-5'); 8.20 (dd, ^3J *= 8.8 Гц,* ^4J =

2.2 Гц, 0.4H, H-5’); 7.40-7.48 (m, 2H, H-Ar); 7.02-7.20 (m, 4H, H-Ar); 5.16 (s, 2H, OC$\underline{H_2}C_6H_4F$); 4.35-4.50 (m, 2H, OC$\underline{H_2}CH_3$); 2.59 (s, 1H, 1/3 CH_3); 2.48 (s, 2H, 2/3 CH_3); 1.35-1.47 (m, 3H, $OCH_2C\underline{H_3}$) м.д.

^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-D_6): δ= 11.72 (уш. s, 1H, NH); 8.55 (s, 1H, H-2'); 8.03 (d, ^3J *= 8.8 Гц,* 1H, H-5'); 7.50-7.60 (m, 2H, H-Ar); 7.15-7.35 (m, 4H, H-Ar); 5.27 (s, 2H, OC$\underline{H_2}C_6H_4F$); 4.27 (q, 2H, OC$\underline{H_2}CH_3$); 2.36 (s, 3H, CH_3); 1.30 (t, 3H, $OCH_2C\underline{H_3}$) м.д.

^{13}C ЯМР (75.5 МГц, DMSO-D_6): δ= 173.1 (C-4’); 163.6 (C$\underline{O}$OEt); 163.1 (C-7’); 158.9 (C_{Ar}-F); 157.7 (C-Ar); 157.7 (C-Ar); 142.0 (C-2’); 139.2 (C-Ar); 132.2 (C-Ar); 130.4 (C-Ar); 130.3 (C-Ar); 126.9 (C-Ar); 124.9 (C-Ar); 117.7 (C-Ar); 117.3 (C-Ar); 115.8 (C-Ar); 115.5 (C-Ar); 115.2 (C-Ar); 102.0 (C-8’); 69.5 (CH_2O); 59.8 (O$\underline{CH_2}CH_3$); 15.6 (CH_3); 14.2 ($OCH_2\underline{CH_3}$) м.д.

MS (EI): *m/z*=438$[M]^+$.

ИК (ν, $см^{-1}$): 3067, 2988, 2931 (CH_2, CH_3); 2300-2800 (N-H…O=C); 1705 (C=O); 1627 (C=O).

Этиловый эфир 2-(7-(3-фторбензилокси)-4-оксо-4H-хромен-3-ил)-1-гидрокси-4-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты (*53b*). Смесь 0.50 г (1.68 ммоль) альдегида ***53b***, 0.27 г (1.68 ммоль) оксима ***2*** и 0.23 г (2.99 ммоль) ацетата аммония в 5 мл ледяной уксусной кислоты перемешивают при комнатной температуре в течение 7 дней. Затем реакционную массу выливают в воду (20 мл), выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из толуола, получая 0.20 г (27%) продукта ***53b*** в виде светло-жёлтого осадка с т.пл. 179-180 °C.

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ= 12.56 (уш. s, 0.5H, NH); 11.79 (уш. s, 0.5H, OH); 10.79 (уш. s, 0.5H, H-2'); 8.75 (уш. s, 0.5H, H-2'); 8.25 (уш. s, 1H, H-Ar); 7.35–7.45 (m, 1H, H-Ar); 7.12–7.24 (m, 3H, H-Ar); 7.00–7.10 (m, 2H, H-Ar); 5.20 (s, 2H, OCH_2); 4.42 (m, 2H, $\underline{CH_2}CH_3$); 2.58 (s, 1.5H, 1/2CH_3); 2.49 (s, 1.5H, 1/2CH_3); 1.42 (t, 3H, $CH_2\underline{CH_3}$) м.д.

^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-D_6): δ= 11.75 (s, 1H, NH); 8.57 (s, 1H, H-2'); 8.05 (d, ^3J *= 8.9 Гц*, 1H, H-5'); 7.42–7.52 (m, 1H, H-Ar); 7.30–7.38 (m, 3H, H-Ar); 7.15–7.26 (m, 2H, H-Ar); 5.32 (s, 2H, OCH_2); 4.28 (q, 2H, $\underline{CH_2}CH_3$); 2.37 (s, 3H, CH_3); 1.30 (t, 3H, $CH_2\underline{CH_3}$) м.д.

^{13}C ЯМР (75.5 МГц, DMSO-D_6): δ= 173.0 (C-4'); 163.8 (COOEt); 162.9 (C-7'); 158.9 (C_{Ar}-F); 157.7 (C-Ar); 157.3 (C-Ar); 142.0 (C-2'); 138.8 (C-Ar); 130.6 (C-Ar); 130.5 (C-Ar); 126.9 (C-Ar); 123.8 (C-Ar); 117.3 (C-Ar); 115.8 (C-Ar); 115.1 (C-Ar); 114.8 (C-Ar); 114.6 (C-Ar); 114.3 (C-Ar); 102.0 (C-8'); 69.3 (CH_2O); 59.8 (COOEt); 15.5 (CH_3); 14.2 ($OCH_2\underline{C}H_3$) м.д.

MS (EI): *m/z*=438$[M]^+$.

ИК (ν, $см^{-1}$): 3071, 2978, 2932 (CH_2, CH_3); 2300-2800 (N-H…O=C); 1705 (C=O); 1620 (C=O).

Этиловый эфир 2-(7-(2-фторбензилокси)-4-оксо-4H-хромен-3-ил)-1-гидрокси-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты (*53c*). Смесь 0.30 г (1.01 ммоль) альдегида ***55c***, 0.20 г (1.26 ммоль) оксима ***2*** и 0.14 г (1.82 ммоль) ацетата аммония в 5 мл ледяной уксусной кислоты перемешивают при комнатной температуре в течение 7 дней. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают на фильтре эфиром, дважды перекристаллизовывают из толуола, получая 0.14 г (32%) продукта ***55c*** в виде желтоватого порошка с т.пл. 180-181°C. Для выделения дополнительных количеств продукта фильтрат от реакции выливают в воду (20 мл), выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из толуола, получая ещё 0.10 г продукта ***55c*** с температурой плавления 179-181°C. Общий выход 0.24 г (55%).

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ= 12.56 (s, 0.6H, NH); 11.80 (s, 0.4H, OH); 10.80 (s, 0.4H, H-2'); 8.76 (s, 0.6H, H-2'); 8.28 (d; ^3J *= 8.8 Гц*; 0.6H, H-5'); 8.20 (dd, ^3J *= 8.8 Гц,* ^4J *= 2.2 Гц*, 0.4H, H-5'); 7.46-7.53 (m, 1H, H-Ar); 7.33-7.43 (m, 1H, H-Ar); 7.06-7.23 (m, 4H, H-Ar); 5.27 (s, 2H, $OC\underline{H}_2$); 4.35-4.50 (m, 2H, $OC\underline{H}_2CH_3$); 2.59 (s, 1H, 1/3 CH_3); 2.48 (s, 2H, 2/3 CH_3); 1.37-1.47 (m, 3H, $OCH_2C\underline{H}_3$) м.д.

^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-D_6): δ= 11.75 (s, 1H, NH), 8.58 (s, 1H, H-2'), 8.05 (d, ^3J *= 8.8 Гц*, 1H, H-5'), 7.62 (t, ^3J *= 7.6 Гц*, 1H, H-Ar), 7.42–7.52 (m, 1H, H-Ar), 7.38 (d, ^4J *= 2.4 Гц*, 1H, H-8'), 7.18–7.34 (m, 3H, H-Ar), 5.34 (s, 2H, OCH_2), 4.28 (q, 2H, $\underline{CH}_2CH_3$), 2.37 (s, 3H, CH_3), 1.31 (t, 3H, $CH_2\underline{CH}_3$) м.д.

^{13}C ЯМР (75.5 МГц, DMSO-D_6): δ= 173.0 (C-4'); 163.0 (COOEt); 162.1 (C-7'); 158.8 (C_{Ar}-F); 157.6 (C-Ar); 157.3 (C-Ar); 142.0 (C-2'); 138.5 (C-Ar); 131.0 (C-Ar); 130.9 (C-Ar); 130.8 (C-Ar); 126.9 (C-Ar); 124.6 (C-Ar); 122.8 (C-Ar); 117.3 (C-Ar); 115.7 (C-Ar);

115.6 (C-Ar); 115.3 (C-Ar); 101.9 (C-8'); 64.6 (CH_2O); 59.8 ($O\underline{CH_2}CH_3$); 15.6 (CH_3); 14.2 ($OCH_2\underline{CH_3}$) м.д.

MS (EI): *m/z*=438$[M]^+$.

ИК (ν, $см^{-1}$): 3075, 2980, 2932 (CH_2, CH_3); 2300-2800 (N-H…O=C); 1709 (C=O); 1626 (C=O).

2-(7-(4-Фторбензилокси)-4-оксо-4Н-хромен-3-ил)-1-гидрокси-5,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1Н-бензо[d]имидазол-7(4Н)-он (*54a*). Смесь 0.40 г (1.34 ммоль) альдегида ***55a***, 0.24 г (1.42 ммоль) оксима ***3*** и 0.17 г (2.21 ммоль) ацетата аммония в 5 мл ледяной уксусной кислоты перемешивают при комнатной температуре в течение 10 дней. Затем реакционную массу выливают в воду (10 мл), экстрагируют хлороформом (10 мл x 4), объединённые органические экстракты промывают 2% раствором поташа и водой, сушат над безводным сульфатом магния. Растворитель отгоняют при пониженном давлении и остаток подвергают хроматографической очистке на колонке с силикагелем (элюент – $CHCl_3$, градиентная смесь $CHCl_3$-CH_3OH 50:1 – 10:1). Собирают фракцию, содержащую целевой продукт. Растворитель отгоняют при пониженном давлении и остаток затирают в гексане. Полученный осадок дважды перекристаллизовывают из толуола, получая 0.12 г (20%) продукта ***54a*** в виде золотисто-жёлтого игольчатого осадка с т.пл. 228-229°C.

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ= 13.08 (s, 1H, NH); 8.87 (s, 1H, H-2'); 8.30 (d, ^3J = *8.8 Гц;* 1H, H-5'); 7.38-7.47 (m, 2H, H-Ar); 7.03-7.22 (m, 4H, H-Ar); 5.17 (s, 2H, $OC\underline{H_2}CH_3$); 2.71 (s, 2H, CH_2); 2.46 (s, 2H, CH_2); 1.15 (s, 6H, $2CH_3$) м.д.

^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-D_6): δ= 11.98 (s, 1H, NH), 8.64 (s, 1H, H-2'), 8.04 (d, ^3J = *8.9 Гц*, 1H, H-5'), 7.64–7.51 (m, 2H, H-Ar), 7.39–7.33 (m, 1H, H-Ar), 7.32–7.17 (m, 3H, H-Ar), 5.27 (s, 2H, OCH_2), 2.67 (s, 2H, CH_2), 2.37 (s, 2H, CH_2), 1.07 (s, 6H, $2CH_3$) м.д.

^{13}C ЯМР (75.5 МГц, DMSO-D_6): δ= 185.7 (C=O); 172.9 (C-4'); 163.6 (C-7'); 163.1 (C_{Ar}-F); 158.0 (C-Ar); 157.3 (C-Ar); 149.5 (C-4); 139.7 (C-2'); 132.2 (C-Ar); 132.1 (C-Ar); 130.4 (C-Ar); 130.3 (C-Ar); 126.9 (C-Ar); 122.8 (C-Ar); 117.2 (C-Ar); 115.9 (C-Ar); 115.2 (C-Ar); 115.2 (C-Ar); 102.0 (C-8'); 69.5 (CH_2O); 52.4 (CH_2); 38.4 (CH_2); 35.3 ($\underline{C}(CH_3)_2$); 27.9 ($2CH_3$) м.д.

