

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ „ЛЬВІВСЬКА ПОЛІТЕХНІКА”

**МЕЛЬНИК ОКСАНА ЯРОСЛАВІВНА**



УДК 547.781.4 + 547.79 + 547.74 + 547.814 + 615.31

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

02.00.03- органічна хімія

**АВТОРЕФЕРАТ**

дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата хімічних наук

Львів - 2016

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі хімії фармацевтичного факультету Державного вищого навчального закладу Івано-Франківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України

**Науковий керівник:** доктор хімічних наук, професор  
**Вовк Михайло Володимирович,**  
Інститут органічної хімії НАН України, м. Київ,  
заступник директора з наукової роботи,  
завідувач відділу механізмів органічних реакцій

**Офіційні опоненти:** доктор хімічних наук, доцент  
**Матійчук Василь Степанович,**  
Львівський національний університет ім. І. Франка МОН України,  
професор кафедри органічної хімії

доктор хімічних наук,  
**Гевусь Орест Іванович,**  
Національний університет "Львівська політехніка" МОН України,  
доцент кафедри органічної хімії

Захист відбудеться «30» січня 2017 р. о 14<sup>00</sup> год на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 35.052.01 у Національному університеті "Львівська політехніка" за адресою: 79013, м. Львів, пл. Св. Юра, 3/4, ауд. 240

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Національного університету „Львівська політехніка” за адресою: 79013, м Львів, вул. Професорська, 1.

Автореферат розісланий «27» грудня 2016 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради



О. Г. Будішевська

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

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

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

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

### Мета і задачі дослідження

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

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

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

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

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

**Методи дослідження.** Основні результати роботи отримано шляхом використання сучасних методів органічного синтезу, фізико-хімічних та медико-біологічних методів дослідження сполук. Індивідуальність отриманих сполук доведена методами ТШХ та хроматомас-спектрометрії, а склад – результатами елементного аналізу. Структура проміжних і цільових сполук підтверджена методами ІЧ-, ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  спектроскопії та для окремих речовин – РСА. Квантово-хімічні розрахунки виконувались за допомогою програмної оболонки Gaussian 09. Антимікробну активність досліджуваних речовин вивчали на тест-культурах мікроорганізмів з використанням одноразових полістиролових планшетів за допомогою методу розведень, а для деяких типів сполук – методом дифузії в агарі. Гіпоглікемічну активність синтезованих сполук досліджували на білих безпородних мишах обох статей масою 20-30 г. Дослідження гострої токсичності проведено на 34 білих безпородних лабораторних щурах, середньою масою 160-180 г.

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

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

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

Продемонстровано, що кетовінільний фрагмент 3-(імідазол-5-іл)-1-арил-2-пропен-1-онів може бути вдало використаний для створення нового пірольного циклу. В умовах реакції Генрі вони реагують із нітрометаном з утворенням 1-арил-3-(імідазол-5-іл)-4-нітробутанонів, відновлювальною конденсацією яких цинком в оцтовій кислоті отримані похідні (3,4-дигідро-2H-пірол-3-іл)-4-хлороімідазолів.

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

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

імідазол-5-іл)оцтових кислот та фармакологічно значимих 5-(4-хлороімідазол-5-іл)метилен-1,3-тіазолідин-2,4-діонів.

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

**Особистий внесок здобувача.** Систематизація літературних даних, основний обсяг експериментальної роботи, узагальнення отриманих результатів, аналіз спектральних досліджень, встановлення будови синтезованих сполук та формування висновків дисертаційної роботи виконані особисто здобувачем. Постановка завдань дослідження та обговорення результатів проведені разом із науковим керівником д.х.н., професором М. В. Вовком та к.х.н., доцентом В. О. Черноусом. Синтез похідних 3-піридинкарбонітрилів та імідазоліоцтових кислот здійснено у співпраці з пров. інж. Н. В. Мельниченко (ІОХ НАН України). Квантово-хімічні розрахунки виконані у співпраці з к.х.н., доцентом Д. О. Мельником (ДВНЗ ІФНМУ). Термодинамічні параметри процесу загальмованого обертання досліджувались у співпраці із с.н.с, к.х.н. В. В. Пироженком (ІОХ НАН України). Рентгеноструктурний аналіз проведено у співпраці із с.н.с., к.х.н. Е. Б. Русановим (ІОХ НАН України). Вивчення протимікробної та протигрибкової активності виконано у співпраці з к.м.н., доцентом Н. Д. Яковичук (БДМУ) та д.м.н., професором Р. В. Куциком (ДВНЗ ІФНМУ). Гіпоглікемічна активність досліджувалась у співпраці з пров. інж. О. М. Денисенко, к.х.н. Р. В. Родиком та д.м.н. О. К. Ярошем (ІОХ НАН України), а гостра токсичність – у співпраці із к.м.н. О. М. Глебовим, асист. М. В. Тихоненко та д.м.н., професором Л. М. Шереметою (ДВНЗ ІФНМУ).

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

**Публікації.** За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 10 статей у фахових журналах України та інших держав, з яких 7 у фахових журналах України та 3 статті у виданнях інших держав, тези 5 доповідей на конференціях та отримано 2 патенти України на корисну модель.

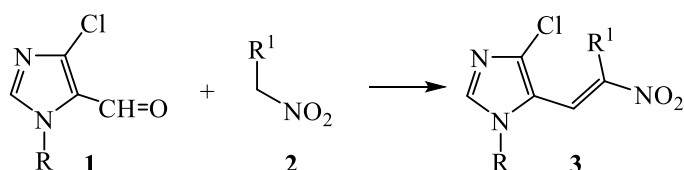
**Структура і обсяг роботи.** Дисертація складається із вступу, 4 розділів, висновків, списку літератури, що нараховує 269 найменувань, містить 33 таблиці та 9 рисунків. В першому розділі узагальнено та систематизовано літературні дані, що стосуються методів одержання та хімічних властивостей алкенілзамішених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

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

### Синтез та перетворення 5-(2-нітровініл)-4-хлоро-1*H*-імідазолів

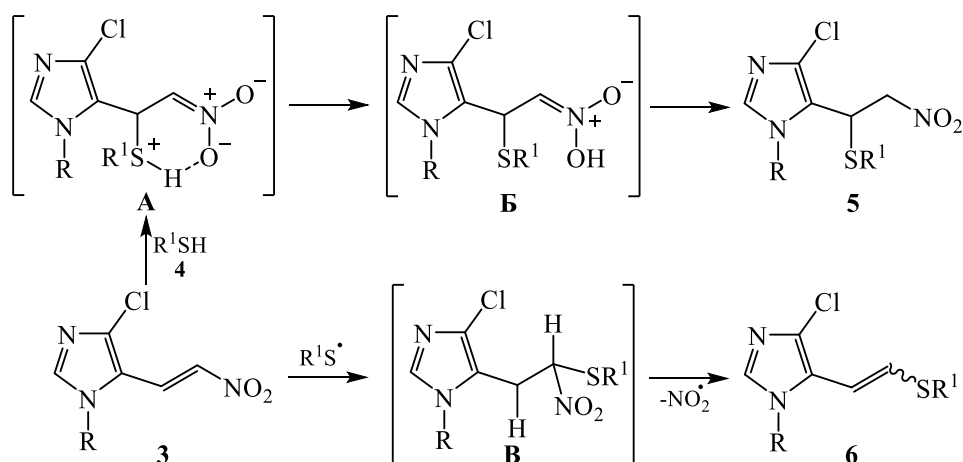
Завдяки синтетичному потенціалу альдегідної групи 4-хлоро-5-формілімідазолів видавалось обґрунтованим здійснити функціоналізацію положення 5 імідазольного циклу 2-нітроалкенільним фрагментом. З цією метою 4-хлоро-5-формілімідазоли **1** були введені у конденсацію із нітроалканами **2**.

Встановлено, що 4 год кип'ятіння альдегідів **1** із нітрометаном або нітроетаном **2** в присутності безводного ацетату амонію приводить до 1-заміщених 4-хлоро-5-(2-нітровініл)імідазолів **3** із виходами 71-83 %.



