

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт элементоорганических соединений
им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук

На правах рукописи

Кутасевич Антон Викторович

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ
N-ОКСИДОВ 2-НЕЗАМЕЩЕННЫХ ИМИДАЗОЛОВ С СН-КИСЛОТАМИ И
КАРБОНИЛЬНЫМИ СОЕДИНЕНИЯМИ**

1.4.3. – Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук

Научный руководитель
к.х.н., Митянов В.С.

Москва 2022 год

Оглавление

Введение.....	5
Глава 1. Безметалльные методы С-Н функционализации гетероароматических N-оксидов (литературный обзор).....	8
1.1. Введение.....	8
1.2. Реакции функционализации N-оксидов сопровождающиеся дезоксигенированием.....	9
1.2.1. Галогенирование N-оксидов с дезоксигенированием.....	10
1.2.2. Взаимодействие N-оксидов с O и S нуклеофилами сопровождающееся дезоксигенированием.....	13
1.2.3. Аминирование N-оксидов с дезоксигенированием.....	18
1.2.4. Фосфорилирование N-оксидов сопровождающиеся дезоксигенированием.....	33
1.2.5. Введение углеродных фрагментов сопровождающееся дезоксигенированием.....	34
1.2.6. Функционализация через 1,3-диполярное циклоприсоединение.....	42
1.3. Реакции функционализации N-оксидов, не сопровождающиеся дезоксигенированием.....	50
1.3.1. Окислительное С-С сочетание.....	50
1.3.2. Арилирование по Гомбергу-Бахману.....	51
1.3.3. Алкилирование илидами серы.....	51
1.3.4. С-Н функционализация через С-Н металлирование.....	52
1.3.5. Реакции ароматического электрофильного замещения SE _{Ar}	53
Глава 2. Обсуждение результатов.....	55
2.1. Взаимодействие N-оксидов имидазолов с альдегидами и кислотой Мельдрума.....	55

2.2. Взаимодействие <i>N</i> -оксидов имидазолов с альдегидами и СН-кислотами	62
2.3. Взаимодействие <i>N</i> -оксидов имидазолов с глиоксалями и СН-кислотами	67
2.4. Взаимодействие <i>N</i> -оксидов имидазолов с альдегидами и СН-кислотами ряда ацетонитрила.	73
2.5. Исследование фунгицидной активности продуктов.	78
Глава 3. Экспериментальная часть	81
Экспериментальная часть к разделу 2.1. Реакция <i>N</i> -оксидов имидазолов с альдегидами и кислотой Мельдрума.....	89
Экспериментальная часть для раздела 2.2. Реакция <i>N</i> -оксидов имидазолов с альдегидами и СН-кислотами.....	106
Экспериментальная часть к разделу 2.3. Реакция <i>N</i> -оксидов имидазолов с глиоксалями и СН-кислотами.....	125
Экспериментальная часть к разделу 2.4. Реакция <i>N</i> -оксидов имидазолов с альдегидами и СН-кислотами ряда ацетонитрила.....	139
Экспериментальная часть к главе 2.5. Изучение фунгицидной активности продуктов	144
Выводы	146
Основные публикации по теме диссертации:	147
Список литературы	148

Список сокращений и условных обозначений.

2-F-Py	2-фторпиридин
Ac	ацетил $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$
Alk	алкил
Ar	арил
BAIL-1	трифлат 1-метил-3-(4-сульфобутил)имидазолия
Bn	бензил $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-$
BODIPY	4,4-дифтор-4-бор-3a,4a-диазаиндацен
DABCO	1,4-диазабцикло[2.2.2]октан
DiPEA	диизопропилэтиламин
DMAD	диметиловый эфир ацетилендикарбоновой кислоты
DME	1,1'-диметоксиэтан
DPPA	дифенилфосфорилазид
Et	этил, CH_3CH_2-
EWG	электроноакцепторная группа
Het	гетарил
HRMS	масс-спектрометрия высокого разрешения
in situ	без выделения
i-Pr	изопропил, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$
m-CPBA	мета-хлорпербензойная кислота
Me	метил, CH_3-
n-Bu	н-бутил, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3-$
one pot	без выделения промежуточных продуктов
Ph	фенил, C_6H_5-
pin	пинаколил
p-Tol	пара-толил, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4-$
Py	пиридин
PyBroP	гексафторфосфат бромтрипирролидинофосфония
TBAB	тетрабутиламмонийбромид
TBACl	тетрабутиламмонийхлорид

TBPB	трет-бутилпероксибензоат
t-Bu	трет-бутил $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ -
Tf	трифлил, трифторметилсульфонил, CF_3SO_2 -
TFAA	трифторуксусный ангидрид
TFMT	трифторметилтрифлат
TMS	триметилсилил $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$ -
TMSCN	триметилсилилцианид
Ts	тозил, пара-толуолсульфонил, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$ -
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
ДМСО	диметилсульфоксид
ДМФА	диметилформамид
ДХЭ	1,2-дихлорэтан
п-ТСК	пара-толуолсульфокислота
ИК	инфракрасный
МТБЭ	метил-трет-бутиловый эфир
ТГФ	тетрагидрофуран
ТСХ	тонкослойная хроматография
ЯМР	ядерный магнитный резонанс
Δ	нагревание при температуре кипения

Введение

Актуальность темы. Традиционно актуальной задачей органической химии является разработка новых эффективных методов синтеза как для получения продуктов с известной практической ценностью, так и для создания новых молекул, синтез которых был затруднен отсутствием необходимой методологии. Среди всего многообразия органических реакций особое место занимают методы селективной прямой С-Н функционализации, что особенно актуально в синтезе сложных гетероциклических систем. Так, значительный прогресс достигнут в области прямой С-Н функционализации азинов благодаря использованию их в виде легко доступных *N*-оксидов.

Несмотря на то, что пятичленные азотсодержащие гетероциклы, в частности имидазолы, представляют собой важнейший класс гетероциклических соединений и широко представлены среди природных и синтетических биологически активных соединений, их химия остается сравнительно малоизученной, в отличие от химии *N*-оксидов азинов. Так, например, для *N*-оксидов имидазолов известны только отдельные примеры реакций с диполярофилами и электрофильными реагентами. Это обуславливает актуальность разработки синтетических методов с использованием *N*-оксидов имидазолов.

Цель и задачи работы. Исследование реакции *N*-оксидов имидазолов с СН-кислотами и карбонильными соединениями и создание на её основе новых методов С-Н функционализации имидазольного цикла.

Научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы. Научная новизна состоит в обнаружении новой трёхкомпонентной реакции *N*-оксидов 2-незамещенных имидазолов с СН-кислотами и альдегидами. В работе было показано, что *N*-оксидов имидазолов могут выступать в виде доноров Михаэля, а также изучены возможности и ограничения данной реакции, на ее основе создан эффективный подход к С-Н функционализации имидазольного цикла. Практическая значимость работы состоит в разработке новых синтетических

подходов, применимых для получения широкого ряда новых функциональных производных имидазола.

Методология и методы исследования. Основу применяемой методологии составляет анализ литературных данных, синтез новых производных *N*-оксидов имидазола и определение закономерности протекания реакций *N*-оксидов имидазолов с различными кабонильными соединениями и СН-кислотами, методы выделения и очистки синтезированных соединений, физико-химические методы анализа строения продуктов и их смесей: масс-спектрометрия высокого разрешения, ИК и ЯМР спектроскопия, элементный и рентгеноструктурный анализ, а также ВЭЖХ.

Личный вклад автора состоит в поиске, анализе и обобщении научной литературы по методам С-Н функционализации гетероароматических *N*-оксидов, проведении экспериментов, анализе экспериментальных данных, обработке и обобщении результатов. Также автором осуществлена апробация работы на конференциях и подготовка публикаций по проведённым исследованиям.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Основным результатом проведенной работы является исследование новой трёхкомпонентной реакции *N*-оксидов 2-незамещенных имидазолов с СН-кислотами и альдегидами.
2. На основе взаимодействия *N*-оксидов 2-незамещенных имидазолов с альдегидами и кислотой Мельдрума разработан эффективный метод синтеза 3-(имидазол-2-ил)пропионовых кислот.
3. Разработан подход к синтезу *N*-оксидов 2-фурилзамещенных имидазолов на основе конденсации *N*-оксидов 2-незамещенных имидазолов с арилглиоксалями и циклическими 1,3-дикарбонильными соединениями.
4. Показано, что конденсация *N*-оксидов 2-незамещенных имидазолов с этиловым эфиром циануксусной кислоты, малонодинитрилом и некоторыми другими СН-кислотами, содержащими нитрильную группу, катализируется альдегидами и приводит к образованию 2-(1,3-дигидро-2H-имидазол-2-илиден)ацетонитрилов.

Степень достоверности и апробация работы. Объективность и достоверность полученных результатов подтверждены физико-химическими методами анализа (структура синтезированных соединений), сходимость и воспроизводимость полученных данных подтверждены повторяемостью опытов, использованием точных и надежных методик определения, сопоставлением с литературными данными, а также публикацией автором научных работ в международных научных журналах. Результаты диссертационной работы были представлены на кластере конференций по органической химии «ОРГХИМ-2016» (Санкт-Петербург, 2016), I Всероссийской молодёжной школе-конференции «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 2016), Третьем междисциплинарном симпозиуме по медицинской, органической и биологической химии и фармацевтике (Севастополь, 2017), Всероссийских научных конференциях «Марковниковские чтения» (Красновидово, 2017-2020), Шестой междисциплинарной конференции «Молекулярные и биологические аспекты химии, фармацевтики и фармакологии» (Нижний Новгород, 2020).

Публикации. По результатам проведенных исследований опубликовано 6 статей в международных журналах, индексируемых Scopus и WoS, и 7 тезисов докладов на научных конференциях различного уровня.

Структура и объем работы. Материал диссертации изложен на 161 страницах и состоит из оглавления, списка сокращений, введения, обзора литературы на тему «Безметалльные методы C-H функционализации гетероароматических N-оксидов», обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка литературы, содержит 96 схем, 8 рисунков, 9 таблиц. Библиографический список включает 140 ссылок.

Глава 1. Безметалльные методы С-Н функционализации гетероароматических *N*-оксидов (литературный обзор).

1.1. Введение

Развитие органической химии сопровождается постоянным совершенствованием синтетического инструментария, прогресс идет по пути нахождения все новых комбинаций исходных веществ и вовлечения в реакции новых классов соединений и типов реакционных центров.

Так, с ростом синтетической доступности *N*-оксидов многих классов азотистых гетероциклов получило развитие и систематическое изучение их превращений.

Введение *N*-оксидной группы столь существенным образом меняет профиль реакционной способности гетероцикла, что гетероциклические *N*-оксиды приобретают уникальные возможности для функционализации, которых был лишен исходный гетероцикл. Становится возможным проведение региоселективной С-Н функционализации как с помощью процессов кросс-сочетания, катализируемых переходными металлами, так и реакций нуклеофильного кинетического и теле-замещения *N*-оксидной группы.

Отдельный большой класс составляют реакции [3+2]-диполярного циклоприсоединения в которых *N*-оксиды играют роль 1,3-диполей по отношению к широкому ряду электронодефицитных олефинов, ацетиленов и некоторых других диполярофилов. При этом первоначально образующиеся циклоаддукты зачастую лабильны и склонны к дальнейшим трансформациям, включая мономолекулярное раскрытие цикла, а также взаимодействие с другими реагентами, что приводит в конечном итоге к самым разнообразным продуктам.

Настоящий обзор посвящен рассмотрению последних достижений в области С-Н функционализации *N*-оксидов гетероароматических соединений с помощью методов без участия катализаторов на основе переходных металлов, поскольку в

некаталитических реакциях наилучшим образом раскрывается специфика химического поведения, которую привносит введение *N*-оксидной группы.¹

1.2. Реакции функционализации *N*-оксидов сопровождающиеся дезоксигенированием.

В литературе описано достаточно большое количество реакций, формальным результатом которых является замещение атомов водорода в гетероцикле на нуклеофил, при этом уходящей группой фактически является *N*-оксидный атом кислорода. Данный тип превращений можно обобщенно описать как нуклеофильное кинезамещение (схема 1.1). В зависимости от природы гетероцикла и нуклеофильного агента процесс может проходить как с предварительной активацией *N*-оксидной группы, так и без неё.

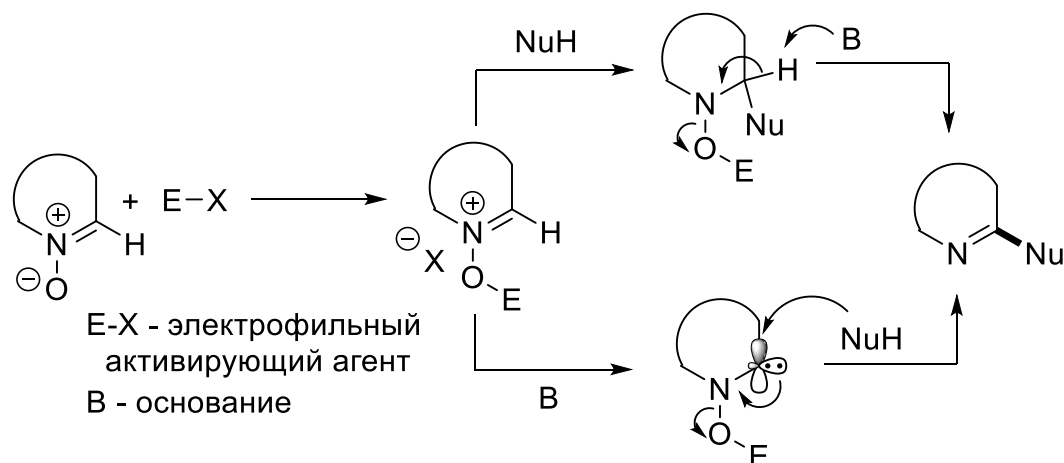


Схема 1.1. Обобщённый механизм нуклеофильного *кине*-замещения в ряду гетероароматических *N*-оксидов.

Во многих случаях вопрос об истинном механизме реакции остается открытым, в особенности, когда речь идёт о процессах диполярного [3+2]-циклоприсоединения, которые могут протекать и по несогласованному пути, через несколько последовательных стадий электрофильного и нуклеофильного взаимодействия. При этом маршрут реакции зависит от многих факторов, в том числе и от условий проведения процесса. Для удобства в основу категоризации материала в данном обзоре положен формальный результат процесса.

¹ Обзор ограничивается анализом литературы за последние 15 лет, с 2006 года включительно.

1.2.1. Галогенирование *N*-оксидов с дезоксигенированием

Галогенирование *N*-оксидов, сопровождающееся дезоксигенированием, основано на предварительной активации *N*-оксидной функции электрофильным агентом, что приводит к возрастанию электрофильности ароматического кольца и делает возможным присоединение даже таких слабых нуклеофилов как галогенид-анионы [1–8].

В случае *N*-оксидов азинов галогенирование, как правило, проходит селективно по положению 2. Так, Фил Баран (Phil Baran) с соавторами разработал метод региоселективного бромирования, применимый к широкому кругу *N*-оксидов конденсированных азинов (хинолинов, изохинолинов, фенантролина, 3H-пирроло[2,3-с]пиридина, фуоро[3,2-*b*]пиридина) [1], основанный на активации *N*-оксидов Ts_2O и использовании бромида тетрабутиламмония (ТВАВ) в качестве источника нуклеофильного бромид-аниона (схема 1.2).

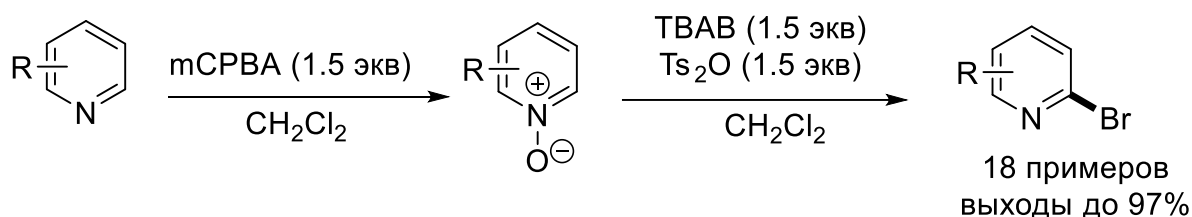


Схема 1.2. Бромирование *N*-оксидов азинов с дезоксигенированием.

Оптимизация условий позволила совместить этот процесс с окислением исходного азина комплексом мочевины с пероксидом водорода в присутствии катализатора $MeReO_3$ в виде one-pot процедуры. Так, окисление 6-метоксихинолина до соответствующего *N*-оксида с последующей обработкой Ts_2O и ТВАВ позволяет в мягких условиях получить 2-бром-6-метоксихинолин с общим выходом 70 % (схема 1.3).

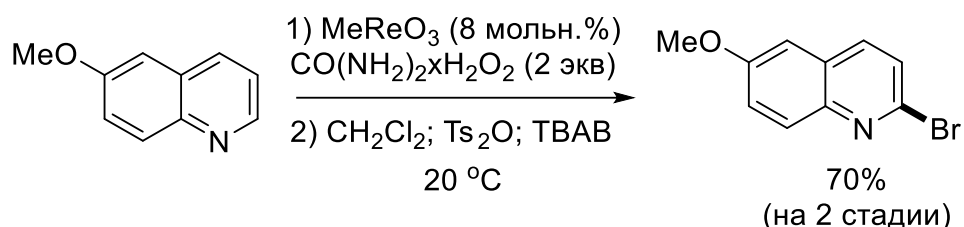


Схема 1.3. One-pot окисление 6-метоксихинолина с последующим бромированием.

Подход, основанный на активации *N*-оксидов азинов Ts_2O , оказался применим для проведения реакций в граммовом масштабе, а также был расширен для получения хлорпроизводных с использованием хлорида тетрабутиламмония (ТВАСl) в качестве источника хлорид-аниона (схема 1.4). Однако в этом случае образуется смесь продуктов замещения по положениям 2 и 4 в соотношении 10:1.

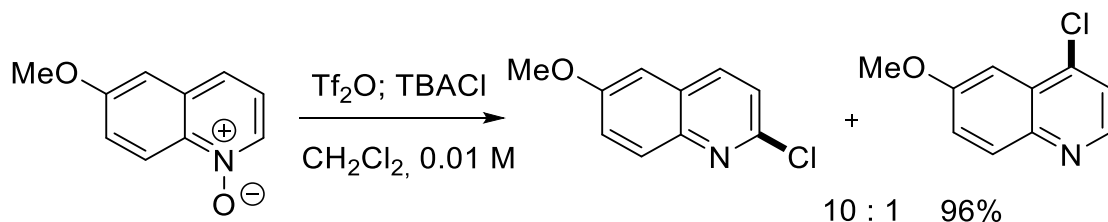


Схема 1.4. Галогенирование *N*-оксида 6-метоксихинолина с использованием ТВАСl.

В случае *N*-оксида самого пиридина получить соответствующие галогенпроизводные в таких условиях не удалось.

Этот же подход в модифицированном виде был использован для синтеза фторпроизводных азинов за счет применения фторида тетрабутиламмония в качестве источника фтора (схема 1.5) [5].

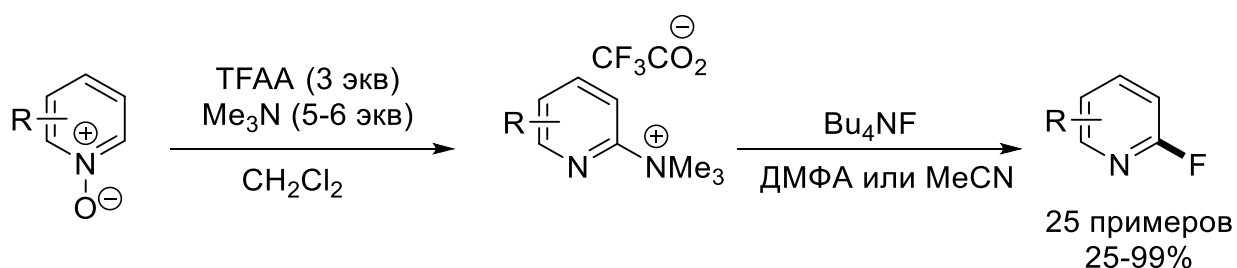


Схема 1.5. Фторирование *N*-оксидов азинов с дезоксигенированием.

Несмотря на то, что во всех этих случаях обычно замещение протекает по положению 2, региоселективность галогенирования может быть иной для более

сложных гетероциклических систем, как например, для *N*-оксида тиено[2,3-*b*]пиридина (схема 1.6) [3].

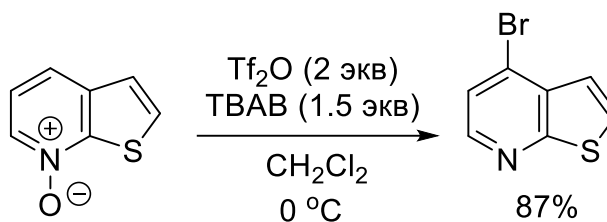


Схема 1.6. Бромирование *N*-оксида тиено[2,3-*b*]пиридина.

При использовании оксалил- и фосфорилгалогенидов, электрофильный активирующий агент является одновременно и источником нуклеофильного галогенид-аниона. [2,4–8]

В случае *N*-оксидов 3,5-дизамещенных пиридинов галоген может вступать как в положение C2, так и в положение C6. Так, при их взаимодействии с оксалилгалогенидами без основания реакция протекает с образованием практически статистической смеси изомеров. Авторами работы [4] было установлено, что добавление триэтиламина позволяет практически во всех случаях получать один из региоизмеров со значительным избытком (схема 1.7).

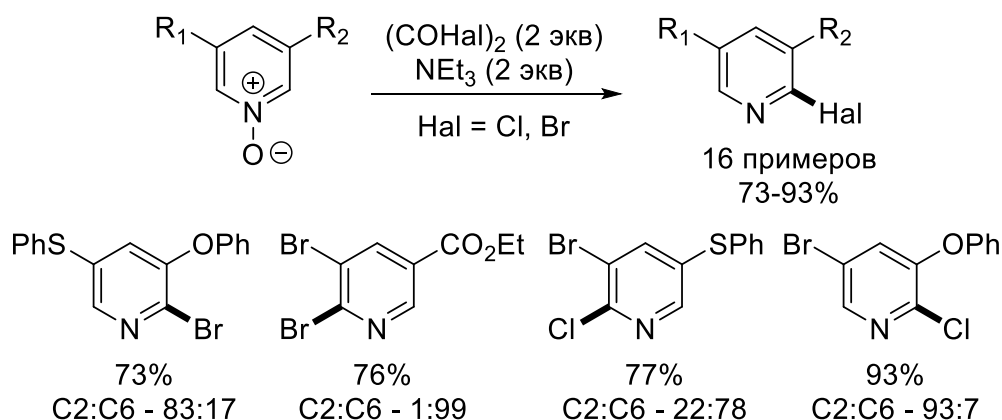


Схема 1.7. Галогенирование *N*-оксидов пиридина под действием оксалилгалогенидов.

В работе [6] представлен метод селективного галогенирования с использованием POCl_3 и POBr_3 , применимый для хинолинов, изохинолинов, хиноксалинов, хинозалинов и фенантролина (схема 1.8).

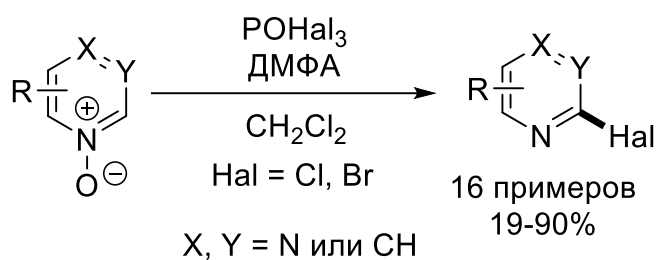


Схема 1.8. Галогенирование *N*-оксидов азинов и диазинов с использованием POCl_3 и POBr_3

C2-Селективное хлорирование хинолинов и изохинолинов может быть проведено с использованием системы $\text{PPh}_3/\text{Cl}_3\text{CCN}$ (схема 1.9) [7].

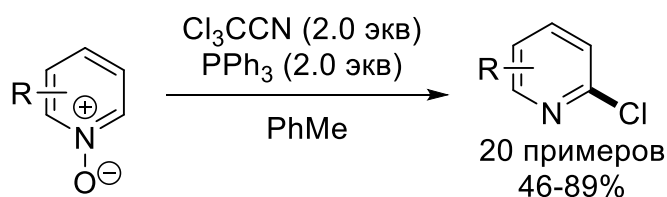


Схема 1.9. Хлорирование хинолинов и изохинолинов с использованием системы $\text{PPh}_3/\text{Cl}_3\text{CCN}$

В случае *N*-оксидов имидазолов и их борфторидных комплексов галогенирование под действием оксалилхлорида или тозилгалогенидов проходит однозначно по положению 2 (схема 1.10) [2,8].

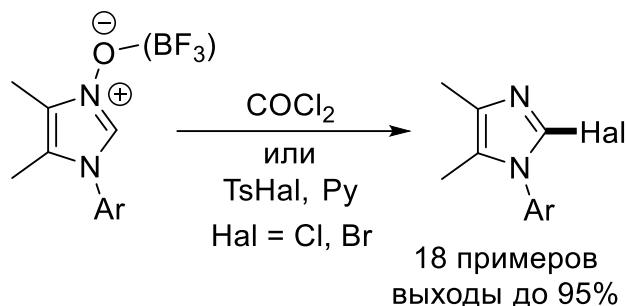


Схема 1.10. Галогенирование *N*-оксидов имидазолов под действием TsCl или оксалилхлорида.

1.2.2. Взаимодействие *N*-оксидов с O и S нуклеофилами сопровождающееся дезоксигенированием.

В литературе описано введение трифторметоксигруппы в хинолины и фенантридины, метод основан на использовании трифторметилтрифлата (TFMT)

одновременно выступающего как в качестве электрофильного активирующего агента, так и донора OCF_3 группы (схема 1.11) [9].

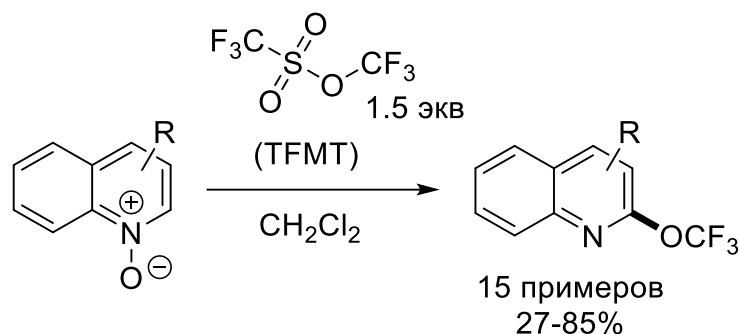


Схема 1.11. Трифторметоксилирование *N*-оксидов хинолинов и фенантридинов с использованием TFMT.

$\text{C}2$ -сульфонилирование азинового ядра возможно при взаимодействии *N*-оксидов азинов с сульфинатами натрия и персульфатом калия, который выступает в качестве радикального активатора реакции. Схожим образом реакция протекает и при использовании в качестве радикального активатора смеси йода и третбутилпероксида (схема 1.12) [10,11].

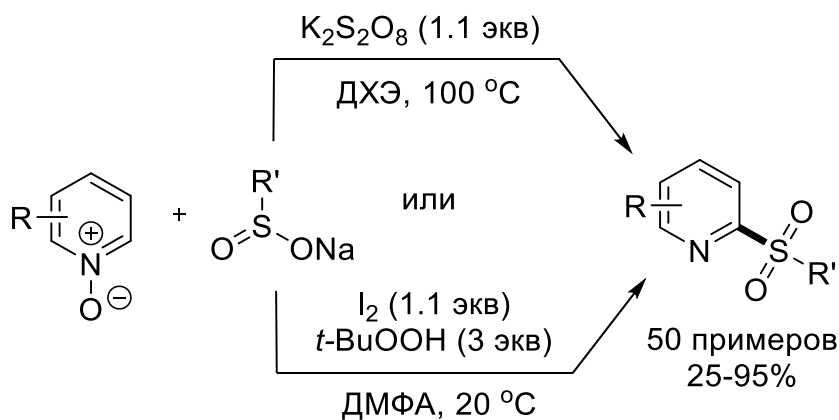


Схема 1.12. Радикальное сульфонилирование *N*-оксидов азинов с дезоксигенированием.

Введение сульфонильной группы возможно и при действии на *N*-оксиды азинов сульфонилхлоридов в присутствии металлического цинка, источником сульфидат-аниона при этом по всей видимости является сульфидат цинка (схема 1.13). [12]

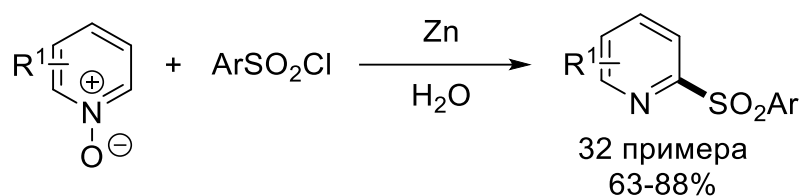


Схема 1.13. Сульфонилирование *N*-оксидов азинов с использованием сульфонилхлоридов в присутствии цинка.

Также описан метод, основанный на использовании диалкилфосфоната в качестве активирующего агента для введения сульфонильной группы (схема 1.14) [13].

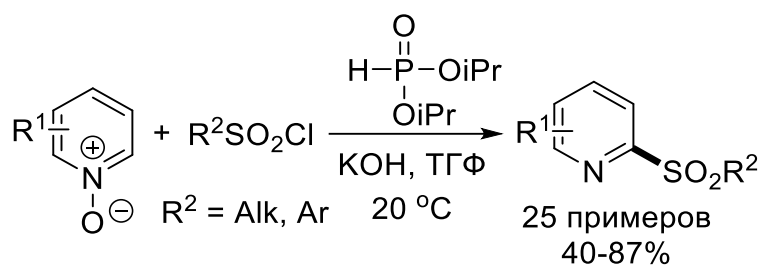


Схема 1.14. Сульфонилирование *N*-оксидов азинов с дезоксигенированием.

Авторами был предложен механизм этого превращения (схема 1.15). Первоначально взаимодействие диизопропилфосфита и сульфонилхлорида приводит к образованию диизопропилхлорфосфата и сульфонил-аниона. Диизопропилхлорфосфат фосфорилирует *N*-оксидный атом кислорода, а сульфонил-анион нуклеофильно атакует положение С2 хинолинового кольца, при этом происходит элиминирование диизопропилфосфата и образование продукта сульфонилирования.

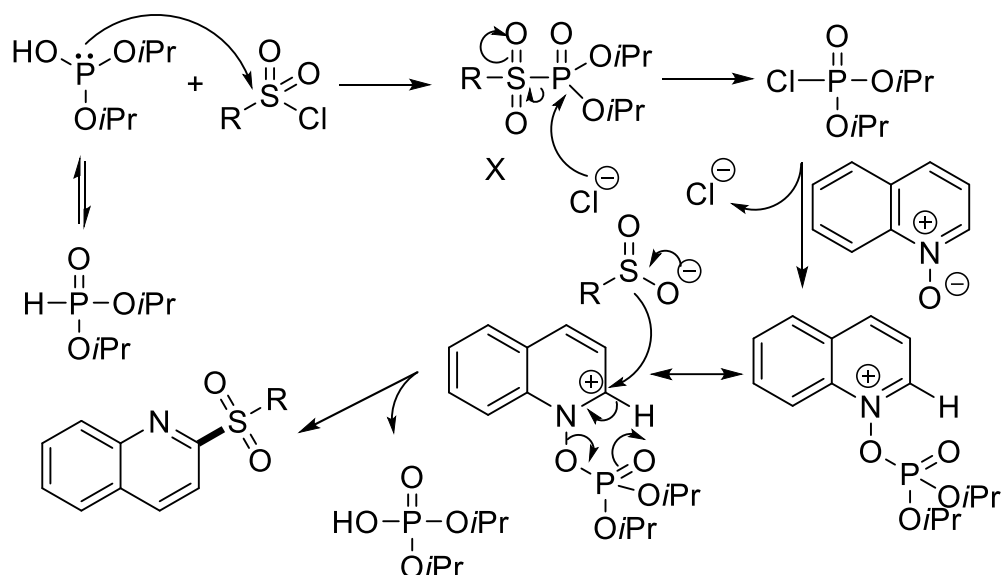


Схема 1.15. Вероятный механизм сульфонирования *N*-оксида хинолина.

Использование этих методов позволяет получать сульфонированные производные хинолинов, изохинолинов и пиридина.

Введение SCF_3 заместителя в положение 2 *N*-оксидов азинов и их анелированных производных основано на использовании AgSCF_3 в присутствии 2,4-динитробензолсульфонилхлорида (схема 1.16).

Данная реакция применима для субстратов с заместителями различной природы. Производные пиридина, хинолина, пиримидина и бензохинолина могут быть превращены в соответствующие C2-замещенные продукты с выходами от умеренных до высоких [14].

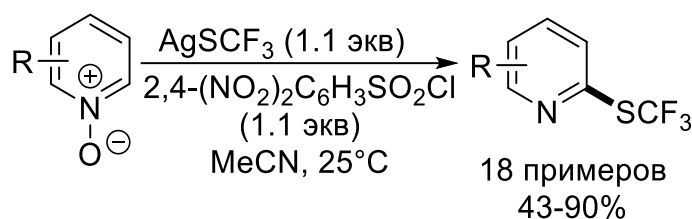


Схема 1.16. Трифторметилтиолирование *N*-оксидов азинов с дезоксигенированием.

Трифторметилтиогруппа может быть легко окислена до трифторметансульфонильной, получаемые таким образом трифлильные производные способны к дальнейшей трансформации с помощью каталитических реакций кросс-сочетания.

Интересным примером функционализации электронодефицитных *N*-оксидов пиридинов является реакция, основанная на использовании в качестве *O*-нуклеофилов циклических простых эфиров в присутствии ароилхлоридов. (схема 1.17). [15]

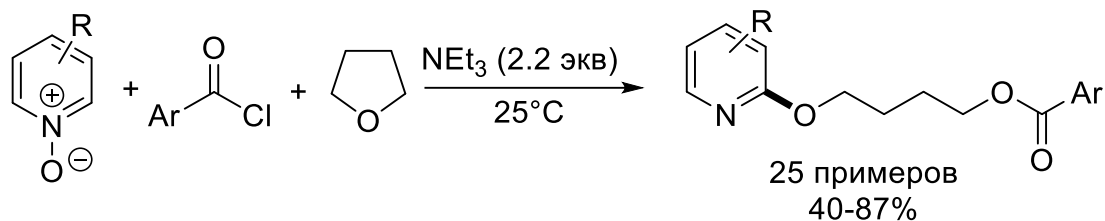


Схема 1.17. С-Н функционализация *N*-оксидов азинов с использованием циклических простых эфиров.

Механизм этого превращения представлен на схеме 1.18. *O*-Ацилирование *N*-оксида пиридина в присутствии триэтиламина приводит к промежуточному соединению **I**. Последующее депротонирование пиридиновой соли **I** триэтиламином дает карбен **II**, который реагирует с ТГФ с последующим отщеплением бензоат-аниона, что приводит к оксоний-катиону **III**. Наконец, раскрытие тетрагидрофуранового кольца бензоат-анионом приводит к продукту реакции.

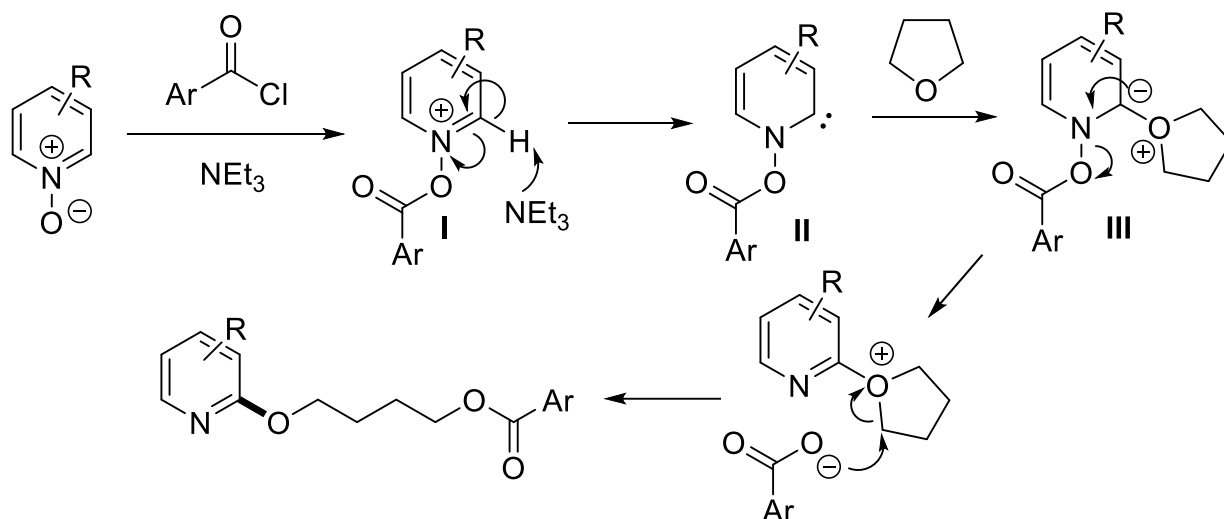


Схема 1.18. Механизм трехкомпонентной реакции *N*-оксидов азинов с ароилхлоридами и циклическими эфирами.

Авторами было показано, что для протекания реакции необходимо наличие электроноакцепторной группы в пиридиновом кольце. Так, в случае

незамещенного *N*-оксида пиридина присоединение тетрагидрофурана не происходит.

Возможность получения сложных структур в одну стадию из простых и доступных исходных соединений, несмотря на достаточно скромные выходы, делает эту реакцию потенциально ценным синтетическим инструментом.

В подобных условиях процесс можно проводить и с циклическими сульфидами [16], в этом случае конечным продуктом является 2-замещенный азин с атомом хлора вместо ароматического остатка на конце боковой цепи (схема 1.19), что дает дополнительные возможности для дальнейшей функционализации боковой цепи с использованием нуклеофильного замещения.

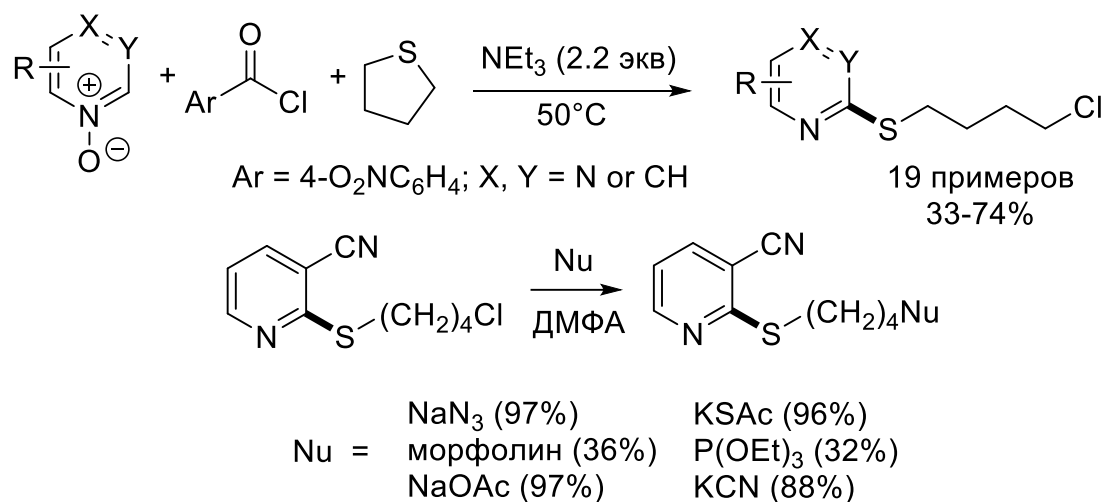


Схема 1.19. Функционализация *N*-оксидов азинов с использованием циклических сульфидов и дальнейшие превращения продуктов.

Эта реакция применима для *N*-оксидов широкого ряда гетероциклов (пиридинов, хинолинов, пиразинов и пиримидинов). Следует отметить, что в этом превращении тиоэфиры являются значительно более реакционноспособными, чем простые эфиры, реакция с тиоэфирами может быть проведена в среде таких растворителей как диэтиловый или диизопропиловый эфир.

1.2.3. Аминирование *N*-оксидов с дезоксигенированием

Методы, основанные на использовании электрофильного активирующего агента, нашли свое применение и для получения аминопроизводных. Так, для введения аминогруппы в азиновое ядро можно использовать *трет*-бутиламин, в

качестве активирующего агента при этом применяют Ts_2O или Tf_2O . Трет-бутильная группа в дальнейшем может быть легко удалена при обработке трифторуксусной кислотой (схема 1.20) [17–19].

Несмотря на то, что данный способ позволяет получать производные аминопиридинов, аминохинолинов и аминоизохинолинов с достаточно высокими выходами, использование больших избытков как активирующего агента (2-4 экв.), так и трет- BuNH_2 (4-9 экв.), неизбежно приводит к образованию значительного количества продукта их взаимодействия.

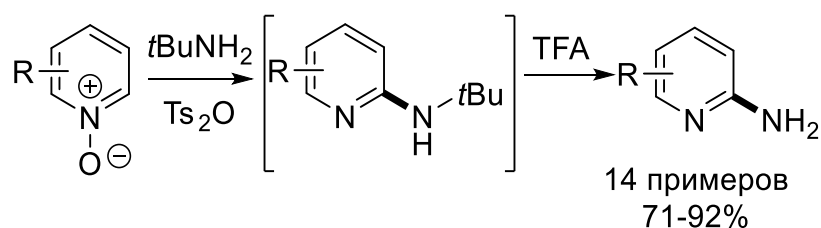


Схема 1.20. Аминирование *N*-оксидов азинов трет-бутиламином.

Для нивелирования этих недостатков в работе [20] в качестве источника нуклеофильного азота используется сахарин. Этот подход обеспечивает хороший выход продуктов и высокую региоселективность в случае *N*-оксидов пиридина с неэквивалентными положениями 2 и 6 (аналогично реакции галогенирования под действием оксалилгалогенидов (схема 1.7) нуклеофил вступает в более электронодефицитное положение кольца). Кроме того, в этом случае реакция не осложняется необратимым взаимодействием активирующего агента и нуклеофила.

Гидролиз в водных минеральных кислотах первоначально образующихся производных сахарина гладко приводит к соответствующим 2-аминопиридинам (схема 1.21).

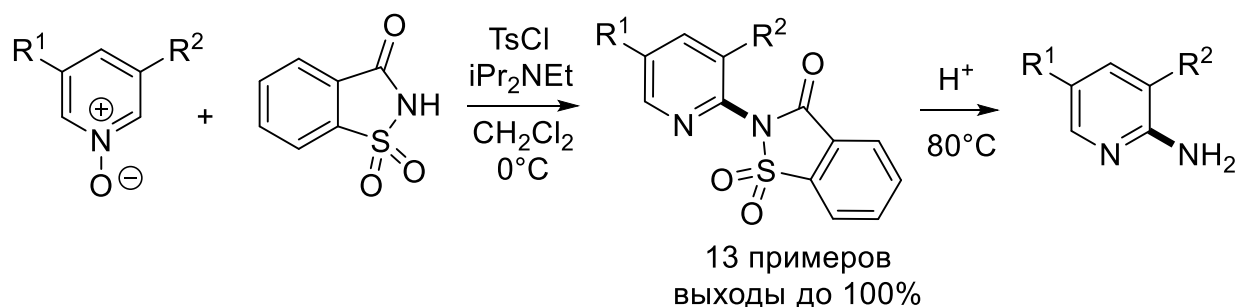


Схема 1.21. Аминирование *N*-оксидов азинов с использованием сахарина.

Авторами также было показано, что на региоселективность процесса влияет природа электрофильного активатора. Так, наиболее высокие значения C2/C6-региоселективности достигаются при использовании алкилзамещенных бензолсульфонилхлоридов, таких как 4-трет-бутилфенилсульфонилхлорид или тозилхлорид.

Любопытным примером внутримолекулярного аминирования является реакция *N*-оксидов 2-незамещенных имидазолов с уксусным ангидридом, которая приводит к образованию трициклических продуктов в мягких условиях (схема 1.22) [21]. Следует отметить, что полученные производные являются энантиомерно чистыми, так как исходные *N*-оксиды в свою очередь были получены на основе *L*-пролинамина.

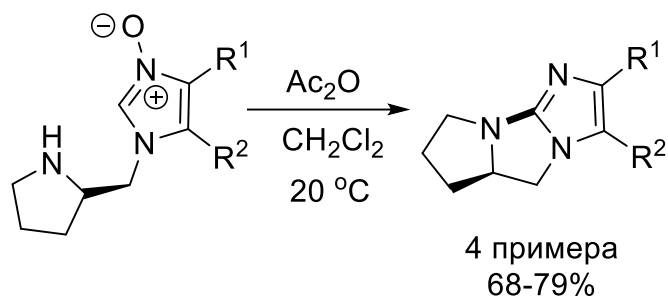


Схема 1.22. Синтез (S)-5а,6,7,8-тетрагидро-5Н-имидазо[1,2-а]пирроло[1,2-с]имидазолов.

В работе [22] для синтеза имидазолилзамещенных азинов было предложено использовать сульфурилидиимидазол, совмещающий функции электрофильного активатора и источника нуклеофила (схема 1.23).

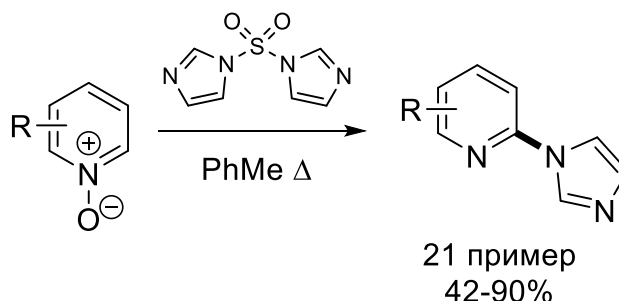


Схема 1.23. Синтез имидазолилзамещенных азинов.

Хотя для простейших субстратов проявляется определенная C2/C4-региоселективность, *N*-оксиды пиридина с неэквивалентными положениями 2 и 6

образуют смесь соответствующих региоизомеров в сравнимых количествах. *N*-Оксиды хинолина, изохинолина и пиримидина также могут быть превращены в соответствующие 2-имидазолзамещенные производные в аналогичных условиях. При наличии метильной группы в α -положении азинового кольца реакция частично протекает по боковой цепи (схема 1.24).

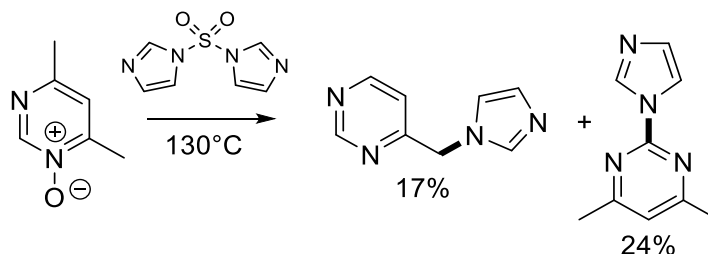


Схема 1.24. Функционализация боковой цепи сульфурилдиимидазолом

Также показано, что *N*-тозилированные диазолы и триазолы могут использоваться аналогично сульфурилдиимидазолу в качестве реагентов для введения диазольного или триазольного циклов в положение C2 азинов (схема 1.25) [23,24]. Этот подход позволяет вводить фрагменты 1,2,4- и 1,2,3-триазолов, имидазола и пиразола. Схожими, хотя и менее реакционноспособными реагентами подобного типа являются *N*-арилтрифлилимиды, которые могут быть получены и использованы *in situ*. [25]

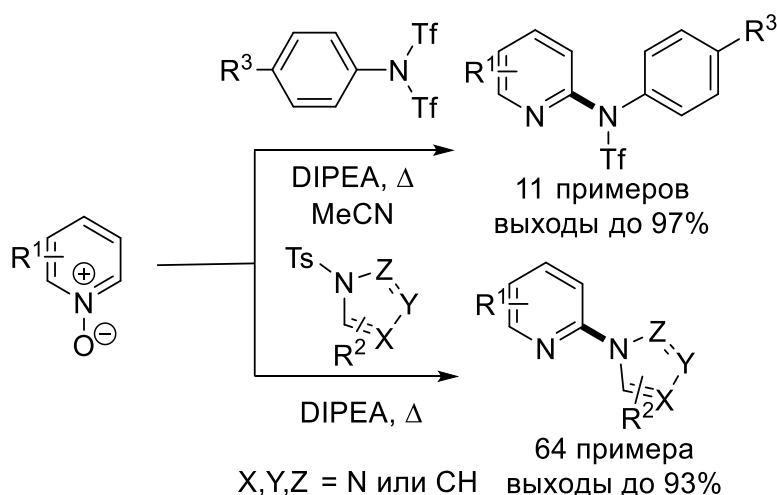


Схема 1.25. Функционализация *N*-оксидов азинов с использованием *N*-тозилированных азолов а также *N*-арилтрифлилимидов.

Оригинальный метод синтеза *N*-(2-пиридил)пиперазинов разработан группой Юровской [26]. Этот метод основан на первоначальном получении солей

из *N*-оксидов пиридина с DABCO в присутствии ангидрида трифторуксусной кислоты и последующем раскрытии пиперазинового кольца под действием внешнего нуклеофила. В качестве нуклеофилов были использованы различные тиолы и амины, а также цианид-анион. Кроме того, при определенных условиях оказалось возможным получить продукты с двумя пиперазиновыми фрагментами, в этом случае как нуклеофил действует второй эквивалент DABCO. Мягкие условия реакции и применимость к широкому ряду *N*-оксидов пиридинов позволяет получать соединения высокой молекулярной сложности всего в одну стадию.

Эффективность этого подхода продемонстрирована на примере модификации объектов, имеющих практическую ценность, таких как фунгицид хиноксифен, а также для синтеза MC2050, ингибитора PARP-1 (схема 1.26).

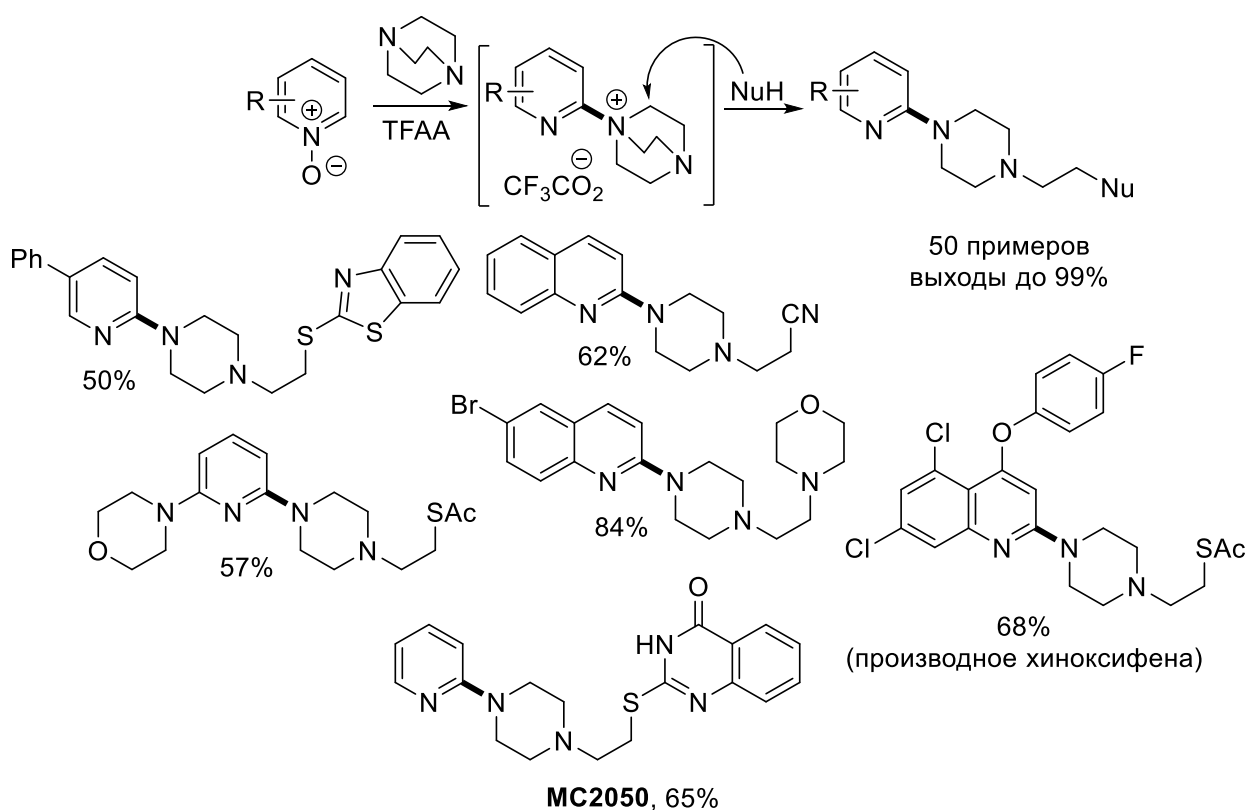


Схема 1.26. Синтез *N*-(2-пиридил)пиперазинов из *N*-оксидов азинов и DABCO.

Использование ангидрида трифторметансульфокислоты позволяет вовлекать в реакцию с *N*-оксидами азинов тиазолы, *N*-замещенные имидазолы а также

пиридин, с образованием соответствующих азолиевых или пиридиниевых солей (схема 1.33) [27].

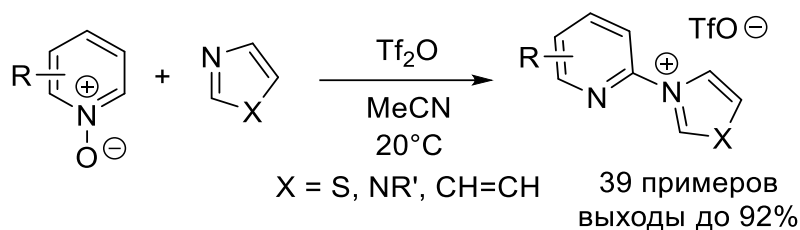


Схема 1.33. Получение азолиевых и пиридиниевых солей с использованием Tf_2O .

Введение аминогруппы в азиновое ядро возможно и при использовании в качестве активирующего агента диизопропилфосфоната (схема 1.27) [28,29]. Этот метод используется также для сульфонилирования (схема 1.15, стр. 16).

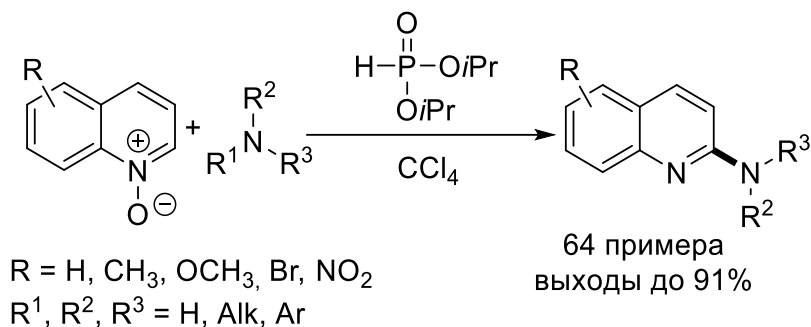


Схема 1.27. Аминирование *N*-оксидов хинолинов с использованием диизопропилфосфоната.

Богатые возможности по С-Н функционализации *N*-оксидов предоставляет использование в качестве активирующего агента гексафторфосфата бромтрипирролидинофосфония (PyBrOP) [30–33]. Этот подход позволяет вводить очень широкий ряд нуклеофилов: спирты, фенолы, тиолы, амины, амиды, гидроксилламины, NH-гетероциклы и некоторые СН-кислоты, например, 1,3-дикарбонильные соединения со сравнительно высокими выходами и в довольно мягких условиях. На схеме 1.28 показаны некоторые наиболее характерные примеры применения PyBrOP . Кроме *N*-оксидов пиридина реакция может быть применена и к *N*-оксидам хинолина, изохинолина, диазинов.

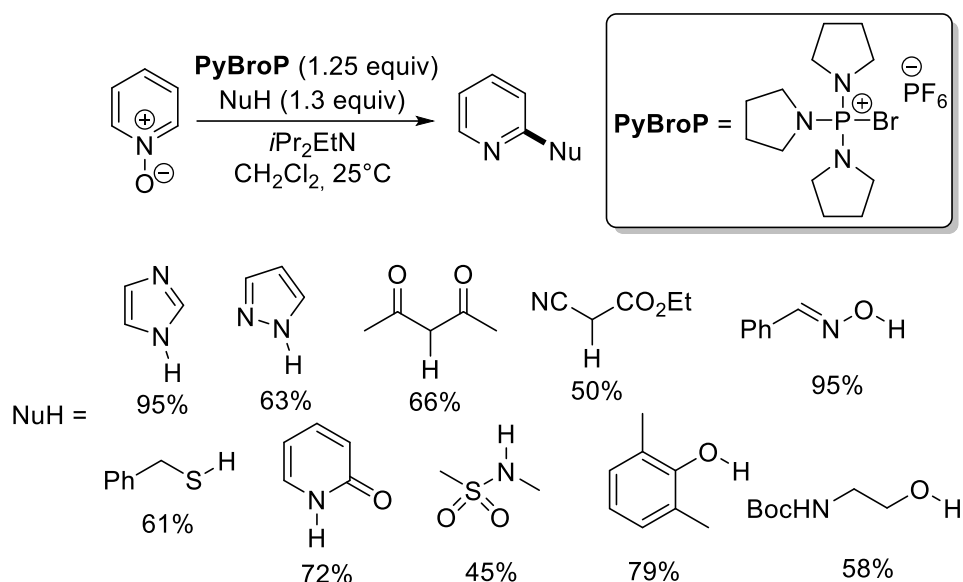


Схема 1.28. Функционализация *N*-оксидов пиридина с использованием PyBroP.

Отдельно стоит отметить прямое сульфоксимирование производного хинидина [32] рацемическим *S*-метил-*S*-фенилсульфоксимином через соответствующий *N*-оксид (рисунок 1.1)

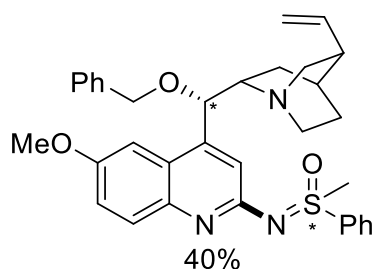


Рисунок 1.1. Сульфоксимированное производное хинидина, полученное с использованием PyBroP

В работе [34] авторами был предложен метод получения 1,8-нафтиридонов, основанный на аминировании *N*-оксидов пиридина с использованием PyBroP и последующей циклизацией (схема 1.29).

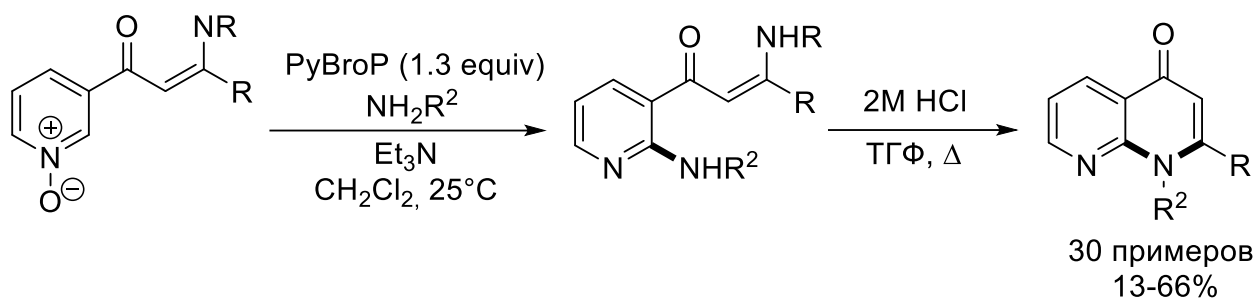


Схема 1.29. Получение 1,8-нифтиридонов аминированием *N*-оксидов пиридина с использованием PyBroP.

Ещё один способ синтеза 2-ариламинохинолинов основан на реакции *N*-оксидов хинолинов с солями арилдиазония в среде ацетонитрила. Ацетонитрил в этой трехкомпонентной реакции является не только растворителем, но и служит источником атома азота – он образует две связи C–N, с хинолином и арильным фрагментом (схема 1.30) [35]. На первой стадии в результате термического разложения тетрафторбората арилдиазония образуется очень активное промежуточное соединение – нитрилий-катион, способный к [3+2]-циклоприсоединению. В случае 2-замещенных *N*-оксидов хинолинов в качестве основных продуктов образуются 3-гидроксихинолины. Метод применим к широкому кругу субстратов, включая пиридины, хинолины и изохинолины, как с электронодонорными, так и с электроноакцепторными заместителями.

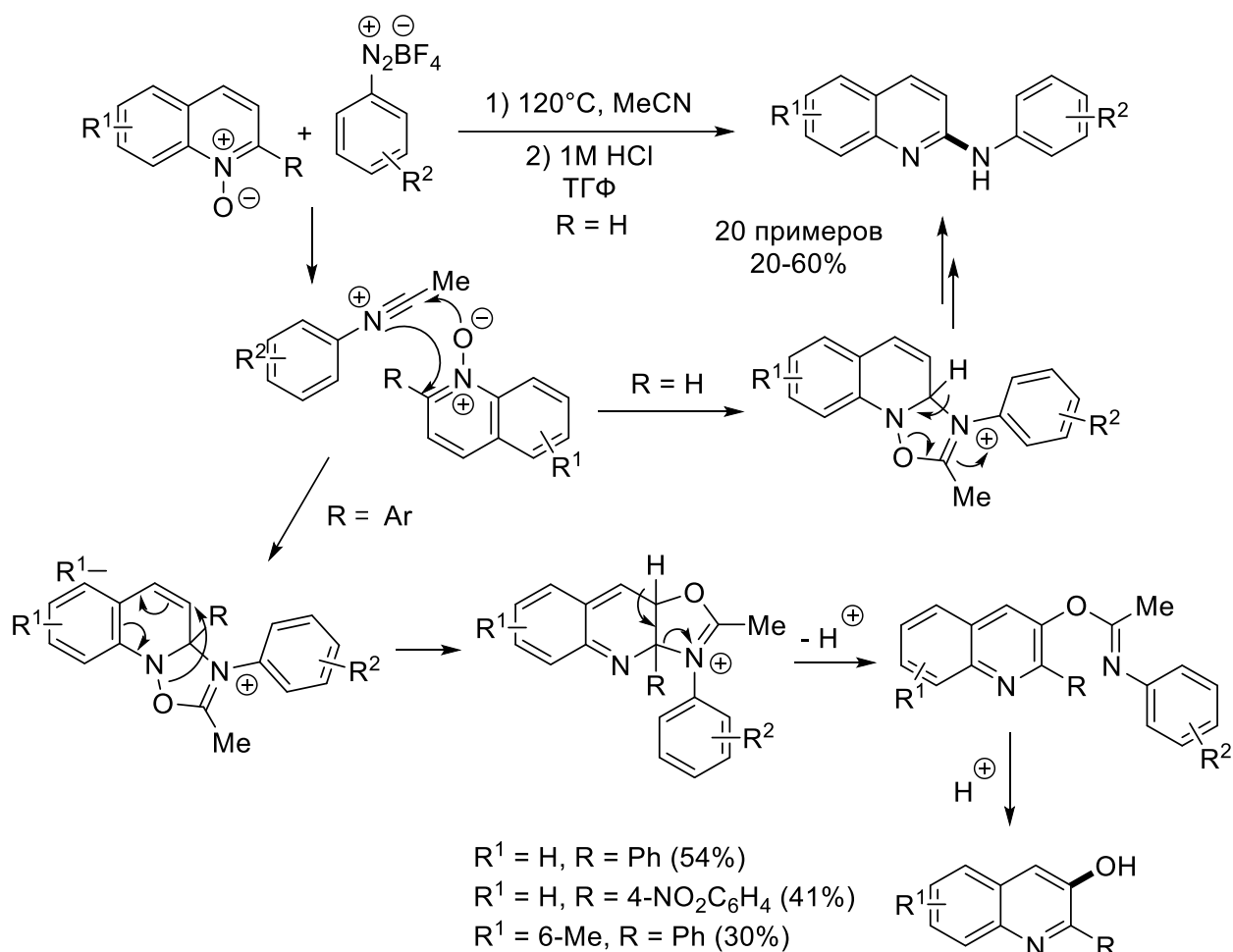


Схема 1.30. Трехкомпонентная реакция *N*-оксидов хинолинов с солями арилдиазония и ацетонитрилом.

Введение азотсодержащего заместителя может быть основано не только на предварительной активации *N*-оксидной функции, но и на использовании высоко реакционноспособных реагентов. Так, вторичные амиды после обработки ангидридом трифторметансульфоновой кислоты в присутствии 2-фторпиридина в очень мягких условиях взаимодействуют с *N*-оксидами пиридинов, хинолинов и изохинолинов (схема 1.31) [36].