MS (EI): *m/z*=448$[M]^+$.

ИК (ν, $см^{-1}$): 3088, 2955, 2882 (CH_2, CH_3); 2000-2500 (N-H…O=C); 1672 (C=O); 1622 (C=O).

2-(7-(3-Фторбензилокси)-4-оксо-4H-хромен-3-ил)-1-гидрокси-5,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d]имидазол-7(4H)-он (*54b*). Смесь 0.50 г (1.68 ммоль) альдегида ***54b***, 0.28 г (1.68 ммоль) оксима ***3*** и 0.30 г (3.90 ммоль) ацетата аммония в 5 мл ледяной уксусной кислоты перемешивают при комнатной температуре в течение 7 дней. Выливают в воду (40 мл) и оставляют на 1.5 часа. Выпавший осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из толуола и получают 0.23 г (31%) продукта ***54b*** в виде желтоватого осадка с т.пл. 229-230°C.

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ= 13.06 (s, 1H, NH); 8.87 (s, 1H, H-2'); 8.31 (d, ^3J = *9.1 Гц*, 1H, H-5'); 7.32–7.46 (m, 1H, H-Ar); 7.14–7.24 (m, 3H, H-Ar); 7.03–7.10 (m, 2H, H-Ar); 5.21 (s, 2H, OCH_2); 2.71 (s, 2H, CH_2); 2.46 (s, 2H, CH_2); 1.15 (s, 6H, $2CH_3$) м.д.

^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-D_6): δ= 11.97 (s, 1H, NH); 8.64 (s, 1H, H-2'); 8.05 (d, ^3J = *8.9 Гц*, 1H, H-5'); 7.42–7.53 (m, 1H, H-Ar); 7.30–7.40 (m, 3H, H-Ar); 7.12–7.29 (m, 2H, H-Ar), 5.32 (s, 2H, OCH_2), 2.66 (s, 2H, CH_2), 2.37 (s, 2H, CH_2), 1.07 (s, 6H, $2CH_3$) м.д.

^{13}C ЯМР (75.5 МГц, DMSO-D_6): δ= 185.7 (C=O); 172.9 (C-4'); 163.8 (C-7'); 163.0 (C-F); 158.0 (C-Ar); 157.3 (C-Ar); 149.4 (C-4); 142.0 (C-2'); 130.6 (C-Ar); 130.5 (C-Ar); 126.9 (C-Ar); 123.8 (C-Ar); 124.4 (C-Ar); 115.8 (C-Ar); 115.1 (C-Ar); 114.8 (C-Ar); 114.6 (C-Ar); 114.4 (C-Ar); 102.1 (C-8'); 69.3 (CH_2O); 52.4 (CH_2); 38.4 (CH_2); 35.3 ($\underline{C}(CH_3)_2$); 27.9 ($2CH_3$) м.д.

MS (EI): *m/z*=448$[M]^+$.

ИК (ν, $см^{-1}$): 3094, 2955, 2871 (CH_2, CH_3); 2100-2500 (N-H…O=C); 1681 (C=O); 1620 (C=O).

2-(7-(2-Фторбензилокси)-4-оксо-4H-хромен-3-ил)-1-гидрокси-5,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d]имидазол-7(4H)-он (*54c*). Смесь 0.50 г (1.68 ммоль) альдегида ***55c***, 0.28 г (1.68 ммоль) оксима ***3*** и 0.31 г (4.03 ммоль) ацетата аммония в 5 мл ледяной уксусной кислоты перемешивают при комнатной температуре в течение 14 дней. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают на фильтре эфиром, перекристаллизовывают из толуола, получая 0.42 г (56%) продукта ***54c*** в виде светло-жёлтого порошка с т.пл. 201-203°C.

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ= 13.07 (уш. s, 1H, NH); 8.96 (уш. s, 1H, H-2'); 8.29 (d, ^3J = *9.0 Гц*, 1H, H-5'); 7.50 (t, *J = 7.5 Гц*, 1H, H-Ar); 7.33–7.43 (m, 1H, H-Ar); 7.12–7.24 (m, 3H, H-Ar); 7.10 (d, ^4J = *2.5 Гц*, 1H, H-8'); 5.28 (s, 2H, OCH_2); 2.72 (s, 2H, CH_2); 2.46 (s, 2H, CH_2); 1.16 (s, 6H, $2CH_3$) м.д.

^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-D_6): δ= 11.91 (s, 1H, NH), 8.73 (s, 1H, H-2'), 8.05 (d, ^3J = *8.6 Гц*, 1H, H-5'), 7.62 (t, *J = 7.7 Гц*, 1H, H-Ar), 7.52–7.35 (m, 2H, H-Ar), 7.26 (m, 3H, H-Ar), 5.33 (s, 2H, OCH_2), 2.67 (s, 2H, CH_2), 2.36 (s, 2H, CH_2), 1.07 (s, 6H, $2CH_3$) м.д.

^{13}C ЯМР (75.5 МГц, DMSO-D_6): δ= 185.7 (C=O); 172.9 (C-4'); 163.0 (C-7'); 162.1 (C-F); 158.9 (C-Ar); 157.3 (C-Ar); 148.6 (C-4); 139.9 (C-2'); 131.0 (C-Ar); 130.9 (C-Ar); 126.9 (C-Ar); 124.6 (C-Ar); 124.6 (C-Ar); 122.9 (C-Ar); 117.3 (C-Ar); 115.8 (C-Ar); 115.6 (C-Ar); 115.4 (C-Ar); 101.9 (C-8'); 64.7 (CH_2O); 52.4 (CH_2); 38.2 (CH_2); 35.3 ($\underline{C}(CH_3)_2$); 27.9 ($2CH_3$) м.д.

MS (EI): *m/z*=448$[M]^+$.

ИК (ν, $см^{-1}$): 3094, 2955, 2870 (CH_2, CH_3); 2050-2600 (N-H…O=C); 1666 (C=O); 1620 (C=O).

7-(4-Фторбензилокси)-4-оксо-4Н-хромен-3-карбальдегид (*55a*). Смесь 1.00 г (5.26 ммоль) гидроксихромена ***56***, 0.88 г (5.30 ммоль) йодида калия, 0.74 г (5.74 ммоль) основания Хюнига и 0.76 г (5.26 ммоль) 4-фторбензилхлорида ***57a*** в 12 мл ацетонитрила перемешивают при кипении реакционной массы в течение 26 часов. Охлаждают до комнатной температуры, осадок отфильтровывают, промывают на фильтре ацетонитрилом. Из фильтрата отгоняют растворитель при пониженном давлении, получившееся масло подвергают хроматографической очистке на колонке с силикагелем (элюент – $CHCl_3$), собирая фракцию, содержащую продукт. Получают 0.63 г (40%) продукта ***55a*** в виде светло-жёлтого осадка с т.пл. 146-148°C

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ= 10.38 (s, 1H, CHO); 8.47 (s, 1H, H-2'); 8.22 (d, ^3J = *8.8 Гц*, 1H, H-5'); 7.38-7.46 (m, 2H, H-Ar); 7.05-7.15 (m, 3H, H-Ar); 6.98 (d, ^4J = *2.2 Гц*, 1H, H-8'); 5.14 (s, 2H, OCH_2) м.д.

MS (EI): *m/z*=298$[M]^+$.

7-(3-Фторбензилокси)-4-оксо-4Н-хромен-3-карбальдегид (*55b*) получают аналогично ***55a***. Из 3.80 г (20.00 ммоль) гидроксихромена ***56*** и 2.90 г (20.00 ммоль)

3-фторбензилхлорида ***57b*** получают 1.50 г (25%) продукта ***55b*** в виде жёлтого порошка с т.пл. 124-126°C.

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ= 10.38 (s, 1H, CHO); 8.47 (s, 1H, H-2'); 8.23 (d, ^3J = *8.9 Гц*, 1H, H-5'); 7.32-7.44 (m, 2H, H-Ar); 7.00-7.24 (m, 3H, H-Ar); 6.97 (d, ^4J = *2.4 Гц*, 1H, H-8'); 5.18 (s, 2H, OCH_2) м.д.

MS (EI): *m/z*=298$[M]^+$.

7-(2-Фторбензилокси)-4-оксо-4H-хромен-3-карбальдегид (*55c*) получают аналогично ***55a***. Из 1.30 г (5.26 ммоль) гидроксихромена ***56*** и 1.01 г (6.99 ммоль) 2-фторбензилхлорида ***57c*** получают 0.59 г (29%) продукта ***IIIв*** в виде желтоватого порошка с т.пл. 194-196°C.

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ= 10.38 (s, 1H, CHO); 8.48 (s, 1H, H-2'); 8.22 (d, ^3J = *8.8 Гц*, 1H, H-5'); 7.43-7.53 (m, 1H, H-Ar); 7.35-7.42 (m, 1H, H-Ar); 7.08-7.24 (m, 3H, H-Ar); 7.02 (d, ^4J = *2.2 Гц*, 1H, H-8'); 5.24 (s, 2H, OCH_2) м.д.

MS (EI): *m/z*=298$[M]^+$.

7-Гидрокси-4-оксо-4H-хромен-3-карбальдегид (*56*) [148]**.** 12.00 г (0.038 моль) альдегида ***61*** в смеси 180 мл ледяной уксусной кислоты и 120 мл концентрированной соляной кислоты кипятят при перемешивании в течение 15 мин. Затем реакционную массу при перемешивании охлаждают до комнатной температуры и добавляют 250 мл холодной воды. Образующийся осадок отфильтровывают, получая 5.8 г технического продукта ***56*** в виде порошка свекольного цвета, который растворяют в 350 мл горячего спирта и кипятят с углём в течение часа, профильтровывают в горячем виде, уголь на фильтре промывают горячим спиртом и отгоняют растворитель из фильтрата, получая 4.90 г продукта ***56*** в виде оранжеватого порошка. При стоянии из фильтрата от реакции выпадает ещё 2.7 г осадка, который обрабатывают аналогичным образом, дополнительно получая 2.10 г чистого продукта ***56***. Общий выход 7.0 г (97%), т.пл. >260°C (разл.). Лит. т.пл. 268-271°C (разл.) [148].

4-Фторбензилхлорид (*57a*) [156]**.** К суспензии 75.06 г (0.360 моль) пятихлористого фосфора в 300 мл четырёххлористого углерода прибавляют по каплям при перемешивании и охлаждении до 5°C 42.30 г (0.336 моль) 4-фторбензилового спирта

63a. Реакционную массу перемешивают 1 час при комнатной температуре, затем отгоняют растворитель при пониженном давлении, продукт декантируют, растворяют в 60 мл этилацетата, промывают 100 мл холодной воды и высушивают над безводным сульфатом натрия. После отгонки растворителя при пониженном давлении получают 23.40 г технического продукта ***57a*** в виде жёлтого масла, которое перегоняют под вакуумом (т.кип. 106-110°C/15 мм.рт.ст), получая 17.64 г (37%) чистого продукта в виде бесцветной жидкости.

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ= 7.40–7.30 (m, 2H, H-Ar); 7.10–6.97 (m, 2H, H-Ar); 4.56 (s, 2H, $C\underline{H_2}Cl$) м.д.

Масс: m/z = 146, 144 (соотношение интенсивностей 1:3).

3-Фторбензилхлорид (*57b*) [156] получают аналогично ***57a***. Из 8.00 г (0.063 моль) спирта ***63b*** получают 7.85 г (86%) продукта ***57b*** в виде желтоватой жидкости.

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ= 7.26–7.41 (m, 1H, H-Ar), 7.09–7.21 (m, 2H, H-Ar), 6.97-7.06 (m, 1H, H-Ar), 4.57 (s, 2H, CH_2) м.д.

Масс: m/z = 146, 144 (соотношение интенсивностей 1:3).

