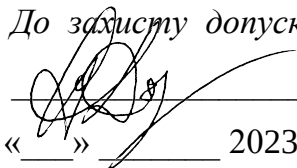


МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ ТА НАУКИ УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені В. Н. Каразіна

Кафедра органічної хімії

До захисту допускаю

 Завідувач кафедри
«___» _____ 2023 р. д.х.н., проф. А. О. Дорошенко

**ПОХІДНІ 2-АМІНО-4-АРИЛІМІДАЗОЛУ – АНАЛОГИ МОРСЬКИХ
АЛКАЛОЇДІВ**

Кваліфікаційна робота магістра
II курсу хімічного факультету
**ШАБАНОВОЇ АНАСТАСІЇ
РОМАНІВНИ**



Науковий керівник
д.х.н., професор



В. В. Ліпсон

ХАРКІВ 2023

РЕФЕРАТ

Дипломна робота складається із вступу, трьох розділів, висновків і містить 35 сторінок, 11 рисунків та 20 схем. Для написання роботи було використано 28 літературних джерел.

Мета роботи - встановити спрямованість взаємодії 2-аміно-4-арилімідазолів з гідратами арилглюксамів і кислотою Мельдрума.

Методи дослідження: органічний синтез, фізико-хімічні й спектральні методи: ^1H та ^{13}C ЯМР спектроскопії, ІЧ-спектроскопія.

Огляд літератури містить відомості щодо видів біологічної активності алкалоїдів морських губок. Найбільш важливі з них: протипухлинна, антибактеріальна, антигістамінна, фунгіцидна. Також відомо про здатність заміщених 2-аміноімідазолів пригнічувати β -секретазу людини (BACE1), NO-синтазу і виступати у ролі тубулін-зв'язуючих агентів. У роботі розглядаються багатокомпонентні реакції за участю 2-аміно-4-арилімідазолів, що містять чотири нееквівалентні нуклеофільні центри, з різними карбонільними сполуками та СН-кислотами. Проведено аналіз хімічних властивостей зазначених аміноазолів. Актуальність обраної теми обумовлена можливістю використання досліджуваних речовин у синтезі біологічно активних сполук, які мають широкий спектр фармакологічно важливих властивостей, і синтезу спіро- і конденсованих гетероциклічних систем.

У результаті вивчення трикомпонентних реакцій 2-аміно-4-арилімідазолів, кислоти Мельдрума з арилглюксалями встановлено, що вони є регіоселективними і приводять до утворення адуктів Міхаеля за участю C^5 нуклеофільного центра у молекулі аміноазолу. Запропоновано механізм реакції.

Ключові слова: 2-АМІНО-5-АРИЛІМІДАЗОЛИ, ТРИКОМПОНЕНТНА КОНДЕНСАЦІЯ, ДОМІНО-РЕАКЦІЯ, НУКЛЕОФІЛЬНИЙ ЦЕНТР, СН-КИСЛОТА, АРИЛГЛЮКСАЛЬ, БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ.

ABSTRACT

This Master`s thesis consists of 3 sections, 35 pages, 11 figures and 20 schemes. Twenty eight literary sources were used for writing this term paper.

The aim of the work is to establish the direction of the interaction of 2-amino-4-arylimidazoles with arylglyoxal hydrates and Meldrum's acid.

Research methods: organic synthesis, physico-chemical and spectral methods: ^1H and ^{13}C NMR spectroscopy, IR spectroscopy.

The term paper includes information about the biological activity of alkaloids of sea sponges. The most important of them: antitumor, antibacterial, antihistamine, fungicidal. It is also known about the ability of substituted 2-aminoimidazoles to inhibit human β -secretase (BACE1), *NO*-synthase and act as tubulin-binding agents. This term paper considers multicomponent reactions involving 2-amino-4-arylimidazoles containing four nonequivalent nucleophilic centers, with different carbonyl compounds and CH-acids. An analysis of the chemical properties of the specified aminoazoles was done. The relevance of the chosen topic is associated with the possibility of using the investigated substances in the synthesis of biologically active compounds with a wide range of pharmacologically significant properties and the synthesis of spiro and condensed heterocyclic systems.

In consequence of studying the three-component reactions of 2-amino-4-arylimidazoles, Meldrum's acid with arylglyoxales, it was found that they are regioselective and lead to the formation of Michael adducts with the participation of the C^5 nucleophilic center in the aminoazole molecule. The mechanism of these reaction is offered.

Key words: 2-AMINO-4-ARYLIMIDAZOLES, THREE-COMPONENT CONDENSATION, DOMINO REACTION, NUCLEOPHILIC CENTER, CH-ACID, ARYLGLYOXAL, BIOLOGICAL ACTIVITY

ЗМІСТ

ВСТУП	5
1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД	6
2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	14
2.1 Синтез арилглюксамів	14
2.2 Синтез 2-аміно-4-арилімідазолів	16
2.3 Трикомпонентна конденсація 2-аміно-4-арилімідазолів, арилглюксамів та кислоти Мельдрума	21
3. ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ	26
ВИСНОВКИ	31
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ	32
ДОДАТКИ	35
Додаток А	35

ВСТУП

Похідні 2-аміноімідазолу представлені в природі групою алкалоїдів, виявлених у морських губках. Найвідомішими є сполуки, що містять у своєму складі піроло[1,2-с]імідазольну систему в різному структурному оточенні. Їм властива висока біологічна активність (протипухлинна, антибактеріальна, антигістамінна, фунгіцидна). Серед цих морських алкалоїдів виявлено антагоністи α -адрено- та V_4 лейкотрієнових рецепторів, інгібітори *NO*-синтази [1]. Синтетичні аналоги піроло[1,2-с]імідазолів, що мають більш просту будову і привертають не меншу увагу дослідників, донедавна залишалися малодоступними через відсутність надійних препаративних методів синтезу 2-аміно-4-арилімідазолів. Завдяки роботам групи авторів під керівництвом професора Erik V. Van der Eycken з університету Левена (Бельгія) цю проблему певною мірою було вирішено [2]. Наявність у складі молекул названих аміноазолів чотирьох нуклеофільних центрів відкриває широкі можливості для синтезу на їх основі як піроло[1,2-с]імідазольних, так і інших азотовмісних гетероциклічних систем.

Мета цієї роботи – встановити спрямованість взаємодії 2-аміно-4-арилімідазолів з гідратами арилглюксалей та кислотою Мельдрума. Для досягнення поставленої мети необхідно вирішити такі завдання:

- синтезувати 2-аміно-4-арилімідазоли;
- синтезувати гідрати арилглюксалей;
- оптимізувати вже опрацьовану методику трикомпонентної конденсації;
- здійснити трикомпонентну конденсацію 2-аміно-4-арилімідазолів з гідратами арилглюксалей та кислотою Мельдрума;
- встановити будову синтезованих сполук.

Об'єкти дослідження – 2-амінопіримідин, фенацилброміди, 2-аміно-4-арилімідазоли, кислота Мельдрума, гідрати арилглюксалей та продукти їх взаємодії з аміноімідазолами та кислотою Мельдрума.

Предмет досліджень – реакції конденсації 2-аміно-4-арилімідазолів з гідратами арилглюксалей та кислотою Мельдрума.

Методи дослідження – органічний синтез, фізико-хімічні та спектральні методи: ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C , ІЧ-спектроскопія.

1. ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД

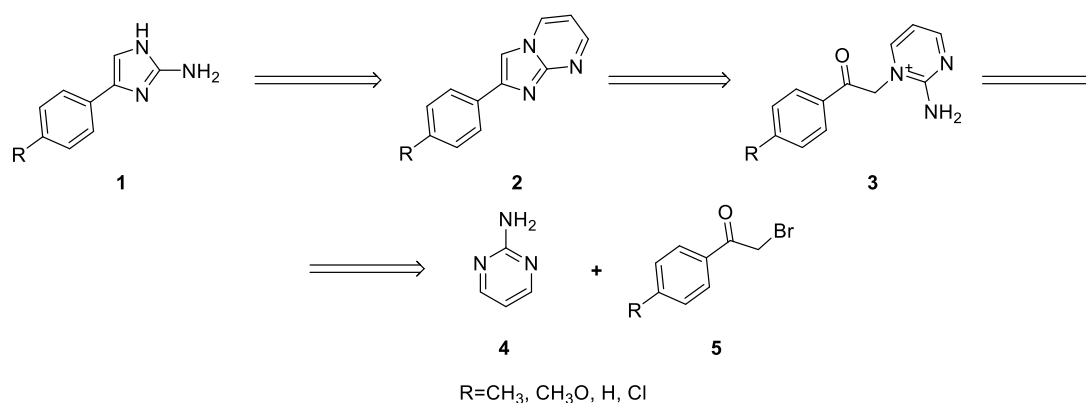
Гетероциклічні сполуки, що містять у своїй структурі 2-аміно-1*H*-імідазольний фрагмент, становлять особливий інтерес для медичної хімії, що пов'язано з наявністю у них досить широкого спектра фармакологічно важливих властивостей. Головним природним джерелом таких структур є морські губки, метаболіти яких відрізняються винятковим молекулярним розмаїттям [3]. Багато з них мають властивості модуляторів – адренорецепторів [4], антагоністів рецепторів лейкотрієнів B₄ [5], інгібіторів активності NO-синтази [1]. Також серед метаболітів виявлено речовини з антибактеріальними [6], протигрибковими [7], антигістамінними [8] властивостями.

Полізаміщені 2-аміноімідазоли мають здатність інгібувати *бета*-секретазу людини (BACE1) [9,10] і виступати в ролі тубулін-зв'язуючих агентів, тобто представляють новий структурний тип сполук із цитостатичними властивостями [11,12]. Така біологічна активність відкриває нові можливості в лікуванні нейродегенеративних розладів (хвороби Альцгеймера та Паркінсона) та онкологічних захворювань відповідно.

Відомо, що 2-аміно-1*H*-імідазоли природного походження та їх синтетичні аналоги викликають розсіювання (дисперсію) та інгібують зростання бактеріальних біоплівки за небактерицидним механізмом [13-16]. Оскільки бактерії в біоплівках більш стійкі до впливу антибіотиків, дезінфікуючих засобів та імунної системи господаря, очевидно, що існує невідкладна потреба в агентах, здатних блокувати поширення плівок або повністю їх руйнувати.

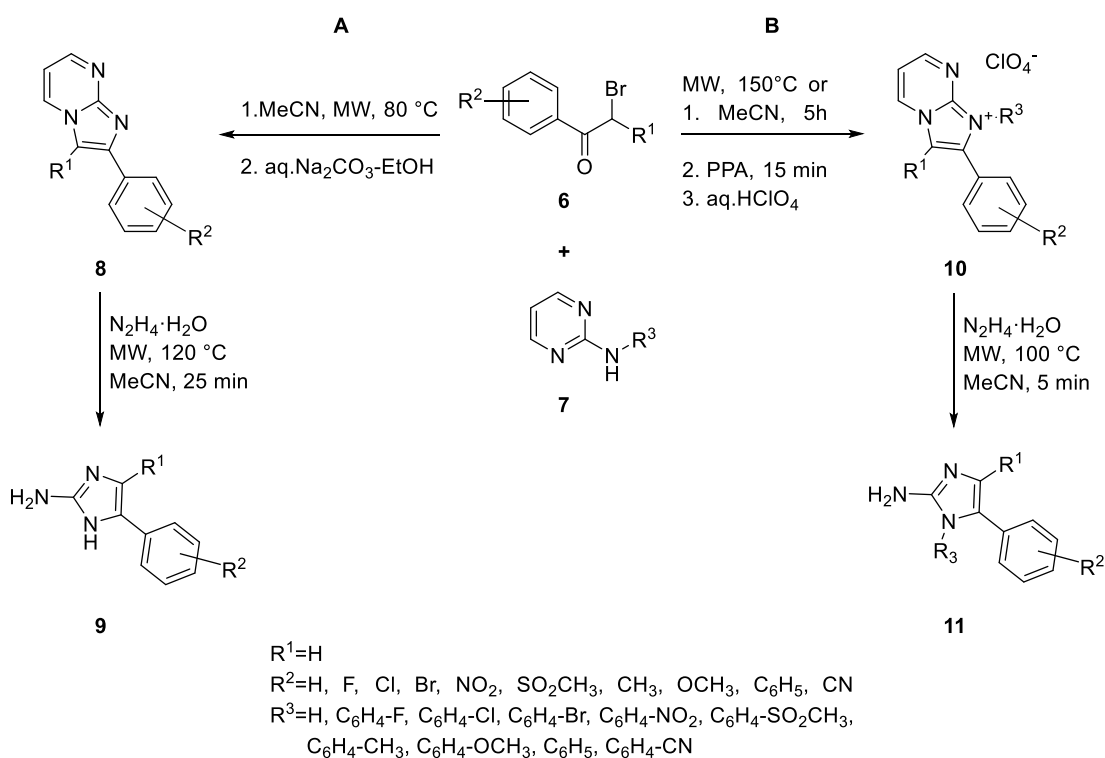
Синтез 4-арилзаміщених 2-аміноімідазолів – речовин, цікавих з точки зору використання їх у синтезі біологічно активних сполук близьких за будовою до метаболітів морських губок, що володіють широким спектром фармакологічно важливих властивостей з одного боку, та хімічно поліфункціональних building-blocks та конденсованих гетероциклічних систем, з іншого, може відбуватися відповідно до ретросинтетичної схеми 1.1. Вона була запропонована та реалізована авторами робіт [17-20].