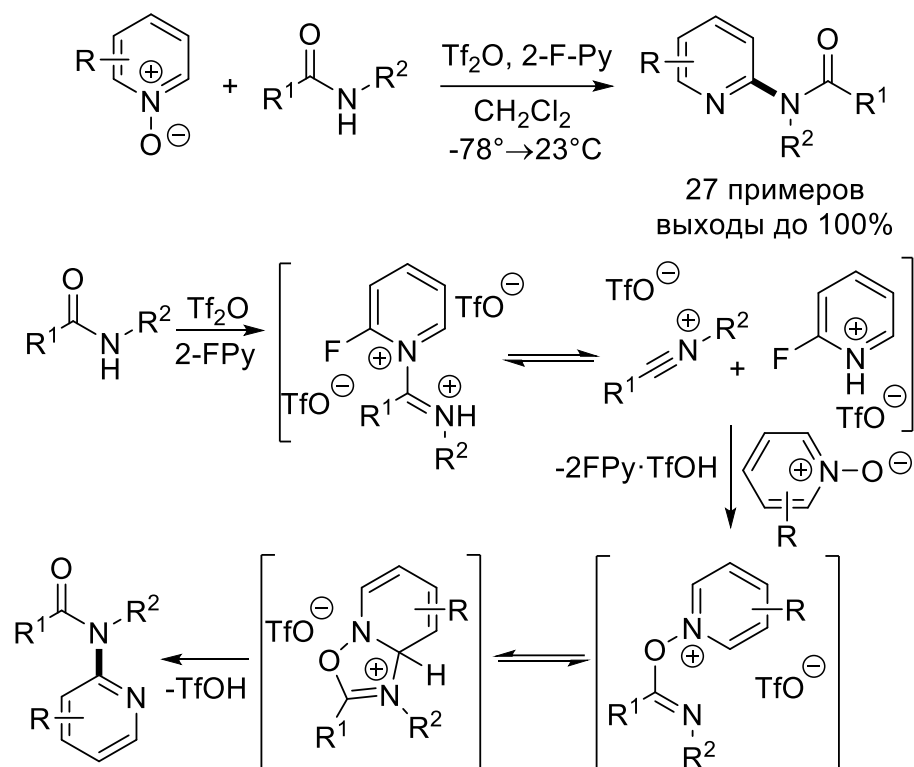


Схема 1.31. Функционализация *N*-оксидов азина амидами и предполагаемый механизм этого превращения.

Метод позволяет эффективно активировать различные субстраты, включая *N*-алкил и *N*-ариламида. Такой подход применим и для получения энантиомерно чистых соединений даже в случаях, когда используемый хиральный амид может претерпевать рацемизацию через енольную форму в присутствии сильной кислоты (схема 1.32).

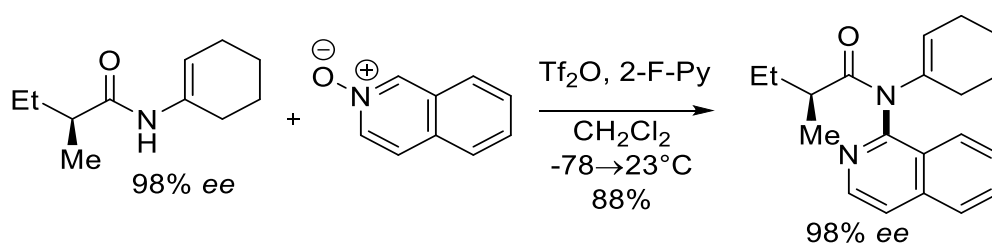


Схема 1.32. Синтез (*S*)-*N*-(циклогекс-1-ен-1-ил)-*N*-(изохинолин-1-ил)-2-метилбутаноида из *N*-оксида изохинолина.

Реакция гетероароматических *N*-оксидов с изоцианатами, которые как правило получают *in situ* из ацилазидов в результате перегруппировки Курциуса протекает через [3+2]-дипольное циклоприсоединение. Первоначально образовавшийся циклоаддукт элиминирует CO_2 , в результате чего образуются

аминопроизводные [37–40]. Разработанные на сегодняшний день синтетические протоколы позволяют вводить алкил- и ариламиногруппы в широкий спектр *N*-оксидов азинов и диазинов (схема 1.33).

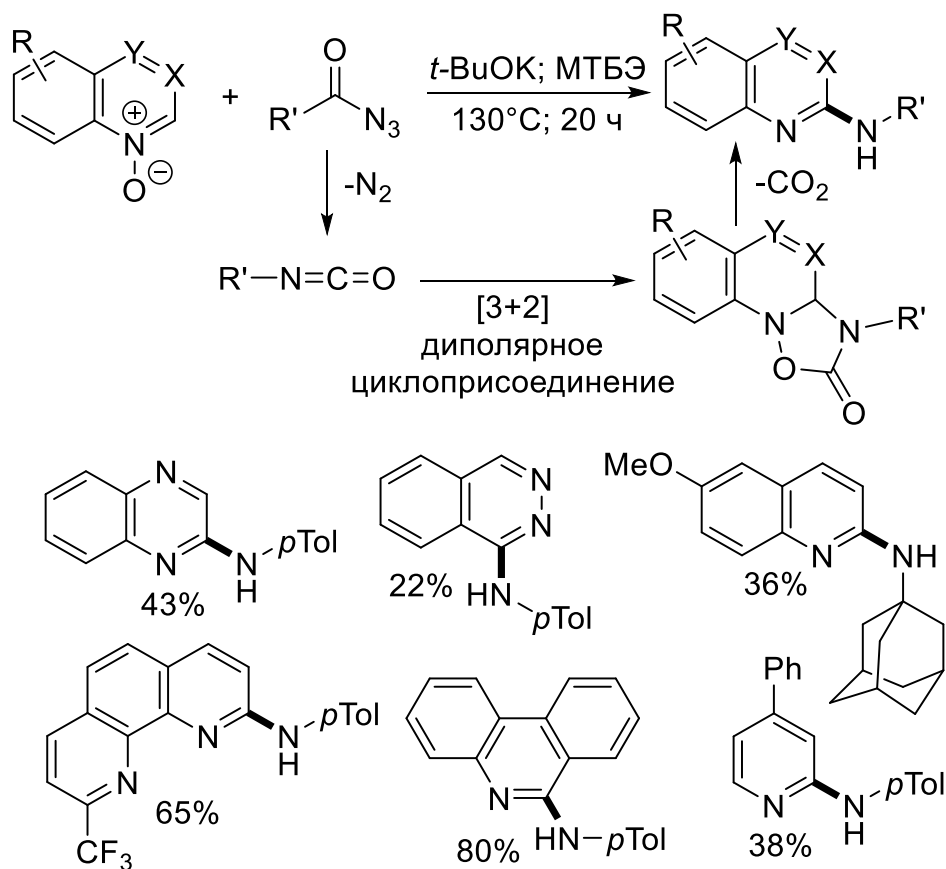


Схема 1.33. Взаимодействие *N*-оксидов азинов с ацилазидами.

Подобная реакция *N*-оксидов имидазолов с изоцианатами позволила разработать удобный подход к синтезу аналогов аза-BODIPY (схема 1.34) [41].

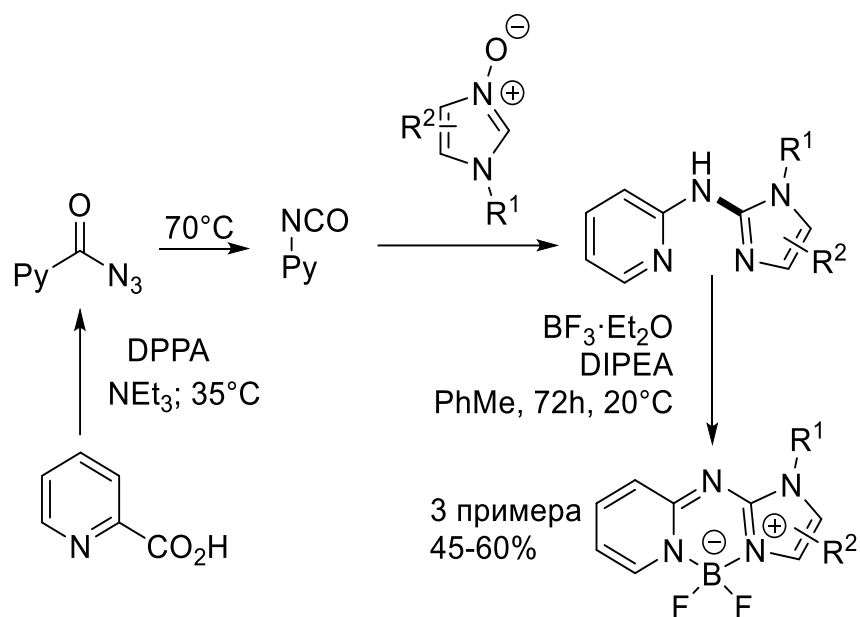


Схема 1.34. Синтез аналогов аза-BODIPY.

Высоко реакционноспособные арилизоцианаты также могут быть получены из первичных амидов действием оксалилхлорида (схема 1.35). [42]

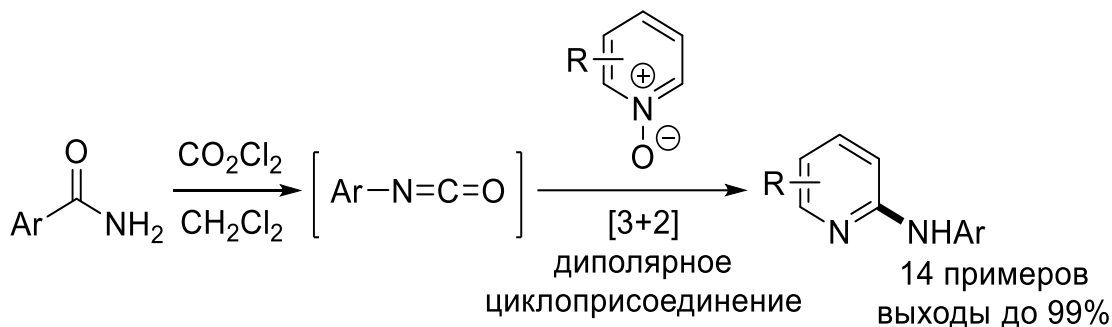


Схема 1.35. Араминирование *N*-оксидов азинов с использованием арилизоцианатов, получаемых *in situ*.

Интересным примером введения алкил- и ариламиногруппы в хинолиновое ядро может случить реакция *N*-оксидов хинолинов с карбодиимидами (схема 1.36) [43].

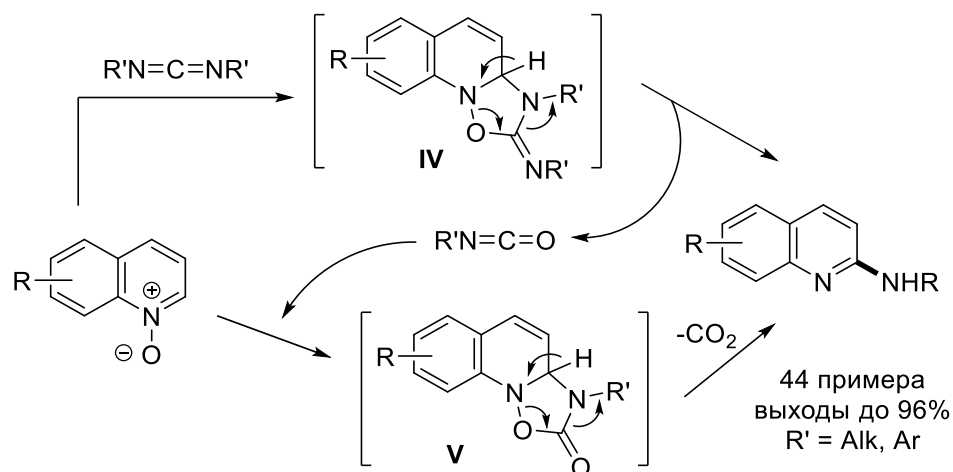
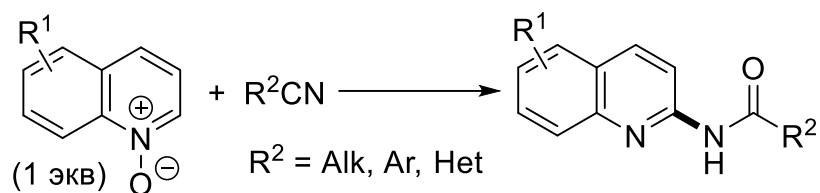


Схема 1.36. Реакция *N*-оксидов азинов с карбодиимидами и предполагаемый механизм реакции.

По всей видимости первоначально происходит [3+2]-диполярное циклоприсоединение карбодиимида к *N*-оксиду хинолина с образованием промежуточного 1,2-дигидрохинолина **IV**, последующая ароматизация приводит к аминированному по положению 2 хинолину и отщеплению молекулы изоцианата. Образовавшийся изоцианат взаимодействует с другой молекулой *N*-оксида через циклоаддукт **V** с выбросом CO₂ и образованием 2-аминохинолина.

Известно несколько подходов к амидированию *N*-оксидов хинолина с использованием нитрилов (схема 1.37) [44–46]. Один из них основан на активации нитрилов TsOH или кислой ионной жидкостью – трифлатом 1-метил-3-(4-сульфобутил)имидазолия (BAIL-1), при этом образуются активные катионы нитрилия [45,46]. Поэтому механизм реакции, по-видимому, аналогичен показанному на схеме 1.21 (стр. 19), где катионы нитрилия образуются при дегидратации амидов.



R^2CN (7 экв)
 $TsOH \cdot H_2O$ (1.2 экв)
 $150^\circ C$, 12 ч

28 примеров
 75-94%

R^2CN (8 экв)
 BAIL-1 (1.1 экв)
 $120-150^\circ C$, 8 ч

41 пример
 74-93%

Схема 1.37. Амидирование *N*-оксидов хинолина с использованием нитрилов.

Другой способ амидирования нитрилами основан на радикальной активации *N*-оксидов хинолина. В этом случае в качестве радикального активатора и источника кислорода использовали метилкарбазат в присутствии дитетрафторбората 1-фтор-4-хлорметил-1,4-дiazониабцикло[2.2.2]октана (Selectfluor). Первоначально Selectfluor окисляет метилкарбазат с образованием углеродоцентрированного сложноэфирного радикала и высвобождением молекулярного азота. Затем сложноэфирный радикал взаимодействует с *N*-оксидом хинолина и дает промежуточный катион-радикал **VI**, который окисляется до катиона **VII**. Нуклеофильная атака нитрила по положению C2 катиона **VII** приводит к образованию интермедиата **VIII**, который подвергается дегидроароматизации с образованием интермедиата **IX** и затем гидролизуется до конечного продукта (схема 1.38).

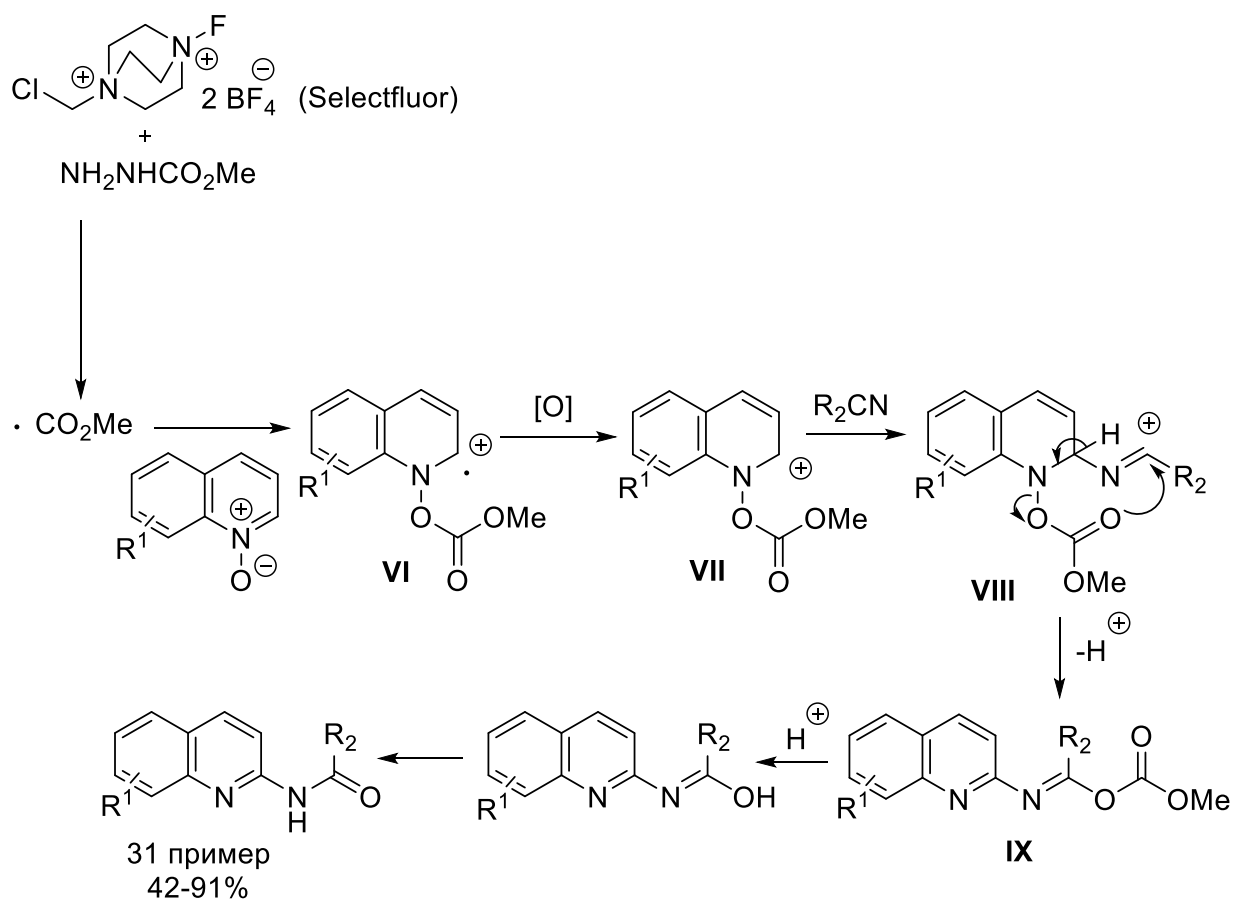


Схема 1.38. Амидирование *N*-оксидов хинолина с использованием Selectfluor и предполагаемый механизм этого превращения.

Эти методы позволяют получать широкий ряд 2-ацетиламинохинолинов, но для протекания реакции необходимы жесткие условия и большой избыток нитрилов.

Было обнаружено, что амидирование *N*-оксидов хинолина можно проводить с использованием сульфонамидов в присутствии $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ и PPh_3 через 1,3-диполярное [3+3]-циклоприсоединение (схема 1.39) [47].

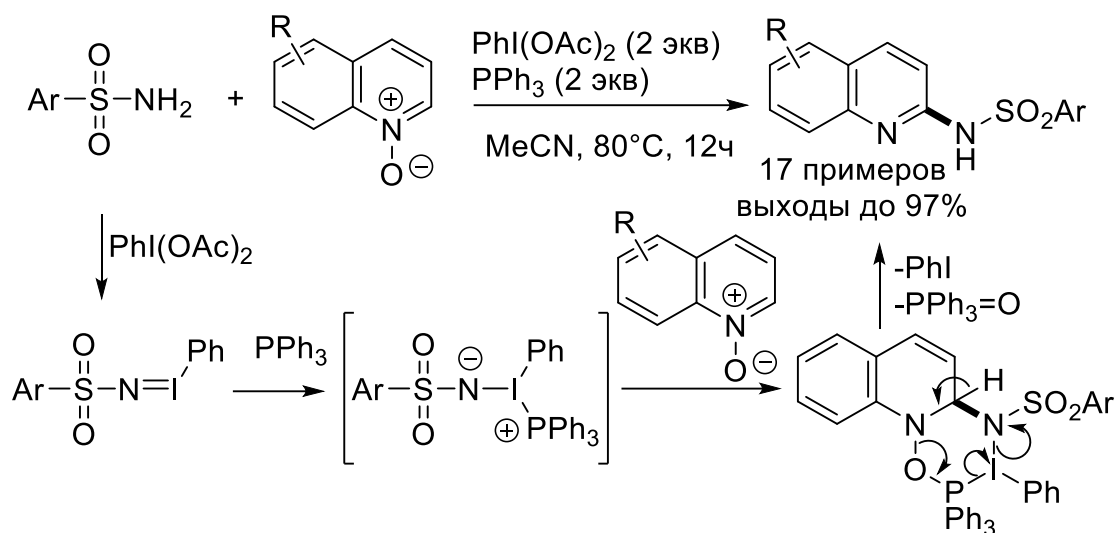


Схема 1.39. Сульфоамидирование *N*-оксидов хинолина арилсульфонамидами и предполагаемый механизм этого превращения.

В дополнение к способам аминирования/амидирования, описанным выше, следует отметить метод синтеза тетраолопиридинов [48]. При взаимодействии *N*-оксидов пиридина с тозилхлоридом и азидом натрия в толуоле происходит кинезамещение с образованием 2-азидопиридинов, которые преимущественно существуют в форме тетраолопиридинов (схема 1.40).

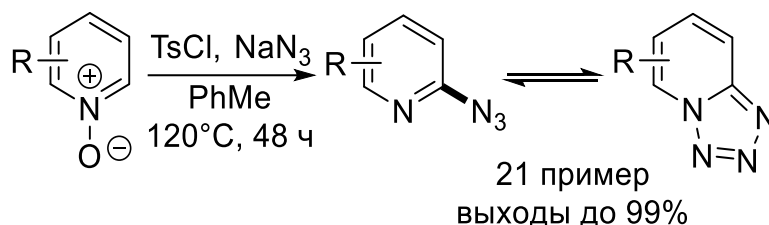


Схема 1.40. Превращение *N*-оксидов пиридинов в тетраолопиридины.

1.2.4. Фосфорилирование *N*-оксидов сопровождающиеся дезоксигенированием.

Из-за высокой оксигенофильности фосфора его производные часто используют для активации и дезоксигенирования *N*-оксидов. Также существуют примеры использования диалкилфосфонатов для непосредственного введения фосфонатной группы [49,50] в результате нуклеофильного кинезамещения (схема 1.41).

Хотя реакция применима к *N*-оксидам хинолина, изохинолина и пиридина с заместителями различной электронной природы, наличие электроноакцепторных заместителей в положении 4 снижает ее выход.

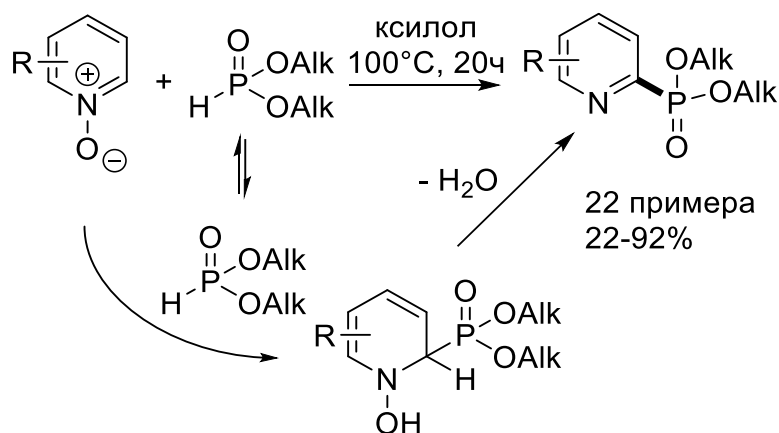


Схема 1.41. Фосфорилирование *N*-оксидов азинов диалкилфосфонатами.

1.2.5. Введение углеродных фрагментов сопровождающееся дезоксигенированием.

Введение углеродного фрагмента в *N*-оксид с использованием такого активирующего агента как RuBrOP частично было описано ранее (схема 1.28). В дополнение к этому (схема 1.15), методология, основанная на использовании диалкилфосфонатов также позволяет вводить в положение 2 метиленактивные соединения: малонитрил, этилцианоацетат, этилацетоацетат, кислоту Мельдрума и т.д. (схема 1.42) [36].

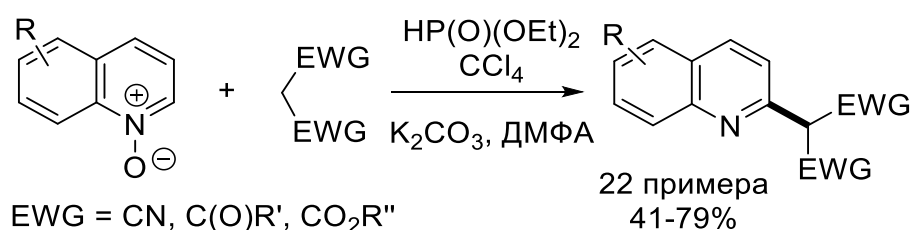


Схема 1.42. Алкилирование *N*-оксидов хинолина метиленактивными соединениями в присутствии HP(O)(OEt)_2 .

Введение цианогруппы [51,52] может быть эффективно осуществлено триметилсилилцианидом (TMSCN), который является как активирующим агентом, так и источником нуклеофила (схема 1.43). Процесс проводят без растворителя при нагревании или в условиях микроволнового облучения. Эта реакция отличается

высокой C2-селективностью и применима к *N*-оксидам пиридинов, хинолинов, изохинолинов, акридина.

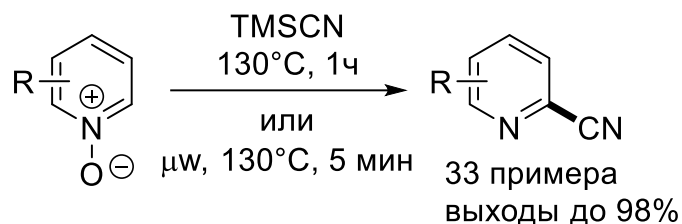


Схема 1.43. Введение цианогруппы в *N*-оксиды азинов.

Образование связи C-C возможно в результате взаимодействия *N*-оксидов азинов с различными бензилтриметилсиланами в присутствии фторида тетрабутиламмония (ТБАФ). При этом реакция с триметилсилилацетиленом приводит к бис-гетарилацетиленам (схема 1.44) [53]. Это превращение применимо к *N*-оксидам хинолинов, изохинолинов и пиридинов.

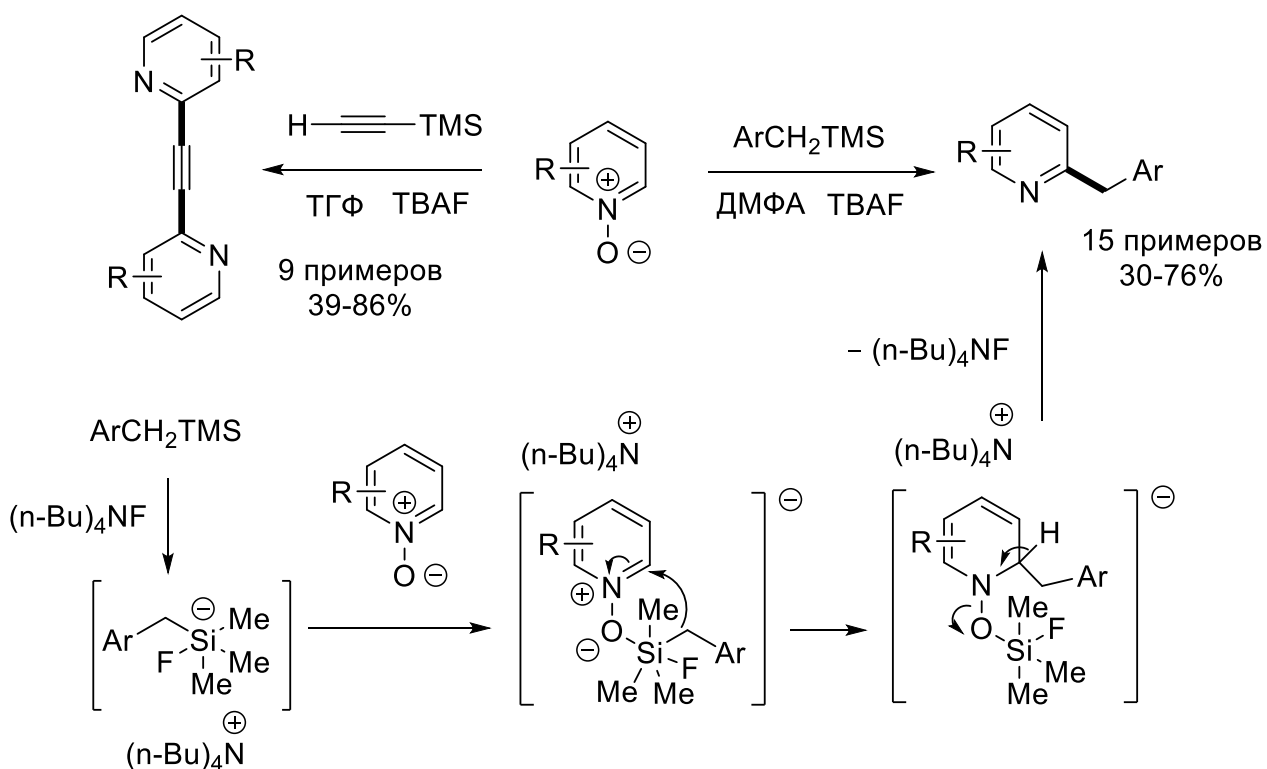


Схема 1.44. Взаимодействие *N*-оксидов азинов с бензилтриметилсиланами с триметилсилилацетиленом и предполагаемый механизм реакции.

Для введения в *N*-оксиды хинолинов фрагмента фенилацетилена может быть использован метод, основанный на применении органического супероснования Р4-*t*-Bu (схема 1.45) [54].

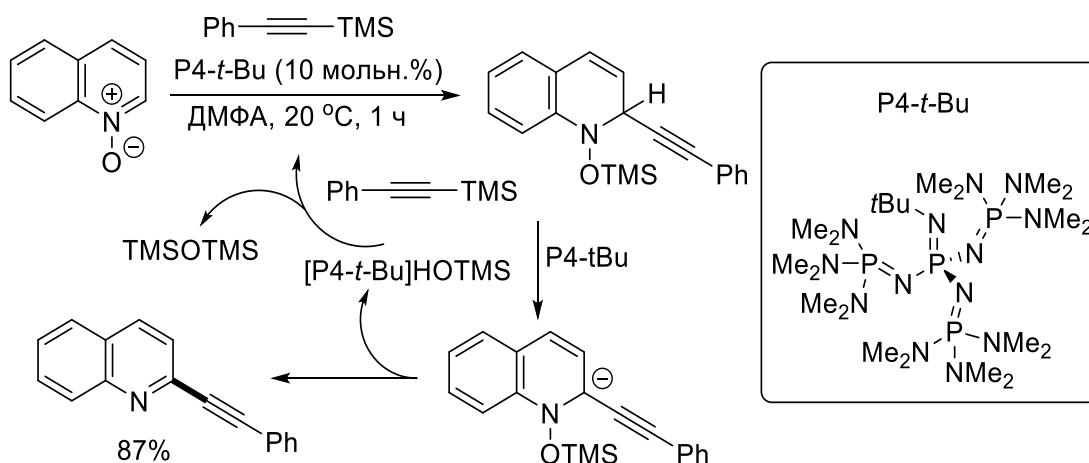


Схема 1.45. Введение фрагмента фенилацетилена в *N*-оксиды хинолина с использованием $P4-t-Bu$.

Введение перфторалкильных и перфторарильных заместителей в азиновое ядро возможно при действии перфторалкил- и перфторарилтриметилсиланов на *N*-оксиды азинов в присутствии *трет*-бутилата калия (схема 1.46) [55].

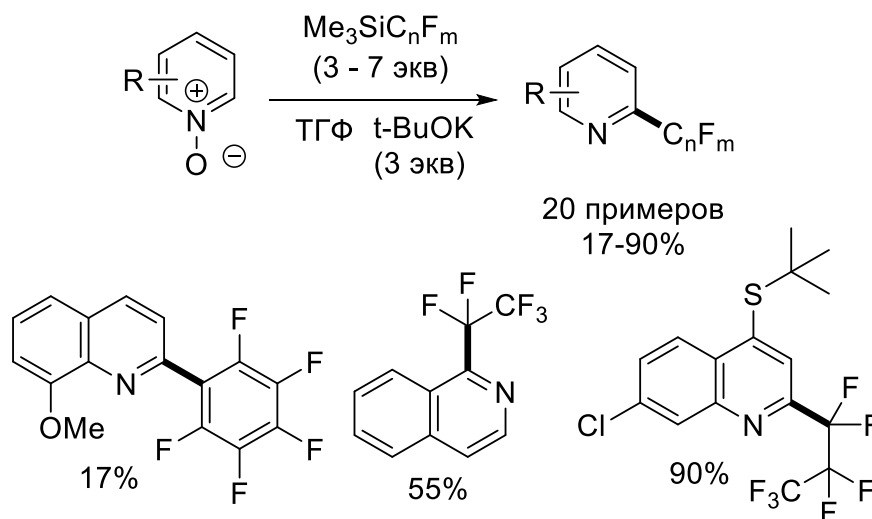


Схема 1.46. Введение перфторированных заместителей в азиновое ядро.

Также трифторметилирование возможно и при использовании такого десилилирующего агента как CsF , однако при этом необходимо применение не самих *N*-оксидов, а их комплексов с трифторметилдифторбораном (BF_2CF_3) (схема 1.47) [56].

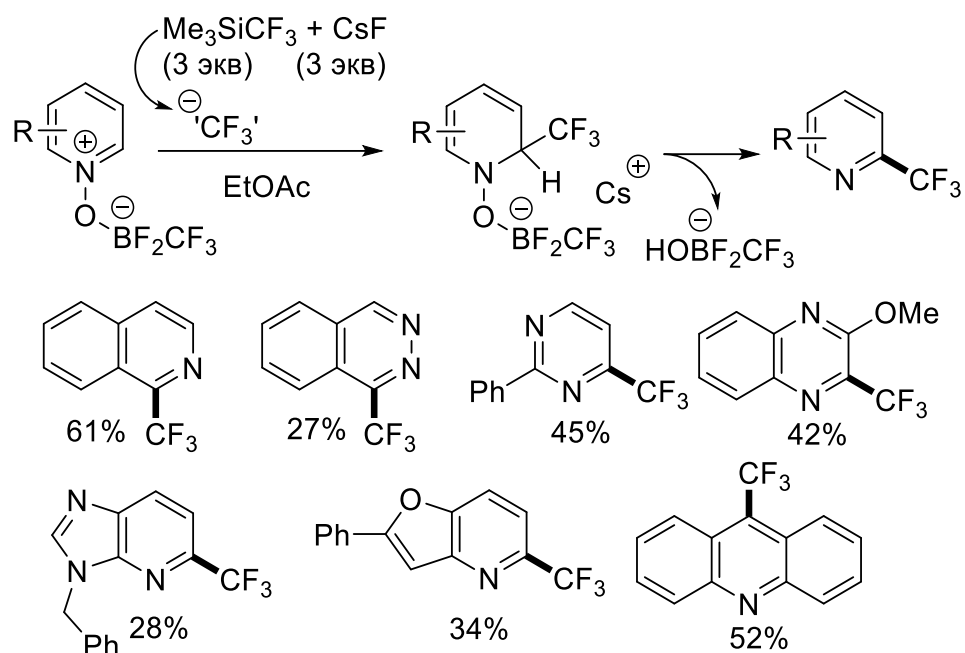


Схема 1.47. Трифторметилирование комплексов *N*-оксидов.

Сочетание высокой электрофильности и стабильности этих комплексов делает их удобными субстратами. Часто образование комплекса и дальнейшая функционализация могут быть осуществлены *one-pot*, как показано на схеме 1.48 для синтеза 2-трифторметил-6-хлор хинолина.

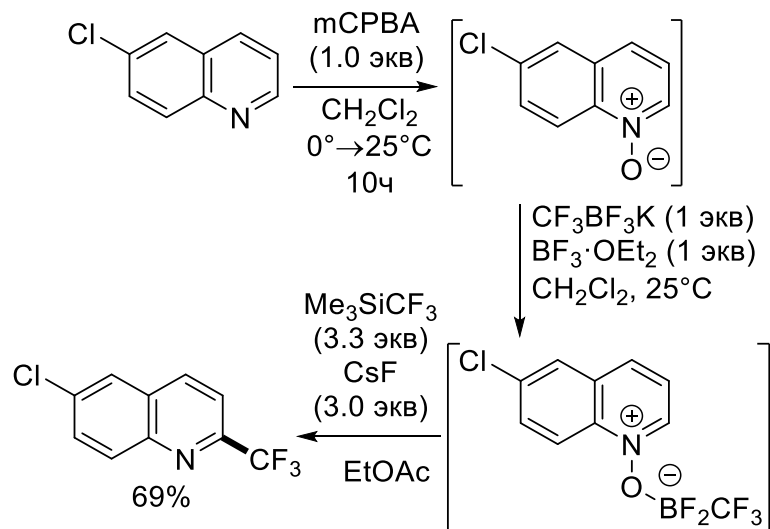


Схема 1.48. Трифторметилирование 6-хлорхинолина.

Разработан метод C-H функционализации *N*-оксидов хинолина, основанный на взаимодействии с бороновыми кислотами без катализаторов (схема 1.49) [57]. Этот способ характеризуется высокой C2-селективностью и является хорошей альтернативой палладий-катализируемому кросс-сочетанию по Сузуки.

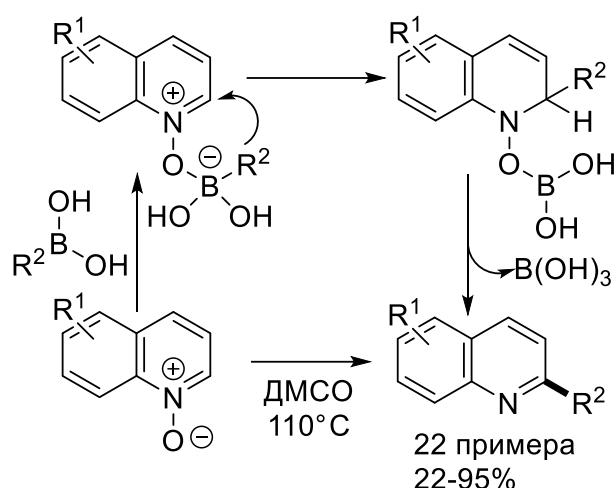


Схема 1.49. Взаимодействие *N*-оксидов хинолина с бороновыми кислотами.

Кроме *N*-оксидов хинолина реакция применима также для *N*-оксидов хиноксалина и фенантридина, в то же время *N*-оксиды изохинолина, пиридина и хиназолина не дают соответствующих продуктов.

Для C-H функционализации *N*-оксидов могут быть использованы как металлоорганические реагенты, так и прямое металлизирование. В литературе описана димеризация гетероциклических *N*-оксидов в присутствии сильных оснований. Основание депротонирует *N*-оксид, после чего он действует как нуклеофил, происходит кинетическое замещение и образуются 2,2'-бисгетероциклические моно-*N*-оксиды (схема 1.50) [58,59].

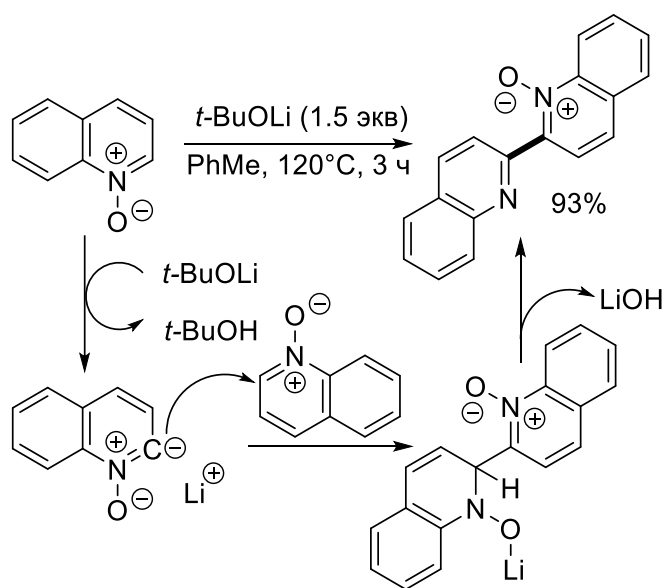


Схема 1.50. Димеризация *N*-оксидов хинолинов под действием сильных оснований.

N-оксиды 2-незамещенных тиазолов также способны к димеризации под действием сильного основания (схема 1.51).

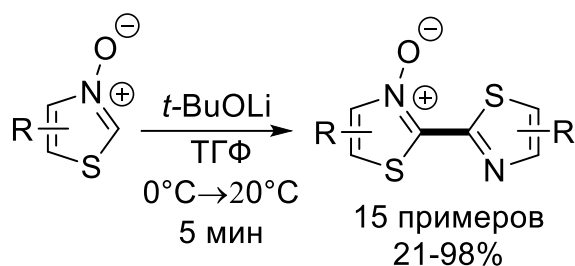


Схема 1.51. Димеризация *N*-оксидов тиазолов под действием сильного основания.

Эта реакция была использована для синтеза полимеров на основе бис-*N*-оксидов тиазолов (схема 1.52). [59]

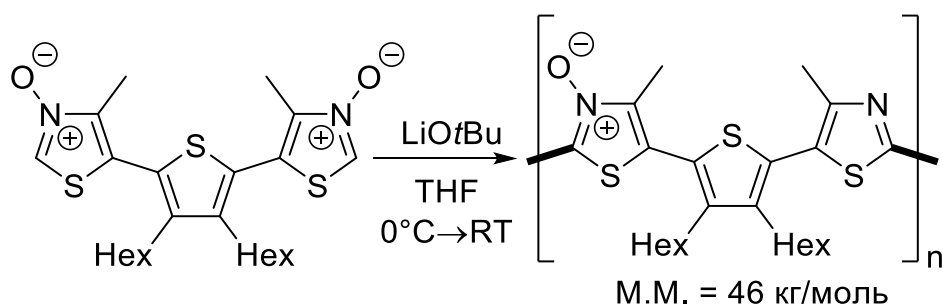


Схема 1.52. Полимеризация бис-*N*-оксидов тиазолов под действием сильного основания.

С помощью такого подхода возможно получение несимметричных продуктов С-С сочетания с другими гетероциклами в случае сильного различия их СН-кислотности, как, например, для *N*-оксидов азинов и 1,3-азолов (схема 1.53). [60] Этот метод тоже может служить альтернативой палладий-катализируемым реакциям кросс-сочетания.

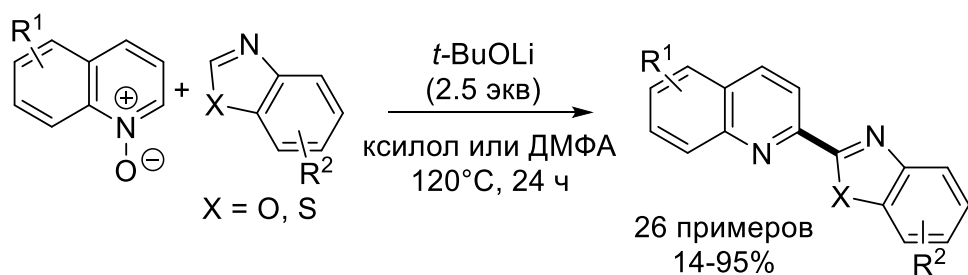


Схема 1.53. Сочетание *N*-оксидов азинов и 1,3-азолов под действием трет-бутилата лития.

В качестве *C*-нуклеофилов могут быть использованы органолитиевые соединения [61–67] и реактивы Гриньяра [68–72].

В работах Чарушина и Чупахина [64,73,74] описано множество примеров присоединения самых разнообразных органолитиевых производных к широкому ряду *N*-оксидов азинов и диазинов (схема 1.54)

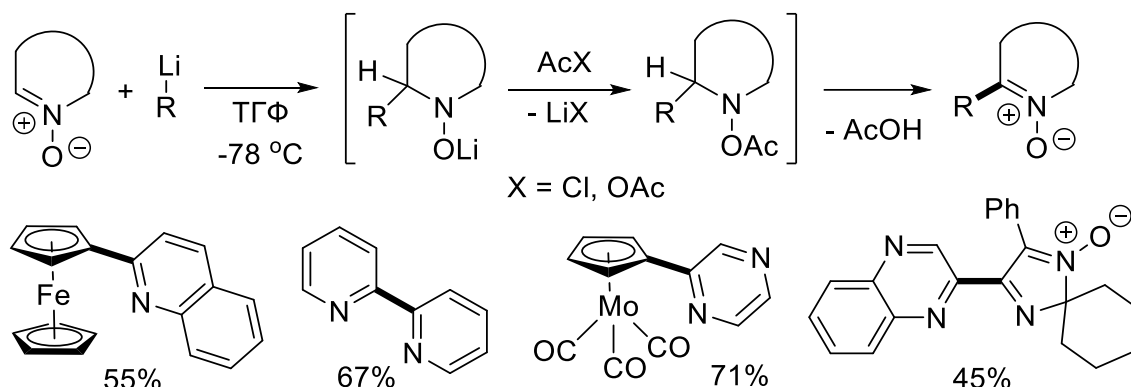


Схема 1.54. Присоединение органолитиевых соединений к *N*-оксидам азинов и диазинов.

По всей видимости, после первоначального присоединения органолитиевого производного по положению *C*2 в результате действия ацилирующего агента происходит реароматизация, сопровождающаяся отщеплением уксусной кислоты и образованием целевого продукта. Данный метод применим для введения в гетероциклическое кольцо фрагментов ферроцена, цимантрена, калликсарена и других.

Присоединение реактивов Гриньяра к *N*-оксидам пиридина приводит к 1,2-дигидропроизводным, которые склонны к электроциклическому раскрытию кольца. Обработка уксусным ангидридом промежуточного 1,2-дигидропроизводного приводит к ароматизации и образованию 2-алкилпиридинов (схема 1.55). Замена уксусного ангидрида на ДМФА в присутствии кислорода воздуха приводит к *N*-оксидам пиридина, замещенным по положению 2. Дальнейшая функционализация может быть проведена с использованием второго

эквивалента реагента Гриньяра, что позволяет получать несимметричные 2,6-дизамещенные пиридины [68].

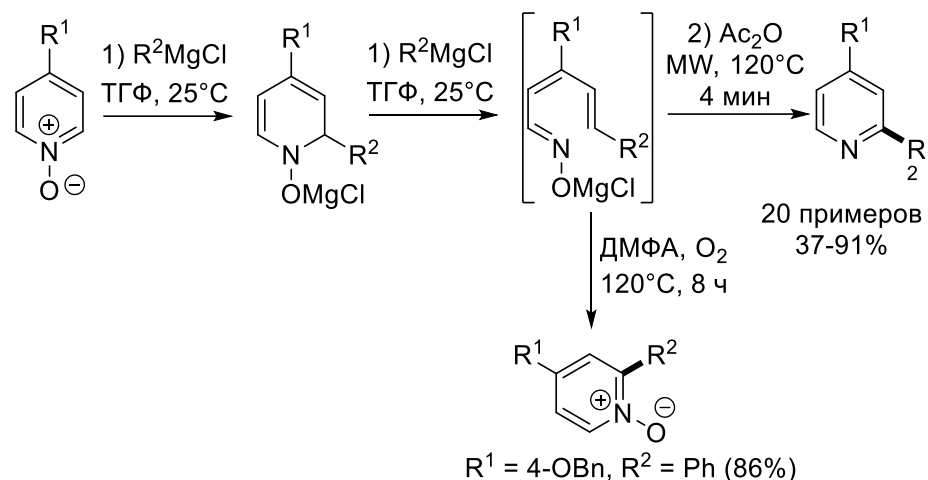


Схема 1.55. Присоединение реагентов Гриньяра к *N*-оксидам пиридина.

Известны примеры алкилирования с дезоксигенированием и при использовании в качестве *C*-нуклеофилов реагентов Виттига [75–77] и борорганических соединений [78].

Так, получение алкилпроизводных азинов и диазинов возможно при действии илдов фосфора на их *N*-оксиды (схема 1.56) [75–77]. Данное превращение может быть осуществлено на широком круге азинов и диазинов и позволяет получать, в том числе, биологически активные вещества, например, производное противовоспалительного препарата рофлумаиаста.

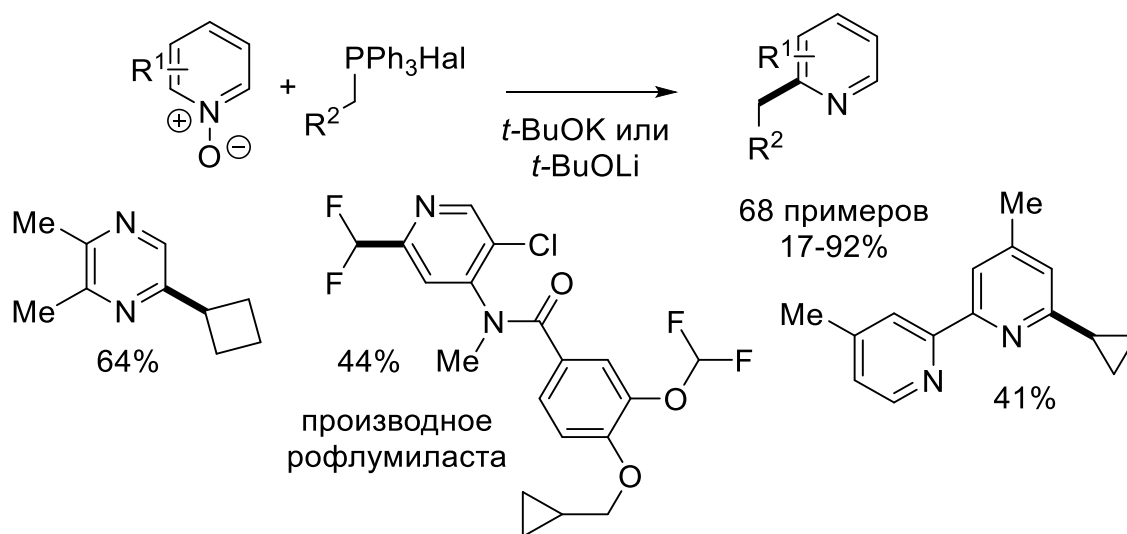


Схема 1.56. Алкилирование *N*-оксидов диазинов с использованием илдов фосфора и некоторые из получаемых продуктов.

Алкильные заместители могут быть введены в *N*-оксиды азинов и с использованием 1,1-диборилалканов в присутствии метилата натрия. Метод применим для широкого спектра гетероциклов, включая *N*-оксиды пиридинов, хинолинов, изохинолинов и хиноксалинов, а также для 1,1-диборилалканов, содержащих различные функциональные группы (схема 1.57) [79].

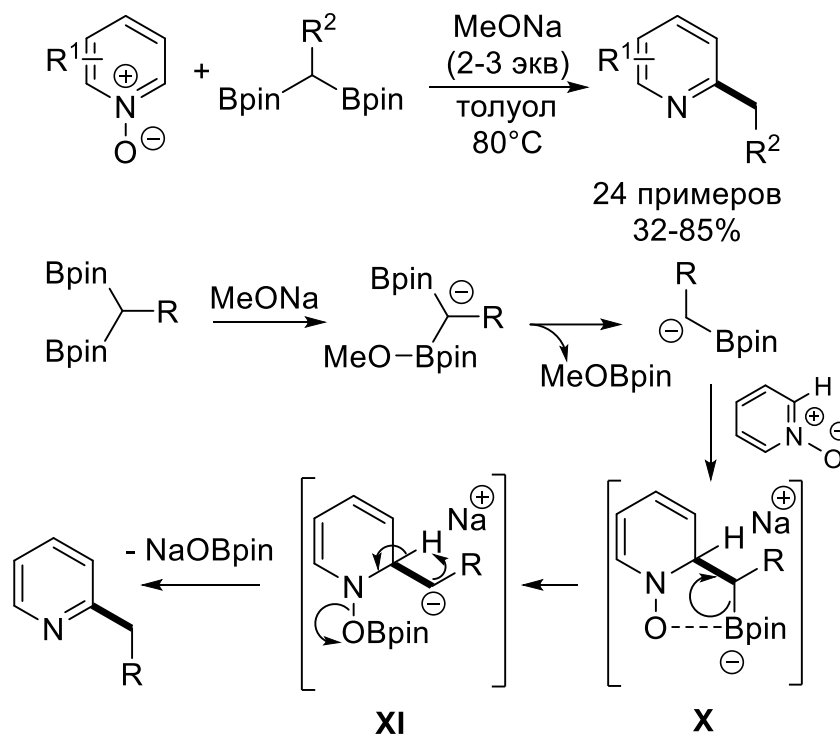


Схема 1.57. Алкилирование *N*-оксидов пиридина с использованием 1,1-диборилалканов и предполагаемый механизм этой реакции.

Предполагается, что первоначально в результате реакции 1,1-диборилалкана с метилатом натрия образуется α -борилкарбанион. Нуклеофильная атака *N*-оксида α -борилкарбанионом приводит к промежуточному соединению **X**, которое переходит в интермедиат **XI**. После этого происходит перенос протона, сопровождаемый реароматизацией и отщеплением NaOBpin с образованием конечного продукта.

1.2.6. Функционализация через 1,3-диполярное циклоприсоединение.

Гетероароматические *N*-оксиды могут выступать в качестве 1,3-диполей в реакциях [3+2]-циклоприсоединения к широкому ряду электронодефицитных олефинов и ацетиленов.

Простейшим примером является взаимодействие этилакрилата с *N*-оксидами хинолина [80,81]. При этом в результате [3+2]-циклоприсоединения первоначально образуется нестабильный изоксазолидиновый цикл, который самопроизвольно раскрывается с образованием конечного продукта (схема 1.58).

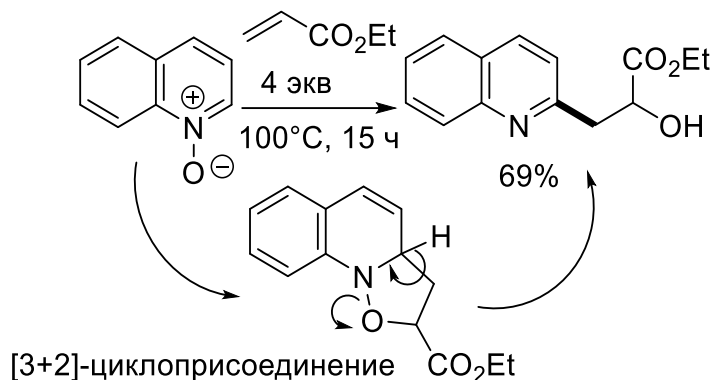


Схема 1.58. Реакция *N*-оксида хинолина с этилакрилатом.

Иная региоселективность наблюдается для реакции *N*-оксидов 2-незамещенных имидазолов с этилакрилатом в аналогичных условиях (схема 1.59) [82]. Реакция, однако, в этом случае протекает с довольно низким выходом и осуществима на очень небольшом наборе субстратов.

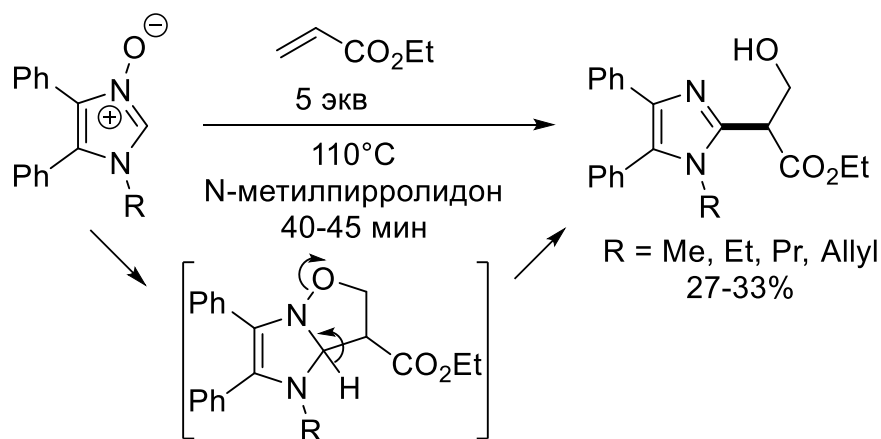


Схема 1.59. Взаимодействие 2-незамещенных *N*-оксидов имидазолов с этилакрилатом.

N-оксиды 2-незамещенных тиазолов реагируют с винилкетонами в присутствии каталитических количеств TsOH, что также приводит к гидроксикетонам (схема 1.60) [83].

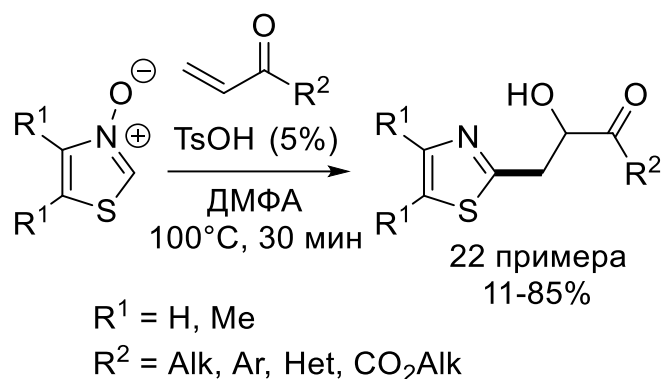


Схема 1.60. Реакция *N*-оксидов тиазолов с винилкетонами.

В относительно жестких условиях, в присутствии TsOH C2-функционализация *N*-оксидов азинов может осуществляться с использованием даже неактивированных олефинов (схема 1.61) [84]. Этот способ может служить альтернативой катализируемой палладием реакции кросс-сочетания по Хеку.

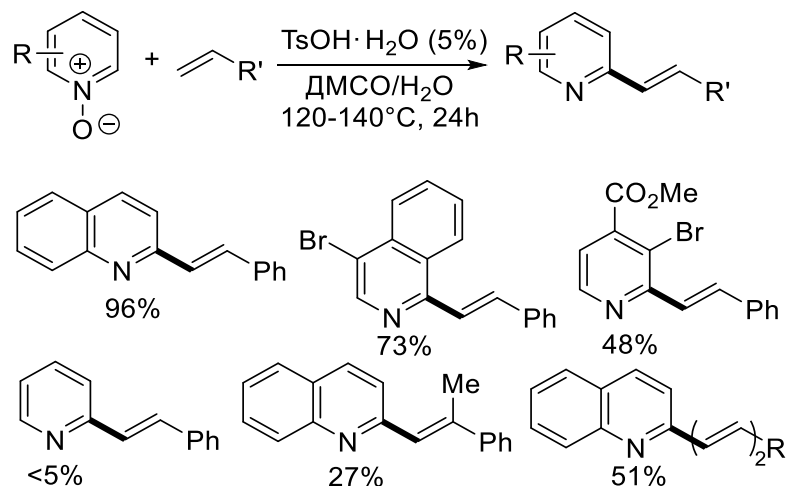


Схема 1.61. Винилирование *N*-оксидов азинов неактивированными олефинами.

Большое количество различных производных азинов и азолов может быть получено на основе взаимодействия их *N*-оксидов с фторолефинами [85–89].

Так, реакция *N*-оксидов азинов с гексафторпропиленом происходит в очень мягких условиях и приводит к образованию 2-(1,2,2,2-тетрафторэтил)азинов (схема 1.62) [85]. Протекание этого превращения через циклоприсоединение было подтверждено выделением в индивидуальном виде промежуточного изоксазолидина и характеристикой его полным набором физико-химических

методов. Аналогичным образом реагируют с перфторпропиленом *N*-оксиды имидазолов и тиазолов.

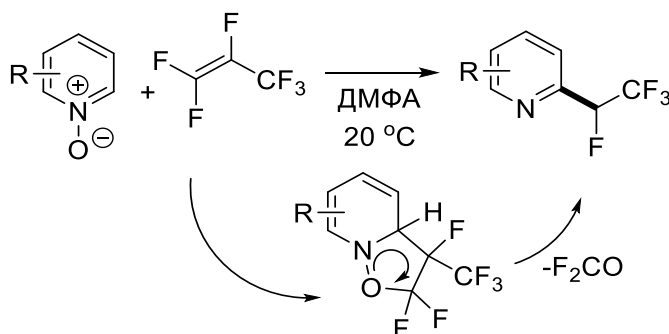


Схема 1.62. Реакция *N*-оксидов азинов с гексафторпропиленом.

Дальнейшие исследования и подбор условий позволили трансформировать этот процесс в трехкомпонентную реакцию гетероароматических *N*-оксидов с 1,1'-дифторолефинами и нуклеофилами (схема 1.63) [87].

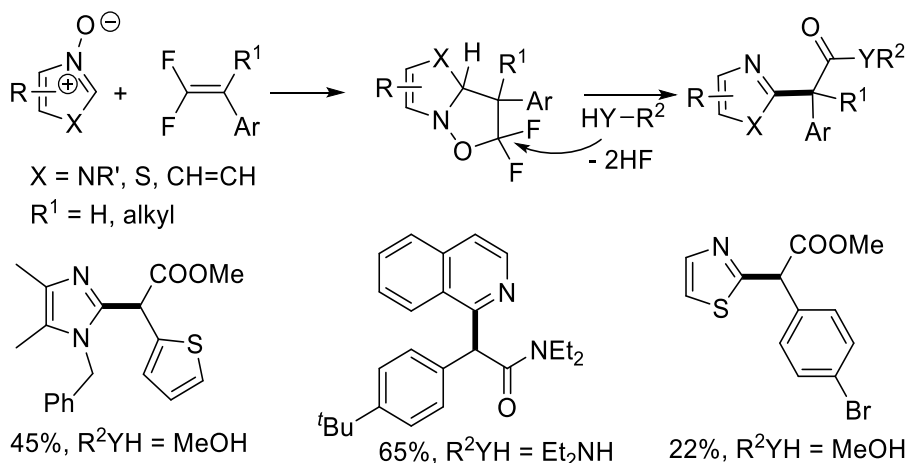


Схема 1.63. Трехкомпонентная реакция гетероароматических *N*-оксидов с 1,1'-дифторолефинами и нуклеофилами.

Использование 1,1'-дифторолефинов, получаемых *in situ* из трифтор-2-(пиридин-2-ил)пропаноатов, которые в свою очередь могут быть синтезированы в результате реакции *N*-оксидов пиридинов с перфторпропеном (PFP) и метанолом, позволяет получить бис-(азагетероарил)метаны из *N*-оксидов азинов и азолов (схема 1.64) [89].

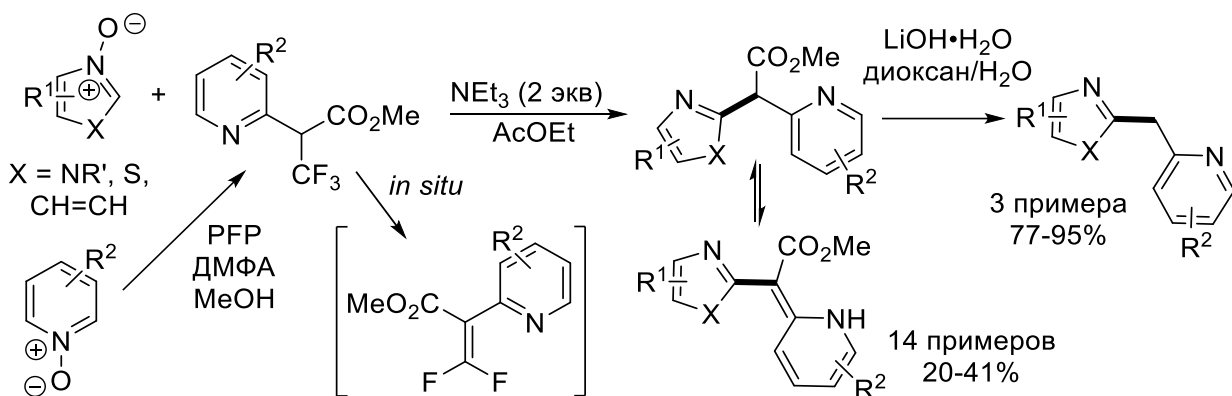


Схема 1.64. Синтез бис(о-азагетероарил)-метанов из *N*-оксидов азинов и азолов.

Реакция 2-незамещенных *N*-оксидов имидазолов с электронодефицитными 2,2-бис-(трифторметил)-этен-1,1-дикарбонитрилом происходит очень легко с образованием (1,3-дигидро-2*H*-имидазол-2-илиден)малононитрилов (схема 1.65) [90].

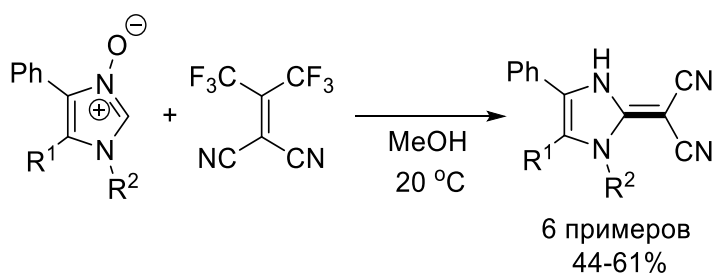


Схема 1.65. Взаимодействие 2-незамещенных *N*-оксидов имидазола с 2,2-бис (трифторметил)-этен-1,1-дикарбонитрилом.

На основе взаимодействия 2-незамещенных *N*-оксидов имидазола с DMAD разработан удобный двухстадийный метод синтеза (имидазол-2-ил)-ацетатов (схема 1.66) [91].

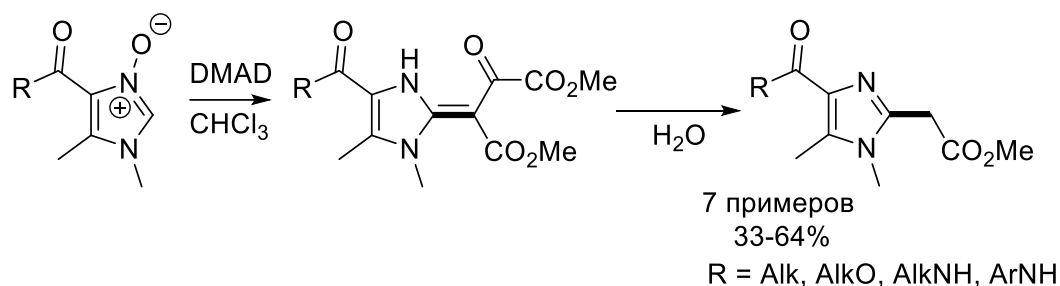


Схема 1.66. Синтез (имидазол-2-ил)ацетатов с использованием реакции *N*-оксидов имидазолов с диметилацетилендикарбоксилатом.