R = Me, Ph, 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R<sup>1</sup> = H, Me

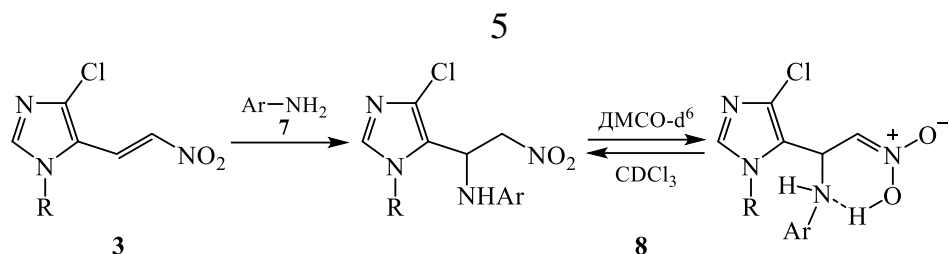
Знайдено, що високоелектрофільні нітровінілімідазоли **3** реагують із SH-нуклеофілами **4** в метанолі за кімнатної температури із утворенням двох типів сполук - продуктів приєднання за Міхаелем **5** та продуктів заміщення нітрогрупи **6**.



R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>Ph, CH<sub>2</sub>C(O)OH, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R = Ph, 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

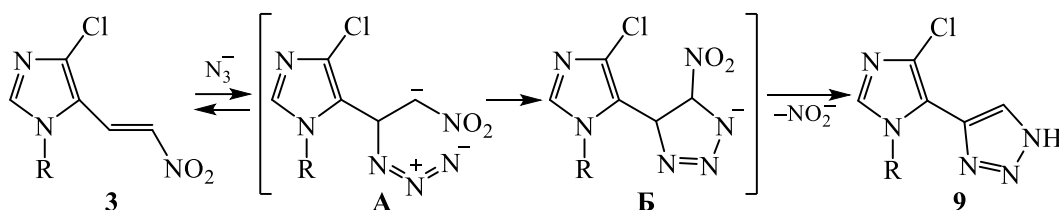
Найвірогідніше, формування нітросульфідів **5** відбувається за схемою реакції Міхаеля через інтермедіат типу **A** та *анти*-форму **B**. Натомість утворення вінілсульфідів **6** реалізується за рахунок побічного радикального процесу, через інтермедіат типу **B**.

В той же час нітроетени **3** не реагують із первинними та вторинними аліфатичними амінами, однак в розчині метанолу схильні до взаємодії із більш нуклеофільними анілінами **7** із утворенням із виходами 58-67% продуктів приєднання **8**, схильних до нітро-*анти*-нітротаутомерії.



Ar = 3-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R = Ph, 3-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

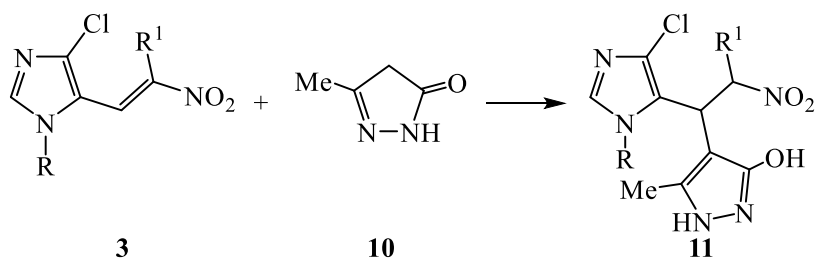
Реакція  $\alpha$ -імідазоліл- $\beta$ -нітроетенів **3** із азидом натрію в розчині диметилсульфоксиду при 60°C перебігає в некаталітичних умовах за схемою 1,3-диполярного циклоприєднання і приводить із виходами 87-94% до імідазолілтриазолів **9**, які є новими представниками 1,2,3-триазольних систем, що відзначаються широким діапазоном застосування у медичній хімії та хімії матеріалів.



R = Ph, 3-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 1-C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>

Можна достовірно стверджувати, що така взаємодія здійснюється як приєднання азид-аніона до активованого подвійного зв'язку з утворенням аніонного інтермедіата **A**, циклізація якого через інтермедіат **B** та елімінування нітрит-аніона приводить до цільових продуктів **9**.

5-(2-Нітроалкеніл)-4-хлороімідазоли **3** належать до типових акцепторів реакції Міхаеля з метиленактивними сполуками. Нами виявлено, що 3-метил-2-піразолін-5-он **10** регіоселективно реагує з нітроалкенами **3** при 3 год кип'ятінні у воді з утворенням продуктів приєднання по C=C зв'язку – 4-[1-(1-алкіл(арил)-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)-2-нітроалкіл]-5-метил-1*H*-піразол-3-олів **11** з виходами 87-93%.



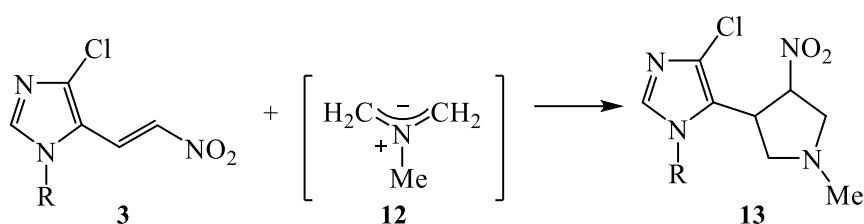
R = Me, Ph, 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R<sup>1</sup> = H, Me

Методами ЯМР <sup>1</sup>H спектроскопії в сполуках **11**, що містять в *орто*-положенні бензольного кільця замісники досліджено процес загальмованого обертання навколо

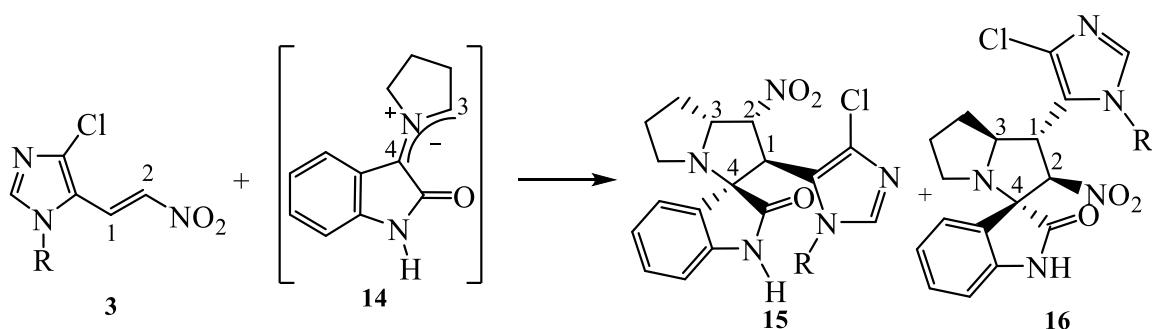
зв'язку  $C_{Ar}-N$ . Встановлено, що сполуки **11** із метильною групою в  $\alpha$ -положенні до нітрогрупи існують у вигляді суміші двох діастереомерів.

З метою синтезу нових поліфункціональних похідних піролідину і піролізину, а також з'ясування регіо- і стереохімічних особливостей їх утворення, в реакцію із 5-(2-нітровініл)-4-хлоро-1*H*-імідазолами **3** були залучені дві азометинілідгенеруючі системи: саркозин-параформ і L-пролін-ізатин.

Встановлено, що 3 год кип'ятіння в толуолі зазначених вінілімідазолів з найпростішим азометинілідом **12** приводить до 5-(4-нітропіролідин-3-іл)зміщених 4-хлороімідазолів **13** із виходами 68-73%. Слід зазначити, що на відміну від нітrostиrolів, стеричні і електронні параметри імідазольного фрагмента в дипольофілах **3** практично не впливають ні на тривалість реакції, ні на виходи цільових продуктів.