Схема 1.1



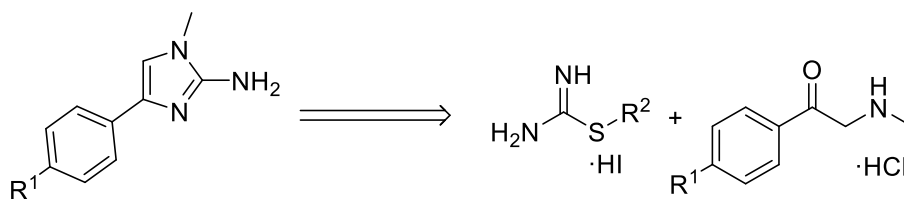
У такий спосіб можна отримати як незаміщені, так і заміщені по N¹-атому аміноімідазоли, залежно від використання вихідного 2-амінопіримідину в реакціях з фенацилбромідами [2]. Так, представлений на схемі 1.2 шлях **A** приводить до 4(5)моно- або 4,5-дизаміщених 2-аміно-1*H*-імідазолів **9**, а шлях **B** – до N¹,4,5-тризаміщених 2-аміноімідазолів **11**.

Схема 1.2



Альтернативний метод синтезу N¹-заміщеного аміноімідазолу, за участі гідройодиду 2-етилізотіосечовини, представлено у вигляді ретросинтетичної схеми 1.3.[21]. Вихід реакції складає 76%.

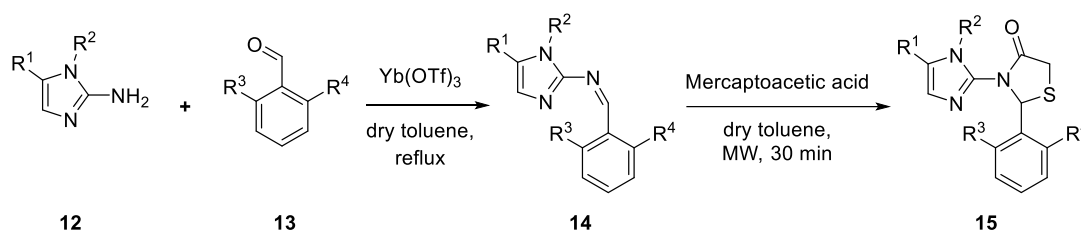
Схема 1.3



Наявність в молекулах 2-аміно-4-арілімідазолів чотирьох нееквівалентних нуклеофільних центрів (екзоциклічної аміногрупи та ендоциклічних атомів N¹, N³ і C⁵) забезпечує широкі можливості для їх хімічної модифікації та використання у синтезі різноманітних гетероциклічних систем. В останні десятиліття багатокомпонентні реакції за участю аміноазолів, карбонільних сполук та СН-кислот набули значного поширення у створенні комбінаторних бібліотек, призначених для проведення первинних фармакологічних випробувань методами високопродуктивного скринінгу. У зв'язку з цим проведено аналіз даних літератури про хімічні властивості зазначених аміноазолів.

Синтез імідазолімідазолідин-4-онів **15** – приклад нуклеофільного приєднання 2-аміноімідазолу **12** по карбонільній групі *орто*-дизаміщених бензальдегідів **13** з подальшою взаємодією отриманих азометинів **14** з тіооцтовою кислотою (схема 1.4) [22]. Вихід кінцевого продукту становить 20-88%.

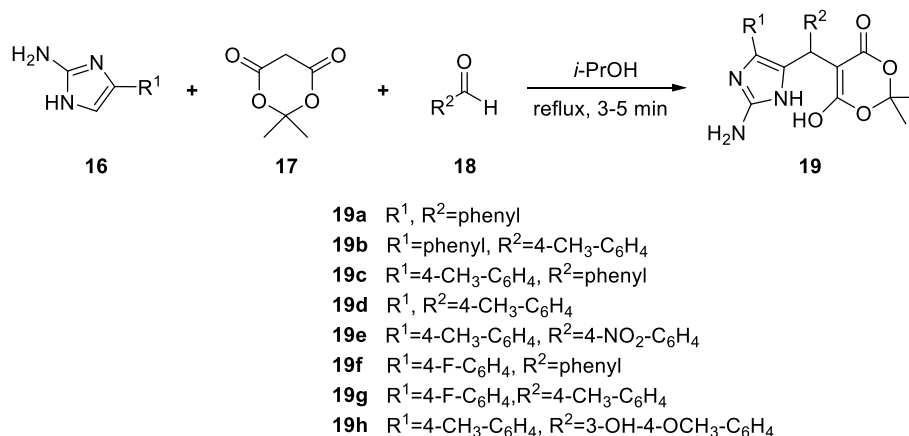
Схема 1.4



- 15a** R¹=2,5-dimethoxyphenyl, R²=CH₃, R³, R⁴=Cl
15b R¹=3,4-dimethoxyphenyl, R²=CH₃, R³, R⁴=Cl
15c R¹=phenyl, R²=C₂H₅, R³, R⁴=Cl
15d R¹=4-bromophenyl, R²=C₂H₅, R³, R⁴=Cl
15e R¹=4-iodophenyl, R²=C₂H₅, R³, R⁴=Cl
15f R¹=4-(methylthio)phenyl, R²=CH₃, R³, R⁴=Cl
15g R¹=biphenyl, R²=C₂H₅, R³, R⁴=Cl
15h R¹=phenyl, R²=butyl, R³, R⁴=Cl
15i R¹=phenyl, R²=benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmethyl, R³, R⁴=Cl
15j R¹=3,4,5-trimethoxyphenyl, R²=CH₃, R³=F, R⁴=Cl
15k R¹=4-chlorophenyl, R²=C₂H₅, R³=F, R⁴=Cl
15l R¹=phenyl, R²=cyclopentyl, R³=F, R⁴=Cl
15m R¹=phenyl, R²=4-methoxybenzyl, R³=F, R⁴=Cl
15n R¹=phenyl, R²=pentyl, R³, R⁴=F

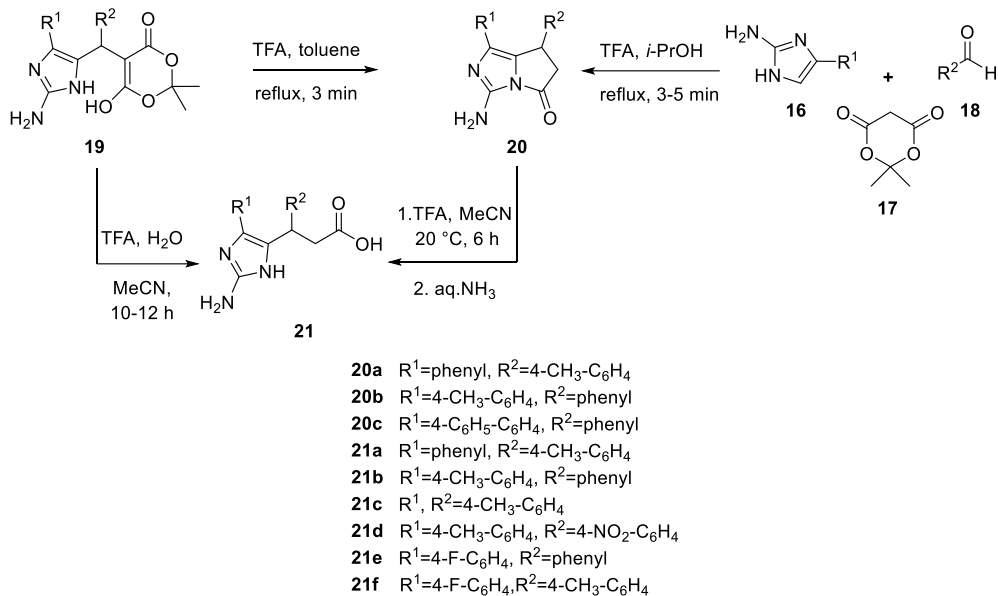
Трикомпонентна конденсація аміно-4-арилімідазолів **16**, кислоти Мельдрума **17** та альдегідів **18** залежно від умов проведення реакції може призводити до піроло[1,2-*c*]імідазольних систем (схема 1.5, 1.6) [23]. Вихід продукту реакції **19** становив 30-77%.

Схема 1.5



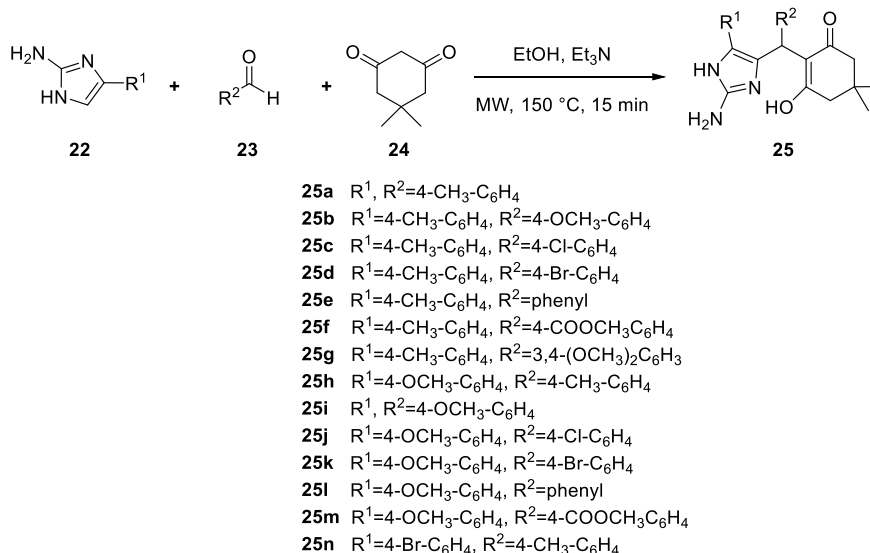
При цьому реалізується каскад перетворень, який включає конденсацію Кневенагеля між ароматичним альдегідом **18** та ізопропіліденмалонатом **17**, наступне приєднання по Міхаєлю до $\text{C}=\text{C}$ зв'язку іліденової похідної нуклеофільного C^5 центра аміноазолу **16**. Формування біциклічної піролоімідазольної системи **20** відбувається у безводному середовищі за участі трифтороцтової кислоти і супроводжується розкриттям діоксанового кільця, елімінуванням молекули ацетону і декарбоксилюванням (схема 1.6) [23]. Гідролітичне розкриття піролонового фрагмента в піролоімідазолах **20** або діоксандіонового кільця в адуктах Міхаєля **19** призводить до аміно-імідазоліл-3-арилпропіонових кислот **21** з виходами 55-85% (схема 1.6).

Схема 1.6



Трикомпонентна конденсація 2-аміно-4-арилімідазолів **22**, заміщених бензальдегідів **23** і 1,3-циклогександіона **24** в середовищі етанолу при мікрохвильовій активації (схема 1.7) завершується утворенням адуктів Міхаеля **25** з виходами 70-84 %.

Схема 1.7

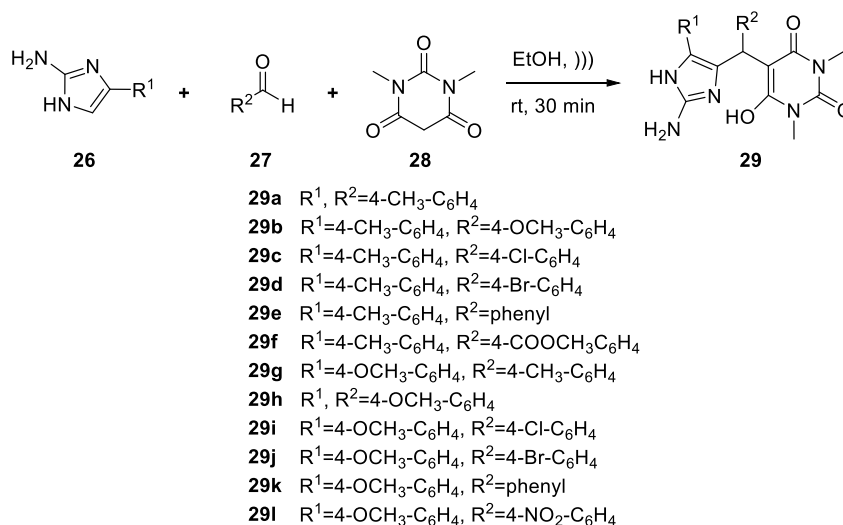


Перетворити останній на трициклічну конденсовану систему авторам роботи [24] не вдалося. Імовірною причиною може бути стеричний фактор. Циклогександіоновий

фрагмент, на відміну від 1,3-діоксандіонового **17** в адуктах Міхаеля **19**, розглянутих вище, не здатний до розкриття кільця в наведених умовах.

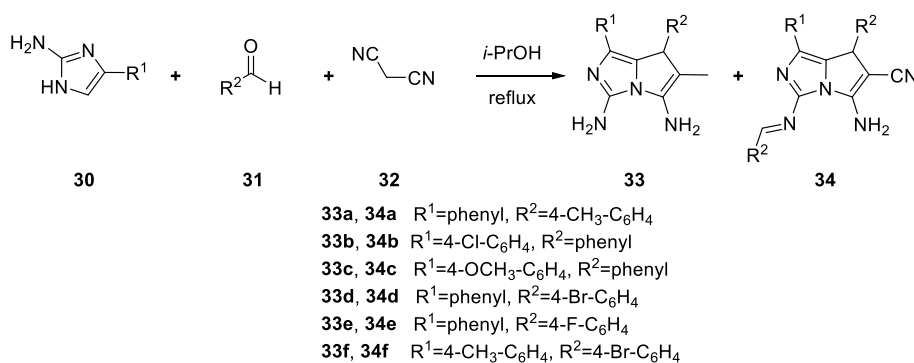
Аналогічний результат отримано цими ж авторами і в реакції з використанням 1,3-диметилбарбітурової кислоти **28** як циклічного метиленактивного компонента конденсації (схема 1.8). Синтез здійснювали за умов ультразвукової активації. Вихід адуктів Міхаеля **29** становив 68-85%.