Для *N*-оксидов хинолинов описано родственное по механизму взаимодействие с α -ацетиленовыми кетонами (схема 1.67) [92].

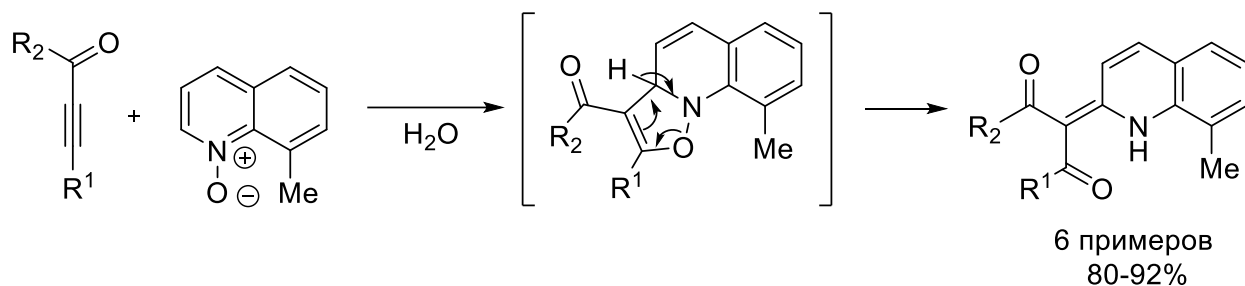


Схема 1.67. Взаимодействие *N*-оксида 8-метилхинолина с α -ацетиленовыми кетонами.

Проведение этой реакции с 1-([1,1'-бифенил]-2-ил)-2-бутин-1-онами в ДМСО в присутствии элементарного иода приводит к образованию 2-фенантренилхинолинов (схема 1.68).

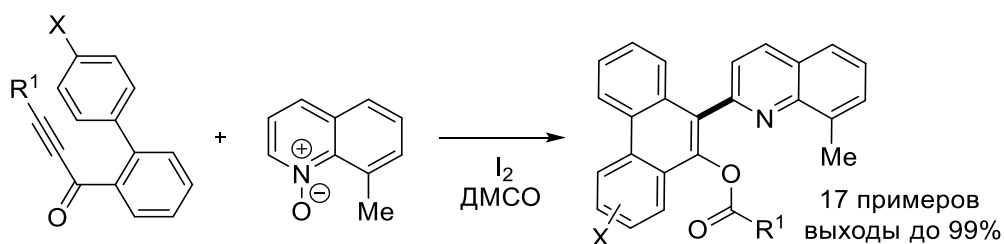


Схема 1.68. Взаимодействие *N*-оксида 8-метилхинолина с α -ацетиленовыми кетонами в присутствии иода.

Наличие в α -ацетиленовом кетоне орто-замещенного фенильного фрагмента позволяет использовать это превращение и для получения хроменил- и хинолонилазинов и диазинов (схема 1.69) [93,94]. Эти реакции характеризуются сравнительно высокими выходами и применимы для *N*-оксидов хинолина и изохинолина, также описано несколько примеров с *N*-оксидами хиноксалина и пиридина.

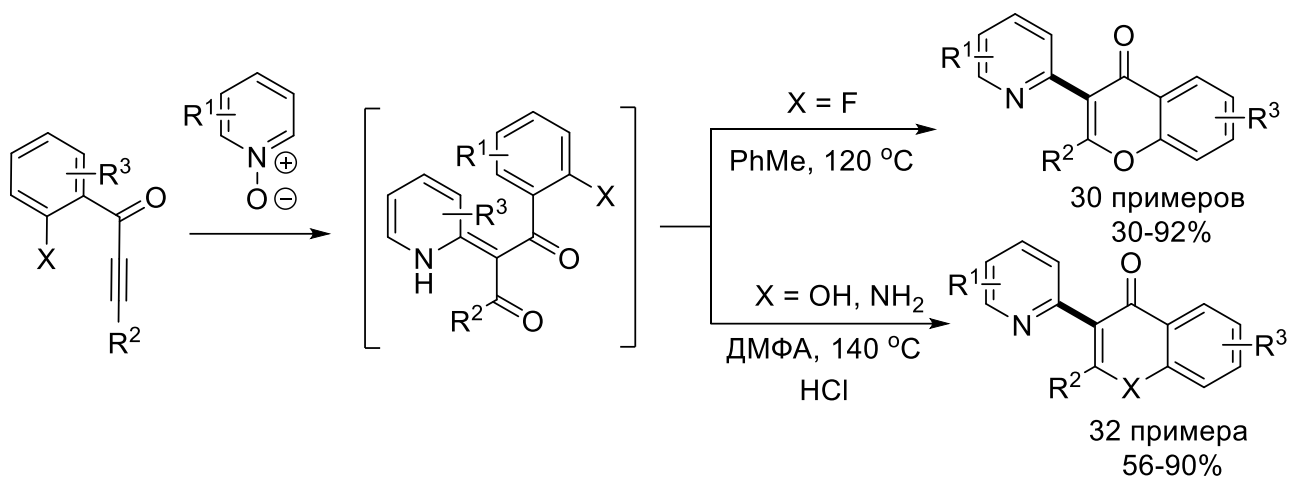


Схема 1.69. Взаимодействие *N*-оксидов азинов с α -ацетиленовыми кетонами и последующей циклизацией.

В случае 1,4-диин-3-онов реакция с *N*-оксидами хинолина и изохинолина приводит к образованию производных 3(2H)-фуранонов (схема 1.70) [95]. Полученные таким образом 3(2H)-фураноны были использованы для получения других гетероциклических систем: пиразолов, изооксазолов и пирроло[2,1-а]изохинолин-2(3H)-онов.

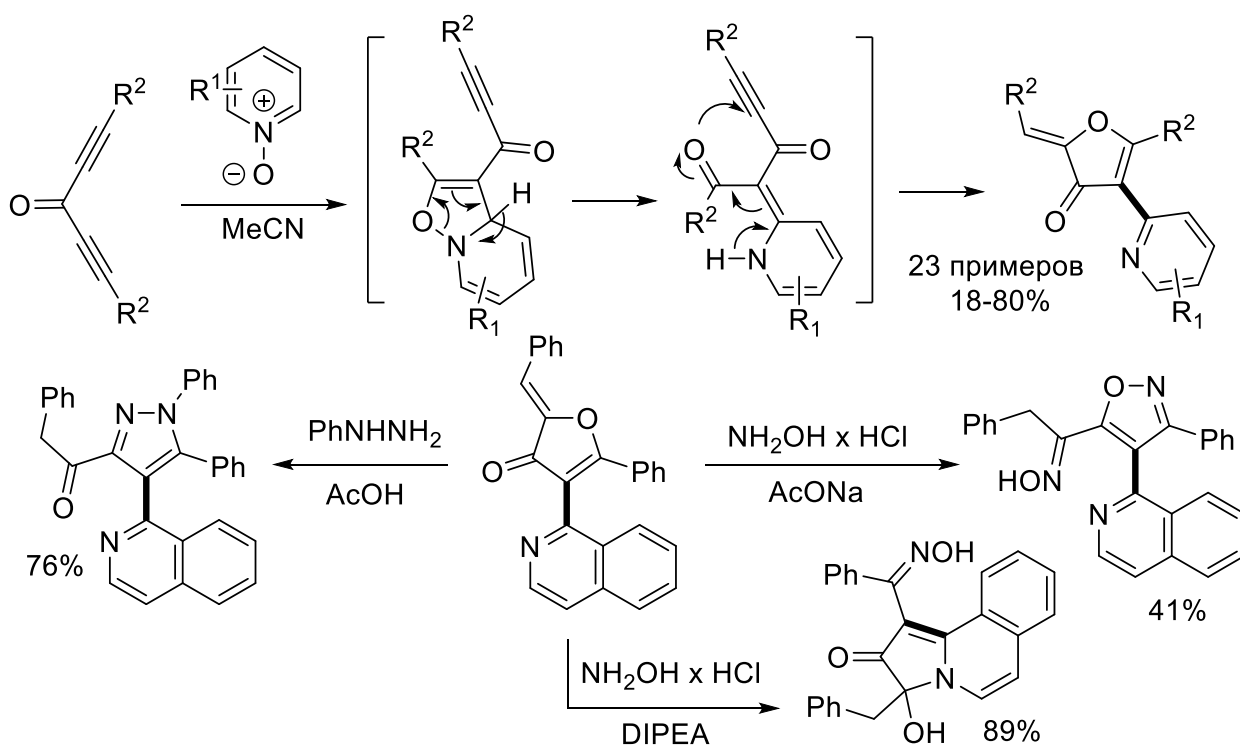


Схема 1.70. Взаимодействие *N*-оксидов хинолина и изохинолина с 1,4-диин-3-онами и дальнейшие превращения продуктов.

Реакция *N*-оксидов пиридина с аринами, которые генерируются в мягких условиях *in situ*, приводит к образованию 3-(2-гидроксиарил)пиридинов (схема 1.71) [96].

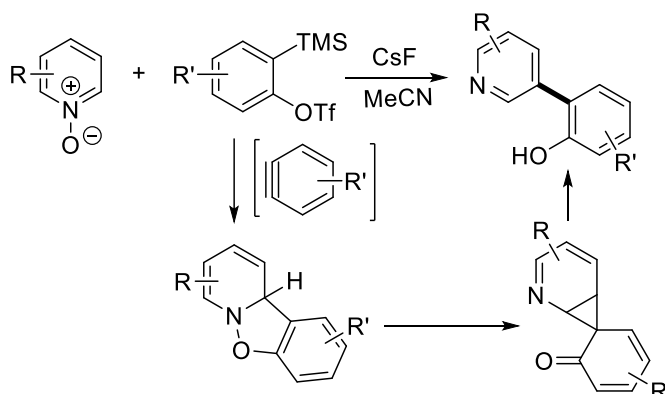


Схема 1.71. Синтез 3-(2-гидроксиарил)-пиридинов с использованием аринов.

Позднее было показано, что региоселективность этого процесса зависит от условий [97] и может быть изменена и путем добавления электронодефицитного олефина или ацетилена (схема 1.72).

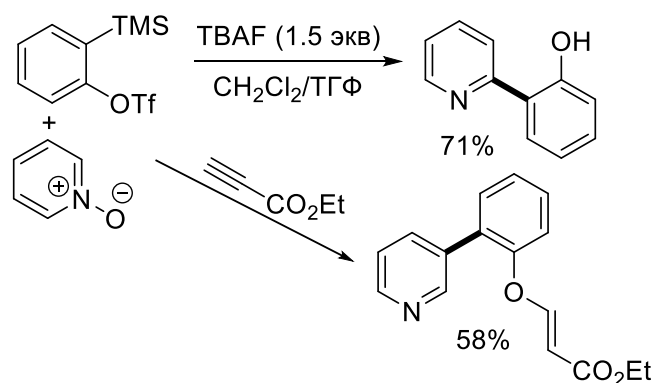


Схема 1.72. Изменение региоселективности реакций аринов с *N*-оксидами пиридина в присутствии этилпропиолата.

Оригинальный пример использования этой реакции описан для акридинов (схема 1.73) [98].

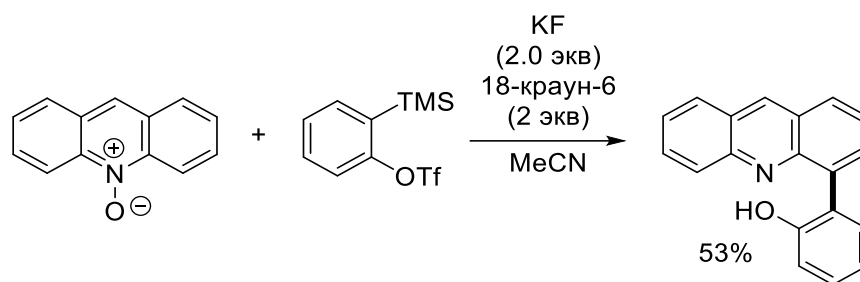


Схема 1.73. Синтез 2-(акридин-4-ил)фенола путем взаимодействия *N*-оксида акридина с 1,2-дегидробензолом.

1.3. Реакции функционализации *N*-оксидов, не сопровождающиеся дезоксигенированием.

Методы функционализации *N*-оксидов, в результате которых *N*-оксидная функция сохраняется, в литературе представлены значительно меньше. Известно всего несколько примеров окислительного С-С сочетания, арилирования по Гомбергу-Бахману, алкилирования илидами серы, металлирования и электрофильного замещения.

1.3.1. Окислительное С-С сочетание.

В последние годы разработаны методы окислительного С-С сочетания с участием *N*-оксидов азинов и простых эфиров без использования переходных металлов в качестве катализаторов, в роли окислителя используется ТВНВ (схемы 1.74 и 1.75) [99,100].

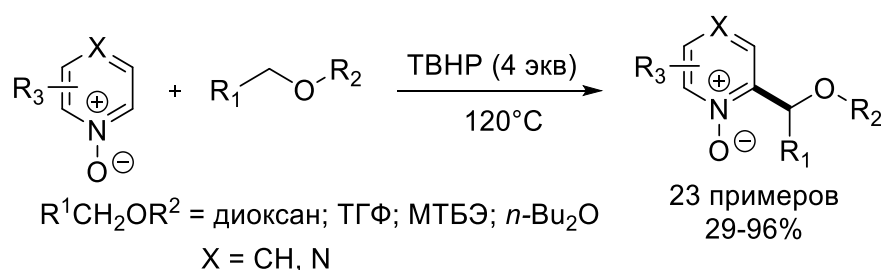


Схема 1.74. Синтез *N*-оксидов алкилзамещённых пиридинов и пиразинов реакцией окислительного С-С сочетания с эфирами.

В некоторых случаях достаточно использовать стехиометрическое количество окислителя для образования эфирных радикалов (схема 1.74).

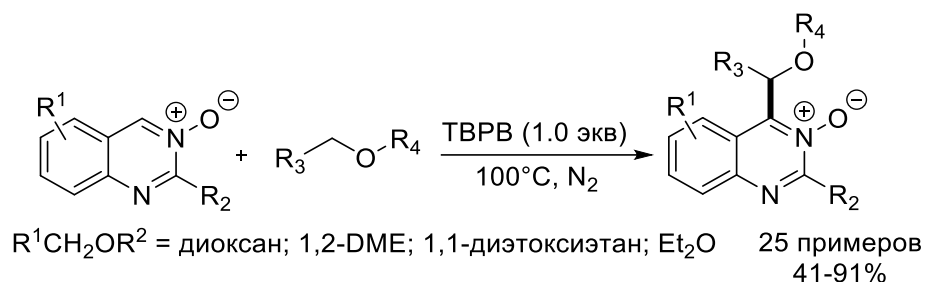


Схема 1.75. Синтез алкилзамещенных *N*-оксидов хиназолина реакцией окислительного С-С сочетания с эфирами.

1.3.2. Арилирование по Гомбергу-Бахману

N-Оксиды пиридина вступают с получаемыми *in situ* солями арилдиазония в реакцию Гомберга-Бахмана (схема 1.76) [101]. В дополнение к *N*-оксиду пиридина в реакцию могут быть успешно введены *N*-оксиды хинолина и хиноксалина. При этом *N*-оксид изохинолина дает только следовые количества продукта арилирования.

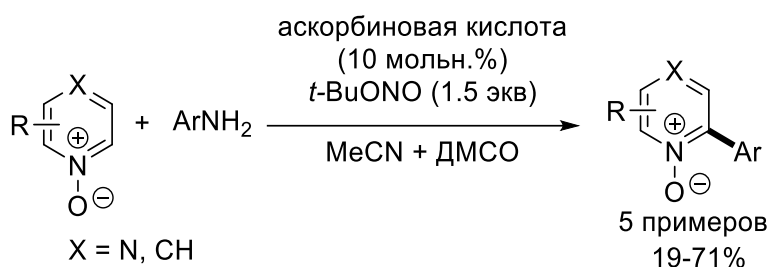


Схема 1.76. Арилирование *N*-оксидов азолов по реакции Гомберга-Бахмана.

1.3.3. Алкилирование илидами серы

N-Оксиды азинов могут быть проалкилированы илидами серы (схема 1.77) [102]. Примечательно, что в случае илидов серы в отличие от илидов фосфора реакция приводит к образованию промежуточных бетаинов вместо азаоксатиоланов из-за слабой связи S-O. Они элиминируют SMe_2 с последующей ароматизацией и образованием метилированных по положению 2 *N*-оксидов азинов. Метод оказался применим для разнообразных *N*-оксидов азинов и характеризуется мягкими условиями, простотой и высокой селективностью.

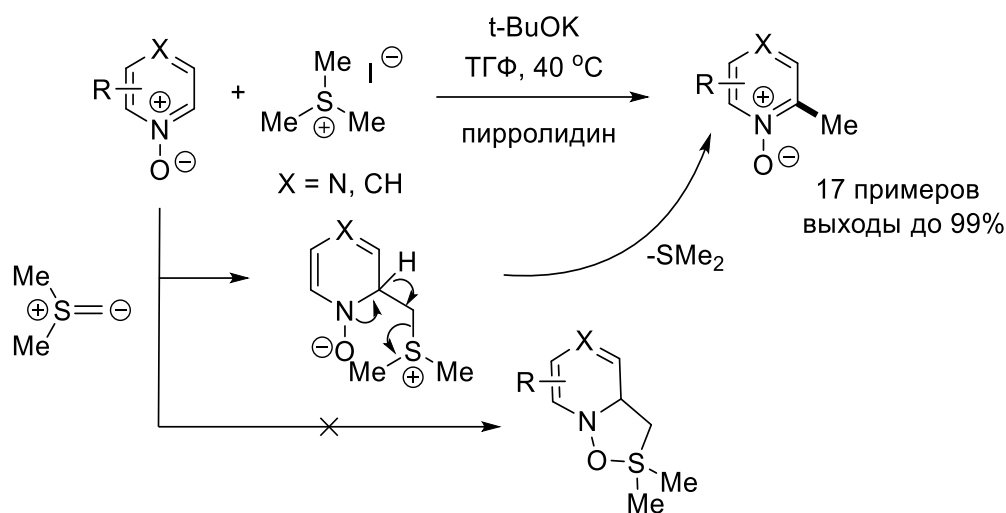


Схема 1.77. Алкилирование *N*-оксидов азолов илидами серы.

1.3.4. С-Н функционализация через С-Н металлирование.

Как показано выше, металлоорганические нуклеофилы имеют тенденцию присоединяться к гетероароматическим *N*-оксидам с образованием 1,2-дигидроаддуктов, однако селективное *C2*-металлирование *N*-оксидов пиридина возможно при пониженной температуре с использованием реактивов Гриньяра и позволяет проводить дальнейшую функционализацию различными электрофильными реагентами (схема 1.78) [103].

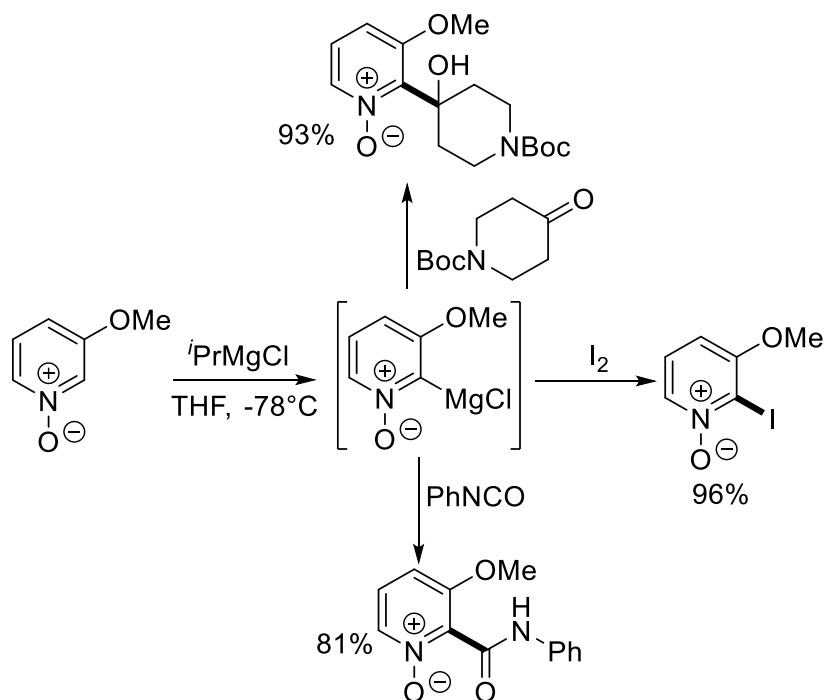


Схема 1.78. Селективный синтез 2-замещенных *N*-оксидов пиридина с помощью орто-металлирования реактивом Гриньяра.

1.3.5. Реакции ароматического электрофильного замещения SE_{Ar}

По сравнению с самими пиридинами их *N*-оксиды отличаются повышенной реакционной способностью по отношению как к нуклеофильным, так и к электрофильным реагентам. В жестких условиях они способны к классическому ароматическому электрофильному замещению по механизму SE_{Ar} .

В частности, *N*-оксиды пиридина могут быть подвергнуты нитрованию, обычно при нагревании в смеси H_2SO_4 с KNO_3 или концентрированной азотной кислоты, нитрогруппа при этом вступает в положение 4 пиридинового кольца (схема 1.79) [104–109].

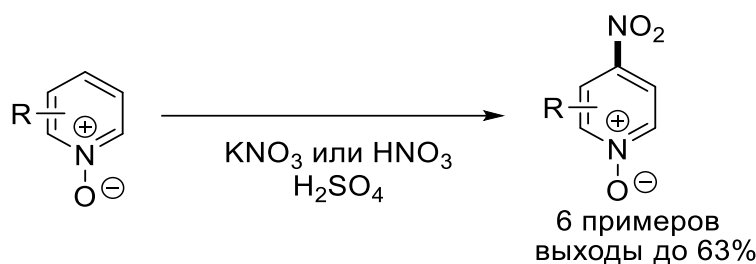


Схема 1.79. Нитрование *N*-оксидов пиридина.

Несмотря на жесткие условия и сравнительно невысокие выходы эта реакция находит применение в современном органическом синтезе.

Также известно прямое хлорирование *N*-оксида 2,3-диметилпиридина элементарным хлором, галоген при этом также вступает в положение 4 (схема 1.80) [110].

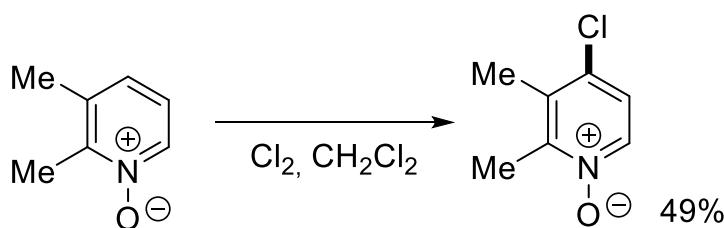


Схема 1.80. Хлорирование *N*-оксида диметилпиридина.

В работе [111] описано электрофильное $C2$ -алкилирование *N*-оксидов хинолина с использованием третичных и вторичных спиртов в качестве источника алкильной группы и $PhI(OAc)_2$ в качестве активирующего агента (схема 1.81).

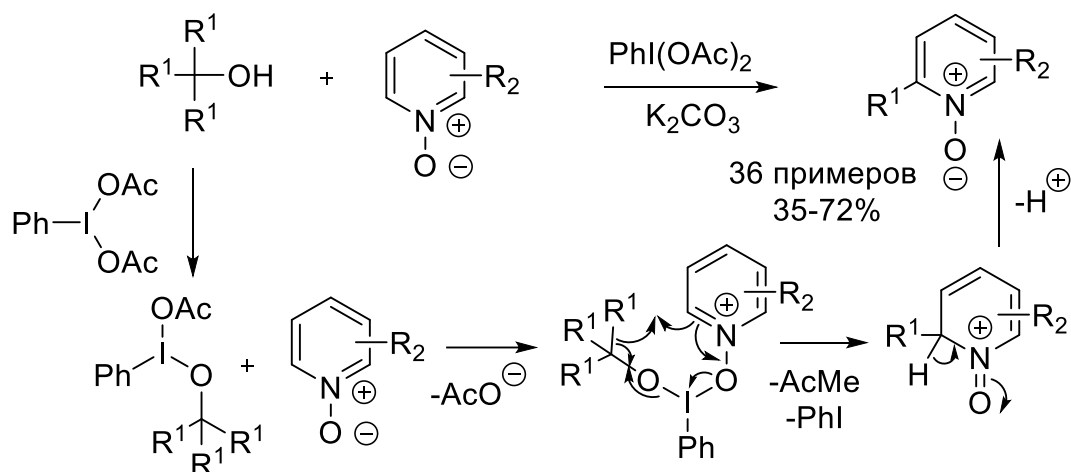


Схема 1.81. C2-алкилирование *N*-оксидов хинолина с помощью третичных спиртов и $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ и предполагаемый механизм превращения.

Таким образом, в последние 15-20 лет достигнут существенный прогресс в синтезе функционализированных гетероциклов высокой структурной сложности с использованием гетероароматических *N*-оксидов. Уникальный профиль реакционной способности гетероароматических *N*-оксидов позволяет вводить их в реакции с участием реагентов различных типов (электрофилов, нуклеофилов, диполярфилов). Особенно следует отметить разработку высокоселективных методов, не требующих использования катализа и металлоорганических реагентов. Некоторые из описанных реакций нашли применение в синтезе и модификации синтетических и природных биологически активных соединений.

Однако все эти результаты в основном относятся к *N*-оксидам азинов, в основном хинолина и пиридина. В то же время синтетический потенциал *N*-оксидов азолов, в частности, имидазолов остается практически не исследованным.

Глава 2. Обсуждение результатов

2.1. Взаимодействие *N*-оксидов имидазолов с альдегидами и кислотой Мельдрума

В ходе изучения реакционной способности *N*-оксидов имидазолов нами было обнаружено, что взаимодействие *N*-оксида 1-бензил-4,5-диметилимидазола (**1.1**) с кислотой Мельдрума (**2**) и бензальдегидом (**3**) при кипячении в ацетонитриле приводит к образованию *N*-оксида 1-бензил-2-((2,2-диметил-4,6-диоксо-1,3-диоксан-5-ил)(фенил)метил)-4,5-диметилимидазола (**4.1**) с выходом 63% (схема 2.1).

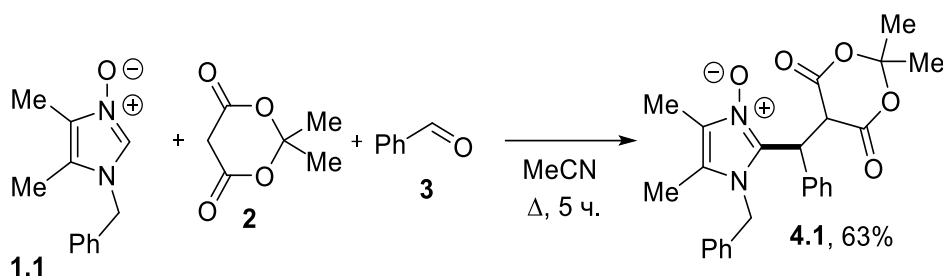


Схема 2.1. Конденсация *N*-оксида 1-бензил-4,5-диметилимидазола с кислотой Мельдрума и бензальдегидом.

Строение продукта **4.1** было подтверждено данными ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения, а также результатами рентгеноструктурного анализа.

В ^1H ЯМР спектре полученного соединения наблюдается несколько уширенный синглет в области очень слабого поля (15 м.д.), соответствующий кислому протону во фрагменте кислоты Мельдрума. Поскольку для продукта реакции теоретически возможно существование в виде нескольких таутомерных форм, такое положение сигнала можно объяснить образованием внутримолекулярной водородной связи между *N*-оксидным атомом кислорода и атомом водорода гидроксильной группы енольной формы фрагмента кислоты Мельдрума.

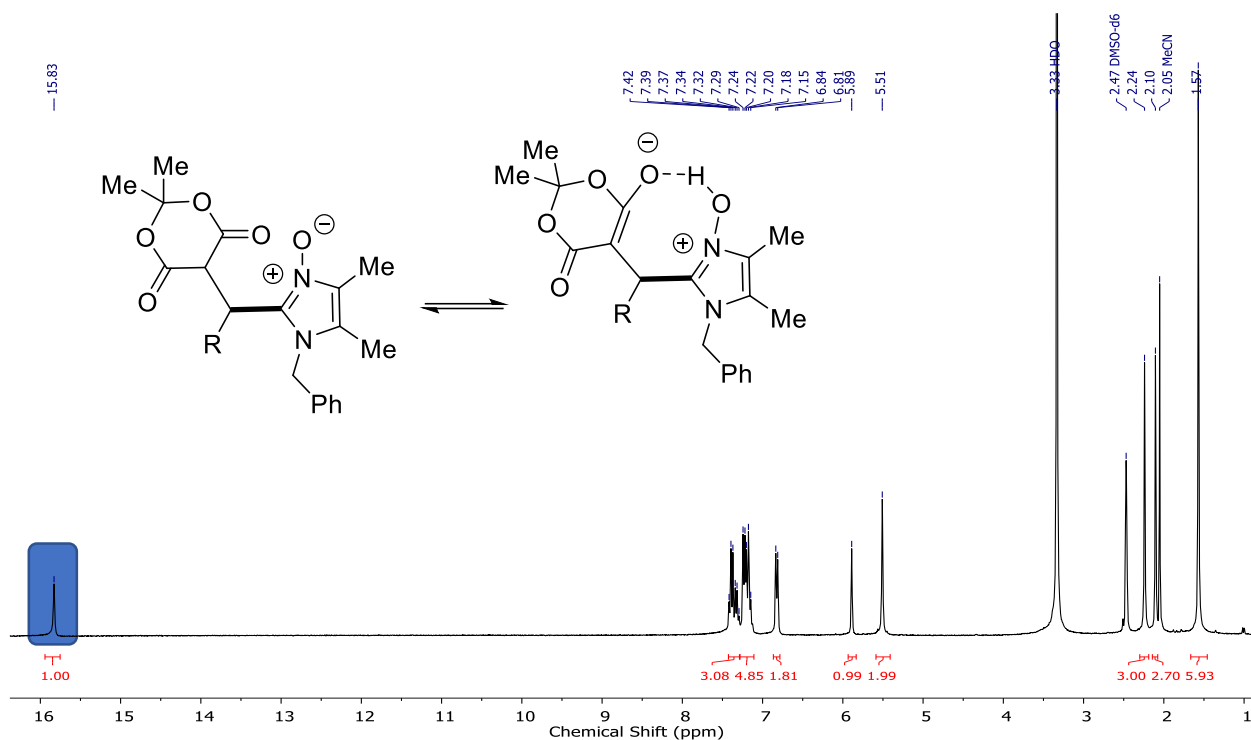


Рисунок 2.1. ¹H ЯМР спектр соединения **4.1**.

Данные РСА показывают, что в кристалле соединение **4.1** существует в виде N-OH таутомера, в котором протон образует водородные связи с атомами кислорода O(1) N-оксидной группы и атомом кислорода O(2) кислоты Мельдрума (рисунок 2.2).

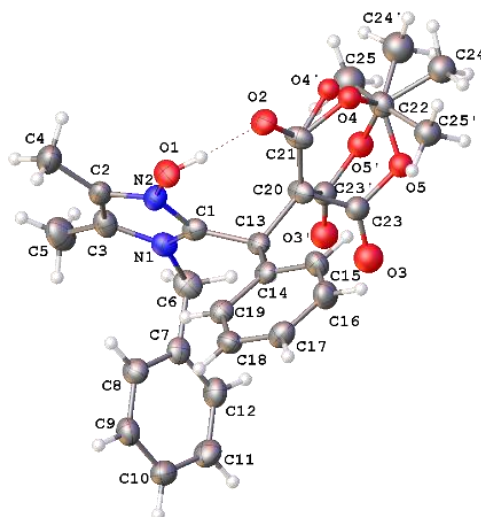
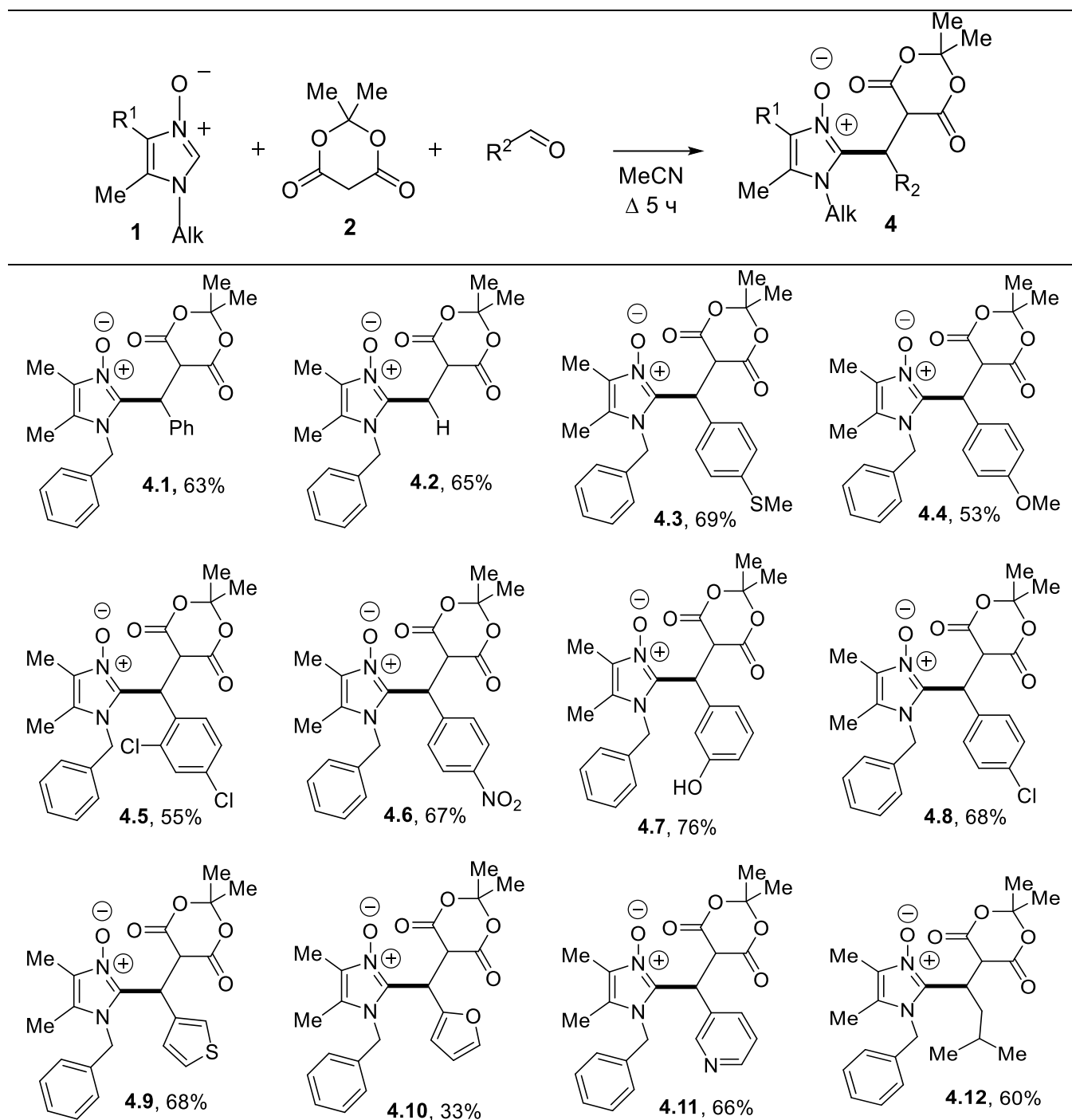
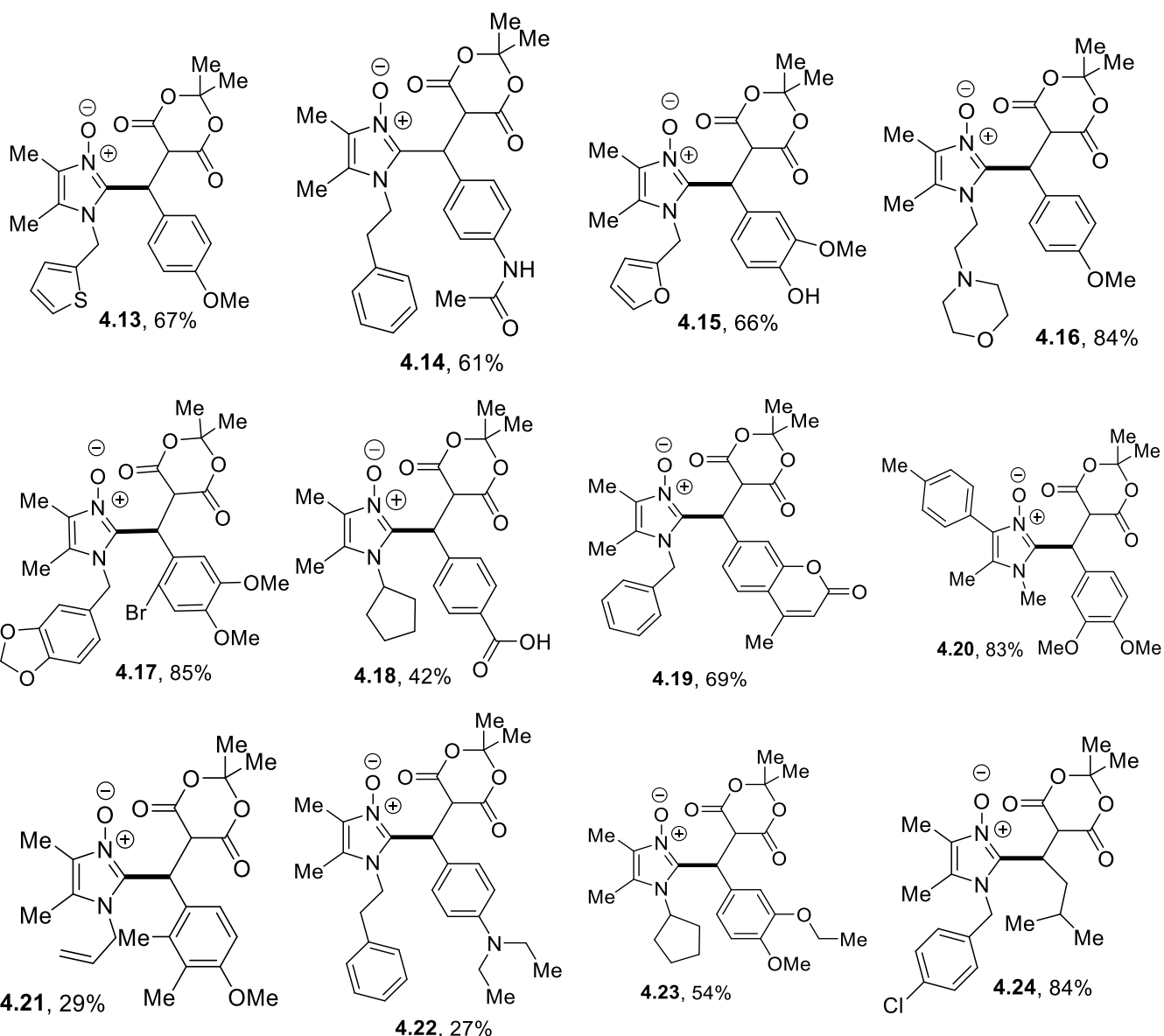


Рисунок 2.2. Данные РСА для соединения **4.1**.

Мы изучили возможность введения в это превращение альдегидов различной природы, а также N-оксидов 2-незамещенных имидазолов с разными заместителями в положении 1.

Таблица 2.1. Конденсация *N*-оксидов имидазолов с кислотой Мельдрума и альдегидами.





Как можно видеть из таблицы 2.1, в реакцию вступают альдегиды различной природы: ароматические, гетероароматические и алифатические альдегиды, а также формальдегид, применявшийся в виде водного раствора. Таким образом можно получить широкий ряд производных имидазола без использования катализаторов, кислот и оснований. Найденные условия реакции просты в препаративном отношении, а выделение продуктов не требует применения хроматографии, что делает обнаруженную реакцию удобным синтетическим методом.

Механизм реакции, по всей видимости, можно представить следующей схемой: реакция начинается с взаимодействия кислоты Мельдрума и альдегида с

образованием соответствующего арилиденового производного **5**, после чего происходит присоединение *N*-оксида имидазола **1** к енону **5** по Михаэлю (схема 2.2). Следует отметить, что в литературе отсутствуют примеры превращений, в которых гетероциклический *N*-оксид выступал бы в роли донора Михаэля.

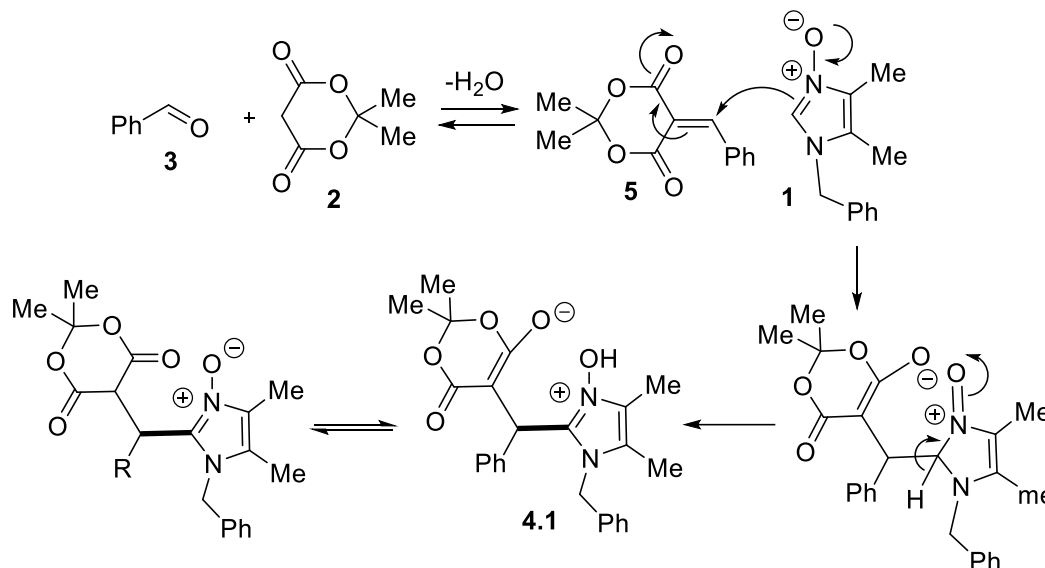


Схема 2.2. Предполагаемый механизм реакции.

Этот механизм был косвенно подтвержден тем фактом, что продукт **4.1** может быть получен как в результате трехкомпонентной реакции кислоты Мельдрума **2** с бензальдегидом **3** и *N*-оксидом имидазола **1.1**, так и в результате взаимодействия *N*-оксида имидазола **1.1** с предварительно полученным производным **5** в тех же условиях (схема 2.3) со сравнимым выходом.

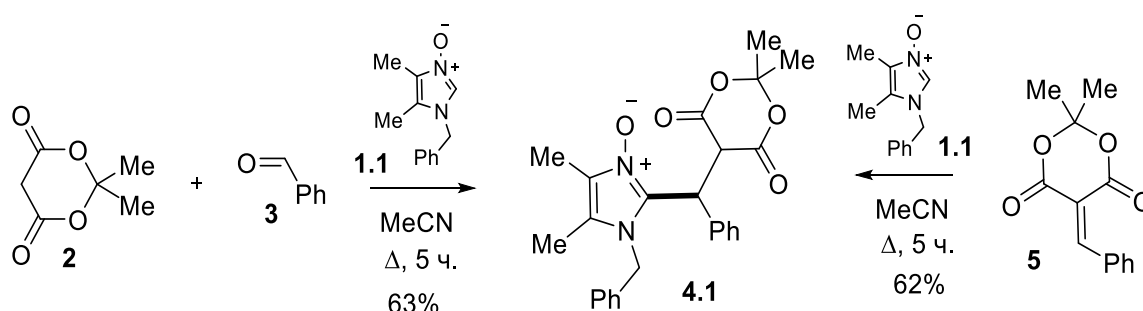
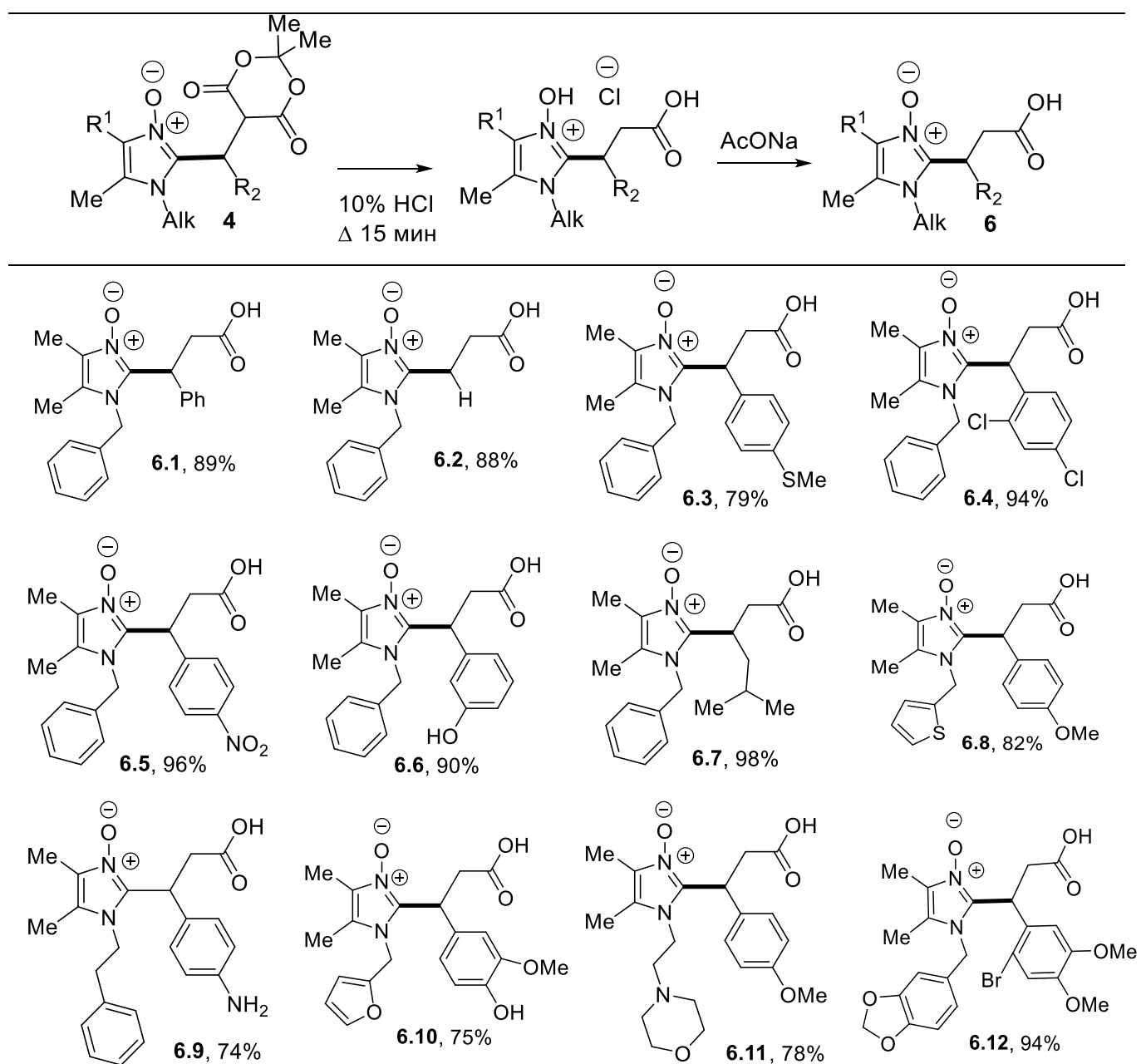


Схема 2.3. Реакция *N*-оксида 1-бензил-4,5-диметилимидазола (**1.1**) с бензилиденовым производным **5**.

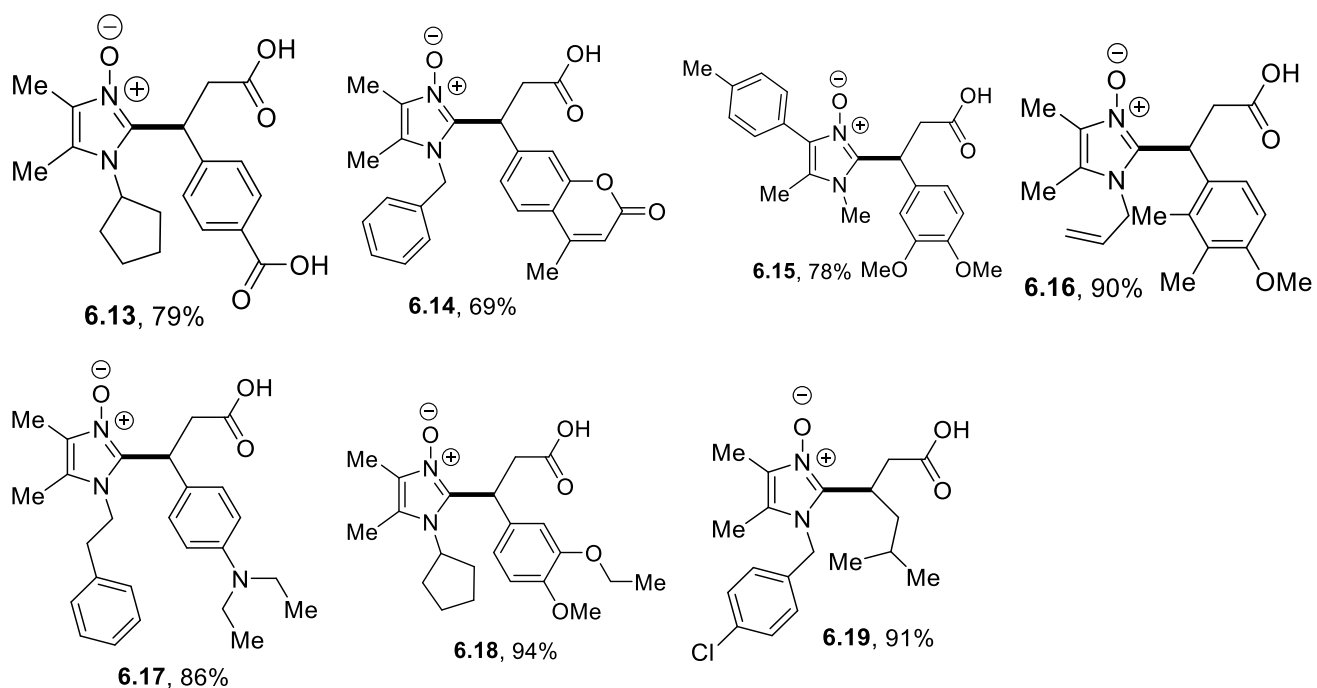
Фрагмент кислоты Мельдрума в соединениях **4** выполняет роль скрытой карбоксильной группы и продукты конденсации 2-незамещенных *N*-оксидов имидазолов с альдегидами и кислотой Мельдрума могут быть легко превращены в

соответствующие *N*-оксиды 3-имидазолилпропионовых кислот **6** кипячением в 10% водной соляной кислоте (таблица 2.2). Следует отметить, что для соединения **4.14** происходит также гидролиз карбамоильной группы. Во всех случаях чистый продукт реакции в форме гидрохлорида² был выделен простым упариванием реакционной массы. Удаление хлороводорода может быть осуществлено обработкой раствором гидроксида натрия, ацетата натрия или кипячением водного раствора в открытой колбе.

Таблица 2.2. Получение *N*-оксидов 3-имидазолилпропионовых кислот.



² Установлено по результатам элементного анализа.



Следует отметить, что ^1H спектры ЯМР соединений **6** и их гидрохлоридов существенно отличаются друг от друга (рисунок 2.3).

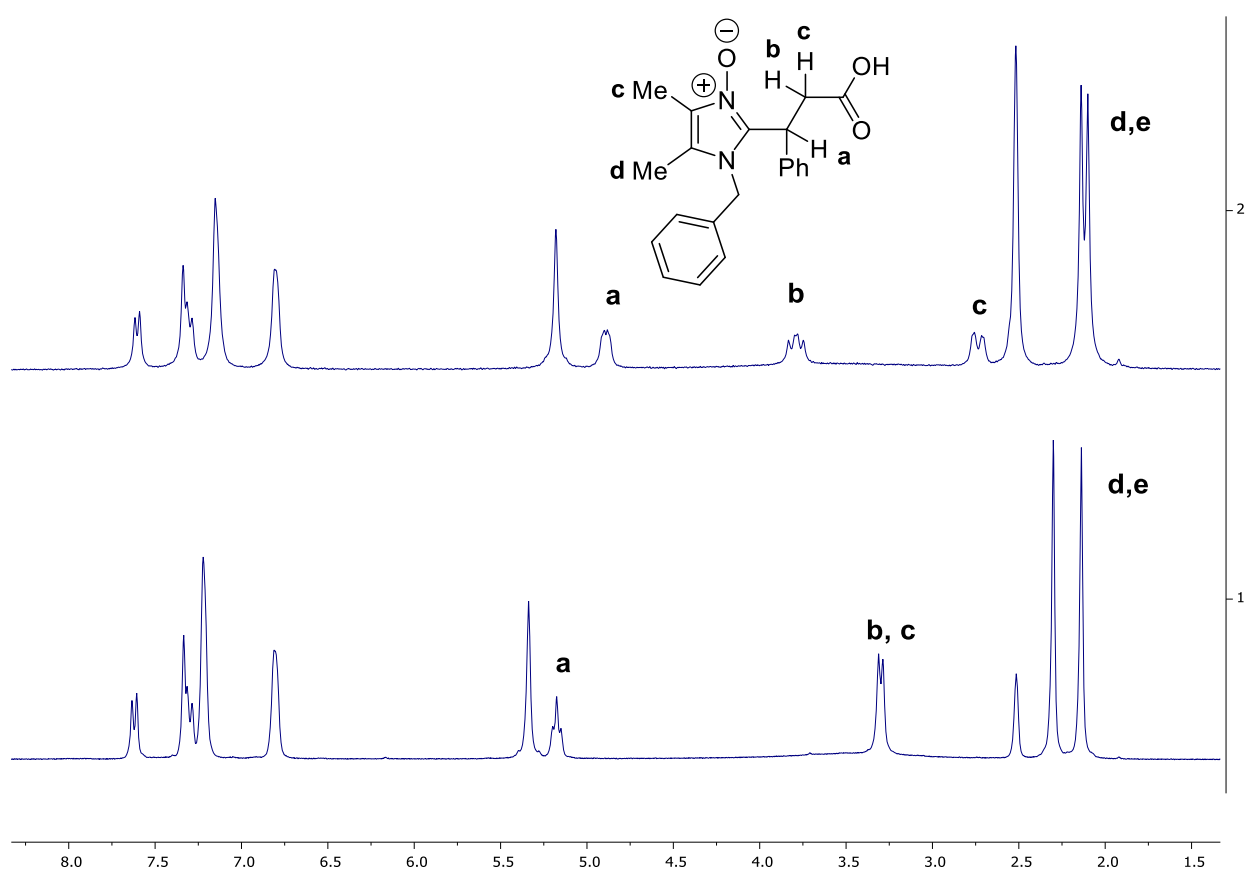
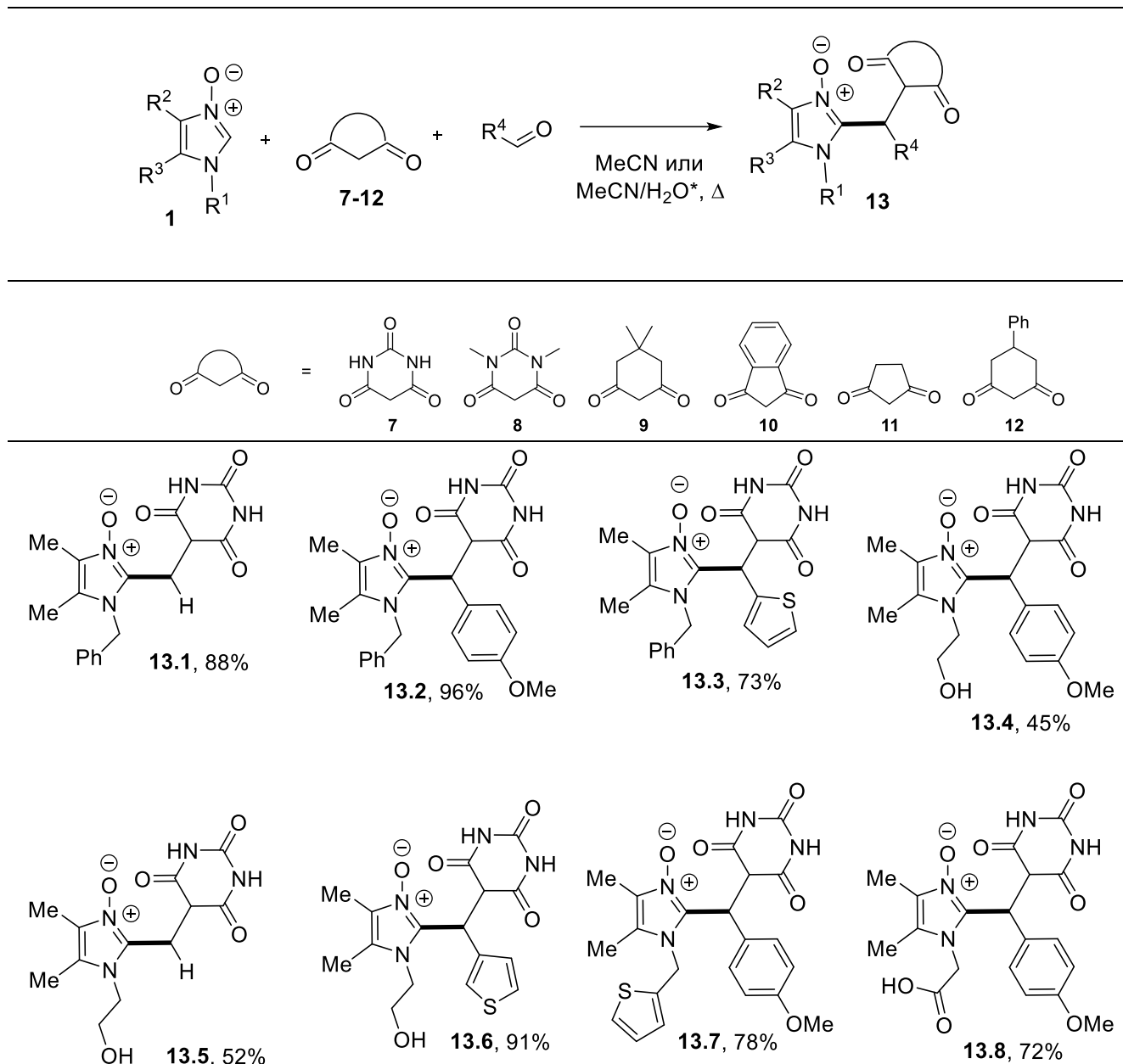


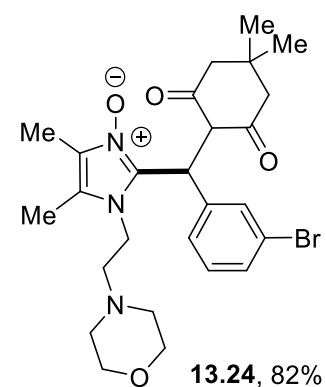
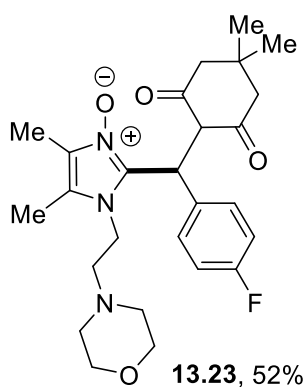
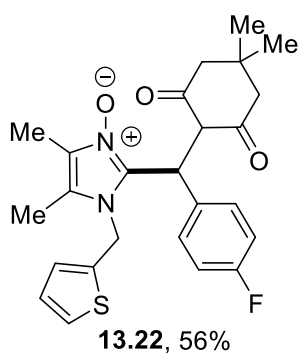
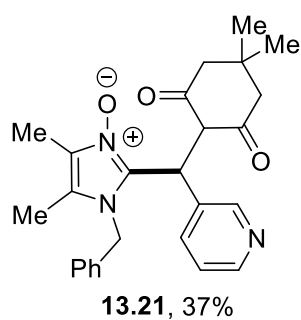
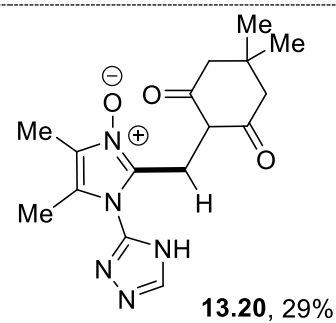
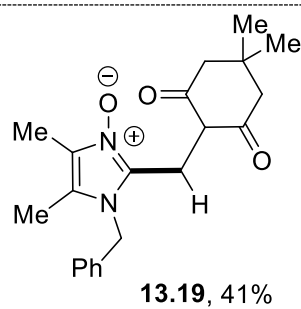
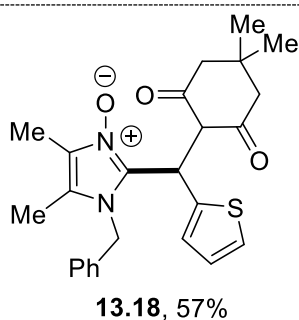
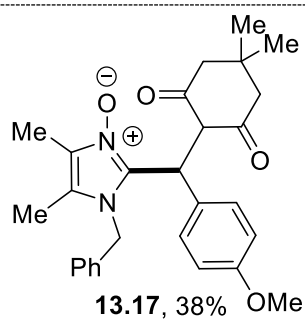
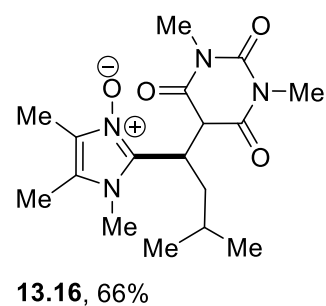
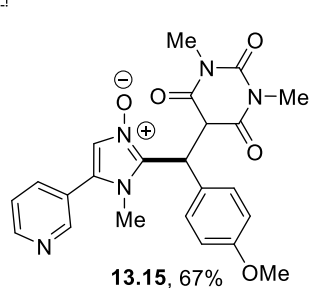
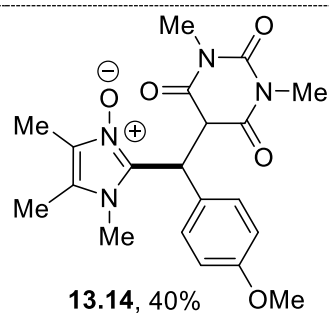
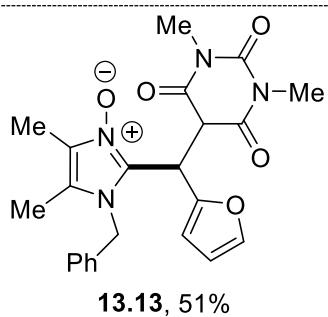
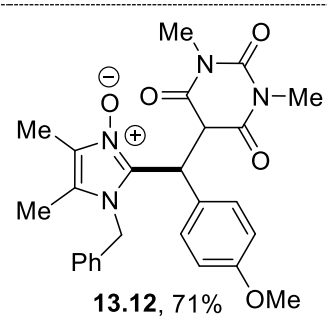
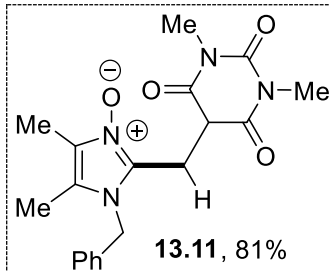
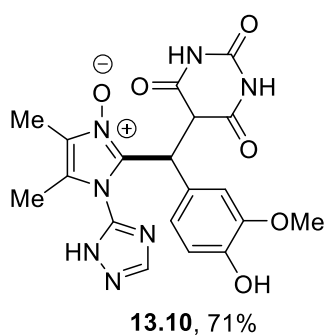
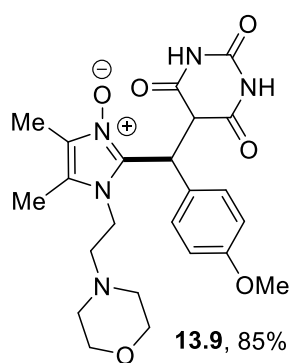
Рисунок 2.3. ^1H спектры ЯМР соединения **6.1** и его гидрохлорида (нижний).