З урахуванням структурних особливостей азометиніліду **14**, генерованого із ізатину та L-проліну, при його циклоприєднанні до нітроетиленів **3** не виключалась можливість утворення двох типів регіоізомерів – **15** та **16**. Аналіз твердих осадів, що утворюються практично з кількісним виходом після 2 год нагрівання реагентів у киплячому етанолі, показав, що кожен з них складається з двох ізомерних продуктів. Вміст переважаючого ізомера становив 95-96%, а мінорного – 4-5%. Подальша кристалізація отриманих сумішей з ДМФА дозволила виділити в аналітично чистому вигляді основні регіоізомери з виходами 79-85%.



Застосування методу РСА для мажорного регіоізомера, що утворюється при циклоприєднанні азометиніліду **14** до нітроетилену **3** із атомом фтору в *para*-



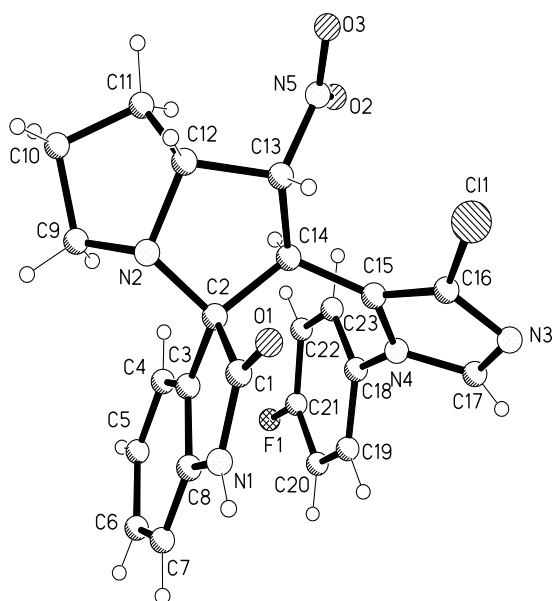


Рис. 1. Загальний вигляд сполуки **15** із атомом фтору в *para*-положенні арильного замісника імідазольного фрагмента за даними РСА

положенні арильного замісника імідазольного фрагмента, дозволило однозначно встановити, що йому відповідає структура **15** (рис. 1).

Для пояснення високої регіо- і стереоселективності [3+2]-циклоприсоединения азометиніліду **14** (диполь) до *trans*- $\beta$ -нітровінілімідазолів **3** (дипольофіль) були виконані квантово-хімічні розрахунки характеристик ГМО та визначенні глобальні і локальні індекси електрофільності і нуклеофільності.

Для прогнозування структури утвореного стереоізомера також було виконано моделювання перехідних станів із застосуванням напівемпіричної методу АМ1. Перехідний стан із найнищою енергією (рис. 2 а) характерний для реакції, продукт якої **15** з фенільним радикалом в імідазольному фрагменті по конфігурації відповідає структурі аналога **15** із атомом фтору в *para*-положенні арильного замісника імідазольного

фрагмента, дослідженого методом РСА. Отже, для сполук типу **16** найбільш імовірною видається конфігурація з дещо вищою енергією перехідного стану та нижчою енергією продукту реакції (рис. 2 б).

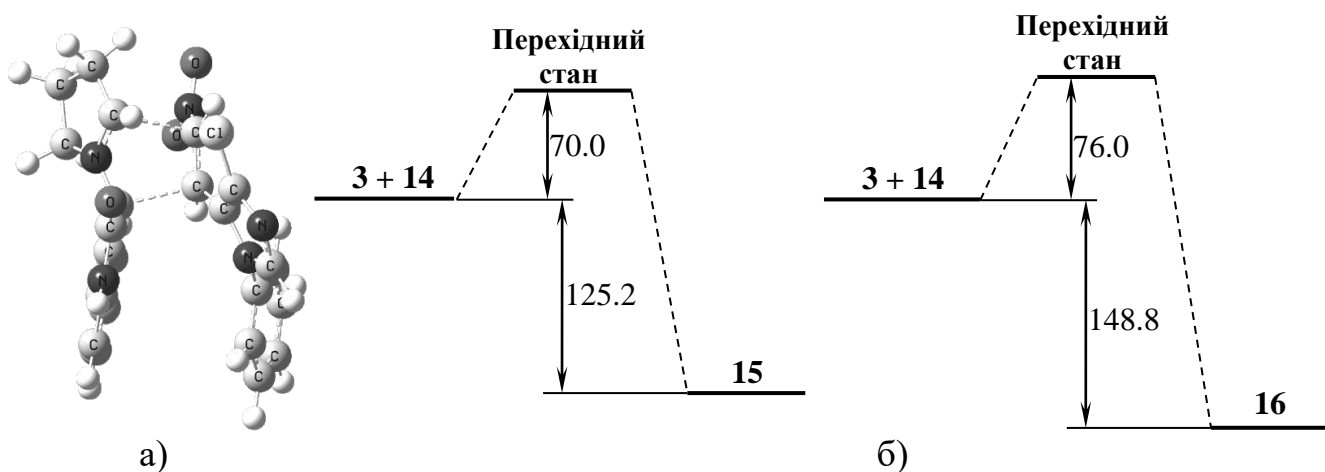
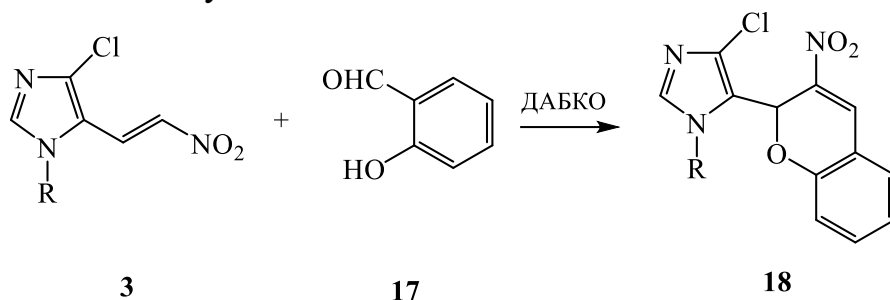


Рис. 2. Оптимізована структура перехідного стану утворення сполуки **15** з фенільним радикалом в імідазольному фрагменті (а); зміна енергії (кДж/моль) реакції циклоприсоединения нітроетилену **3** з фенільним радикалом в імідазольному фрагменті до азометиніліду **14** (б)

З метою синтезу гібридних сполук, в яких були б поєднані фармакофорні ядра імідазолу та 3-нітрохромену, 4-хлоро-5-(2-нітровініл)-1*H*-імідазоли **3** були опробовані у реакції *окса*-Міхаеля-Генрі із саліциловим альдегідом **17**. Показано, що нагрівання реагентів у відсутності розчинника при 60°C при наявності каталітичної

добавки ДАБКО приводить до утворення 2-імідазоліл-3-нітрохроменів **18** із виходами 58-65%.

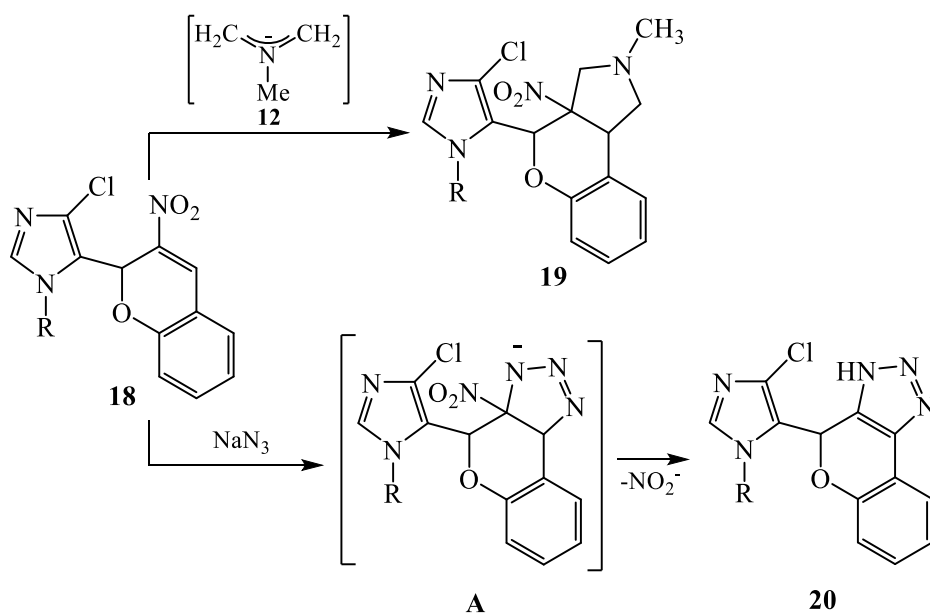
Методами квантової хімії оцінена можливість обмеженого обертання двох фрагментів в 3-нітрохроменах **18**: 1-арильного замісника вздовж зв'язку С-N та 5-хроменового вздовж зв'язку С-С.