2-фторбензилхлорид (*57c*) [156] получают аналогично ***57a***. Из 26.60 г (0.2110 моль) спирта ***63b*** получают 15.05 г (49%) продукта ***57c*** в виде бесцветной жидкости (т. кип. 75-78°C/15 мм.рт.ст.).

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ= 7.48-7.25 (m, 2H, H-Ar); 7.20-7.02 (m, 2H, H-Ar); 4.64 (s, 2H, $C\underline{H_2}Cl$) м.д.

Масс: m/z = 146, 144 (соотношение интенсивностей 1:3).

1-(2,4-Дигидроксифенил)этанон (*59*) [153, с.286]**.** К смеси 9.00 (0.082 моль) резорцина ***58*** и 4.50 г (0.110 моль) ацетонитрила в 60 мл эфира добавляют 3.0 г (0.022 моль) свежеплавленного хлорида цинка. Через полученную суспензию при перемешивании и охлаждении (0-10°C) пропускают газообразный HCl в течение 14 часов. Добавляют к реакционной массе ещё 3.00 г (0.022 моль) свежеплавленного хлорида цинка и продолжают пропускание HCl при перемешивании и охлаждении в течение 5 часов. Затем в реакционную массу добавляют при перемешивании и охлаждении 60 мл холодной воды и продолжают перемешивание в течение часа. Образующийся осадок отфильтровывают, промывают на фильтре эфиром, получая

15.90 г белого осадка с т.пл. 216-218°С (кетимин). Полученный осадок кипятят в 20 мл 5% раствора соляной кислоты в течение часа, охлаждают до комнатной температуры, образовавшийся осадок отфильтровывают, получая 7.40 г (59%) продукта ***59*** в виде жёлтого осадка с т.пл. 145-146°С. Лит. т.пл. 143-144,5°С [153, с.286].

3-Формил-4-оксо-4Н-хромен-7-ил ацетат (*60*) [154]**.** К смеси 11.00 г (0.072 моль) резацетофенона ***59*** и 22.0 мл (23.80 г, 0.233 моль) уксусного ангидрида добавляют при перемешивании 1.1 мл (1.08 г, 0.014 моль) пиридина. Реакционную массу перемешивают в течение 20 минут и выливат в 200 мл воды. Через 20 минут выпавший осадок отфильтровывают, получая 12.60 г (90%) продукта ***60*** в виде белого порошка с т.пл. 74-75°С. Лит. т.пл. 76°С [154].

4-Ацетил-3-гидроксифенил ацетат (*61*). К 37.0 мл (35.0 г, 0.479 моль) охлаждённого до -5°С диметилформамида (ДМФА) добавляют по каплям при перемешивании и температуре не выше 10°С 17.0 мл (28.5 г, 0.186 моль) свежеперегнанной хлорокиси фосфора. Получившуюся массу перемешивают при охлаждении в течение 10 минут. Затем добавляют по каплям раствор 12.0 г (0.062 моль) гидроксиацетофенона ***60*** в 27 мл ДМФА. Реакционную массу перемешивают при охлаждении в течение 15 минут и начинают медленное нагревание, затем перемешивают в течение 4.5 часов при температуре 60-65°С, охлаждают до комнатной температуры и при перемешивании выливают в 300 мл воды со льдом. Перемешивают при комнатной температуре в течение часа и отфильтровывают образовавшийся осадок, промывая на фильтре водой и холодным спиртом. Получают 14.3 г (99%) альдегида ***61*** в виде бежевого порошка, который при высыхании становится розовым. Т. пл. 152-154°С. Лит. т.пл. 155-156°С [148].

4-Фторбензиловый спирт (*63a*) [155]. К раствору 46.37 г (0.370 моль) 4-фторбензальдегида ***62a*** в 370 мл ТГФ добавляют 8.36 г (0.220 моль) боргидрида натрия и при перемешивании по каплям добавляют 22 мл метанола. Перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. Полученную реакционную массу промывают водой (2 раза по 200 мл) и 20% раствором хлорида натрия (100 мл), высушиват над безводным сульфатом натрия. Отгоняют растворитель при

пониженном давлении и получают прозрачную жидкость, которую растворяют в 80 мл этилацетата, промывают 6% раствором хлорида натрия, 6% раствором поташа и высушивают над безводным сульфатом натрия. После отгонки растворителя при пониженном давлении получают 42.30 г (90%) продукта ***63a*** в виде прозрачного масла, которое используют далее без дополнительной очистки.

2-Фторбензиловый спирт (*63c*) [155] получают аналогично ***63a***. Из 25.00 г (0.2010 моль) 2-фторбензаальдегида ***62c*** получают 20.00 г (79%) продукта ***63c*** (бесцветная жидкость).

3-Фторбензиловый спирт (*63b*). Суспензию 2.88 г (0.076 моль) алюмогидрида лития в 125 мл эфира медленно при перемешивании нагревают до кипения, перемешивают при кипении в течение 30 минут, затем охлаждают до 0°С. После этого при перемешивании и температуре реакционной массы не выше 8°С в течение 2 часов добавляют по каплям раствор 11.91 г (0.075 моль) 3-фторбензоилхлорида ***65*** в 5 мл эфира. Реакционную массу перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут, затем при кипении в течение 2 часов. Охлаждают до 5°С и добавляют по каплям 8 мл воды, перемешивают при охлаждении 10 минут. Затем реакционную массу выливают в 200 г 10% серной кислоты. Через некоторое время водный слой отделяют, промывают 50 мл эфира, объединённые эфирные экстракты сушат над безводным сульфатом магния. После отгонки растворителя при пониженном давлении получают 8.30 г (88%) продукта ***63b*** в виде слегка желтоватой жидкости. Используют далее без дополнительной очистки.

3-Фторбензоилхлорид (*65*). Смесь 14.0 г (0.10 моль) 3-фторбензойной кислоты ***64*** и 24 мл (39.7 г, 0.33 моль) свежеперегнанного тионилхлорида кипятят в течение 3 часов. Затем избыток тионилхлорида отгоняют при пониженном давлении на роторном испарителе, а остаток перегоняют в атмосфере аргона под вакуумом, получая 14.0 г (88%) продукта ***65*** в виде бесцветной жидкости с т.кип. 110-111°С/50 мм.рт.ст.

Этиловый эфир 2-[2,4-бис(4-фторбензилокси)фенил]-1-гидрокси-4-метил-1Н-имидазол-5-карбоновой кислоты (*66a*). Смесь 0.40 г (0.0016 моль) альдегида ***70a***, 0.26 г (0.0016 моль) оксима ***2*** и 0.19 г (0.0025 моль) ацетата аммония в 5 мл ледяной

уксусной кислоты перемешивают в течение 50 часов при температуре 45-50°C. Затем реакционную массу выливают в 20 мл холодной воды, выпавший осадок отфильтровывают и подвергают хроматографической очистке на колонке с силикагелем (элюент – $CHCl_3$, $CHCl_3$-CH_3OH 50:1). Собирают фракцию, содержащую продукт и после отгонки растворителя при пониженном давлении получают 0.07 г (12%) продукта ***66a*** в виде розоватого порошка с т.пл. 178-180°C.

В процессе очистки также выделено 0.10 г исходного альдегида ***70a***.

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ= 12.72 (уш. s, 1H, OH); 8.10 (d, ^3J = *8.8 Гц*, 1H, H-Ar); 7.54–7.38 (m, 4H, H-Ar); 7.14–7.03 (m, 4H, H-Ar); 6.64 (d, ^4J = *2.2 Гц*, 1H, H-Ar); 6.53 (dd, ^3J = *8.8 Гц,* ^4J = *2.2 Гц*, 1H; H-Ar); 5.11 (s, 2H, OCH_2); 5.06 (s, 2H, OCH_2); 4.42 (q, 2H, $OC\underline{H}_2CH_3$); 2.51 (s, 3H, CH_3); 1.43 (t, 3H, $OCH_2C\underline{H}_3$) м.д.

Масс: m/z = 494 $[M]^+$.

Этиловый эфир 2-[4-(2-фторбензилокси)-2-гидроксифенил]-1-гидрокси-4-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты (*66c*). Смесь 0.50 г (0.0020 моль) альдегида ***70c***, 0.32 г (0.0020 моль) оксима ***2*** и 0.24 г (0.0030 моль) ацетата аммония в 5 мл ледяной уксусной кислоты перемешивают при температуре 50-55°C в течение 30 часов. Охлаждают до комнатной температуры, выливают в 15 мл воды, экстрагируют 30 мл хлороформа, промывают 3% раствором NaCl, водой, сушат над безводным сульфатом натрия. Полученное после отгонки растворителя при пониженном давлении масло подвергают хроматографической очистке на колонке с силикагелем (элюент – $CHCl_3$; $CHCl_3$:CH_3OH 50:1), собирают фракцию, содержащую индивидуальный продукт и после отгонки растворителя получают 0.06 г (8%) продукта ***66c*** в виде розоватого порошка с т. пл. 124-128˚C.

В процессе очистки также выделено 0.20 г исходного альдегида ***70c.***

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ= 12.67 (уш. s, 1H, OH); 8.19 (s, 1H, H-Ar); 7.60–6.95 (m, 4H, H-Ar); 6.70–6.40 (m, 2H, H-Ar); 5.14 (s, 2H, OCH_2); 4.43 (q, 2H, $C\underline{H}_2CH_3$); 2.45 (s, 3H, CH_3); 1.40 (t, 3H, $CH_2C\underline{H}_3$) м.д.

Масс: m/z=386 $[M]^+$.

Этиловый эфир 2-[4-(бензилокси)-2-гидроксифенил]-1-гидрокси-4-метил-1*H*-имидазол-5-карбоновой кислоты (*66d*). Смесь 1.00 г (0.0044 моль) альдегида ***70d***,

0.70 г (0.0044 моль) оксима ***2*** и 0.77 г (0.0100 моль) ацетата аммония в 10 мл ледяной уксусной кислоты перемешивают при 50-55°С в течение 14 часов. Охлаждают до комнатной температуры и выливают в 30 мл воды. Осадок отфильтровывают и подвергают хроматографической очистке на колонке с силикагелем (элюент – $CHCl_3$; $CHCl_3$:CH_3OH 100:1), собирают фракцию, содержащую индивидуальный продукт. Остаток, полученный после отгонки растворителя, обрабатывают эфиром и перекристаллизовывают из толуола, получая 0.33 г (20%) продукта ***66d*** в виде розоватого порошка с т. пл. 181-183°С.

В процессе очистки также выделено 0.55 г исходного альдегида ***70d***.

^{1}Н ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ= 12.67 (уш. s, 1H, OH); 12.18 (уш. s, 1H, OH); 8.22 (d, ^3J *= 8.8 Гц*, 1H, H-Ar); 7.50–7.30 (m, 5H, H-Ar); 6.67–6.53 (m, 2H, H-Ar); 5.09 (s, 2H, OCH_2); 4.46 (q, 2H, $C\underline{H}_2CH_3$); 2.46 (s, 3H, CH_3); 1.44 (t, 3H, $CH_2C\underline{H}_3$) м.д.

Масс: m/z = 368 $[M]^+$.

ИК (ν, $см^{-1}$): 3000-3300 (N-OH); 2978, 2931 (CH_2, CH_3); 2400-2750 (O-H…N); 1681 (C=O).

2-[4-(Бензилокси)-2-гидроксифенил]-1-гидрокси-5,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-*4H*-бензимидазол-4-он (*67*). Смесь 1.70 г (0.0075 моль) альдегида ***70d***, 1.30 г (0.0075 моль) оксима ***3*** и 0.70 г (0.0080 моль) ацетата аммония в 20 мл ледяной уксусной кислоты перемешивают при 50° в течение 16 часов. Выпавший осадок отфильтровывают, получая 0.80 г технического продукта ***67*** в виде тёмно-жёлтого порошка, который кипятят в ацетонитриле и получают 0.50 г (17%) хроматографиески чистого продукта ***67*** в виде жёлтого порошка с т.пл. 236-237°С. Фильтрат реакционной массы выливают в 150 мл воды, выпавший осадок отфильтровывают, сушат в эксикаторе над щёлочью и очищают кипячением в ацетонитриле, дополнительно получая 0.40 г продукта ***67*** с т.пл. 228-230°С.