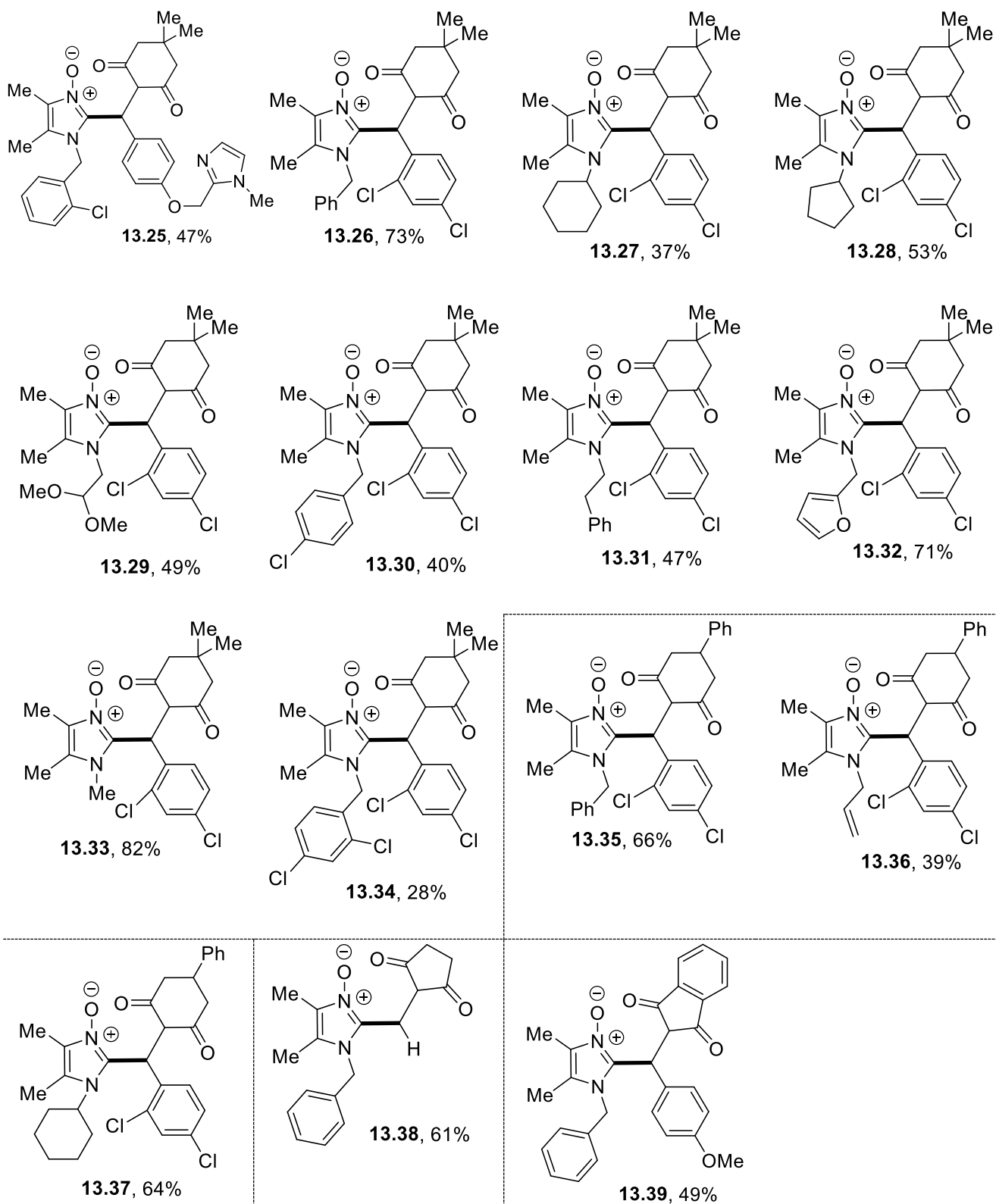
2.2. Взаимодействие *N*-оксидов имидазолов с альдегидами и СН-кислотами

Была исследована возможность введения в реакцию других циклических СН-кислот помимо кислоты Мельдрума и *N*-оксидов имидазолов с разнообразными заместителями (таблица 2.3).

Таблица 2.3. Конденсация *N*-оксидов имидазолов с альдегидами и различными циклическими СН-кислотами.







* вода в качестве соразтворителя применялась в случае использования плохо растворимой в ацетонитриле барбитуровой кислоты

Как следует из таблицы, реакция была распространена на такие СН-кислоты как барбитуровая **7** и диметилбарбитуровая **8** кислоты, димедон **9**, 1,3-циклопентандион **10**, 1,3-индандион **11**, 5-фенилциклогесан-1,3-дион **12**.

Отдельно следует отметить, что при наличии у *N*-оксида имидазола двух свободных положений, реакция протекает исключительно по положению 2 (соединение **13.15**), что согласуется с ранее предложенным механизмом.

Используя разработанный подход, мы смогли также получить с хорошим выходом соединение **15**, содержащее в своей структуре фрагмент (2*S*)-7-хлор-4,6-диметокси-2'-метил-3*H*-спиро[бензофуран-2,1'-циклогексан]-3,4',6'-триона **14**, который является производным хорошо известного противогрибкового препарата гризеофульвина **16** (схема 2.4).

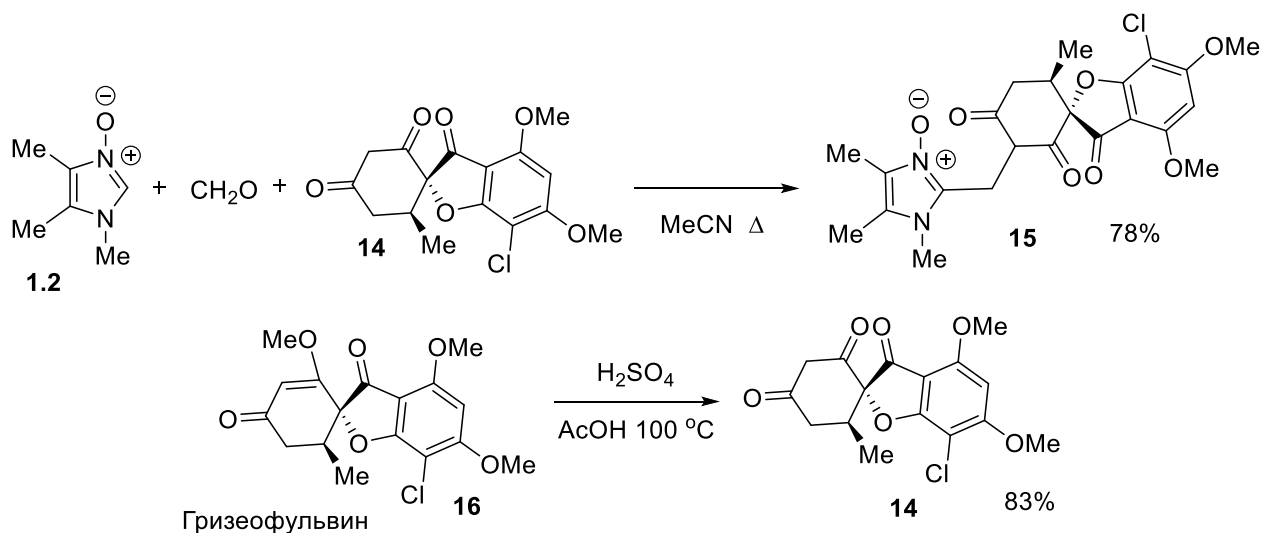


Схема 2.4. Получение производного гризеофульвина

Вместе с тем оказалось, что эта реакция не применима для нециклических β-дикарбонильных соединений, таких как ацетилацетон **17**, диэтилмалонат **18**, этиловый эфир ацетоуксусной кислоты **19**. В исследованных условиях нециклические β-дикарбонильные соединения не образуют соответствующих арилиденовых производных. В тоже время и предварительно полученные продукты конденсации альдегидов с 1,3-дикарбонильными соединениями **20-22** также инертны по отношению к *N*-оксидам имидазолов (схема 2.5). При длительном нагревании в различных растворителях в реакционной массе

обнаруживаются только исходные соединения, добавление кислот и/или оснований также не приводит к желаемому результату.

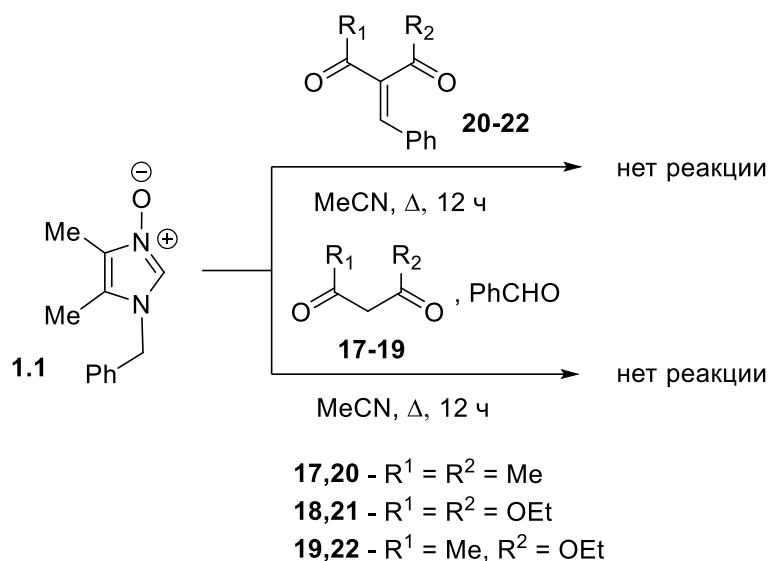


Схема 2.5. Попытки введения в реакцию нециклических β-дикарбонильных соединений, а также их арилиденовых производных.

В то же время в исследуемую трехкомпонентную реакцию могут быть введены такие гетероциклические 1,3-дикарбонильные соединения, как 4-гидрокси-6-метилпирон **23** и 4-гидроксикумарин **24** (схема 2.6). Эти соединения, как известно, не дают стабильных арилиденовых производных в реакции с альдегидами, вместо этого образуются продукты присоединения двух молекул СН-кислоты **25** [112]. Тем не менее, взаимодействие эквимольных количеств *N*-оксида имидазола, альдегида и СН-кислот **23** или **24** приводит к образованию соединений **26**.

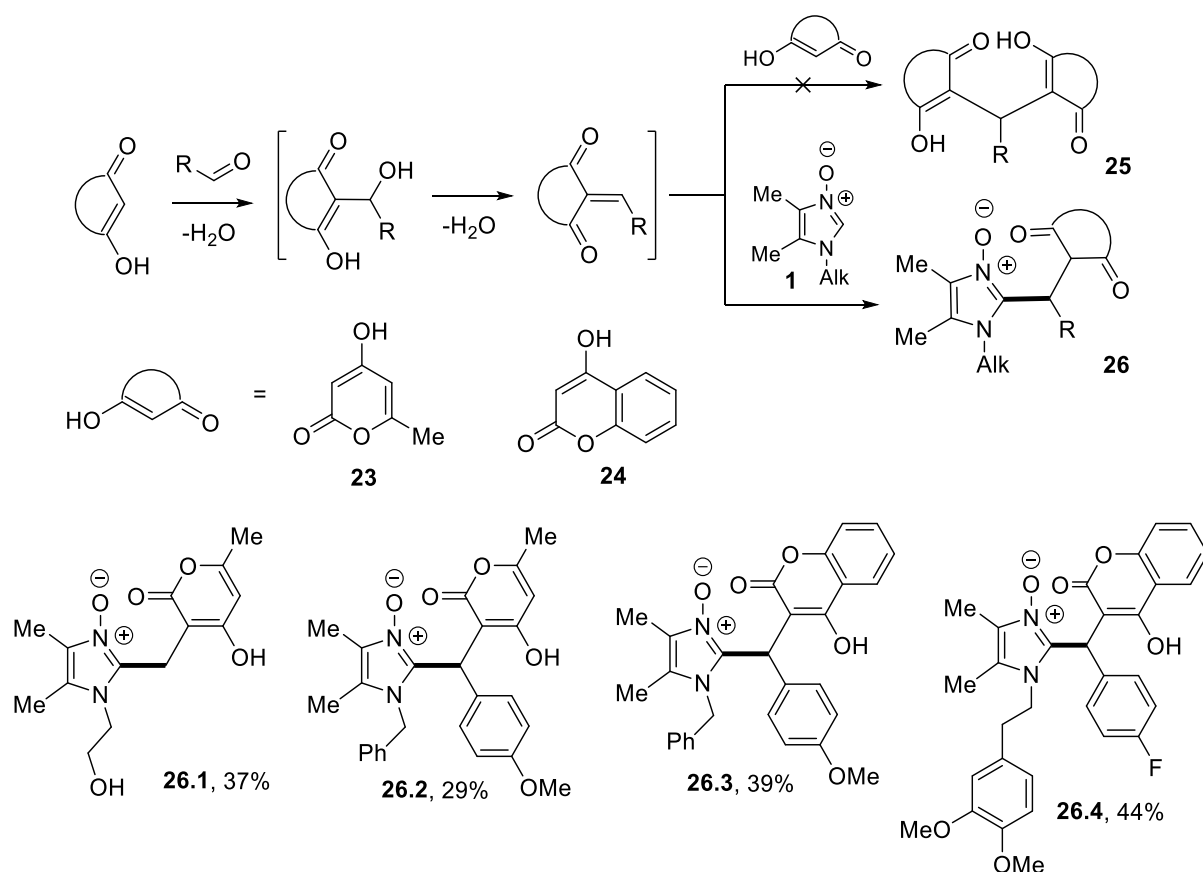


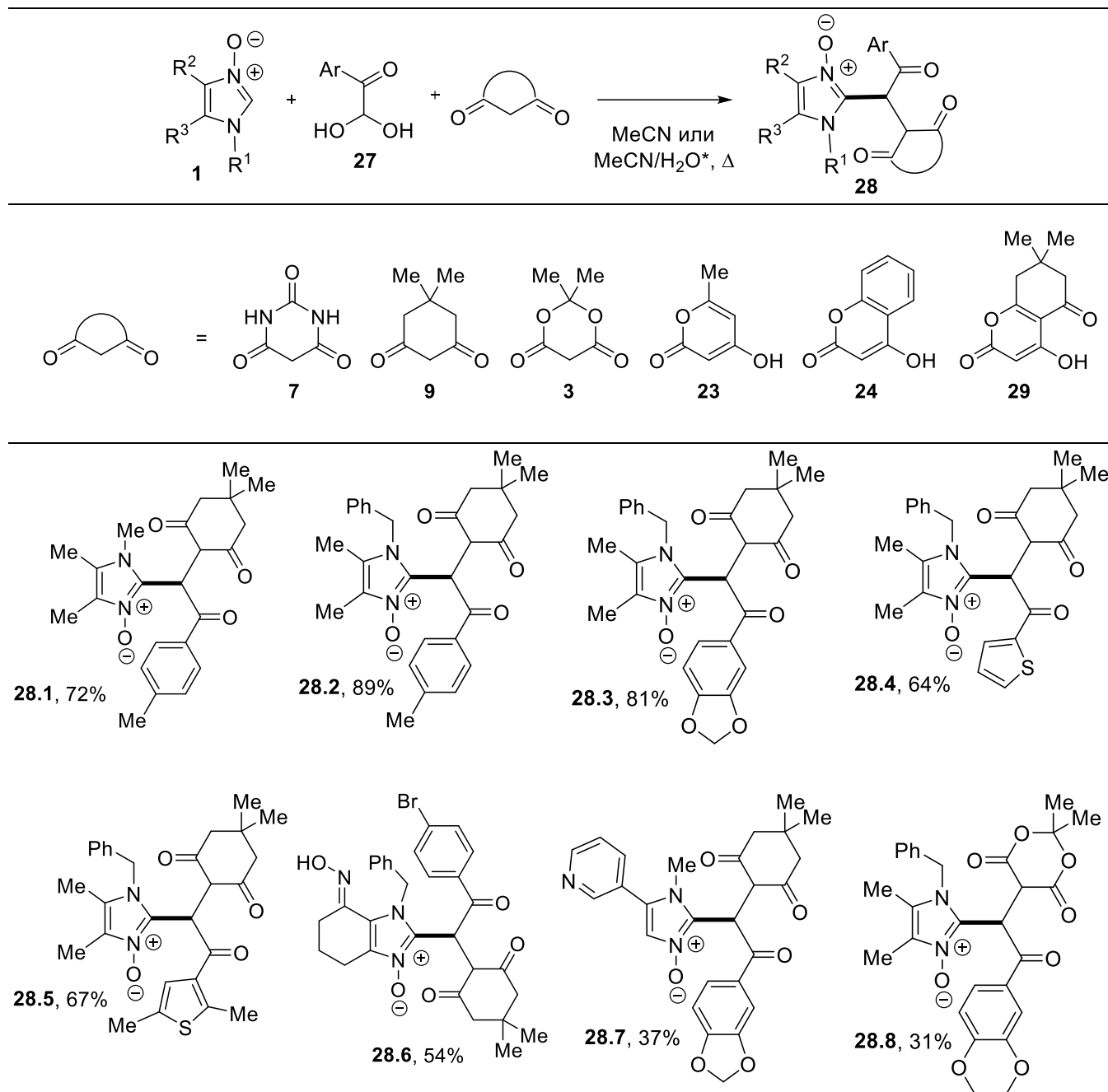
Схема 2.6. Конденсация *N*-оксидов имидазолов и альдегидов с 4-гидроксикумарином и 4-гидрокси-6-метилпироном.

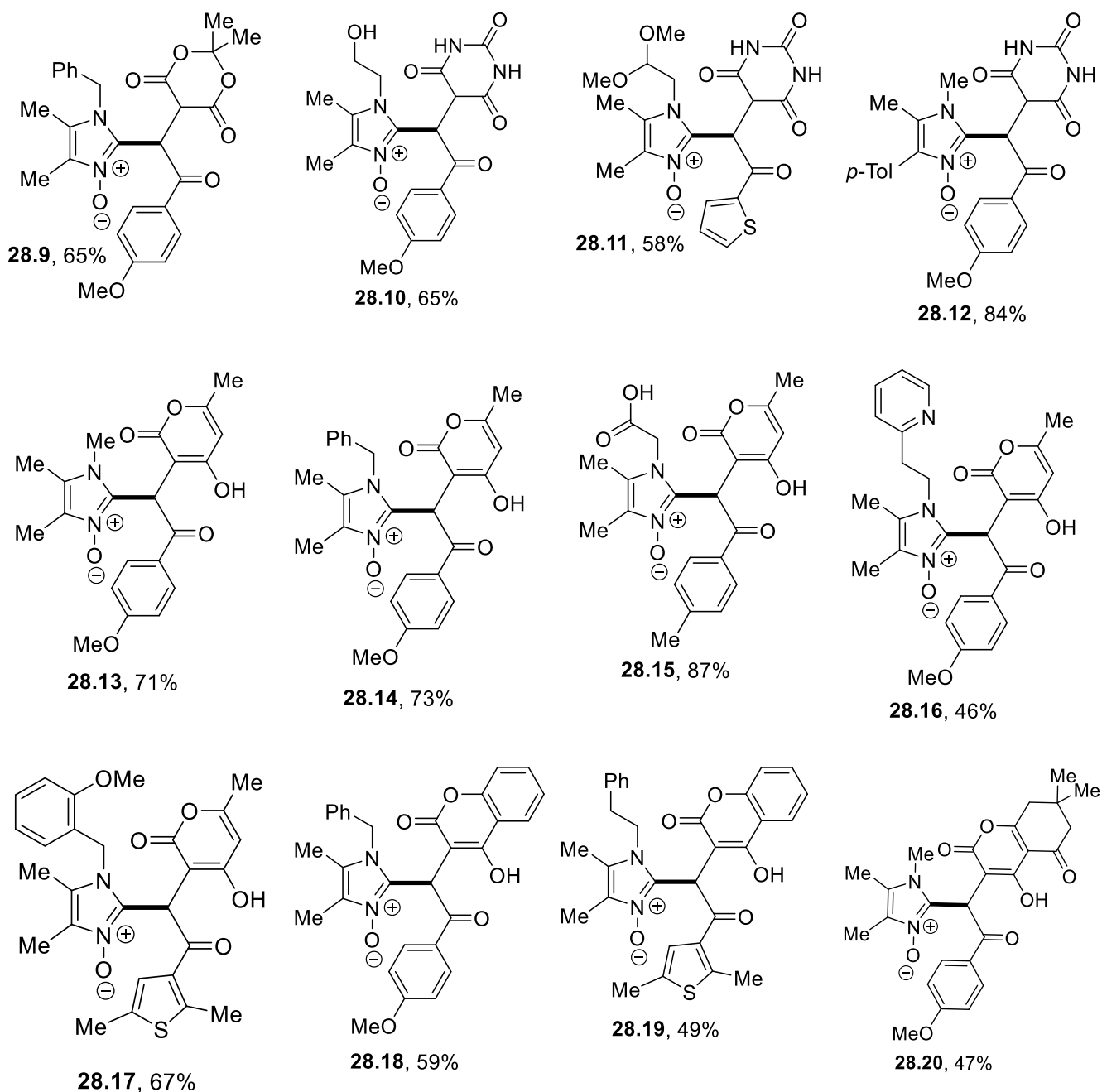
2.3. Взаимодействие *N*-оксидов имидазолов с глиоксалими и СН-кислотами

Затем нами была предпринята попытка расширить границы применимости изучаемого превращения и использовать в качестве карбонильных соединений глиоксали. Так как глиоксали — это альдегиды, содержащие активную карбонильную группу в непосредственной близости от реакционных центров, мы предположили, что это может влиять на характер протекания процесса и давать возможность дополнительных превращений для получаемых продуктов.

При использовании доступных в виде гидратов арилглиоксалией **27** реакция протекает схожим образом, с образованием продуктов **28** (таблица 2.4), при этом в реакцию вступает тот же набор *N*-оксидов имидазолов и СН-кислот, что и при использовании альдегидов.

Таблица 2.4. Конденсация *N*-оксидов имидазолов с арилглиоксалими и различными СН-кислотами.





* вода в качестве соразтворителя применялась в случае использования плохо растворимой в ацетонитриле барбитуровой кислоты

Применение в качестве карбонильных соединений в этой реакции самого глиоксаля или метилглиоксаля в виде водных растворов приводило к осмолению реакционной массы. Также, несмотря на большую электрофильность глиокселей по сравнению с альдегидами, в эту реакцию не удалось ввести нециклические β -дикарбонильные соединения: ацетилацетон, диэтилмалонат, этиловый эфир ацетоуксусной кислоты.

Соединения **28** содержат 1,4-дикабонильный фрагмент, который, как известно, может использоваться для получения различных гетероциклических соединений. Известно, что соединения такого типа, содержащие 1,4-дикарбонильный фрагмент, относительно легко подвергаются циклизации Пааля-Кнорра с образованием фуранов, например при нагревании в кислоте (муравьиной или смеси соляной и уксусной кислот) [113]. Было показано что при длительном кипячении в муравьиной кислоте или смеси соляной и уксусной кислот соединения **28** не изменяются. Мы предположили, что для протекания реакции требуется более сильная кислота. Действительно, проведение реакции с соединением **28.18** в концентрированной серной кислоте при комнатной температуре приводит к циклизации с образованием фурокумарина **30**, но этот процесс сопровождается сульфированием электронодонорного метоксифенильного кольца (схема 2.7).

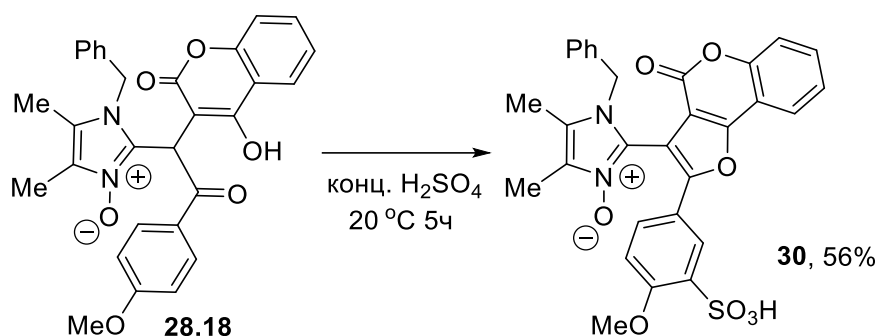
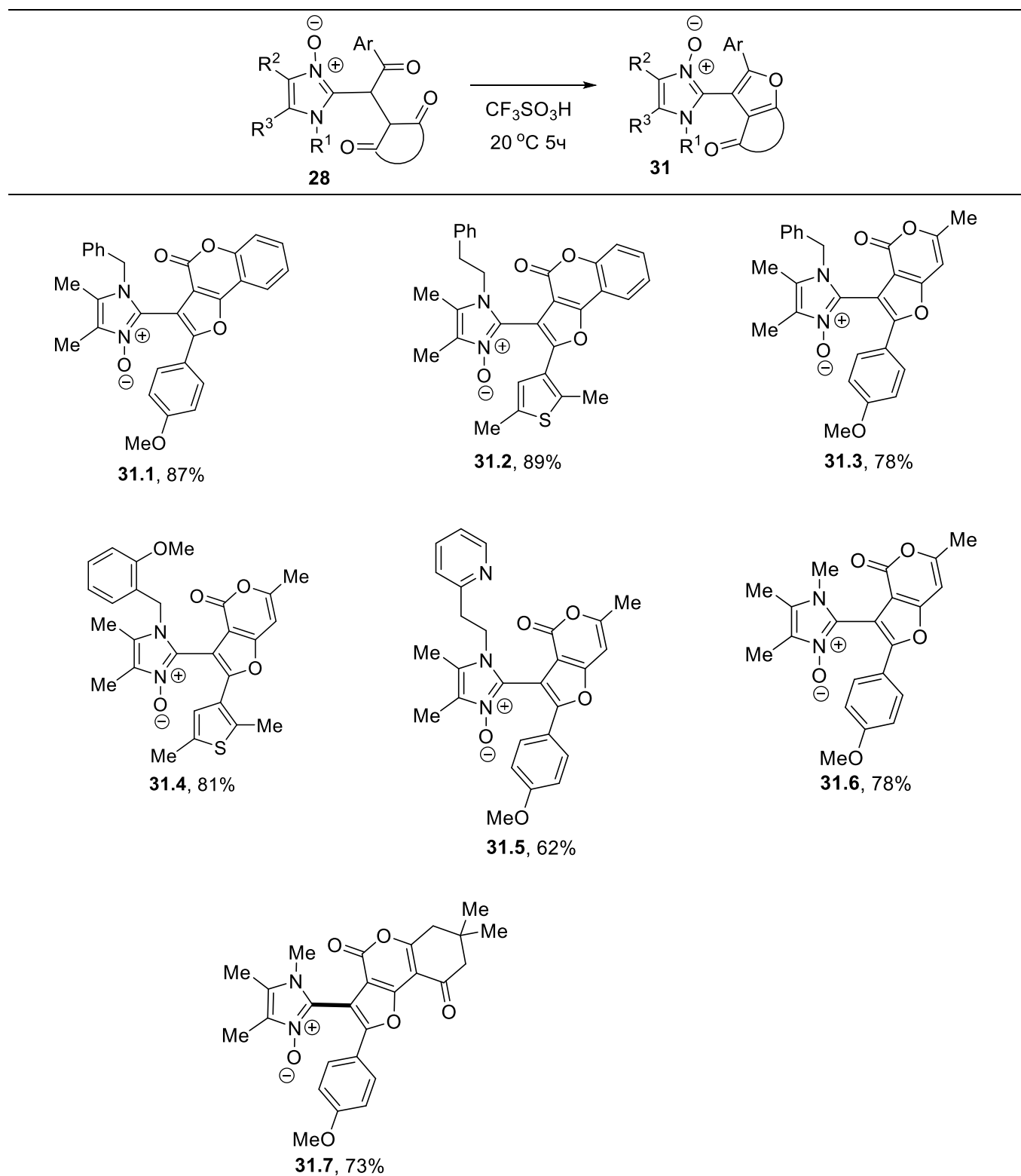


Схема 2.7. Циклизация соединения **28.18** в концентрированной серной кислоте.

В то же время использование трифторметансульфоновой кислоты в качестве циклизующего агента позволяет получать фурокумарины и фуропираноны **31** с высокими выходами (таблица 2.5).

Таблица 2.5. Циклизация соединений **28** в присутствии трифторметансульфокислоты



Следует отметить, что соединения, содержащие ядро фурукумарина, обладают широким спектром биологической активности, включая

противогрибковую, противовоспалительную и антипролиферативную активность [114–117].

Структуры всех полученных соединений были подтверждены комплексом физико-химических методов, включая РСА для соединения **31.1** (рисунок 2.5).

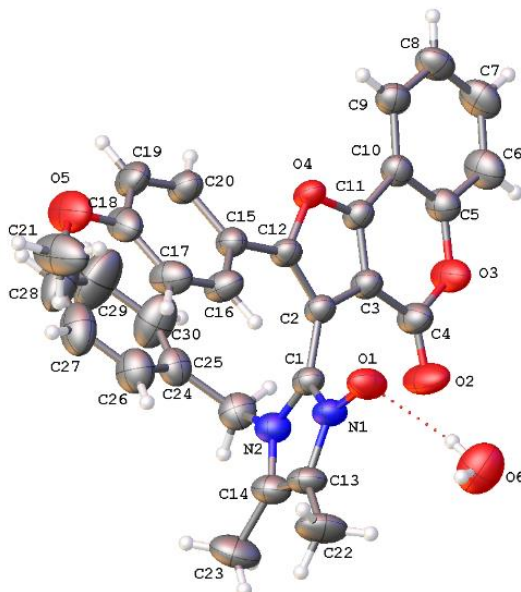


Рисунок 2.5. Данные РСА для соединения **31.1**.

Найденные условия оказались неподходящими для циклизации соединений, содержащих фрагмент димедона: проведение реакции в серной или трифторметансульфоновой кислоте приводило к осмолению реакционной массы. На примере соединения **28.2** мы показали, что циклизацию можно осуществить кипячением в толуоле с *n*-толуолсульфокислотой в качестве катализатора (схема 2.8).

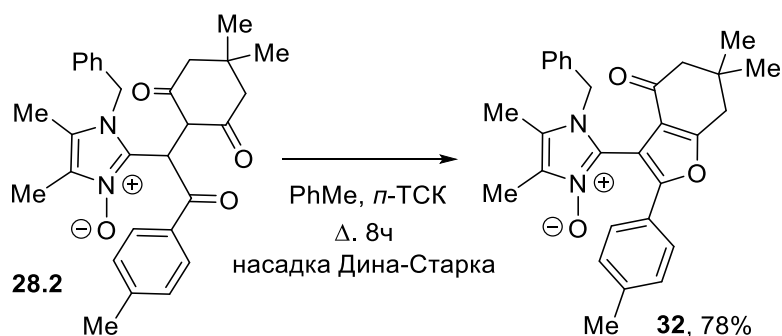


Схема 2.8. Циклизация соединения **28.2** в **32** в присутствии *n*-толуолсульфокислоты.

Соединения **28**, содержащие фрагмент барбитуровой кислоты или кислоты Мельдрума нам не удалось подвергнуть циклизации вследствие осмоления реакционной массы в изученных условиях.

2.4. Взаимодействие *N*-оксидов имидазолов с альдегидами и *CN*-кислотами ряда ацетонитрила.

Поскольку исследуемая реакция оказалась применимой для циклических *CN*-кислот, но не применимой для ациклических: ацетилацетона, ацетоуксусного и малонового эфиров, мы предположили, что в реакцию можно ввести ациклические *CN*-кислоты с более сильными электроноакцепторными группами. Так как цианогруппа является более сильным акцептором, чем ацетильная или сложноэфирная группы, нами было решено ввести в изучаемую реакцию такие соединения как малононитрил и этиловый эфир цианоуксусной кислоты.

Однако проведение реакции эквимольных количеств *N*-оксида 1-бензил-4,5-диметилимидазола **1.1**, этилцианоацетата³ **33** и 4-метилтиобензальдегида **34** в ацетонитриле неожиданно привело к образованию соединения **35.1** в качестве единственного продукта (схема 2.9).

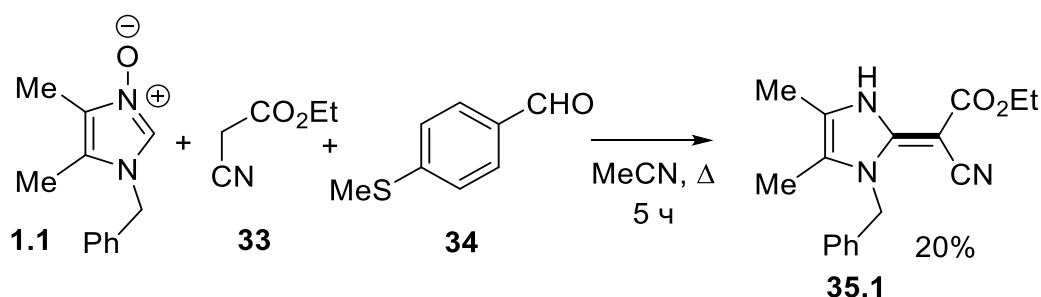


Схема 2.9. Взаимодействие *N*-оксида 1-бензил-4,5-диметилимидазола и этилцианоацетата в присутствии ароматического альдегида.

Строение продукта **35.1** было подтверждено с помощью ¹H и ¹³C ЯМР и HRMS. В ИК-спектре **35.1** наблюдается интенсивная полоса поглощения цианогруппы при 2183 см⁻¹. Наконец, структура **35.1** однозначно установлена по данным РСА (рисунок 2.6).

³ Этилцианоацетат легко образует арилиденные производные при нагревании с альдегидами без кислотных и основных катализаторов.

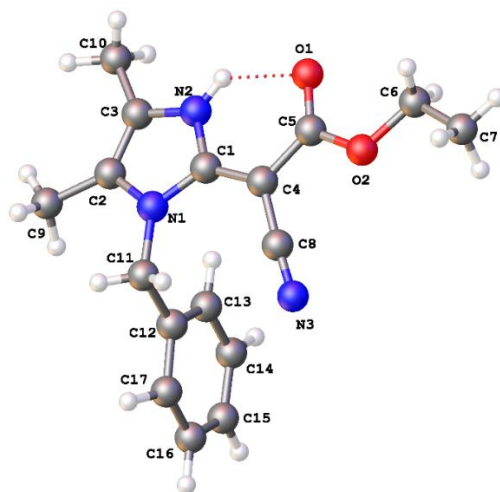


Рисунок 2.6. Данные РСА для соединения **35.1**.

Поскольку продукт не содержит альдегидного фрагмента, а в отсутствие альдегида взаимодействия между *N*-оксидом имидазола и этилцианоацетатом не происходит, мы предположили, что альдегид выполняет каталитическую функцию, и процесс протекает в соответствии с механизмом, показанным на схеме 2.10.

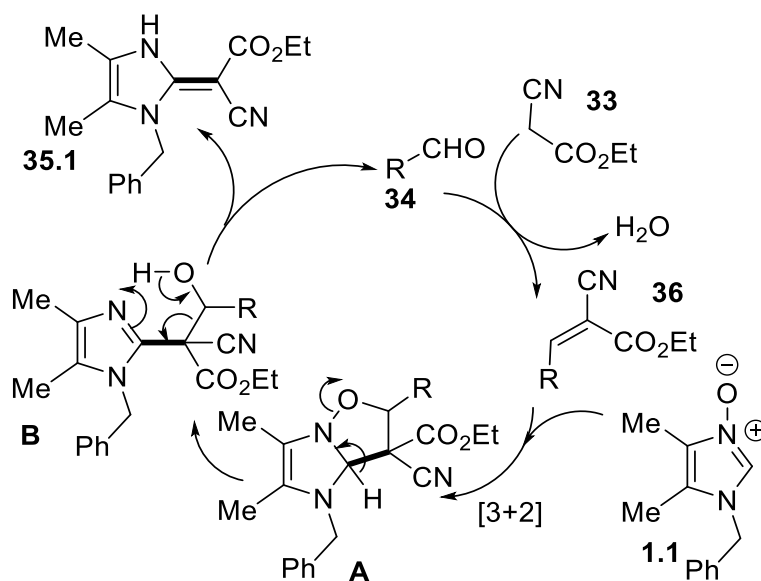


Схема 2.10. Предполагаемый механизм реакции

На первой стадии этилцианоацетат **33** и 4-метилтиобензальдегид **34** вступают в конденсацию Кневенагеля с образованием **36**, а затем происходит [3+2]-циклоприсоединение **36** к *N*-оксиду **1.1**. Первоначально образовавшийся нестабильный изоксазолидиновый циклоаддукт **A** легко подвергается реароматизации и раскрытию кольца до промежуточного соединения **B**, которое в результате ретро-еновой реакции элиминирует альдегид с образованием конечного

продукта **35.1**. Предположенный механизм основан также на литературных данных по реакциям [3+2]-диполярного циклоприсоединения *N*-оксидов [118].

Для более подробного изучения данной реакции мы проанализировали ход процесса в различных растворителях (таблица 2.6). При этом в каждом случае оценивали количественный состав реакционной массы с помощью ВЭЖХ с использованием внешних стандартов.

Таблица 2.6. Взаимодействие *N*-оксида 1-бензил-4,5-диметилимидазола и этилцианоацетата в присутствии ароматического альдегида.

Растворитель, условия	Выход 35.1 , %	Выход 37 , %	Конверсия 34
PhH, Δ, 5 ч	86	8	0.26
PhMe, Δ, 5 ч	88	12	0.29
Диоксан, Δ, 5 ч	42	2	0.62
CHCl ₃ , Δ, 5 ч	17	0	0.86
MeCN, Δ, 5 ч	69	2	0.36
EtOH, Δ, 5 ч	2*	0	0.97
ДМФА , 100 °С, 5 ч	96	4	0.20

* - в этом случае основным продуктом реакции является соединение **36**

Примечательно, что во всех случаях в качестве побочного продукта образуется имидазол-2-он **37**, по-видимому, в результате термической перегруппировки исходного *N*-оксида. Было показано, что при длительном нагревании в различных растворителях он инертен в отношении альдегида, этилцианоацетата и их смеси. Также во всех случаях было обнаружено некоторое количество арилиденового производного **36**.

Следует отметить, что ход процесса существенно отличается в хлороформе и этаноле. В этих случаях почти все количество альдегида и этилцианоацетата превращается в арилиденное производное **36**, но взаимодействия с *N*-оксидом **1.1** не происходит. Аналогичный эффект наблюдался для реакции *N*-оксидов имидазола с 1,1-дифторстиролами в метаноле, авторы [119] предположили, что низкая реакционная способность *N*-оксида объясняется образованием водородной связи и сольватацией *N*-оксида метанолом. В хлороформе реакция, вероятно, подавляется следовым количеством HCl, содержащегося в этом растворителе, который может протонировать атом кислорода *N*-оксидной группы.

Самый высокий выход (96%) продукта был получен в ДМФА, при этом конверсия альдегида составила всего 20%. Чтобы более четко показать каталитическую роль альдегида, мы провели еще ряд экспериментов с уменьшенным его количеством. Результаты суммированы в таблице 2.7.

Таблица 2.7. Влияние количества альдегида на протекание процесса.

Условия реакции	Выход 35.1 , %	Выход 37 , %
ДМФА, 100 °С, 4 ч, 20 мольн. %	36	1
ДМФА, 100 °С, 16 ч, 20 мольн. % альдегида	54	3
ДМФА, 100 °С, 4 ч, 5 мольн. % альдегида	2	0*
ДМФА, 100 °С, 16 ч, 5 мольн. % альдегида	48	13
ДМФА, 100 °С, 5 ч, 100 мольн. % альдегида	96	4

Несмотря на то, что даже 5 мольн. % альдегида приводят к образованию продукта с выходом 48%, количество побочно образующегося имидазола-2-она **37** также значительно увеличивается. Кроме того, увеличение продолжительности процесса приводит к значительному осмолению реакционной массы. Также на процесс не повлияла замена 4-метилтиобензальдегида на бензальдегид, а использование формальдегида в виде водного раствора приводит к препаративно неразделимой смеси веществ.

Дополнительным аргументом в пользу предложенного механизма является возможность введения в реакцию предварительно полученных продуктов

конденсации этилцианоацетата не только с альдегидами, но и с кетонами. Так, например 2-циано-2-циклогексилиденэтилацетат (**38**) реагирует с *N*-оксидом 1-бензил-4,5-диметилимидазола (**1.1**) в ДМФА с образованием продукта **35.1** с выходом 61% (схема 2.11).

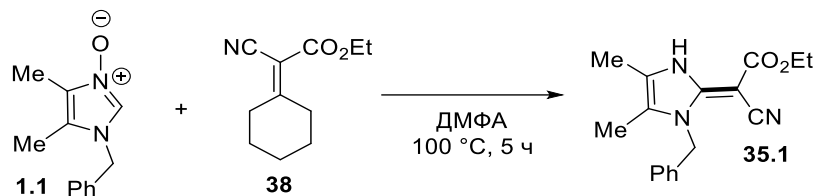
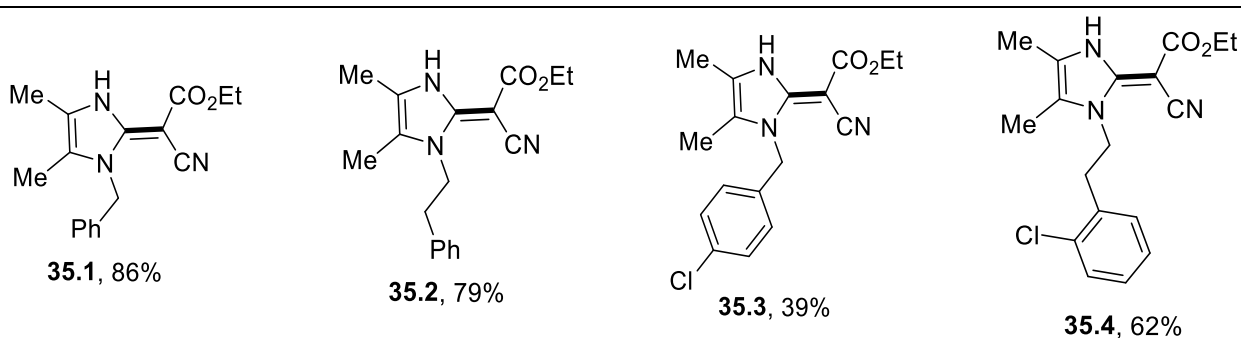
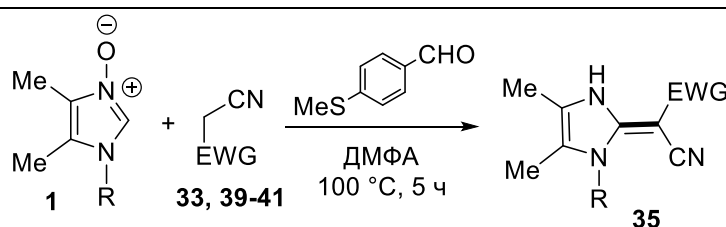
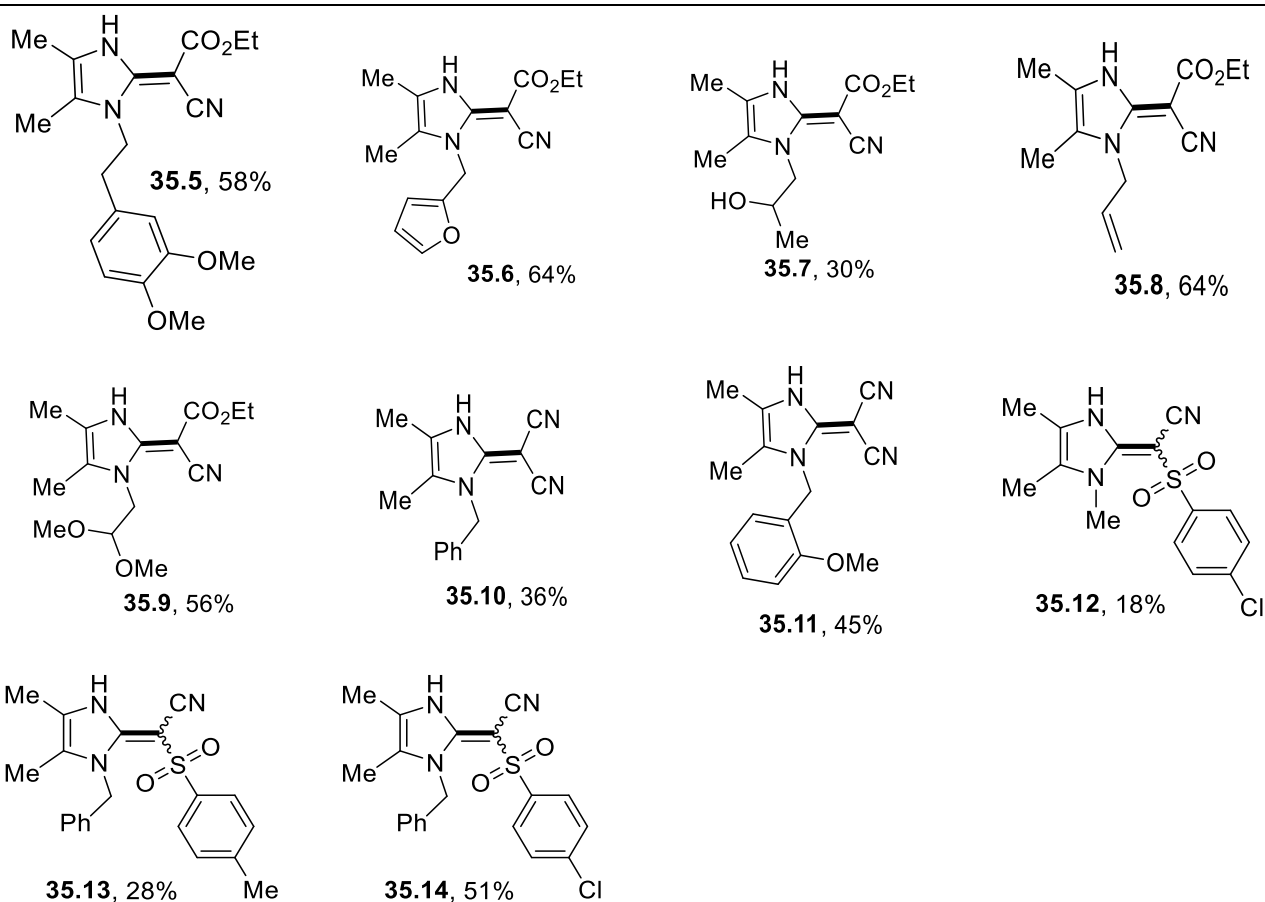


Схема 2.11. Взаимодействие *N*-оксида 1-бензил-4,5-диметилимидазола с этил 2-циано-2-циклогексилиденацетатом.

В оптимизированных условиях (ДМФА, 100 °C, 5 ч, 100 мольн. % альдегида) был получен ряд производных с использованием различных *N*-оксидов 2-незамещенных имидазолов. Помимо этилцианоацетата, в качестве СН-кислот использовали малонитрил **39**, 2-тозилацетонитрил **40** и 2-((4-хлорфенил)сульфонил)-ацетонитрил **41**.

Таблица 2.8. Взаимодействие *N*-оксидов 2-незамещенных имидазолов с СН-кислотами ряда ацетонитрила в присутствии ароматического альдегида.





Хотя конфигурация экзоциклической двойной связи в соединениях **35.1-35.9**, очевидно, такая же, как в **35.1** (для которого есть данные РСА), для производных **35.12-35.14** этот вопрос не был специально исследован. Однако, согласно данным ЯМР, все соединения **35** существуют в форме единственного диастереомера.

2.5. Исследование фунгицидной активности продуктов.

Разработанные методы функционализации *N*-оксидов имидазолов, основанные на трёхкомпонентной реакции с альдегидами и СН-кислотами, позволяют получать большие библиотеки разнообразных производных за счет независимого изменения природы каждого из трех реагентов. Такой комбинаторный подход очень удобен для поиска новых биологически активных веществ.

Нами была исследована фунгицидная активность ряда полученных соединений по отношению к различным видам фитопатогенных грибов: *Venturia inaequalis* (V. i.), *Rhizoctonia solani* (R. s.), *Fusarium oxysporum* (F. o.), *Fusarium*

moniliforme (F. m.), Bipolaris sorokiniana (B. s), Sclerotinia sclerotiorum (S. s.) в концентрации 30 мг/мл⁻¹, в качестве препарата сравнения использовался триадимефон (рисунок 2.7) результаты представлены в таблице 2.9.

Таблица 2.9. Фунгицидная активность соединений по отношению к различным штаммам фитопатогенных грибов.

Соединение	Ингибирование роста мицелия, %					
	V. i.	R. s.	F. o.	F. m.	B. s.	S. s.
13.19	23	28	13	25	44	10
13.20	19	31	15	14	35	5
13.21	17	41	14	26	42	9
13.22	45	54	39	46	71	19
13.23	15	35	7	23	52	4
13.24	23	37	15	22	48	11
13.25	19	35	10	26	48	7
13.26	51	76	39	46	76	12
13.27	55	99	37	52	68	5
13.28	32	67	40	51	40	21
13.29	19	58	31	37	51	18
13.30	37	65	42	55	76	26
13.31	44	63	30	45	68	32
13.32	28	51	45	55	61	21
13.33	20	28	43	25	39	12
13.34	50	73	52	62	71	25
13.35	37	58	27	36	63	23
13.36	41	70	39	62	73	24
13.37	28	45	22	60	59	21
13.38	17	34	10	21	45	10
15	11	25	18	4	40	6

25.4	13	22	37	29	29	9
Триадимефон	41	43	77	87	44	61

Как можно видеть из таблицы 2.9, ряд соединений **13** проявляет заметную фунгицидную активность, причем в некоторых случаях она оказалась выше, чем у препарата сравнения. В частности, высокие показатели фунгицидной активности продемонстрировали соединения **13.26**, **13.27** и **13.34**, содержащие фрагмент 2,4-дихлорбензальдегида. Соединение **15**, являющееся производным гризеофульвина, напротив, заметной противогрибковой активностью не обладает.

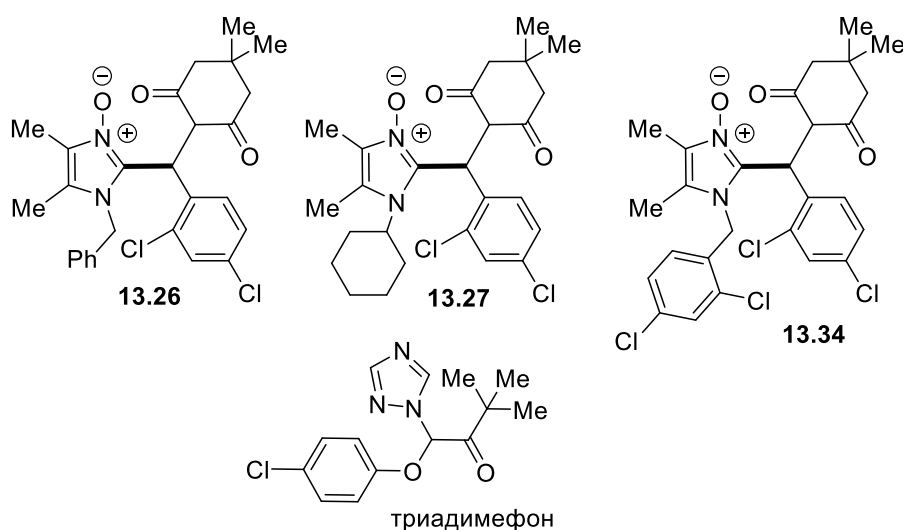


Рисунок 2.7. Соединения, проявившие наибольшую активность и препарат сравнения (триадимефон).

Следует также отметить, что в литературе крайне мало сведений о биологической активности *N*-оксидов имидазолов, в частности известно о противораковых свойствах некоторых соединений этого класса [120], данные же о фунгицидных свойствах *N*-оксидов имидазолов в литературе отсутствуют.

Глава 3. Экспериментальная часть

Все исходные реагенты являются коммерчески доступными и использовались без дополнительной очистки, если не указано иного.

Спектры ^1H и ^{13}C ЯМР зарегистрированы на спектрометрах Bruker Avance 300, Bruker Avance 600 или JEOL 400 МГц. В качестве внутреннего стандарта использовались остаточные сигналы растворителя (DMCO- d_6). ИК спектры зарегистрированы в таблетках KBr на спектрофотометре Shimadzu IRAffinity-1 FTIR. Масс-спектры высокого разрешения получены на приборе Bruker MicrOTOF ESI-TOF. PCA был проведен с использованием дифрактометра Bruker «SMART APEX II».

Ход реакций контролировался методом ТСХ с использованием пластин Merck Silica Gel 60 F254. Визуализация хроматограмм осуществлялась парами йода либо обработкой 1%-ным раствором нингидрина в смеси $\text{CCl}_4:\text{CH}_3\text{OH}$ (4:1) с последующим нагреванием.

Синтез *N*-оксидов имидазолов 1.1-1.20 (общая методика).

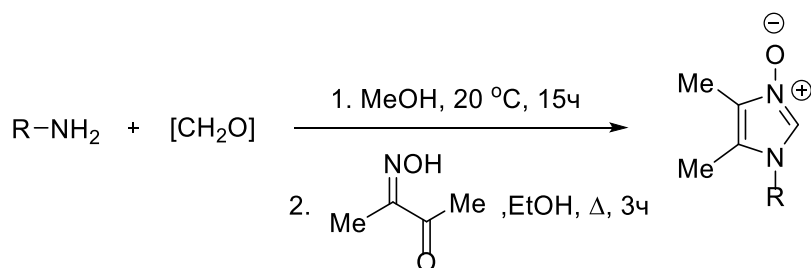


Схема 3.1. Синтез *N*-оксидов имидазолов.

Смесь параформа (0.30 г, 10 ммоль) и соответствующего амина (10 ммоль, в случае соединения **1.11** использовался метиламин в виде 40% водного раствора) в метаноле (30 мл) перемешивают при комнатной температуре до растворения параформа, затем отгоняют растворитель при пониженном давлении. Остаток растворяют в этаноле (30 мл) и прибавляют монооксим бутан-2,3-диона (1.01 г, 10 ммоль), полученный раствор кипятят 3 часа, после чего растворитель отгоняют при пониженном давлении, остаток обрабатывают диэтиловым эфиром, затем ацетоном, отфильтровывают полученный осадок и промывают небольшим количеством ацетона.

***N*-оксид 1-бензил-4,5-диметил-1H-имидазола (1.1).**

Светло-коричневый порошок; выход 63%: т.пл. 196–198°C (лит. т.пл. 197–199°C [121]).

***N*-оксид 4,5-диметил-1-(тиофен-2-илметил)-1H-имидазола (1.2).**

Выход 74%, белый порошок, т.пл. 206–208°C. ИК (KBr): 3443, 3147, 3099, 2925, 2360, 1623, 1469, 1441, 1389, 1369, 1306, 1225, 1168, 1142, 1080, 965, 855, 829, 745, 725, 689, 668, 651, 602, 471, 418. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆), δ: 8.18 (с, 1H), 7.51 (д, J = 5.1 Гц, 1H), 7.11-7.10 (м, 1H), 7.03 (т, J = 4.2 Гц, 1H), 5.30 (с, 2H), 2.14 (с, 3H), 1.99 (с, 3H), ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆) δ: 139.01, 127.13, 126.77, 126.47, 125.52, 123.62, 120.68, 42.89, 8.28, 6.91. 418. HRMS: вычислено для C₁₀H₁₃N₂OS [M+H]⁺: 209.0748. Найдено: 209.0748.

***N*-оксид 1-фенетил-4,5-диметил-1H-имидазола (1.3).**

Выход 57%, светло-коричневый порошок [122].

***N*-оксид 1-(фуран-2-илметил)-4,5-диметил-1H-имидазола (1.4).**

Выход 54%, серый порошок, т.пл. 74–76°C. ИК (KBr): 3376, 3255, 3109, 3032, 1651, 1627, 1504, 1442, 1396, 1381, 1327, 1226, 1141, 1072, 1010, 918, 756, 663, 609. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ = 8.15 (с, 1H), 7.63 (с, 1H), 6.44 (с, 2H), 5.12 (с, 2H), 2.12 (с, 3H), 1.96 (с, 3H). ¹³C ЯМР (125 МГц, ДМСО-d₆): δ = 149.4, 143.5, 125.4, 124.0, 121.0, 110.8, 108.9, 41.2, 8.2, 7.0. HRMS: вычислено для C₁₀H₁₃N₂O₂ [M+H]⁺: 193.0977. Найдено: 193.0976.

***N*-оксид 4,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)-1H-имидазола (1.5).**

Выход 87%, белый порошок, т.пл. 216–218°. ИК (KBr): 3432, 3010, 2957, 2853, 2812, 2360, 1624, 1455, 1400, 1389, 1372, 1338, 1158, 1149, 1115, 1071, 1039, 1024, 929, 857, 832, 773, 728, 648, 621, 603, 587, 558, 515, 423. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆), δ: 8.07 (с, 1H), 3.92 (с, 2H), 3.38 (с, 2H), 2.50 (с, 4H), 2.41 (с, 4H), 2.12 (с, 3H), 1.96 (с, 3H), ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆) δ: 123.76, 66.06, 57.77, 53.14, 41.55, 8.16, 6.91. HRMS вычислено для C₁₁H₂₀N₃O₂ [M+H]⁺: 226.1555. Найдено: 226.1562.

***N*-оксид 1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-илметил)-4,5-диметил-1H-имидазола (1.6).**

Выход 61%, белый порошок, т.пл. 140–142°C. ИК (KBr): 3448, 3008, 2360, 1651, 1504, 1450, 1248, 1188, 1033, 925, 810, 771, 740, 694, 632, 509. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ = 8.24 (с, 1H), 6.88 (д, J = 8.1 Гц, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.71-6.68 (m, 1H), 6.00 (с, 2H), 4.96 (с, 2H), 2.04 (с, 3H), 1.96 (с, 3H). ¹³C ЯМР (125 МГц, ДМСО-d₆): δ = 147.6, 146.8, 130.1, 125.4, 123.9, 120.7, 108.3, 107.7, 101.1, 47.7, 8.4, 6.9. HRMS: вычислено для C₁₃H₁₅N₂O₃ [M+H]⁺: 247.1082 Найдено: 247.1077

***N*-оксид 1-циклопентил-4,5-диметил-1H-имидазола (1.7).**

Выход 46%, серый порошок, т.пл. 56–57°C (гигроскопичен). ИК (KBr): 3402, 2962, 1651, 1627, 1527, 1450, 1411, 13811, 1342, 1219, 1188, 1141, 1080, 1033, 732, 624, 586. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ = 8.27 (с, 1H), 4.44-4.40 (m, 1H), 2.13 (с, 3H), 2.07-2.03 (m, 2H), 1.96 (с, 3H), 1.75-1.58 (m, 6H). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆): δ = 124.71, 121.66, 120.91, 56.20, 32.33, 23.24, 8.56, 6.90. HRMS: вычислено для C₁₀H₁₇N₂O [M+H]⁺: 181.1340. Найдено: 181.1335.

***N*-оксид 1-фенетил-4,5-диметил-1H-имидазола (1.8).**

Выход 71%, светло-бежевый порошок [123]

***N*-оксид 1-(4-хлорбензил)-4,5-диметил-1H-имидазола (1.9).**

Выход 39%, серый порошок, т.пл. 190–192°C. ИК (KBr): 3405, 2977, 1628, 1492, 1386, 1331, 1188, 1141, 1084, 1014, 982, 803, 738, 614, 484. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ = 8.28 (с, 1H), 7.43 (д, J = 8.1 Гц), 7.20 (д, J = 8.1 Гц), 5.10 (с, 2H), 2.01 (с, 3H), 1.96 (с, 3H). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆): δ = 135.58, 132.46, 128.92, 128.82, 125.67, 124.25, 120.95, 47.27, 8.34, 7.00. HRMS: вычислено для C₁₂H₁₄ClN₂O [M+H]⁺: 237.0794. Найдено: 237.0788.

***N*-оксид 4,5-диметил-1-(2-гидроксиэтил)-1H-имидазола (1.10).**

Светло-коричневый порошок; выход 59%: т.пл. 104–105°C (лит. т.пл. 106–107°C [124]).

***N*-оксид 1,4,5-триметил-1H-имидазола (1.11).**

Светло-коричневый порошок; выход 71%: т.пл. 164–166°C (лит. т.пл. 164–166°C [121]).

***N*-оксид 1-(2-хлорбензил)-4,5-диметил-1H-имидазола (1.12).**

Выход 63%, белый порошок, т.пл. 192–194°C. ИК (KBr): 3410, 2978, 2939, 1627, 1142, 1388, 1357, 1334, 1188, 1087, 1056, 972, 825, 802, 763, 732, 678, 624, 586, 570, 424. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.17 (с, 1H), 7.60 – 7.45 (m, 1H), 7.39 – 7.30 (m, 2H), 6.86 – 6.71 (m, 1H), 5.18 (с, 2H), 2.00 (с, 3H), 1.99 (с, 3H). ¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d₆) δ 133.97, 131.48, 129.68, 129.61, 127.97, 127.92, 125.70, 124.45, 121.33, 45.92, 8.28, 7.12. HRMS: вычислено для C₁₂H₁₄ClN₂O [M+H]⁺: 237.0794. Найдено: 237.0793.

***N*-оксид 1-циклогексил-4,5-диметил-1H-имидазола (1.13).**

Выход 75%, серый порошок, т.пл. 177–178°C (лит. т.пл. 179–180°C [121]).

***N*-оксид 1-(2,2-диметоксиэтил)-4,5-диметил-1H-имидазола (1.14).**

Выход 46%, светло-желтый порошок, т.пл. 114–117°C. ИК (KBr): 2955, 2839, 2361, 1628, 1535, 1450, 1383, 1342, 1204, 1134, 1065, 980, 818, 733, 687, 625, 586, 548 cm⁻¹. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.03 (с, 1H), 4.53 (т, 1H), 3.95 (д, J = 5.3 Гц, 2H), 3.32 (с, 6H), 2.13 (с, 3H), 1.98 (с, 3H). ¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d₆) δ 124.71, 124.39, 121.34, 102.42, 54.51, 46.26, 40.14, 8.39, 7.05. HRMS: вычислено для C₉H₁₇N₂O₃ [M+H]⁺: 201.1239. Найдено: 201.1234.

***N*-оксид 1-(2,4-дихлорбензил)-4,5-диметил-1H-имидазола (1.15).**

Выход 42%, светло-желтый порошок, т.пл. 67–68°C. ИК (KBr): 3379, 3093, 1627, 1589, 1558, 1473, 1381, 1242, 1188, 1103, 10149, 902, 864, 825, 756, 732, 694, 617, 586, 547, 462. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8.34 (с, 1H), 7.70 (д, J = 2.2 Гц, 1H), 7.43 (dd, J = 8.3, 2.2 Гц, 1H), 6.86 (д, J = 8.4 Гц, 1H), 5.21 (с, 2H), 2.02 (с, 3H), 2.00 (с, 3H). ¹³C ЯМР (151 МГц, ДМСО-d₆) δ: 133.47, 132.66, 132.58, 129.78, 129.10, 127.98, 125.68, 125.59, 121.96, 45.80, 8.18, 6.87. HRMS: вычислено для C₁₂H₁₃Cl₂N₂O [M+H]⁺: 271.0404. Найдено: 271.0399.

***N*-оксид 1-(3,4-диметоксифенэтил)-4,5-диметил-1H-имидазола (1.16).**

Выход 81%, белый порошок, т.пл. 124–126°C. ИК (KBr): 3413, 3251, 3019, 1629, 1592, 1522, 1448, 1396, 1340, 1302, 1161, 1139, 1031, 946, 883, 818, 769, 665, 632, 612, 568 cm⁻¹. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8.01 (с, 1H), 6.84 (д, J = 8.1 Гц, 1H), 6.77 – 6.60 (m, 2H), 4.03 (т, J = 7.1 Гц, 2H), 3.71 (с, 3H), 3.70 (с, 3H), 2.86 (т, J = 7.1 Гц, 2H), 1.98 (с, 3H), 1.93 (с, 3H). ¹³C ЯМР (151 МГц, ДМСО-d₆) δ: 148.65, 147.57,

129.99, 124.54, 123.62, 120.78, 120.73, 112.59, 111.82, 55.45, 55.38, 45.95, 35.62, 7.98, 6.92. HRMS: вычислено для $C_{15}H_{21}N_2O_3$ $[M+H]^+$: 277.1552. Найдено: 277.1555.

***N*-оксид 1-(2-хлорфенэтил)-4,5-диметил-1H-имидазола (1.17).**

Выход 27%, бежевый порошок, т.пл. 75–76°C. ИК (KBr): 3410, 2985, 1681, 1627, 1473, 1442, 1404, 1342, 1234, 1172, 1141, 1087, 1049, 756, 686, 586, 455 cm^{-1} . 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 8.07 (с, 1H), 7.51 – 7.37 (м, 1H), 7.30 – 7.23 (м, 3H), 4.05 (т, $J = 7.2$ Гц, 2H), 3.06 (т, $J = 7.2$ Гц, 2H), 1.94 (с, 3H), 1.92 (с, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6) δ : 135.11, 133.22, 131.46, 129.35, 128.89, 127.47, 124.77, 123.75, 120.76, 109.57, 44.19, 34.09, 7.91, 7.04. HRMS: вычислено для $C_{13}H_{15}ClN_2O$ $[M+H]^+$: 251.0951. Найдено: 251.0946.

***N*-оксид 4,5-диметил-1-(2-гидроксипропил)-1H-имидазола (1.18).**

Выход 82%, белый порошок, т.пл. 115–116°C (лит. т.пл. 119–120°C [124]).

***N*-оксид 1-(2-метоксибензил)-4,5-диметил-1H-имидазола (1.19).**

Выход 43%, белый порошок, т.пл. 163–166°C. ИК (KBr): 3425, 3070, 3001, 1604, 1589, 1489, 1465, 1396, 1334, 1242, 1188, 1111, 1026, 810, 748, 686, 624, 594, 439 cm^{-1} . 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.07 (с, 1H), 7.35 – 7.26 (м, 1H), 7.03 (д, $J = 7.3$ Гц, 1H), 6.96 – 6.88 (м, 1H), 6.88 – 6.82 (м, 1H), 4.99 (с, 2H), 3.82 (с, 3H), 2.03 (с, 3H), 1.95 (с, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6) δ 156.42, 129.47, 127.89, 125.14, 124.28, 124.22, 121.09, 120.58, 110.95, 55.44, 43.57, 8.27, 7.06. HRMS: вычислено для $C_{13}H_{17}N_2O_2$ $[M+H]^+$: 233.1290. Найдено: 233.1285.