Схема 1.8



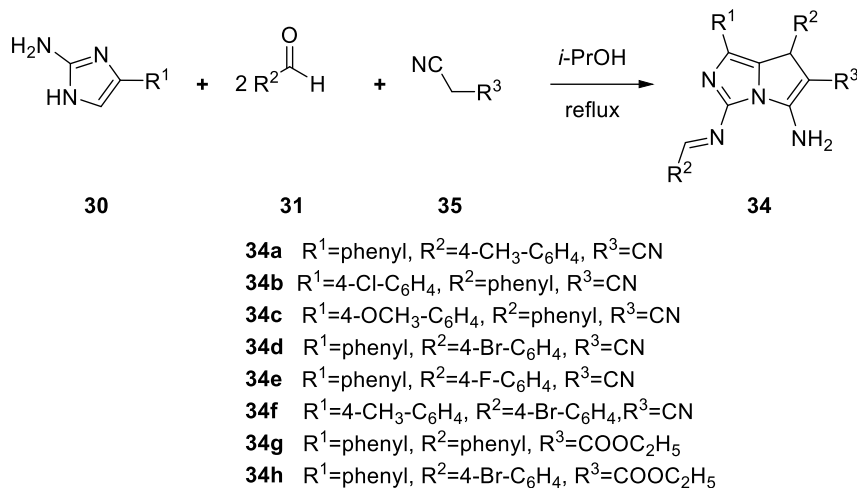
Доміно-реакції 2-аміно-4-арилімідазолів **30** з ароматичними альдегідами **31** з ациклічними СН-кислотами – малонітрилом **32** або ціаноцтовим естером завершуються утворенням піроло[1,2-с]імідазолів **34** (схеми 1.9, 1.10). Однак у цьому випадку виділити проміжні адукти Міхаеля не вдалося [23] (схема 1.9). Утворення суміші діаміну **33** та основи Шиффа **34** (1:1) відзначено при еквімольному співвідношенні вихідних реагентів (схема 1.9).

Схема 1.9



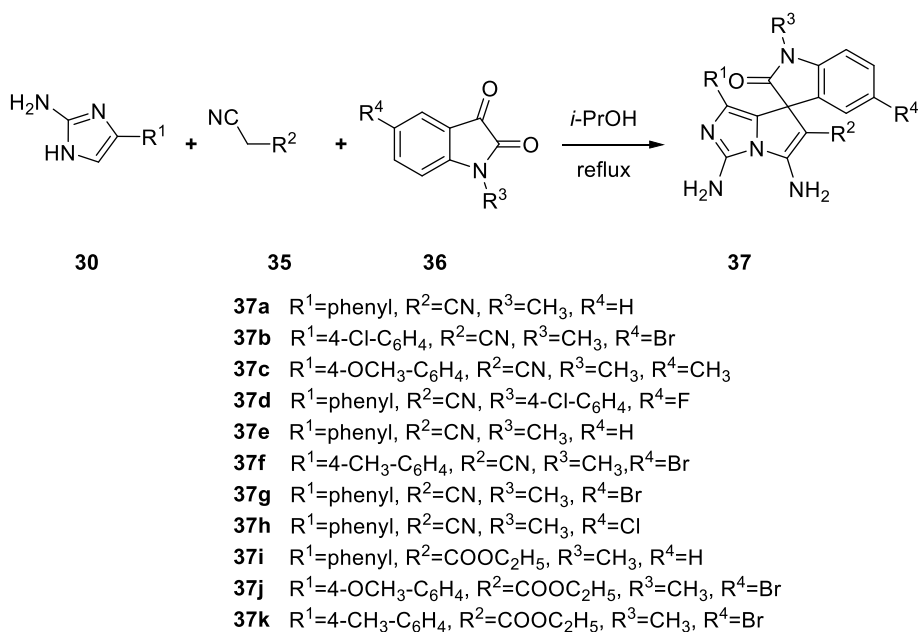
Використання двократного надлишку альдегідів **31** дозволило отримати індивідуальні піроло[1,2-с]імідазол-6-карбонітрили **34** з виходами 30-83% (схема 1.10).

Схема 1.10



Трикомпонентна реакція 2-аміно-4-арилімідазолів **30**, ізатинів **36** і малононітрилу або ціаноцтового естеру **35** в еквімольному співвідношенні приводить до спірооксиндолів **37** (схема 1.11) [23].

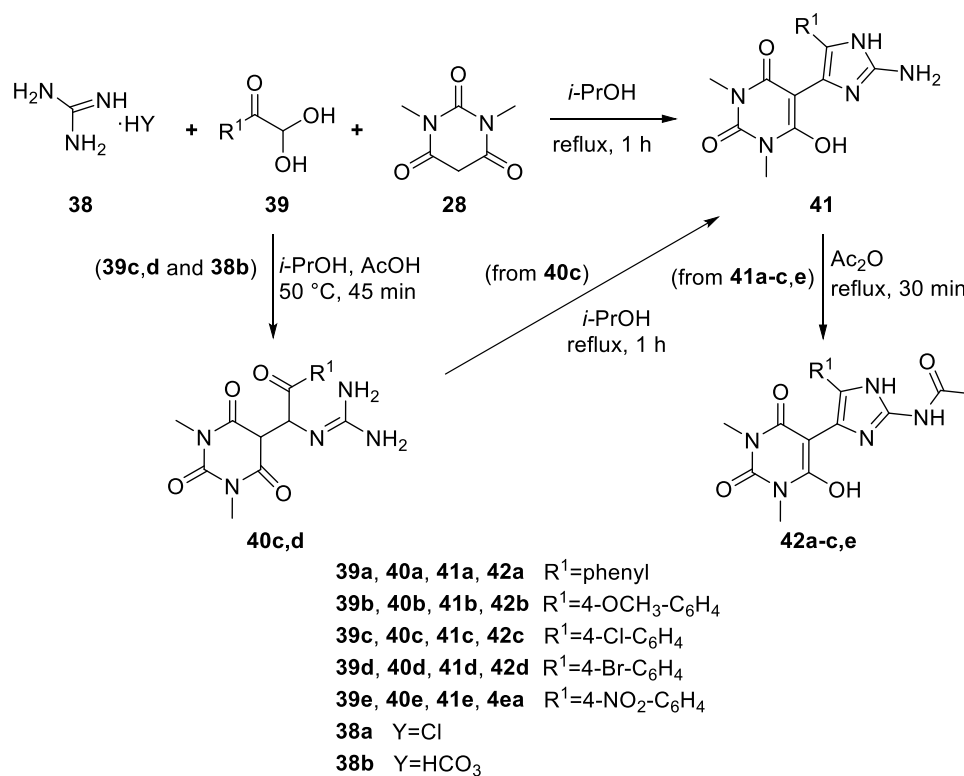
Схема 1.11



Трикомпонентна конденсація 1,3-диметилбарбітурової кислоти **28**, арилглюксаль гідратів **39** з гуанідином **38** при нагріванні в 2-пропанолі привела до

утворення 2-аміноімідазолів **41** з виходами 55-70% [25]. Авторами статті було виділено проміжний продукт **40**, який бере участь в утворенні імідазольного кільця.

Схема 1.12



Проведений аналіз літературних джерел свідчить, що в молекулі 4-арилзаміщених 2-аміноімідазолів найбільш активними нуклеофільними центрами є атоми C⁵, N¹ і екзоциклічна аміногрупа. У трикомпонентних конденсаціях за участю ароматичних альдегідів та циклічних і ациклічних СН-кислот C⁵-атом імідазольного циклу атакує β-вуглецевий атом іліденового інтермедіату. β-Адукт, який утворюється при цьому, здатний або циклізуватися в результаті взаємодії N¹ нуклеофільним центром у піроло[1,2-с]імідазоли, або розпастися на вихідні сполуки. В останньому випадку в реакційному середовищі утворюється надлишок ароматичного альдегіду. Цим пояснюється утворення сумішей речовин під час проведення трикомпонентної конденсації з використанням еквімольних кількостей вихідних реагентів. У реакціях за участю циклічних СН-кислот, проміжні β-адукти, що утворюються, більш стабільні, ніж аналогічні інтермедіати в конденсаціях з ациклічними метиленактивними сполуками.

2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Всі вихідні матеріали, придбані у комерційних постачальників, використовували без додаткового очищення. Масляні бані (мінеральне масло) використовували для реакцій, які вимагали нагрівання. Тонкошарову хроматографію (ТШХ) проводили на 250 мкм комерційних пластинах силікагелю, сполуки проявляли за допомогою УФ-поглинання (254 нм). Розчинники сушили за стандартними процедурами. Спектри ЯМР ^1H , $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ були записані на спектрометрах Varian Inova 400 МГц та Agilent DD2 500 МГц у CDCl_3 та $\text{DMSO}-d_6$. Для ^1H ЯМР, хімічний зсув представлений таким чином: хімічний зсув (у ppm), мультиплетність (s = синглет, d = дублет, t = триплет, q = квартет, m = мультиплет), константа спин-спінової взаємодії (у Гц) та інтегрування. Для $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ ЯМР $\text{DMSO}-d_6$ використовувався як внутрішній стандарт (d = 39.52 м.д.) і спектри отримані з повним протонним розчепленням. Точки плавлення (т.пл.) не скориговані та були записані на апараті MEL-TET.ПЛ.® для визначення температури плавлення. ІЧ-спектри були зняті на спектрометр ABB MB3000 FT-IR з аксесуаром ABB MIRacle™ Diamond ATR, дані виражено у зворотних сантиметрах (cm^{-1}).

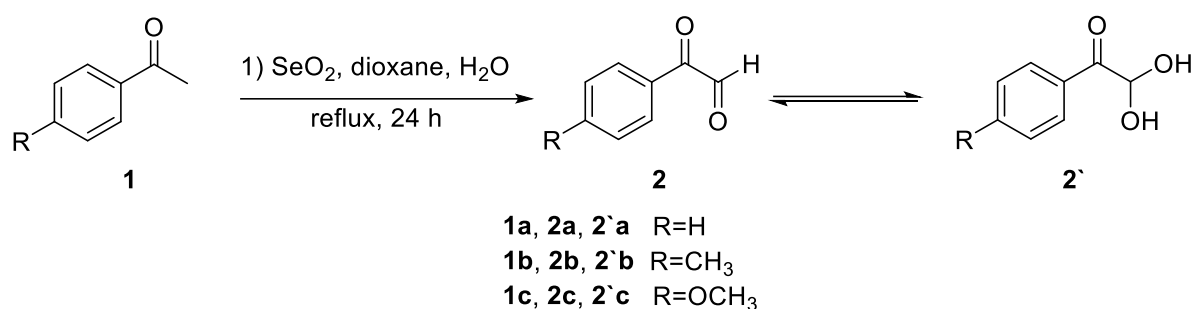
2.1 Синтез арилгліоксалей

Арилгліоксали отримували за методикою, наведеною у роботі [26] (схема 2.1). У круглодонну колбу, оснащену зворотним холодильником і мішалкою, додають SeO_2 (10 ммоль), 1,4-діоксан (6 мл) і воду (0.2 мл). Суміш нагрівають до 50-55 °C і перемішують до розчинення твердої речовини. Після цього додають

¹У наступних розділах нумерація сполук проводиться незалежно від нумерації у літературному огляді.

метилфенілкетон **1**¹ (10 ммоль) і кип'ятьють до 24 годин. Після завершення реакції, перебіг якої контролюється за допомогою ТШХ гексан:етилацетат (1:2), гарячу суміш фільтрують через шар целіту. Фільтрат відганяють на роторному випарнику, отримуючи жовту рідину. Рідину розчиняють у воді (3,5 об'єму) і кип'ятьють 2 години. Потім залишають при кімнатній температурі, переводячи гліюксаль **2** в гліюксаль гідрат **2'**. Отриманий аморфний порошок **2'** сушать під вакуумом.

Схема 2.1

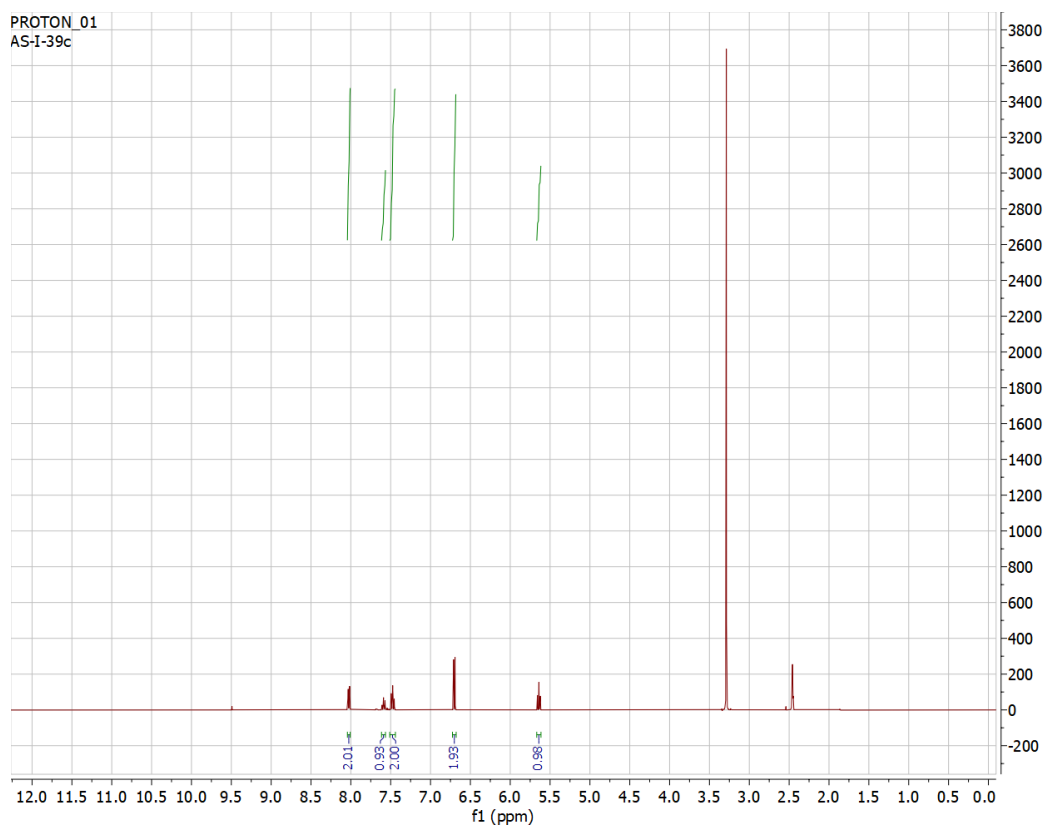


Будова сполук доведена порівнянням їх фізико-хімічних характеристик з описаними у літературі, а також даними ЯМР ¹H спектрів (рис.2.1) [27].