^{1}Н ЯМР (300 МГц, DMSO-D_6): δ= 12.82 (уш. s, 2H, OH); 8.05 (уш. s, 1H, H-Ar); 7.20-7.50 (m, 5H, H-Ar); 6.50-6.68 (m, 2H, H-Ar); 5.13 (s, 2H, CH_2); 2.71 (s, 2H, CH_2); 2.38 (s, 2H, CH_2); 1.06 (s, 6H, $2CH_3$) м.д.

Масс: m/z = 378 $[M]^+$.

ИК (ν, $см^{-1}$): 3000-3200 (N-OH); 2958, 2870 (CH_2, CH_3); 2350-2850 (O-H…N); 1678 (C=O).

Этиловый эфир 2-[2,4-бис(4-фторбензилокси)фенил]-1-гидрокси-4-метил-1H-имидазол-5-карбоновой кислоты (*68*) получают аналогично ***66d***. Время выдержки 34 часа. Из 0.20 г (0.0006 моль) альдегида ***71*** получают 0.06 г (20%) продукта ***68*** в виде белого порошка с т.пл. 168-170°C.

В процессе очистки также было выделено 0.10 г исходного альдегида ***68***.

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ= 12.72 (уш. s, 1H, OH); 8.10 (d, $^3J = 8.8$ *Гц*, 1H, H-Ar); 7.54–7.38 (m, 4H, H-Ar); 7.14–7.03 (m, 4H, H-Ar); 6.64 (d, $^4J = 2.2$ *Гц,* 1H, H-Ar); 6.53 (dd, $^3J = 8.8$ *Гц,* $^4J = 2.2$ *Гц*, 1H; H-Ar); 5.11 (s, 2H, OCH_2); 5.06 (s, 2H, OCH_2); 4.42 (q, 2H, $OC\underline{H_2}CH_3$); 2.51 (s, 3H, CH_3); 1.43 (t, 3H, $OCH_2C\underline{H_3}$) м.д.

Масс: m/z = 494 $[M]^+$.

ИК (ν, $см^{-1}$): 2985, 2924 (CH_2, CH_3); 2600-2750 (N-OH); 1713 (C=O).

2,4-Дигидроксибензальдегид (*69*) [158]. К смеси 22.00 г (0.20 моль) резорцина ***58*** и 15.9 мл (15.00 г, 0.20 моль) ДМФА при перемешивании и температуре не выше 25°C добавляют по каплям 20.0 мл (35.50 г, 0.22 моль) хлороксиси фосфора. Реакционную массу выдерживают 1 час при 20°C и 3 часа на кипящей водяной бане, затем охлаждают и при охлаждении добавляют 100 мл ледяной воды и 150 г ацетата натрия (до pH~6 по УИБ). Экстрагируют хлороформом (40 мл × 6). Из экстракта хлороформ отгоняют при пониженном давлении и к остатку добавляют 30 мл холодной воды. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из воды, получая 9.00 г (33%) продукта ***69*** в виде белого порошка с т.пл. 134-136°C. Лит. т.пл. 135°C [158].

4-(фторбензилокси)-2-гидроксибензальдегиды. Смесь 2.00 г (0.0145 моль) альдегида ***69***, 1.75 г (0.0165 моль) бикарбоната натрия и 0.24 г (0.0015 моль) йодида калия в 19 мл ацетонитрила нагревают до 60°C и добавляют 2.72 г (0.0188 моль) фторбензилхлорида (***57a*** или ***57c***). Перемешивают при кипении до исчезновения исходного альдегида. Осадок отфильтровывают, растворитель упаривают, полученное масло подвергают хроматографической очистке (силикагель, элюент - $CHCl_3$; затем $CHCl_3$-CH_3OH 50:1). Собирают фракции, содержащие индивидуальный

продукт. Для выделения дополнительных количеств осадок от реакции кипятят в 20 мл этилацетата, профильтровывают, фильтрат упаривают.

4-[(4-фторбензил)окси]-2-гидроксибензальдегид *(70a)*. Выход 3.00 г (84%). Т. пл. 94-98°С. Лит. т. пл. 101-102°С [160].

^{1}Н ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ= 11.47 (s, 1H, OH); 9.73 (s, 1H, CHO); 7.50–7.35 (m, 3H, H-Ar); 7.15–7.05 (m, 2H, H-Ar); 6.60 (dd, ^3J = *8.8 Гц,* ^4J = *2.2 Гц*; 1H; H-Ar); 6.50 (d, ^4J = *2.2 Гц*; 1H, H-Ar); 5.07 (s, 2H, CH_2) м.д.

Масс: m/z = 246 $[M]^+$.

4-[(2-фторбензил)окси]-2-гидроксибензальдегид (*70c)*. Выход 2.84 г (80%). Т.пл. 72-74°С.

^{1}Н ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ= 11.46 (s, 1H, OH); 9.72 (s, 1H, CHO); 7.50-7.30 (m, 3H, H-Ar); 7.05-7.20 (m, 2H, H-Ar); 6.62 (dd, ^3J = *8.4 Гц;* ^4J = *2.6 Гц*; 1H, H-Ar); 6.53 (d, ^4J = *2.2 Гц*; 1H, H-Ar); 5.18 (s, 2H, CH_2) м.д.

Масс: m/z =246 $[M]^+$.

4-Бензилокси-2-гидроксибензальдегид (*70d)* [159]**.** Смесь 4.00 г (0.029 моль) резорцилового альдегида ***69***, 2.80 г (0.033 моль) бикарбоната натрия и 0.50 г (0.029 моль) йодида калия в 27 мл ацетонитрила нагревают при перемешивании до 60°С и добавляют 4.80 г (0.0377 моль) бензилхлорида ***57d***. Перемешивают при кипении реакционной массы в течение 11 часов. Отфильтровывают осадок, из фильтрата отгоняют растворитель при пониженном давлении. Остаток растворяют в 20 мл этилацетата, последовательно промывают разбавленной соляной кислотой, 3% растовором поташа и насыщенным раствором хлорида натрия. Органический слой сушат над безводным сульфатом натрия, отгоняют растворитель при пониженном давлении, получая масло, кристаллизующееся при стоянии. Перекристаллизовывают из гексана, получая 3.7 г (56%) продукта ***70d*** в виде белого порошка с т.пл. 71-73°С. Лит. т.пл. 76-78°С [159].

^{1}Н ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ= 11.26 (s, 1H, OH); 9.71 (s, 1H, C<u>H</u>O); 7.25-7.50 (m, 6H, H-Ar); 6.50-6.70 (m, 2H, H-Ar); 5.11 (s, 2H, CH_2) м.д.

2,4-Бис(4-фторбензилокси)бензальдегид (*71*) [159]**.** К смеси 0.69 г (0.0050 моль) альдегида ***69*** и 0.69 г (0.0050 моль) карбоната калия в 5 мл ацетона добавляют 1.45 г

(0.010 моль) бензилхлорида ***57d***. Перемешивают при кипении 62 часа, охлаждают до комнатной температуры, отфильтровывают, фильтрат упаривают, полученное масло подвергают хроматографической очистке (силикагель, элюент – $CHCl_3$), собирая фракции, содержащие индивидуальный продукт. Остаток после отгонки растворителя перекристаллизовывают из этанола, получая 0.42 г (24%) альдегида ***71*** в виде белого порошка с т.пл. 103-105°C.

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ= 10.36 (s, 1H, CHO); 7.84 (d, ^3J = *8.1 Гц*, 1H, H-Ar); 7.44–7.35 (m, 4H, H-Ar); 7.14–7.03 (m, 4H, H-Ar); 6.64 (dd, ^3J = *8.8 Гц,* ^4J = *2.2 Гц*, 1H, H-Ar); 6.56 (d, ^3J = *8.8 Гц*, 1H, H-Ar); 5.10 (s, 2H, OCH_2); 5.07 (s, 2H, OCH_2) м.д.

Масс: m/z = 354 $[M]^+$.

Этиловый эфир 7-(4-фторбензилокси)-2-оксо-2H-хромен-3-карбоновой кислоты (*73a*). Смесь 0.50 г (0.00203 моль) альдегида ***70a***, 0.32 г (0.00203 моль) диэтилмалоната ***72*** и 0.29 г (0.00203 моль) свежеприготовленного ацетата пиперидиния в 10 мл этанола кипятят при перемешивании в течение 5 часов, охлаждают до комнатной температуры, осадок отфильтровывают, получая 0.20 г хроматографически чистого продукта ***73a*** в виде белого порошка. Из фильтрата отгоняют растворитель при пониженном давлении и остаток подвергают хроматографической очистке на колонке с силикагелем (элюент – $CHCl_3$; $CHCl_3$-CH_3OH 50:1), дополнительно выделяя 0.10 г продукта хроматографически чистого продукта ***73a***. Общий выход 0.30 г (43%), т.пл. 144-146°C.

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ= 8.50 (s, 1H, H4-Ar); 7.51 (d, ^3J = *8.1 Гц*, 1H, H5-Ar); 7.45–7.37 (m, 2H, H-Ar); 7.15–7.05 (m, 2H, H-Ar); 6.95 (dd, ^3J = *8.8 Гц,* ^4J = *2.2 Гц*, 1H, H6-Ar); 6.88 (d, ^4J = *2.2 Гц,* 1H, H8-Ar); 5.11 (s, 2H, CH_2); 4.40 (q, 2H, $C\underline{H}_2CH_3$); 1.40 (t, 3H, $CH_2C\underline{H}_3$) м.д.

Масс: m/z = 342 $[M]^+$.

Этиловый эфир 7-(2-фторбензилокси)-2-оксо-2H-хромен-3-карбоновой кислоты *(73c)* получают аналогично ***73a***. Из 0.50 г (0.0020 моль) альдегида ***70c*** получают 0.25 г (36%) продукта ***73c*** в виде белого порошка с т.пл. 114-118°C.

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ= 8.50 (s, 1H, H4-Ar); 7.51 (d, ^3J = *8.8 Гц*, 1H, H5-Ar); 7.48–7.32 (m, 2H, H-Ar); 7.22–7.07 (m, 2H, H-Ar); 6.97 (dd, ^3J = *8.8 Гц,* ^4J = *2.2 Гц*,

1H, H6-Ar); 6.91 (d, ^{4}J = *1.5 Гц,* 1H, H8-Ar); 5.22 (s, 2H, CH_2); 4.40 (q, 2H, $C\underline{H}_2CH_3$); 1.40 (t, 3H, $CH_2C\underline{H}_3$) м.д.

Масс: m/z = 342 $[M]^+$.

Этиловый эфир 7-(бензилокси)-2-оксо-2*H*-хромен-3-карбоновой кислоты ***(73d)*** получают аналогично ***73a***. Из 0.60 г (0.0026 моль) альдегида ***70d*** получают 0.25 г (29%) продукта ***73d*** в виде белого порошка с т.пл. 151-153°C.

^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ= 8.49 (s, 1H, H4-Ar); 7.50 (d, ^{3}J = *8.8 Гц*, 1H, H5-Ar); 7.45–7.32 (m, 4H, H-Ar); 6.96 (dd, ^{3}J = *8.8 Гц,* ^{4}J = *2.2 Гц,* 1H, H6-Ar); 6.88 (d, ^{4}J = *2.2 Гц*, 1H, H8-Ar); 5.16 (s, 2H, CH_2); 4.40 (q, 2H, $C\underline{H}_2CH_3$); 1.40 (t, 3H, $CH_2C\underline{H}_3$) м.д.