R = Ph, 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 1-C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>

2-Імідазоліл-3-нітрохромени **18**, за рахунок активованого подвійного зв'язку схильні до реакцій [2+3]-циклоприсєднання із такими 1,3-диполярними агентами як нестабілізовані азометиніліди та азид-аніон.

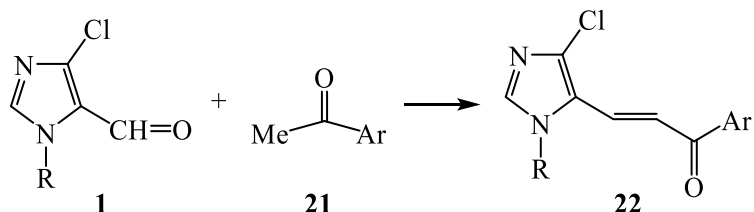
Встановлено, що взаємодія сполук **18** із азометинілідом **12**, генерованим із параформу та саркозину в киплячому толуолі, приводить до піролідиноанельованих нітрохроменів **19** із виходами 51-59%. В свою чергу, циклізація 3-нітрохроменів **18** із азидом натрію в розчині ДМСО при 60°C реалізується через проміжні продукти аніонного типу **A**, стабілізація яких за рахунок відщеплення нітрит-аніона, приводить до похідних 4-імідазоліл-1,4-дигідрохромено[4,3-*d*][1,2,3]триазолу **20** із практично кількісними виходами.



R = Ph, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

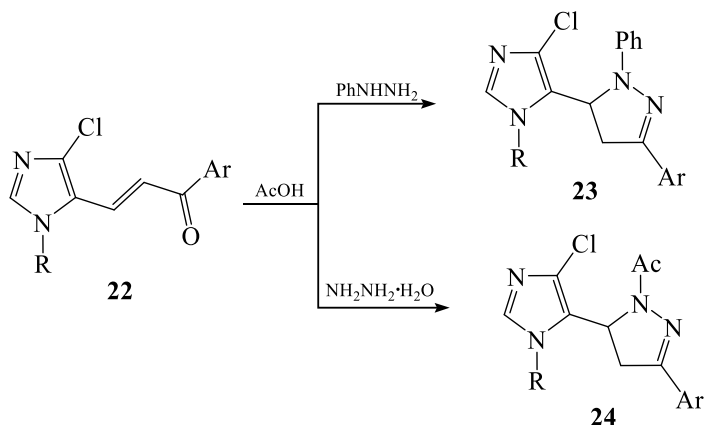
## Синтез 3-(4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)-1-арил-2-пропен-1-онів та гетероциклічних систем на їх основі

1-Арил-4-хлоро-5-формілімідазоли **1** легко конденсуються за Кляйзеном-Шмідтом із гетерилметилкетонами **21** в розчині етанолу в присутності каталітичної добавки гідроксиду натрію і практично із кількісними виходами дають 3-(імідазол-5-іл)-1-арил-2-пропен-1-они **22**.



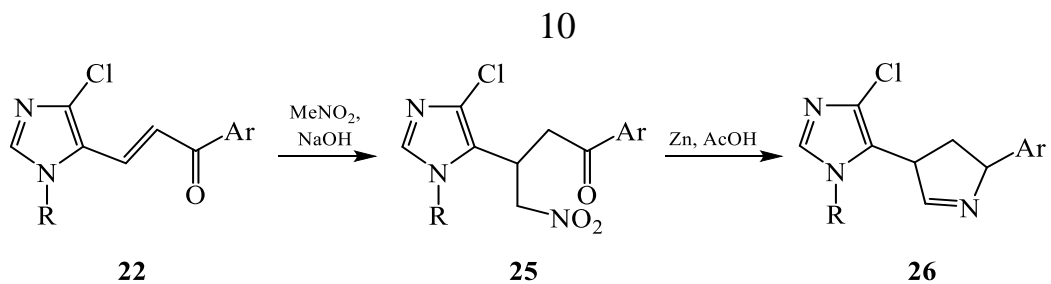
R = Ph, 3-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; Ar = Ph, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2,4-F<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 2,4-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Нами досліджені можливості формування піразолінового циклу на основі імідазолілпропенонів шляхом їх введення в циклоконденсацію із фенілгідразином та гідразин-гідратом. Установлено, що при 5 год нагріванні сполук **22** із фенілгідразином в киплячій оцтовій кислоті утворюються 5-імідазоліл-3-арил-1-феніл-1*H*-піразоліни **23** із виходами 61-82%. В разі конденсації імідазолілпропенонів **22** з гідразин-гідратом в аналогічних умовах її продуктами є *N*-ацетильовані похідні **24**.



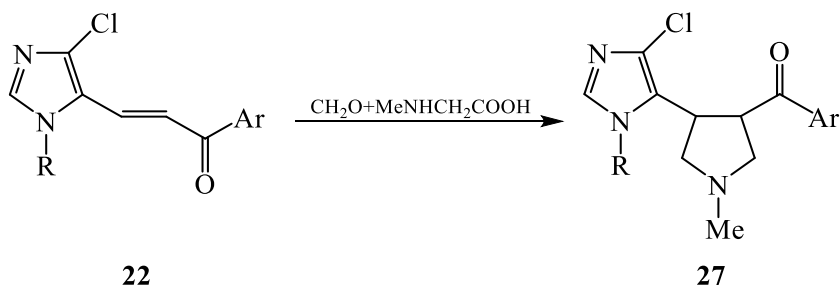
R = Ph, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; Ar = Ph, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Ароїлвінілімідазоли **22** при дії 5-кратного надлишку нітрометану і гідроксиду натрію в розчині ДМФА при кімнатній температурі утворюють із виходами 63-85% 3-імідазолілзаміщені 4-нітробутанони **25**. Їх відновлювальна циклізація цинком у оцтовій кислоті є ефективним варіантом синтезу 3-імідазоліл- $\Delta^1$ -піролінів.



R = Ph, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; Ar = Ph, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2,4-F<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 2,4-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>

Алкенілімідазоли **22** подібно до своїх нітроаналогів реагують із параформом та саркозином в киплячому толуолі, тобто в умовах генерування N-метилазометиніліду, із утворенням [4-(імідазол-5-іл)-3-піролідиніл]арилкетонів **27** із виходами 59-72 %.