2,2-дигідрокси-1-фенілетан-1-он (2a') Біла тверда речовина; 0.97 г, 63%; т.пл.: 76.5 C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.05-8.00 (m, 2H), 7.62-7.56 (m, 1H), 7.48 (m, 2H), 6.70 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 5.64 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H).

2,2-дигідрокси-1-(*p*-толіл)етан-1-он (2b') Біла тверда речовина; 1.35 г, 81%; т.пл.: 98.7 C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.95-7.89 (m, 2H), 7.28 (m, 2H), 6.63 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 5.61 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H).

2,2-дигідрокси-1-(*p*-метоксифеніл)етан-1-он (2c') Біла тверда речовина; 1.12 г, 61%; т.пл.: 110 C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.03 – 7.98 (m, 2H), 7.02 – 6.98 (m, 2H), 6.58 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 5.59 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H).

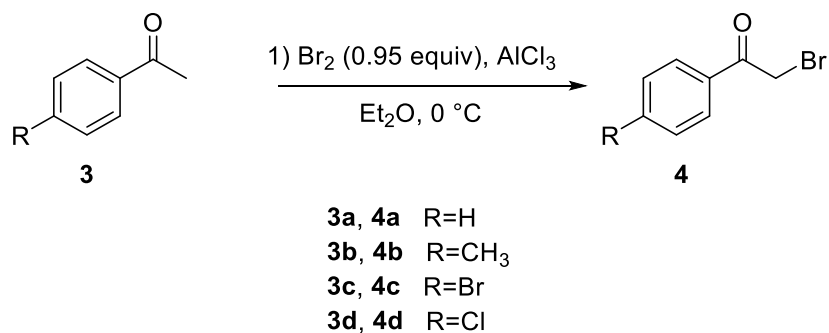
Рисунок 2.1 ЯМР ^1H спектр сполуки **2a**

2.2 Синтез 2-аміно-4-арилімідазолів

Синтез 2-аміно-4-арилімідазолів проводили у чотири стадії починаючи зі стадії бромовання метилфенілкетонів **3** за стандартною методикою [28] (схема 2.2). Подальші стадії синтезу 2-аміно-4-арилімідазолів проходили за методикою представленою групою професора Erik V. Van der Eycken [18].

*Загальна методика синтезу фенацилбромідів **4**:*

Схема 2.2



Розчин кетону **3** (20,4 ммоль) в 2,5 мл чистого безводного діетилового ефіру поміщають у суху тригорлу колбу, оснащену термометром та хлоркальцієвою трубкою. Розчин охолоджують на крижаній бані, вводять 25 мг безводного алюміній хлориду і поступово зі шприца при перемішуванні додають 1 мл (19,4 ммоль) бром. Після додавання бром, ефір і розчинений бромистий водень відразу видаляють на роторному випарювачі. Фенацилбромід **4** залишається у вигляді твердої маси коричнево-жовтих кристалів. Продукт **4** промивали петролейним ефіром (5 мл) для видалення надлишку кетону **3**, що не прореагував. Отриману тверду речовину **4** сушили під вакуумом.

Будова сполук **4** доведена порівнянням їх фізико-хімічних характеристик з описаними у літературі, а також даними ЯМР ^1H спектрів.

2-бром-1-фенілетан-1-он (4a) Білі кристали; 3.87 г, 100% вихід; т.пл.: 50 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.05-7.98 (m, 2H), 7.68-7.60 (m, 1H), 7.57-7.48 (m, 2H), 4.48 (s, 2H).

2-бром-1-(*n*-толіл)етан-1-он (4b) Білі кристали; 4.01 г, 96% вихід; т.пл.: 52 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.94-7.85 (m, 2H), 7.33-7.27 (m, 2H), 4.43 (s, 2H), 2.43 (s, 3H).

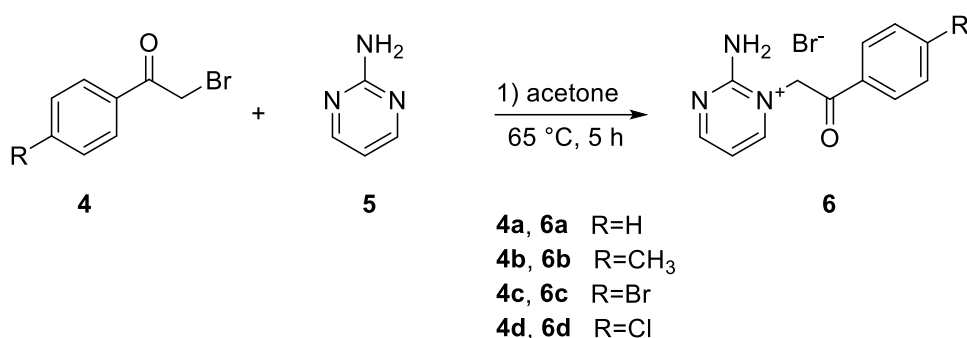
2-бром-1-(4-бромфеніл)етан-1-он (4c) Білий порошок; 5.32 г, 98% вихід; т.пл.: 109 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.90-7.82 (m, 2H), 7.70-7.60 (m, 2H), 4.40 (s, 2H).

2-бром-1-(4-хлорфеніл)етан-1-он (4d) Жовтий порошок; 2.81 г, 62% вихід; т.пл.: 95 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.98-7.92 (m, 2H), 7.53-7.46 (m, 2H), 4.42 (s, 2H).

Загальна методика синтезу 2-амінопіримідинієвої солі 6:

Фенацилбромід (10 ммоль) **4** розчиняють в ацетоні (5 мл) при кімнатній температурі. 2-амінопіримідин (10 ммоль) **5** також розчиняють в ацетоні (10 мл) при 34 °C. До отриманого розчину 2-амінопіримідину **5** в ацетоні поступово додають розчин фенацилброміду **4** (схема 2.3). Розчин кип'ятять із зворотним холодильником протягом 5 годин. Осад **6** фільтрують і промивають ацетоном. Отриманий аморфний порошок **6** сушать під вакуумом. Вихід реакції: 36-85%.

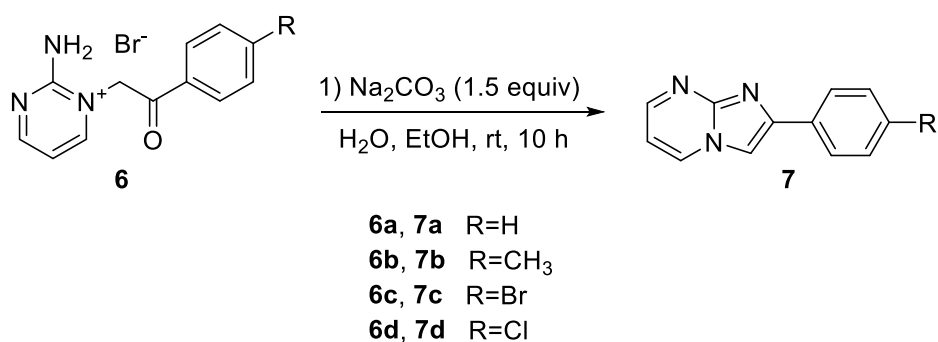
Схема 2.3



Загальна методика синтезу імідазопіримідинів 7:

Сіль **6** (10 ммоль) розчиняють у дистильованій воді (18 мл), додають розчин гідрокарбонату натрію (15 ммоль, 1.5 excess) у воді (11 мл) (схема 2.4). Для запобігання утворенню піни до реакційної суміші додають EtOH (2 мл). Реакційну суміш витримують при постійному перемішуванні протягом 10 годин. Білий аморфний осад імідазопіримідину **7** відфільтровують, промивають водою і 10% розчином EtOH. Отриманий аморфний осад сполуки **7** сушать під вакуумом. Вихід реакції: 83-100%. ЯМР ¹H спектр сполуки **7b** наведено в розділі ДОДАТКИ (рис. А.1.)

Схема 2.4

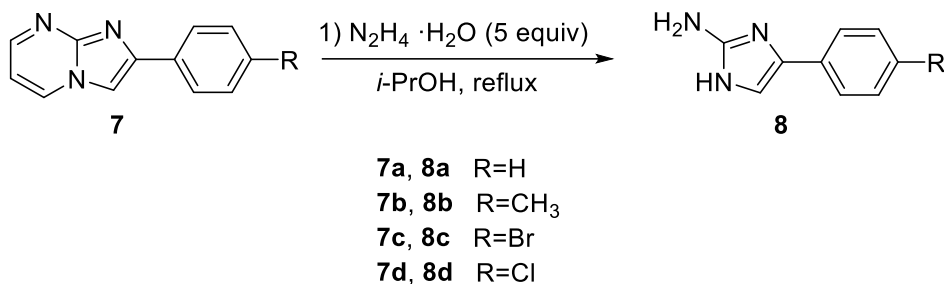


Загальна методика синтезу 4-заміщеного-1H-імідазол-2-аміну 8:

П'ятикратний надлишок гідразингідрату (50 ммоль) додають до розчину імідазопіримідину **7** (10 ммоль) у 2-пропанолі (12 мл). Реакційну суміш нагрівають до 87 °C (схема 2.5). Перебіг реакції контролюють методом ТШХ в системі

метанол:етилацетат:гексан (2:2:1). З аморфного осаду 2-аміно-4-арилімідазолу **8** видаляють 2-пропанол, додають 30 мл толуолу двома порціями, і кожну порцію видаляють під вакуумом. Осад аміну **8** промивають водою і фільтрують. Продукт **8** сушать під вакуумом. Вихід реакції: 70-95%.

Схема 2.5



Будова сполук **8** доведена порівнянням їх фізико-хімічних характеристик з описаними у літературі, а також даними ЯМР ¹H та ¹³C спектрів (рис.2.2, 2.3). Представлені загальні виходи реакцій.

4-феніл-1H-імідазол-2-амін (8a) Жовтий порошок; 0.85 г, вихід 53%; т.пл.: 163.5 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.43 (br, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.27 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.08 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.26 (br, 2H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 150.93, 135.13, 134.35, 128.77, 125.45, 123.80, 110.85.

4-(4-толіл)-1H-імідазол-2-амін (8b) Жовтий порошок; 1.28 г, вихід 74%; т.пл.: 179 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.34 (br, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.08 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 5.20 (br, 2H), 2.26 (s, 3H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆): δ 150.78, 134.36, 132.40, 129.37, 123.81, 110.32, 21.22.

4-(4-бромфеніл)-1H-імідазол-2-амін (8c) Жовтий порошок; 1.93 г, вихід 81%; т.пл.: 191 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.44 (br, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.05 (s, 1H), 5.32 (br, 2H). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆): δ 151.08, 134.68, 133.94, 131.58, 125.84, 117.86, 110.81.

4-(4-хлорфеніл)-1H-імідазол-2-амін (8d) Жовтий порошок; 0.41 г, вихід 21%; т.пл.: 177 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.46 (br, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.32

(d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.05 (s, 1H), 5.34 (br, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6): δ 150.89, 134.20, 129.45, 128.63, 125.39, 110.64.