***N*-оксид 4,5-диметил-1-(2-(пиридин-2-ил)этил)-1H-имидазола (1.20).**

Выход 32%, светло-желтый порошок, т.пл. 58–60°C. ИК (KBr): 3996, 1651, 1620, 1589, 1473, 1435, 1396, 1381, 1342, 1186, 1149, 1087, 833, 771, 632, 609, 586, 509. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.55 – 8.49 (м, 1H), 8.04 (с, 1H), 7.71 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.25 (т, $J = 8.2$ Гц, 2H), 4.22 (т, $J = 7.1$ Гц, 2H), 3.13 (т, $J = 7.1$ Гц, 2H), 2.01 (с, 3H), 1.92 (с, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6) δ 157.43, 149.18, 136.73, 124.63, 123.60, 123.58, 122.02, 120.74, 43.99, 37.91, 8.08, 7.03. HRMS: вычислено для $C_{12}H_{16}N_3O$ $[M+H]^+$: 218.1293. Найдено: 218.1287.

***N*-оксид 1,5-диметил-4-(4-толил)-1H-имидазола (1.21).** Смесь 1-(гидроксиимино)-1-(*p*-толил)пропан-2-она (1.80 г, 10 ммоль) и 1,3,5-триметил-1,3,5-триазинана (0.45 г, 3.5 ммоль) в изопропаноле (20 мл) кипятят с обратным холодильником 4 часа, затем растворитель удаляют при пониженном давлении, остаток перекристаллизовывают из смеси ацетона с диэтиловым эфиром. Выход 59%, белый порошок, т.пл. 190–192°C. ИК (KBr): 3258, 3253, 3125, 2278, 1597, 1512, 1437, 1382, 1345, 1308, 1250, 1186, 1147, 1033, 819, 796, 718, 668, 600. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 8.21 (с, 1H), 7.53 (д, *J* = 8.0 Гц, 2H), 7.23 (д, *J* = 8.0 Гц, 2H), 3.55 (с, 3H), 2.33 (с, 3H), 2.21 (с, 3H). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 136.8, 128.9, 128.5, 125.3, 125.1, 122.6, 31.8, 20.9, 9.1. HRMS: вычислено для C₁₂H₁₅N₂O [M+H]⁺: 203.1184. Найдено: 203.1183.

***N*-оксида 4,5-диметил-1-карбоксиметил-1H-имидазола (1.22).** Смесь монооксима бутан-2,3-диона (4.0 г, 40 ммоль), глицина (3.0 г, 40 ммоль) и параформа (1.2 г, 40 ммоль) в этаноле (60 мл) кипятят 5 часа, затем охлаждают и отгоняют растворитель при пониженном давлении. Остаток обрабатывают ацетоном, отфильтровывают полученный осадок и промывают ацетоном. Белый порошок; выход 89%: т.пл. 194–195°C (лит. т.пл. 194–195°C [125]).

***N*-оксид 4,5-диметил-1-(1,2,4-триазол-3-ил)-1H-имидазола (1.23).**

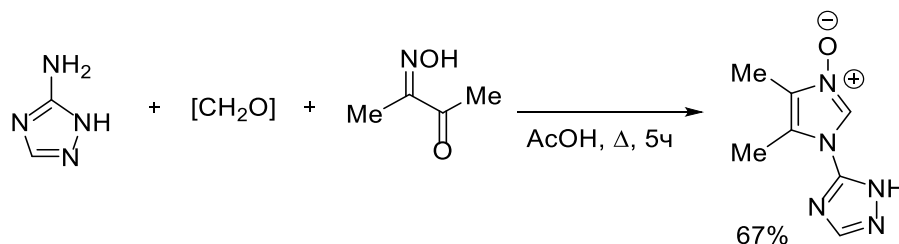


Схема 3.2. Синтез *N*-оксида 4,5-диметил-1-(1,2,4-триазол-3-ил)-1H-имидазола.

К смеси монооксима бутан-2,3-диона (1.00 г, 10 ммоль) и 1H-1,2,4-триазол-5-амина (0.84 г, 10 ммоль) в уксусной кислоте (10 мл), прибавляют 37%-ный формалин (1.00 г, 12 ммоль) и кипятят 4 часа, затем охлаждают и отфильтровывают выпавший осадок. Полученный осадок переносят в круглодонную колбу на 100 мл, прибавляют 50 мл воды, после чего кипятят без обратного холодильника в течение 1 часа, отфильтровывают полученный осадок и промывают водой, получая 1.2 г (67

%) N-оксида 4,5-диметил-1-(1,2,4-триазол-3-ил)-1H-имидазола в виде светло-коричневого порошка. т.пл. 244–246°C. ИК (KBr): 3420, 3124, 3096, 2930, 2521, 2361, 1869, 1635, 1560, 1546, 1481, 1382, 1374, 1313, 1300, 1256, 1212, 1189, 1121, 1066, 945, 904, 875, 803, 735, 639, 584, 408. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆), δ: 8.61(с, 1H), 8.53 (с, 1H), 2.40 (с, 3H), 2.12 (с, 3H). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆) δ: 154.1, 144.7, 122.8, 122.5, 10.4, 6.9. HRMS вычислено для C₇H₁₀N₅O [M+H]⁺: 180.0885. Найдено: 180.0880.

N-оксид 1-метил-5-(3-пиридил)-1H-имидазола (1.24).

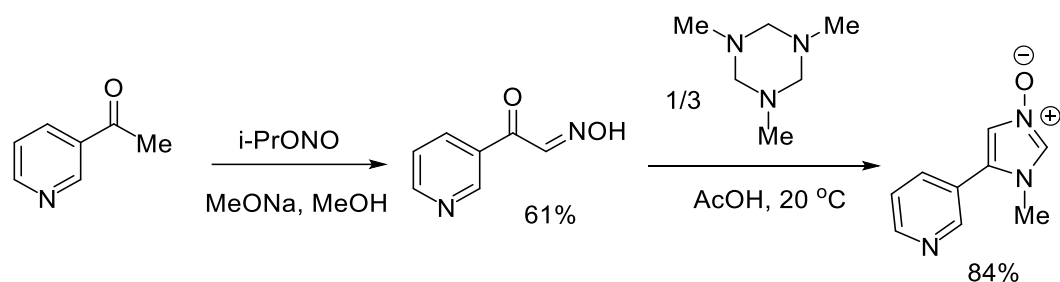


Схема 3.3. Синтез N-оксида 1-метил-5-(3-пиридил)-1H-имидазола.

Смесь 2-изонитрозо-3-ацетилпиридина (1.00 г, 6.7 ммоль) и 1,3,5-триметил-1,3,5-триазинана (0.30 г, 2.3 ммоль) в уксусной кислоте (10 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 15 часов, после чего растворитель отгоняют при пониженном давлении, остаток перекристаллизовывают из смеси диэтилового эфира и ацетона, получая 0.98 г (84%) N-оксида 1-метил-5-(3-пиридил)-1H-имидазола в виде серого порошка, т.пл. 216–218°C; ИК (KBr): 3438, 3245, 3081, 2360, 1653, 1583, 1559, 1329, 1255, 1233, 1189, 1163, 1086, 1051, 1012, 960, 938, 857, 812, 787, 708, 678, 668, 624, 592, 498, 418. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆), δ: 8.73 (д, J = 1.8 Гц, 1H), 8.62 (д, J = 4.8 Гц, 1H), 8.35 (с, 1H), 7.97 (д, J = 7.8 Гц, 1H), 7.54-7.49 (м, 1H), 7.43 (с, 1H), 3.63 (с, 3H). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆) δ: 149.54, 148.89, 135.85, 128.15, 123.70, 120.39, 40.32, 33.28. HRMS: вычислено для C₉H₁₀N₃O [M+H]⁺: 176.0823. Найдено: 176.0822.

2-Изонитрозо-3-ацетилпиридин.

В абсолютном метаноле (50 мл) растворяют металлический натрий (1.50 г, 65 ммоль), затем прибавляют 3-ацетилпиридин (5.00 г, 41 ммоль), полученный раствор охлаждают до 0–5°C, после чего прибавляют изопропилнитрит (4.0 г, 45

ммоль) с такой скоростью, чтобы температура не превышала 5°C. После окончания прибавления полученную смесь оставляют при комнатной температуре на ночь. Метанол отгоняют при пониженном давлении, к остатку прибавляют 50 мл воды и подкисляют разбавленной соляной кислотой до pH 7, полученный осадок отфильтровывают и промывают водой, получая 3.75 г (61%) 2-изонитрозо-3-ацетилпиридина в виде серого порошка, т.пл. 154–155°C (лит. т.пл. 166–167 °C [126]).

***N*-оксид 1-бензил-7-(гидроксиимино)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d]имидазола (1.25).**

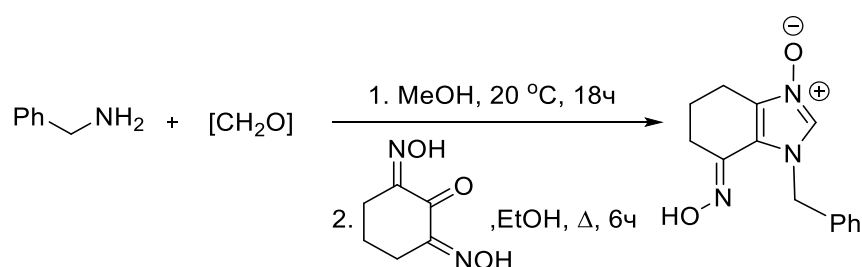


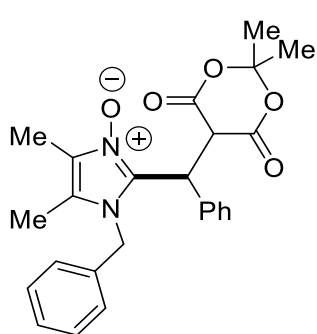
Схема 3.4. Синтез *N*-оксида 1-бензил-7-(гидроксиимино)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d]имидазола.

Параформ (0.30 г, 10 ммоль) добавляют к раствору безиламина (1.07 г, 10 ммоль) в метаноле (20 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 8 ч. Затем растворитель удаляют при пониженном давлении, к остатку добавляют этанол (20 мл) и 2,6-бис(гидроксиимино)циклогексан-1-он [127] (1.56 г, 10 ммоль). Полученный раствор кипятят с обратным холодильником в течение 6 часов, полученный осадок отфильтровывают и промывают EtOH. Выход 69%, белый порошок, т.пл. 206–208°C. ИК (KBr): 3425, 3062, 2715, 1365, 1589, 1496, 1458, 1435, 1396, 1381, 1311, 1195, 1157, 1010, 902, 702, 663, 624, 462. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11.51 (с, 1H), 8.45 (с, 1H), 7.46 – 7.15 (м, 5H), 5.41 (с, 2H), 2.61 (т, J = 6.3 Гц, 2H), 2.58 – 2.50 (м, 2H), 1.82 – 1.76 (м, 2H). ¹³C ЯМР (151 МГц, ДМСО-d₆) δ 147.11, 136.96, 133.04, 128.53, 127.96, 127.71, 127.23, 118.88, 50.02, 22.25, 20.58, 18.59. HRMS: вычислено для C₁₄H₁₆N₃O₂ [M+H]⁺: 258.1242. Найдено: 258.1237.

Экспериментальная часть к разделу 2.1. Реакция *N*-оксидов имидазолов с альдегидами и кислотой Мельдрума

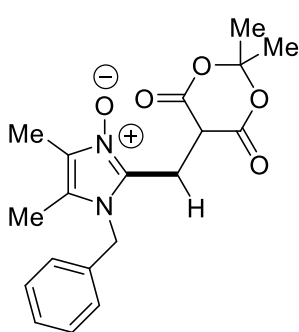
Общая методика получения соединений 4.

Смесь соответствующего *N*-оксида имидазола (1 ммоль), кислоты Мельдрума (0.15 г, 1 ммоль) и соответствующего альдегида (1 ммоль) в ацетонитриле (6 мл) кипятят 5 часов. По окончании растворитель удаляют при пониженном давлении, а из остатка продукт выделяют перекристаллизацией из изопропилового спирта или его смеси с водой.



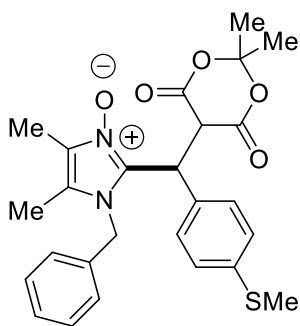
N-оксид 1-бензил-2-((2,2-диметил-4,6-диоксо-1,3-диоксан-5-ил)(фенил)метил)-4,5-диметил-1*H*-имидазола (4.1).

Выход 63%, белый порошок, т.пл. 199–200°C. ИК (KBr): 3426, 3001, 2924, 1670, 1620, 1497, 1358, 1204, 1111, 995, 733, 702, 656, 517, 455. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆), δ: 15.83 (с, 1H), 7.42-7.29 (м, 3H), 7.24-7.15 (м, 5H), 6.82 (д, *J* = 6.9 Гц, 2H), 5.89 (с, 1H), 5.51 (с, 2H), 2.24 (с, 3H), 2.10 (с, 3H), 1.57 (с, 6H). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 166.90, 140.39, 136.03, 135.08, 129.08, 128.26, 128.14, 126.71, 126.45, 123.15, 122.89, 101.70, 72.81, 47.72, 34.80, 25.43, 8.50, 6.68. HRMS: Вычислено для C₂₅H₂₇N₂O₅ [M+H]⁺: 435.1919. Найдено: 435.1915. Кристаллы для РСА были получены медленным испарением раствора в ацетоне.



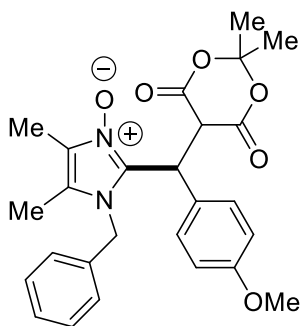
N-оксид 1-бензил-2-((2,2-диметил-4,6-диоксо-1,3-диоксан-5-ил)метил)-4,5-диметил-1*H*-имидазола (4.2).

Выход 65 %, белый порошок, т.пл. 179–181°C. ИК (KBr): 3426, 2993, 2931, 2376, 1736, 1682, 1558, 1458, 1373, 1335, 1296, 1258, 1126, 988, 788, 740, 702, 648, 540, 447. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 16.08 (уш. с, 1H), 7.38-7.30 (м, 3H), 7.13 (д, *J* = 7.2 Гц, 2H), 5.49 (с, 2H), 3.71 (с, 2H), 2.14 (с, 3H), 2.03 (с, 3H), 1.47 (с, 6H). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 166.77, 140.23, 135.03, 128.98, 127.96, 126.37, 122.40, 122.32, 101.69, 69.85, 47.58, 25.23, 17.70, 8.21, 6.72. HRMS: Вычислено для C₁₉H₂₃N₂O₅ [M+H]⁺: 359.1606. Найдено: 359.1595.



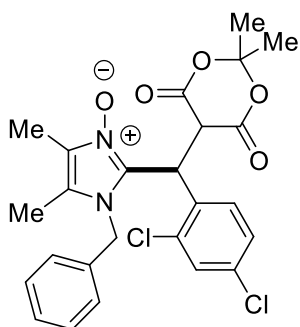
***N*-оксид 1-бензил-2-((2,2-диметил-4,6-диоксо-1,3-диоксан-5-ил)(4-(метилтио)фенил)метил)-4,5-диметил-1H-имидазола (4.3).**

Выход 69%, белый порошок, т.пл. 170–171°C. ИК (KBr): 3472, 2994, 2924, 1676, 1620, 1497, 1420, 1360, 1259, 1204, 1157, 1115, 1096, 995, 972, 925, 910, 818, 779, 733, 694, 656, 579, 548, 517, 447. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 15.87 (с, 1H), 7.44-7.32 (м, 3H), 7.24 (д, J = 6.9 Гц, 2H) 7.12 (д, J = 8.4 Гц, 2H) 6.80 (д, J = 8.1 Гц, 2H), 5.87 (с, 1H), 5.53 (с, 2H), 2.41 (с, 3H), 2.26 (с, 3H), 2.13 (с, 3H), 1.59 (с, 6H). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆) δ: 166.87, 140.25, 136.55, 135.10, 132.63, 129.13, 128.19, 127.13, 126.45, 125.85, 123.20, 122.93, 101.76, 72.89, 47.75, 34.40, 25.44, 14.59, 8.54, 6.73. HRMS: Вычислено для C₂₆H₂₉N₂O₆S [M+H]⁺: 481.1797. Найдено: 481.1779.



***N*-оксид 1-бензил-2-((2,2-диметил-4,6-диоксо-1,3-диоксан-5-ил)(4-метоксифенил)метил)-4,5-диметил-1H-имидазола (4.4).**

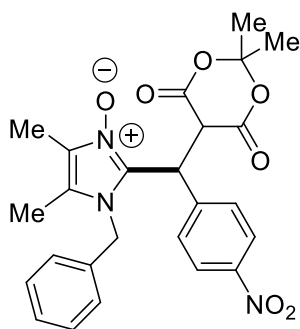
Выход 53%, белый порошок, т.пл. 190–192°C. ИК (KBr): 3425, 2994, 2931, 2839, 1659, 1620, 1504, 1420, 1373, 1350, 1303, 1250, 1204, 1157, 1111, 1034, 925, 825, 772, 710, 664, 571, 540, 525, 455. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 15.81 (с, 1H), 7.42-7.30 (м, 3H), 7.22 (д, J = 7.2 Гц, 2H), 6.78-6.71 (м, 4H), 5.82 (с, 1H), 5.49 (с, 2H), 3.66 (с, 3H), 2.23 (с, 3H), 2.10 (с, 3H), 1.56 (с, 6H). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆) δ: 167.00, 158.14, 140.66, 135.21, 129.22, 128.28, 127.71, 126.51, 123.15, 122.94, 113.80, 101.80, 73.30, 55.07, 47.76, 34.18, 25.51, 8.58, 6.79. HRMS: Вычислено для C₂₆H₂₉N₂O₆ [M+H]⁺: 465.2025. Найдено: 465.2007.



***N*-оксид 1-бензил-2-((2,4-дихлорфенил)(2,2-диметил-4,6-диоксо-1,3-диоксан-5-ил)метил)-4,5-диметил-1H-имидазола (4.5).**

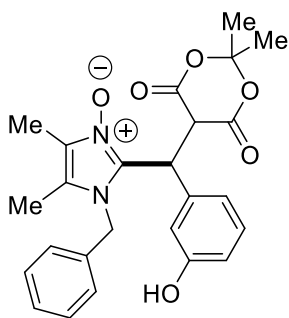
Выход 55%, белый порошок, т.пл. 188–189°C. ИК (KBr): 3426, 2994, 2369, 1667, 1605, 1466, 1350, 1258, 1204, 1165, 1119, 995, 910, 871, 740, 656, 556, 455, 424. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆)

δ : 14.79 (уш. с, 1H), 7.49-7.31 (м, 6H), 7.15 (д, $J = 6,9$ Гц, 2H), 5.88 (с, 1H), 5.55 (д, $J = 16.8$ Гц, 1H), 5.40 (д, $J = 16.8$ Гц, 1H), 2.21 (с, 3H), 2.12 (с, 3H), 1.48 (с, 6H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 166.29, 139.53, 133.98, 133.31, 132.94, 132.79, 131.32, 128.84, 128.76, 128.00, 127.35, 126.69, 123.28, 122.81, 101.61, 71.49, 48.08, 38.70, 34.09, 25.49, 8.64, 6.60. HRMS: Вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 503.1140. Найдено: 503.1127.



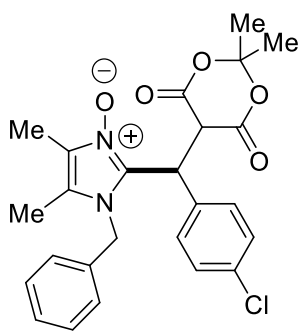
***N*-оксид 1-бензил-2-((2,2-диметил-4,6-диоксо-1,3-диоксан-5-ил)(4-нитрофенил)метил)-4,5-диметил-1H-имидазола (4.6).**

Выход 67%, серый порошок, т.пл. 194–196°C (с разл.). ИК (KBr): 3433, 2932, 1674, 1605, 1520, 1435, 1420, 1351, 1258, 1157, 1119, 1110, 933, 849, 833, 741, 741, 702, 547, 440. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 15.77 (уш. с, 1H), 8.10 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H), 7.40-7.28 (м, 3H), 7.21-7.14 (м, 4H), 6.00 (с, 1H), 5.58 (д, $J = 17.1$ Гц, 1H), 5.47 (д, $J = 16.8$ Гц, 1H), 2.23 (с, 3H), 2.12 (с, 3H), 1.54 (с, 6H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 166.71, 146.49, 144.39, 139.36, 134.93, 129.10, 128.63, 128.17, 127.97, 126.41, 123.51, 101.92, 72.48, 48.01, 35.19, 25.49, 8.58, 6.77. HRMS: Вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 480.1770. Найдено: 480.1756.



***N*-оксид 1-бензил-2-((2,2-диметил-4,6-диоксо-1,3-диоксан-5-ил)(3-гидроксифенил)метил)-4,5-диметил-1H-имидазола (4.7).**

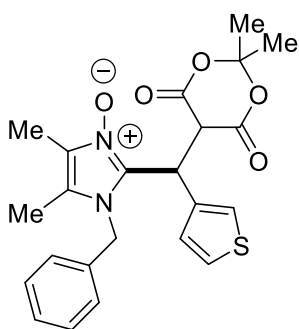
Выход 76%, белый порошок, т.пл. 204–205°C. ИК (KBr): 3287, 3001, 1651, 1605, 1504, 1450, 1420, 1358, 12558, 1234, 1203, 1119, 995, 918, 802, 779, 740, 710, 663, 509, 447. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 15.89 (с, 1H), 9.38 (с, 1H), 7.44-7.23 (м, 5H), 6.98 (т, $J = 7.8$ Гц, 1H), 6.57 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H), 6.42 (с, 1H), 6.20 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H), 5.85 (с, 1H), 5.52 (с, 2H), 2.25 (с, 3H), 2.14 (с, 3H), 1.60 (с, 6H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 166.95, 157.40, 140.56, 137.57, 135.06, 129.24, 129.16, 128.22, 126.45, 123.14, 122.91, 117.11, 113.75, 101.77, 72.86, 47.73, 34.76, 25.55, 8.56, 6.76. HRMS: Вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 451.1869. Найдено: 451.1854.



***N*-оксид 1-бензил-2-((4-хлорфенил)(2,2-диметил-4,6-диоксо-1,3-диоксан-5-ил)метил)-4,5-диметил-1H-имидазола (4.8).**

Выход 68%, белый порошок, т.пл. 185–186°C. ИК (KBr): 3426, 2994, 2940, 1667, 1620, 1489, 1420, 1350, 1265, 1204, 1157, 1088, 1011, 910, 872, 818, 779, 702, 656, 571, 556, 517, 471, 447, 409.

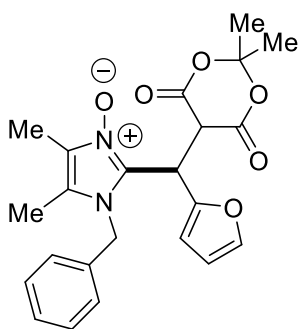
¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 15.80 (с, 1H), 7.40-7.26 (м, 5H), 7.20 (д, J = 7.2 Гц, 2H), 6.86 (д, J = 8.4 Гц, 2H), 5.87 (с, 1H), 5.54 (д, J = 16.8 Гц, 1H), 5.46 (д, J = 16.8 Гц, 1H), 2.23 (с, 3H), 2.11 (с, 3H), 1.54 (с, 6H). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆) δ: 166.75, 139.87, 135.18, 135.00, 131.43, 129.08, 128.37, 128.26, 128.14, 126.42, 123.32, 123.02, 101.76, 72.69, 47.81, 34.43, 25.42, 8.52, 6.71. HRMS: Вычислено для C₂₅H₂₆ClN₂O₅ [M+H]⁺: 469.1530. Найдено: 469.1521.



***N*-оксид 1-бензил-2-((2,2-диметил-4,6-диоксо-1,3-диоксан-5-ил)(тиофен-3-ил)метил)-4,5-диметил-1H-имидазол (4.9).**

Выход 68%, белый порошок, т.пл. 185°C. ИК (KBr): 3421, 3093, 2987, 2926, 1667, 1647, 1623, 1499, 1420, 1388, 1361, 1258, 1200, 1162, 1115, 1088, 999, 843, 792, 733, 700, 656, 608, 540, 512, 456.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 15.97 (с, 3H), 7.42-7.30 (м, 4H), 7.20 (д, J = 7.5 Гц, 2H), 6.94 (с, 1H), 6.38 (д, J = 4.8 Гц, 1H), 5.56-5.44 (м, 2H), 2.21 (с, 3H), 2.12 (с, 3H), 1.56 (с, 6H). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆) δ: 166.72, 139.71, 136.60, 135.14, 129.11, 128.13, 126.47, 126.33, 126.26, 122.99, 122.95, 121.86, 101.68, 74.40, 47.62, 31.41, 25.37, 8.42, 6.73. HRMS: Вычислено для C₂₃H₂₅N₂O₅S [M+H]⁺: 441.1484. Найдено: 441.1470.

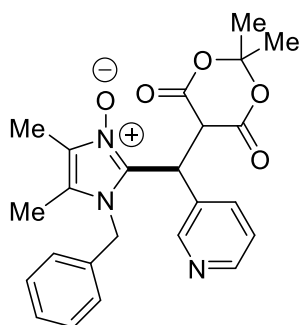


***N*-оксид 1-бензил-2-((2,2-диметил-4,6-диоксо-1,3-диоксан-5-ил)(фуран-2-ил)метил)-4,5-диметил-1H-имидазола (4.10).**

Выход 33%, серый порошок, т.пл. 194–196°C (с разл.). ИК (KBr): 3426, 2993, 2924, 2469, 1666, 1705, 1735, 1504, 1420, 1389, 1366, 1258, 1204, 1165, 1119, 995, 741, 702, 655, 571, 540, 517, 455.

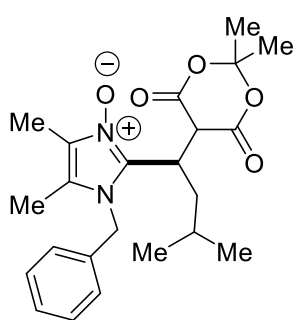
¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 15.88 (с, 1H), 7.52 (с, 1H), 7.44-7.32 (м, 3H), 7.20 (д, J = 7.2 Гц, 2H), 6.39 (с, 1H), 6.14 (с, 1H), 5.82 (с, 1H), 5.57 (д, J = 17.1 Гц, 1H), 5.48 (д, J = 17.1 Гц, 1H), 2.16 (с, 3H), 2.15 (с, 3H), 1.58 (с,

6H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ 166.58, 148.89, 142.66, 138.43, 134.62, 129.08, 128.15, 126.14, 123.30, 123.15, 110.51, 107.65, 101.91, 72.25, 47.62, 30.57, 25.28, 8.35, 6.67. HRMS: Вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 425.1712. Найдено: 425.1696.



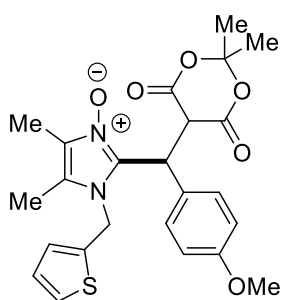
N-оксид 1-бензил-2-((2,2-диметил-4,6-диоксо-1,3-диоксан-5-ил)(пиридин-3-ил)метил)-4,5-диметил-1H-имидазола (4.11).

Выход 66%, белый порошок, т.пл. 175–176°C. ИК (KBr): 3425, 2924, 2360, 1651, 1635, 1620, 1543, 1548, 1420, 1373, 1258, 1203, 1111, 1026, 779, 709, 671, 655, 571, 517, 455. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 15.81 (с, 1H), 8.36 (с, 1H), 7.98 (с, 1H), 7.41-7.21 (м, 7H), 5.93 (с, 1H), 5.57 (д, $J = 17.1$ Гц, 1H), 5.48 (д, $J = 16.8$ Гц, 1H), 2.24 (с, 3H), 2.12 (с, 3H), 1.55 (с, 6H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 166.78, 147.99, 147.94, 139.44, 135.08, 134.41, 131.92, 129.15, 128.23, 126.46, 123.53, 123.42, 123.19, 101.92, 72.22, 47.91, 32.98, 25.43, 8.59, 6.78. HRMS: Вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 436.1872. Найдено: 436.1852.



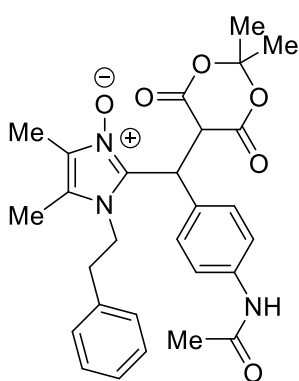
N-оксид 1-бензил-2-(1-(2,2-диметил-4,6-диоксо-1,3-диоксан-5-ил)-3-метилбутил)-4,5-диметил-1H-имидазола (4.12).

Выход 60%, белый порошок, т.пл. 163–164°C. ИК (KBr): 3425, 2963, 2932, 1667, 1605, 1504, 1420, 1373, 1350, 1258, 1204, 1173, 1119, 995, 926, 787, 702, 656, 540, 455. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 16.56 (с, 1H), 7.40-7.28 (м, 3H), 7.08 (д, $J = 7.2$ Гц, 2H), 5.57 (д, $J = 16.8$ Гц, 1H), 5.35 (д, $J = 16.8$ Гц, 1H), 4.37-4.32 (м, 1H), 2.15 (с, 6H), 2.10-2.01 (м, 1H), 1.58-1.48 (м, 7H), 1.27-1.18 (м, 1H), 0.58 (д, $J = 6.2$ Гц, 3H), 0.51 (д, $J = 6.2$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 166.66, 141.15, 135.16, 128.99, 127.94, 125.98, 122.62, 122.55, 101.44, 75.00, 47.24, 40.36, 38.70, 36.97, 28.62, 25.54, 25.13, 22.43, 21.27, 8.33, 6.74. HRMS: Вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 415.2232. Найдено: 415.2216.



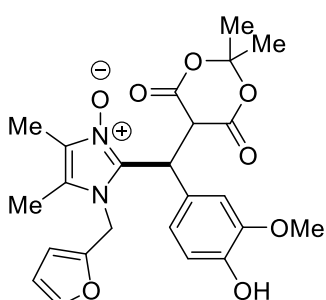
***N*-оксид 2-((2,2-диметил-4,6-диоксо-1,3-диоксан-5-ил)(4-метоксифенил)метил)-4,5-диметил-1-(тиофен-2-илметил)-1H-имидазола (4.13).**

Выход 67%, белый порошок, т.пл. 195–197°C. ИК (KBr): 3395, 2993, 1651, 1620, 1450, 1357, 1280, 1195, 1111, 1010, 848, 756, 663, 455. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 15.85 (с, 1H), 7.61 (д, J = 4.9 Гц, 1H), 7.23 (д, J = 2.9 Гц, 1H), 7.08-7.05 (м, 1H), 6.83 (с, 4H), 6.05 (с, 1H), 5.79 (д, J = 18.7 Гц, 1H), 5.67 (д, J = 18.7 Гц, 1H), 3.71 (с, 3H), 2.33 (с, 3H), 2.10 (с, 3H), 1.62 (с, 6H). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆) δ: 167.0, 158.1, 140.4, 137.2, 127.7, 127.6, 127.5, 127.3, 122.9, 122.6, 113.8, 101.8, 73.2, 55.0, 43.2, 34.1, 25.4, 8.5, 6.6. HRMS: Вычислено для C₂₄H₂₇N₂O₆S [M+H]⁺: 471.1589. Найдено: 471.1584.



***N*-оксид 2-((4-ацетидамофенил)(2,2-диметил-4,6-диоксо-1,3-диоксан-5-ил) метил)-4,5-dimethyl-1-фенетил-1H-имидазола (4.14).**

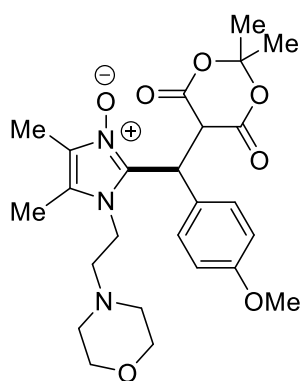
Выход 61%, белый порошок, т.пл. 192–194°C. ИК (KBr): 3425, 3302, 3263, 3116, 1681, 1651, 1604, 1535, 1512, 1365, 1311, 1257, 1195, 1157, 1111, 1002, 925, 763, 570. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 15.65 (с, 1H), 9.90 (с, 1H), 7.45 (д, J = 8.4 Гц, 2H), 7.32-7.24 (м, 5H), 6.82 (д, J = 8.4 Гц, 2H), 5.90 (с, 1H), 4.56-4.38 (м, 2H), 3.02 (т, J = 7.5 Гц, 2H), 2.18 (с, 3H), 2.07 (с, 3H), 2.02 (с, 3H), 1.62 (с, 6H). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆) δ: 168.2, 166.9, 140.1, 138.0, 136.9, 130.7, 129.2, 128.7, 127.1, 127.1, 122.9, 122.5, 119.0, 101.8, 73.0, 46.1, 35.5, 34.5, 25.6, 24.0, 8.2, 6.7. HRMS: Вычислено для C₂₈H₃₂N₃O₆ [M+H]⁺: 506.2291. Найдено: 506.2286.



***N*-оксид 2-((2,2-диметил-4,6-диоксо-1,3-диоксан-5-ил)(4-гидрокси-3-метоксифенил)метил)-1-(фуран-2-илметил)-4,5-диметил-1H-имидазола (4.15).**

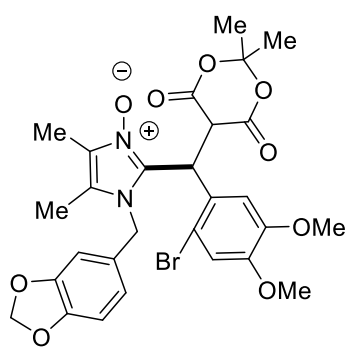
Выход 66%, серый порошок, т.пл. 196–198°C. ИК (KBr): 3395, 2993, 1651, 1620, 1512, 1419, 1357, 1280, 1195, 1111, 1010, 848, 756, 663, 455. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 15.85 (с, 1H), 8.94 (с, 1H), 7.74 (с, 1H), 6.70-6.64 (м, 2H), 6.52 (с, 1H), 6.44-6.39 (м, 2H), 6.13 (с, 1H), 5.66 (д, J

= 16.6 Гц, 1H), 5.48 (д, J = 16.6 Гц, 1H), 3.60 (с, 3H), 3.36 (с, 3H), 2.33 (с, 3H), 2.08 (с, 3H), 1.64 (с, 6H). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆) δ: 167.1, 147.9, 147.5, 145.5, 144.6, 140.8, 126.6, 122.7, 119.3, 115.4, 111.0, 111.0, 109.9, 101.8, 73.3, 55.5, 41.1, 34.2, 25.4, 8.4, 6.6. HRMS: Вычислено для C₂₄H₂₇N₂O₈ [M+H]⁺: 471.1767. Найдено: 471.1762.



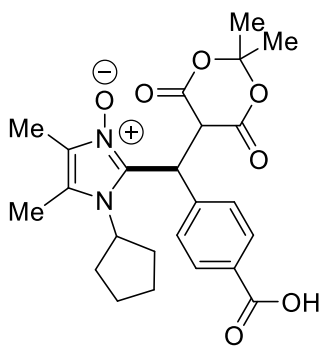
N-оксид 2-((2,2-диметил-4,6-диоксо-1,3-диоксан-5-ил)(4-метоксифенил)метил)-4,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)-1H-имидазола (4.16).

Выход 85%, белый порошок, т.пл. 179–181°C. ИК (KBr): 3425, 2931, 1666, 1651, 1620, 1512, 1357, 1303, 1257, 1203, 1118, 1033, 933, 825, 763, 524. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 15.69 (с, 1H), 7.12 (д, J = 8.7 Гц, 2H), 6.91 (д, J = 8.7 Гц, 2H), 5.98 (с, 1H), 4.62-4.52 (м, 1H), 4.17-4.11 (м, 1H), 3.74 (с, 3H), 3.43-3.27 (м, 4H), 2.75-2.54 (м, 4H), 2.38-2.31 (м, 2H), 2.26 (с, 3H), 2.10 (с, 3H), 1.63 (с, 6H). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆) δ: 166.9, 158.0, 141.0, 128.2, 128.0, 122.6, 122.3, 113.6, 101.7, 73.2, 65.7, 57.9, 55.0, 53.6, 42.2, 34.2, 25.6, 8.253, 6.7. HRMS: Вычислено для C₂₅H₃₄N₃O₇ [M+H]⁺: 488.2396. Найдено: 488.2391.



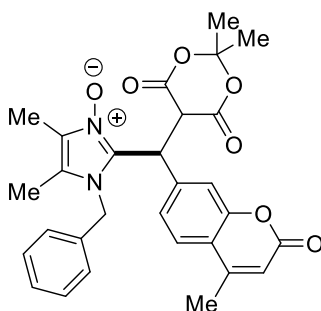
N-оксид 1-(бензо[д][1,3]диоксол-5-илметил)-2-((2-бром-4,5-диметоксифенил)(2,2-диметил-4,6-диоксо-1,3-диоксан-5-ил)метил)-4,5-диметил-1H-имидазола (4.17).

Выход 85%, серый порошок, т.пл. 194–196°C. ИК (KBr): 3451, 3004, 1671, 1599, 1501, 1257, 1206, 1037, 1015, 931, 857, 778, 590, 511, 458. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 14.65 (с, 1H), 7.02 (д, J = 12.1 Гц, 2H), 6.87 (д, J = 8.4 Гц, 1H), 6.65 (с, 1H), 6.62 (с, 1H), 6.01 (с, 2H), 5.87 (с, 1H), 5.46 (д, J = 16.5 Гц, 1H), 5.29 (д, J = 16.5 Гц, 1H), 3.74 (с, 3H), 3.69 (с, 3H), 2.14 (с, 3H), 2.10 (с, 3H), 1.56 (с, 6H). ¹³C ЯМР (ДМСО-d₆, 151 МГц) δ: 190.3, 148.8, 147.9, 147.6, 147.0, 127.9, 122.7, 120.5, 116.0, 115.8, 113.5, 110.5, 108.4, 107.2, 106.1, 101.3, 56.5, 55.9, 55.5, 48.2, 36.1, 25.5, 8.7, 6.6. HRMS: Вычислено для C₂₈H₃₀BrN₂O₉ [M+H]⁺: 617.1134. Найдено: 617.1129.



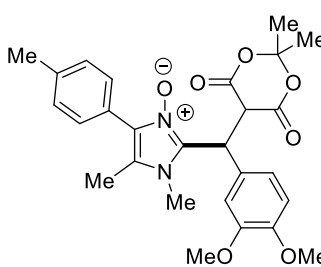
***N*-оксид 2-((4-карбоксифенил)(2,2-диметил-4,6-диоксо-1,3-диоксан-5-ил)метил)-1-циклопентил-4,5-диметил-1H-имидазола (4.18).**

Выход 42%, белый порошок, т.пл. 195–197°C. ИК (KBr): 3425, 2931, 2669, 2553, 1681, 1604, 1419, 1257, 1203, 1111, 995, 925., 779, 555. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 15.79 (с, 1H), 7.89 (д, J = 7.8 Гц, 2H), 7.17 (д, J = 7.8 Гц, 2H), 6.07 (с, 1H), 5.06 (е, J = 7.8 Гц, 1H), 2.33-1.91 (м, 3H+3H+8H), 1.60 (с, 6H). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆) δ: 167.1, 166.7, 142.1, 139.2, 129.5, 129.4, 126.8, 123.3, 123.1, 101.8, 72.2, 57.8, 35.5, 31.2, 30.6, 30.2, 25.4, 24.5, 24.4, 9.8, 6.6. HRMS: Вычислено для C₂₄H₂₉N₂O₇ [M+H]⁺: 457.1974. Найдено: 457.1969.



***N*-оксид 1-бензил-2-((2,2-диметил-4,6-диоксо-1,3-диоксан-5-ил)(4-метил-2-оксо-2H-хромен-7-ил)метил)-4,5-диметил-1H-имидазола (4.19).**

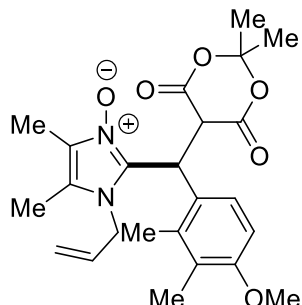
Выход 69%, белый порошок, т.пл. 194–196°C. ИК (KBr): 3444, 2985, 2931, 1728, 1674, 1620, 1504, 1419, 1388, 1365, 1249, 1195, 1165, 1111, 995, 972, 856, 779, 732. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 15.81 (с, 1H), 7.64 (д, J = 8.1 Гц, 1H), 7.44-7.34 (м, 3H), 7.26 (д, J = 7.8 Гц, 2H), 6.87-6.84 (м, 2H), 6.35 (с, 1H), 6.03 (с, 1H), 5.60 (д, J = 17.1 Гц, 1H), 5.51 (д, J = 17.1 Гц, 1H), 2.38 (с, 3H), 2.28 (с, 3H), 2.15 (с, 3H), 1.60 (с, 6H). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆) δ: 166.8, 159.6, 152.9, 141.1, 139.6, 135.1, 129.1, 128.2, 126.5, 125.5, 123.6, 123.2, 122.7, 118.5, 114.4, 114.0, 101.9, 72.6, 48.0, 35.0, 25.45, 17.95, 8.59, 6.76. HRMS: Вычислено для C₂₉H₂₉N₂O₇ [M+H]⁺: 517.1974. Найдено: 517.1969.



***N*-оксид 2-((3,4-диметоксифенил)(2,2-диметил-4,6-диоксо-1,3-диоксан-5-ил)метил)-1,5-диметил-4-(п-толил)-1H-имидазола (4.20).**

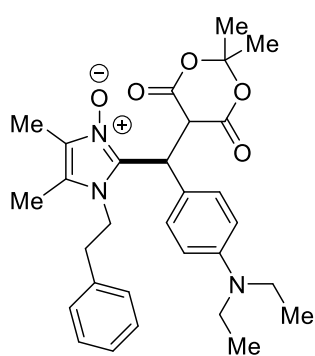
Выход 83%, белый порошок, т.пл. 196–198°C. ИК (KBr): 3422, 2932, 1662, 1653, 1507, 1410, 1373, 1265, 1199, 1111, 1061, 1031, 1010, 831, 806, 769. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 15.59 (с, 1H), 7.32 (с, 4H), 6.93 (д, J = 8.3 Гц, 1H), 6.83-6.77 (м, 2H), 6.04 (с, 1H), 3.87 (с, 3H), 3.74 (с,

3H), 3.68 (с, 3H), 2.34 (с, 3H), 2.33 (с, 3H), 1.65 (с, 6H). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆) δ: 166.8, 148.6, 147.8, 141.2, 138.8, 129.4, 129.2, 128.8, 126.4, 125.3, 124.4, 119.4, 117.3, 111.8, 111.4, 110.0, 101.6, 73.0, 55.6, 55.5, 34.6, 32.2, 25.5, 20.8, 20.7, 9.2. HRMS: Вычислено для C₂₇H₃₁N₂O₇ [M+H]⁺: 495.2131. Найдено: 495.2126.



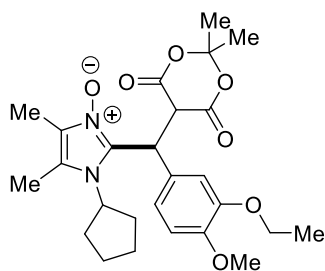
N-оксид 1-аллил-2-((2,2-диметил-4,6-диоксо-1,3-диоксан-5-ил)(4-метокси-2,3-диметилфенил)метил)-4,5-диметил-1H-имидазола (4.21).

Выход 29%, серый порошок, т.пл. 170–172°C. ИК (KBr): 3425, 2931, 2376, 1666, 1620, 1458, 1442, 1381, 1342, 1257, 1203, 1103, 925, 771. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 14.82 (с, 1H), 7.13 (д, J = 8.8 Гц, 1H), 6.83 (д, J = 8.8 Гц, 1H), 5.90-5.83 (м, 1H), 5.79 (с, 1H), 5.27 (д, J = 10.4 Гц, 1H), 5.18 (д, J = 11.4 Гц, 1H), 4.88 (т, J = 5.6 Гц, 1H), 3.75 (с, 3H), 2.22 (с, 3H), 2.07 (с, 3H), 2.05 (с, 3H), 1.78 (с, 3H), 1.58 (с, 6H). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆) δ: 166.6, 156.1, 140.8, 134.6, 130.9, 126.4, 126.3, 124.2, 122.7, 122.3, 118.9, 107.6, 101.4, 73.3, 55.3, 47.1, 33.6, 25.6, 15.3, 11.9, 8.2, 6.5. HRMS: Вычислено для C₂₄H₃₁N₂O₆ [M+H]⁺: 443.2182. Найдено: 443.2177.



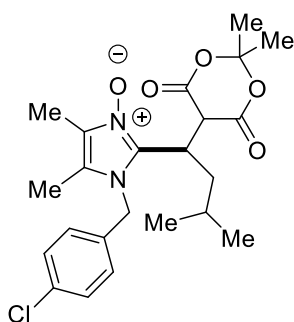
N-оксид 2-((4-(диэтиламино)фенил)(2,2-диметил-4,6-диоксо-1,3-диоксан-5-ил)метил)-4,5-диметил-1-фенэтил-1H-имидазола (4.22).

Выход 27%, светло-коричневый порошок, т.пл. 152–154°C. ИК (KBr): 3448, 2970, 2931, 1666, 1651, 1620, 1519, 1357, 1257, 1203, 1157, 1111, 1002, 925, 779. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 15.78 (с, 1H), 7.33-7.26 (м, 5H), 6.73 (д, J = 8.4 Гц, 2H), 6.56 (д, J = 8.4 Гц, 2H), 5.86 (с, 1H), 4.55-4.49 (м, 1H), 4.41-4.35 (м, 1H), 3.29 (q, J = 6.8 Гц, 4H), 3.01 (т, J = 7.2 Гц, 2H), 2.15 (с, 3H), 2.07 (с, 3H), 1.61 (с, 6H), 1.06 (т, J = 7.5 Гц, 6H). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆) δ: 166.9, 146.3, 140.4, 136.8, 129.1, 128.7, 127.7, 127.0, 122.6, 122.2, 122.1, 111.4, 101.6, 73.3, 46.0, 43.5, 35.6, 33.9, 25.5, 12.4, 8.0, 6.6. HRMS: Вычислено для C₃₀H₃₈N₃O₅ [M+H]⁺: 520.2811. Найдено: 520.2806.



***N*-оксид 1-циклопентил-2-((2,2-диметил-4,6-диоксо-1,3-диоксан-5-ил) (3-этоксифенил)метил)-4,5-диметил-1H-имидазола (4.23).**

Выход 33%, светло-желтый порошок, т.пл. 195–197°C. ИК (KBr): 3425, 2931, 1720, 1666, 1604, 1512, 1419, 1365, 1257, 1172, 1134, 1111, 1033, 918, 864, 763, 601. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 15.82 (с, 1H), 6.90 (д, J = 8.0 Гц, 1H), 6.59-6.57 (м, 2H), 5.96 (с, 1H), 5.09 (т, J = 8.8 Гц, 1H), 3.89 (q, J = 6.4 Гц, 2H), 3.73 (с, 3H), 2.33 (с, 3H), 2.23-1.93 (м, 11H), 1.61 (с, 6H), 1.28 (т, J = 6.8 Гц, 6H). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆) δ: 148.0, 147.7, 139.9, 129.0, 123.2, 122.6, 119.0, 112.1, 112.0, 101.6, 72.9, 63.7, 57.7, 55.5, 34.8, 31.0, 30.3, 25.4, 24.6, 24.5, 14.6, 9.8, 6.7. HRMS: Вычислено для C₂₆H₃₅N₂O₇ [M+H]⁺: 487.2444. Найдено: 487.2439.



***N*-оксид 1-(4-хлорбензил)-2-(1-(2,2-диметил-4,6-диоксо-1,3-диоксан-5-ил)-3-метилбутил)-4,5-диметил-1H-имидазола (4.24).**

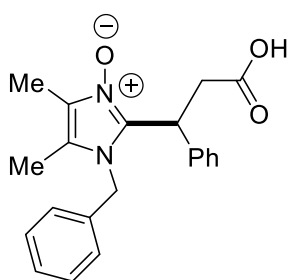
Выход 54%, белый порошок, т.пл. 177–179°C. ИК (KBr): 3410, 2954, 2900, 1651, 1635, 1496, 1450, 1419, 1365, 1350, 1273, 1257, 1203, 1172, 1134, 1118, 1033, 1010, 987, 925, 848, 786, 732, 663. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 16.58 (с, 1H), 7.47 (д, J = 8.4 Гц, 2H), 7.13 (д, J = 8.4 Гц, 2H), 5.58 (д, J = 17.2 Гц, 1H), 5.38 (д, J = 17.2 Гц, 1H), 4.34-4.30 (м, 1H), 2.18 (с, 3H), 2.17 (с, 3H), 2.12-2.04 (м, 1H), 1.62-1.55 (м, 1H), 1.50 (с, 6H), 1.29-1.23 (м, 1H), 0.62 (д, J = 6.4 Гц, 3H), 0.55 (д, J = 6.4 Гц, 3H). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆) δ: 166.7, 141.1, 134.2, 132.6, 129.0, 127.9, 122.8, 122.6, 101.5, 75.0, 46.7, 36.9, 28.6, 25.5, 25.1, 22.4, 21.3, 8.3, 6.8. HRMS: Вычислено для C₂₃H₃₀ClN₂O₅ [M+H]⁺: 449.1843. Найдено: 449.1838.

5-Бензилиден-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион (5) получен по литературной методике [128].

Общая методика получения *N*-оксидов имидазолилпропионовых кислот 6.
Метод А. К 1 ммоль соединения **4** добавляют 6 мл 10%-ной соляной кислоты и кипятят в течение 15 мин, смесь концентрируют в вакууме. К остатку добавляют

10 мл воды и NaOAc (210 мг, 2.5 ммоль) и перемешивают в течение 10 мин. Осадок фильтруют и промывают 10 мл холодной воды.

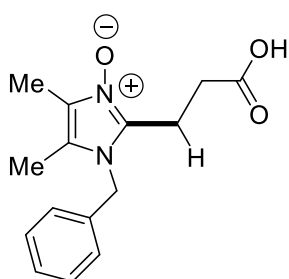
Метод В (для легкорастворимых в воде соединений). К 1 ммоль соединения **4** добавляют 6 мл 10%-ной соляной кислоты и кипятят в течение 15 мин. Полученный раствор упаривают в вакууме, к остатку добавляют 10 мл воды и NaOAc (210 мг, 2.5 ммоль) и перемешивают в течение 10 мин. Затем воду удаляют при пониженном давлении и к остатку добавляют 15 мл CHCl₃, неорганические соли отфильтровывают и промывают 5 мл CHCl₃, полученный раствор концентрируют в вакууме получая *N*-оксиды имидазолилпропионовых кислот **6**.



***N*-оксид 1-бензил-2-(2-карбоксии-1-фенилэтил)-4,5-диметил-1H-имидазола (6.1).**

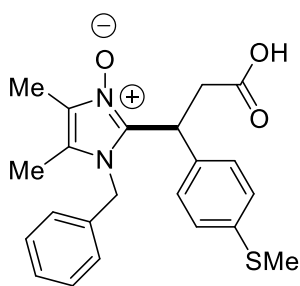
Метод А, выход 89%, белый порошок, т.пл. 217–219°C. ИК (KBr): 3425, 2924, 2399, 2376, 1712, 1651, 1543, 1496, 1458, 1396, 1342, 1265, 1211, 1165, 1026, 964, 840, 763, 732, 694, 617.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 7.28-7.22 (м, 8H), 7.01 (с, 2H), 5.46 (с, 2H), 5.10-5.05 (м, 1H), 3.54-3.45 (м, 2H), 3.17-3.09 (м, 1H), 2.22 (с, 3H), 2.05 (с, 3H). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆) δ 171.9, 140.9, 136.6, 134.4, 128.8, 128.8, 127.9, 127.8, 127.7, 126.3, 124.9, 123.4, 47.9, 36.6, 36.4, 8.5, 7.2. HRMS: Вычислено для C₂₁H₂₃N₂O₃ [M+H]⁺: 351.1709. Найдено: 351.1701.



***N*-оксид 1-бензил-2-(2-карбоксии-этил)-4,5-диметил-1H-имидазола (6.2).**

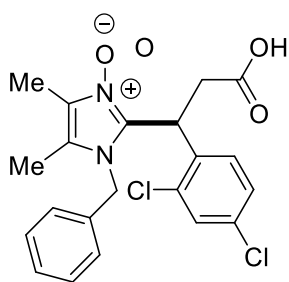
Метод В, выход 88%, серый порошок, т.пл. 162–164°C. ИК (KBr): 3410, 2939, 2831, 1697, 1681, 1589, 1496, 1458, 1419, 1257, 1234, 1157, 1141, 1026, 987, 864, 763, 732, 624. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 7.38-7.29 (м, 3H), 7.04 (д, J = 7.1 Гц, 2H), 5.29 (с, 2H), 2.96-2.92 (м, 2H), 2.39-2.35 (м, 2H), 2.06 (с, 6H). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆) δ: 173.3, 136.3, 135.8, 128.9, 127.6, 126.0, 123.8, 120.4, 46.6, 31.6, 18.3, 8.3, 7.0. HRMS: Вычислено для C₁₅H₁₉N₂O₃ [M+H]⁺: 275.1396. Найдено: 275.1390.



***N*-оксид 1-бензил-2-(2-карбокси-1-(4-(метилтио)фенил)этил)-4,5-диметил-1H-имидазола (6.3).**

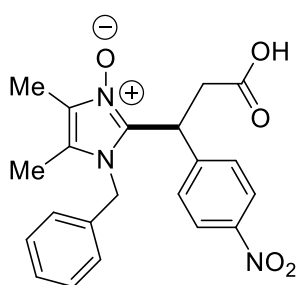
Метод А, выход 79%, белый порошок, т.пл. 190–192°C. ИК (KBr): 3425, 2924, 2376, 1720, 1705, 1643, 1496, 1458, 1435, 1342, 1265, 1219, 1126, 1049, 1010, 894, 879, 810, 694, 648, 586.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 7.27-7.21 (м, 5H), 7.07 (д, J = 8.1 Гц, 2H), 6.87 (с, 2H), 5.28 (д, J = 17.2 Гц, 1H), 5.17 (д, J = 17.2 Гц, 1H), 4.75-4.70 (м, 1H), 3.79-3.71 (м, 1H), 2.80-2.73 (м, 1H), 2.40 (с, 3H), 2.09 (с, 3H), 1.98 (с, 3H). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆) δ: 172.2, 136.9, 136.6, 135.9, 135.6, 128.6, 128.0, 127.4, 126.3, 126.0, 124.7, 121.3, 46.6, 36.9, 14.8, 8.6, 7.1. HRMS: Вычислено для C₂₂H₂₅N₂O₃S [M+H]⁺: 397.1586. Найдено: 397.1580.



***N*-оксид 1-бензил-2-(2-карбокси-1-(2,4-дихлорфенил)этил)-4,5-диметил-1H-имидазола (6.4).**

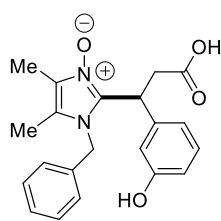
Метод А, выход 94%, белый порошок, т.пл. 182–184°C. ИК (KBr): 3425, 2360, 1690, 1635, 1473, 1342, 1203, 1103, 1033, 987, 864, 817, 702, 640, 509. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 7.59 (д, J = 8.1 Гц, 3H), 7.32-7.27 (м, 2H), 7.13 (с, 3H), 6.79 (с, 2H), 5.16 (с, 2H), 4.88-4.87 (м, 2H), 3.82-3.73 (м, 1H), 2.74-2.70 (м, 1H), 2.12 (с, 3H), 2.08 (с, 3H). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆) δ: 171.7, 135.7, 135.0, 133.9, 132.6, 132.3, 131.0, 128.6, 128.3, 127.7, 127.2, 125.5, 125.4, 124.8, 121.6, 46.8, 36.0, 34.3, 8.5, 7.2. HRMS: Вычислено для C₂₁H₂₁Cl₂N₂O₃ [M+H]⁺: 419.0930. Найдено: 419.0924.



***N*-оксид 1-бензил-2-(2-карбокси-1-(4-нитрофенил)этил)-4,5-диметил-1H-имидазола (6.5).**

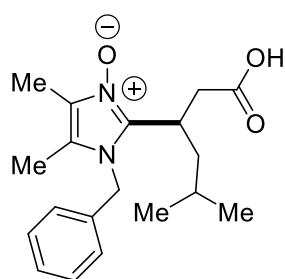
Метод А, выход 96%, светло-желтый порошок, т.пл. 191–193°C. ИК (KBr): 3361, 2844, 2472, 2348, 1510, 1496, 1448, 1286, 1192, 1165, 1026, 964, 840, 793, 732, 704, 654. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 7.97 (д, J = 8.6 Гц, 2H), 7.56 (д, J = 8.6 Гц, 2H), 7.17-7.15 (м, 3H), 6.87 (с, 2H), 5.31 (с, 2H), 4.95-4.90 (м, 1H), 3.87-3.78 (м, 1H), 2.94-2.87 (м, 1H), 2.09 (с, 1H), 2.04 (с, 1H). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆): 172.0, 147.4, 146.3, 135.8, 134.4,

129.0, 128.5, 127.3, 125.9, 124.9, 123.4, 121.4, 46.6, 37.1, 36.9, 8.6, 7.1. HRMS: Вычислено для $C_{21}H_{22}N_3O_5$ $[M+H]^+$: 396.1559. Найдено: 396.1554.



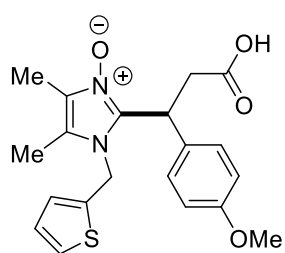
***N*-оксид 1-бензил-2-(2-карбокси-1-(3-гидроксифенил)этил)-4,5-диметил-1H-имидазола (6.6).**

Метод А, выход 90%, белый порошок, т.пл. 224–226°C. ИК (KBr): 3070, 2345, 1874, 1851, 1813, 1651, 1604, 1458, 1342, 1234, 1157, 1087, 995, 771, 702. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6): δ 7.23-7.21 (м, 3H), 7.00 (т, $J = 8.1$ Гц, 1H), 6.88-6.82 (м, 3H), 6.70 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H), 6.57 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H), 5.26 (д, $J = 17.1$ Гц, 1H), 5.10 (д, $J = 17.1$ Гц, 1H) 4.72-4.67 (м, 1H), 3.76-3.67 (м, 1H), 2.72-2.65 (м, 1H), 2.10 (с, 3H), 1.95 (с, 3H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6): δ 172.3, 157.7, 141.3, 136.3, 135.6, 129.6, 128.6, 127.5, 126.0, 124.7, 121.3, 117.9, 114.2, 46.7, 37.6, 8.6, 7.1. HRMS: вычислено для $C_{21}H_{23}N_2O_4$ $[M+H]^+$: 367.1657. Найдено: 367.1652.



***N*-оксид 1-бензил-2-(1-карбокси-4-метилпентан-2-ил)-4,5-диметил-1H-имидазола (6.7).**

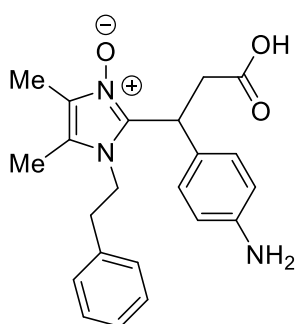
Метод А, выход 98%, белый порошок, т.пл. 200–202°C. ИК (KBr): 3425, 2954, 2345, 1697, 1504, 1458, 1419, 1350, 1203, 1103, 902, 871, 709, 671, 594, 524. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7.39-7.29 (м, 3H), 7.04 (д, $J = 7.3$ Гц, 2H), 5.28 (д, $J = 17.4$ Гц, 1H), 5.24 (д, $J = 17.4$ Гц, 1H), 3.30 (с, 1H), 2.99-2.90 (м, 1H), 2.54-2.43 (м, 1H), 2.10 (с, 1H), 2.06 (с, 1H), 1.59-1.43 (м, 2H), 1.23-1.14 (м, 1H), 0.60 (д, $J = 6.4$ Гц, 3H), 0.50 (д, $J = 6.4$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 172.8, 136.9, 136.2, 128.7, 127.5, 125.81, 124.0, 120.5, 46.5, 36.2, 29.3, 24.9, 22.4, 21.5, 8.5, 7.0. HRMS: Вычислено для $C_{19}H_{27}N_2O_3$ $[M+H]^+$: 331.2022. Найдено: 331.2016.



***N*-оксид 2-(2-карбокси-1-(4-метоксифенил)этил)-4,5-диметил-1-(тиофен-2-илметил)-1H-имидазола (6.8).**

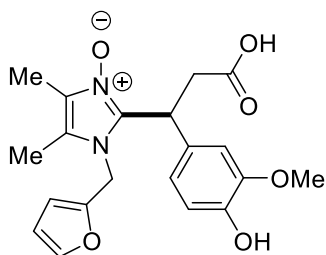
Метод А, выход 82%, серый порошок, т.пл. 199–201°C. ИК (KBr): 3425, 2962, 2931, 2515, 1720, 1651, 1612, 1512, 1458, 1404, 1342, 1257, 1165, 1118, 1026, 910, 825, 725, 601, 547. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 7.52 (д, $J = 4.8$ Гц, 1H), 7.24 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H), 6.97-6.94 (м, 2H), 6.81 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H), 5.72 (д, $J = 16.8$ Гц, 1H), 5.61 (д, $J = 16.8$ Гц, 2H), 5.14-

5.08 (м, 1H), 3.71 (с, 1H), 3.48-3.39 (м, 1H), 3.18-3.10 (м, 1H), 2.21 (с, 6H). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆) δ 171.9, 158.6, 140.9, 136.6, 129.0, 128.4, 127.4, 127.1, 127.0, 124.8, 123.0, 114.1, 55.1, 43.5, 40.1, 39.8, 39.5, 39.2, 39.0, 36.6, 35.7, 8.5, 7.2. HRMS: Вычислено для C₂₀H₂₃N₂O₄S [M+H]⁺: 387.1378. Найдено: 387.1373.



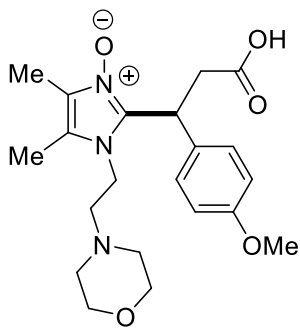
N-оксид 2-(1-(4-аминофенил)-2-карбоксиэтил)-4,5-диметил-1-фенэтил-1H-имидазола (6.9).

Метод А, выход 74%, серый порошок, т.пл. 228–230°C. ИК (KBr): 3410, 2624, 1651, 1612, 1519, 1342, 1296, 1172, 1033, 825, 764, 709, 609, 532. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 7.28-7.21 (м, 3H), 7.11-7.05 (м, 4H), 6.51 (д, J = 8.1 Гц, 2H), 4.66-4.61 (м, 1H), 4.19-4.10 (м, 1H), 3.96-3.87 (м, 1H), 3.77-3.68 (м, 1H), 2.67-2.61 (м, 2H), 2.56-2.50 (м, 2H), 2.03 (с, 3H), 1.83 (с, 3H). ¹³C ЯМР (151 МГц, ДМСО-d₆) δ: 172.6, 148.0, 137.4, 136.6, 129.0, 128.5, 128.0, 127.4, 126.8, 123.8, 121.0, 114.2, 45.1, 39.2, 37.3, 35.1, 7.9, 7.1. HRMS: Вычислено для C₂₂H₂₆N₃O₃ [M+H]⁺: 380.1974. Найдено: 380.1969.



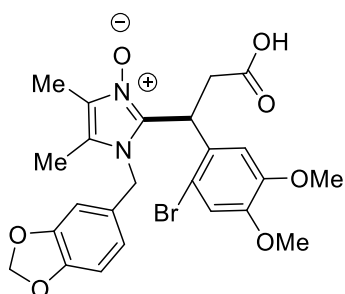
N-оксид 2-(2-карбокси-1-(4-гидрокси-3-метоксифенил)этил)-1-(фуран-2-илметил)-4,5-диметил-1H-имидазола (6.10).

Метод А, выход 75%, желтый порошок, т.пл. 177–179°C. ИК (KBr): 3410, 2962, 2931, 1720, 1689, 1651, 1604, 1519, 1450, 1427, 1381, 1342, 1273, 1149, 126, 1064, 1033, 902, 887, 802.756, 663, 601. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 7.56 (с, 1H), 7.01 (с, 1H), 6.72-6.69 (м, 1H), 6.62-6.59 (м, 1H), 6.37 (с, 1H), 6.30-6.29 (м, 1H), 5.34 (д, J = 16.8 Гц, 1H), 5.15 (д, J = 16.8 Гц, 1H), 4.81-4.76 (м, 1H), 3.71-3.60 (м, 5H), 2.86-2.79 (м, 1H), 2.17 (с, 3H), 2.02 (с, 3H). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆) δ: 173.5, 149.5, 148.7, 147.0, 144.5, 138.0, 131.1, 125.6, 122.7, 121.0, 116.6, 113.3, 111.9, 110.1, 56.8, 41.6, 41.0, 40.9, 38.1, 9.6, 8.1. HRMS: Вычислено для C₂₀H₂₃N₂O₆ [M+H]⁺: 387.1556. Найдено: 387.1551.