Масс: m/z = 324 $[M]^+$.

3.3. Спектрофотометрическое титрование.

Для определения констант устойчивости комплексов соединений ***7-9***, ***14-16***, ***24-26*** использовали метод спектрофотометрического титрования при 20±1°C. Для спектрофотометрического титрования были приготовлены следующие растворы в ацетонитриле: растворы лигандо с концентрацией $C_L = 1\cdot10^{-4}$ М, растворы перхлората магния с концентрациями $C_M = 1\cdot10^{-3}$ М и $1\cdot10^{-4}$ М. Титрование раствора лиганда раствором перхлората магния проводили следующим способом: известный объём раствора лиганда в ацетонитриле помещали в кварцевую кювету и записывали спектр поглощения. Затем в кювету порциями известного объёма добавляли раствор с известной концентрацией перхлората магния (C_M). После каждого добавления записывали спектр поглощения раствора. Титрование прекращали, когда при дальнейшем добавлении соли металла спектры поглощения растворов практически не изменялись, что свидетельствовало о полном комплексообразовании, либо изменения объяснялись лишь разбавлением, что сопровождалось равномерным уменьшением оптической плотности по всему спектру поглощения. В присутствии перхлората магния в растворе устанавливается равновесие, характеризуемое константой, и поглощение раствора определяется равновесными концентрациями участвующих в комплексообразовании частиц. В зависимости от структуры лиганда в расчётах учитывалась возможность образования комплексов по следующим схемам:

$$2L + M \leftrightarrows L_2M \quad K_{21} = \frac{[L_2M]}{[L]^2 \cdot [M]}$$

$$L + M \leftrightarrows LM \quad K_{11} = \frac{[LM]}{[L] \cdot [M]}$$

$$L + 2M \leftrightarrows LM_2 \quad K_{12} = \frac{[LM_2]}{[L] \cdot [M]^2}$$

Обработку результатов спектрофотометрического титрования и расчёт констант устойчивости комплексов проводили при помощи пакета программ ReactLab EQUILIBRIA [152], с помощью которого были получены усреднённые суммарные значения констант устойчивости комплексов и их электронные спектры поглощения (зависимость ε от λ).

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 ^{1}H и ^{13}C ЯМР и ИК-спектроскопии 1-гидроксиимидазолов и модельных структур. Установлено, что:
   - 2-фенил-5-карбонил-1-гидроксиимидазолы 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-карбонил-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 5-карбонил-1-гидроксиимидазола, содержащие объёмные фрагменты 7-(фторбензилокси)-4-оксо-4Н-хромен-3-ила и 4-(фторбензилокси)-2-гидроксифенила в положении 2.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Никитина Г.В., Певзнер М.С. N-оксиды имидазола и бензимидазола. // *ХГС*. **1993**. № 2. С. 147-175.
2. Grimmett M.R. Imidazole and Benzimidazole Synthesis. Academic Press, **1997**. 256 pp.
3. Grimmett M.R. Product class 3: Imidazoles. // *Science of Synthesis*. **2002**. № 12. P. 325-358.
4. Grimmett M.R. Imidazoles and their Benzo Derivatives: (i) Structure // *Compr. Heterocycl. Chem*. **1984**. № 4. P. 345-372.
5. Grimmett M.R. Imidazoles and their Benzo Derivatives: (ii) Reactivity // *Compr. Heterocycl. Chem.* **1984.** № 4. P. 373-456.
6. Grimmett M.R. Imidazoles and their Benzo Derivatives: (iii) Synthesis and Applications // *Compr. Heterocycl. Chem.* **1984**. № 4. P. 457-498.
7. Grimmett M.R. Imidazoles // *Compr. Heterocycl. Chem. II*. **1996**. № 3. P. 77-220.
8. Xi N., Huang Q., Liu L. Imidazoles // *Compr. Heterocycl. Chem. III*. **2008**. № 4. P. 143-364.
9. Begtrup M. Diazole, Triazole and Tetrazole N-Oxides. // *Advances in Heterocyclic Chemistry*. **2012**. V. 106. P. 1-109.
10. Diels O. Über den Reaktionsverlauf zwischen Diacetyl-monoxim und Aldehyden bei Gegenwart von Ammoniak: Bildung von Dioxy-[dihydro-glyoxalinen]. // *Chem. Ber.* **1918**. Bd. 51. №6. S. 965-976.
11. Diels O., Salomon C. Über Dioxy-dihydroglyoxaline und ihre Verwandlung in Glyoxaline. (II. Mitteilung). // *Chem. Ber.* **1919**. Bd. 52. № 1. S. 43-51.
12. Allan F.J., Allan G.G. 1-Hydroxyimidazoles. // *Chem. and Ind.* **1964**. P. 1837.
13. Володарский Л.Б., Лысак А.Н. Превращение N-(1-оксимино-1-фенилпропил-2-)-α-фенилнитрона в производные N-окиси имидазола. // *ХГС*. **1967**. № 5. С. 904-907.
14. Volkammer K., Zimmermann H.W. Über arylsubstituierte 1-Hydroxy-imidazole und 1-Hydroxy-imidazole-N^3-oxide. // *Chem. Ber.* **1969**. Bd. 102. № 12. S. 4177-4187.

15. Akagane K., Allan F.J., Allan, G.G., Friberg T., Ó Muircheartaigh S., Thomson J.B. Imidazoles. II. A General Synthesis for 1-Hydroxyimidazoles. // *Bull. Chem. Soc. Japan*. **1969.** V. 42. № 11. P. 3204-3207.
16. Lettau H. Imidazol- und Benzimidazol-N-oxide // *Z. Chem*. **1970**. Bd. 10. № 6. S. 211-216.
17. Lettau H. Imidazol-N-oxide; Ein Beitrag zur Diels-Synthese // *Z. Chem*. **1970**. Bd. 10. № 9. S. 338-339.
18. Lettau H. Imidazol-N-oxide; Synthese von 1-Alkyl(aryl)imidazol-N(3)-oxiden // *Z. Chem.* **1970**. Bd. 10. № 11. S. 431-432.
19. Lettau H. Imidazol-N-oxide; Zur Imidazolon-(2)-Synthese aus α-Hydroximinoketonen // *Z. Chem*. **1970**. Bd. 10. № 12. S. 462.
20. Ertel H., Heubach G. Synthese von 1-Hydroxyimidazolen and 1-Hydroxyimidazol-3-oxiden // *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1974**. № 9. S. 1399-1406.
21. Ferguson I.J., Schofield K. Studies in azole chemistry. Part 1. Syntheses and reactions of some imidazole 3-oxides // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*. **1975.** № 3. P. 275-277.
22. Bartnik R., Hahn W.E., Orlowska B. Isonitrosoketones. Part IV. Reaction of diisonitrosoacetone with formaldehyde and amines. // *Roczn. Chem*. **1976**. V. 50. № 11. P. 1875-1881. – Цит. по *РЖХим.* **1977**. 18Ж279.
23. Bartnik R., Hahn W.E., Mloston G. Isonitrosoketones. Part V. Syntheses of 2-unsubstituted imidazole 3-oxides from isonitrosoketones and anhydroformaldehydoamines. // *Roczn. Chem*. **1977**. V. 51. № 1. P. 49-57. – Цит. по *РЖХим*. **1977**. 24Ж280.
24. Lettau H., Nuhn P., Schneider R., Stenger P. Optisch active Imidazole-3-oxide. // *Pharmazie*. **1990**. Bd. 45. № 11. S. 830.
25. Hossbach R., Lettau H., Nuhn P., Schneider R., Stenger R., Stiebitz B. Stable, 2-unsubstituted imidazole 3-oxides. // *Pharmazie*. **1991.** Bd. 46. № 6. S. 412-415. – Цит. по *Chem. Abstr.* **1992.** V.116. 128783p.

26. Mlostoń G., Gendek T., Heimgartner H. First examples of reactions of azole N-oxide with thioketones. A novel type of sulfur-transfer reaction. // *Helv. Chim. Acta*. **1998**. V. 81. № 9. P. 1585-1595.
27. Kamitori Y. A convenient synthesis of 4-trifluoromethylimidazol-1-ols. // *Heterocycles*. **2000**. V. 53. № 1. P. 107-113.
28. Laufer S., Wagner G., Kotschenreuther D. Ones, Thiones and N-Oxides: An Exercise in Imidazole Chemistry. // *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**. V. 41. № 13. P. 2290-2293.
29. Laufer S.A., Striegel H.G., Wagner G.K. Imidazole Inhibitors of Cytokine Release: Probing Substituents in the 2 Position // *J. Med. Chem.* **2002**. V. 45. № 21. P. 4695-4705.
30. Laufer S.A., Wagner G.K., Kotschenreuther D.A., Albrecht W. Novel Substituted Pyridinyl Imidazoles as Potent Anticytokine Agents with Low Activity against Hepatic Cytochrome P450 Enzymes. // *J. Med. Chem.* **2003**. V. 46. № 15. P. 3230-3244.
31. Laufer S.A., Zimmermann W., Ruff K.J. Tetrasubstituted Imidazole Inhibitors of Cytokine Release: Probing Substituents in the N-1 Position. // *J. Med. Chem.* **2004**. V. 47. № 25. P. 6311-6325.
32. Sparks R.B., Combs A.P. Microwave-Assisted Synthesis of 2,4,5-Triarylimidazole; A Novel Thermally Induced N-Hydroxyimidazole N-O Bond Cleavage. // *Organic Letters*. **2004**. V. 6. № 14. P. 2473-2475.
33. Mlostoń G., Jasiński M., Linden A., Heimgartner H. Reactions of 2-Unsubstituted 1H-Imidazole 3-Oxides with 2,2-Bis(trifluoromethyl)ethane-1,1-dicarbonitrile: A Stepwise 1,3-Dipolar Cycloaddition. // *Helv. Chim. Acta*. **2006**. V. 89. № 7. P. 1304-1316.
34. Jasiński M., Mlostoń M., Mucha P., Linden A., Heimgartner H. Synthesis of New Bis-Imidazole Derivatives. // *Helv. Chim. Acta*. **2007**. V. 90. № 9. 1765-1780.
35. Mlostoń G., Mucha P., Urbaniak K., Broda K., Heimgartner H. Synthesis of Optically Active 1-(1-Phenylethyl)-1H-imidazoles Derived from 1-Phenylethylamine. // *Helv. Chim. Acta*. **2008**. V. 91. № 2. P. 232-238.