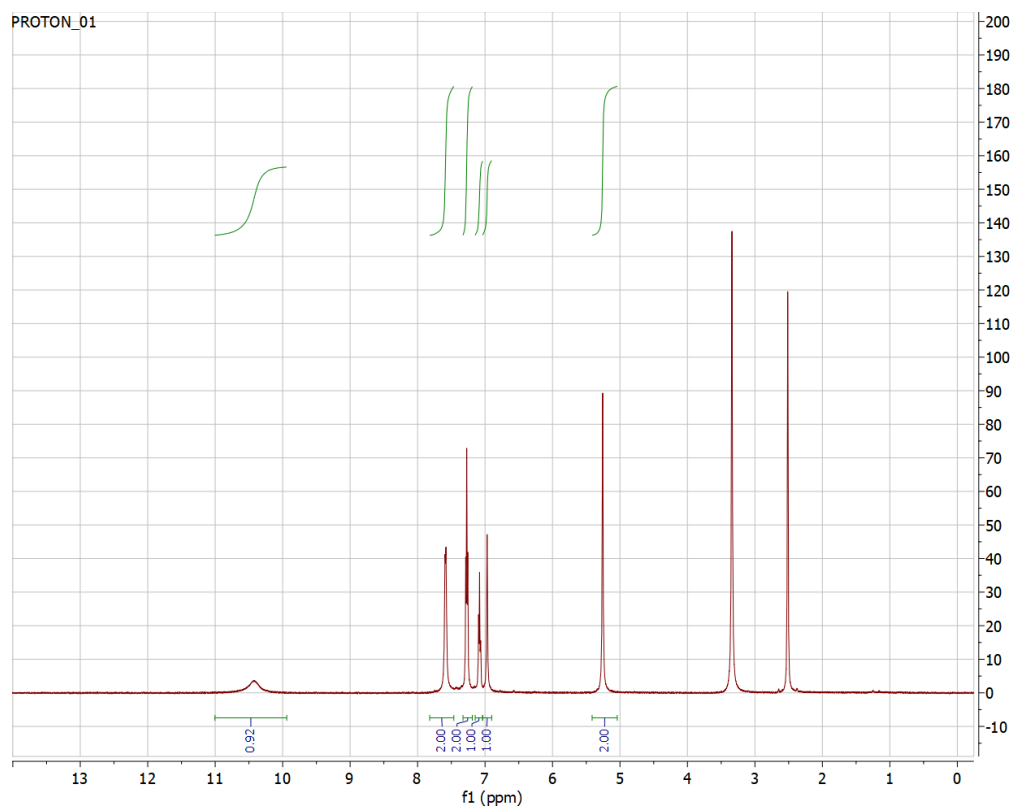


Рисунок 2.2 ЯМР ^1H спектр сполуки **8a**

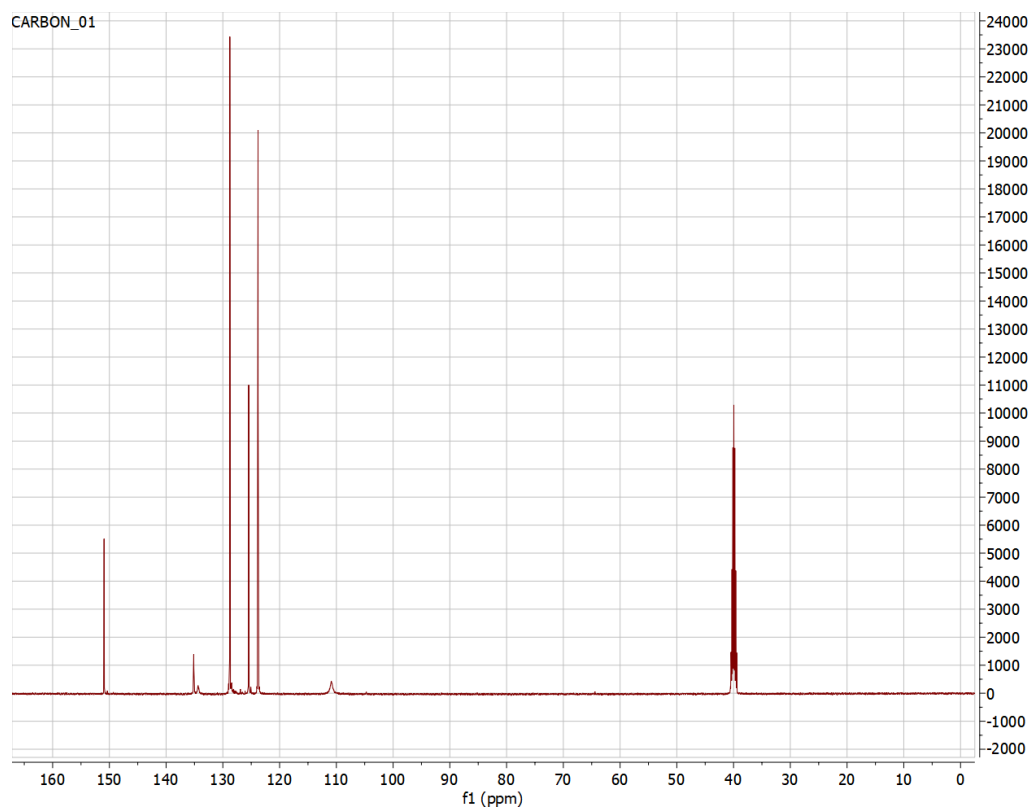


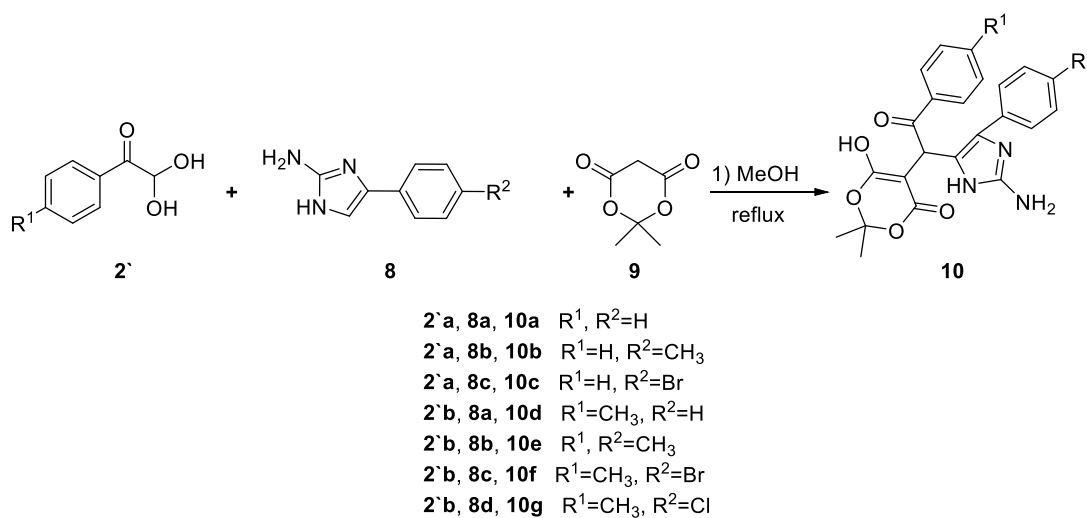
Рисунок 2.3 ЯМР ^{13}C спектр сполуки **8a**

2.3 Трикомпонентна конденсація 2-аміно-4-арилімідазолів, арилгліоксаль та кислоти Мельдрума

*Загальна методика синтезу трикомпонентних адуктів реакції конденсації **10**:*

До розчину відповідного арилгліоксальгідрату **2'** (0,5 ммоль) у 1,5 мл метанолу додають кислоту Мельдрума **9** (0,5 ммоль) і кип'ять із зворотним холодильником, поки тверда речовина не розчиниться (схема 2.6). До реакційної суміші додають 0,75 мл метанолу і 2-аміноімідазолу **8** (0,5 ммоль) і кип'ять. Реакцію контролюють методом ТШХ в системі метанол:етилацетат:гексан (2:2:1). Після закінчення процесу розчин охолоджують, залишають на ніч у холодильнику, потім фільтрують і промивають на фільтрі ацетонітрилом при кімнатній температурі. Отриманий аморфний порошок сполук **10** сушать під вакуумом.

Схема 2.6



Будова сполук **10** доведена даними ЯМР 1H , ^{13}C спектрів, а також ІЧ-спектрами (рис. 2.4, 2.5, 2.6).

5-(1-(2-аміно-4-феніл-1H-імідазол-5-іл)-2-оксо-2-фенілетил)-6-гідрокси-2,2-диметил-4H-1,3-діоксин-4-он (10a) Білий аморфний порошок; 56 мг, вихід 27%; т.пл.: 230 °C; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.27 (br. s, 1H, OH), 11.44 (br. s, 1H,

NH), 7.80 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.54 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.46 (m, 4H), 7.39 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 1.18 (s, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 198.39, 166.06, 146.62, 136.71, 132.81, 129.44, 128.72, 128.70, 128.52, 127.94, 127.67, 124.10, 121.46, 100.87, 74.16, 40.88, 26.03. IR: 3698-2329 (NH_2 , NH), 1536 (CO) cm^{-1} .

5-(1-(2-аміно-4-(4-толіл)-1H-імідазол-5-іл)-2-оксо-2-фенілетил)-6-гідрокси-2,2-диметил-4H-1,3-діоксин-4-он (10b) Помаранчевий аморфний порошок; 101 мг, вихід 46%; т.пл.: 230 °C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.22 (br. s, 1H, OH), 11.41 (br. s, 1H, NH), 7.80 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.53 (t, $J = 8.5$ Hz, 3H), 7.46 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.41 (br. s, 2H, NH_2), 7.30 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 5.70 (s, 1H, CH), 2.35 (s, 3H), 1.18 (s, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 198.39, 166.03, 146.47, 138.06, 136.74, 132.79, 129.98, 128.72, 127.92, 127.58, 125.82, 123.64, 121.50, 100.82, 74.13, 40.83, 26.01, 21.20, 1.58. IR: 3702-2329 (NH_2 , NH), 1516 (CO) cm^{-1} .

5-(1-(2-аміно-4-(4-бромфеніл)-1H-імідазол-5-іл)-2-оксо-2-фенілетил)-6-гідрокси-2,2-диметил-4H-1,3-діоксин-4-он (10c) Помаранчевий аморфний порошок; 106 мг, вихід 42%; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.34 (br. s, 1H, OH), 11.42 (br. s, 1H, NH), 7.79 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.49 (br. s, 2H, NH_2), 7.48-7.43 (m, 2H), 5.67 (s, 1H, CH), 1.18 (s, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 198.35, 166.03, 146.77, 136.71, 132.80, 132.37, 129.71, 128.69, 127.98, 127.94, 124.67, 121.77, 120.48, 100.92, 74.19, 40.94, 26.02, 1.59. IR: 3697-2328 (NH_2 , NH), 1526 (CO) cm^{-1} .

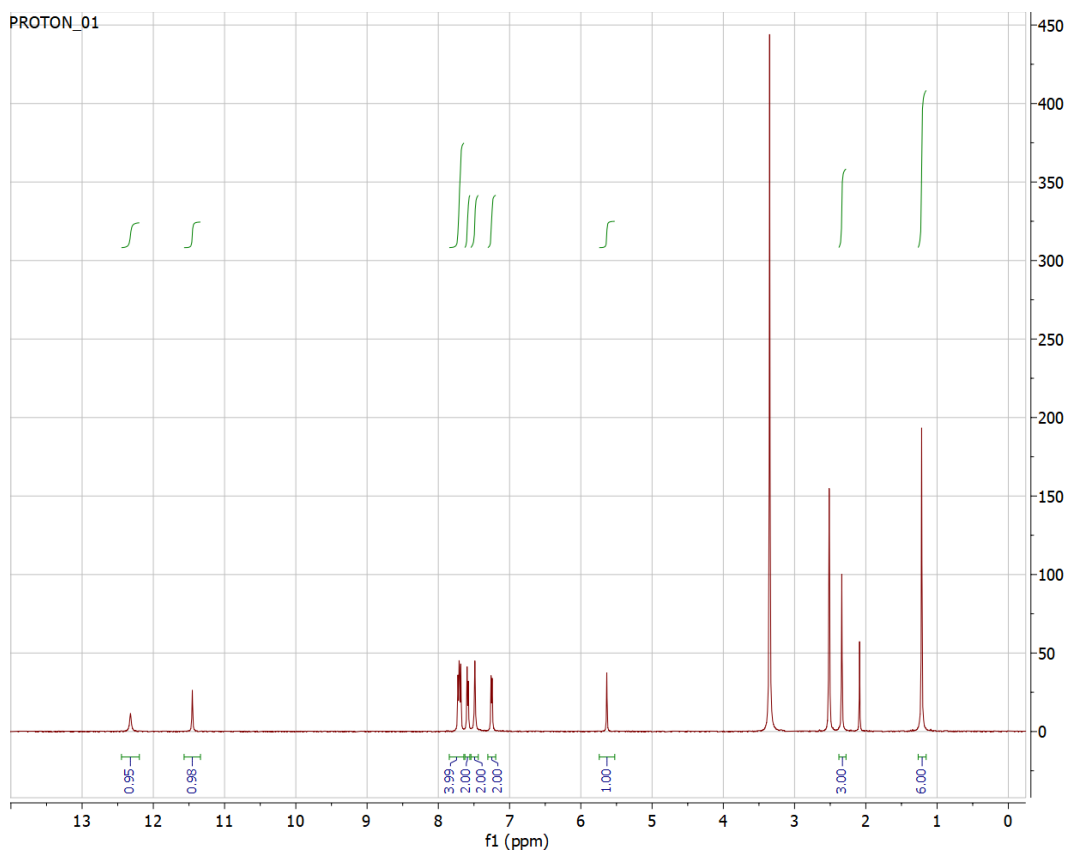
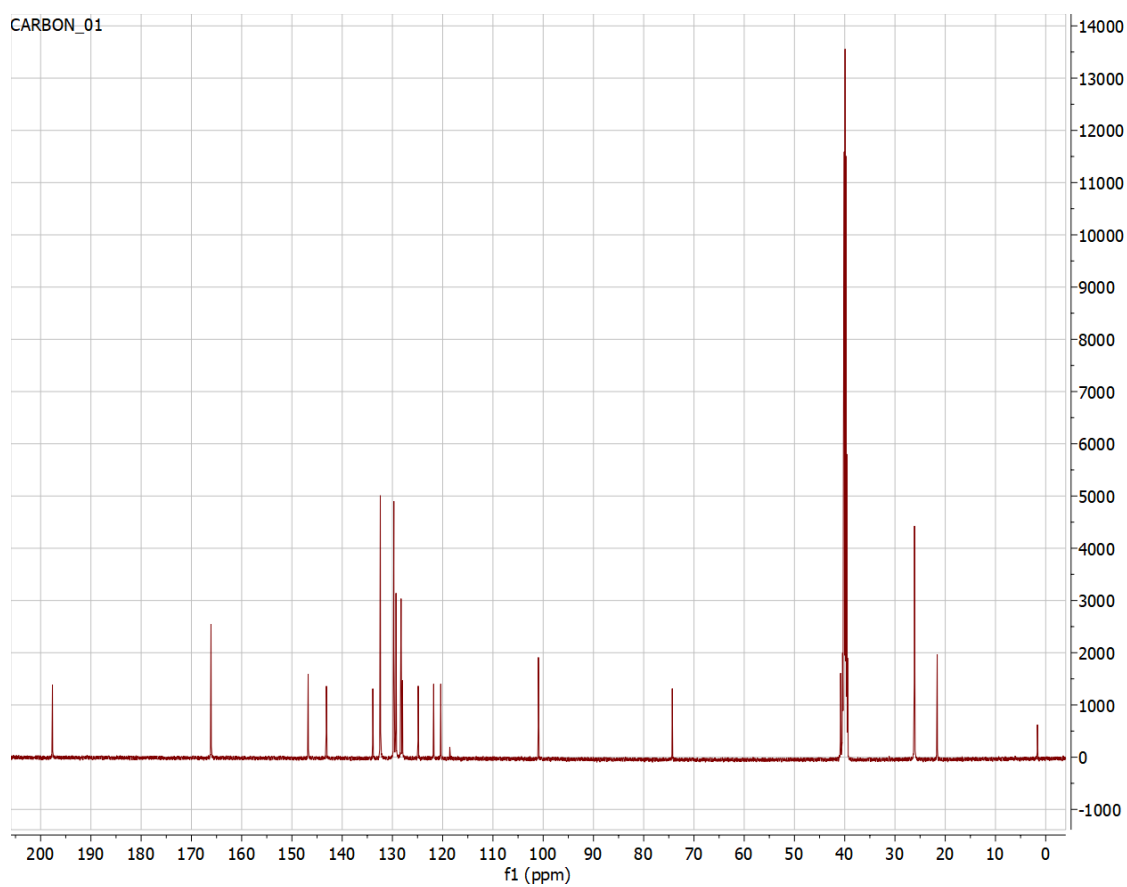
5-(1-(2-аміно-4-феніл-1H-імідазол-5-іл)-2-оксо-2-(4-толіл)етил)-6-гідрокси-2,2-диметил-4H-1,3-діоксин-4-он (10d) Білий аморфний порошок; 109 мг, вихід 50%; т.пл.: 238 °C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.23 (br. s, 1H, OH), 11.48 (br. s, 1H, NH), 7.73 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.48 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.43 (br. s, 2H, NH_2), 7.38 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 5.69 (s, 1H, CH), 2.33 (s, 3H), 1.22 (s, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 197.71, 166.16, 146.65, 143.14, 133.96, 129.48, 129.32, 128.78, 128.55, 128.26, 127.70, 124.35, 121.39, 100.92, 74.31, 40.80, 26.13, 21.59. IR: 3710-2323 (NH_2 , NH), 1543 (CO) cm^{-1} .