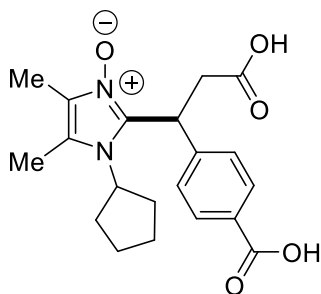
***N*-оксид 2-(2-карбоксии-1-(4-метоксифенил)этил)-4,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)-1H-имидазола (6.11).**

Метод В, выход 78%, белый порошок, т.пл. 101–103°C. ИК (KBr): 3442, 1930, 2587, 1723, 1653, 1514, 1354, 1255, 1182, 1099, 1031, 985, 873, 759, 555. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 7.37 (д, J = 8.1 Гц, 2H), 6.90 (д, J = 8.1 Гц, 2H), 5.03-4.98 (м, 1H), 4.30 (уш. с, 2H), 3.73 (с, 3H), 3.60 (с, 3H), 3.13-3.05 (м, 2H), 2.65-2.57 (м, 6H), 2.26 (с, 3H), 2.17 (с, 3H). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆) δ: 172.1, 158.7, 129.4, 128.9, 124.2, 123.1, 114.3, 109.7, 68.1, 65.1, 55.2, 52.8, 36.8, 35.9, 8.3, 7.0. HRMS: Вычислено для C₂₁H₃₀N₃O₅ [M+H]⁺: 404.2185. Найдено: 404.2180.



***N*-оксид 1-(бензо[д][1,3]диоксол-5-илметил)-2-(1-(2-*N*-оксид бром-4,5-диметоксифенил)-2-карбоксииэтил)-4,5-диметил-1H-имидазола (6.12).**

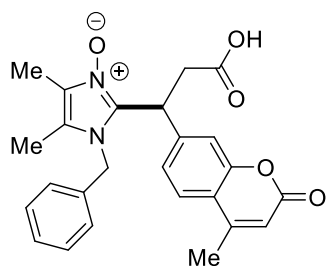
Метод А, выход 94%, белый порошок, т.пл. 195–197°C. ИК (KBr): 3215, 3037, 2823, 2481, 1605, 1594, 1497, 1262, 1159, 1031, 982, 844, 793, 654. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 7.26 (с, 1H), 6.93 (с, 1H), 6.67 (д, J = 8.4 Гц, 1H), 6.31-6.29 (м, 2H), 5.95 (с, 1H), 5.89 (с, 1H), 5.02 (с, 2H), 4.81-4.76 (м, 1H), 3.92-3.83 (м, 1H), 3.70 (с, 3H), 3.62 (с, 3H), 2.68-2.62 (м, 1H), 2.12 (с, 3H), 2.04 (с, 3H). ¹³C ЯМР (ДМСО-d₆, 75 МГц) δ: 171.8, 148.8, 148.7, 147.3, 146.4, 135.0, 130.4, 128.7, 124.8, 121.6, 119.1, 115.3, 112.4, 112.1, 108.0, 106.1, 101.1, 55.9, 55.7, 46.6, 37.4, 37.2, 8.5, 7.2. HRMS: Вычислено для C₂₄H₂₆BrN₂O₇ [M+H]⁺: 533.0923. Найдено: 533.0918.



***N*-оксид 2-(2-карбоксии-1-(4-карбоксиифенил)этил)-1-циклопентил-4,5-диметил-1H-имидазола (6.13).**

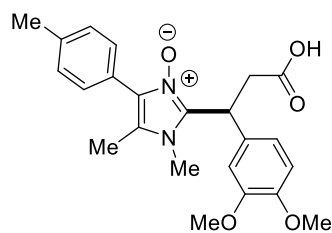
Метод А, выход 79%, белый порошок, т.пл. 200–202°C. ИК (KBr): 3432, 2965, 2593, 1716, 1609, 1423, 1344, 1271, 1213, 1105, 1012, 967, 830, 792, 668, 586, 529, 450. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 7.81 (д, J = 8.1 Гц, 2H), 7.41 (д, J = 8.1 Гц, 2H), 5.10-5.05 (м, 1H), 4.80-4.74 (м, 1H), 3.77-3.69 (м, 1H), 2.97-2.90 (м, 1H), 2.21 (с, 3H), 2.07 (с, 3H), 1.90-1.54 (м, 8H). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆) δ: 171.8, 166.8, 141.8, 140.2, 130.1, 129.8,

127.8, 125.7, 122.6, 58.0, 35.9, 35.7, 30.2, 30.0, 24.7, 24.5, 10.1, 7.2. HRMS: Вычислено для $C_{20}H_{25}N_2O_5$ $[M+H]^+$: 373.1763. Найдено: 373.1758.



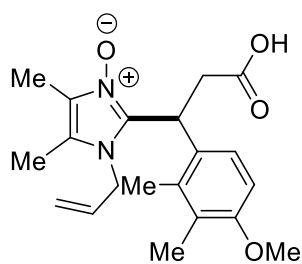
N-оксид 1-бензил-2-(2-карбоксии-1-(4-метил-2-оксо-2H-хромен-7-ил)этил)-4,5-диметил-1H-имидазола (6.14).

Метод А, выход 69%, белый порошок, т.пл. 199–201°C. ИК (KBr): 3425, 2924, 1720, 1689, 1620, 1558, 1496, 1458, 1419, 1388, 1334, 1165, 1111, 1064, 1026, 871, 702. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 7.54 (д, $J = 8.7$ Гц, 1H), 7.32 (с, 2H), 7.12 (с, 3H), 6.86-6.84 (м, 2H), 6.32 (с, 1H), 5.30 (с, 2H), 4.93-4.87 (м, 1H), 3.88-3.80 (м, 2H), 2.94-2.87 (м, 2H), 2.35 (с, 3H), 2.10 (с, 3H), 2.02 (с, 3H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 182.4, 172.0, 159.6, 152.8, 152.6, 144.2, 135.7, 134.9, 128.4, 127.1, 125.8, 125.5, 124.9, 123.6, 121.4, 118.4, 115.5, 114.0, 46.6, 37.6, 37.0, 17.9, 8.6, 7.1. HRMS: Вычислено для $C_{25}H_{25}N_2O_5$ $[M+H]^+$: 433.1763. Найдено: 433.1758.



N-оксид 2-(2-карбоксии-1-(3,4-диметоксифенил)этил)-1,5-диметил-4-(п-толил)-1H-имидазола (6.15).

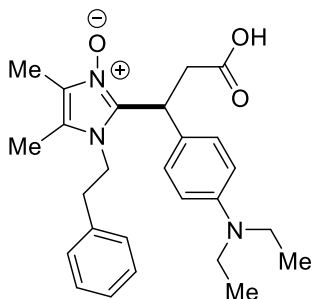
Метод А, выход 78%, светло-коричневый порошок, т.пл. 192–194°C. ИК (KBr): 3425, 2931, 1720, 1705, 1589, 1519, 1458, 1419, 1350, 1265, 1149, 1026, 817, 763, 609. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ : 7.45 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H), 7.28 (д, $J = 7.8$ Гц, 2H), 7.26 (с, 1H), 7.19-6.87 (м, 2H), 4.86-4.81 (м, 1H), 3.72-3.65 (м, 3H+3H+1H), 3.52 (с, 3H), 2.82-2.76 (м, 1H), 2.35 (с, 3H), 2.19 (с, 3H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 172.2, 148.9, 148.1, 137.7, 137.0, 131.7, 129.4, 128.7, 127.0, 123.8, 123.1, 119.4, 112.1, 111.5, 55.5, 39.8, 39.7, 39.5, 39.4, 39.2, 37.2, 31.0, 20.9, 9.2. HRMS: Вычислено для $C_{23}H_{27}N_2O_5$ $[M+H]^+$: 411.1920. Найдено: 411.1914.



N-оксид 1-аллил-2-(2-карбоксии-1-(4-метокси-2,3-диметилфенил)этил)-4,5-диметил-1H-имидазола (6.16).

Метод А, выход 90%, белый порошок, т.пл. 198–200°C. ИК (KBr): 3425, 2931, 1720, 1651, 1620, 1489, 1458, 1381, 1257, 1219, 1056, 1010, 979, 910, 802, 725, 501. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 6.90 (д, $J = 6.6$ Гц, 1H), 6.77 (д, $J = 6.6$ Гц, 1H), 5.49-5.40 (м, 1H), 4.98

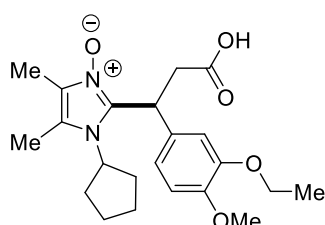
(д, J = 7.8 Гц, 1H), 4.79-4.75 (м, 1H), 4.67 (д, J = 12.9 Гц, 1H), 4.48-4.42 (м, 1H), 4.17-4.12 (м, 1H), 3.71 (с, 3H), 3.56-3.50 (м, 1H), 2.61-2.57 (м, 1H), 2.19 (с, 3H), 2.13 (с, 3H), 2.08 (с, 3H), 2.07 (с, 3H). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆) δ: 172.0, 156.2, 136.3, 134.5, 131.5, 129.8, 125.2, 124.8, 124.1, 121.6, 116.8, 108.6, 55.4, 45.9, 35.1, 14.6, 12.0, 8.1, 7.1. HRMS: Вычислено для C₂₀H₂₇N₂O₄ [M+H]⁺: 359.1970. Найдено: 359.1965.



N-оксид 2-(2-карбоксии-1-(4-(диэтиламино)фенил)этил)-4,5-диметил-1H-имидазола (6.17).

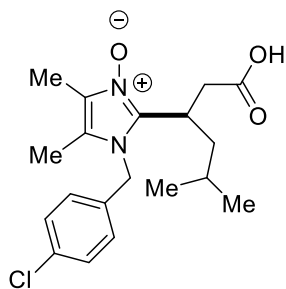
Метод А, выход 86%, белый порошок, т.пл. 199–201°C. ИК (KBr): 3410, 2931, 1720, 1705, 1612, 1519, 1458, 1373, 1342, 1265, 1195, 1149, 1118, 1072, 1033, 1010, 918, 817, 709. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 7.28-7.20 (м, 5H), 7.06 (д, J = 5.1

Гц, 1H), 6.61 (д, J = 6.6 Гц, 1H), 4.71-4.67 (м, 1H), 4.17-4.09 (м, 1H), 3.95-3.88 (м, 1H), 3.74-3.67 (м, 1H), 3.30-3.25 (м, 4H), 2.70-2.63 (м, 2H), 2.50-2.43 (м, 2H), 2.05 (с, 3H), 1.88 (с, 3H), 1.02 (т, J = 5.1 Гц, 6H). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆) δ: 172.4, 146.6, 137.3, 136.2, 128.9, 128.4, 128.2, 126.7, 126.5, 123.8, 121.1, 111.8, 45.0, 43.5, 37.2, 35.1, 12.3, 7.9, 7.0. HRMS: Вычислено для C₂₆H₃₄N₃O₃ [M+H]⁺: 436.2600. Найдено: 436.2595.



N-оксид 2-(2-карбоксии-1-(3-этокси-4-метоксифенил)этил)-1-циклопентил-4,5-диметил-1H-имидазола (6.18).

Метод А, выход 94%, белый порошок, т.пл. 228–230°C ИК (KBr): 3410, 2931, 2870, 1697, 1635, 1489, 1458, 11442, 1427, 1411, 1357, 1334, 1211, 1157, 1111, 1018, 894, 817, 725, 671, 655, 624. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 7.42 (д, J = 6.3 Гц, 2H), 7.08 (д, J = 6.3 Гц, 2H), 5.38 (д, J = 13.2 Гц, 1H), 5.26 (д, J = 13.2 Гц, 1H), 3.30 (уш.с, 1H) 2.99-2.92 (м, 1H), 2.54-2.44 (м, 1H), 2.07 (с, 3H), 2.04 (с, 3H), 1.58-1.42 (м, 2H), 1.19-1.12 (м, 1H), 0.60 (д, J = 4.8 Гц, 3H), 0.49 (д, J = 4.8 Гц, 3H). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆) δ: 173.0, 137.4, 135.4, 132.2, 128.7, 127.9, 124.3, 120.4, 46.0, 36.0, 29.5, 25.0, 22.4, 21.7, 8.6, 7.1. HRMS: Вычислено для C₁₉H₂₆ClN₂O₃ [M+H]⁺: 365.1631. Найдено: 365.1626.



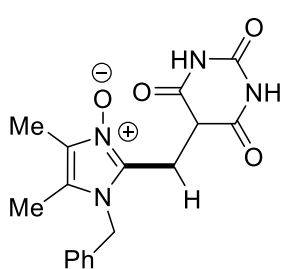
***N*-оксид 2-(1-карбокси-4-метилпентан-2-ил)-1-(4-хлорбензил)-4,5-диметил-1H-имидазола (6.19).**

Метод А, выход 91%, белый порошок, т.пл. 228–230°C. ИК (KBr): 3410, 2931, 2870, 1697, 1635, 1489, 1458, 11442, 1427, 1411, 1357, 1334, 1211, 1157, 1111, 1018, 894, 817, 725, 671, 655, 624. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 7.42 (д, J = 6.3 Гц, 2H), 7.08 (д, J = 6.3 Гц, 2H), 5.38 (д, J = 13.2 Гц, 1H), 5.26 (д, J = 13.2 Гц, 1H), 3.30 (уш. с, 1H) 2.99-2.92 (м, 1H), 2.54-2.44 (м, 1H), 2.07 (с, 3H), 2.04 (с, 3H), 1.58-1.42 (м, 2H), 1.19-1.12 (м, 1H), 0.60 (д, J = 4.8 Гц, 3H), 0.49 (д, J = 4.8 Гц, 3H). ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 173.0, 137.4, 135.4, 132.2, 128.7, 127.9, 124.3, 120.4, 46.0, 36.0, 29.5, 25.0, 22.4, 21.7, 8.6, 7.1. HRMS: Вычислено для C₁₉H₂₆ClN₂O₃ [M+H]⁺: 365.1631. Найдено: 365.1626.

Экспериментальная часть для раздела 2.2. Реакция *N*-оксидов имидазолов с альдегидами и СН-кислотами

Общая методика получения соединений 13,15,25.

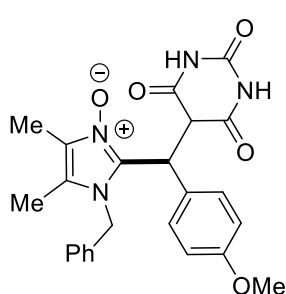
Смесь соответствующего *N*-оксида имидазола (2 ммоль), СН кислоты (2 ммоль) и альдегида (2 ммоль) (или эквивалентного количества 37%-ного формалина в случае соединений **13.1**, **5**, **11**, **19**, **15** и **25.1**) в 5 мл MeCN (при использовании барбитуровой кислоты к ацетонитрилу добавляют 2 мл воды) кипятят с обратным холодильником в течение 6 часов. Растворитель удаляют при пониженном давлении и из остатка продукт выделяют перекристаллизацией из изопропилового спирта или его смеси с водой.



***N*-оксид 1-бензил-4,5-диметил-2-((2,4,6-триоксогексагидропиримидин-5-ил)метил)-1H-имидазола (13.1).**

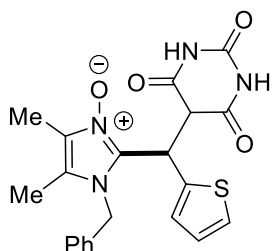
Выход 88%, белый порошок, т.пл. >300°C. ИК (KBr): 3434, 3114, 3035, 2973, 2832, 2757, 2498, 1685, 1612, 1481, 1455, 1383, 1356, 1303, 1293, 1225, 1186, 1106, 1045, 1031, 858, 821, 776, 698, 659, 576, 565, 539, 518, 444, 436. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ: 10.16 (с, 2H), 7.38-7.27 (м, 3H), 7.11 (д, J = 6 Гц, 2H), 5.40 (с, 2H), 3.78 (с, 2H), 2.12 (с, 3H), 2.01 (с, 3H); ¹³C ЯМР (75

МГц, ДМСО-d₆) δ: 165.0, 150.6, 139.4, 135.2, 128.9, 127.9, 126.4, 122.5, 122.0, 81.4, 47.5, 16.2, 8.2, 6.7. HRMS: вычислено для C₁₇H₁₉N₄O₄ [M+H]⁺: 343.1406. Найдено: 343.1398.



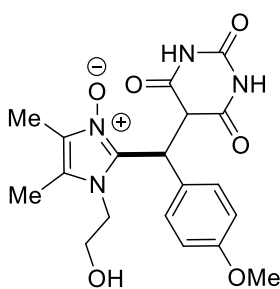
***N*-оксид 1-бензил-2-((4-метоксифенил)(2,4,6-триоксогексагидропиримидин-5-ил)метил)-4,5-диметил-1H-имидазола (13.2).**

Выход 96 %, белый порошок, т.пл. 283–285°C. ИК (KBr): 3440, 3137, 3033, 2997, 2963, 2832, 2760, 1690, 1601, 1510, 1473, 1457, 1391, 1352, 1300, 1273, 1248, 1220, 1169, 1093, 1042, 976, 884, 832, 801, 788, 772, 753, 705, 660, 574, 543, 536, 454, 436. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 17.19 (с, 1H), 10.34 (с, 2H), 7.45-7.33 (м, 3H), 7.26 (д, J = 7.2 Гц, 2H), 6.77 (с, 4H), 6.07 (с, 1H), 5.52 (д, J = 16.8 Гц, 1H), 5.37 (д, J = 16.8 Гц, 1H), 3.70 (с, 3H), 2.24 (с, 3H), 2.13 (с, 3H); ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆) δ: 165.2, 158.0, 150.6, 140.0, 135.3, 129.1, 128.1, 127.7, 127.6, 126.4, 123.0, 122.7, 113.6, 83.9, 55.0, 47.6, 32.4, 8.5, 6.8. HRMS: Вычислено для C₂₄H₂₅N₄O₅ [M+H]⁺: 449.1825. Найдено: 449.1819.



***N*-оксид 1-бензил-4,5-диметил-2-(тиофен-2-ил(2,4,6-триоксогексагидропиримидин-5-ил)метил)-1H-имидазола (13.3).**

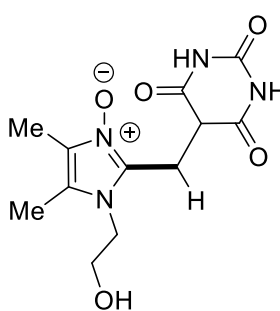
Выход 73%, белый порошок, т.пл. 281–283°C (с разл.). ИК (KBr): 3429, 3133, 3062, 2984, 2849, 2774, 1696, 1597, 1498, 1476, 1456, 1403, 1356, 1273, 1235, 1206, 1154, 1132, 1089, 1027, 1001, 974, 902, 865, 831, 786, 699, 660, 632, 576, 553, 531, 467, 459, 440. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 17.38 (с, 1H), 10.34 (с, 2H), 7.45-7.33 (м, 3H), 7.29 (д, J = 5.1 Гц, 1H), 7.21 (д, J = 7.5 Гц, 2H), 6.87 (т, J = 4.2 Гц, 1H), 6.57 (д, J = 2.7 Гц, 1H) 6.23 (с, 1H), 5.49 (д, J = 16.8 Гц, 1H), 5.40 (д, J = 16.8 Гц, 1H), 2.22 (с, 3H), 2.15 (с, 3H); ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆) δ: 164.9, 150.5, 140.6, 138.5, 135.0, 129.1, 128.2, 126.8, 126.2, 124.7, 124.6, 123.3, 122.9, 85.6, 47.6, 40.3, 29.5, 8.4, 6.8. HRMS: вычислено для C₂₁H₂₁N₄O₄S [M+H]⁺: 425.1284. Найдено: 425.1278.



***N*-оксид 1-(2-гидроксиэтил)-2-((4-метоксифенил) (2,4,6-триоксогексагидропиримидин-5-ил)метил)-4,5-диметил-1H-имидазола (13.4).**

Выход 45 %, светло-желтый порошок, т.пл. 276–278 С. (с разл.).

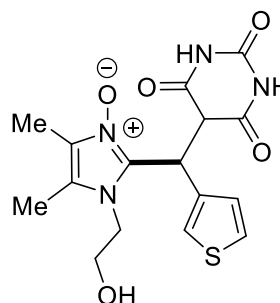
ИК (KBr): 3474, 3173, 3067, 2923, 2837, 1701, 1608, 1507, 1454, 1354, 1302, 1250, 1176, 1163, 1087, 1031, 979, 943, 884, 862, 833, 799, 786, 765, 754, 715, 680, 656, 609, 584, 543, 511, 491, 419. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆), δ: 17.08 (с, 1H), 10.24 (с, 2H), 7.05 (д, J = 9.9 Гц, 2H), 6.85 (д, J = 9.9 Гц, 2H), 6.21 (с, 1H), 5.30 (т, J = 4.5 Гц, 1H), 4.35-4.19 (м, 2H), 3.74-3.68 (м, 5H), 2.26 (с, 3H), 2.09 (с, 3H); ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆) δ: 165.2, 157.9, 150.6, 140.4, 128.4, 127.9, 122.7, 122.1, 113.5, 83.8, 59.4, 55.0, 47.0, 32.4, 8.5, 6.6. HRMS: Вычислено для C₁₉H₂₃N₄O₆ [M+H]⁺: 403.1618. Найдено: 403.1612.



***N*-оксид 1-(2-гидроксиэтил)-4,5-диметил-2-((2,4,6-триоксогексагидропиримидин-5-ил)метил)-1H-имидазола (13.5).**

Выход 52%, белый порошок, т.пл. 246–248°С. ИК (KBr): 3536,

3481, 3443, 3197, 3048, 3002, 2929, 2788, 1696, 1623, 1465, 1394, 1359, 1283, 1217, 1180, 1069, 993, 955, 923, 873, 842, 821, 771, 713, 660, 651, 607, 582, 544, 518, 548, 425. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆), δ: 10.14 (с, 2H), 5.12 (br. с, 1H), 4.25 (с, 2H), 3.84 (с, 2H), 3.62 (с, 2H), 2.18 (с, 3H), 2.13 (с, 3H); ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆) δ: 165.0, 150.7, 139.6, 122.1, 121.6, 81.5, 59.7, 47.0, 16.2, 8.2, 6.8. HRMS: Вычислено для C₁₂H₁₇N₄O₅ [M+H]⁺: 297.1199. Найдено: 297.1188.

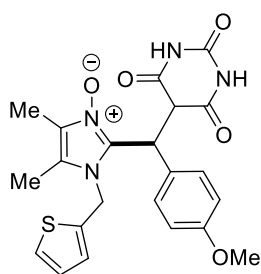


***N*-оксид 1-(2-гидроксиэтил)-4,5-диметил-2-(тиофен-3-ил(2,4,6-триоксогексагидропиримидин-5-ил)метил)-1H-имидазола (13.6).**

Выход 91 %, серый порошок, т.пл. 253–255°С. ИК (KBr): 3446,

3164, 3108, 3081, 3025, 2841, 2767, 2360, 1691, 1601, 1507, 1487, 1457, 1387, 1352, 1302, 1247, 1187, 1142, 1107, 1081, 955, 927, 887, 867, 841, 786, 777, 738, 719, 678, 664, 622, 612, 569, 547, 535, 452, 441. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆), δ: 17.23 (с, 1H), 10.23 (с, 2H), 7.43 (м, 1H), 7.12 (с, 1H), 6.85 (д, J = 4.5 Гц, 1H),

6.19 (с, 1H), 5.30 (т, J = 4.8 Гц, 1H), 4.35-4.18 (м, 2H), 3.76-3.66 (м, 2H), 2.25 (с, 3H), 2.10 (с, 3H); ¹³С ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆) δ: 165.0, 150.7, 139.7, 137.5, 127.4, 125.6, 122.5, 122.3, 121.7, 85.0, 59.4, 47.0, 29.9, 8.4, 6.7. HRMS: Вычислено для C₁₆H₁₉N₄O₅S [M+H]⁺: 379.1076. Найдено: 379.1071.

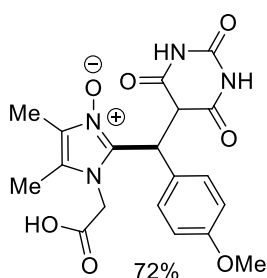


N-оксид 2-((4-метоксифенил) (2,4,6-

триоксогексагидропиримидин-5-ил)метил)-4,5-диметил-1-
(тиофен-2-илметил)-1H-имидазола (13.7).

Выход 78 %, белый порошок, т.пл. 238–240°C (с разл.). ИК (KBr): 3436, 3151, 3050, 2960, 2836, 2774, 1693, 1601, 1511, 1462, 1405,

1353, 1302, 1249, 1179, 1069, 1033, 880, 831, 800, 788, 771, 716, 575, 538, 453. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 17.17 (с, 1H), 10.32 (с, 2H), 7.58 (д, J = 5.1 Гц, 1H), 7.24 (д, J = 2.7 Гц, 1H), 7.06-7.03 (м, 1H), 6.80 (с, 4H), 6.24 (с, 1H), 5.66-5.54 (м, 2H), 3.70 (с, 3H), 2.29 (с, 3H), 2.08 (с, 3H); ¹³С ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆) δ: 165.2, 158.0, 150.7, 139.7, 137.4, 127.7, 127.6, 127.5, 127.4, 127.3, 123.0, 122.3, 113.7, 83.9, 55.0, 43.1, 32.4, 8.5, 6.7. HRMS: Вычислено для C₂₂H₂₃N₄O₅S [M+H]⁺: 455.1389. Найдено: 455.1370.

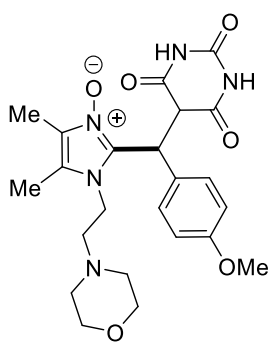


N-оксид 1-(карбоксиметил)-2-((4-метоксифенил)(2,4,6-

триоксогексагидропиримидин-5-ил)метил)-4,5-диметил-1H-
имидазола (13.8).

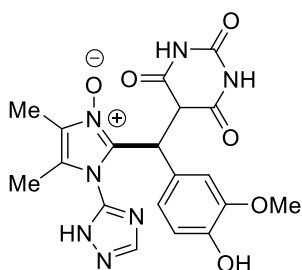
Выход 72 %, белый порошок, т.пл. 266–268°C. ИК (KBr): 3420, 3170, 2997, 2959, 2838, 2542, 1696, 1610, 1465, 1360, 1302, 1248,

1178, 1106, 1106, 1033, 984, 884, 834, 802, 789, 773, 740, 683, 600, 582, 543, 448. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 17.16 (с, 1H), 10.23 (с, 2H), 6.98 (д, J = 8.4 Гц, 2H), 6.82 (д, J = 8.4 Гц, 2H), 5.91 (с, 1H), 5.08 (д, J = 18.3 Гц, 1H), 4.94 (д, J = 18.3 Гц, 1H), 3.69 (с, 3H), 2.14 (с, 3H), 2.06 (с, 3H); ¹³С ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆) δ: 168.4, 165.2, 158.1, 150.7, 140.6, 127.8, 127.6, 122.9, 122.4, 113.7, 83.6, 55.0, 45.8, 32.3, 8.1, 6.6. HRMS: Вычислено для C₁₉H₂₁N₄O₇ [M+H]⁺: 417.1410. Найдено: 417.1398.



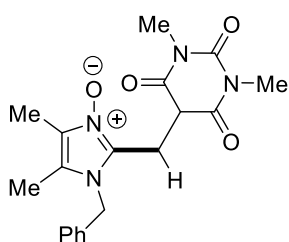
***N*-оксид 2-((4-метоксифенил)(2,4,6-триоксогексагидропиримидин-5-ил)метил)-4,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)-1H-имидазола (13.9).**

Выход 85 %, белый порошок, т.пл. 290–291°C (с разл.). ИК (KBr): 3430, 3139, 3096, 2990, 2971, 2927, 2872, 2842, 2801, 1724, 1584, 1513, 1490, 1464, 1394, 1361, 1351, 1304, 1285, 1249, 1166, 1144, 1115, 1075, 1026, 930, 912, 883, 858, 825, 789, 766, 723, 713, 660, 619, 608, 569, 538, 458, 418. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆), δ: 17.05 (с, 1H), 10.24 (с, 2H), 7.03 (д, J = 8.4 Гц, 2H), 6.85 (д, J = 8.4 Гц, 2H), 6.16 (с, 1H), 4.40-4.32 (м, 1H), 4.12 (д, J = 15.0 Гц, 1H), 3.73 (с, 3H), 3.38-3.33 (м, 4H), 2.76-2.54 (м, 4H), 2.36-2.33 (м, 2H), 2.25 (с, 3H), 2.08 (с, 3H); ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆) δ: 165.2, 157.9, 150.7, 140.3, 128.2, 127.9, 122.3, 122.2, 113.4, 83.8, 65.7, 57.9, 54.9, 53.6, 42.0, 32.5, 8.2, 6.6. HRMS: Вычислено для C₂₃H₃₀N₅O₆ [M+H]⁺: 472.2196. Найдено: 472.2191.



***N*-оксид 2 - ((4-гидрокси-3-метоксифенил)(2,4,6-триоксогексагидропиримидин-5-ял)метил)-4,5-диметил-1-(1H-1,2,4-триазол-5-ял)-1H-имидазола (13.10).**

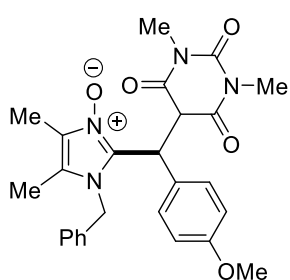
Выход 71 %, белый порошок, т.пл. 258–260°C (с разл.). ИК (KBr): 3498, 3440, 3284, 3135, 2926, 2853, 2362, 1730, 1680, 1616, 1532, 1517, 1472, 1448, 1402, 1386, 1363, 1343, 1264, 1223, 188, 1147, 1122, 1027, 976, 904, 874, 810, 786, 707, 644, 591, 565, 536, 503, 478, 457, 422. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆), δ: 17.91 (с, 1H), 14.83 (br. с, 1H), 10.22 (с, 2H), 8.88 (с, 1H), 6.68 (д, J = 8.1 Гц, 1H), 6.61 (с, 1H), 6.50 (д, J = 8.1 Гц, 1H), 5.87 (с, 1H), 3.64 (с, 3H), 2.12 (с, 3H), 2.07 (с, 3H); ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆) δ: 164.4, 151.2, 150.4, 147.4, 146.1, 145.6, 140.4, 127.2, 124.0, 123.1, 119.6, 115.5, 111.6, 84.1, 55.8, 38.7, 32.5, 8.7, 6.7. HRMS: Вычислено для C₁₉H₂₀N₇O₆ [M+H]⁺: 442.1475. Найдено: 442.1481.



***N*-оксид 1-бензил-2-((1,3-диметил-2,4,6-триоксогексагидропиримидин-5-ил)метил)-4,5-диметил-1H-имидазола (13.11).**

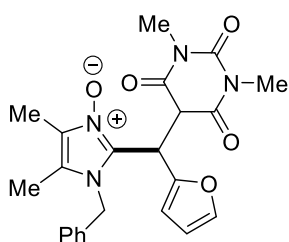
Выход 81%, белый порошок, т.пл. 244–246°C. ИК (KBr): 3236, 3347, 3037, 2973, 2930, 2292, 1686, 1597, 1518, 1457, 1357, 1298, 1280, 1212, 1159,

1103, 1058, 980, 911, 851, 782, 759, 739, 699, 672, 639, 619, 596, 573, 495, 461, 453, 423. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6), δ : 16.96 (br. c, 1H), 7.37-7.26 (м, 3H), 7.10 (д, $J = 7.2$ Гц, 2H), 5.45 (с, 2H), 3.88 (с, 2H), 3.07 (с, 6H), 2.14 (с, 3H), 2.02 (с, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 163.0, 151.3, 139.6, 135.0, 128.8, 127.8, 126.2, 122.3, 81.4, 47.6, 38.7, 27.6, 17.6, 8.1, 6.7. HRMS: Вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 371.1719 Найдено: 371.1712.



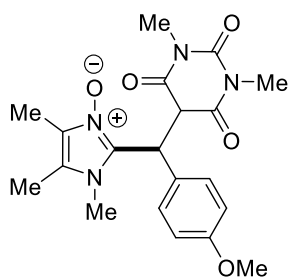
***N*-оксид 1-бензил-2-((1,3-диметил-2,4,6-триоксогексагидропиримидин-5-ил) (4-метоксифенил)метил)-4,5-диметил-1H-имидазола (13.12).**

Выход 71%, белый порошок, т.пл. 227–228°C. ИК (KBr): 3436, 2929, 2831, 1684, 1601, 1512, 1468, 1457, 1442, 1350, 1303, 1250, 1214, 1167, 1132, 1112, 1061, 1031, 1002, 958, 945, 806, 781, 760, 710, 573, 521, 509, 456, 423. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6), δ : 16.61 (с, 1H), 7.42-7.30 (м, 3H), 7.21 (д, $J = 7.2$ Гц, 2H), 6.75 (с, 4H), 6.18 (с, 1H), 5.48 (д, $J = 16.8$ Гц, 1H), 5.40 (д, $J = 16.8$ Гц, 1H), 3.68 (с, 3H), 3.14 (с, 6H), 2.23 (с, 3H), 2.14 (с, 3H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 163.2, 158.0, 151.3, 140.1, 135.1, 128.9, 128.0, 127.6, 127.4, 126.3, 123.0, 122.8, 113.6, 84.0, 55.0, 47.7, 38.7, 33.8, 27.9, 8.4, 6.8. HRMS: вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 477.2138. Найдено: 477.2133.



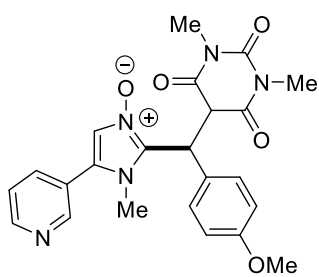
***N*-оксид 1-бензил-2-((1,3-диметил-2,4,6-триоксогексагидропиримидин-5-ил)(фуран-2-ил)метил)-4,5-диметил-1H-имидазола (13.13).**

Выход 51 %, черный порошок, т.пл. 231–232°C (с разл.). ИК (KBr): 3447, 2965, 2897, 1682, 1606, 1473, 1451, 1354, 1281, 1230, 1217, 1154, 1135, 1058, 1005, 952, 853, 784, 762, 746, 726, 719, 707, 669, 600, 658, 504, 458. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6), δ : 16.73 (с, 1H), 7.51 (с, 1H), 7.42-7.30 (м, 3H), 7.17 (д, $J = 7.5$ Гц, 2H), 6.34 (с, 1H), 6.15 (д, $J = 9$ Гц, 2H), 5.43 (с, 2H), 3.13 (с, 6H), 2.15 (с, 6H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 162.9, 151.3, 148.6, 142.5, 138.0, 134.6, 128.9, 128.0, 126.0, 123.2, 123.0, 110.4, 107.7, 82.8, 47.5, 30.2, 27.8, 8.3, 6.7. HRMS: Вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 437.1825. Найдено: 437.1826.



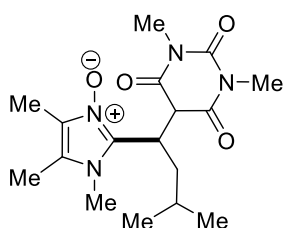
***N*-оксид 2-((1,3-диметил-2,4,6-триоксогексагидропиримидин-5-ил)(4-метоксифенил)метил)-1,4,5-триметил-1H-имидазола (13.14).**

Выход 40 %, белый порошок, т.пл. 252–253°C. ИК (KBr): 3439, 2958, 2929, 1684, 1613, 1510, 1457, 1363, 1286, 1248, 1208, 1174, 1108, 1058, 1023, 994, 961, 880, 835, 780, 759, 578, 516, 423. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆), δ: 16.36 (с, 1H), 7.00 (д, J = 6.7 Гц, 2H), 6.81 (д, J = 6.7 Гц, 2H), 6.24 (с, 1H), 3.71 (с, 3H), 3.70 (с, 3H), 3.14 (с, 6H), 2.19 (с, 3H), 2.07 (с, 3H); ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆) δ: 163.1, 158.0, 151.5, 139.8, 128.0, 127.9, 123.0, 121.7, 113.6, 83.6, 55.0, 40.3, 33.7, 31.8, 27.8, 8.3, 6.6. HRMS: Вычислено для C₂₀H₂₅N₄O₅ [M+H]⁺: 401.1825. Найдено: 401.1826.



***N*-оксид 2-((1,3-диметил-2,4,6-триоксигексагидропиримидин-5-ял)(4-метоксифенил)метил)-1-метил-5-(пиридин-3-ял)-1H-имидазола (13.15).**

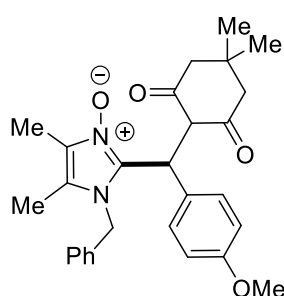
Выход 67%, белый порошок, т.пл. 226–227°C. ИК (KBr): 3447, 3065, 2954, 1695, 1603, 1549, 1510, 1459, 1401, 1382, 1362, 1350, 1314, 1256, 1186, 1154, 1083, 1061, 1018, 841, 802, 789, 754, 706, 619, 571, 515, 480, 453, 423. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 17.01 (с, 1H), 8.82 (с, 1H), 8.76 (д, J = 4.8 Гц, 1H), 8.11 (д, J = 8.1 Гц, 1H), 8.02 (с, 1H), 7.65-7.61 (м, 1H), 7.14 (д, J = 8.4 Гц, 2H), 6.91 (д, J = 8.4 Гц, 2H), 6.38 (с, 1H), 3.84 (с, 3H), 3.77 (с, 3H), 3.21 (с, 6H); ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆) δ: 163.2, 158.1, 151.4, 150.5, 149.9, 142.4, 137.2, 128.1, 127.4, 123.7, 122.6, 117.1, 113.6, 83.3, 55.0, 40.0, 39.8, 39.5, 39.2, 38.9, 33.9, 33.3, 27.9. HRMS: Вычислено для C₂₃H₂₄N₅O₅ [M+H]⁺: 450.1777. Найдено: 450.1772.



***N*-оксид 2-(1-(1,3-диметил-2,4,6-триоксигексагидропиримидин-5-ил (3-метилбутил)-1,4,5-триметил-1H-имидазола (13.16).**

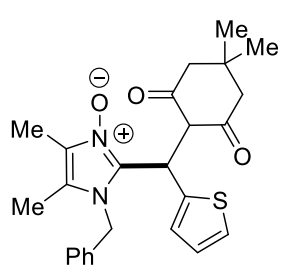
Выход 66 %, белый порошок, т.пл. 235–237°C. ИК (KBr): 3443, 2957, 2311, 1684, 1606, 1516, 1472, 1447, 1386, 1368, 1257, 1239, 1202, 1149, 1104, 1058, 994, 963, 926, 840, 814, 783, 768, 758, 709, 635, 600, 573, 507, 492, 455, 424. ¹H

ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆), δ: 17.16 (с, 1H), 4.92 (т, J = 7.8 Гц, 1H), 3.67 (с, 3H), 3.14 (с, 6H), 2.18-2.15 (м, 7H), 1.88-1.79 (м, 1H), 1.42-1.33 (м, 1H), 0.90-0.84 (м, 6H); ¹³С ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆) δ: 162.7, 139.9, 122.7, 121.6, 85.8, 36.8, 31.4, 28.1, 27.7, 25.8, 22.4, 22.0, 8.2, 6.6. HRMS: Вычислено для C₁₇H₂₇N₄O₄ [M+H]⁺: 351.2032. Найдено: 351.2027.



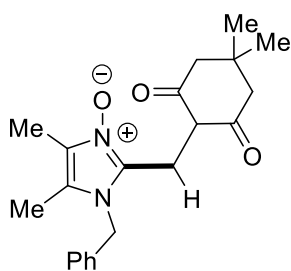
N-оксид 1-бензил-2-((4,4-диметил-2,6-диоксоциклогексил)(4-метоксифенил)метил)-4,5-диметил-1H-имидазола (13.17).

Выход 38%, белый порошок, т.пл. 156–158°C. ИК (KBr): 3434, 2952, 2927, 2362, 1062, 1570, 1512, 1459, 1362, 1302, 1250, 1176, 1147, 1121, 1038, 945, 876, 855, 826, 758, 707, 660, 596, 55, 507, 459. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆), δ: 17.52 (с, 1H), 7.43-7.31 (м, 3H), 7.17 (д, J = 7.5 Гц, 2H), 6.76-6.69 (м, 4H), 6.24 (с, 1H), 5.42 (д, J = 17.1 Гц, 1H), 5.27 (д, J = 17.1 Гц, 1H), 3.69 (с, 3H), 2.31 (с, 2H), 2.20-2.08 (м, 8H), 1.08-0.97 (м, 6H); ¹³С ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆) δ: 168.4, 165.2, 158.0, 150.7, 140.6, 127.8, 127.6, 122.9, 122.4, 113.7, 83.6, 55.1, 45.8, 32.3, 8.1, 6.6. HRMS: Вычислено для C₂₈H₃₃N₂O₄ [M+H]⁺: 461.2440. Найдено: 461.2431.



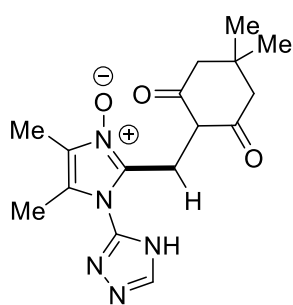
N-оксид 1-бензил-2-((4,4-диметил-2,6-диоксоциклогексил)(тиофен-2-ил)метил)-4,5-диметил-1H-имидазола (13.18).

Выход 57%, серый порошок, т.пл. 194–196°C (с разл.). ИК (KBr): 3443, 3065, 2943, 2864, 1647, 1604, 1559, 1497, 1456, 1366, 1356, 1303, 1221, 1207, 1144, 1030, 980, 949, 867, 847, 785, 741, 711, 667, 651, 590, 579, 562, 493, 455. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆), δ: 17.69 (с, 1H), 7.43-7.30 (м, 3H), 7.23 (д, J = 5.1 Гц, 1H), 7.16 (д, J = 7.5 Гц, 2H), 6.83 (т, J = 4.5 Гц, 1H), 6.49-6.48 (м, 1H), 6.42 (с, 1H), 5.40 (д, J = 16.8 Гц, 1H), 5.27 (д, J = 16.8 Гц, 1H), 2.31-2.10 (м, 10H), 1.07 (с, 3H), 0.97 (с, 3H); ¹³С ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆) δ: 193.8, 181.4, 141.0, 136.9, 135.4, 129.0, 127.9, 126.5, 126.0, 124.3, 124.0, 123.4, 122.2, 109.5, 49.3, 47.1, 46.4, 30.8, 29.3, 28.3, 26.9, 8.4, 6.8. HRMS: Вычислено для C₂₅H₂₉N₂O₃S [M+H]⁺: 437.1898. Найдено: 437.1889.



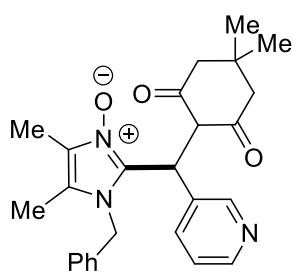
***N*-оксид 1-бензил-2-((4,4-диметил-2,6-диоксоциклогексил)метил)-4,5-диметил-1H-имидазола (13.19).**

Выход 41%, белый порошок, т.пл. 148–150°C. ИК (KBr): 3443, 2949, 2921, 2875, 1614, 1581, 1565, 1498, 1476, 1454, 1412, 1368, 1358, 1320, 1298, 1263, 1212, 1196, 1139, 1119, 1086, 978, 957, 934, 855, 806, 741, 701, 603, 588, 562, 484, 458. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆), δ: 7.41-7.30 (м, 3H), 7.08 (д, J = 7.2 Гц, 2H), 5.36 (с, 2H), 3.78 (с, 2H), 2.13-2.11 (м, 7H), 2.03 (с, 3H), 0.95 (с, 6H); ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆) δ: 137.3, 135.7, 128.9, 127.7, 126.1, 122.7, 121.0, 106.0, 47.3, 47.0, 45.3, 31.0, 28.0, 27.6, 15.4, 8.2, 6.8. HRMS: Вычислено для C₂₁H₂₇N₂O₃ [M+H]⁺: 355.2021. Найдено: 355.2026.



2-((4,4-диметил-2,6-диоксоциклогексил)метил)-4,5-диметил-1-(4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-имидазола (13.20).

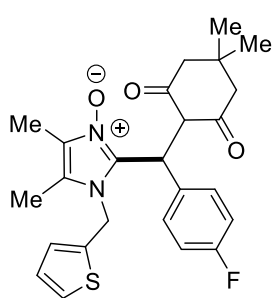
Выход 29%, белый порошок, т.пл. 252–254°C. ИК (KBr): 3116, 2954, 2931, 2870, 1643, 1589, 1543, 1481, 1388, 1350, 1265, 1188, 1149, 1103, 972, 933, 887, 802, 786, 756, 648, 563, 486, 447, 408. 2.09 – 1.97 (м, 7H), 0.86 (с, 6H). ¹³C ЯМР (151 МГц, ДМСО-d₆) δ 157.92, 145.38, 141.91, 137.15, 128.34, 121.77, 109.38, 106.00, 30.91, 27.81, 14.79, 8.52, 6.80. HRMS: вычислено для C₁₆H₂₂N₅O₃ [M+H]⁺: 332.1722. Найдено: 332.1717.



***N*-оксид 1-бензил-2-((4,4-диметил-2,6-диоксоциклогексил)(пиридин-3-ил)метил)-4,5-диметил-1H-имидазола (13.21).**

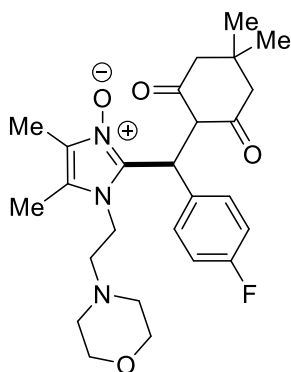
Выход 37%, серый порошок, т.пл. 195–196°C. ИК (KBr): 3425, 2970, 1651, 1597, 1558, 1496, 1458, 1411, 1350, 1203, 1149, 1126, 1026, 956, 856, 763, 709, 686, 594, 555, 501, 455. ¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d₆) δ 17.37 (с, 1H), 8.36 – 8.29 (м, 1H), 7.95 (с, 1H), 7.40 – 7.33 (м, 2H), 7.32 – 7.27 (м, 1H), 7.25 – 7.18 (м, 2H), 7.13 (д, J = 7.5 Гц, 2H), 6.31 (с, 1H), 5.45 (д, J = 17.0 Гц, 1H), 5.24 (д, J = 17.0 Гц, 1H), 2.24 – 2.15 (м, 7H), 2.06 (с, 3H), 0.98 (с, 6H). ¹³C ЯМР (151 МГц, ДМСО-d₆) δ 147.95, 147.35, 137.14, 135.54, 134.27, 132.45, 128.96, 127.93, 126.20,

123.32, 123.10, 122.48, 106.98, 47.27, 30.86, 30.05, 8.53, 6.79. HRMS: Вычислено для $C_{26}H_{30}N_3O_3$ $[M+H]^+$: 432.2287. Найдено: 432.2282.



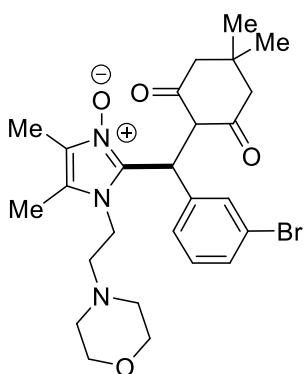
***N*-оксид 2-((4,4-диметил-2,6-диоксоциклогексил) (4-фторфенил)метил)-4,5-диметил-1-(тиофен-2-илметил)-1H-имидазола (13.22).**

Выход 56%, белый порошок, т.пл. 178–180°C. ИК (KBr): 3425, 2954, 1604, 1573, 1548, 1504, 1442, 1357, 1226, 1157, 1141, 1111, 1080, 833, 802, 725, 594, 563, 540, 470, 455. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 17.43 (с, 1H), 7.57 (д, $J = 3.8$ Гц, 1H), 7.17 (д, $J = 3.5$ Гц, 1H), 7.12 – 6.99 (м, 3H), 6.88 – 6.78 (м, 2H), 6.45 (с, 1H), 5.59 (д, $J = 16.7$ Гц, 1H), 5.47 (д, $J = 16.7$ Гц, 1H), 2.35 – 2.26 (м, 2H+3H), 2.23 (с, 2H), 2.06 (с, 3H), 1.10 (с, 3H), 0.99 (с, 3H). ^{13}C ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6) δ 194.67, 181.33, 161.60, 159.99, 137.80, 137.59, 132.62, 128.36, 128.30, 127.28, 127.07, 126.97, 123.32, 121.75, 114.90, 114.75, 107.82, 49.49, 46.38, 42.70, 31.38, 30.89, 28.91, 27.54, 8.49, 6.70. HRMS: Вычислено для $C_{25}H_{28}FN_2O_3S$ $[M+H]^+$: 455.1804. Найдено: 455.1799.



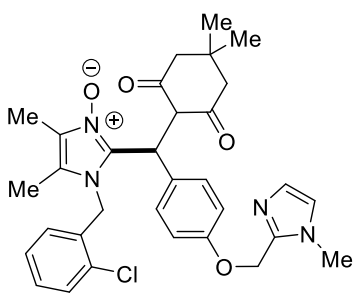
***N*-оксид 2-((4,4-диметил-2,6-диоксоциклогексил)(4-фторфенил)метил)-4,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)-1H-имидазола (13.23).**

Выход 52%, белый порошок, т.пл. 153–157°C. ИК (KBr): 3449, 2947, 2816, 2361, 1558, 1504, 1450, 1358, 1219, 1142, 1119, 833, 771, 710, 671, 586, 501. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 17.56 (с, 1H), 7.16 – 6.99 (м, 4H), 6.33 (с, 1H), 4.30 – 4.19 (м, 1H), 4.11 – 4.01 (м, 1H), 2.79 – 2.67 (м, 2H), 2.65 – 2.50 (м, 2H), 2.31 – 2.17 (2H+2H+2H+3H), 2.04 (с, 3H), 1.09 (с, 3H), 0.97 (с, 3H). ^{13}C ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6) δ 194.63, 181.91, 161.57, 159.97, 138.28, 133.21, 128.72, 128.67, 122.62, 121.74, 114.67, 114.53, 107.83, 65.70, 58.17, 53.64, 49.59, 46.58, 41.63, 31.59, 30.92, 28.85, 27.68, 8.28, 6.77. HRMS: Вычислено для $C_{26}H_{35}FN_3O_4$ $[M+H]^+$: 472.2611. Найдено: 472.2606.



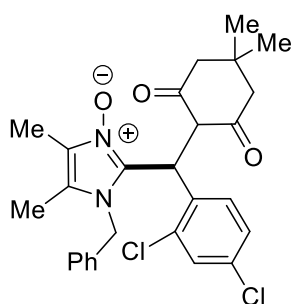
***N*-оксид 2-((3-бромфенил)(4,4-диметил-2,6-диоксоциклогексил)метил)-4,5-диметил-1-(2-морфолиноэтил)-1H-имидазола (13.24).**

Выход 82%, белый порошок, т.пл. 164–165°C. ИК (KBr): 3448, 2954, 2924, 1651, 1589, 1558, 1473, 1357, 1141, 1118, 794, 771, 586, 563, 470, 455. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 17.57 (с, 1H), 7.42-7.07 (м, 4H), 6.37 (с, 1H), 4.22-4.03 (м, 2H), 3.30-3.20 (м, 2H), 2.79-2.68 (м, 4H), 2.30-2.23 (м, 11H), 2.05 (с, 3H), 1.10 (с, 3H), 0.97 (с, 3H). ¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d₆) δ 194.76, 182.24, 140.29, 137.98, 130.17, 129.70, 129.16, 126.08, 122.75, 121.99, 121.43, 109.57, 107.34, 65.71, 58.21, 53.76, 49.55, 46.58, 41.69, 32.04, 31.06, 29.06, 27.51, 8.37, 6.89. HRMS: Вычислено для C₂₆H₃₅BrN₃O₄ [M+H]⁺: 532.1810. Найдено: 532.1805.



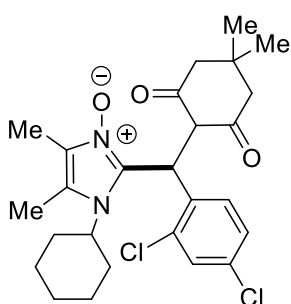
***N*-оксид 1-(2-хлорбензил)-2-(((4,4-диметил-2,6-диоксоциклогексил) (4-((1-метил-1H-имидазол-2-ил)метокси)фенил)метил)-4,5-диметил-1H-имидазола (13.25).**

Выход 47%, белый порошок, т.пл. 240–243°C. ИК (KBr): 3426, 2955, 1612, 1512, 1443, 1358, 1242, 1003, 825, 748, 563, 424. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 17.40 (с, 1H), 7.59 – 7.50 (м, 1H), 7.40 – 7.31 (м, 2H), 7.17 (с, 1H), 6.99 – 6.83 (м, 5H), 6.52 (д, J = 6.0 Гц, 1H), 6.11 (с, 1H), 5.51 – 5.38 (м, 2H), 5.08 (с, 2H), 3.66 (с, 3H), 2.56 (с, 1H), 2.28 (с, 2H), 2.12 - 2.04 (с, 7H), 1.90 (д, J = 13.6 Гц, 1H), 1.05 (с, 3H), 0.94 (с, 3H). ¹³C ЯМР (151 МГц, ДМСО-d₆) δ 194.20, 180.58, 156.47, 142.87, 138.32, 132.86, 131.08, 129.66, 129.40, 128.84, 127.73, 126.72, 125.87, 123.45, 122.76, 122.40, 114.40, 108.01, 61.76, 49.18, 46.25, 45.30, 32.46, 31.10, 30.81, 29.12, 27.27, 8.21, 6.86. HRMS: Вычислено для C₃₂H₃₆ClN₄O₄ [M+H]⁺: 575.2425. Найдено: 575.2420.



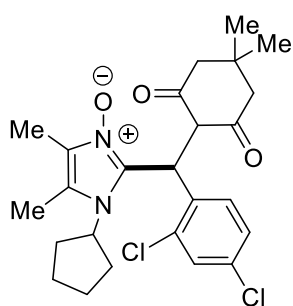
***N*-оксид 1-бензил-2-((2,4-дихлорфенил)(4,4-диметил-2,6-диоксоциклогексил)метил)-4,5-диметил-1H-имидазола**

Выход 73%, белый порошок, т.пл. 178–180°C. ИК (KBr): 3421, 2960, 2902, 1607, 1501, 1468, 1412, 1350, 1202, 1148, 1050, 875, 826, 703, 668, 640, 582. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 17.28 (br. с, 1H), 7.51 (д, J = 2.2 Гц, 1H), 7.45 – 7.34 (м, 1H), 7.39 – 7.24 (м, 3H), 7.24 (д, J = 8.5 Гц, 1H), 7.00 (д, J = 6.9 Гц, 1H), 6.30 (с, 1H), 5.43 – 5.30 (м, 2H), 2.37 (д, J = 17.2 Гц, 1H), 2.25 (д, J = 16.6 Гц, 1H), 2.12 (с, 3H), 2.07 – 2.01 (м, 4H), 1.78 (д, J = 16.3 Гц, 1H), 1.00 (с, 3H), 0.85 (с, 3H). ¹³C ЯМР (151 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 181.89, 137.11, 134.77, 133.58, 132.89, 132.31, 131.58, 128.84, 128.68, 127.73, 126.94, 126.32, 122.85, 122.44, 106.28, 49.24, 47.39, 31.02, 30.77, 28.53, 27.70, 8.55, 6.61. HRMS: Вычислено для C₂₇H₂₉Cl₂N₂O₃ [M+H]⁺: 499.1555. Найдено: 499.1550.



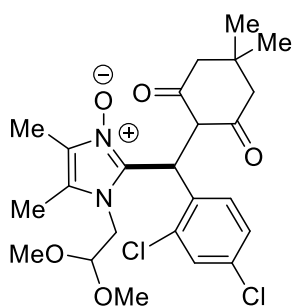
***N*-оксид 1-циклогексил-2-((2,4-дихлорфенил)(4,4-диметил-2,6-диоксоциклогексил)метил)-4,5-диметил-1H-имидазола**

Выход 37%, белый порошок, т.пл. 115–117°C. ИК (KBr): 3357, 2960, 1721, 1653, 1612, 1559, 1468, 1396, 1234, 1101, 1070, 989, 861, 832, 769, 668, 585. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7.53 (д, J = 2.2 Гц, 1H), 7.39 (дд, J = 8.5, 2.2 Гц, 1H), 7.21 (д, J = 8.5 Гц, 1H), 6.34 (с, 1H), 4.43 – 4.33 (м, 1H), 2.48 – 2.40 (м, 1H), 2.31 (с, 3H), 2.29 – 2.20 (м, 2H), 2.17 – 2.07 (м, 1H), 2.05 – 1.83 (м, 7H), 1.75 (д, J = 11.8 Гц, 1H), 1.63 (д, J = 11.5 Гц, 1H), 1.52 – 1.13 (м, 4H), 1.04 (с, 3H), 0.91 (с, 3H). ¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 193.68, 183.10, 137.20, 133.76, 132.61, 132.26, 131.50, 129.03, 128.36, 127.15, 121.65, 109.58, 58.00, 49.47, 46.75, 31.68, 31.05, 30.24, 28.62, 27.47, 25.94, 25.30, 24.39, 6.51. HRMS: Вычислено для C₂₆H₃₃Cl₂N₂O₃ [M+H]⁺: 491.1868. Найдено: 491.1863.



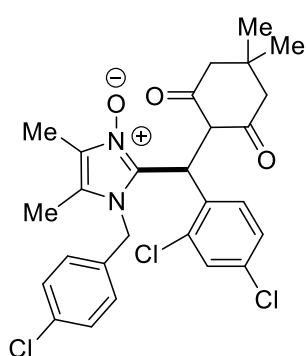
***N*-оксид 1-циклопентил-2-((2,4-дихлорфенил)(4,4-диметил-2,6-диоксоциклогексил)метил)-4,5-диметил-1H-имидазола**

Выход 53%, белый порошок, т.пл. 128–131°C. ИК (KBr): 3441, 2954, 1604, 1558, 1543, 1465, 1350, 1211, 1141, 1095, 1049, 956, Гц, 1H), 7.40 (дд, J = 8.5, 2.2 Гц, 1H), 7.22 (д, J = 8.5 Гц, 1H), 6.36 (с, 1H), 4.97 – 4.89 (м, 1H), 2.29 – 2.26 (с, 3H), 2.26 – 2.08 (м, 4H), 1.98 (с, 3H), 1.92 – 1.56 (м, 8H), 1.03 (с, 3H), 0.91 (с, 3H). ¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d₆) δ 193.86, 183.17, 137.68, 133.76, 132.68, 132.28, 131.53, 128.99, 127.13, 123.61, 121.36, 105.93, 57.16, 49.44, 46.81,



***N*-оксид 2-((2,4-дихлорфенил) (4,4-диметил-2,6-диоксоциклогексил)метил)-1-(2,2-диметоксиэтил)-4,5-диметил-1H-имидазола (13.29).**

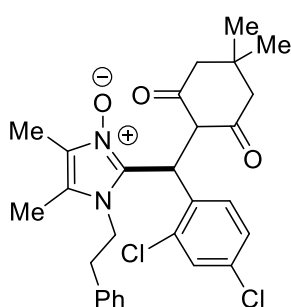
Выход 49%, белый порошок, т.пл. 175–176°C. ИК (KBr): 3425, 2962, 1643, 1604, 1543, 1465, 1357, 1226, 1126, 1080, 1064, 979, 894, 864, 825, 763, 725, 663, 594, 570, 532, 455. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7.53 (д, J = 2.2 Гц, 1H), 7.40 (дд, J = 8.5, 2.2 Гц, 1H), 7.26 (д, J = 9.3 Гц, 1H), 6.20 (с, 1H), 4.34 – 4.31 (м, 1H), 4.27 – 4.08 (м, 2H), 3.30 (с, 3H), 3.20 (с, 3H), 2.37 – 2.14 (м, 7H), 2.00 (с, 3H), 1.01 (с, 6H). ¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d₆) δ 182.31, 136.54, 133.68, 132.92, 132.41, 131.70, 129.02, 127.03, 123.36, 122.25, 106.56, 102.28, 55.46, 55.17, 46.42, 31.12, 31.10, 28.30, 28.16 8.82, 6.71. HRMS: вычислено для C₂₄H₃₁Cl₂N₂O₅ [M+H]⁺: 497.1610. Найдено: 497.1605.



***N*-оксид 1-(4-хлорбензил)-2-((2,4-дихлорфенил)(4,4-диметил-2,6-диоксоциклогексил)метил)-4,5-диметил-1H-имидазола (13.30).**

Выход 40%, белый порошок, т.пл. 144–147°C. ИК (KBr): 3448, 2954, 2924, 1604, 1558, 1465, 1411, 1342, 1203, 1141, 1087, 1018, 871, 794, 763, 732, 709, 609, 586, 570, 486. ¹H ЯМР (400 МГц,

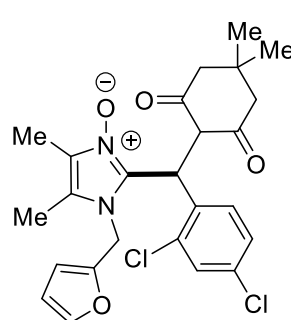
ДМСО-d₆) δ 7.51 (д, J = 2.3 Гц, 1H), 7.42 – 7.32 (м, 3H), 7.20 (д, J = 8.4 Гц, 1H), 6.98 (д, J = 8.5 Гц, 2H), 6.22 (с, 1H), 5.35 (с, 2H), 2.37 – 2.20 (м, 2H), 2.14 (с, 3H), 2.07 – 1.96 (м, 4H), 1.73 (д, J = 15.9 Гц, 1H), 0.97 (с, 3H), 0.80 (с, 3H). ¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d₆) δ 193.67, 181.96, 137.04, 133.94, 133.53, 132.92, 132.49, 132.43, 131.58, 128.96, 128.72, 128.37, 128.25, 127.07, 122.97, 122.54, 106.19, 46.77, 31.05, 30.82, 8.58, 6.73. HRMS: Вычислено для C₂₇H₂₈Cl₃N₂O₃ [M+H]⁺: 533.1165. Найдено: 533.1160.



N-оксид 2-((2,4-дихлорфенил)(4,4-диметил-2,6-диоксоциклогексил)метил)-4,5-диметил-1-фенэтил-1H-имидазола (13.31).

Выход 47%, белый порошок, т.пл. 195–198°C. ИК (KBr): 3456, Н

6.36 (с, 1H), 4.30 – 4.17 (м, 2H), 2.32 – 2.22 (м, 2H), 2.19 – 2.17 (м, 1H), 2.04 (с, 3H), 1.97 (с, 3H), 1.04 (с, 3H), 0.93 (с, 3H). ¹³C ЯМР (151 МГц, ДМСО-d₆) δ 182.63, 136.91, 136.14, 133.70, 132.95, 132.38, 131.73, 128.92, 128.56, 126.98, 126.90, 122.25, 122.12, 106.39, 49.61, 45.88, 35.40, 31.04, 30.89, 28.45, 27.83, 7.96, 6.54. HRMS: Вычислено для C₂₈H₃₁Cl₂N₂O₃ [M+H]⁺: 513.1711. Найдено: 513.1706.



N-оксид 2-((2,4-дихлорфенил) (4,4-диметил-2,6-диоксоциклогексил)метил)-1-(фуран-2-илметил)-4,5-диметил-1H-имидазола (13.32).

Выход 71%, белый порошок, т.пл. 141–144°C. ИК (KBr): 3395, 2955, 1720, 1620, 1558, 1466, 1342, 1234, 1150, 1072, 1011, 764,

7.54 (м, 1H), 7.47 (д, J = 2.2 Гц, 1H), 7.38 (дд, J = 8.5, 2.2 Гц, 1H), 7.21 (д, J = 8.5 Гц, 1H), 6.49 (д, J = 3.3 Гц, 1H), 6.45 – 6.41 (м, 1H), 6.35 (с, 1H), 5.31 (д, J = 16.5 Гц, 1H), 5.23 (д, J = 16.5 Гц, 1H), 2.44 – 2.38 (м, 1H), 2.30 (с, 3H), 2.28 – 2.09 (м, 3H), 1.99 (с, 3H), 1.04 (с, 3H), 0.90 (с, 3H). ¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d₆) δ 194.36, 182.42, 147.38, 143.85, 136.87, 133.37, 132.80, 132.35, 131.47, 129.02, 127.01, 122.51, 122.45, 110.82,

1

1

0

.

0

4

4

.