36. Jasiński M., Mlostoń G., Linden A., Heimgartner H. Synthesis and Selected Transformations of 1H-Imidazole 3-Oxides Derived from Amino Acid Esters. // *Helv. Chim. Acta*. **2008**. V. 91. № 10. P. 1916-1933.
37. Mucha P., Mlostoń G., Jasiński M., Linden A., Heimgartner H. A new approach to enantiomerically pure bis-imidazoles derived from trans-1,2-diaminocyclohexane. // *Tetrahedron: Asymmetry*. **2008**. V. 19. № 13. P. 1600-1607.
38. Mlostoń G., Romański J., Jasiński M., Heimgartner H. Exploration of 4,5-dimethyl-1H-imidazole N-oxide derivatives in the synthesis of new achiral and chiral ionic liquids. // *Tetrahedron: Asymmetry*. **2009**. V. 20. № 9. P. 1073-1080.
39. Witschel M. Design, synthesis and herbicidal activity of new iron chelating motifs for HPPD-inhibitors. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. **2009**. V. 17. № 12. P. 4221-4229.
40. Kwiatkowski P., Mucha P., Mlostoń G., Jurczak J. Novel Chiral C_2-Symmetric Bisimidazole-N-Oxides as Promising Organocatalysts, for Enantioselective Allylation of Aromatic Aldehydes. // *Synlett*. **2009**. № 11. P. 1757-1760.
41. Campeau L.-C., Stuart D.R., Leclerc J.-P., Bertrand-Laperle M., Villemure E., Sun H.Y., Lasserre S., Guimond N., Lecavallier M., Fagnou K. Palladium-Catalyzed Direct Arylation of Azine and Azole N-Oxides: Reaction Development, Scope and Applications in Synthesis. // *J. Am. Chem. Soc.* **2009**. V. 131. № 9. P. 3291-3306.
42. Padhy A.K., Chetia B., Mishra S., Pati A., Iger, P.K. Imidazole derivatives as the organic precursor of ZnO nano particle. // *Tetrahedron Lett*. **2010**. V. 51. № 20. P. 2751-2753.
43. Dewang P.M., Kim D.-K. Synthesis and biological evaluation of 2-pyridyl-substituted pyrazoles and imidazoles as transforming growth factor-β type 1 receptor kinase inhibitors. // *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2010.** V. 20. № 14. P. 4228-4232.
44. Mlostoń G., Jasiński M. Synthesis and Selected Transformations of 3-oxido-1H-imidazole-4-carboxamides. // *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2010**. V. 75. № 8. P. 871-885.

45. Mlostoń G., Jasiński M. First synthesis of the *N*(1)-bulky substituted imidazole 3-oxides and their complexation with hexafluoroacetone hydrate. // *ARKIVOC*. **2011**. № 6. P. 162-175.
46. Mlostoń G., Jasiński M., Rygielska D., Heimgartner H. Synthesis of new imidazole 3-oxides; unexpected deoxygenation of some derivatives in the reaction with 2,2,4,4-tetramethylcyclobutane-1,3-dithione. // *Heterocycles*. **2011**. V. 83. № 4. P. 765-776.
47. Mlostoń G., Jasiński M., Heimgartner H. Straightforward Access to (Imidazol-2-yl)acetates by Reaction of 2-Unsubstituted Imidazole 3-Oxides with Dimethyl Acetylenedicarboxylate. // *Eur. J. Org. Chem.* **2011**. № 13. P. 2542-2547.
48. da Silva R.B., Loback V.B., Salomão K., de Castro S.L., Wardell J.L., Wardell S.M.S.V., Costa T.E.H.H., Penido C., de Henriques M.G.M.O., Carvalho S.A., da Silva E.F., Fraga C.A.M. Synthesis and Trypanocidal Activity of Novel 2,4,5-Triaryl-N-Hydroxylimidazole Derivatives. // *Molecules*. **2013**. V. 18. № 3. 3445-3457.
49. Midrier C., Montel S., Braun R., Haaf K., Willms L., van der Lee A., Volle J.-N., Pirat J.-L., Virieux D. Fosmidomycin analogues with N-hydroxyimidazole and N-hydroxyimidazolone as a chelating unit // *RSC Advances*. **2014**. V. 4. № 45. P. 23770-23778.
50. da Silva R.B., da Silva E.F., Carvalho S.A., Fraga C.A.M., Wardell S.M.S.V., Wardell J.L. Crystal structures of 1-hydroxyimidazole and imidazole 1-oxide derivatives // *Z. Kristallogr*. **2014**. V. 229. № 10. P. 709-722.
51. Alcázar J., Begtrup M., de la Hoz A. Synthesis of imidazole 1-oxides from 1,2-diimines. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*. **1995**. № 19. P. 2467-2470.
52. Alcázar J., Begtrup M., de la Hoz A. Synthesis of Imidazole N-Oxides in Solvent-Free Conditions. // *Heterocycles*. **1996**. V. 43. № 7. P. 1465-1470.
53. Volodarsky L.B., Lisack A.N., Koptyug V.A. Synthesis of isomeric pairs of imidazole N-oxides. // *Tetrahedron Lett.* **1965**. V. 6. № 21. P. 1565-1568.

54. Пуцыкин Ю.Г., Володарский Л.Б. Таутомерия кольцо-цепь 1-окси-3-имидазолин-3-оксидов и их превращение в N-окиси имидазола и 2-изоимидазола. // *Изв. СО АН СССР, Сер. хим. наук*. **1969**. Т. 9. № 4. С. 86-93.

55. Володарский Л.Б., Витяева Е.И. Взаимодействие изомерных α-гидроксиламинооксимов с ортомуравьиным эфиром. // *Ж. Орг. Химии*. **1972**. Т. VIII. № 9. С. 1887-1891.

56. Амитина С.А., Тихонов А.Я., Григорьев И.А., Гатилов Ю.В., Селиванов Б.А. Синтез 2-ароил-1-гидрокси-4,5-диметилимидазолов взаимодействием 3-гидроксиамин-2-бутаноноксима с арилглиоксалями. // *ХГС*. **2009**. № 6. С. 868-874.

57. Селиванов Б.А., Тихонов А.Я. Синтез 2-арил(гетарил)-1-гидроксиимидазолов взаимодействием алифатических 1,2-гидроксиламинооксимов с ароматическими и гетероароматическими альдегидами. // *Изв. АН, Сер. хим.* **2013**. № 5. С. 1232-1237.

58. Tikhonov A.Ya., Selivanov B.A., Gatilov Yu.V. 1,1’-Dihydroxybiimidazoles: a new synthesis and crystal structure. // *Tetrahedron Lett*. **2015**. V. 56. № 1. P. 159-161.

59. Григорьева Л.Н., Амитина С.А., Володарский Л.Б. Образование производных пиразин-1,4-диоксида и 1-гидроксиимидазола в конденсации ацетатов 1,2-гидроксиламинооксимов с 1-фенил- и 1-(гетарил-2)-1,2-дикарбонильными соединениями. // *ХГС*. **1983**. № 10. С. 1387-1392.

60. Николаенкова Е.Б., Тихонов А.Я., Амитина С.А., Гатилов Ю.В. Синтез 2-ароил(гетароил)-1-гидроксиимидазолов взаимодействием алкилароматических α-гидроксиаминооксимов с арил(гетарил)глиоксалями. // *ХГС*. **2014**. № 5. С. 761-768.

61. Aguirre G., Boiani M., Cerecetto H., Gerpe A., González M., Sainz Y.F., Denicola A., de Ocáriz C.O., Nogal J.J., Montero D., Escario J.A. Novel Antiprotozoal Products: Imidazole and Benzimidazole *N*-Oxide Derivatives and Related Compounds. // *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem*. **2004**. V. 337. № 5. P. 259-270.

62. Cerecetto H., Gerpe A., González M., Sainz Y.F., Piro O.E., Castellano E.E. New Synthetic Approach for the Preparation of Imidazole N^3-Oxide. // *Synthesis*. **2004**. № 16. P. 2678-2684.
63. Sharma A.K., Mazumdar S.N., Mahajan M.P. Regioselective and Unusual [3+2]Cycloadditions of α-Nitrosostyrenes with 1,3-Diaza-1,3-Butadienes. // *Tetrahedron Lett.* **1993**. V. 34. № 49. P. 7961-7964.
64. Sharma A.K., Hundal G., Obrai S., Mahajan M.P. Highly regioselective nucleophilic/cycloaddition reactions of N-arylamino 1,3-diazabuta-1,3-dienes with α-nitrosostyrenes: synthesis of functionalized imidazoles and imidazole oxides. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*. **1999**. № 5. P. 615-619.
65. Кричевский Э.С., Алексеева Л.М., Анисимова, О.С., Граник В.Г. Синтез гидрированных производных бензимидазола на основе 2-нитродимедона. // *Химико-фармацевтический журнал*. **1995**. Т. 29. № 9. С. 50-53.
66. Rusinov V.L., Kushnir M.N., Chupakhin O.N., Alexandrov G.G. Reaction of 6-Nitro-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidines with Benzylamine: an Unusual Synthesis of 1-Hydroxyimidazoles. // *Mendeleev Commun*. **1993**. V. 3. № 5. P. 213-214.
67. Горностаев Л.М., Вигант М.В., Каргина О.И, Кузнецова А.С., Халявина Ю.Г., Лаврикова Т.И. Синтез 1-гидрокси-2-арил-1Н-нафто[2,3-d]имидазол-4,9-дионов реакцией 2-бензиламино-1,4-нафтохинонов с азотной кислотой. // *Журн. орг. химии*. **2013**. Т. 49. № 9. С. 1369-1372.
68. Scheinbaum M.L., Dines M.B. The reaction of nitrosonium fluoroborate with olefins in nitrile media a two step synthesis of imidazoles from olefins. // *Tetrahedron Lett*. **1971**. V. 12. № 24. P. 2205-2208.
69. Beger J. Dreikomponentenreaktionen. VI. Die Reaktion von Olefinen mit Nitrosylhydrogensulfat in Gegenwart aliphatischer Nitrile 1-(β-Oximinoalkyl)-imidazol-3-oxide. // *J. Prakt. Chemie*. **1969**. V. 311. № 5. P. 746-759.
70. Abramovitch R.A., Cue B.W., Jr. Ring contraction of 2-azidopyridine 1-oxides and related compounds. 2-Cyano-1-hydroxypyrroles and –imidazoles. // *J. Am. Chem. Soc.* **1976**. V. 98. № 16. P. 1478-1486.

71. Володарский Л.Б., Берман Л.С. Превращения 5-окси-5,6-дигидро-4Н-1,2,5-оксидиазинов. // *ХГС*. **1970**. № 9. С. 1264-1266.
72. Kuhn R., Blau W. No-Indigo. Die Konstitution des Glykosin-Farbstoffs von Radziszewski und des Benzimidazol-Farbstoffs von v. Niementowski. // *Justus Liebigs Annalen der Chemie*. **1958**. Bd. 615. S. 99-107.
73. Euler H.V., Hasselquist H., Heidenberger O. N-oxides of diazines, diazoles and other heterocyclics // *Ark. Kemi*. **1959**. V. 14. P. 419-428. - Цит. по *Chem. Abstr.* **1960**. V. 54. 12156.
74. Baus U., Reuther W. Preparation of 1-Hydroxyimidazoles // Eur. Pat. EP 420092. - Цит. по *Chem. Abstr.* **1991**. V. 115. № 29334.
75. Begtrup M., Vedsø P. Preparation of N-Hydroxyazoles of Oxidation of Azoles. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*. **1995**. № 3. P. 243-247.
76. Lin Y.-S., Liu C.-W., Tsai T.Y.R. 1-Methylimidazole 3-N-oxide as a new promoter for the Morita-Baylis-Hillman reaction. // *Tetrahedron Lett.* **2005**. V. 46. № 11. P. 1859-1861.
77. Laus G., Stadlwieser J., Klötzer W. 1-Hydroxyimidazole Derivatives III. Synthesis of 1-Alkoxy-, 1-Arylalkyloxy-, and 1-Phenoxy-1H-imidazoles. // *Synthesis*. **1989**. № 10. P. 773-775.
78. Pinto L.F.V., Justino G.C., Vieira A.J.S.C., Prabhakar S., Lobo A.M. Thermal rearrangement of an N-hydroxyimidazole thiocarbamoyl derivative as a simple entry into the 4-thioimidazole motif. // *ARKIVOC*. **2010**. № 5. P. 17-23.
79. Eriksen B.L., Vedsø P., Morel S., Begtrup M. Synthesis of 2-Substituted 1-Hydroxyimidazoles through Directed Lithiation. // *J.Org. Chem*. **1998**. V. 63. № 1. P. 12-16.
80. Stensbøl T.B., Uhlmann P., Morel S., Eriksen B.L., Felding J., Kromann H., Hermit M.B., Greenwood J.R., Braüner-Osborne H., Madsen U., Junager F., Krogsgaard-Larsen P., Begtrup M., Vedsø P. Novel 1-Hydroxyazole Bioisoesters of Glutamic Acid. Synthesis, Protolytic Properties and Pharmacology. // *J. Med. Chem.* **2002**. V. 45. № 1. P. 19-31.