5-(1-(2-аміно-4-(4-толіл)-1H-імідазол-5-іл)-2-оксо-2-(*n*-толіл)етил)-6-гідрокси-2,2-диметил-4H-1,3-діоксин-4-он (10e) Кремовий аморфний порошок; 84 мг, вихід

38%; т.пл.: 231 °C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.17 (br. s, 1H, OH), 11.44 (br. s, 1H, NH), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.38 (br. s, 2H, NH_2), 7.28 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 5.67 (s, 1H, CH), 2.33 (s, 6H), 1.21 (s, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 197.67, 166.09, 146.47, 143.04, 138.00, 133.95, 129.95, 129.25, 128.19, 127.54, 125.89, 124.40, 123.82, 121.40, 100.81, 74.23, 40.71, 26.07, 21.52, 21.18. IR: 3502-2331 (NH_2 , NH), 1545 (CO) cm^{-1} .

5-(1-(2-аміно-4-(4-бромфеніл)-1H-імідазол-5-іл)-2-оксо-2-(*n*-толіл)етил)-6-гідрокси-2,2-диметил-4H-1,3-діоксин-4-он (10f) Помаранчевий аморфний порошок; 122 мг, вихід 46%; т.пл.: 243 °C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.32 (br. s, 1H, OH), 11.45 (br. s, 1H, NH), 7.70 (dd, J = 12.6, 8.2 Hz, 4H), 7.59 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.49 (br. s, 2H, NH_2), 7.25 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 5.63 (s, 1H, CH), 2.33 (s, 3H), 1.21 (s, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 197.65, 166.10, 146.77, 143.14, 133.91, 132.41, 129.72, 129.29, 128.28, 128.00, 124.87, 121.80, 120.38, 100.95, 74.31, 40.82, 26.11, 21.60, 1.65. IR: 3701-2328 (NH_2 , NH), 1537 (CO) cm^{-1} .

5-(1-(2-аміно-4-(4-хлорфеніл)-1H-імідазол-5-іл)-2-оксо-2-(*n*-толіл)етил)-6-гідрокси-2,2-диметил-4H-1,3-діоксин-4-он (10g) Білий аморфний порошок; 79 мг, вихід 34%; т.пл.: 231 °C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 12.32 (br. s, 1H, OH), 11.45 (br. s, 1H, NH), 7.72 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.49 (br. s, 2H, NH_2), 7.25 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 5.64 (s, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.22 (s, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 197.59, 166.03, 146.69, 143.06, 133.89, 133.16, 129.46, 129.42, 129.23, 128.22, 127.60, 124.84, 120.27, 100.86, 74.23, 40.77, 26.08, 21.54. IR: 3690-2331 (NH_2 , NH), 1553 (CO) cm^{-1} .

Рисунок 2.4 ЯМР ^1H спектр сполуки **10f**Рисунок 2.5 ЯМР ^{13}C спектр сполуки **10f**

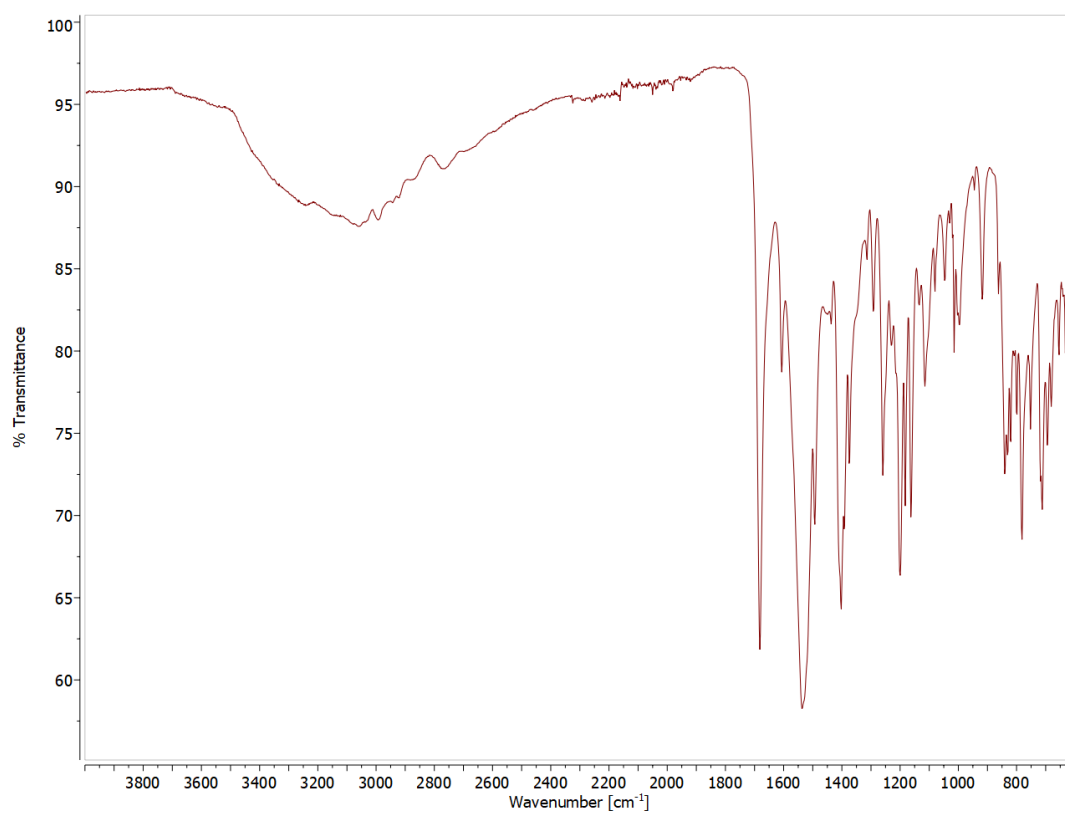


Рисунок 2.6 ІЧ-спектр сполуки **10f**

3. ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

З аналізу літературних даних випливає, що обмежена до недавнього часу доступність 2-аміно-4-арилімідазолів обумовлює незначну кількість робіт, присвячених їх взаємодії з карбонільними 1,3-біелектрофілами або їх синтетичними попередниками. У той же час, інтерес до синтезу сполук, що містять 2-аміноімідазольний фрагмент, конденсований з іншими гетероциклами, як у складі алкалоїдів морських губок, яким притаманний широкий спектр фармакологічно значущих видів активності, так і речовин синтетичного походження, не вичерпується [1,3-8]. Наявність у молекулах, названих аміноазолів чотирьох нуклеофільних центрів, відкриває широкі можливості для синтезу на їх основі різноманітних гетероциклічних систем у реакціях з біелектрофільними реагентами. Раніше було показано, що циклоконденсації цих гетариламінів з ароматичними альдегідами, циклічними і ациклічними СН-кислотами приводять як до конденсованих піроло[1,2-с]імідазолів, спірооксидолів, так і до адуктів Міхаеля, які не здатні до подальшої циклізації [23].

У зв'язку з цим нашу увагу привернули ще не досліджені раніше конденсації 2-аміноімідазолів з гідратами арилглюксалей та кислотою Мельдрума. Виходячи з мети та завдань даної роботи нами були синтезовані вихідні 4-феніл-1*H*-імадазол-2-амін, 4-(4-хлорфеніл)-1*H*-імадазол-2-амін, 4-(4-толіл)-1*H*-імідазол-2-амін, 4-(4-бромфеніл)-1*H*-імідазол-2-амін методом, описаним у роботах [17-20], та гідрати арилглюксалів [19-21]. Будова отриманих сполук підтверджено зіставленням їх фізико-хімічних та спектральних характеристик (ЯМР ^1H , ^{13}C рис. 3.1, 3.2) з наведеними у літературних джерелах. У спектрах ЯМР ^1H 2-аміно-4-арилімідазолів **8** окрім ароматичній протонів в області 7.30-7.65 м.ч. наявні: розширений синглет H^1 протону імідазольного кільця на 10.34-10.46 м.ч., синглет H^5 протону імідазольного циклу на 6.89-7.05 м.ч., розширений синглет протонів аміногрупи на 5.2-5.4 м.д. У спектрах ЯМР ^{13}C 2-аміно-4-арилімідазолів **8** можна розрізнити сигнали 7 нееквівалентних атомів вуглецю. Найбільш інтенсивні сигнали ароматичних вторинних атомів вуглецю в області 123-132 м.ч.