0

3

,

4

9

Cl

Cl

Cl

Cl

Cl

Cl

Cl

Cl

Cl

Cl

Cl

Cl

Cl

Cl

Cl

Cl

Cl

Cl

Cl

Cl

Cl

Cl

Cl

Cl

Cl

Cl

Cl

Cl

Cl

Cl

Cl

***N*-оксид 2-((2,4-дихлорфенил)(4,4-диметил-2,6-диоксоциклогексил)метил)-1,4,5-триметил-1H-имидазола**

Выход 82%, белый порошок, т.пл. 200–202°C. ИК (KBr): 3452, 2955, 1558, 1468, 1366, 1230, 1146, 1092, 1046, 828, 717, 586, 565, 454. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 17.43 (с, 1H), 7.54 (д, J = 2.2 Гц, 1H), 7.42 (д, J = 6.5 Гц, 1H), 7.28 (д, J = 8.5 Гц, 1H), 6.29 (с, 1H), 3.61 (с, 3H), 2.43 – 2.23 (м, 4H), 2.19 (с, 3H), 2.00 (с, 3H), 1.04 (с, 3H), 0.97 (с, 3H). ¹³C ЯМР (151 МГц, ДМСО-d₆) δ 193.86, 182.88, 136.94, 133.59, 133.03, 132.30, 131.57, 128.86, 126.95, 122.37, 621.87, 105.76, 49.49, 46.87, 30.98, 30.95, 30.78, 28.37, 27.87, 8.25, 6.51. HRMS: Вычислено для C₂₁H₂₅Cl₂N₂O₃ [M+H]⁺: 423.1242. Найдено: 592. 423.1237.

***N*-оксид 1-(2,4-дихлорбензил)-2-((2,4-дихлорфенил)(4,4-диметил-2,6-диоксоциклогексил)метил)-4,5-диметил-1H-имидазола (13.34).**

Выход 28%, белый порошок, т.пл. 171–173°C. ИК (KBr): 3425, 2954, 2934, 1651, 1604, 1589, 1558, 1543, 1465, 1388, 1226, 1103, 1049, 948, 879, 833, 810, 717, 609, 586, 570, 532. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7.68 (д, J = 2.1 Гц, 1H), 7.55 (д, J = 2.2 Гц, 1H), 7.43 – 7.35 (м, 2H), 7.19 (д, J = 8.5, 1H), 6.16 (д, J = 8.4 Гц, 1H), 6.13 (с, 1H), 5.49 (д, J = 18.1 Гц, 4H), 5.34 (д, J = 18.1 Гц, 1H), 2.27 – 2.21 (м, 2H), 2.11 (с, 3H), 2.06 (с, 3H), 1.91 – 1.80 (м, 1H), 1.40 – 1.36 (м, 1H), 0.93 (с, 3H), 0.79 (с, 3H). ¹³C ЯМР (151 МГц, ДМСО-d₆) δ 136.93, 133.35, 132.97, 132.93, 132.40, 132.22, 131.52, 131.43, 128.98, 128.87, 427.54, 127.10, 127.01, 123.13, 122.79, 105.93, 67.68, 54.70, 48.77, 44.92, 30.75, 30.61, 8.16, 6.70. HRMS: Вычислено для C₂₇H₂₇Cl₄N₂O₃ [M+H]⁺: 567.0775. Найдено: 567.0770.

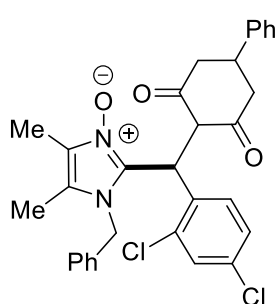
6

3

,

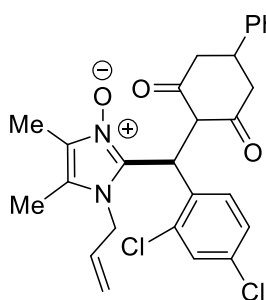
4

0



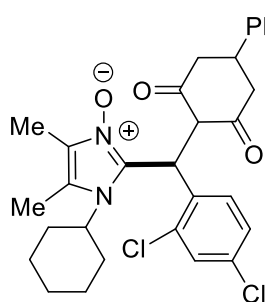
***N*-оксид 1-бензил-2-((2,4-дихлорфенил)(2,6-диоксо-4-фенилциклогексил)метил)-4,5-диметил-1H-имидазола**

Выход 66%, белый порошок, т.пл. 175–177°C. ИК (KBr): 3426, 2885, 1612, 1543, 1497, 1466, 1358, 1204, 1049, 879, 810, 702, 586, 548, 455. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 17.30 (с, 1H), 7.52 (с, 1H), 7.45 – 7.19 (м, 10H), 7.11-8.99 (м, 2H), 6.36 – 6.21 (м, 1H), 5.39 (с, 2H), 2.89 – 2.79 (м, 2H), 2.67 – 2.42 (м, 2H), 2.30 – 2.03 (м, 1H+3H+3H). ¹³C ЯМР (151 МГц, ДМСО-d₆) δ 194.63, 181.91, 161.57, 159.97, 138.28, 133.21, 128.72, 128.67, 122.62, 121.74, 114.67, 114.53, 107.83, 65.70, 58.17, 53.64, 49.59, 46.58, 41.63, 31.59, 30.92, 28.85, 27.68, 8.28, 6.77. HRMS: Вычислено для C₃₁H₂₉Cl₂N₂O₃ [M+H]⁺: 547.1555. Найдено: 547.1550.



***N*-оксид 1-аллил-2-((2,4-дихлорфенил)(2,6-диоксо-4-фенилциклогексил)метил)-4,5-диметил-1H-имидазола**

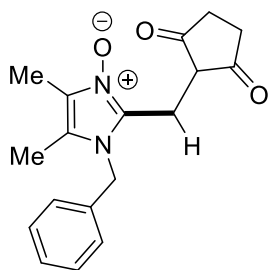
Выход 39%, белый порошок, т.пл. 118–121°C. ИК (KBr): 3518, 3402, 2924, 1528, 1466, 1358, 1204, 1049, 933, 818, 756, 702, 509, 471. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 17.32 (с, 1H), 7.54 (д, J = 2.0 Гц, 1H), 7.44 – 7.29 (м, 5H), 7.25 – 7.20 (м, 2H), 6.28 – 6.23 (м, 1H), 5.85 (с, 1H), 5.24 (с, 1H), 5.05 (д, J = 17.1 Гц, 1H), 4.75 – 4.73 (м, 2H), 3.46 – 3.42 (м, 1H), 3.17 (м, 1H), 2.96 – 2.84 (м, 1H), 2.73 – 2.66 (м, 1H), 2.57 – 2.54 (м, 1H), 2.20 (с, 3H), 2.03 (с, 3H). ¹³C ЯМР (151 МГц, ДМСО-d₆) δ 194.63, 181.91, 161.57, 159.97, 138.28, 133.21, 128.72, 128.67, 122.62, 121.74, 114.67, 114.53, 107.83, 65.70, 58.17, 53.64, 49.59, 46.58, 41.63, 31.59, 30.92, 28.85, 27.68, 8.28, 6.77. HRMS: Вычислено для C₂₇H₂₇Cl₂N₂O₃ [M+H]⁺: 497.1398. Найдено: 497.1393.



***N*-оксид 1-циклогексил-2-((2,4-дихлорфенил)(2,6-диоксо-4-фенилциклогексил)метил)-4,5-диметил-1H-имидазола**

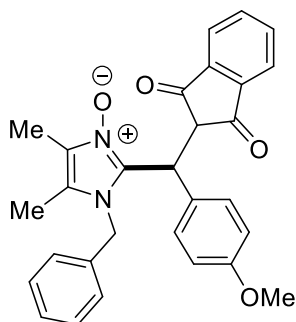
Выход 64%, белый порошок, т.пл. 122–124°C. ИК (KBr): 3348, 2931, 1604, 1558, 1543, 1465, 1350, 1203, 1141, 1049, 1002, 933, 879, 810, 763, 702, 594, 547, 470. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7.54 (с, 1H), 7.53-

7.26 (м, 7H), 6.50 – 6.35 (м, 1H), 4.51 – 4.39 (м, 1H), 3.28 – 3.11 (м, 1H), 2.88 – 2.66 (м, 2H), 2.55 – 2.53 (м, 2H), 2.32 (с, 3H), 1.98 (с, 3H), 1.90 – 1.62 (м, 6H), 1.43 - 1.21 (м, 4H). ¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d₆) δ 184.47, 143.93, 137.59, 133.43, 132.67, 132.28, 129.01, 128.44, 126.91, 126.46, 123.20, 110.32, 109.58, 106.83, 99.52, 58.13, 31.67, 31.45, 30.15, 25.99, 25.35, 24.43, 10.66, 6.48. HRMS: Вычислено для C₃₀H₃₃Cl₂N₂O₃ [M+H]⁺: 539.1868. Найдено: 539.1863.



Выход 61%, белый порошок, т.пл. 187–190°C. ИК (KBr): 3426, 2924, 1620, 1512, 1358, 1211, 1165, 1065, 995, 933, 849, 748, 702, 671, 540, 471. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 7.42 – 7.28 (м, 3H), 7.07 (д, J = 7.2 Гц, 2H), 5.19 (с, 2H), 2.25 (с, 4H), 2.12 (с, 3H), 2.06

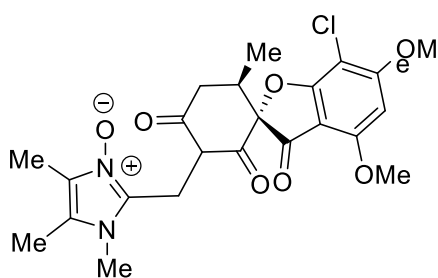
(с, 3H). ¹³C ЯМР (151 МГц, ДМСО-d₆) δ 196.82, 137.01, 135.12, 128.89, 127.91, 126.30, 123.28, 121.20, 109.06, 47.13, 30.86, 14.79, 8.19, 6.82. HRMS: Вычислено для C₁₈H₂₁N₂O₃ [M+H]⁺: 313.1552. Найдено: 313.1547.



N-оксид 1-бензил-2-(((2S)-7-хлор-4,6-диметокси-2'-метил-3,4',6'-триоксо-3H-спиро[бензофуран-2,1'-циклогексан]-5'-ил)метил)-4,5-диметил-1H-имидазола (13.39).

Выход 49 %, желтый порошок, т.пл. 198–200°C. ИК (KBr): 3447, 3060, 2997, 2921, 2836, 2361, 1635, 1589, 1509, 1463, 1351, 1243, 1181, 1166, 1035, 936, 883, 828, 809, 769, 730, 702, 580, 533, 477. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆), δ: 17.96 (с, 1H), 7.37-

7.22 (м, 9H), 6.83-6.74 (м, 4H), 5.65 (д, J = 16.8 Гц, 1H), 5.57 (с, 1H), 5.20 (д, J = 16.8 Гц, 1H), 3.69 (с, 3H), 2.25 (с, 3H), 2.15 (с, 3H); ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆) δ: 158.1, 139.4, 135.1, 130.7, 129.0, 128.5, 128.1, 126.6, 123.7, 122.4, 118.7, 113.5, 103.5, 55.0, 47.6, 40.1, 39.8, 39.5, 39.2, 38.9, 38.7, 31.7, 8.5, 6.8 HRMS: Вычислено для C₂₉H₂₇N₂O₄ [M+H]⁺: 467.1970. Найдено: 467.1959.



N-оксид 1-бензил-2-(((2S)-7-хлор-4,6-диметокси-2'-метил-3,4',6'-триоксо-3H-спиро[бензофуран-2,1'-циклогексан]-5'-ил)метил)-4,5-диметил-1H-имидазола (15).

Выход 78%, белый порошок, т.пл. 126–127°C. ИК

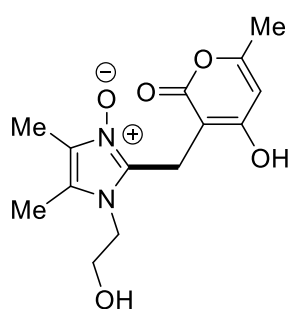
(KBr): 3446, 2962, 2931, 1697, 1620, 1529, 1504, 1450, 1350, 1219, 1141, 1103, 1002, 933, 848, 794, 732, 702, 617, 555, 532, 455. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7.38 – 7.23 (м, 3H), 7.02 (д, $J = 7.1$ Гц, 2H), 6.42 (с, 1H), 5.35 (д, $J = 16.4$ Гц, 1H), 5.28 (д, $J = 16.3$ Гц, 1H), 4.00 (с, 3H), 3.90 (с, 3H), 3.85 (д, $J = 15.2$ Гц, 1H), 3.71 (д, $J = 15.1$ Гц, 1H), 2.80 – 2.68 (м, 1H), 2.68 – 2.56 (м, 1H), 2.37 – 2.23 (м, 1H), 2.10 (с, 3H), 1.96 (с, 3H), 0.78 (д, $J = 6.5$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6) δ 192.40, 188.00, 181.80, 169.10, 163.88, 157.22, 137.89, 135.15, 128.86, 127.76, 126.57, 122.45, 121.89, 105.61, 104.76, 95.08, 93.97, 90.56, 57.39, 56.32, 47.59, 36.85, 34.25, 16.50, 14.35, 8.25, 6.73. HRMS: Вычислено для $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{ClN}_2\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 553.1741. Найдено: 553.1736.

S)-7-хлор-4,6-диметокси-2'-метил-3H-спиро[бензофуран-2,1'-циклогексан]-3,4',6'-трион (14) получен гидролизом гризеофульвина согласно литературной методике [129].

Бензилиденпентан-2,4-дион (20) получен согласно литературной методике [130].

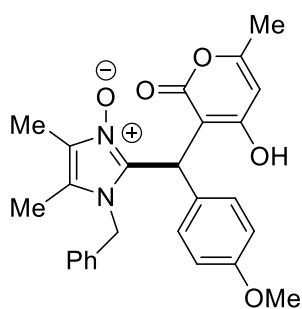
Диэтил 2-бензилиденмалонат (21) получен согласно литературной методике

Этил 2-бензилиденацетоацетат (22) получен согласно литературной методике



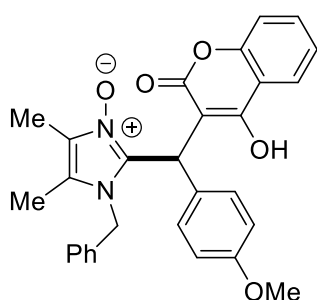
N-оксид 2-((4-гидрокси-6-метил-2-оксо-2H-пиран-3-ил)метил)-1-(2-гидроксиэтил)-4,5-диметил-1H-имидазола (26.1).

Выход 37%, серый порошок, т.пл. 198–200°C. ИК (KBr): 3330, 2986, 2926, 1681, 1617, 1534, 1443, 1359, 1288, 1269, 1203, 1159, 1081, 1055, 1004, 953, 915, 876, 836, 753, 622, 586, 532, 511. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6), δ : 5.78 (с, 1H), 5.12 (уш. с, 1H), 4.22 (т, $J = 5.4$ Гц, 2H), 3.92 (с, 2H), 3.63 (т, $J = 5.4$ Гц, 2H), 2.18 (с, 3H), 2.11 (с, 3H), 2.08 (с, 3H), ^{13}C ЯМР (75 МГц, ДМСО- d_6) δ : 173.3, 165.3, 159.8, 137.3, 122.0, 121.8, 103.8, 93.9, 59.8, 46.9, 19.0, 17.5, 8.2, 6.8. HRMS: Вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 295.1294. Найдено: 295.1292.



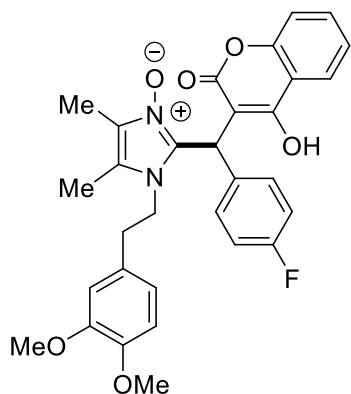
***N*-оксид 1-бензил-2-((4-гидрокси-6-метил-2-ксор-2H-пиран-3-ил)(4-метоксифенил)метил)-4,5-диметил-1H-имидазола (26.2).**

Выход 29%, белый порошок, т.пл. 211–212°C. ИК (KBr): 3455, 2961, 2928, 1683, 1646, 1545, 1512, 1456, 1355, 1294, 1249, 1199, 1174, 1155, 1031, 990, 881, 846, 826, 781, 706, 668, 617, 597, 570, 555, 534, 418. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆), δ: 17.70 (с, 1H), 7.42-7.30 (м, 3H), 7.18 (д, J = 7.5 Гц, 2H), 6.73 (д, J = 8.7 Гц, 2H), 6.65 (д, J = 8.7 Гц, 2H), 5.96 (с, 1H), 5.83 (с, 1H), 5.49 (д, J = 17.1 Гц, 1H), 5.27 (д, J = 17.1 Гц, 1H), 3.67 (с, 3H), 2.22 (с, 3H), 2.11-2.09 (м, 6H); ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆) δ: 173.2, 165.9, 159.8, 158.0, 137.8, 135.4, 129.0, 128.0, 127.5, 127.0, 126.2, 123.3, 122.7, 113.6, 104.6, 95.6, 55.0, 47.4, 34.1, 19.0, 8.5, 6.8. HRMS: Вычислено для C₂₆H₂₇N₂O₅ [M+H]⁺: 447.1920. Найдено: 447.1910.



***N*-оксид 1-бензил-2-((4-гидрокси-2-ксор-2H-хромен-3-ил)(4-метоксифенил)метил)-4,5-диметил-1H-имидазола (26.3).**

Выход 39%, белый порошок, т.пл. 213–215°C. ИК (KBr): 3443, 2929, 1670, 1606, 1558, 1512, 1456, 1355, 1303, 1278, 1249, 1194, 1177, 1167, 1107, 1032, 898, 818, 763, 704, 676, 637, 599, 542, 431. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆), δ: 17.95 (с, 1H), 7.90 (д, J = 7.8 Гц, 1H), 7.57 (т, J = 6.9 Гц, 1H), 7.40-7.26 (м, 5H), 7.21 (д, J = 7.2 Гц, 2H), 6.74 (с, 4H), 6.17 (с, 1H), 5.53 (д, J = 17.1 Гц, 1H), 5.34 (д, J = 17.1 Гц, 1H), 3.67 (с, 3H), 2.23 (с, 3H), 2.15 (с, 3H), ¹³C ЯМР (75 МГц, ДМСО-d₆) δ: 169.5, 164.4, 158.0, 152.4, 138.2, 135.2, 131.9, 129.0, 128.1, 127.6, 126.7, 126.2, 124.5, 123.4, 123.3, 123.1, 119.5, 115.8, 113.7, 96.6, 55.0, 47.6, 40.3, 40.1, 39.8, 39.5, 39.2, 38.9, 34.7, 8.5, 6.8. HRMS: Вычислено для C₂₉H₂₇N₂O₅ [M+H]⁺: 483.1919. Найдено: 483.1908.



***N*-оксид 1-(3,4-диметоксифенэтил)-2-((4-фторфенил)(4-гидрокси-2-ксор-2Н-хромен-3-ил)метил)-4,5-диметил-1Н-имидазола (26.4).**

Выход 44%, белый порошок, т.пл. 168–170°C. ИК (KBr): 3448, 2962, 2931, 1651, 1604, 1543, 1512, 1419, 1219, 1157, 1141, 1206, 1026, 972, 933, 879, 748, 678, 678, 516, 478. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 17.78 (с, 1H), 7.92 – 7.85 (м, 1H), 7.61 – 7.54 (м, 1H), 7.38 – 7.24 (м, 2H), 7.01 (т, J = 8.8 Гц, 2H), 6.84 – 6.68 (м, 5H), 6.21 (с, 1H), 4.55 – 4.30 (м, 2H), 3.64 (с, 3H), 3.62 (с, 3H), 3.05 – 2.79 (м, 2H), 2.17 (с, 3H), 2.08 (с, 3H). ¹³C ЯМР (151 МГц, ДМСО-d₆) δ 194.63, 181.91, 161.57, 159.97, 138.28, 133.21, 128.72, 128.67, 122.62, 121.74, 114.67, 114.53, 107.83, 65.70, 58.17, 53.64, 49.59, 46.58, 41.63, 31.59, 30.92, 28.85, 27.68, 8.28, 6.77. HRMS: Вычислено для C₃₁H₃₀FN₂O₆ [M+H]⁺: 545.2087. Найдено: 592. 545.2082.

Экспериментальная часть к разделу 2.3. Реакция *N*-оксидов имидазолов с глиоксалями и СН-кислотами

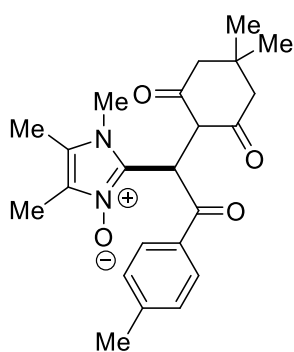
Общая методика получения соединений 28

Смесь *N*-оксида имидазола (2 ммоль), СН-кислоты (2 ммоль) и гидрата арилглиоксаля (2 ммоль) в 5 мл MeCN кипятят с обратным холодильником в течение 5 часов (при использовании барбитуровой кислоты к ацетонитрилу добавляют 2 мл воды и кипятят с обратным холодильником в течение 8 часов). Растворитель удаляют при пониженном давлении и из остатка продукт выделяют перекристаллизацией из изопропилового спирта или его смеси с водой.

Гидраты арилглиокселей (27), используемые для этой реакции, получали по следующей общей методике: смесь арилметилкетона (40 ммоль) и SeO₂ (4.44 г, 40 ммоль) в 35 мл диоксана и 5 мл воды кипятят с обратным холодильником в течение 2 часов, после чего добавляют ещё SeO₂ (0.9 г, 8 ммоль) и кипятят с обратным холодильником в течение 2 часов. Реакционную массу охлаждают, отфильтровывают выпавший в осадок селен через бумажный фильтр. Полученный

раствор упаривают при пониженном давлении, остаток перекристаллизовывают из воды [133].

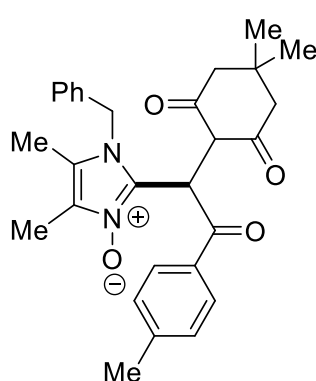
4-гидрокси-7,7-диметил-7,8-дигидро-2H-хромен-2,5(6H)-дион (29) получен согласно литературной методике [134].



N-оксид 2-(1-(4,4-диметил-2,6-диоксоциклогексил)-2-оксо-2-(п-толил)этил)-1,4,5-триметил-1H-имидазола (28.1).

Выход 72%, белый порошок, т.пл. 200–201°C. ИК (KBr): 3426, 2939, 2870, 2361, 1697, 1605, 1450, 1366, 1258, 1180, 1003, 964, 864, 771, 733, 617, 594, 548, 486, 447. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 16.87 (уш.с, 1H), 7.51 (д, J = 7.8 Гц, 2H), 7.19 (д, J = 7.9 Гц,

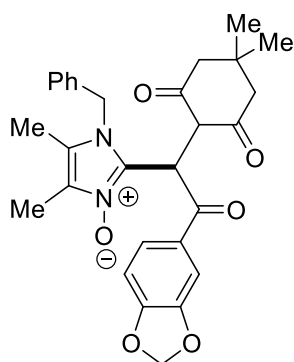
2H), 6.37 (с, 1H), 3.71 (с, 3H), 2.31 (с, 3H), 2.19 – 2.13 (м, 7H), 1.94 (с, 3H), 0.94 (с, 6H). ¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d₆) δ 154.10, 142.60, 139.43, 134.93, 133.61, 131.43, 128.86, 127.47, 122.74, 122.10, 117.50, 115.07, 106.42, 31.17, 22.96, 21.03, 8.29, 6.65. HRMS: Вычислено для C₂₃H₂₉N₂O₄ [M+H]⁺: 397.2127. Найдено: 397.2122.



N-оксид 1-бензил-2-(1-(4,4-диметил-2,6-диоксоциклогексил)-2-оксо-2-(п-толил)этил)-4,5-диметил-1H-имидазол N-оксида (28.2).

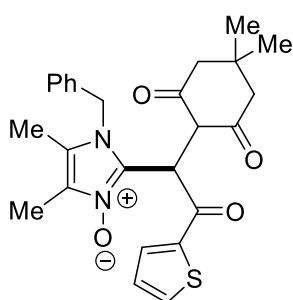
Выход 89%, белый порошок, т.пл. 194–196°C. ИК (KBr): 3410, 3071, 3032, 2963, 2870, 2361, 1697, 1643, 1589, 1574, 1512, 1497, 1450, 1420, 1373, 1335, 1304, 1281, 1234, 1204, 1157,

1111, 1057, 1034, 988, 949, 864, 802, 764, 733, 702, 664, 625, 594, 563, 463. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 16.58 (уш.с, 1H), 7.50 – 7.30 (м, 3H), 7.26 – 7.11 (м, 4H), 7.03 (д, J = 7.8 Гц, 2H), 6.30 (с, 1H), 5.52 (д, J = 16.6 Гц, 1H), 5.22 (д, J = 16.6 Гц, 1H), 2.27 (с, 3H), 2.21 – 2.04 (м, 7H), 1.97 (с, 3H), 0.93 (с, 6H). ¹³C ЯМР (151 МГц, ДМСО-d₆) δ 194.46, 191.43, 142.49, 135.10, 133.48, 128.98, 128.66, 128.07, 127.20, 126.73, 123.01, 122.61, 106.64, 101.84, 49.19, 47.37, 45.74, 38.56, 31.11, 20.94, 8.54, 6.70. HRMS: Вычислено для C₂₉H₃₃N₂O₄ [M+H]⁺: 473.2440. Найдено: 473.2435.



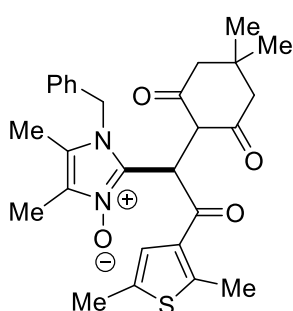
***N*-оксид 2-(2-(бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-1-(4,4-диметил-2,6-диоксоциклогексил)-2-оксоэтил)-1-бензил-4,5-диметил-1*H*-имидазола (28.3).**

Выход 81%, белый порошок, т.пл. 176–179°C. ИК (KBr): 3426, 3055, 2970, 2932, 2886, 2785, 1682, 1597, 1520, 1466, 1420, 1366, 1335, 1312, 1288, 1258, 1211, 1196, 1157, 1111, 1049, 1011, 988, 949, 949, 934, 880, 841, 772, 718, 664, 625, 563, 263. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7.46 – 7.37 (м, 2H), 7.37 – 7.27 (м, 1H), 7.17 (д, *J* = 6.2 Гц, 3H), 6.95 (с, 1H), 6.73 – 6.61 (м, 2H), 6.26 (с, 1H), 6.05 (с, 2H), 5.50 (д, *J* = 16.7 Гц, 1H), 5.23 (д, *J* = 16.6 Гц, 1H), 2.05 (д, *J* = 23.3 Гц, 10H), 0.91 (д, *J* = 7.7 Гц, 6H). ¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 190.10, 150.76, 147.39, 135.17, 130.30, 129.06, 128.08, 126.61, 123.11, 122.80, 122.69, 112.46, 111.90, 107.41, 107.27, 101.90, 47.51, 46.63, 31.48, 31.20, 27.68, 8.61, 6.83. HRMS: Вычислено для C₂₉H₃₁N₂O₆ [M+H]⁺: 503.2182. Найдено: 503.2177.



***N*-оксид 1-бензил-2-(1-(4,4-диметил-2,6-диоксоциклогексил)-2-оксо-2-(тиофен-2-ил)этил)-4,5-диметил-1*H*-имидазола (28.4).**

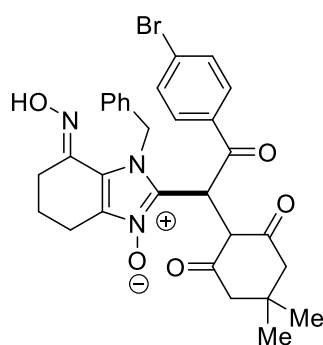
Выход 64%, серый порошок, т.пл. 188–190°C. ИК (KBr): 3426, 3094, 2955, 2376, 1651, 1605, 1450, 1420, 1250, 1049, 879, 810, 663, 563, ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7.84 (д, *J* = 4.9 Гц, 1H), 7.46 – 7.25 (м, 3H), 7.16 (д, *J* = 7.4 Гц, 2H), 6.93 (т, *J* = 4.4 Гц, 1H), 6.80 (с, 1H), 6.26 (с, 1H), 5.51 (д, *J* = 16.5 Гц, 1H), 5.24 (д, *J* = 16.3 Гц, 1H), 2.34 – 1.92 (м, 10H), 0.96 (с, 6H). ¹³C ЯМР (151 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 183.77, 141.28, 135.14, 134.77, 133.99, 130.96, 128.93, 128.03, 127.94, 126.72, 123.41, 123.00, 106.20, 47.56, 31.18, 8.66, 6.74. HRMS: Вычислено для C₂₆H₂₉N₂O₄S [M+H]⁺: 465.1848. Найдено: 465.1843.



***N*-оксид 1-бензил-2-(1-(4,4-диметил-2,6-диоксоциклогексил)-2-(2,5-диметилтиофен-3-ил)-2-оксоэтил)-4,5-диметил-1*H*-имидазола(28.5).**

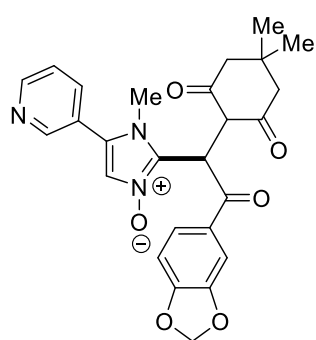
Выход 67%, белый порошок, т.пл. 133–136°C. ИК (KBr): 3426, 3063, 3032, 2955, 2924, 2886, 2816, 2739, 2361, 2345, 1952, 1667, 1605, 1558, 1489, 1450, 1373, 1358, 1335, 1312, 1234, 1204, 1126, 1096, 1057, 1003,

957, 910, 887, 833, 795, 779, 733, 702, 648, 617, 594, 563, 463. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7.44 – 7.25 (м, 3H), 7.18 (д, $J = 6.7$ Гц, 2H), 6.05 (с, 1H), 5.98 (с, 1H), 5.41 (д, $J = 16.6$ Гц, 1H), 5.18 (д, $J = 16.6$ Гц, 1H), 2.41 (с, 3H), 2.14 (с, 3H), 2.13 – 1.97 (м, 8H), 0.90 (с, 6H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6) δ 187.97, 152.41, 145.20, 135.29, 135.00, 134.53, 134.15, 129.09, 128.09, 126.75, 123.87, 123.14, 122.54, 106.74, 47.29, 40.82, 31.12, 29.30, 26.44, 14.79, 14.49, 8.63, 6.88. HRMS: Вычислено для $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 493.2161. Найдено: 493.2156.



***N*-оксид 1-бензил-2-(2-(4-бромфенил)-1-(4,4-диметил-2,6-диоксоциклогексил)-2-оксоэтил)-7-(гидроксиимино)-4,5,6,7-тетрагидро-1H-бензо[d]имидазола(28.6).**

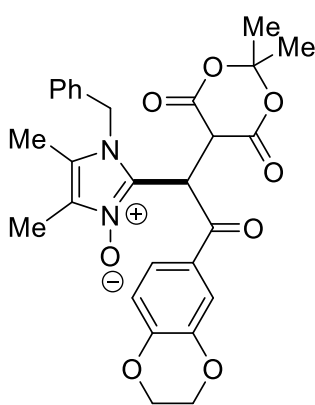
Выход 54%, белый порошок, т.пл. 188–190°C. ИК (KBr): 3171, 3063, 2893, 2376, 1697, 1582, 1389, 1258, 1072, 1011, 918, 802, 710, 679, 579, 478, 417. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.54 (с, 1H), 7.52 – 7.29 (м, 3H), 7.06 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H), 6.32 (с, 1H), 6.15 (д, $J = 15.8$ Гц, 1H), 5.40 (д, $J = 15.8$ Гц, 1H), 2.76 – 2.66 (м, 2H), 2.59 – 2.45 (м, 2H), 2.29 – 2.09 (м, 4H), 1.90 – 1.80 (м, 3H), 0.93 (с, 6H). ^{13}C ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6) δ 190.59, 147.08, 137.52, 134.96, 131.29, 130.91, 128.93, 128.86, 128.16, 127.03, 126.33, 120.08, 106.16, 49.60, 45.44, 38.30, 31.12, 22.21, 20.07, 18.22. HRMS: Вычислено для $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{BrN}_3\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 592.1447. Найдено: 592.1442.



***N*-оксид 2-(2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-1-(4,4-диметил-2,6-диоксоциклогексил)-2-оксоэтил)-1-метил-5-(пиридин-3-ил)-1H-имидазола (28.7).**

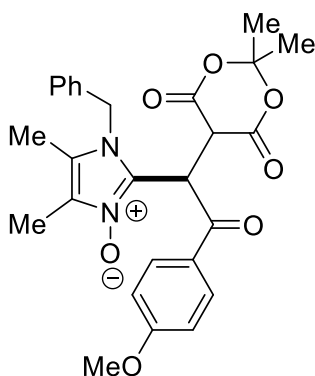
Выход 37%, светло-серый порошок, т.пл. 168–170°C. ИК (KBr): 3426, 2955, 1682, 1605, 1443, 1250, 1111, 1034, 795, 717, 571. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.76 (д, $J = 2.3$ Гц, 1H), 8.70 (д, $J = 3.2$ Гц, 0H), 8.04 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.74 (с, 1H), 7.58 (dd, $J = 8.0, 4.9$ Гц, 1H), 7.22 – 7.16 (м, 2H), 6.90 (д, $J = 8.6$ Гц, 1H), 6.43 (с, 1H), 6.12 – 6.07 (м, 2H), 3.83 (с, 3H), 2.22 (с, 4H), 0.98 (с, 6H). ^{13}C ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6) δ 189.74, 150.88, 150.28, 149.51, 147.51, 137.92, 136.73, 130.36, 127.71, 123.74, 123.15, 122.82, 117.73,

107.73, 107.43, 101.90, 54.89, 49.33, 40.43, 39.52, 38.52, 32.99, 31.22, 31.22. HRMS: Вычислено для $C_{26}H_{26}N_3O_6$ $[M+H]^+$: 476.1821. Найдено: 476.1816.



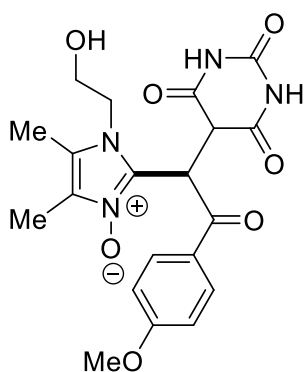
***N*-оксид 1-бензил-2-(2-(2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксин-6-ил)-1-(2,2-диметил-4,6-диоксо-1,3-диоксан-5-ил)-2-оксоэтил)-4,5-диметил-1H-имидазола (28.8).**

Выход 31%, белый порошок, т.пл. 241–243°C. ИК (KBr): 3441, 2993, 2153, 1666, 1605, 1512, 1389, 1296, 1258, 1204, 1065, 895, 818, 779, 710, 586, 455. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7.37 – 7.20 (м, 4H), 7.15 – 7.04 (м, 3H), 6.81 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H), 6.07 (с, 1H), 5.65 (д, $J = 16.8$ Гц, 1H), 5.41 (д, $J = 16.8$ Гц, 1H), 4.31 – 4.19 (м, 4H), 2.16 (с, 3H), 2.04 (с, 3H), 1.30 (с, 6H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6) δ 192.41, 165.23, 147.55, 142.95, 135.04, 128.95, 128.74, 127.66, 126.29, 123.43, 123.29, 121.41, 116.78, 116.67, 100.91, 71.43, 64.51, 63.92, 48.39, 42.49, 25.66, 8.51, 6.91. HRMS: Вычислено для $C_{28}H_{29}N_2O_8$ $[M+H]^+$: 521.1924. Найдено: 521.1918.



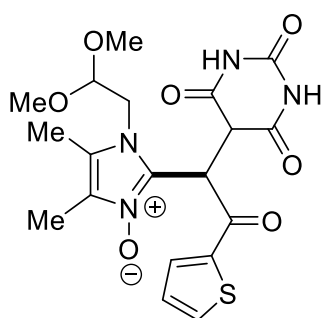
***N*-оксид 1-бензил-2-(1-(2,2-диметил-4,6-диоксо-1,3-диоксан-5-ил)-2-(4-метоксифенил)-2-оксоэтил)-4,5-диметил-1H-имидазол (28.9).**

Выход 65%, белый порошок, т.пл. 182–184°C. ИК (KBr): 3426, 3001, 2376, 1674, 1605, 1512, 1465, 1342, 1250, 1203, 1173, 1111, 1026, 871, 841, 779, 702, 586, 455. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7.59 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H), 7.38 – 7.24 (м, 3H), 7.11 (д, $J = 7.5$ Гц, 2H), 6.90 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H), 6.10 (с, 1H), 5.65 (д, $J = 16.8$ Гц, 1H), 5.44 (д, $J = 16.8$ Гц, 1H), 3.78 (с, 3H), 2.15 (с, 2H), 2.07 (с, 2H), 1.32 (с, 5H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6) δ 165.40, 162.74, 134.98, 129.76, 128.76, 128.28, 127.72, 126.40, 123.44, 123.17, 113.55, 100.96, 71.45, 55.43, 48.33, 42.26, 25.58, 8.50, 6.84. HRMS: Вычислено для $C_{27}H_{29}N_2O_7$ $[M+H]^+$: 493.1974. Найдено: 493.1969.



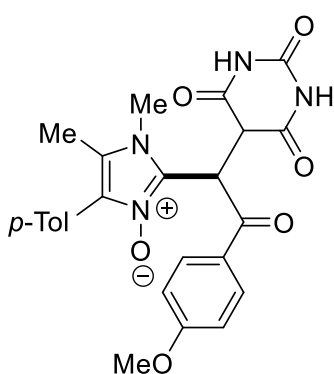
***N*-оксид 1-(2-(4-метоксифенил)-2-оксо-1-(2,4,6-триоксогексагидропиримидин-5-ил)этил)-4,5-диметил-1H-имидазола (28.10).**

Выход 64%, белый порошок, т.пл. 235–238°C. ИК (KBr): 3472, 3163, 2885, 1697, 1605, 1474, 1358, 1258, 1173, 1026, 833, 548, 447. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 17.06 (уш. с, 1H), 10.25 (с, 2H), 7.75 (д, J = 8.8 Гц, 2H), 6.93 (д, J = 8.9 Гц, 2H), 6.32 (с, 1H), 5.20 (с, 1H), 4.51 – 4.23 (м, 2H), 3.80 (с, 3H), 3.78 – 3.57 (м, 2H), 2.24 (с, 3H), 2.08 (с, 3H). ¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d₆) δ 191.47, 164.99, 162.74, 150.68, 136.97, 130.04, 128.20, 123.19, 122.15, 113.57, 84.43, 59.58, 55.46, 47.24, 8.54, 6.83. HRMS: Вычислено для C₂₀H₂₃N₄O₇ [M+H]⁺: 431.1566. Найдено: 431.1561.



***N*-оксид 1-(2,2-диметоксиэтил)-4,5-диметил-2-(2-оксо-2-(тиофен-2-ил)-1-(2,4,6-триоксогексагидропиримидин-5-ил)этил)-1H-имидазола (28.11).**

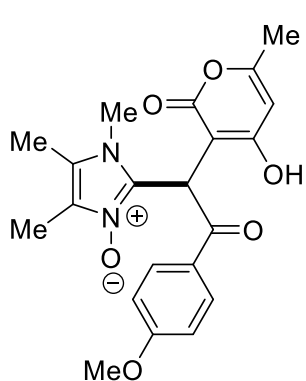
Выход 58%, серый порошок, т.пл. 238–241°C. ИК (KBr): 3140, 2985, 2762, 1697, 1666, 1604, 1450, 1411, 1357, 1280, 1242, 1126, 1072, 956, 1033, 856, 833, 802, 779, 748, 648, 624, 578, 540, 509, 432. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10.41 (с, 2H), 7.94 (д, J = 4.9 Гц, 1H), 7.50 (д, J = 2.6 Гц, 1H), 7.18 – 7.10 (м, 1H), 6.20 (с, 1H), 4.69 – 4.63 (м, 1H), 4.41 – 4.27 (м, 2H), 3.34 (с, 3H), 3.24 (с, 3H), 2.24 (с, 3H), 2.09 (с, 3H). ¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d₆) δ 184.83, 165.12, 150.55, 140.47, 137.06, 134.67, 132.17, 128.18, 123.89, 122.43, 109.51, 101.93, 83.84, 56.02, 54.64, 46.61, 41.03, 8.47, 6.76. HRMS: Вычислено для C₁₉H₂₃N₄O₇S [M+H]⁺: 451.1287. Найдено: 451.1282



***N*-оксид 2-(2-(4-метоксифенил)-2-оксо-1-(2,4,6-триоксогексагидропиримидин-5-ил)этил)-1,5-диметил-4-(4-толил)-1H-имидазола (28.12).**

Выход 84%, серый порошок, т.пл. 285–290°C. ИК (KBr): 3426, 3209, 1720, 1605, 1504, 1381, 1358, 1258, 1165, 1026, 810, 787, 555. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10.33 (с, 2H), 7.69 (д, J = 8.8 Гц, 2H), 7.28 (с, 4H), 6.95 (д, J = 8.8 Гц, 2H), 6.31 (с, 1H), 3.88 (с, 3H),

3.79 (с, 3H), 2.30 (с, 3H), 2.32 (с, 3H). ^{13}C ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6) δ 190.81, 164.83, 162.68, 150.55, 143.38, 138.61, 137.58, 129.82, 129.12, 128.39, 125.36, 124.69, 122.45, 122.19, 113.63, 83.18, 55.39, 32.13, 20.81, 9.15. HRMS: Вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 477.1774. Найдено: 477.1769.



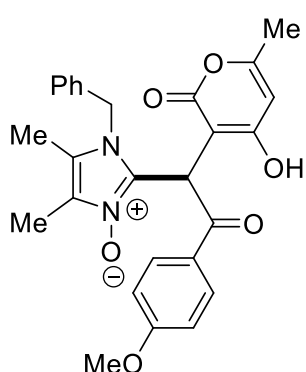
***N*-оксид 2-(1-(4-гидрокси-6-метил-2-оксо-2H-пиран-3-ил)-2-(4-метоксифенил)-2-оксоэтил)-1,4,5-триметил-1H-имидазола (28.13).**

Выход 71%, белый порошок, т.пл. 229–232°C. ИК (KBr): 3442, 3087, 2906, 2842, 1911, 1696, 1635, 1442, 1366, 1511, 1366, 1311, 1244, 1169, 1025, 996, 891, 845, 786, 708, 614, 546, 508.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7.62 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H), 6.93 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H), 6.18 (с, 1H), 5.78 (с, 1H), 3.81 (с, 3H), 3.79 (с, 3H), 2.20 (с, 3H), 2.11 (с, 3H), 1.98 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6) δ 165.44, 162.68, 160.09, 134.63, 129.81, 128.23, 123.46, 122.41, 118.04, 113.70, 104.35, 94.20, 72.40, 55.39, 40.61, 18.93, 8.33, 6.57.

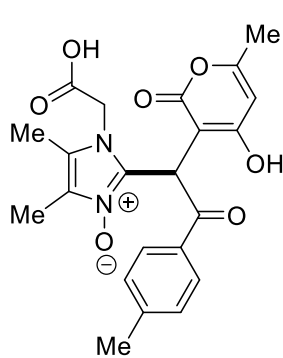
HRMS: Вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 399.1556. Найдено: 399.1551.



***N*-оксид 1-бензил-2-(1-(4-гидрокси-6-метил-2-оксо-2H-пиран-3-ил)-2-(4-метоксифенил)-2-оксоэтил)-4,5-диметил-1H-имидазола (28.14).**

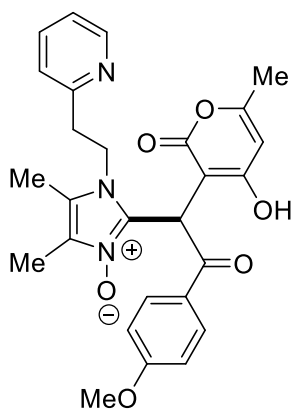
Выход 67%, белый порошок, т.пл. 108–113°C. ИК (KBr): 3426, 2924, 2376, 1697, 1597, 1458, 1350, 1258, 1173, 1026, 995, 849, 702, 602, 555. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 16.90 (уш. с, 1H), 7.50 – 7.34 (м, 3H), 7.29 – 7.18 (м, 4H), 6.73 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H), 6.08 (с, 1H), 5.85 (с, 1H), 5.62 (д, $J = 16.5$ Гц, 1H), 5.26 (д, $J = 16.6$ Гц, 1H), 3.77 (с, 3H), 2.24 (с, 3H), 2.11 (с, 3H), 1.99 (с, 3H).

^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6) δ 172.68, 165.57, 162.61, 160.27, 136.36, 134.94, 129.60, 129.14, 128.31, 128.04, 126.97, 123.42, 123.36, 113.54, 109.55, 104.08, 94.52, 55.40, 47.78, 40.79, 18.99, 8.71, 6.76. HRMS: Вычислено для $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 475.1869. Найдено: 475.1864.



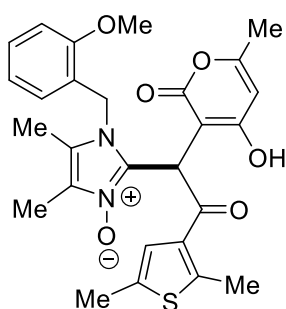
***N*-оксид 1-(карбоксиметил)-2-(1-(4-гидрокси-6-метил-2-оксо-2H-пиран-3-ил)-2-оксо-2-(*p*-толил)этил)-4,5-диметил-1H-имидазола (28.15).**

Выход 87%, белый порошок, т.пл. 241–243°C. ИК (KBr): 3426, 2924, 2345, 1852, 1697, 1605, 1450, 1358, 1234, 995, 856, 771, 586, 439. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7.61 (д, *J* = 7.9 Гц, 2H), 7.16 (д, *J* = 7.8 Гц, 2H), 6.21 (с, 1H), 5.84 – 5.79 (м, 1H), 5.27 (д, *J* = 18.5 Гц, 1H), 5.02 (д, *J* = 18.5 Гц, 1H), 2.30 (с, 3H), 2.11 – 2.06 (м, 6H), 1.94 (с, 3H). ¹³C ЯМР (151 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 172.58, 168.29, 165.37, 160.12, 142.97, 135.35, 133.07, 128.75, 127.87, 123.78, 122.80, 104.08, 94.79, 77.04, 46.01, 21.03, 18.92, 8.12, 6.59. HRMS: Вычислено для C₂₂H₂₃N₂O₇ [M+H]⁺: 427.1505. Найдено: 427.1500.



***N*-оксид 2-(1-(4-гидрокси-6-метил-2-оксо-2H-пиран-3-ил)-2-(4-метоксифенил)-2-оксоэтил)-4,5-диметил-1-(2-(пиридин-2-ил)этил)-1H-имидазола (28.16).**

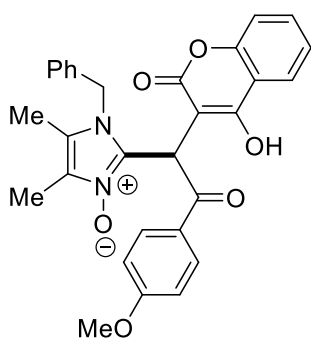
Выход 46%, серый порошок, т.пл. 175–179°C. ИК (KBr): 3425, 2932, 1681, 1697, 1604, 1515, 1473, 1357, 1250, 1234, 1172, 1033, 995, 910, 871, 841, 786, 756, 586, 524. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 17.21 (уш.с, 1H), 8.44 (д, *J* = 4.3 Гц, 1H), 7.77 – 7.68 (м, 1H), 7.59 (д, *J* = 8.8 Гц, 2H), 7.28 (д, *J* = 7.7 Гц, 1H), 7.25 – 7.18 (м, 1H), 6.92 (д, *J* = 8.9 Гц, 2H), 6.27 (с, 1H), 5.81 (с, 1H), 4.72 – 4.55 (м, 2H), 3.79 (с, 3H), 3.13 (с, 2H), 2.14 (с, 3H), 2.12 (с, 3H), 1.96 (с, 3H). ¹³C ЯМР (151 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 189.65, 173.28, 165.61, 162.67, 160.40, 156.79, 149.21, 136.85, 129.93, 128.18, 123.73, 123.13, 122.87, 122.18, 113.66, 104.52, 95.07, 55.45, 44.22, 40.97, 37.43, 23.04, 19.05, 8.27, 6.76. HRMS: Вычислено для C₂₇H₂₈N₃O₆ [M+H]⁺: 490.1978. Найдено: 490.1973.



***N*-оксид 2-(2-(2,5-диметилтиофен-3-ил)-1-(4-гидрокси-6-метил-2-оксо-2H-пиран-3-ил)-2-оксоэтил)-1-(2-метоксибензил)-4,5-диметил-1H-имидазола (28.17).**

Выход 67%, белый порошок, т.пл. 222–225°C. ИК (KBr): 3441, 2924, 2354, 1682, 1497, 1358, 1288, 1165, 1119, 1034, 764, 594, 548, 494, 424. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7.39 – 7.30 (м, 1H), 7.10 (д, *J* = 8.2 Гц,

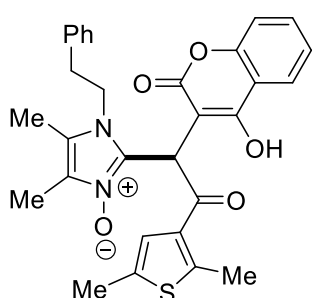
1H), 6.97 (д, J = 7.4 Гц, 1H), 6.93 – 6.85 (м, 1H), 6.05 (с, 1H), 5.89 (с, 1H), 5.80 (д, J = 1.1 Гц, 1H), 5.35 (д, J = 16.8 Гц, 1H), 5.21 (д, J = 16.8 Гц, 1H), 3.78 (с, 3H), 2.45 (с, 3H), 2.14 (д, J = 5.9 Гц, 6H), 2.07 (с, 2H), 2.07 (с, 1H), 2.01 (с, 3H). ¹³C ЯМР (151 МГц, ДМСО-d₆) δ 186.46, 165.51, 160.00, 156.74, 146.22, 134.76, 134.70, 133.68, 129.77, 127.76, 123.99, 123.48, 123.11, 122.37, 121.28, 120.42, 111.37, 104.09, 94.43, 55.44, 44.21, 43.17, 18.90, 14.91, 14.50, 8.50, 6.75. HRMS: Вычислено для C₂₇H₂₉N₂O₆S [M+H]⁺: 509.1746. Найдено: 509.1741.



***N*-оксид 1-бензил-2-(1-(4-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-3-ил)-2-(4-метоксифенил)-2-оксоэтил)-4,5-диметил-1H-имидазола (28.18).**

Выход 71%, белый порошок, т.пл. 187–190°C. ИК (KBr): 3426, 1666, 1605, 1512, 1458, 1350, 1265, 1165, 1111, 1026, 748, 702, 548, 463. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7.82 (д, J = 6.5 Гц,

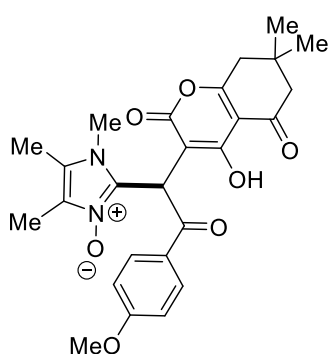
1H), 7.56 (т, J = 7.0 Гц, 1H), 7.38 – 7.18 (м, 9H), 6.76 (д, J = 8.9 Гц, 2H), 6.30 (с, 1H), 5.64 (д, J = 16.7 Гц, 1H), 5.36 (д, J = 16.7 Гц, 1H), 3.75 (с, 3H), 2.21 (с, 3H), 2.06 (с, 3H). ¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d₆) δ 163.92, 163.32, 162.68, 152.37, 134.77, 132.01, 129.62, 128.98, 128.17, 127.97, 126.73, 124.36, 123.76, 123.49, 123.34, 119.11, 118.57, 115.86, 113.59, 112.42, 95.67, 55.38, 47.97, 41.52, 8.65, 6.77. HRMS: Вычислено для C₃₀H₂₇N₂O₆ [M+H]⁺: 511.1869. Найдено: 511.1864.



***N*-оксид 2-(2-(2,5-диметилтиофен-3-ил)-1-(4-гидрокси-2-оксо-2H-хромен-3-ил)-2-оксоэтил)-4,5-диметил-1H-имидазола (28.19).**

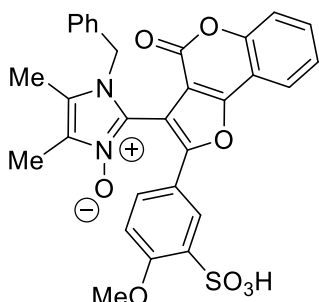
Выход 49%, светло-серый порошок, т.пл. 173–176°C. ИК (KBr): 3425, 2908, 1689, 1651, 1558, 1489, 1357, 1280, 1226, 1134, 1033, 879, 840, 771, 702, 671, 601, 555, 493. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 17.72 (с, 1H), 7.87 (д, J = 7.8 Гц, 1H), 7.58 (т, J = 7.7 Гц, 1H), 7.36 – 7.23 (м, 5H), 7.19 – 7.06 (м, 1H), 6.69 (с, 1H), 6.22 (с, 1H), 4.62 – 4.52 (м, 1H), 4.46 – 4.34 (м, 1H), 2.97 – 2.83 (м, 2H), 2.26 (с, 3H), 2.14 (с, 3H), 2.06 (с, 3H). ¹³C ЯМР (151 МГц, ДМСО-d₆) δ 186.86, 169.54, 164.21, 152.51, 148.20, 146.62, 136.83, 134.95, 134.32, 133.66, 132.15, 129.10, 128.48, 126.84, 124.56, 124.21, 123.63, 123.55, 122.84, 119.32, 115.99,

46.20, 43.64, 35.53, 15.11, 14.62, 8.14, 6.81. HRMS: Вычислено для $C_{30}H_{29}N_2O_5S$ $[M+H]^+$: 529.1797. Найдено: 529.1792.



***N*-оксид 2-(1-(4-гидрокси-7,7-диметил-2,5-диоксо-5,6,7,8-тетрагидро-2H-хромен-3-ил)-2-(4-метоксифенил)-2-оксоэтил)-1,4,5-триметил-1H-имидазола (28.20).**

Выход 47%, светло-желтый порошок, т.пл. 229-230°C (с разл.). ИК (KBr): 3448, 1697, 1681, 1512, 1365, 1311, 1257, 1172, 1026, 848, 766, 601, 555, 455. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7.63 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H), 6.93 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H), 6.19 (с, 1H), 3.78 (с, 3H), 3.77 (с, 3H), 2.78 – 2.57 (м, 2H), 2.34 – 2.21 (м, 2H), 2.19 (с, 3H), 2.00 (с, 3H), 1.00 (с, 3H), 0.97 (с, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CD_2Cl_2) δ 193.30, 172.78, 172.35, 162.82, 129.93, 129.01, 128.17, 123.91, 122.29, 113.79, 111.79, 94.28, 55.48, 52.42, 41.40, 41.02, 31.95, 31.25, 27.75, 27.42, 18.59, 8.39, 6.69. HRMS: Вычислено для $C_{26}H_{29}N_2O_7$ $[M+H]^+$: 481.1974. Найдено: 481.1969.

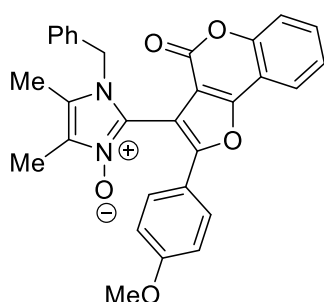


***N*-оксид 1-бензил-2-(2-(4-метокси-3-сульфофенил)-4-оксо-4H-фуоро[3,2-с]хромен-3-ил)-4,5-диметил-1H-имидазола (30).**

300 мг (0.52 ммоль) соединения растворяют в 3 мл (5.5 г) 94% серной кислоты и перемешивают при комнатной температуре в течение 5 часов. Затем реакционную смесь выливают в 100 мл ледяной воды, образовавшийся осадок фильтруют и промывают холодной водой. Выход 56%, серый порошок, т.пл. 245–248°C. ИК (KBr): 3449, 1736, 1636, 1605, 1474, 1281, 1088, 1034, 972, 895, 756, 702, 625. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8.05 (д, $J = 7.2$ Гц, 1H), 7.89 (д, $J = 2.5$ Гц, 1H), 7.72 – 7.63 (м, 1H), 7.57 – 7.46 (м, 2H), 7.34 (д, $J = 6.2$ Гц, 1H), 7.13 (д, $J = 7.0$ Гц, 3H), 7.02 – 6.91 (м, 3H), 3.80 (с, 2H), 2.31 (с, 3H), 2.21 (с, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, $DMCO-d_6$) δ 158.38, 156.80, 156.24, 156.21, 152.13, 136.55, 134.04, 131.92, 129.54, 128.72, 128.54, 127.96, 126.68, 126.61, 126.42, 125.71, 125.37, 121.17, 117.20, 112.57, 111.59, 111.32, 102.84, 96.86, 55.72, 48.80, 8.88, 7.23. HRMS: Вычислено для $C_{30}H_{25}N_2O_8S$ $[M+H]^+$: 573.1331. Найдено: 573.1326.

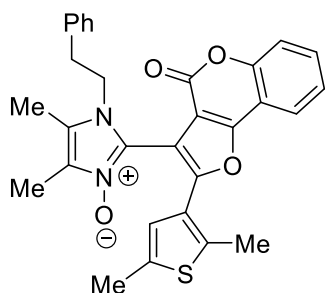
Общая методика получения соединений 31.

Соединение **28** (300 мг) растворяют в 3 мл (5 г) трифторметансульфоновой кислоты и перемешивают при комнатной температуре в течение 5 часов. Затем реакционную смесь выливают на 100 мл воды, образовавшийся осадок фильтруют и промывают холодной водой. В случае соединения **28.16** осадок не образуется. Полученный раствор нейтрализуют водным раствором NH_3 и экстрагируют CHCl_3 (3x15 мл). Экстракт высушивают над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляют при пониженном давлении для получения чистого соединения **31**.



***N*-оксид 1-бензил-2-(2-(4-метоксифенил)-4-оксо-4H-фуоро[3,2-с]хромен-3-ил)-4,5-диметил-1H-имидазола (31.1).**

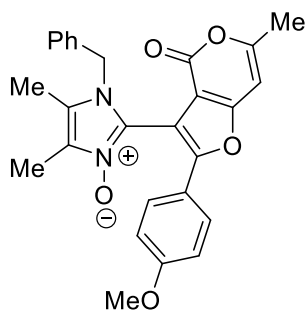
Выход 87%, серый порошок, т.пл. 126–129°C. ИК (KBr): 3425, 1735, 1635, 1304, 1527, 1481, 1257, 1180, 1033, 979, 894, 840, 756, 702, 640, 516. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.09 (д, $J = 7.7$ Гц, 1H), 7.75 – 7.66 (м, 1H), 7.54 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H), 7.26 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H), 7.12 – 7.01 (м, 3H), 6.85 (д, $J = 6.3$ Гц, 4H), 5.18 (д, $J = 16.3$ Гц, 1H), 5.10 (д, $J = 16.3$ Гц, 1H), 3.75 (с, 3H), 2.34 (с, 3H), 2.22 (с, 3H). ^{13}C ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6) δ 190.43, 188.38, 177.86, 172.59, 168.30, 165.37, 160.12, 142.98, 135.35, 133.08, 128.76, 127.88, 123.79, 122.81, 104.09, 94.80, 77.05, 46.03, 40.86, 21.03, 18.93, 8.13, 6.60. HRMS: Вычислено для $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 493.1763. Найдено: 493.1758. Кристаллы для РСА были получены медленным испарением раствора соединения в этилацетате.



***N*-оксид 2-(2-(2,5-диметилтиофен-3-ил)-4-оксо-4H-фуоро[3,2-с]хромен-3-ил)-1-фенэтил-1H-имидазола (31.2).**

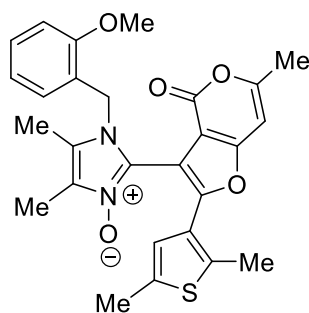
Выход 89%, белый порошок, т.пл. 146–148°C. ИК (KBr): 438, 2925, 1746, 1636, 1499, 1454, 1346, 1275, 1153, 1032, 968, 896, 758, 702, 637, 518. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.11 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H), 7.74 (т, $J = 7.1$ Гц, 1H), 7.62 – 7.53 (м, 2H), 7.08 – 6.99 (м, 2H), 6.92 – 6.84 (м, 3H), 6.24 (с, 1H),

4.20 (уш. с, 1H), 3.92 (уш. с, 1H), 2.64 (уш. с, 2H), 2.44 (с, 3H), 2.31 (с, 3H), 2.29 (с, 3H), 2.14 (с, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6) δ 156.52, 152.22, 139.80, 137.85, 136.73, 131.95, 130.44, 128.71, 128.53, 128.22, 126.43, 125.80, 125.38, 125.22, 123.63, 122.91, 121.20, 117.12, 111.64, 110.38, 90.85, 46.83, 34.70, 17.78, 14.68, 14.16, 8.26, 7.22. HRMS: Вычислено для $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 511.1691. Найдено: 511.1686.



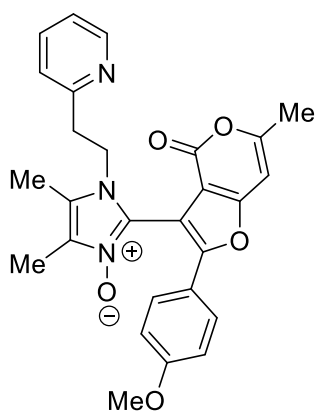
***N*-оксид 1-бензил-2-(2-(4-метоксифенил)-6-метил-4-оксо-4H-фуоро[3,2-с]пиран-3-ил)-4,5-диметил-1H-имидазола (31.3).**

Выход 78%, светло-желтый порошок, т.пл. 87–89°C. ИК (KBr): 3448, 1740, 1607, 1582, 1497, 1264, 1179, 1032, 969, 837, 638, 517. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7.26 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H), 7.22 – 7.10 (м, 3H), 7.07 – 6.97 (м, 2H), 6.97 – 6.90 (м, 3H), 5.22 (с, 2H), 3.81 (с, 3H), 2.36 (с, 3H), 2.33 (с, 3H), 2.25 (с, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6) δ 161.81, 161.16, 161.08, 157.71, 155.41, 133.95, 129.90, 128.66, 128.11, 127.41, 126.87, 126.47, 125.78, 118.91, 114.96, 108.66, 95.58, 55.49, 48.79, 19.75, 8.90, 7.25. HRMS: Вычислено для $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 457.1763. Найдено: 457.1758.



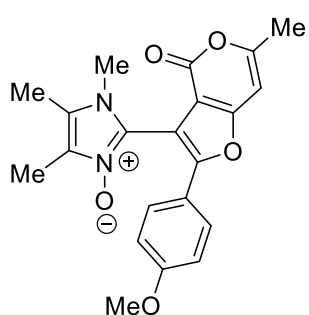
***N*-оксид 2-(2-(2,5-диметилтиофен-3-ил)-6-метил-4-оксо-4H-фуоро[3,2-с]пиран-3-ил)-1-(2-метоксибензил)-4,5-диметил-1H-имидазола (31.4).**

Выход 81%, розовый порошок, т.пл. 164–165°C (с разл.). ИК (KBr): 3448, 2924, 2623, 1735, 1620, 1581, 1496, 1442, 1303, 1249, 1211, 1157, 1026, 964, 756, 640, 516. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7.24 – 7.08 (м, 1H), 6.97 (с, 1H), 6.81 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H), 6.72 – 6.54 (м, 2H), 6.07 (с, 1H), 5.06 (д, $J = 15.8$ Гц, 1H), 4.94 (д, $J = 15.8$ Гц, 1H), 3.57 (с, 3H), 2.35 (с, 3H+3H), 2.33 (с, 3H), 2.32 (с, 3H), 2.28 (с, 3H). ^{13}C ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6) δ 161.61, 160.82, 157.32, 156.43, 152.18, 138.96, 137.28, 129.78, 129.38, 128.58, 126.02, 125.38, 123.37, 122.86, 121.05, 119.89, 110.87, 107.76, 97.63, 95.25, 55.22, 45.12, 19.65, 14.60, 14.19, 8.72, 7.12. HRMS: Вычислено для $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 491.1640. Найдено: 491.1635.