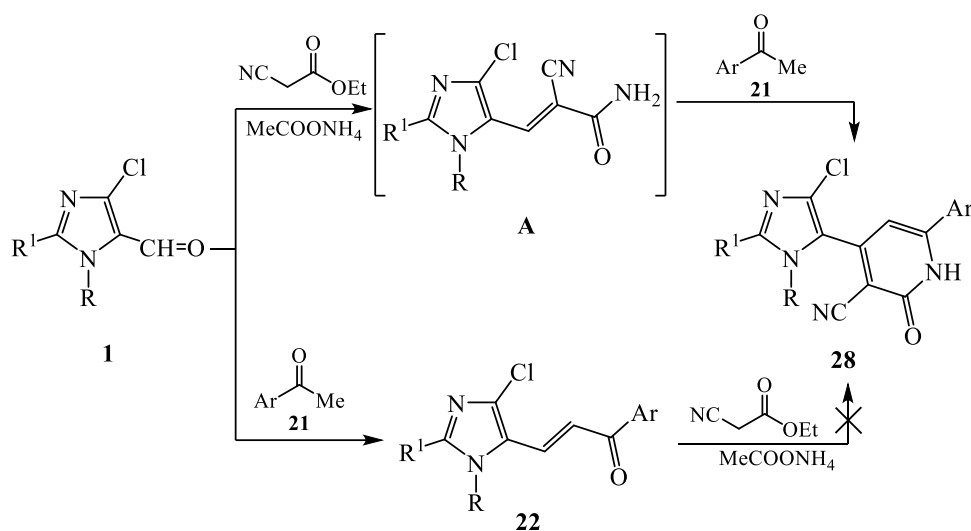


R = Ph, 3-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; Ar = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2,4-F<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 2,4-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>

### Дизайн нових потенційно біоактивних сполук на основі 4-хлоро-5-формілімідазолів

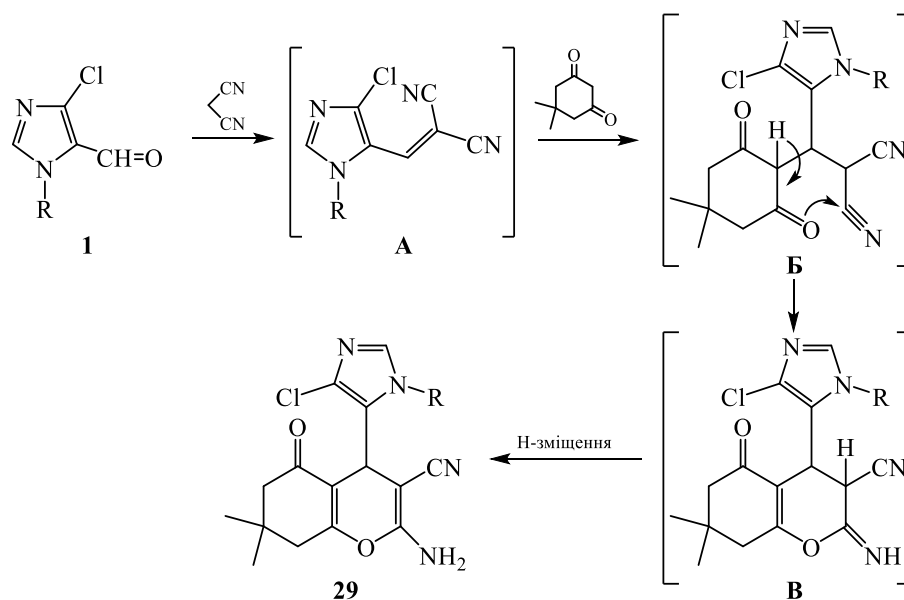
4-Хлоро-5-алкенілфункціоналізовані імідазоли можуть бути не тільки вихідними, а й проміжними сполуками в різноманітних перетвореннях. Прикладом таких процесів є трикомпонентна циклізація за участю 5-форміл-4-хлороімідазолів **1**, ціаноцетового естеру та кетонів **21** в присутності ацетату амонію.

Детальний моніторинг перебігу реакції альдегіду **1** із ацетофеноном **21**, етилу ціаноацетоном і ацетатом амонію методом хроматомас-спектрометрії показав, що через 8 год нагрівання в реакційній суміші поряд із вихідними реагентами і продуктом реакції **28** міститься халкон **22**, який після закінчення процесу був виділений із виходом 23%. Отриманий результат є свідченням того, що формування піридонового циклу найвірогідніше здійснюється через стадію проміжних акриламідів **A**, взаємодія яких із ацетофенонами **21** за Міхаелем і подальша внутрішньомолекулярна циклоконденсація приводить до біоперспективних 4-(4-хлороімідазол-5-іл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбонітрилів **28**.



R = Ph, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 1-C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>;  
 R<sup>1</sup> = H, Cl; Ar = Ph, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-HOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-CH<sub>3</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

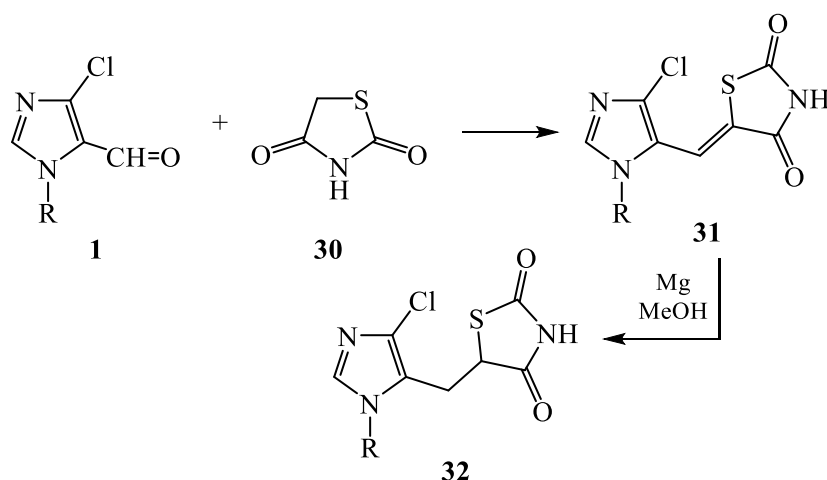
В свою чергу, результатом трикомпонентної циклоконденсації 1-арил-4-хлоро-5-формілімідазолів **1** із малононітрилом і димедоном за наявності каталітичної добавки натрій ацетату є утворення 2-аміно-4-(4-хлоро-5-імідазоліл)-4*H*-хромен-3-карбонітрилів **29** із виходами 73-94%. Очевидно, такий процес здійснюється через первинну стадію утворення диціанетенільних продуктів Кньюенагеля **A** із наступною реакцією Міхаеля, яка приводить до інтермедіатів **Б**, що схильні до циклізації в цільові сполуки **29** через прототропне зміщення в інтермедіаті **В**.



Ar=Ph, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 1-C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>

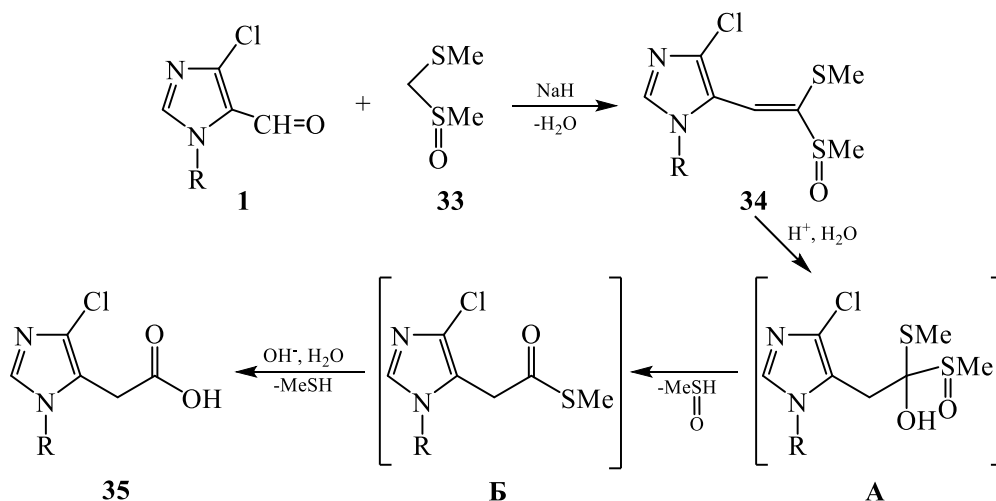
Для одержання нових імідазолілметилєн-1,3-тіазолідинових сполук **31** запропонована препаративно зручна схема, яка базується на конденсації 1-арил-4-хлоро-5-формілімідазолів **1** із 1,3-тіазолідин-2,4-діоном **30** при 2 год нагріванні в

киплячому толуолі в присутності каталітичних кількостей оцтової кислоти та піперидину. Подальшим відновленням їх екзоциклічного  $\text{CH}=\text{C}$  зв'язку магнієм в метанольному розчині отримані біоперспективні 5-[(1-арил-4-хлоро-1*H*-мідазол-5-іл)метил]-1,3-тіазолідин-2,4-діони **32** із виходами 67-73 %.