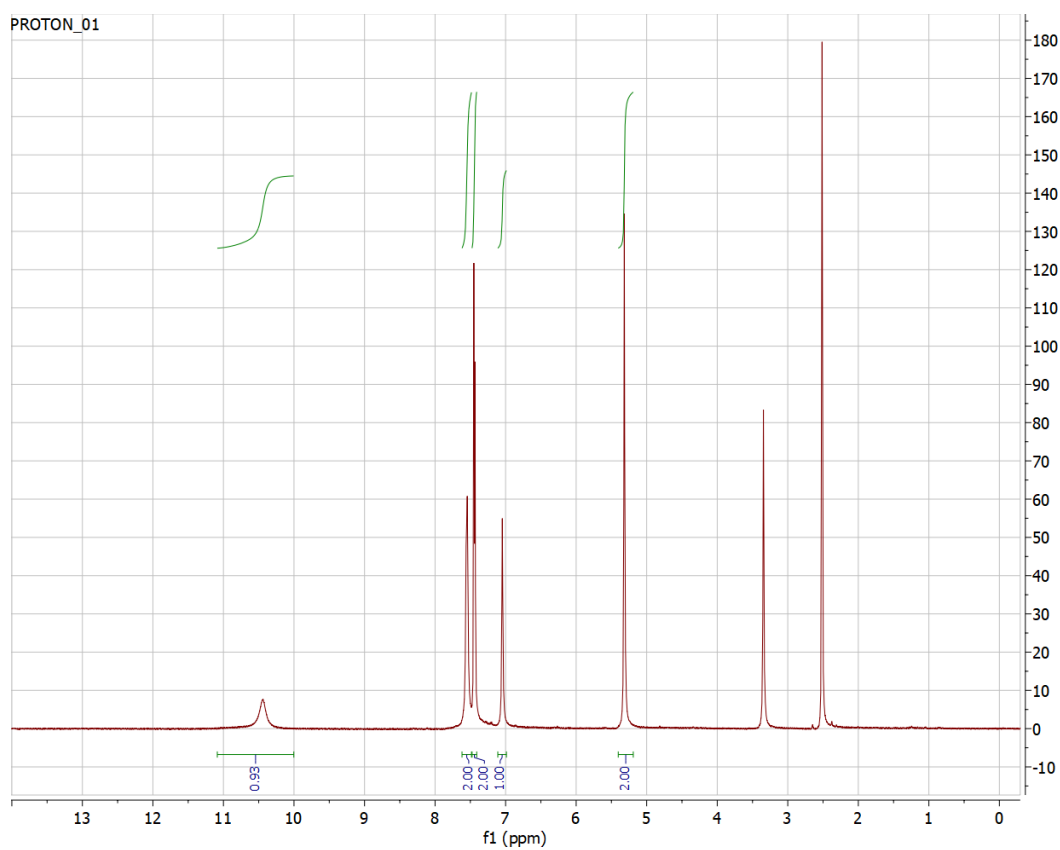


Рисунок 3.1 ЯМР ^1H спектр сполуки 4-(4-бромфеніл)-1*H*-імідазол-2-аміну **8c**

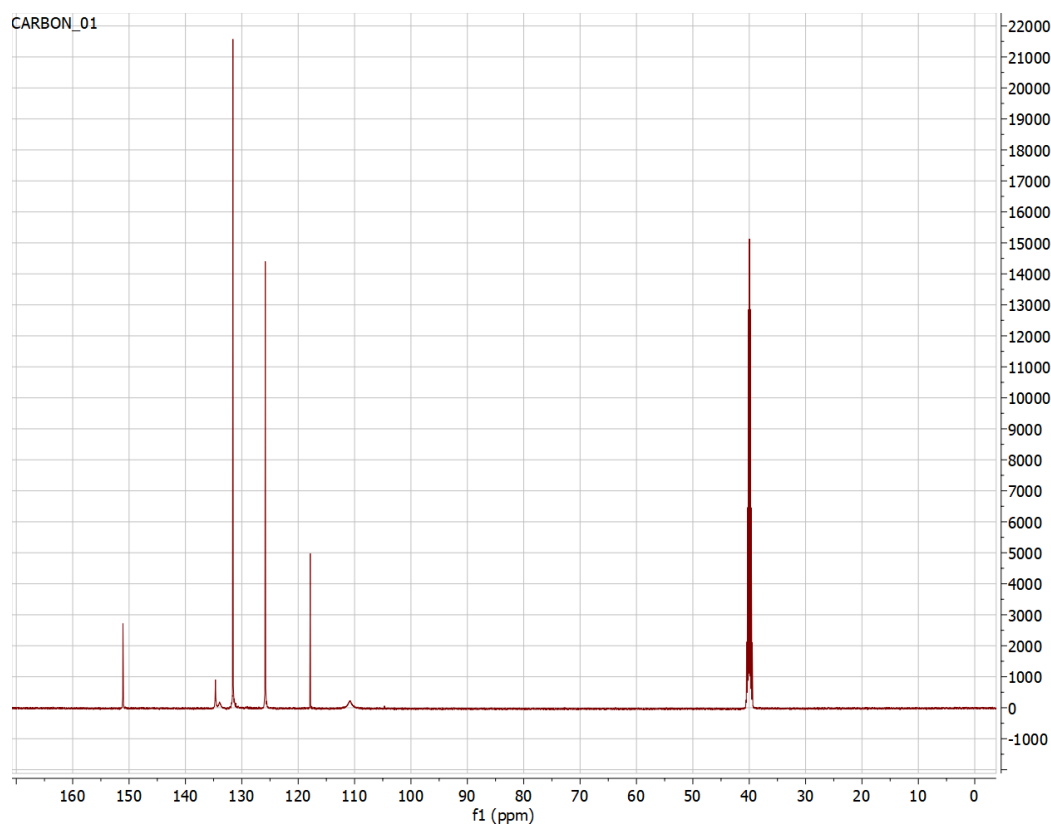


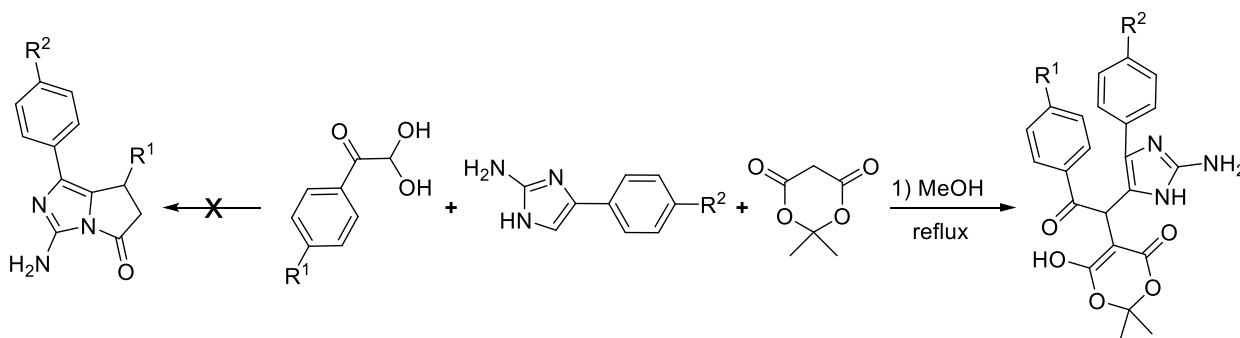
Рисунок 3.2 ЯМР ^{13}C спектр сполуки 4-(4-бромфеніл)-1*H*-імідазол-2-аміну **8c**

Відомо, що короткочасне кип'ятіння 2-аміно-4-арилімідазолів з бензальдегідами і кислотою Мельдрума в 2-пропанолі завершується утворенням продуктів Міхаеля [23].

У нашому випадку кип'ятіння еквімольних кількостей амінів **8**, гідратів арилглюксалей **2'** і кислоти Мельдрума **9** в 2-пропанолі призводило до утворення суміші смолистих речовин. Синтезувати адукти Міхаеля **10** вдалося при початковій взаємодії арилглюксалей **2'** з кислотою Мельдрума **8** в метанолі при кип'ятінні протягом 30 хв і подальшому введенні в реакційне середовище метанольного розчину, відповідного аміноазолу **8**. Загальна тривалість кип'ятіння становила 24 год.

Продукти біциклічної будови в жодному з випадків не спостерігались (схема 3.1). Вибір між біциклічними структурами та адуктами зроблено на основі спектрів ЯМР ^1H та ^{13}C .

Схема 3.1



У спектрах ЯМР ^1H адуктів **10a-g** (рис.3.3) окрім сигналів арильних протонів в області 7.80-7.25 м.ч. присутні розширені синглети з δ 12.17-12.34, 11.41-11.48, 7.41-7.49 м.ч., що належать ОН-групі енольної форми діоксандіонового кільця, NH і NH_2 групам імідазольного циклу відповідно, а також синглети СН-протону при 5.63-5.70 і метильних груп ізопропіліденового фрагмента при 1.18-1.22 м.ч.

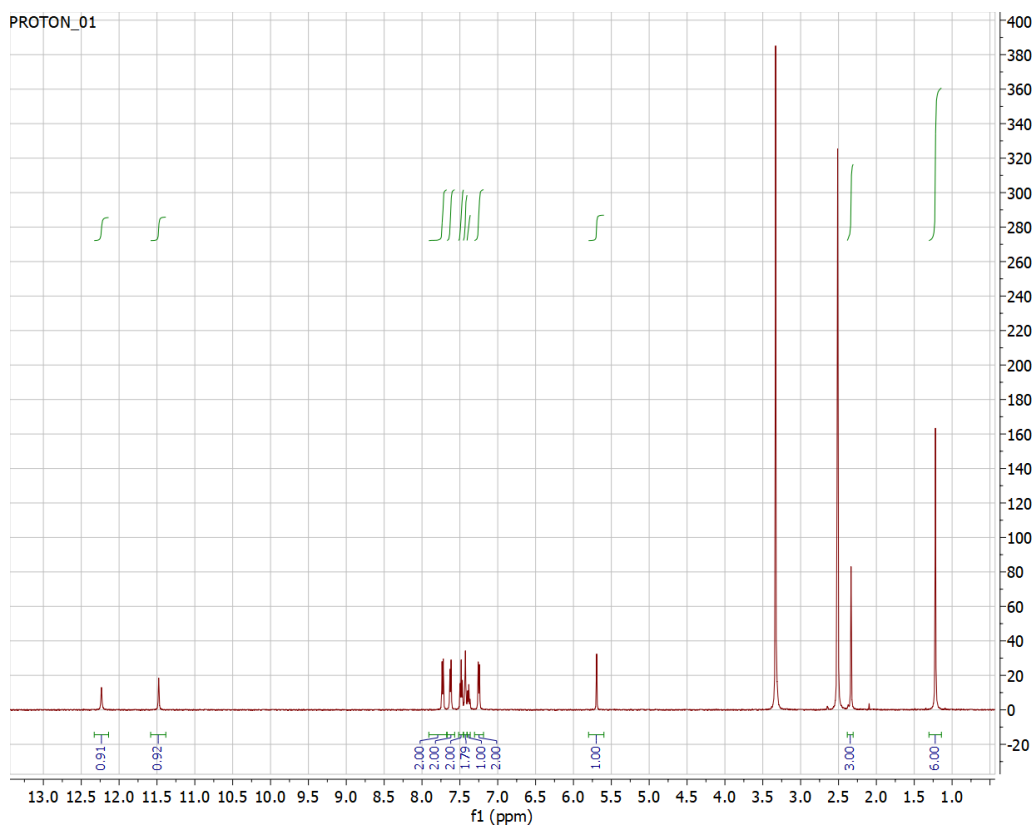


Рисунок 3.3 ЯМР ^1H спектр 5-(1-(2-аміно-4-феніл-1*H*-імідазол-5-іл)-2-оксо-2-(4-толіл)етил)-6-гідрокси-2,2-диметил-4*H*-1,3-діоксин-4-ону **10d**

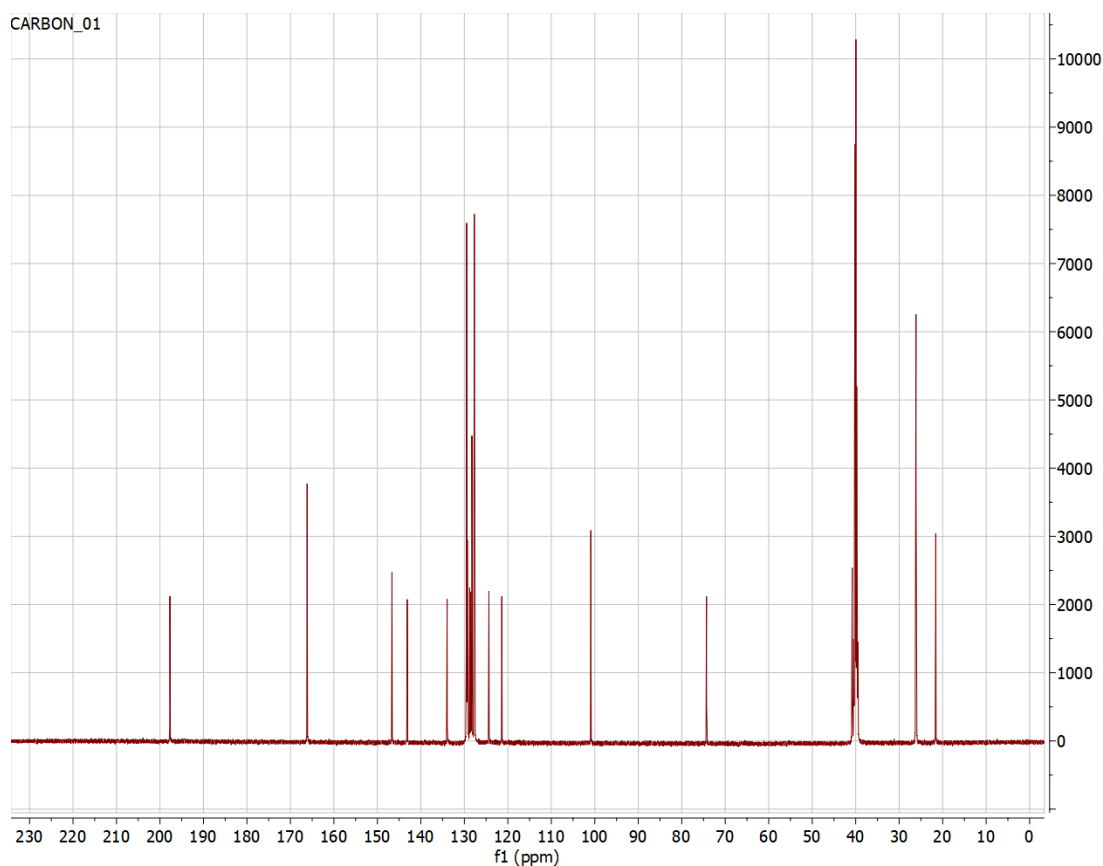


Рисунок 3.4 ЯМР ^{13}C спектр 5-(1-(2-аміно-4-феніл-1*H*-імідазол-5-іл)-2-оксо-2-(4-толіл)етил)-6-гідрокси-2,2-диметил-4*H*-1,3-діоксин-4-ону **10d**

Сполука **10d** має 19 нееквівалентних атомів вуглецю. На спектрі ЯМР ^{13}C (рис. 3.4) наявні усі 19 сигналів.

У ІЧ спектрах сполук **10** найбільш характеристичні є смуги поглинання NH_2 , NH , CO (рис. 3.5).

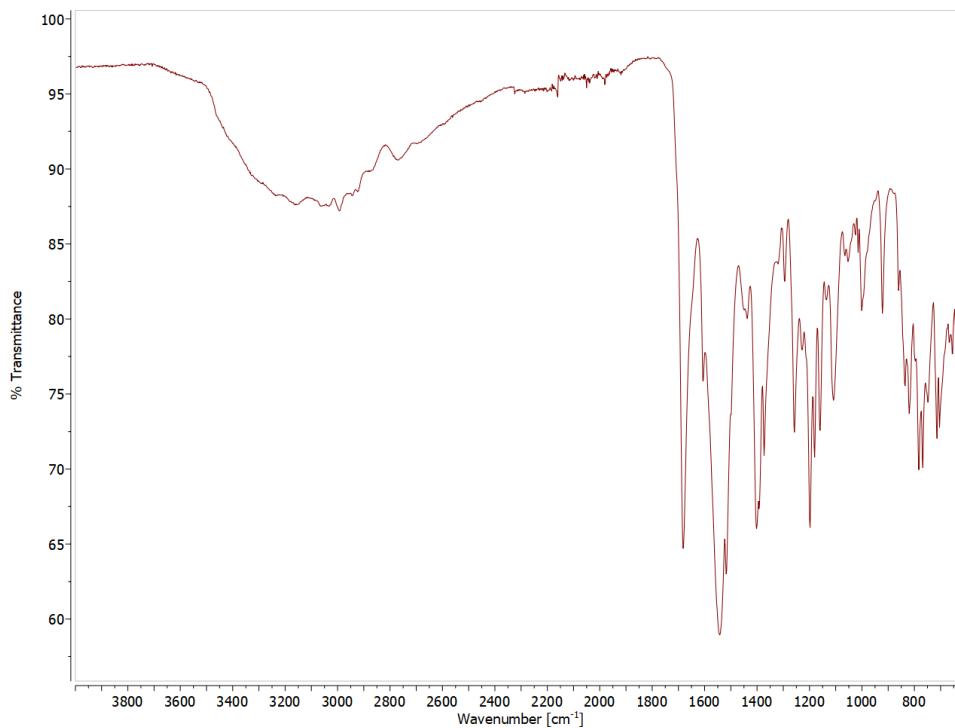
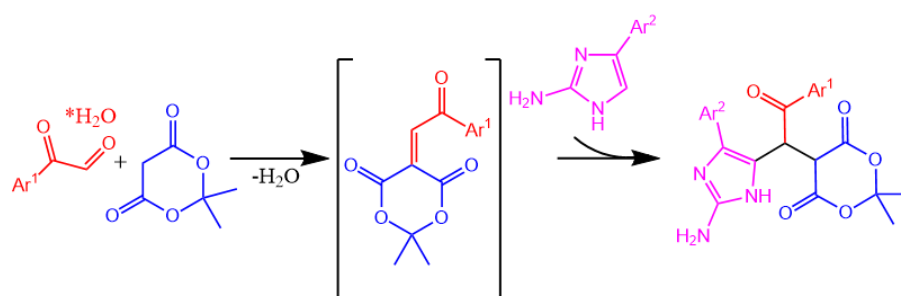


Рисунок 3.5 ІЧ-спектр 5-(1-(2-аміно-4-феніл-1*H*-імідазол-5-іл)-2-оксо-2-(4-толіл)етил)-6-гідрокси-2,2-диметил-4*H*-1,3-діоксин-4-ону **10d**

Будова сполук **10** свідчить про те, що реакції 2-аміно-4-арилімідазолів з гідратами арилглюксалей та кислотою Мельдрума регіоселективні та приводять до утворення адуктів Міхаеля за участю C^5 нуклеофільного центра в молекулі аміноазолу. У зв'язку з цим можна запропонувати такий механізм їх утворення (схема 3.2).