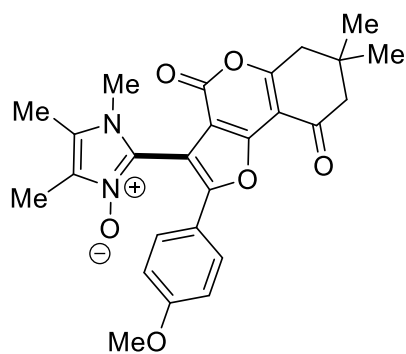
***N*-оксид 2-(2-(2,5-диметилтиофен-3-ил)-6-метил-4-оксо-4Н-фуоро[3,2-с]пиран-3-ил)-4,5 - диметил-1-(2-(пиридин-2-ил)этил)-1Н-имидазола (31.5).**

Выход 62%, светло-желтый порошок, т.пл. 209–210°C (с разл.). ИК (KBr): 3425, 3016, 1735, 1612, 1581, 1527, 1435, 1334, 1257, 1180, 1026, 964, 840, 756, 609. ¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.26 – 8.22 (м, 1H), 7.46 (д, J = 8.8 Гц, 2H), 7.39 (т, J = 7.6 Гц, 1H), 7.02 (с, 1H), 7.01 – 6.94 (м, 3H), 6.71 (д, J = 7.7 Гц, 1H), 4.17 – 4.09 (м, 1H), 4.09 – 4.02 (м, 1H), 3.77 (с, 3H), 2.72 (т, J = 6.8 Гц, 2H), 2.34 (с, 3H), 2.04 (с, 3H), 2.03 (с, 3H). ¹³C ЯМР (151 МГц, ДМСО-d₆) δ 161.01, 160.75, 160.34, 157.89, 156.86, 154.25, 148.87, 136.25, 127.79, 125.02, 123.14, 122.11, 121.72, 120.24, 114.42, 108.76, 99.80, 95.51, 55.32, 43.65, 37.55, 19.64, 8.35, 7.38. HRMS: Вычислено для C₂₇H₂₆N₃O₅ [M+H]⁺: 472.1872. Найдено: 472.1867.



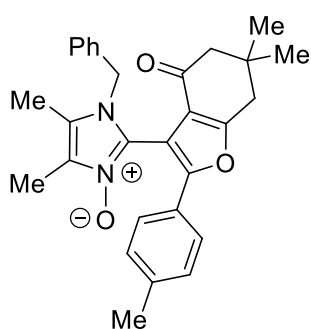
***N*-оксид 2-(2-(4-метоксифенил)-6-метил-4-оксо-4Н-фуоро[3,2-с]пиран-3-ил)-1,4,5-триметил -1Н-имидазола (31.6).**

Выход 59%, светло-желтый порошок, т.пл. 239–240°C (с разл.). ИК (KBr): 3442, 2751, 1873, 1606, 1582, 1489, 1445, 1303, 1256, 1236, 1182, 1028, 971, 949, 837, 797, 637, 515. ¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d₆) δ 7.36 (д, J = 8.9 Гц, 2H), 7.11 (с, 1H), 7.06 (д, J = 8.9 Гц, 2H), 3.82 (с, 3H), 3.55 (с, 2H), 2.39 (с, 3H), 2.37 (с, 3H), 2.30 (с, 3H). ¹³C ЯМР (151 МГц, ДМСО-d₆) δ 161.86, 161.27, 161.08, 157.62, 155.42, 129.53, 127.46, 126.11, 125.38, 121.75, 119.14, 115.01, 108.58, 95.55, 55.44, 39.93, 39.80, 39.66, 39.52, 39.38, 39.24, 39.10, 32.48, 19.70, 8.44, 7.03. HRMS: Вычислено для C₂₁H₂₁N₂O₅ [M+H]⁺: 381.1450. Найдено: 381.1445.



***N*-оксид 2-(2-(4-метоксифенил)-7,7-диметил-4,9-диоксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-фуоро[3,2-с]хромен-3-ил)-1,4,5-триметил-1Н-имидазола (31.7).**

Выход 73%, светло-желтый порошок, т.пл. 188–190°C. ИК (KBr): 3441, 2962, 1766, 1689, 1604, 1573, 1496, 1396, 1357, 1296, 1180, 1157, 1026, 972, 840, 640, 570, 516. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7.37 (д, J = 8.9 Гц, 2H), 7.10 (д, J = 9.0 Гц, 2H), 3.81 (с, 3H), 3.55 (с, 3H), 3.00 – 2.84 (м, 2H), 2.62 – 2.50 (м, 2H), 2.36 (с, 3H), 2.30 (с, 3H), 1.13 (с, 3H), 1.11 (с, 3H). ¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d₆) δ 192.34, 172.51, 161.30, 157.04, 156.37, 156.07, 129.15, 127.50, 126.38, 125.56, 119.01, 115.22, 109.95, 107.05, 95.31, 55.54, 50.63, 32.55, 32.37, 27.89, 27.21, 8.55, 7.14. HRMS: Вычислено для C₂₆H₂₇N₂O₆ [M+H]⁺: 463.1869. Найдено: 463.1864.



***N*-оксид 1-бензил-2-(6,6-диметил-4-оксо-2-(4-толил)-4,5,6,7-тетрагидробензофуран-3-ил)-4,5-диметил-1Н-имидазола (32)**

Раствор 450 мг (1 ммоль) соединения **28.2** и 85 мг (0,5 ммоль) п-ТСК в 50 мл толуола кипятят с ловушкой Дина-Старка в течение 12 ч. Реакционную смесь промывают 5%-ным раствором карбоната калия (20 мл) и сушат над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляют при пониженном давлении, а из остатка продукт выделяют методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат, затем метанол) с получением соответствующего продукта. Выход 75%, светло-желтый порошок, т.пл. 47–49°C. ИК (KBr): 3426, 3032, 2955, 2924, 2855, 2376, 1721, 1682, 1636, 1597, 1543, 1512, 1458, 1427, 1342, 1304, 1234, 1180, 1119, 1072, 1049, 1018, 918, 818, 702, 671, 633, 586, 548, 494, 455. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 7.43 – 7.34 (м, 2H), 7.19 (д, J = 7.9 Гц, 2H), 7.09 – 6.91 (м, 3H), 6.71 (д, J = 7.5 Гц, 2H), 4.98 (д, J = 16.6 Гц, 1H), 4.68 (д, J = 16.5 Гц, 1H), 3.03 – 2.83 (м, 2H), 2.38 (с, 2H), 2.32 (с, 3H), 2.10 (с, 3H), 1.15 – 1.07 (м, 6H). ¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d₆) δ 192.74, 165.98, 165.98, 154.10, 135.89, 129.26, 128.22, 127.33, 126.18, 125.70, 125.56, 125.21, 121.51,

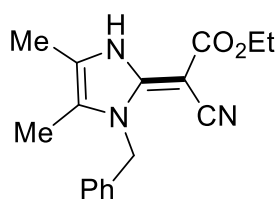
119.80, 100.62, 51.59, 47.16, 34.79, 28.06, 27.70, 20.86, 8.74, 7.42. HRMS: Вычислено для $C_{29}H_{31}N_2O_3$ $[M+H]^+$: 455.2334. Найдено: 455.2329.

Экспериментальная часть к разделу 2.4. Реакция *N*-оксидов имидазолов с альдегидами и *CN*-кислотами ряда ацетонитрила.

Общая методика получения соединений 35.

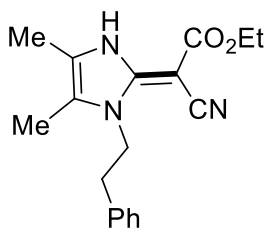
Раствор *N*-оксида имидазола (1 ммоль), нитрила (1 ммоль) и 4-метилтиобензальдегида (1 ммоль) в 2 мл ДМФА перемешивают при 100°C в течение 5 часов. Растворитель удаляют при пониженном давлении из остатка продукт выделяют с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат).

Для анализа реакционных масс с помощью ВЭЖХ использовался хроматограф Agilent Technologies 1200 серии DAD с колонкой Zorbax SB-CN StableBond (4,6×150 мм). В качестве подвижной фазы А использовали ацетонитрил, а в качестве подвижной фазы В-0,01 М водный раствор KH_2PO_4 .



Этил 2-(1-бензил-4,5-диметил-1,3-дигидро-2H-имидазол-2-илиден)-2-цианоацетат (35.1).

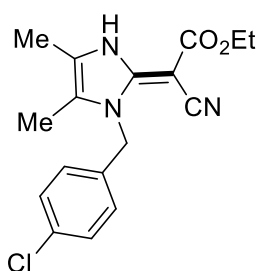
Выход 86%, белый порошок, т.пл. 164–166°C. ИК (KBr): 3208, 2983, 2183 (CN), 1639, 1568, 1475, 1440, 1369, 1321, 1305, 1261, 1248, 1209, 1132, 1087, 1034, 975, 779, 732, 705, 693, 533, 457. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.91 (с, 1H), 7.40 – 7.25 (м, 2H), 7.05 (д, $J = 7.1$ Гц, 3H), 5.41 (с, 2H), 4.06 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H), 2.12 (с, 3H), 1.95 (с, 3H), 1.17 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6) δ 168.40, 145.23, 136.31, 128.72, 127.44, 126.61, 125.98, 121.11, 120.75, 120.08, 58.38, 46.33, 14.71, 8.91, 7.85. HRMS: Вычислено для $C_{17}H_{20}N_3O_2$ $[M+H]^+$: 298.1555. Найдено: 298.1550. Кристаллы для РСА были выращены медленным испарением раствора соединения в этилацетате.



Этил 2-циано-2-(4,5-диметил-1-фенэтил-1,3-дигидро-2H-имидазол-2-илиден)ацетат (35.2).

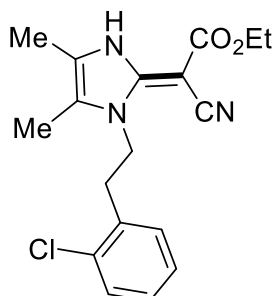
Выход 79%, желтый порошок, т.пл. 95–97°C. ИК (KBr): 3248, 2985, 2924, 2183 (CN), 1666, 1612, 1581, 1481, 1450, 1450, 1396,

1373, 1303, 1273, 1203, 1126, 1087, 1072, 1033, 763, 748, 702, 532, 501. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.79 (с, 1H), 7.39 – 7.16 (м, 6H), 4.20 (т, 3H), 4.10 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H), 2.94 (т, 3H), 2.07 (с, 3H), 1.96 (с, 3H), 1.21 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6) δ 168.46, 144.40, 137.42, 128.93, 128.39, 126.66, 121.25, 120.87, 119.34, 58.38, 47.47, 44.94, 35.15, 14.75, 8.85, 7.50. HRMS: Вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 312.1712. Найдено: 312.1707.



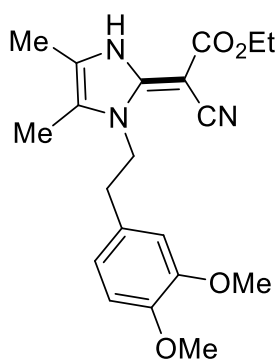
Этил (Е)-2-(1-(4-хлорбензил)-4,5-диметил-1,3-дигидро-2Н-имидазол-2-илиден)-2-цианоацетат (35.3).

Выход 39%, белый порошок, т.пл. 132–134°C. ИК (KBr): 3441, 2970, 2183 (CN), 1643, 1558, 1450, 1365, 1311, 1249, 1211, 1165, 1134, 1095, 1026, 964, 810, 763, 540, 486. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.91 (с, 1H), 7.42 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H), 7.05 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H), 5.37 (с, 2H), 4.04 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H), 2.11 (с, 3H), 1.94 (с, 3H), 1.16 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6) δ 168.34, 145.19, 135.47, 132.15, 128.82, 127.92, 121.05, 120.25, 58.50, 45.86, 14.79, 9.03, 7.89. HRMS: Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 332.1166. Найдено: 332.11160.



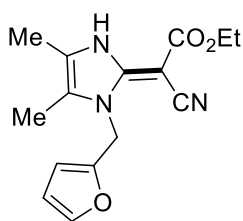
Этил 2-(1-(2-хлорфенэтил)-4,5-диметил-1,3-дигидро-2Н-имидазол-2-илиден)-2-цианоацетат (35.4).

Выход 62%, оранжевый порошок, т.пл. 151–152°C. ИК (KBr): 3232, 2985, 2916, 2183 (CN), 1666, 1627, 1589, 1558, 1481, 1442, 1396, 1365, 1311, 1265, 1211, 1134, 1080, 979, 748, 717, 678, 540, 455. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.81 (с, 1H), 7.48 – 7.38 (м, 3H), 7.33 – 7.26 (м, 3H), 4.24 (т, 3H), 4.09 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H), 3.13 – 3.05 (м, 2H), 2.06 (с, 3H), 1.90 (с, 3H), 1.21 (т, $J = 7.1$ Гц, 4H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6) δ 168.44, 144.56, 134.96, 133.23, 131.64, 129.32, 128.94, 127.51, 121.45, 120.86, 119.55, 109.57, 58.48, 32.81, 14.83, 8.95, 7.52. HRMS: Вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClN}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 346.1322. Найдено: 346.1317



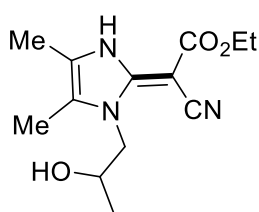
Этил-2-циано-2-(1-(3,4-диметоксифенэтил)-4,5-диметил-1,3-дигидро-2Н-имидазол-2-илиден)ацетат (35.5).

Выход 58%, белый порошок, т.пл. 130–132°C. ИК (KBr): 3433, 3232, 3001, 2970, 2924, 2175 (CN), 1666, 1635, 1574, 1520, 1481, 1466, 1443, 1420, 1366, 1304, 1258, 1211, 1165, 1142, 1095, 1080, 1034, 764 cm^{-1} . ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.79 (с, 1H), 6.93 – 6.84 (м, 2H), 6.79 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H), 4.19 (т, $J = 7.8$ Гц, 2H), 4.09 (к, $J = 6.9$ Гц, 2H), 3.71 (с, 3H), 3.70 (с, 3H), 2.87 (т, 2H), 2.08 (с, 3H), 1.97 (с, 3H), 1.21 (т, $J = 7.0$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, ДМСО- d_6) δ 186.47, 171.36, 160.85, 151.50, 150.50, 147.11, 132.60, 123.84, 123.79, 122.19, 115.64, 114.70, 61.29, 58.35, 58.17, 50.40, 48.05, 37.57, 17.66, 11.78, 10.44. HRMS: Вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 372.1923. Найдено: 372.1918.



Этил 2-циано-2-(1-(фуран-2-илметил)-4,5-диметил-1,3-дигидро-2Н-имидазол-2-илиден)ацетат (35.6).

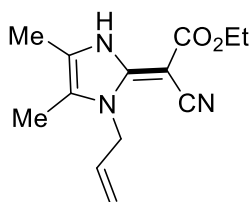
Выход 64%, белый порошок, т.пл. 186–188°C. ИК (KBr): 3441, 3202, 3117, 2978, 2932, 2862, 2176 (CN), 1666, 1651, 1635, 1573, 1558, 1474, 1443, 1366, 1319, 1303, 1258, 1219, 1203, 1142, 1126, 1088, 1072, 1034, 1011, 802, 764, 741. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.81 (с, 1H), 7.64 – 7.63 (м, 1H), 6.48 – 6.41 (м, 2H), 5.37 (с, 2H), 4.07 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H), 2.14 (с, 3H), 2.09 (с, 3H), 1.19 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6) δ 168.37, 148.74, 144.92, 143.33, 121.09, 120.95, 119.71, 110.59, 109.06, 58.44, 47.95, 14.70, 8.86, 7.86. HRMS: Вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 288.1348. Найдено: 288.1343.



Этил 2-циано-2-(1-(2-гидроксипропил)-4,5-диметил-1,3-дигидро-2Н-имидазол-2-илиден)ацетат (35.7).

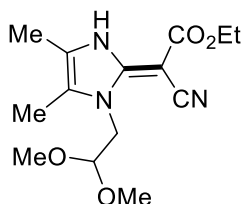
Выход 30%, светло-желтый порошок, т.пл. 169–170°C. ИК (KBr): 3417, 3278, 2978, 2931, 2183 (CN), 1666, 1620, 1604, 1573, 1442, 1373, 1319, 1249, 1211, 1172, 1134, 1094, 840, 763, 686, 601, 532, 470. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11.71 (с, 1H), 4.96 (д, $J = 5.2$ Гц, 1H), 4.15 (dd, $J = 15.0, 2.5$ Гц, 1H), 4.07 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H), 3.98 – 3.90 (м, 1H), 3.69 (dd, $J = 14.9, 9.5$ Гц, 1H), 2.09 (с, 6H), 1.19 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H), 1.10 (д, $J = 6.2$ Гц, 3H). 20.12, 14.84, 9.03, 8.49. ^{13}C

ЯМР (101 МГц, ДМСО-d₆) δ 168.59, 144.16, 122.17, 121.34, 118.60, 109.58, 65.36, 58.41, 50.36, 20.12, 14.84, 9.03, 8.49. HRMS: Вычислено для C₁₃H₂₀N₃O₃ [M+H]⁺: 266.1504. Найдено: 266.1499



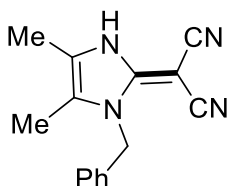
Этил 2-(1-аллил-4,5-диметил-1,3-дигидро-2H-имидазол-2-илиден)-2-цианоацетат (35.8).

Выход 64%, белый порошок, т.пл. 140°C. ИК (KBr): 3456, 3186, 3078, 2978, 2862, 2191 (CN), 1651, 1574, 1558, 1474, 1443, 1404, 1373, 1319, 1304, 1265, 1242, 1203, 1150, 1096, 1057, 1034, 972, 910, 825, 764, 540. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11.81 (с, 1H), 6.02 – 5.82 (м, 1H), 5.19 (д, J = 10.4 Гц, 1H), 4.87 (д, J = 17.4 Гц, 1H), 4.72 (д, J = 4.4 Гц, 2H), 4.06 (к, J = 7.1 Гц, 2H), 2.10 (с, 3H), 2.03 (с, 3H), 1.18 (т, J = 7.1 Гц, 3H). ¹³C ЯМР (151 МГц, ДМСО-d₆) δ 184.14, 175.93, 168.42, 144.80, 132.72, 120.93, 119.62, 116.39, 58.32, 45.36, 14.73, 8.87, 7.58. HRMS: Вычислено для C₁₃H₁₇N₃O₂ [M+H]⁺: 247.1320. Найдено: 247.1315.



Этил 2-циано-2-(1-(2,2-диметоксиэтил)-4,5-диметил-1,3-дигидро-2H-имидазол-2-илиден)ацетат (35.9).

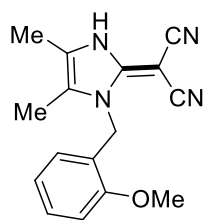
Выход 56%, белый порошок, т.пл. 108–110°C. ИК (KBr): 3441, 3248, 2970, 2932, 2893, 2831, 2176 (CN), 1666, 1643, 1605, 1558, 1543, 1450, 1389, 1358, 1304, 1265, 1211, 1172, 1126, 1088, 1072, 1057, 995, 980, 926, 764. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11.80 (с, 1H), 4.63 (т, J = 5.6 Гц, 1H), 4.16 (д, J = 5.6 Гц, 2H), 4.07 (к, J = 7.1 Гц, 2H), 3.32 (с, 6H), 2.09 (с, 3H), 2.07 (с, 3H), 1.20 (т, J = 7.1 Гц, 3H). ¹³C ЯМР (151 МГц, ДМСО-d₆) δ 168.43, 144.93, 121.89, 121.17, 119.14, 102.64, 58.40, 55.52, 47.60, 45.72, 14.71, 8.92, 8.18. HRMS: Вычислено для C₁₄H₂₂N₃O₄ [M+H]⁺: 296.1610. Найдено: 296.1605.



2-(1-Бензил-4,5-диметил-1,3-дигидро-2H-имидазол-2-илиден)малононитрил (35.10).

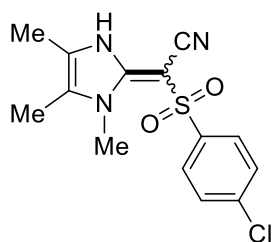
Выход 36%, светло-желтый порошок, т.пл. 235–237°C. ИК (KBr): 3170, 3086, 2993, 2198 (CN), 2160 (CN), 1666, 1589, 1481, 1450, 1327, 1226, 1134, 1080, 794, 740, 725, 702, 640, 547, 455. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12.27 (с, 1H), 7.45 – 7.23 (м, 4H), 7.07 (д, J = 7.3 Гц, 2H), 5.26 (с, 2H), 2.06 (с, 3H), 1.93 (с, 3H). ¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d₆) δ 145.22, 135.86, 128.89, 127.68, 126.03, 122.30, 120.98,

120.10, 46.38, 23.16, 8.77, 7.90. HRMS: Вычислено для $C_{15}H_{15}N_4$ $[M+H]^+$: 251.1296. Найдено: 251.1291.



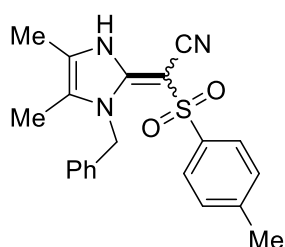
2-((1-(2-Метоксибензил)-4,5-диметил-1,3-дигидро-2H-имидазол-2-илиден)малононитрил (35.11).

Выход 45%, белый порошок, т.пл. 256–257°C (с разл.). ИК (KBr): 3426, 3248, 3171, 3125, 2993, 2963, 2924, 2839, 2199 (CN), 2160 (CN), 2114, 1666, 1574, 1489, 1458, 1389, 1366, 1327, 1288, 1250, 1165, 1111, 1049, 1026, 756, 694, 548 cm^{-1} 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12.26 (с, 1H), 7.30 (т, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.05 (д, $J = 7.8$ Гц, 1H), 6.92 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H), 6.51 (д, $J = 6.3$ Гц, 1H), 5.17 (с, 2H), 3.83 (с, 3H), 2.08 (с, 3H), 1.89 (с, 3H). ^{13}C ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6) δ 156.02, 145.55, 128.80, 125.18, 123.52, 122.24, 120.75, 120.51, 119.91, 110.99, 55.51, 42.40, 23.02, 8.71, 7.54. HRMS: Вычислено для $C_{16}H_{17}N_4O$ $[M+H]^+$: 281.1402. Найдено: 281.1397.



2-((4-хлорфенил)сульфонил)-2-((1,4,5-триметил-1,3-дигидро-2H-имидазол-2-илиден)ацетонитрил (35.12).

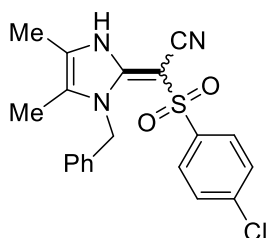
Выход 18%, коричневый порошок, т.пл. 134–136°C. ИК (KBr): 3996, 2924, 2167 (CN), 1674, 1573, 1558, 1481, 1442, 1311, 1273, 1134, 1087, 1002, 933, 825, 756, 655, 632, 586, 470. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12.52 (с, 1H), 7.69 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H), 7.59 (д, $J = 8.7$ Гц, 2H), 3.37 (с, 3H), 2.11 (с, 3H), 2.09 (с, 3H). ^{13}C ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6) δ 145.38, 139.87, 135.93, 129.09, 126.75, 124.16, 122.34, 120.23, 50.09, 31.86, 8.83, 8.05. HRMS: Вычислено для $C_{14}H_{15}ClN_3O_2S$ $[M+H]^+$: 324.0573. Найдено: 324.0568.



2-((1-Бензил-4,5-диметил-1,3-дигидро-2H-имидазол-2-илиден)-2-тозилацетонитрил (35.13).

Выход 28%, белый порошок, т.пл. 188–190°C. ИК (KBr): 3302, 2152 (CN), 1651, 1543, 1280, 1134, 1080, 1049, 933, 917, 717, 663, 594, 555, 501. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12.21 (с, 1H), 7.51 (д, $J = 8.2$ Гц, 2H), 7.32 – 7.12 (м, 5H), 6.81 (д, $J = 7.0$ Гц, 2H), 5.22 (с, 2H), 2.34 (с, 3H), 2.13 (с, 3H), 1.91 (с, 3H). ^{13}C ЯМР (151 МГц, ДМСО- d_6) δ 143.18, 141.47, 141.15, 135.23, 129.39, 128.56, 127.49, 126.04, 124.84, 123.03, 122.66, 120.11, 52.72, 46.82,

20.85, 8.95, 8.09. HRMS: Вычислено для C₂₁H₂₂N₃O₂S [M+H]⁺: 380.1432. Найдено: 380.1427



2-(1-Бензил-4,5-диметил-1,3-дигидро-2H-имидазол-2-илиден)-2-((4-хлорфенил)сульфонил)ацетонитрил (35.14).

Выход 51%, белый порошок, т.пл. 203–205°C. ИК (KBr): 3294, 2160 (CN), 1651, 1558, 1474, 1435, 1389, 1335, 1312, 1296, 1273, 1142, 1088, 1049, 1011, 933, 825, 795, 756, 717, 633, 579, 478. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12.44 (с, 1H), 7.58 (д, J = 11.1 Гц, 2H), 7.49 (д, J = 11.2 Гц, 2H), 7.34 – 7.06 (м, 3H), 6.81 (д, J = 8.1 Гц, 2H), 5.22 (с, 2H), 2.15 (с, 3H), 1.94 (с, 3H). ¹³C ЯМР (101 МГц, ДМСО-d₆) δ 147.63, 143.24, 138.95, 138.03, 132.00, 131.47, 130.39, 129.49, 128.84, 126.46, 126.01, 122.83, 54.62, 49.75, 11.86, 11.04. HRMS: Вычислено для C₂₀H₁₉ClN₃O₂S [M+H]⁺: 400.0886. Найдено: 400.0881.

Этил-2-циано-3-(4-(метилтио)фенил)акрилат (36) был получен по литературной методике [135].

1-бензил-4,5-диметил-1,3-дигидро-2H-имидазол-2-он (37) был получен по литературной методике [136].

Этил-2-циано-2-циклогексиденацетат (38) был получен по литературной методике [137].

2-Тозилацетонитрил (40) [138] и **2-((4-хлорфенил)сульфонил)ацетонитрил (41)** [139] были получены алкилированием тиофенолов хлорацетонитрилом с последующим окислением перекисью водорода в уксусной кислоте.

Экспериментальная часть к главе 2.5. Изучение фунгицидной активности продуктов

Соединения были протестированы *in vitro* на фунгицидную активность в соответствии со стандартной методикой [140], на шести штаммах фитопатогенных грибов из разных таксономических классов: *Sclerotinia sclerotiorum*, *Fusarium oxysporum*, *Fusarium moniliforme*, *Bipolaris sorokiniana*, *Rhizoctonia solani*, and *Venturia inaequalis*.

Влияние соединений на рост мицелия определяли путем их растворения в концентрации 30 мг/мл-1 в ацетоне и последующем суспендировании в картофельно-глюкозном агаре при 50 °С.

Чашки Петри, содержащие 10 мл питательной среды, инокулировали, помещая покрытые грибами диски диаметром 6 мм вверх на поверхность агара. Чашки инкубировали при 25 °С, и через три дня измеряли радиальный рост. Образцы сравнивали с результатами противогрибковой активности триадимефона в качестве эталонного соединения с концентрацией 30 мг/мл-1.

Выводы

- 1) Обнаружена и исследована новая трёхкомпонентная реакция *N*-оксидов 2-незамещенных имидазолов с СН-кислотами и альдегидами. Показано, что в реакцию вступает широкий ряд циклических 1,3-дикарбонильных соединений (димедон, кислота Мельдрума, барбитуровая кислота и др.) и альдегидов различной природы.
- 2) На основе взаимодействия *N*-оксидов 2-незамещенных имидазолов с альдегидами и кислотой Мельдрума разработан двухстадийный метод синтеза *N*-оксидов 3-(имидазол-2-ил)пропионовых кислот.
- 3) Разработан двухстадийный метод синтеза 2-фурилзамещенных *N*-оксидов имидазолов на основе взаимодействия *N*-оксидов 2-незамещенных имидазолов с арилглиоксалями и циклическими 1,3-дикарбонильными соединениями (димедоном, 5-гидрокси-6-метилпираноном, 4-гидроксикумарином).
- 4) Показано, что арилиденовые производные ациклических 1,3-дикарбонильных соединений (ацетилацетона, этилового эфира ацетоуксусной кислоты, диэтил малоната) не взаимодействуют с *N*-оксидами 2-незамещенных имидазолов при нагревании в различных растворителях в отличие от их циклических аналогов (2,4-пентандиона, димедона, кислоты Мельдрума).
- 5) Показано, что взаимодействие *N*-оксидов 2-незамещенных имидазолов с этилцианоацетатом в присутствии ароматических альдегидов приводит к образованию этил 2-циано-2-(1,3-дигидро-2*H*-имидазол-2-илиден)ацетатов. Доказано, что ароматические альдегиды при этом выполняют функцию катализатора.
- 6) С использованием разработанных синтетических методов был впервые получен ряд новых производных *N*-оксидов имидазолов, перспективных в качестве фунгицидных препаратов для защиты растений.

Перспективы дальнейшего развития темы диссертационной работы предполагают расширение круга реагентов, применимых для функционализации *N*-оксидов имидазолов, а также более детальное изучение профиля биологической активности получаемых производных.

Основные публикации по теме диссертации:

1. Mityanov V. S., **Kutasevich A. V.**, Krayushkin M. M., Lichitsky B. V., Dudinov, A. A., Komogortsev A. N., Kuzmina L. G. Condensation of imidazole N-oxide with Meldrum's acid and aldehydes: a new method for C2-functionalization of 2-unsubstituted imidazole N-oxides // *Tetrahedron Lett.* – 2016. – Vol. 57. – № 48. – P. 5315–5316.
2. Mityanov V. S., **Kutasevich A. V.**, Krayushkin M. M., Lichitsky B. V., Dudinov A. A., Komogortsev A. N., Koldaeva T. Y., Perevalov V. P. Multicomponent assembling of imidazole N-oxides, aldehydes and CH-acids: A simple and efficient approach to newly functionalized imidazole derivatives // *Tetrahedron.* – 2017. – Vol. 73. – № 47. – P. 6669-6675.
3. **Kutasevich A. V.**, Perevalov V. P., Mityanov V. S., Lichitsky B. V., Komogortsev A. N., Krayushkin M. M., Koldaeva T. Y., Miroshnikov V. S. A new facile method for the synthesis of 3-imidazolylpropionic acid N-oxides // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2019. – Vol. 55. – № 2. – P. 147–155.
4. Perevalov V. P., Mityanov V. S., Lichitsky B. V., Komogortsev A. N., Kuz'mina L. G., Koldaeva T. Y., Miroshnikov V. S., **Kutasevich A. V.** Synthesis of highly functional imidazole derivatives via assembly of 2-unsubstituted imidazole N-oxides with CH-acids and arylglyoxals // *Tetrahedron.* – 2020. – Vol. 76. – № 8. – 130947.
5. **Kutasevich A. V.**, Efimova A. S., Sizonenko M. N., Perevalov V. P., Kuz'mina L. G., Mityanov V. S. Unexpected Aldehyde-Catalyzed Reaction of Imidazole N-Oxides with Ethyl Cyanoacetate // *Synlett.* – 2020. – Vol. 31. – № 2. – P. 179–182.
6. **Kutasevich A.V.**, Perevalov V.P., Mityanov V.S. Recent Progress in Non-Catalytic C–H Functionalization of Heterocyclic N-Oxides // *European J. Org. Chem.* – 2021. – P. 357-373.

Список литературы

1. Wengryniuk S.E. et al. Regioselective bromination of fused heterocyclic N-oxides // *Org. Lett.* – 2013. – Vol. 15, – № 4. – P. 792–795.
2. Adiulin E.I. et al. Nucleophilic halogenation of imidazole N-oxides // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2015. – Vol. 51, – № 5. – P. 500–502.
3. Lucas S.C.C. et al. Synthesis of 4-Arylthieno[2,3-b]pyridines and 4-Aminothieno[2,3-b]pyridines via a Regioselective Bromination of Thieno[2,3-b]pyridine // *J. Org. Chem.* – 2015. – Vol. 80, – № 24. – P. 12594–12598.
4. Chen Y. et al. Highly Regioselective Halogenation of Pyridine N -Oxide: Practical Access to 2-Halo-Substituted Pyridines // *Org. Lett.* – 2015. – Vol. 17, – № 12. – P. 2948–2951.
5. Xiong H. et al. Facile Route to 2-Fluoropyridines via 2-Pyridyltrialkylammonium Salts Prepared from Pyridine N-Oxides and Application to ¹⁸F-Labeling // *Org. Lett.* – 2015. – Vol. – 17, – № 15. – P. 3726–3729.
6. Wang D. et al. A highly practical and convenient halogenation of fused heterocyclic N-oxides // *Tetrahedron.* – 2016. – Vol. 72, – № 38. – P. 5762–5768.
7. Qiao K. et al. Regioselective Chlorination of Quinoline N-Oxides and Isoquinoline N-Oxides Using PPh₃/Cl₃CCN // *European J. Org. Chem.* – 2016. Vol. 2016, – № 8. – P. 1606–1611.
8. Hossain M., Pradhan K., Nanda A.K. An expeditious synthetic protocol for chlorination of imidazole N-oxide: Synthesis of 2-chloroimidazoles // *Tetrahedron Lett.* – 2017. – Vol. 58, – № 39. – P. 3772–3776.
9. Zhang Q.-W., Hartwig J.F. Synthesis of Heteroaromatic Trifluoromethyl Ethers with Trifluoromethyl Triflate as the Source of the Trifluoromethoxy Group // *Chem. Commun.* – 2018. – Vol. 54. – P. 10124–10127.
10. Xie L. et al. Metal-free deoxygenative sulfonylation of quinoline N-oxides with sodium sulfinates via a dual radical coupling process // *Org. Chem. Front.* – 2018. – Vol. 5. – P. 2604–2609.
11. Sumunnee L. et al. Iodine / TBHP-Promoted One-Pot Deoxygenation and Direct

- C2 - Sulfonylation of Quinoline N -Oxides with Sodium Sulfinates : Facile and Regioselective Synthesis of 2-Sulfonyl Quinolines // *European J. Org. Chem.* – 2017. – № 5. – P. 1025–1032.
12. Xie L.-Y. et al. Base-free, ultrasound accelerated one-pot synthesis of 2-sulfonylquinolines on water // *Green Chem.* – 2017. – Vol. 19. – P. 5642–5646.
 13. Sun K. et al. H-phosphonate-mediated sulfonylation of heteroaromatic N-oxides: a mild and metal-free one-pot synthesis of 2-sulfonyl quinolines/pyridines // *Chem. Commun.* – 2015. – Vol. 51, – № 60. – P. 12111–12114.
 14. Muta R., Torigoe T., Kuninobu Y. 2-Position-Selective Trifluoromethylthiolation of Six-Membered Heteroaromatic Compounds // *Org. Lett.* – 2019. – Vol. 21. – P. 4289–4292.
 15. Jones D.H. et al. Regioselective Three-Component Reaction of Pyridine N - Oxides, Acyl Chlorides, and Cyclic Ethers // *Org. Lett.* – 2017. – Vol. 19, – № 13. – P. 3512–3515.
 16. Frei P. et al. Regioselective Reaction of Heterocyclic N-Oxides, an Acyl Chloride, and Cyclic Thioethers // *J. Org. Chem.* – 2018. – Vol. 83, – № 3. – P. 1510–1517.
 17. Yin J. et al. A general and efficient 2-amination of pyridines and quinolines // *J. Org. Chem.* – 2007. – Vol. 72, – № 12. – P. 4554–4557.
 18. De Schutter J.W. et al. Design of potent bisphosphonate inhibitors of the human farnesyl pyrophosphate synthase via targeted interactions with the active site “capping” phenyls // *Bioorganic Med. Chem.* – 2012. – Vol. 20, – № 18. – P. 5583–5591.
 19. Ichihara Y. et al. Rational design and synthesis of 4-substituted 2-pyridin-2-ylamides with inhibitory effects on SH2 domain-containing inositol 5'-phosphatase 2 (SHIP2) // *Eur. J. Med. Chem.* – 2013. – Vol. 62. – P. 649–660.
 20. Farrell R.P. et al. An efficient, regioselective amination of 3,5-disubstituted pyridine N-oxides using saccharin as an ammonium surrogate // *Org. Lett.* – 2013. – Vol. 15, – № 1. – P. 168–171.
 21. Wróblewska A., Mlostoń G., Heimgartner H. Synthesis of optically active polycyclic N-heterocycles derived from l-prolinamine // *Tetrahedron Asymmetry.*

- 2015. – Vol. 26, – № 8–9. – P. 505–509.
22. Keith J.M. One Step Conversion of Heteroaromatic N-Oxides to Imidazolo-Heteroarenes // *J. Org. Chem.* – 2008. – Vol. 73, – № 1. – P. 327–330.
 23. Keith J.M. One-Step Conversion of Azine N -Oxides to α -1,2,4-Triazolo-, 1,2,3-Triazolo, Imidazolo-, and Pyrazoloheteroarenes // *J. Org. Chem.* – 2010. – Vol. 75, – № 8. – P. 2722–2725.
 24. Sontakke G.S., Shukla R.K., Volla C.M.R. Deoxygenative C2-heteroarylation of quinoline N -oxides : facile access to α -triazolylquinolines // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2021. – Vol. 17. – P. 485–493.
 25. Keith J.M. One-step conversion of azine N -oxides to α -N -aryltriflamidoazines // *J. Org. Chem.* – 2012. – Vol. 77, – № 24. – P. 11313–11318.
 26. Bugaenko D.I., Yurovskaya M.A., Karchava A. V. Quaternary N-(2-Pyridyl)-DABCO Salts: One-Pot in Situ Formation from Pyridine-N-oxides and Reactions with Nucleophiles: A Mild and Selective Route to Substituted N-(2-Pyridyl)-N'-ethylpiperazines // *J. Org. Chem.* – 2017. – Vol. 82, – № 4. – P. 2136–2149.
 27. Bugaenko D.I., Yurovskaya M.A., Karchava A. V. Reaction of Pyridine-N-Oxides with Tertiary sp²-N-Nucleophiles: An Efficient Synthesis of Precursors for N-(Pyrid-2-yl)-Substituted N-Heterocyclic Carbenes // *Adv. Synth. Catal.* – 2020. Vol. 362, – № 24. – P. 5777–5782.
 28. Chen X. et al. H-phosphonate-mediated amination of quinoline N-oxides with tertiary amines: A mild and metal-free synthesis of 2-dialkylaminoquinolines // *Adv. Synth. Catal.* – 2014. – Vol. 356, – № 9. – P. 1979–1985.
 29. Bi W.Z. et al. A direct metal-free C2-H functionalization of quinoline N-oxides: A highly selective amination and alkylation strategy towards 2-substituted quinolines // *Org. Chem. Front.* – 2017. – Vol. 4, – № 8. – P. 1595–1600.
 30. Lian Y. et al. Preparation of Heteroaryl Ethers from Azine N-Oxides and Alcohols // *Org. Lett.* – 2016. – Vol. 18, – № 6. P. – 1362–1365.
 31. Londregan A.T., Jennings S., Wei L. General and Mild Preparation of 2-Aminopyridines // *Org. Lett.* – 2010. – Vol. 12, – № 22. – P. 5254–5257.
 32. Aithagani S.K. et al. Metal-Free, Phosphonium Salt-Mediated Sulfoximation of

- Azine N-Oxides: Approach for the Synthesis of N-Azine Sulfoximines // *J. Org. Chem.* – 2016. – Vol. 81, – № 14. – P. 5886–5894.
33. Yuan C. et al. Facilitated formation of 2-pyridyl oxime ethers via PyBroP promoted addition of oximes to pyridine N-oxides // *Tetrahedron Lett.* – 2021. Vol. 78, – № 153254.
34. Zhao L. et al. Accessing 1,8-Naphthyridones by Metal-Free Regioselective Amination of Pyridine N-oxides/Acid-Mediated Cyclization // *Adv. Synth. Catal.* – 2020. – Vol. 362, – № 18. – P. 3841–3845.
35. Dhiman A. et al. Catalyst-Free Synthesis of 2-Anilinoquinolines and 3-Hydroxyquinolines via Three-Component Reaction of Quinoline N-Oxides, Aryldiazonium Salts, and Acetonitrile: research-article // *J. Org. Chem.* – 2019. Vol. 84, – № 11. – P. 6962–6969.
36. Medley J.W., Movassaghi M. Direct dehydrative n-pyridinylation of amides // *J. Org. Chem.* – 2009. – Vol. 74, – № 3. – P. 1341–1344.
37. Yoo E. et al. Structure-activity relationships in Toll-like receptor-7 agonistic 1H-imidazo[4,5-c]pyridines // *Org. Biomol. Chem.* – 2013. – Vol. 11, – № 38. – P. 6526–6545.
38. Holt J., Fiksdahl A. Nitropyridyl isocyanates in 1,3-dipolar cycloaddition reactions // *J. Heterocycl. Chem.* – 2007. – Vol. 44, – № 2. – P. 375–379.
39. Kokatla H.P. et al. Toll-like receptor-8 agonistic activities in C2, C4, and C8 modified thiazolo[4,5-c]quinolines // *Org. Biomol. Chem.* – 2013. – Vol. 11, – № 7. – P. 1179–1198.
40. Kim D. et al. Deoxygenative Amination of Azine-N-oxides with Acyl Azides via [3 + 2] Cycloaddition // *J. Org. Chem.* – 2020. – Vol. 85, – № 4. – P. 2476–2485.
41. Bukowska P., Piechowska J., Loska R. Azine-imidazole aza-BODIPY analogues with large Stokes shift // *Dye. Pigment.* – 2017. – Vol. 137. – P. 312–321.
42. Couturier M. et al. Mild and direct conversion of quinoline N-oxides to 2-amidoquinolines with primary amides // *Org. Lett.* – 2006. – Vol. 8, – № 9. – P. 1929–1932.
43. Sarmah B.K., Konwar M., Das A. Site-Selective Deoxygenative Amination of

- Azine N -Oxides with Carbodiimides under Catalyst-, Activator-, Base-, and Solvent-Free Conditions // *J. Org. Chem.* – 2021. – Vol. 86, – № 15. – P. 10762–10772.
44. Xie L.Y. et al. Metal-free Deoxygenative 2-Amidation of Quinoline N-oxides with Nitriles via a Radical Activation Pathway // *Adv. Synth. Catal.* – 2018. – Vol. 360, № 21. – P. 4259–4264.
45. Chen X. et al. TsOH·H₂O-mediated: N -amidation of quinoline N -oxides: Facile and regioselective synthesis of N-(quinolin-2-yl)amides // *Org. Biomol. Chem.* – 2018. – Vol. 16, – № 34. – P. 6202–6205.
46. Xie L.Y. et al. Brønsted Acidic Ionic Liquid-Promoted Amidation of Quinoline N-Oxides with Nitriles // *ACS Sustain. Chem. Eng.* – 2018. – Vol. 6, – № 6. – P. 7989–7994.
47. Yu X. et al. Intermolecular Amidation of Quinoline N-Oxides with Arylsulfonamides under Metal-Free Conditions // *Org. Lett.* – 2017. – Vol. 19, – № 22. – P. 6088–6091.
48. Liu S., Lentz D., Tzschucke C.C. Conversion of pyridine N -oxides to tetrazolopyridines // *J. Org. Chem.* – 2014. – Vol. 79, – № 7. – P. 3249–3254.
49. Wang H. et al. Direct regioselective phosphonation of heteroaryl N-oxides with H-phosphonates under metal and external oxidant free conditions // *Chem. Commun.* – 2014. – Vol. 50, – № 92. – P. 14409–14411.
50. Chen M.T. et al. Metal-free phosphonation of heteroarene N-oxides with trialkyl phosphite at room temperature // *Org. Biomol. Chem.* – 2017. – Vol. 15, – № 15. – P. 3165–3169.
51. Krinochkin A.P. et al. Effect of substituent in pyridine-2-carbaldehydes on their heterocyclization to 1,2,4-triazines and 1,2,4-triazine 4-oxides // *Russ. J. Org. Chem.* – 2017. – Vol. 53, – № 7. – P. 963–970.
52. Sarmah B.K. et al. Regioselective Cyanation of Six-Membered N-Heteroaromatic Compounds Under Metal-, Activator-, Base- and Solvent-Free Conditions // *Adv. Synth. Catal.* – 2019. – Vol. 361, – № 24. – P. 5616–5625.
53. Puthanveedu M., Polychronidou V., Antonchick A.P. Catalytic Selective Metal-

- Free Cross-Coupling of Heteroaromatic N - Oxides with Organosilanes. – 2019. – Vol. 21, – №9, – P. 3407–3411
54. Araki Y. et al. Functionalisation of heteroaromatic N-oxides using organic superbases catalyst // *Org. Biomol. Chem.* – 2011. – Vol. 9, – № 1. – P. 78–80.
 55. Stephens D.E. et al. Synthetic and mechanistic aspects of the regioselective base-mediated reaction of perfluoroalkyl- and perfluoroarylsilanes with heterocyclic N-oxides // *J. Org. Biomol. Chem.* – 2014. – Vol. 12. – P. 6190–6199.
 56. Nishida T. et al. Regioselective trifluoromethylation of N-heteroaromatic compounds using trifluoromethyldifluoroborane activator // *Nat. Commun.* – 2014. – Vol. 5. – P. 1–6.
 57. Bering L., Antonchick A.P. Regioselective Metal-Free Cross-Coupling of Quinoline N -Oxides with Boronic Acids // *Org. Lett.* – 2015. – Vol. 17, – № 12. – P. 3134–3137.
 58. Wang H. et al. Dimerization of heteroaromatic N-oxides under metal-free conditions // *RSC Adv.* – 2014. – Vol. 4, – № 50. – P. 26244–26246.
 59. Mirabal R.A. et al. Dehydration Polymerization for Poly(hetero)arene Conjugated Polymers // *Chem. - A Eur. J.* – 2018. – Vol. 24, – № 47. – P. 12231–12235.
 60. Chen X. et al. Base-promoted cross-dehydrogenative coupling of quinoline N-oxides with 1,3-azoles // *Org. Lett.* – 2015. – Vol. 17, – № 6. P. – 1445–1448.
 61. Kovalev I.S., Rusinov V.L., Chupakhin O.N. Reaction of 2-pyridyllithium with azine N-oxides. Simple and convenient method for the synthesis of 2,2'-bipyridine 1-oxide and 2,2':6',2'':6''2'''-tetrapyrindine 1'-oxide // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2009. – Vol. 45, – № 2. – P. 176–181.
 62. Chupakhin O.N. et al. SNH Reactions of ferrocenyllithium and azine N-oxides // *Arkivoc.* – 2009. – Vol. 2009, – № 6. – P. 208–220.
 63. Varaksin M. V. et al. Methodology of C(sp²) - H functionalization in mono- and diazine N-oxides in the synthesis of heterocyclic meso-substituted calixarenes // *Russ. Chem. Bull.* – 2015. – Vol. 64, – № 5. – P. 1093–1096.
 64. Galliamova L.A. et al. Heterocyclic and Open-Chain Carboranes via Transition-Metal-Free C-H Functionalization of Mono- and Diazine-N-oxides //

- Organometallics. – 2015. – Vol. 34, – № 21. – P. 5285–5290.
65. Musikhina A.A. et al. Transition metal-free regioselective cross-coupling of azine N-oxides with cymantrenyl lithium // *J. Organomet. Chem.* – 2018. – Vol. 870. – P. 32–37.
 66. Varaksin M. V. et al. Direct C-Li/C-H coupling of pentafluorophenyl lithium with azines - An atom- and step-economical strategy for the synthesis of polyfluoroaryl azaaromatics // *J. Organomet. Chem.* – 2018. – Vol. 867. – P. 278–283.
 67. Varaksin M. V. et al. Direct nucleophilic C-H functionalization of azines and their N-oxides by lithium derivatives of aldonitrone // *Tetrahedron.* – 2015. – Vol. 71, № 38. – P. 7077–7082.
 68. Andersson H., Almqvist F., Olsson R. Synthesis of 2-Substituted Pyridines via a Regiospecific Alkylation, Alkynylation, and Arylation of Pyridine N -Oxides // *Org. Lett.* – 2007. – Vol. 9, – № 7. – P. 1335–1337.
 69. Andersson H. et al. Efficient, mild and completely regioselective synthesis of substituted pyridines // *Chem. Commun.* 2010. – Vol. 46, – № 19. – P. 3384–3386.
 70. D'Errico S. et al. Probing the reactivity of nebularine N1-oxide. A novel approach to C-6 C-substituted purine nucleosides // *Tetrahedron.* – 2011. – Vol. 67, – № 34. P. 6138–6144.
 71. D'Errico S. et al. Synthesis of 2,6-dialkyl(aryl)purine nucleosides by exploiting the reactivity of nebularine N1-oxide towards grignard reagents // *European J. Org. Chem.* – 2013. – № 30. – P. 6948–6954.
 72. D'Errico S. et al. Synthesis of C6-pyridylpurine nucleosides by reaction of nebularine N1-oxide with pyridinyl grignard reagents // *European J. Org. Chem.* – 2015. – Vol. 2015, – № 10. – P. 2244–2249.
 73. Kovalev I.S. et al. A Convenient Synthetic Approach to Phenazone Derivatives Containing a 1,2,4-Triazine or Pyridine Fragment // *Russ. J. Org. Chem.* – 2019. – Vol. 55, – № 6. – P. 886–889.
 74. Kopchuk D.S. et al. One-pot non-cyanide synthesis of 1-(pyridin-2-yl)isoquinoline-3-carbonitrile by reaction of 1-phenyl-2-[6-phenyl-3-(pyridin-2-

- yl)-1,2,4-triazin-5-yl]ethanone with 1,2-dehydrobenzene in the presence of isoamyl nitrite // *Russ. J. Org. Chem.* – 2017. – Vol. 53, – № 6. – P. 959–961.
75. Han S. et al. Reductive C2-Alkylation of Pyridine and Quinoline N-Oxides Using Wittig Reagents // *Angew. Chemie - Int. Ed.* – 2018. – Vol. 57, – № 39. – P. 12737–12740.
76. Ghosh P. et al. Site-Selective C-H Alkylation of Diazine N-Oxides Enabled by Phosphonium Ylides // *Org. Lett.* – 2019. – Vol. 21, – № 16. – P. 6488–6493.
77. Hu C. et al. 2-Position-selective C – H fluoromethylation of six-membered heteroaryl N -oxides with (fluoromethyl) triphenylphosphonium iodide // *J. Fluor. Chem.* – 2021. – Vol. 242, – № 109695.
78. Jo W. et al. Transition-Metal-Free Regioselective Alkylation of Pyridine N-Oxides Using 1,1-Diborylalkanes as Alkylating Reagents // *Angew. Chemie - Int. Ed.* – 2016. – Vol. 55, – № 33. – P. 9690–9694.
79. Jo W. et al. Transition-Metal-Free Regioselective Alkylation of Pyridine N -Oxides Using 1 , 1-Diborylalkanes as Alkylating Reagents // *Angew. Chemie.* – 2016. – № 128. – P. 1–6.
80. Kumar R. et al. Catalyst and solvent-free alkylation of quinoline N-oxides with olefins: A direct access to quinoline-substituted α -hydroxy carboxylic derivatives // *Org. Biomol. Chem.* – 2016. – Vol. 14, – № 9. – P. 2613–2617.
81. Xia H. et al. Synthesis of 2-Alkenylquinoline by Reductive Olefination of Quinoline N-Oxide under Metal-Free Conditions // *Org. Lett.* – 2016. – Vol. 18, – № 8. – P. 1796–1799.
82. Mlostoń G. et al. Unexpected course of the reaction of 2-unsubstituted 1H-Imidazole 3-oxides with ethyl acrylate // *Helv. Chim. Acta.* – 2012. – Vol. 95, – № 4. – P. 577–585.
83. Li H. et al. A novel metal-free synthesis of thiazole-substituted α -hydroxy carbonyl compounds and 2-alkenylthiazoles from thiazole N-oxides and olefins // *Tetrahedron Lett.* – 2019. – Vol. 60, – № 51. – P. 150825.
84. Crisenza G.E.M., Dauncey E.M., Bower J.F. C2-Alkenylation of N-heteroaromatic compounds: Via Brønsted acid catalysis // *Org. Biomol. Chem.* –

2016. – Vol. 14, – № 24. – P. 5820–5825.
85. Loska R., Małozza M. Simple method for the introduction of tetrafluoroethyl substituents into nitrogen heterocycles // *Mendeleev Commun.* – 2006. – Vol. 16, № 3. – P. 161–163.
86. Loska R., Małozza M. New Synthesis of 2-Heteroarylperfluoropropionic Acids Derivatives by Reaction of Azine N-Oxides with Hexafluoropropene // *Chem. - A Eur. J.* – 2008. – Vol. 14, – № 8. – P. 2577–2589.
87. Loska R., Szachowicz K., Szydlik D. Synthesis of Alkyl Aryl(heteroaryl)acetates from N-Oxides, 1,1-Difluorostyrenes, and Alcohols // *Org. Lett.* – 2013. – Vol. 15, – № 22. – P. 5706–5709.
88. Rafał Loska P.B. A Three-Component Synthesis of Aryl(heteroaryl)acylamides // *Org. Biomol. Chem.* – 2015. – Vol. 13, – № 38. – P. 9872–9882.
89. Szpunar M., Loska R. A General Synthesis of Bis(o-azaheteroaryl)methane Derivatives from N-Oxides of Azines and Azoles // *European J. Org. Chem.* – 2015. – Vol. 2015, – № 10. – P. 2133–2137.
90. Młostoń G. et al. Reactions of 2-Unsubstituted 1H-Imidazole 3-Oxides with 2,2-Bis(trifluoromethyl)ethene-1,1-dicarbonitrile: A Stepwise 1,3-Dipolar Cycloaddition // *Helv. Chim. Acta.* – 2006. – Vol. 89, – № 7. – P. 1304–1316.
91. Młostoń G., Jasiński M., Heimgartner H. Straightforward access to (imidazol-2-yl)acetates by reaction of 2-unsubstituted imidazole 3-oxides with dimethyl acetylenedicarboxylate // *European J. Org. Chem.* 2011. – Vol. 1, – № 13. – P. 2542–2547.
92. Chen Z. et al. Metal-Free, Site-Selective Addition to Ynones: An Approach to Synthesize Substituted Quinoline Derivatives // *Org. Lett.* – 2016. – Vol. 18, – № 22. – P. 5828–5831.
93. Zhang S. et al. Metal-Free Synthesis of 3-(Iso)quinolinyl 4-Chromenones and 3-(Iso)quinolinyl 4-Quinolones from (Iso)quinoline N-Oxides and Ynones // *Org. Lett.* – 2019. – Vol. 21, – № 24. – P. 9995–9998.
94. Liu J. et al. Tandem reaction to 3-(2-quinolyl) chromones from ynones and quinoline N-oxides under transition metal- and additive-free conditions // *Chem.*

- Commun. – 2020. – Vol. 56. – P. 4078–4081.
95. Xuotong L., Wang T., Zhang Z. Synthesis of 4-(Iso)Quinoliny-3(2H)-furanones from (Iso)Quinoline N-oxides and 1,4-Diyn-3-ones: A Comparison of Copper Catalysis and Metal-free Reaction // *Adv. Synth. Catal.* – 2019. – Vol. 361, – № 4. – P. 696–701.
 96. Raminelli C., Liu Z., Larock R.C. Regioselective Synthesis of 3-(2-Hydroxyaryl)pyridines via Arynes and Pyridine N-Oxides // *J. Org. Chem.* – 2006. – Vol. 71, – № 12. – P. 4689–4691.
 97. Shaibu B.S., Kawade R.K., Liu R.S. Regioselective synthesis of 2-(2-hydroxyaryl)pyridines from the reactions of benzyne with pyridine N-oxides // *Org. Biomol. Chem.* – 2012. – Vol. 10, – № 34. – P. 6834–6839.
 98. Dhiman A.K., Kumar R., Sharma U. Metal-Free Synthesis of 2-Substituted 3-(2-Hydroxyaryl)quinolines and 4-(2-Hydroxyaryl)acridines via Benzyne Chemistry // *J. Org. Chem.* – 2017. – Vol. 82, – № 23. – P. 12307–12317.
 99. Lai M. et al. Synthesis of Alkyl-Substituted Pyrazine N-Oxides by Transition-Metal-Free Oxidative Cross-Coupling Reactions // *Asian J. Org. Chem.* – 2018. – Vol. 7, – № 6. – P. 1118–1123.
 100. Yang Q. et al. Direct C-4 alkylation of quinazoline: N -oxides with ethers via an oxidative cross-coupling reaction under metal-free conditions // *Org. Biomol. Chem.* – 2018. – Vol. 16, – № 45. – P. 8724–8731.
 101. Colleville A.P. et al. C-H Arylation of Heterocyclic N-Oxides Through in Situ Diazotisation of Anilines without Added Promoters: A Green and Selective Coupling Process // *Org. Process Res. Dev.* – 2016. – Vol. 20, – № 7. – P. 1283–1296.
 102. An W. et al. C2-Selective C – H Methylation of Heterocyclic N - Oxides with Sulfonium Ylides // *Org. Lett.* – 2020. – Vol. 22, – № 22. – P. 9004–9009.
 103. Andersson H. et al. Selective synthesis of 2-substituted pyridine N -oxides via directed ortho -metallation using Grignard reagents // *Tetrahedron Lett.* – 2008. Vol. 49, – № 48. – P. 6899–6901.
 104. Karpacheva M. et al. Cuprophilia: Dye-sensitized solar cells with copper(I) dyes

- and copper(I)/(II) redox shuttles // *Dye. Pigment.* – 2018. – Vol. 156. – P. 410–416.
105. Heintz K., Imhof W. Microwave assisted synthesis of 3-(2,2'-bipyridine-4-yl)-2-propenoic acid ethyl ester // *Monatshefte für Chemie.* – 2017. Vol. 148. – P. 991–998.
106. Carlsson A.C. et al. Substituent Effects on the [N-I-N] Halogen Bond // *J. Am. Chem. Soc.* – 2016. – Vol. 138, – № 31. – P. 9853–9863.
107. Wan Z. et al. A two-step continuous flow synthesis of 4-nitropyridine // *J. Chem. Res.* – 2015. – Vol. 39, – № 2. – P. 209–212.
108. Kruck C. et al. Efficient Ytterbium Near-Infrared Luminophore Based on a Nondeuterated Ligand // *Inorg. Chem.* – 2019. – Vol. 58. – P. 6959–6965.
109. Gavriil E. et al. Design, synthesis and biological evaluation of novel substituted purine isosters as EGFR kinase inhibitors, with promising pharmacokinetic profile and in vivo efficiency // *Eur. J. Med. Chem.* – 2019. – Vol. 176. – P. 393–409.
110. Gilbile R., Bhavani R.A.M., Vyas R. Synthesis and Green Metric Evaluation of 2-(Chloromethyl)-3-Methyl-4-(Methylsulfonyl) Pyridine // *Orient. J. Chem.* – 2017. – Vol. 33, – № 2. – P. 930–936.
111. Sen C., Subhash G. Transition-Metal-Free Regioselective Alkylation of Quinoline N-Oxides via Oxidative Alkyl Migration and C-C Bond Cleavage of tert-/sec-Alcohols // *Adv. Synth. Catal.* – 2018. – Vol. 360, – № 5. – P. 905–910.
112. Hamdi N., Puerta M., Valerga P. Synthesis, structure, antimicrobial and antioxidant investigations of dicoumarol and related compounds // *Eur. J. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 43, – № 11. – P. 2541–2548.
113. Gorbunov Y. et al. Synthesis of novel 4H-furo[3,2-c]pyran-4-ones and 4H-furo[3,2-c]chromen-4-ones // *Russ. Chem. Bull.* – 2018. – Vol. 67, – № 2. – P. 304–307.
114. Dong Y. et al. Structure-activity relationships and in vivo selective anti-breast cancer activity of novel neo-tanshinlactone analogues // *J. Med. Chem.* – 2010. Vol. 53, – № 5. – P. 2299–2308.

115. Fattah T.A. et al. Functionalized furo[3,2-c]coumarins as anti-proliferative, anti-lipolytic, and anti-inflammatory compounds: Synthesis and molecular docking studies // *J. Mol. Struct.* – 2019. – Vol. 1179. – P. 390–400.
116. Sardari S. et al. Synthesis and antifungal activity of coumarins and angular furanocoumarins // *Bioorganic Med. Chem.* – 1999. – Vol. 7, – № 9. – P. 1933–1940.
117. Wang X. et al. Chemopreventive potential of furanocoumarins and related compounds // *Pharm. Biol.* – 2006. – Vol. 44, – № 2. – P. 116–120.
118. Loska R. Recent Advances in Cycloaddition Reactions of Heterocyclic N-Oxides // *Heterocyclic N-Oxides* / ed. Larionov O. V. Cham: Springer International Publishing, – 2017. – P. 85–110.
119. Loska R., Szachowicz K., Szydlik D. Synthesis of Alkyl Aryl(heteroaryl)acetates from N -Oxides, 1,1-Difluorostyrenes, and Alcohols // *Org. Lett.* – 2013. – Vol. 15, – № 22. – P. 5706–5709.
120. Wang F. et al. Identification of human lactate dehydrogenase A inhibitors with anti- osteosarcoma activity through cell-based phenotypic screening // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2020. – Vol. 30, – № 4. – P. 126909.
121. Mloston G., Gendek T., Heimgartner H. First Examples of Reactions of Azole N -Oxides with Thioketones : A Novel Type of Sulfur-Transfer Reaction Introduction // *Helv. Chim. Acta.* – 1998. – Vol. 81, – № 9. – P. 1585–1595.
122. Cerecetto H. et al. New synthetic approach for the preparation of imidazole N3-oxide // *Synthesis (Stuttg.)*. – 2004. – № 16. – P. 2678–2684.
123. Jasiński M., Mlostoń G., Heimgartner H. Synthesis of 2,3-dihydroimidazo[2,1-b]thiazole derivatives via cyclization of N-allylimidazoline-2-thiones // *J. Heterocycl. Chem.* – 2010. – Vol. 47, – № 6. – P. 1287–1293.
124. Jasiński M. et al. Synthesis of New Bis-imidazole Derivatives // *Helv. Chim. Acta.* – 2007. – Vol. 90, – № 9. – P. 1765–1780.
125. Hossbach R. et al. Stable, 2-Unsubstituted Imidazole 3-Oxides // *Pharmazie*. 1991. – Vol. 46. – P. 412.
126. Burrus H., Powel G. Pyridine Compounds Analogous to Epinephrine, Adrenalene

- and Ephedrine // *J. Am. Chem. Soc.* – 1945. – Vol. 67, – № 9. – P. 1468–1472.
127. Rogic M., Vitrone J., Swerdloff M. Nitrosation in Organic Chemistry. Nitrosolysis, a Novel Carbon-Carbon Bond Cleavage Effected through Nitrosation. *Nitrosolysis // J. Am. Chem. Soc.* – 1977. – Vol. 1156, – № 37. – P. 1156–1171.
128. Korotkov V. et al. GaCl₃ -Catalyzed Insertion of Diazene Derivatives into the cyclopropane ring // *J. Org. Chem.* – 2007. – Vol. 72, – № 20. – P. 7504–7510.
129. Rønneest M.H. et al. Synthesis and Structure - Activity Relationship of Griseofulvin Analogues as Inhibitors of Centrosomal Clustering in Cancer Cells // *J. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 52, – № 10. – P. 3342–3347.
130. Attanasi O., Filippone P., Mei A. Knoevenagel Condensations of Aldehydes and Tosylhydrazones with 2, 4- Pentanedione by Copper // *Synth. Commun.* – 1983. Vol. 13, – № 14. – P. 1203–1208.
131. Hayashi R. et al. Bioorganic & Medicinal Chemistry A formyl peptide substituted with a conformationally constrained phenylalanine residue evokes a selective immune response in human neutrophils // *Bioorg. Med. Chem.* – 2013. – Vol. 21, № 3. – P. 668–675.
132. Rimoli M.G. et al. Research on Heterocyclic Compounds . XLIII . Synthetic Studies on 1, 4-Dihydropyridine Derivatives // *J. Heterocycl. Chem.* – 2002. – Vol. 39. – P. 1117–1122.
133. Riley H.A., Gray A.R. Phenylglyoxal // *Org. Synth.* – 1943. – Vol. 2. – P. 509.
134. Junek H., Ziegler E., Herzog U. Zur Chemie der Meldrumsäure, 2. Mitt. Synthesen von Heterocyclen, 155. // *Monatshefte für Chemie.* – 1971. – Vol. 102, № 4. – P. 1096–1100.
135. Boegesoe K.P. Neuroleptic Activity and Dopamine-Uptake Inhibition in 1-Piperazino-3-phenylindans // *J. Med. Chem.* – 1983. – Vol. 35, – № 7. – P. 935–947.
136. Mloston G. et al. Synthesis of Imidazole Derivatives Using 2-Unsubstituted 1H-Imidazole 3-Oxides // *Helv. Chim. Acta.* – 2000. – Vol. 83, – № 4. – P. 728–738.
137. Zhu D. et al. Nitrilase-catalyzed selective hydrolysis of dinitriles and green access

- to the cyanocarboxylic acids of pharmaceutical importance // *Adv. Synth. Catal.* – 2007. – Vol. 349, – № 10. – P. 1667–1670.
138. Ono N. et al. Selective Monoalkylation of Tosylacetonitrile // *Synthesis (Stuttg)*. 1977. – Vol. – 1977, – № 10. – P. 690–691.
139. Lakouraj M.M. et al. Fast and Efficient Oxidation of Sulfides to Sulfones With N,N'-Dibenzyl- N,N,N',N'-Tetramethyl Diammonium Permanganate // *Phosphorus. Sulfur. Silicon Relat. Elem.* – 2007. – Vol. 182, – № 2. – P. 485–490.
140. Popkov S. V et al. The Synthesis and Fungicidal Activity of 2-Substituted 1-Azol-1-methyl-6-arylidencyclohexanols // *Pestic. Sci.* – 1997. – Vol. 49. – P. 125–129.