$\text{R}=\text{Ph}$ , 2- $\text{MeC}_6\text{H}_4$ , 3- $\text{MeC}_6\text{H}_4$ , 4- $\text{MeC}_6\text{H}_4$ , 4- $\text{MeOC}_6\text{H}_4$

Синтетично важливими представниками 5-алкенілфункціоналізованих 4-хлороімідазолів також є одержані конденсацією 5-форміл-4-хлороімідазолів **1** із (метилсульфініл)(метилтіо)метаном **33** кетенацетальні похідні **34**, обробка яких надлишком соляної кислоти приводить до 5-імідазолілоцтових кислот **35** із виходами 38–47%, вірогідно, через проміжні продукти **A** та **Б**.

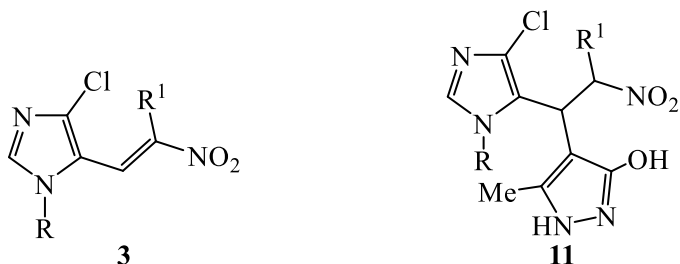


$\text{R} = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$ , 3- $\text{MeC}_6\text{H}_4$ , 4- $\text{MeC}_6\text{H}_4$ , 4- $\text{MeOC}_6\text{H}_4$ , 1- $\text{C}_{10}\text{H}_7$

Для кислоти **35** із об'ємним 1-нафтильним замісником методом ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопії зафіксовано ефект атропоізомерії, зумовлений його загальмованим обертанням та проведено квантово-хімічні розрахунки енергії обертання.

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

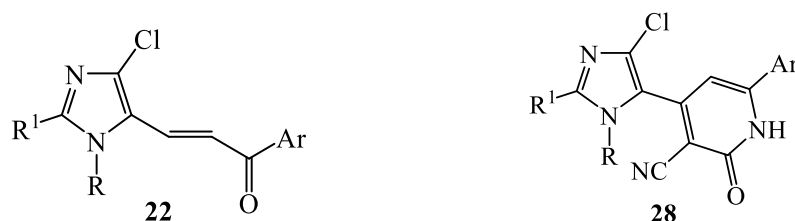
Враховуючи високу біологічну дію функціональних аналогів 5-алкенілзаміщених 4-хлоро-1*H*-імідазолів нами проведено біоскринінг низки їх представників. Результатами досліджень бактерицидної та протигрибкової дії сполук **3** та **11** встановлено, що продукти конденсації із нітроетаном відзначаються в 4-6 разів вищою бактерицидною активністю, порівняно з аналогічними сполуками, отриманими конденсацією зі нітрометаном. Така ж залежність спостерігається і для продуктів приєднання піразолону **11**. Загалом бактерицидна дія досліджуваних сполук в 2-4 рази вища, ніж протигрибкова.



R = Me, Ph, 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; R<sup>1</sup> = H, Me

Скринінг синтезованих імідазолілпропенонів **22** показав їх високу протимікробну активність проти клінічних штамів *Staphylococcus epidermidis* та *Klebsiella ozaemas*. Найбільший ефект серед 3-імідазол-1-арил-2-пропен-1-онів виявила сполука **22** із атомом фтору в *para*-положенні арильного замісника імідазольного фрагмента.

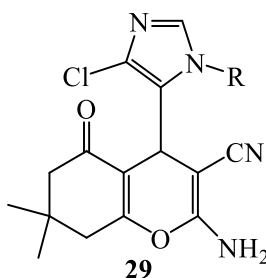
Встановлено, що сполуки **28** пригнічують розвиток вегетативних форм мікроорганізмів у концентраціях 7.8-125 мкг/мл, що у деяких випадках навіть вище за бактерицидний ефект використаного в ролі тест-об'єкта антибіотика Лораксона. Скринінг протигрибкових властивостей досліджених сполук показав, що всі вони є активними у концентраціях 15.6-62.5 мкг/мл, хоча їх виражена фунгіцидна дія проявляється у двічі вищих концентраціях.



R = Ph, 3-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-1-C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>; R<sup>1</sup> = H;  
Ar = Ph, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2,4-F<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 2,4-Cl<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 3-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

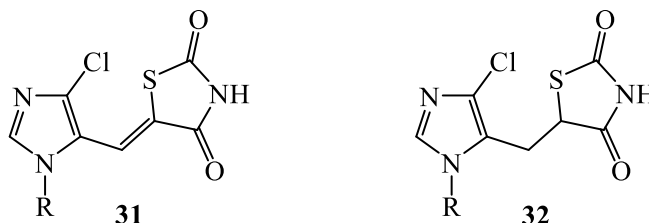
4-Імідазолілзаміщені 2-аміно-4*H*-хромени **29** проявляють мінімальну бактериостатичну активність у концентраціях 65.5-31.3 мкг/мл. При цьому

найвиразнішим ефектом по відношенню до всіх типів клінічних штамів відзначаються сполуки **29**, які у положенні 1 імідазольного циклу містять фенільний або 4-фторофенільний замісники. Фунгістатична дія щодо грибів *C. albicans* 815 сполук **29** також виявилась високою і сягає рівня 31.3 мкг/мл.



Ar=Ph, 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 1-C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>

Результати досліджень впливу сполук **31** та **32** на концентрацію глюкози в крові лабораторних тварин переконливо свідчать про їх здатність знижувати вміст глюкози, причому більш ефективно, ніж референтний препарат піоглітазон. Гіпоглікемічний ефект даних сполук збільшується поступово й досягає максимуму через 3-5 год, максимальний ефект спостерігається в дозі 100 мг/кг.



R=Ph, 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

## ВИСНОВКИ

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

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

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



хлороімідазол-5-іл)]-N-ариламінів та 4-[2-нітроалкіл-1-(4-хлороімідазол-5-іл)]-5-метилпіразол-3-онів.

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

4. Циклоконденсацією 5-(2-нітровініл)-4-хлороімідазолів із саліциловим альдегідом синтезовані 2-(4-хлоро-5-імідазоліл)-3-нітрохромени. Методами квантової хімії проведено кількісну оцінку можливості обмеженого обертання навколо імідазольного ядра арильного та хроменового фрагментів. Виявлено, що [2+3]-циклоприєднання до отриманих нітрохроменив N-метилазометиніліду та азиду натрію приводить відповідно до похідних 4-(4-хлоро-5-імідазоліл)-3-а-нітрохромено[3,4-*c*]піролу та 4-(4-хлоро-5-імідазоліл)хромено[3,4-*d*][1,2,3]триазолу.

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

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

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

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

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Черноус В.О. Синтез і протимікробна активність нових 3-(імідазол-5-іл)-1-арил-2-пропен-1-онів і отриманих на їх основі 1*H*-піразолінів / В.О. Черноус,

**О.Я. Мельник**, Р.В. Куцик, М.В. Вовк // Наук. вісник Чернівецького університету. – Зб. наук. праць. – Вип. 683. – „Хімія”. – Чернівці: Чернівецький національний університет. – 2014. – С. 90-96.

*Внесок дисертанта: синтез 3-(імідазол-5-іл)-1-арил-2-пропен-1-онів, підготовка статті до друку.*

2. Черноус В.О. Синтез та антимікробна активність 4-хлоро-5-(2-нітровініл)-1-*H*-імідазолів і продуктів їх взаємодії з 3-метил-2-піразолін-5-оном / В.О. Черноус, **О.Я. Мельник**, А.М. Грозав, Н.Д. Яковичук, М.В. Вовк // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2014. Т. 12, № 3 (47). – С. 28-32.

*Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, аналіз спектральних даних.*

3. **Мельник О.Я.** Полифункциональные имидазолы. IX. Синтез 1-арил-5-(2-арил-3,4-дигидро-2*H*-пиррол-4-ил)-4-хлор-1*H*-имидазолов / **О.Я. Мельник**, В.А. Черноус, М.В. Вовк // Журн. орган. химии. – 2015. – Т. 51, № 2. – С. 250-254.

*Внесок дисертанта: синтез 1-арил-5-(2-арил-3,4-дигідро-2*H*-пірол-4-іл)-4-хлоро-1*H*-імідазолів, аналіз результатів спектральних досліджень, підготовка статті до друку.*

4. Черноус В.А. Полифункциональные имидазолы X. Синтез 5-(2-нітроалкенил)-4-хлор-1*H*-имидазолов и их взаимодействие с 5-метил-2,4-дигидро-3*H*-піразол-3-оном / В.А. Черноус, А.Н. Грозав, **О.Я. Мельник**, В.В. Пироженко, М.В. Вовк // Журн. орган. химии. – 2015. – Т. 51, № 4. – С. 251-257.

*Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, аналіз спектральних даних.*

5. Черноус В.А. Полифункциональные имидазолы XI. Взаимодействие 5-(2-нітровініл)-4-хлор-1*H*-имидазолов с нестабилизированными азометинидами. Синтез (4-хлор-1*H*-імідазол-5-іл)замещенных нитропирролидинов и нитропирролизинов / В.А. Черноус, **О.Я. Мельник**, Д.А. Мельник, Э.Б. Русанов, М.В. Вовк // Журн. орган. химии. – 2015. – Т. 51, № 10. – С. 1454-1460.

*Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, аналіз спектральних даних, підготовка статті до друку.*

6. **Мельник О.Я.** Синтез, протимікробна та протигрибкова активність 4-(4-хлоро-5-імідазоліл)замещенных 2-аміно-4*H*-хромен-3-карбонітрилів / **О.Я. Мельник**, В.О. Черноус, Н.Д. Яковичук, М.В. Вовк // Наук. вісник Чернівецького університету. – Зб. наук. праць. – Вип. 753. – „Хімія”. – Чернівці: Чернівецький національний університет. – 2015. – С. 23-28.

*Внесок дисертанта: синтез 4-(4-хлоро-5-імідазоліл)замещенных 2-аміно-4*H*-хромен-3-карбонітрилів, встановлення будови сполук, підготовка статті до друку.*

7. Черноус В.О. 5-(2-нітровініл)-4-хлоро-1*H*-імідазоли в реакціях приєднання та циклізації із S- та N-нуклеофілами / В.О. Черноус, **О.Я. Мельник**, М.В. Вовк // Наук. вісник Чернівецького університету. – Зб. наук. праць. – Вип. 768. – „Хімія”. – Чернівці: Чернівецький національний університет. – 2015. – С. 24-29.

*Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, аналіз спектральних даних, підготовка статті до друку.*

8. **Мельник О.Я.** Синтез та оцінка бактерицидної активності 4-(4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)-2-оксо-1,2-дигідропіридин-3-карбонітрилів / **О.Я. Мельник**,

В.О. Черноус, Н.Д. Яковичук, Н.В. Мельниченко, М.В. Вовк // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2015. – Т. 13, № 4 (52). – С. 57-61.

*Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, аналіз результатів спектральних даних, підготовка статті до друку.*

9. Черноус В.О. Синтез, гіпоглікемічна активність та гостра токсичність нових імідазол-тіазолідинових гібридних структур / В.О. Черноус, **О.Я. Мельник**, О.М. Глебов, М.В. Тихоненко, Л.М. Шеремета, О.К. Ярош, О.М. Денисенко, Р.В. Родік, М.В. Вовк // Журнал органічної та фармацевтичної хімії. – 2016. Т. 14, № 1 (53). – С. 46-52.

*Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, аналіз спектральних даних, підготовка статті до друку.*

10. **Мельник О.** Синтез (1-арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)оцтових кислот / **О. Мельник**, Д. Мельник, В. Черноус, Н. Мельниченко, М. Вовк // Вісник Львівського університету. Серія хімічна. – 2016. – Вип. 57, Ч. 2. – С. 280-285.

*Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, аналіз спектральних даних, підготовка статті до друку.*

11. Патент на корисну модель UA 105424 U. 5-[(1-Арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)метил]-1,3-тіазолідин-2,4-діони, які виявляють гіпоглікемічну активність / М.В. Вовк, В.О. Черноус, **О.Я. Мельник**, О.М. Денисенко, Р.В. Родік, О.К. Ярош; заявник і власник Інститут органічної хімії. - № 201506223; заявл. 24.06.15; опубл. 25.03.16.

*Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, участь в обговоренні результатів дослідження та оформленні патенту.*

12. Патент на корисну модель UA 105425 U. 5-[(1-Арил-4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)метил]-1,3-тіазолідин-2,4-діони, які виявляють гіпоглікемічну активність / М.В. Вовк, В.О. Черноус, **О.Я. Мельник**, О.М. Денисенко, Р.В. Родік, О.К. Ярош; заявник і власник Інститут органічної хімії. - № 201506224; заявл. 24.06.15; опубл. 25.03.16.

*Внесок дисертанта: проведення експериментальних досліджень, участь в обговоренні результатів дослідження та оформленні патенту.*

13. **Мельник О. Я.** Синтез та протимікробна активність нових похідних 5-(4-хлоро-1-арил-1*H*-імідазол-5-іл)-1-феніл-3-арил-1*H*-піразолу / **О.Я. Мельник**, В.О. Черноус, М.В. Вовк // Тези XXIII Української конференції з органічної хімії. – Чернівці, 16-20 вересня. – 2013. – С. 117.

14. **Мельник О.Я.** Синтез нових похідних імідазолу із 3,4-дигідро-2*H*-пірольним фрагментом / **О.Я. Мельник**, В.О. Черноус, М.В. Вовк / Тези науково-практичної конференції, присвяченої 75-річчю Тернопільського національного педагогічного університету імені Володимира Гнатюка та хіміко-біологічного факультету “Концепція сталого розвитку та її реалізація в освіті” м. Тернопіль 16-18 квітня 2015 року. – 2015. – С. 122-123.

15. Черноус В.О. Взаємодія 5-(2-нітровініл)-4-хлор-1*H*-імідазолів з нестабілізованими азометилінідами / В.О. Черноус, **О.Я. Мельник**, Д.О. Мельник, М.В. Вовк / Матеріали VI Всеукраїнської наукової конференції «Домбровські наукові читання - 2015». Чернівці. 22-25 вересня 2015. –С. С-52.

16. **Мельник О.Я.** Взаємодія 5-(2-нітроалкеніл)-4-хлоро-1*H*-імідазолів з 5-метил-2,4-дигідро-3*H*-піразол-3-оном / **О.Я. Мельник**, В.О. Черноус, М.В. Вовк. // Матеріали VI Всеукраїнської наукової конференції «Домбровські наукові читання - 2015». Чернівці. 22-25 вересня 2015. – С. С-77.
17. **Melnyk O.** Synthesis of (1-aryl-4-chloro-1*H*-imidazole-5-yl)acetic acids / **O. Melnyk**, D. Melnyk, V. Chornous, N. Melnychenko, M. Vovk / Abstract of VII International Conference Chemistry of Nitrogen Containing Heterocycles. Kharkov. 9-13 November, 2015. – P. P-67.

## АНОТАЦІЯ

**Мельник О.Я. 5-Алкенілфункціоналізовані 4-хлороімідазоли та їх похідні.** – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.03 – органічна хімія. – Національний університет „Львівська політехніка” Міністерства освіти і науки України, Львів, 2016.