Схема 3.2



ВИСНОВКИ

1. Трикомпонентні конденсації 2-аміно-4-арілімідазолів з гідратами арилглюксамей та кислотою Мельдрума регіоселективні та завершуються утворенням адуктів Міхаеля за участю C^5 нуклеофільного центра в молекулі аміноазолу.
2. Наявність у структурі усіх вперше синтезованих речовин декількох реакційноздатних центрів – нуклеофільних аміно- та іміногруп, електрофільних карбонільних груп, в тому числі у складі хімічно лабільного ізопропілідендіоксандіонового фрагмента, дозволяє розглядати ці сполуки як перспективні «будівельні блоки» у синтезі різноманітних біологічно активних гетероциклічних систем.



СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

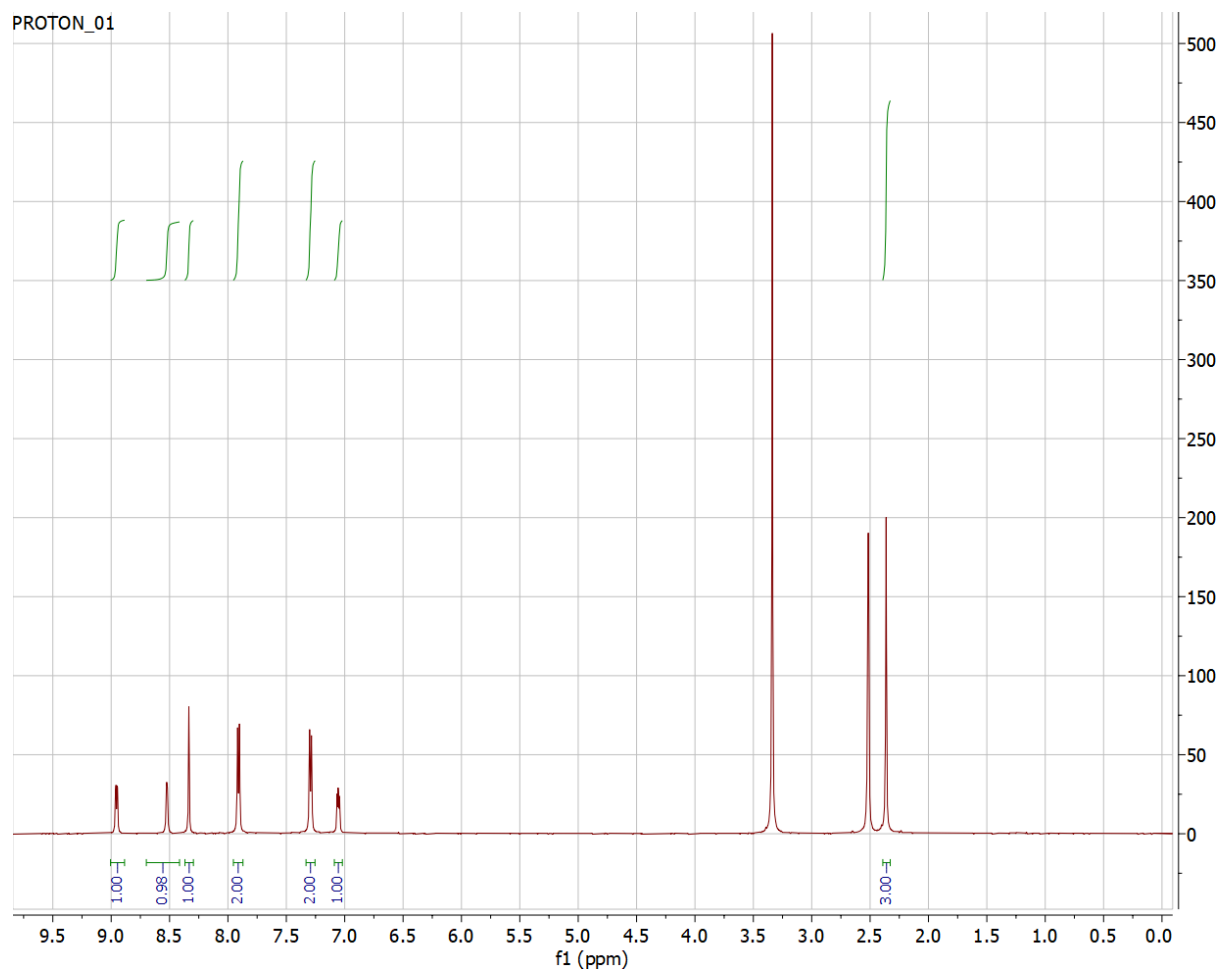
1. Dunbar D. C., Rimoldi M. J., Clark M. A., Kellyd M., Hamanna T. M. Anti-cryptococcal and nitric oxide synthase inhibitory imidazole alkaloids from the Calcareous sponge *Leucetta* cf *chagosensis*. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 56 (45), 8795-8798.
2. Steenackers P. L. H., Ermolat'ev D. S., Savaliya B., De Weerd A., De Coster D., Shah A., Van der Eycken E. V., De Vos D. E., Vanderleyden J., De Keersmaecker S. C. J. Structure-activity relationship of 4(5)-aryl-2-amino-1*H*-imidazoles, *N*1-substituted 2-aminoimidazoles and imidazo[1,2-*a*]pyrimidinium salts as inhibitors of biofilm formation by *Salmonella* Typhimurium and *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Med. Chem.* **2011**, 54 (2), 472-484.
3. Lejeune C., Tian H., Appenzeller J., Ermolenko L., Martin M., Al-Mourabit M. Unprecedented biomimetic homodimerization of oroidin and clathrocin marine metabolites in the presence of HMPA or phosphonate salt tweezers. *J. Nat. Prod.* **2013**, 76 (5), 903-908.
4. Kobayashi J., Nakamura H., Ohizumi Y. α -Adrenoceptor blocking action of hymenin, a novel marine alkaloid. *Experientia* **1988**, 44 (1) 86-87.
5. Chan W. G, Mong S., Hemling E. M., Freyer J. A., Offen H. P., DeBrosse W. C., Sarau M. H., Westley W. J. New leukotriene B₄ receptor antagonist: leucettamine A and related imidazole alkaloids from the marine sponge *Leucetta microraphis*. *J. Nat. Prod.* **1993**, 56 (1), 116-121.
6. Edrada R. A., Stessman C. C., Crews P. Uniquely modified imidazole lkaloids from a Calcareous *Leucetta* Sponge. *J. Nat. Prod.* **2003**, 66 (7), 939-942.
7. Fu X., Schmitz J. F., Tanner S. R., Kelly-Borges M. New imidazole alkaloids and zinc complexes from the Micronesian sponge *Leucetta* cf. *chagosensis*. *J. Nat. Prod.* **1998**, 61 (3), 384-386.
8. Cafieri F., Carnuccio R., Fattorusso E., Taglialatela-Scafati O., Vallefucio T. Anti-histaminic activity of bromopyrrole alkaloids isolated from Caribbean *Agelas* sponges. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7 (17), 2283-2288.

9. Malamas S. M., Erdei J., Gunawan I., Barnes K., Johnson M., Hui Y., Turner J., Hu Y., Wagner E., Fan K., Olland A., Bard J., Robichaud J. A. Aminoimidazoles as potent and selective human β -secretase (BACE1) inhibitors. *J. Med. Chem.* **2009**, 52 (20), 6314-6323.
10. Malamas S. M., Erdei J., Gunawan I., Turner J., Hu Y., Wagner E., Fan K., Chopra R., Olland A., Bard J., Jacobsen S., Magolda L. R., Pangalos M., Robichaud J. A. Design and synthesis of 5,5'-disubstituted aminohydantoins as potent and selective human β -secretase (BACE1) inhibitor. *J. Med. Chem.* **2010**, 53 (20), 1146-1158.
11. Coleman S. R., Campbell L. E., Carper J. D. A direct and efficient total synthesis of the tubulin-binding agents ceratamine A and B; use of IBX for a remarkable heterocycle dehydrogenation. *Org. Lett.* **2009**, 11 (10), 2133-2136.
12. Nodwell M., Pereira A., Riffell L. J., Zimmerman C., Patrick O. B., Roberge M., Andersen J. R. Synthetic approaches to the microtubule-stabilizing sponge alkaloid ceratamine A and desbromo analogues. *J. Org. Chem.* **2009**, 74 (3), 995-1006.
13. Huigens III W. R., Richards J. J., Parise G., Ballard T. E., Zeng W., Deora R., Melander C. Inhibition of *Pseudomonas aeruginosa* biofilm formation with bromoageliferin analogues. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129 (22), 6966-6967.
14. Rogers A. S., Melander C. Construction and screening of a 2-aminoimidazole library identifies a small molecule capable of inhibiting and dispersing bacterial biofilms across order, class and phylum. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47 (28), 5229-5231.
15. Ballard T. E., Richards J. J., Wolfe L. A., Melander C. Synthesis and antibiofilm activity of a second-generation reverse-amide oroidin library: a structure-activity relationship study. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14 (34), 10745-10761.
16. Bunders A.C., Richards J. J., Melander C. Identification of aryl 2-aminoimidazoles as biofilm inhibitors in Gram-negative bacteria. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20 (12), 3797-3800.
17. Ermolat'ev D. S., Babaev E. V., Van der Eycken E. V. Efficient one-pot, two-step, microwave-assisted procedure for the synthesis of polysubstituted 2-aminoimidazoles. *Org. Lett.* **2006**, 8 (25), 5781-5784.
18. Ermolat'ev D. S., Van der Eycken E. V. A divergent synthesis of substituted 2-aminoimidazoles from 2-aminopyrimidines. *J. Org. Chem.* **2008**, 73 (17), 6691-6697.

19. Ermolat'ev D. S., Svidritsky E. P., Babaev E. V., Van der Eycken E. Microwave-assisted synthesis of substituted 2-amino-1*H*-imidazoles from imidazo[1,2-*a*]pyrimidines. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50 (37), 5218-5220.
20. Ermolat'ev D. S., Alifanov V. L., Rybakov V. B., Babaev E. V., Van der Eycken E. V. A concise microwave-assisted synthesis of 2-aminoimidazole marine sponge alkaloids of the isonaamines series. *Synthesis* **2008**, (13), 2083-2088.
21. Guo P., Wang Z., Li G., Liu Y., Xie Y., Wang Q. First Discovery of Polycarpine, Polycarpaurines A and C, and Their Derivatives as Novel Antiviral and Antiphytopathogenic Fungus Agents. *J. Agric. Food Chem.* **2016**, 64 (10), 4264–4272.
22. Modha S. G., Mehta V. P., Ermolat'ev D., Balzarini J., Van Hecke K., Van Meervelt L., Van der Eycken E. Microwave-assisted synthesis of a novel class of imidazolylthiazolidin-4-ones and evaluation of its biological activities. *Mol. Divers.* **2010**, 14 (4), 767-776.
23. Lipson V. V., Pavlovska T. L., Svetlichnaya N. V., Poryvai A. A., Gorobets N. Yu., Van der Eycken E. V., Konovalova I. S., Shiskina S. V., Borisov A. V., Musatov V. I., Mazepa A. V. Novel (2-amino-4-arylimidazolyl)propanoic acids and pyrrolo[1,2-*c*]imidazoles via the domino reactions of 2-amino-4-arylimidazoles with carbonyl and methylene active compounds. *Beilstein J. Org. Chem.* **2019**, 15, 1032-1045.
24. Andriushchenko A. Yu., Saraev V. E., Shishkina S. V., Shishkin O. V., Musatov V. I., Desenko S. M., Chebanov V. A. Unusual direction of three-component reactions involving 2-amino-4-arylimidazoles and carbonyl compounds leading to Knoevenagel-Michael adducts. *Arkivoc.* **2013**, 3, 61-80.
25. Kolos N.N, Chechina N.V., Zamigailo L.L., Vashchenko E.V. Simple and efficient synthesis of trisubstituted imidazoles. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, 49 (6), 872-881.
26. Riley H. A., Gray A. R. Phenylglyoxal. *Org. Synth.* **1935**, 15, 67-69.
27. Turbiak A. J., Kampf J. W., Showalter H. D. H. A novel synthesis of 3-(substituted)pyrimido[4,5-*c*]pyridazine-5,7(1*H*, 6*H*)-diones. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51 (9), 1326-1328.
28. Cowper R.M., Davidson L.H. Phenacyl bromide. *Org. Synth.* **1939**, 19, 24.

ДОДАТКИ

Додаток А

Рисунок А.1 ЯМР ^1H спектр сполуки **7b**