81. Chua S.O., Cook M.J., Katrizky A.R. The Tautomerism of Heteroaromatic Compounds with Five-membered Rings. The Imidazole 3-Oxide *versus* 3-Hydroxy[3H]imidazole Equilibrium. // *J. Chem. Soc. (B)*. **1971**. P. 2350-2355.
82. Laus G., Stadlwieser J., Klötzer W. 1-Hydroxyimidazole Derivatives IV. Quaternary Salts Derived from 1-Hydroxy-1H-imidazoles. // *Synthesis*. **1990**. № 9. P. 795-798.
83. Preston P.N., Tennant G. Synthetic Methods Involving Neighbouring Group Interaction in ortho-Substituted Nitrobenzene Derivatives. // *Chem. Rev*. **1972**. V. 72. № 6. P. 627-677.
84. von Niementowski St. Studien über Oxanhydroverbindungen. // *Chem. Ber.* **1910**. Bd. 43. № 3. S. 3012-3026.
85. Медведева М.М., Пожарский А.Ф., Кузьменко В.В., Бессонов В.В., Тертов Б.А. Отношение N-алкоксибензимидазолов к нуклеофилам. Попытки синтеза N-окси-2-амино-бензимидазолов. // *ХГС*. **1979**. № 2. С. 200-206.
86. Schulenberg J.W., Archer S. The Preparation of 2-Methyl-1-phenylbenzimidazole 3-Oxide. // *J. Org. Chem.* **1965**. V. 30. № 4. P. 1279-1281.
87. Berti C., Colonna M., Greci L., Marchetti L. Synthesis and Reactivity with Organometallic Reagents of Benzimidazole N-Oxides. // *J. Heterocycl. Chem.* **1979**. V. 16. № 1. P. 17-19.
88. Navarro-Ocaña A., Olguin L.F., Luna H., Jiménez-Estrada M., Bárzana E. Reductive cyclization with baker's yeast of 4-alkyl-2-nitroacetanilides to 6-alkylbenzimidazoles and 1-hydroxy-2-methyl-6-alkylbenzimidazoles. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*. **2001**. № 21. 2754-2756.
89. Wu Z., Ede N.J., Mathieu M.N. Solid-phase synthesis of benzimidazole N-oxides on SynPhase^{TM} Lanterns. // *Tetrahedron Lett*. **2003**. V. 44. № 11. P. 2293-2296.
90. Louden J.D., Tennant G. Substituent Interactions in *ortho*-Substituted Nitrobenzenes. Part V. // *J.Chem. Soc.* **1963**. P. 4268-4269.
91. McNab H., Smith D.M. *o*-Nitroaniline Derivatives. Part III. Cyclisation of N-*p*-Nitrobenzyl-N-*p*-tolylsulphonyl-*o*-nitroaniline by Sodium Methoxide: Formation of

an N-Methoxybenzimidazole Derivative. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*. **1973**. № 12. P. 1310-1314.

92. Machin J., Mackie R.K., McNab H., Reed G.A., Sagar A.J.G., Smith D.M. *o*-Nitroaniline Derivatives. Part V. Cyclisation of N-Acylated Derivatives of N-Benzyl- and N-*p*-Nitrobenzyl-*o*-nitroaniline: a Comparison of Carboxamides and Sulphonamides. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*. **1976**. № 4. P. 394-397.
93. Kamel M.M., Faddah L.M. Synthesis of a New Tranquilizer. // *Pharmazie*. **1978**. Bd. 33. № 4. S. 236-237.
94. Machin J., Smith D.M. o-Nitroaniline Derivatives. Part 7. The Synthesis of 2-Alkoxybenzimidazole N-Oxides (2-Alkoxy-N-hydroxybenzimidazoles) from o-Nitroanilines. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*. **1979**. № 5. P. 1371-1378.
95. Harvey I.W., McFarlane M.D., Moody D.J., Smith, D.M. o-Nitroaniline Derivatives. Part 9. Benzimidazole N-Oxides Unsubstituted at N-1 and C-2. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*. **1988**. №3. P. 681-689.
96. McFarlane M.D., Moody D.J., Smith D.M. o-Nitroaniline Derivatives. Part 10. 5- and 6-Amino-1H-benzimidazole 3-Oxides. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*. **1988**. № 3. P. 691-696.
97. Harvey I.W., McFarlane M.D., Moody D.J., Smith D.M. o-Nitroaniline Derivatives. Part 11. 4- and 7-Amino-1H-benzimidazole 3-Oxides. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*. **1988**. № 7. P. 1939-1943.
98. Buján de Vargas E., Cañas A.I. From N-n-butyl-2,6-dinitroaniline to a Fused Heterocyclic N-oxide. // *Tetrahedron Lett.* **1996**. V. 37. № 6. P. 767-770.
99. Collins Cafiero P.A., French C.S., McFarlane M.D., Mackie R.K., Smith, D.M. o-Nitroaniline derivatives. Part 14. Cyclisations leading to benzimidazole N-oxides, N-hydroxybenzimidazolones and N-hydroxyquinoxaline-2,3-diones: a mechanistic borderline. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*. **1997**. № 9. P. 1375-1384.
100. Buján E.I., Cañas A.I., de Rossi R.H. Amines as leaving groups in nucleophilic aromatic substitution reactions. Part 5. Substitution vs. N-oxide formation in the reaction of N-n-butyl-2,6-dinitroaniline with hydroxide ions. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*. **2001**. № 10. P. 1973-1977.

101. Gardiner J.M., Goss A.D., Majid T., Morby A.D., Pritchard R.G., Warren J.E. Synthesis of N-alkoxybenzimidazoles and N-alkoxypyrimidazoles. // *Tetrahedron Lett.* **2002**. V. 43. № 43. P. 7707-7710.

102. Richardson M.L., Croughton K.A., Matthews C.S., Stevens M.F.G. Structural Studies on Bioactive Compounds. 39. Biological Consequences of the Structural Modification of DHFR-Inhibitory 2,4-Diamino-6-(4-substituted benzylamino-3-nitrophenyl)-6-ethylpyrimidines ("benzoprims"). // *J. Med. Chem.* **2004**. V. 47. № 16. P. 4105-4108.

103. Buján E.I., Salum M.L. From N-(dinitrophenyl) amino acids to benzimidazole N-oxides. Synthesis, kinetics and mechanism. // *J. Phys. Org. Chem*. **2006**. V. 19. № 3. P. 187-195.

104. Bowser T.E., Bartlett V.J., Grier M.C., Verma A.K., Warchol T., Levy S.B., Alekshun M.N. Novel anti-infection agents: Small-molecule inhibitors of bacterial transcription factors. // *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2007**. V. 17. P. 5652-5655.

105. Kim O.K., Garrity-Ryan L.K., Barlett V.J., Grier M.C., Verma A.K., Medjanis G., Donatelli J.E., Macone A.B., Tanaka S.K., Levy S.B., Alekshun M.N. N-Hydroxybenzimidazole Inhibitors of the Transcription Factor LcrF in *Yersinia*: Novel Antivirulence Agents. // *J. Med. Chem.* **2009**. V. 52. № 18. P. 5626-5634.

106. Grier M.C., Garrity-Ryan L.K., Bartlett V.J., Klausner K.A., Donovan P.J., Dudley C., Alekshun M.N., Tanaka S.K., Draper S.B., Kim O.K. N-Hydroxyimidazole inhibitors of ExsA MAR transcription factor in *Psedomonas aeruginosa*: In vitro anti-virulence activity and metabolic stability. // *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2010**. V. 20. № 11. P. 3380-3383.

107. Farahat A.A., Paliakov E., Kumar A., Barghush A.-E.M., Goda F.E., Eisa H.M., Wenzler T., Brun R., Liu Y., Wilson W.D., Boykin D.W. Exploration of larger central ring linkers in furamidine analogues: Synthesis and Evaluation of their DNA binding, antiparasitic and fluorescence properties. // *Bioorg. & Med. Chem.* **2011**. V. 19. № 7. P. 2156-2157.

108. Alp M., Göker H., Ozkan T., Sunguroglu A. Synthesis and cytotoxic evaluation of novel N-substituted amidino-1-hydroxybenzimidazole derivatives. // *Arch. Pharm. Res*. **2014**. V. 37. № 5. P. 580-587.

109. Aboulezz A.F., El-Sheikh M.J. Conversion of N-(4-methyl-2-nitrophenyl)glycine to 5-methylbenzimidazole. // *Egypt. J. Chem.* **1974**. V. 17. № 4. P. 517-520. – Цит. по *Chem. Abstr.* **1977.** V. 86. 170326d.

110. Luetzow A.E., Vercelotti J.R. The Synthesis of 2-Carboxy-6-nitrobenzimidazole 1-Oxides by Intramolecular Oxidation of α-(2,4-Dinitrophenylamino)-α,β-unsaturated Acyl Derivatives. // *J. Chem. Soc. (C)*. **1967**. P. 1750-1758.

111. Stacy G.W., Ettling B.V., Papa A.J. Reactions of Benzaldehyde with o-Nitroaniline. // *J. Org. Chem.* **1964**. V. 29. № 6. P. 1537-1540.

112. Marshall R., Smith D.M. o-Nitroaniline Derivatives. Part II. Reactions of Nucleophiles with N-Benzylidene-o-nitroaniline. // *J. Chem. Soc. (C)*. **1971**. P. 3510-3514.

113. Johnston D., Smith D.M. o-Nitroaniline Derivatives. Part VI. Cyanide-induced Cyclisation of o-Nitroanils. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*. **1976**. № 4. P. 399-404.

114. Gardiner J.M., Procter J. Synthesis of N-alkoxybenzimidazoles with differentiated C2 and O-substituents. // *Tetrahedron Lett.* **2001**. V. 42. № 30. P. 5109-5111.

115. Kokare N.D., Nagawade R.R., Rane V.P. Shinde, D.B. Design, synthesis and utilization of a novel coupling reagent for the preparation of O-alkyl hydroxamic acids. // *Tetrahedron Lett*. **2007**. V. 48. № 25. P. 4437-4440.

116. Kokare N.D., Nagawade R.R., Rane V.P., Shinde D.B. Organophosphorus Esters of 1-Hydroxy-2-phenylbenzimidazole: Synthesis and Utilization as Novel Peptide Coupling Reagents. // *Synthesis*. **2007**. № 5. P. 766-772.

117. Kokare N.D., Shinde D.B. N-[(Diphenoxyphosphoryl)oxy]-2-phenyl-1H-benzimidazole as a Versatile Reagent for Synthesis o-Alkylhydroxamic Acids. // *J. Heterocyclic Chem.* **2008**. V. 45. № 4. P. 981-986.

118. El-Faham A., Albericio F. Synthesis and Application of N-Hydroxylamine Derivatives as Potential Replacements for HOBt. // *Eur. J. Org. Chem.* **2009**. № 10. P. 1499-1501.

119. Nazer M.Z., Haddadin M.J., Petridou J.P., Issidorides C.H. Preparation and some reactions of o-nitrosoaniline. // *Heterocycles*. **1977**. V. 6. № 5. P. 541-545.

120. Shiraishi S., Shigemoto T., Ogawa S. Reaction of Nitrile Oxides with N-Aryl-S,S-dimethylsulfimides. // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1978**. V. 51. № 2. P. 563-567.

121. Shirashi S., Shigemoto T., Katsutu S., Ogawa S. Reaction of nitrile oxides with N-arylsulfimides. // *Nippon Kagaku Kaishi*, **1981**. № 6. P. 989-993. – Цит. по *Chem. Abstr.* **1981.** V.95. 169144x.