Дисертація присвячена створенню методів синтезу та дослідженню хімічних перетворень 5-алкенілфункціоналізованих 4-хлоро-1*H*-імідазолів.

Конденсацією 5-форміл-4-хлороімідазолів із нітроалканами та ацетофенонами розроблено загальні синтетичні підходи до нових імідазолілвмісних електрофільних реагентів – 5-(2-нітровініл)-4-хлороімідазолів та 3-(імідазол-5-іл)-1-арил-2-пропен-1-онів, які використані в препаративно зручних варіантах синтезу 4-(4-нітропіроліденіл)-4-хлороімідазолів, (4-хлороімідазол-5-іл)гексагідроспіро(індоліл-3,3'-піролізин)-2-онів, [4-(4-хлороімідазол-5-іл)-3-піроліденіл]арилкетонів та 2-(4-хлороімідазол-5-іл)-3-нітрохроменів

Запропоновані методи одержання синтетично важливих (4-хлоро-1*H*-імідазол-5-іл)оцтових кислот та фармакологічно значимих 5-(4-хлороімідазол-5-іл)метилен-1,3-тіазолідин-2,4-діонів та 4-(4-хлороімідазол-5-іл)-2-амінохроменокарбонітрилів.

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

**Ключові слова:** 5-алкенілфункціоналізовані 4-хлороімідазоли, синтез, нуклеофільні реагенти, реакції Міхаеля та Кневенагеля, циклоконденсація, біологічна дія.

## АННОТАЦІЯ

**Мельник О.Я. 5-Алкенілфункціоналізовані 4-хлоримидазоли та їх похідні.** - Рукопис.

Дисертація на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия. – Национальный университет „Львовская политехника” Министерства образования и науки Украины, Львов, 2016.

Диссертация посвящена разработке методов синтеза и химическим превращениям 5-алкенилфункционализированных 4-хлор-1*H*-имидазолов.

Показано, что конденсация 5-формил-4-хлоримидазолов с нитроалканами и ацетофенонами представляет собой удобный метод получения новых 5-(2-нитровинил)-4-хлоримидазолов и 3-(имидазол-5-ил)-1-арил-2-пропен-1-онов, которые являются перспективными предшественниками для дальнейшего синтеза новых производных в том числе с биологической активностью.

Выявлено, что 5-(2-нитровинил)-4-хлоримидазолы и 3-(имидазол-5-ил)-1-арил-2-пропен-1-оны являются эффективными электрофильными реагентами в реакциях [2+3]-циклоприсоединения с нестабилизированными азометинидами. На их основе разработано препаративно простой способ синтеза 4-(4-нитропирролиденил)-4-хлоримидазолов, (4-хлоримидазол-5-ил)гексагидроспиро(индолил-3,3'-пирролизин)-2-онов и [4-(4-хлоримидазол-5-ил)-3-пирролиденил]арилкетонов. Квантово-химическими методами вычислены энергии исходных соединений, переходных состояний и продуктов реакции.

Взаимодействием 4-хлор-5-(2-нитровинил)имидазола с салициловым альдегидом получены ранее неизвестные 2-(4-хлоримидазол-5-ил)-3-нитрохромены, циклоконденсация которых с *N*-метилазозометинилидом и азидом натрия приводит к производным 4-(4-хлоримидазол-5-ил)-3*a*-нитрохромено[3,4-*c*]пиррола и 4-(4-хлоримидазол-5-ил)хромено[3,4-*d*][1,2,3]триазола.

Конденсацией 5-формил-4-хлоримидазолов с (метилсульфинил)(метилтио)-метаном по Кневенагелю получены *S,S*(*O*)-кетенацетальные производные имидазола, кислотный гидролиз которых приводит к синтетически важным (4-хлоримидазол-5-ил)уксусным кислотам.

Продемонстрировано, что кетовинильный фрагмент 3-(имидазол-5-ил)-1-арил-2-пропен-1-онов может быть удачно использован для создания нового пиррольного цикла. В условиях реакции Генри они реагируют с нитрометаном с образованием 1-арил-3-(имидазол-5-ил)-4-нитробутанонов, восстановительной конденсацией которых цинком в уксусной кислоте получены производные (3,4-дигидро-2*H*-пиррол-3-ил)-4-хлоримидазолов.

Установлено, что 5-(2-нитровинил)-4-хлоримидазолы реагируют с тиолами, анилинами и 3-метил-2-пиразолин-5-оном по схеме реакции Михаэля с образованием соответственно 5-(2-нитроэтил-1-сульфанил)-4-хлоримидазолов, *N*-[2-нитроэтил-1-(4-хлоримидазол-5-ил)]-*N*-ариламинов и 4-[2-нитроалкил-1-(4-хлоримидазол-5-ил)]-5-метилпиразол-3-онов.

Разработаны региоселективные трехкомпонентные циклизации 5-формил-4-хлоримидазолов с циануксусным эфиром (малононитрилом) и ацетофеноном (димедоном), которые протекают через промежуточные 5-алкенилфункционализированные имидазолы и приводят к 4-(4-хлоримидазол-5-ил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрилам и 4-(4-хлоримидазол-5-ил)-2-аминохроменокарбонитрилам.

Разработаны способы получения фармакологически значимых гибридных структур – 5-[(1-арил-4-хлор-1*H*-имидазол-5-ил)метиле]-1,3-тиазолидин-2,4-дионон и их экзогидрированных аналогов - 5-[(1-арил-4-хлор-1*H*-имидазол-5-ил)метил]-1,3-тиазолидин-2,4-дионон.

Методами биоскрининга выявлено выраженное бактерицидное действие 4-хлор-5-(2-нитровинил)- и 5-ароилвинилимидазолов, а также синтезированных на их основе производных пиридина и хромена, и гипогликемическая активность гибридных имидазолил-тиазолидиновых структур.

**Ключевые слова:** 5-алкенилфункционализованные 4-хлоримидазолы, синтез, нуклеофильные реагенты, реакции Михаэля и Кневенагеля, циклоконденсация, биологическое действие.

## SUMMARY

**Melnyk O.Ja. 5-Alkenyl-functionalized 4-chloroimidazoles and their derivatives.** – Manuscript.

Thesis for scientific degree of candidate of chemical sciences in specialty 02.00.03 – organic chemistry. Lviv Polytechnic National University of Ministry of Education and Science of Ukraine, Lviv, 2016.

This thesis is devoted to creation methods of synthesis and investigation of chemical transformations of alkenyl-functionalized 4-chloro-1*H*-imidazoles.

Condensation of 5-formyl-4-chloroimidazoles with nitroalkanes and acetophenones developed general synthetic approaches of new imidazole-containing electrophilic reagents – 5-(2-nitrovinyl)-4-chloroimidazoles and 3-(imidazol-5-yl)-1-aryl-2-propen-1-ones that are used in preparatory convenient synthesis variants of 4-(4-nitropyrrolidinyl)-4-chloroimidazoles, (4-chloroimidazol-5-yl)hexahydrospiro(indolyl-3,3'-pyrrolisine)-2-ones and [4-(4-chloroimidazol-5-yl)-3-pyrrolidinyl]arylketones 2-(4-chloro-5-imidazolyl)-3-nitrochromenes.

The methods of obtaining synthetically important (4-chloro-1*H*-imidazole-5-yl)acetic acid and pharmacologically significant 5-(4-chloroimidazol-5-yl)methylene-1,3-thiazolidine-2,4-dione and 4-(4-chloroimidazol-5-yl)-2-aminochromenocarbonitriles was proposed.

By bioscreening methods revealed pronounced bactericidal effect of 4-chloro-5-(2-nitrovinyl)- and 5-ароилвинилимидазолов, synthesized based on them pyridine and chromene derivatives and also hypoglycemic activity of hybrid imidazolyl-thiazolidine structures.

**Keywords:** 5-alkenyl-functionalized 4-chloroimidazoles, synthesis, nucleophilic reagents, Michael and Knoevenagel reaction, cyclocondensation, biological action.