122. Sabri S.S., El-Abadelah M.M., Yasin H.A. Synthesis and Spectral Properties of Some N-(2-Benzimidazolyl)-α-aminoesters and their N-Oxides. // *J. Heterocycl. Chem.* **1987**. V. 24. № 1. P. 165-169.

123. Dürckheimer W. Umsetzung von Benzofuroxanen mit β-Ketosäureestern. // *Justus Liebigs Annalen der Chemie*. **1972**. V. 756. № 1. P. 145-154.

124. Seng F., Ley K. Eine einfache Synthese von 1-Hydroxy-benzimidazol-2-carbonsäure. // *Synthesis*. **1975**. № 11. P. 703.

125. Hayashi E., Miura Y. Studies on qiunoxaline N-oxides. IX. On syntheses of 2-alkyl or 2-alkoxybenzimidazole 3-oxide from 2-alkyl or 2-alkoxyquinoxaline 4-oxide. // *Yakugaku Zasshi*. **1967.** V. 87. P. 648. – Цит. по *Chem. Abstr.* **1967.** V. 67. 90775.

126. Hayashi E., Iijima C. Quinozaline N-oxides. I. 2-Phenylquinoxaline 4-oxide. // *Yakugaku Zasshi*. **1962.** V. 82. P. 1093-1102. – Цит. по *Chem. Abstr.* **1963**. V. 58. 4551.

127. Matlin S.A., Sammes P.G., Upton R.M. The Oxidation of Trimethylsilylated Amides to Hydroxamic Acids. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*. **1979**. P. 2481-2487.

128. Evans D., Hicks T.A., Williamson W.R.N., Dawson W., Meacock S.C.R., Kitchen E.A. Synthesis of a group of 1H-benzimidazoles and their screening for anti-inflammatory activity. // *Eur. J. Med. Chem.* **1996**. V. 31. № 7-8. P. 635-642.

129. Tatematsu A., Yoshizumi H., Hayashi E., Nakata H. Organic mass spectrometry VIII. M-16 and M-17 ions from aromatic N-oxides upon electron impact. // *Tetrahedron Lett*. **1967**. V. 8. № 31. P. 2985-2989.

130. Boiani M., Cerecetto H., González M., Piro O.E., Castellano E.E. Tautomerism and Reactivity in Heterocyclic N-Oxides. A Spectroscopic and Theoretical Study of Benzimidazole N-Oxide Derivatives (N-Hydroxybenzimidazoles). // *J.Phys.Chem. A*. **2004**. V. 108. № 51. P. 11241-11248.

131. Бушуев М.Б., Селиванов Б.А., Первухина Н.В., Наумов Д.Ю., Рахманова М.И., Шелудякова Л.А., Тихонов А.Я., Ларионов С.В. Люминесцирующие комплексы цинка (II) и кадмия (II) на основе 2-(4,5-диметил-*1H*-имидазол-2-ил)пиридина и 2-(1-гидрокси-4,5-диметил-*1H*-имидазол-2-ил)пиридина. // *Журн. общ. химии*. **2012**. Т. 82. № 11. С. 1870-1879.

132. Bushuev M.B., Selivanov B.A., Pervukhina N.V., Naumov D.Yu., Sheludyakova L.A., Rakhmanova M.I., Tikhonov A. Ya., Larionov S.V. Zinc (II) complexes with an imidazolylpyridine ligand: luminescence and hydrogen bonding. // *J. Coord. Chem*. **2014**. V. 67. № 4. P. 611-622.

133. Tway P.C., Cline Love L.J. Photophysical Properties of Benzimidazole and Thiabendazole and Their Homologues. Effect of Substituents and Solvent on the Nature of the Transition. // *J. Phys. Chem.* **1982**. V. 86. № 26. P. 5223-5226.

134. Alcázar J., de la Hoz A., Begtrup M. Carbon-13 NMR Spectra of Imidazole 1-Oxides. Comparison with the Parent Imidazoles. // *Magnetic Resonance in Chemistry*. **1998**. V. 36. № 4. P. 296-299.

135. Takahashi S., Kano H. Benzimidazole N-Oxides. I. The Structure of Benzimidazole N-Oxide and Synthesis of its Derivatives. // *Chem. and Pharm. Bull. (Japan)*. **1963**. V. 11. № 11. P. 1375-1381.

136. Neadle D.J., Pollitt R.J. The photolysis of N-2,4-dinitrophenulamino-acids to give 2-substituted 6-nitrobenzimidazole 1-oxides. // *J.Chem.Soc.(C)*. **1967**. P. 1764-1766.

137. Stacy G.W., Wollner T.E., Oakes T.R. Tautomeric Structure of 1-Oxy-2-phenylbenzimidazole. // *J. Heterocycl. Chem.* **1966**. V. 3. № 1. P. 51-54.

138. Schilf W., Stefaniak L., Witanowski M., Webb G.A. A quantitative ^{15}N NMR investigation of tautomeric equilibria of two 1-hydroxybenzimidazoles. // *J. Mol. Struct*. **1986**. V. 140. № 3-4. P. 311-315.

139. Witanowski M., Stefaniak L. Combined Approach to Tautomerism in Aza-aromatic Heterocycles by means of Nitrogen, Carbon, and Proton NMR Shieldings. // *Bull. Pol. Acad. Sci., Chem.* **1987**. V. 35. № 7-8. P. 305-320.

140. Minkin V.I., Garnovskii A.D., Elguero J., Katrizky A.R., Denisenko O.V. The Tautomerism of Heterocycles: Five-membered Rings with Two or More Heteroatoms. // *Adv. Heterocycl. Chem.* **2000**. V. 76. № 15. P. 157-323.

141. Katritzky A.R., Hall C.D., El-Gendy B.E.-D.M., Draghici B. Tautomerism in drug discovery. // *Journal of Computer-Aided Molecular Design*. **2010**. V. 24. № 6-7. P. 475-484.

142. Laus G., Kahlenberg V. Crystal Structures of 1-Hydroxyimidazole and Its Salts. // *Crystals*. **2012**. V. 2. № 4. P. 1492-1501.

143. Abuskhuna S., McCann M., Briody J., Devereux M., Kavanagh K., Kayal N., McKee V. Synthesis and Structure of Metal Complexes Containing Zwitterionic N-Hydroxyimidazole Ligands. *// Polyhedron*. **2007**. V. 26. P. 4573-4580.

144. Троилина В.С., Шейнкер В.Н., Гарновский А.Д., Осипов О.А. Комплексообразование гетероароматических N-окисей с тетрацианэтиленом в неводных средах. // *Журн. Физ. Химии.* **1976**. Т. 50. № 9. С. 2439.

145. Троилина В.С., Шейнкер В.Н., Гарновский А.Д. Комплексные соединения гетероароматических N-окисей с тетрацианэтиленом. *// Изв. Сев.-Кавказ. науч. Центра высш. школы. Естеств. н*. **1976**, № 4. 71-72. – Цит. по *Chem. Abstr.* **1977**. V. 87. 200582z; *РЖХим.* **1977**. 21Б1497)

146. Wolff L. Ueber Diazoanhydride. // *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1902**. Bd. 325. № 2. S. 129-195.

147. Lifchitz J. Über die polychromen Salze von Oximidoketonen. // *Chem. Ber.* **1913.** Bd. 46. № 3. S. 3233-3250.

148. Nohara A., Umetani T., Sanno Y. Studies on antianaphylactic agent – I: A facile synthesis of 4-oxo-*4H*-benzopyran-3-carboxaldehydes by Vilsmeier reagents. // *Tetrahedron.* **1974.** V. 30. № 19. P. 3553-3561.

149. Gottlieb H.E., Kotlyar V., Nudelman A. NMR Chemical Shifts of Common Laboratory Solvents as Trace Impurities. // *J. Org. Chem.,* **1997**. V. 62. № 21. P. 7512-7515.

150. Maignan S., Guilloteau J.-P., Zhou-Liu Q., Clément-Mella C., Mikol V. Crystal structures of the catalytic domain of HIV-1 integrase free and complexed with its metal cofactor: high level of similarity of the active site with other viral integrases. // *J. Mol. Biol.* **1998**. V. 282. № 2. P. 359-368.

151. Hare S., Gupta S.S., Valkov E., Engelman A. Cherepanov P. Retroviral intasome assembly and inhibition of DNA strand transfer. // *Nature*. **2010**. V. 464. № 7289. P. 232-236.

152. http://www.jplusconsulting.com

153. Практикум по органической химии / В.И. Теренин [и др.].; под ред. академика РАН Н.С. Зефирова. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний. **2013**. 568 с.

154. Jurd L., Rolle L.A. Plant Polyphenols. IV. Migration of Acetyl Groups during Alkylation of the Partial Acetates of Flavonoid Compounds. // *J. Am. Chem. Soc.,* **1958**. V. 80. № 20. P. 5527-5531.

155. Frank R., Bahzenberg G. Substituted aromatic carboxamide and urea derivatives as vanilloid receptor ligands. // Pat. WO 2010127855 A1

156. Онысько П.П., Ким Т.В., Киселева Е.И., Синица А.Д. Прототропные миграции при фосфорилировании имидзоилхлоридов, содержащих водород у *а*-углеродного атома. III. Фосфорилирование замещённых N-бензилбензимидоилхлоридов триэтилфосфитом. // *Ж. общ. химии*. **1987**. Т. 57. № 6. С. 1233-1240.

157. Taft R.W., Price E., Fox I.R., Lewis I.C., Andersen K.K., Davis G.T. Fluorine Nuclear Magnetic Resonance Shielding in *meta*-Substituted Fluorobenzenes. The Effect of Solvent on the Inductive Order. // *J. Am. Chem. Soc.* **1963**. V. 85. № 6. P. 709-724.

158. Агрономов А.Е., Шабаров Ю.С. Лабораторные работы в органическом практикуме. // М.: Химия. 1974. 376 с.

159. Mendelson W.L., Holmes M., Dougherty J. The Regioselective 4-Benzylation of 2,4-Dihydroxybenzaldehyde. // *Synth. Comm.* **1996**. V. 26. № 3. P. 593-601.

160. Bhattarai B.R., Kafle B., Hwang J.-S., Ham S.W., Lee K.-H., Park H., Han I.-O., Cho H. Novel thiazolidine derivatives with anti-obesity effects: Dual action as PTP1B inhibitors and PPAR-ϒ activators. // *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2010**. V. 20. № 22. P. 6758-6763.

161. He L., Kong E-J., Liu Y.-M., An Y., Zhang W.-S., Shi D.-H., Tan R.-X. Synthesis and Biological Activity of Flavane Derivatives. // *Chin. J. Chem.* **2006**. V. 24. № 3. P. 401-408.

162. Приказчикова Т.А., Волков Е.М., Зубин Е.М., Романова Е.С., Готтих М.Б. Ингибирование интегразы ВИЧ-1 модифицированными олигонуклеотидами. Оптимизация структуры ингибитора. // *Молекулярная биология*. **2007**. Т. 41. № 1. С. 130-138.

163. Комиссаров В.В., Княжанская Е.С., Атрохова А.В., Готтих М.Б., Крицын А.М. Поиск ингибиторов интегразы ВИЧ-1 среди 5-(4-галогенфенил)-5-оксопентильных производных нуклеиновых оснований. // *Биоорганическая химия*. **2014**. Т. 40. № 5. С. 578-587.

164. Лебедев А.В., Лебедева А.Б., Шелудяков В.Д., Ковалева Е.А., Устинова О.Л., Кожевников И.Б. Конкурентное образование β-аминокислот, пропеновых и илиденмалоновых кислот в реакции Родионова из малоновой кислоты, альдегидов и ацетата аммония в спиртовой среде. // *Журн. общ. химии.* **2005**. Т. 75. № 7. С. 1177-1186.