

**Міністерство освіти і науки України
Ніжинський державний університет імені Миколи Гоголя
Природничо-географічний факультет**

Кафедра хімії та фармації

**Магістерська робота
на тему:**

**«СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ НОВИХ N-(1,2,2-
ТРИХЛОРОВІНІЛ)АРИЛІМІДОЇЛХЛОРИДІВ»**

Виконала:

студентка другого (магістерського) рівня
групи Хкм-61

Освітньо-професійної програми «Хімія,
медична та фармацевтична хімія»

зі спеціальності 102 Хімія

Сущенко Інна Олександрівна

Наукові керівники:

д.х.н., завідувач кафедри хімії, професор
Суховєєв В. В.,

к.х.н., м.н.с. Інституту біоорганічної хімії та
нафтохімії імені В.П. Кухаря НАН України
Демидчук Б. А.

Рецензенти:

д.фарм.н., проф. **Демченко А. М.,**

завідувач відділу хімії біоактивних
азотовмісних гетероциклічних основ, д.х.н.,
професор Інституту біоорганічної хімії та
нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України
Броварець В. С.

ЗМІСТ

ВСТУП

РОЗДІЛ I. МЕТОДИ СИНТЕЗУ N-(1,2,2-ТРИХЛОРОВІНІЛ)

АРИЛІМІДОЇЛХЛОРИДІВ І МЕТИЛАМІНОІМІДАЗОЛІВ

(Огляд літератури)

1.1. Гетероциклізація на основі електрофільних реагентів.....	6
1.1.1. Синтез N-(1,2,2,2-тетрахлороетил)-імідоїлхлоридів за участю циклоконденсації.....	9
1.1.2. Циклоконденсації за участю хлоровмісних 2-аза-1,3-дієнів	12
1.2. Методи синтезу 2-метиламіноімідазолів	15
1.2.1. Синтези на основі похідних імідазолу	15
1.2.2. Синтез 2-метиламіноімідазолів конденсацією похідних гуанідину з α -аміно- або α -галогенкетонами.....	16
1.2.3. Синтез аміноімідазолів шляхом дециклізації імідазоловмісних гетероциклів.....	18
1.3. Природні сполуки з фрагментом аміноімідазолу.....	19

РОЗДІЛ II. МЕТОДИ ТА МАТЕРІАЛИ

2.1. Загальні методи досліджень	23
2.2. Спектри ^1H та ^{13}C ЯМР	23
2.3. Мас-спектрометрія	25
2.4. Інфрачервона спектрометрія	26
2.5. Рентгеноструктурний аналіз.....	27

РОЗДІЛ III. СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ N-(1,2,2-ТРИХЛОРОВІНІЛ)

АРИЛІМІДОЇЛХЛОРИДІВ

3.1. Циклоконденсації хлоровмісних 2-аза-1,3-дієнів.....	28
3.2. Одержання (1 <i>H</i> -імідазол-2-іл)метиламін	28
3.3. Одержання похідних 5 <i>H</i> -імідазо[1,2- <i>e</i>][1,3,5]триазепінів.....	29
3.4. Експериментальна частина	33

ВИСНОВКИ..... 37

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ..... 38

ВСТУП

Актуальність теми. 2-аза-1,3-дієни є представниками тонкого органічного синтезу, що одержують приєднанням амідів карбонових кислот до хлоралю. А саме напрям тонкого органічного синтезу активно поширений у наш час. Циклізації на основі 2-аза-1,3-дієни майже не вивчені але є преспективними у пошуках нових протипухлинних, протимікробних, антибактеріальних препаратів.

Серед лікарських засобів природного та синтетичного походження більшість є представниками гетероциклічних сполук. Тому цей клас речовин привертає до себе особливу увагу. Синтезовані імідазотриазепіни складаються з двох конденсованих гетероциклів: 1,3,5-триазепінового та імідазольного. Біологічні дослідження триазепінів виявили серед них велику кількість сполук, що проявляють терапевтичні властивості, є препаратами проти різноманітних психічних захворювань та можуть проявляти антипухлинні та антивірусні властивості [1]. Невелика кількість робіт у цій сфері обумовлена відсутністю розроблених методів синтезу 1,3,5-триазепінів, що додає актуальності нашим дослідженням.

Сполуки, які містять імідазол є надзвичайно біологічно-активними субстратами різноманітної дії. І хоча стосовно їх біологічної активності вже опубліковано сотні робіт, такі сполуки не втрачають актуальності і в даний час.

Мета дослідження. Полягає у дослідженні перетворень 2-аза-1,3-дієнів, які сприяли утворенню нових типів функціоналізованих азагетероциклів.

Завдання:

- 1) проаналізувати наукову літературу стосовно методів синтезу N-(1,2,2-трихлоровініл)арилімідоїлхлоридів і 2-метил(етил)аміноімідазолів;
- 2) здійснити аналіз наукової літератури стосовно їх можливого застосування в медицині;
- 3) розробити нові шляхи синтезу 5*H*-імідазо[1,2-*e*][1,3,5]триазепінів;

4) встановити будову за допомогою спектральних методів аналізу;

Предмет дослідження: нові функціоналізовані похідні азагетероциклів, що отримані на основі 2-аза-1,3-дієнів, та їх модифікація.

Об'єкт дослідження: N-(1,2,2-трихлоровініл)арилімідоїлхлориди та 2-метиламіноімідазоли і продукти їх взаємодії.

Методи дослідження – хімічний синтез, ІЧ та ЯМР спектроскопія (доказ структури синтезованих сполук), мас-спектрометрія (визначення молекулярного йону деяких сполук), рентгеноструктурні дослідження.

Наукова новизна одержаних результатів. Синтетична частина роботи виконана у відділі хімії біоактивних азотовмісних гетероциклічних основ (завідувач відділу, д.х.н., професор В.С. Броварець) Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії імені В.П. Кухаря НАН України під керівництвом к.х.н., м.н.с. Б. А. Демидчука. Нами синтезовано 5 нових сполук.

Встановлено, що напрямок циклоконденсацій досліджуваних електрофільних субстратів з аміноазолами залежить від здатності первинної аміногрупи азолів атакувати центр C^1 2-аза-1,3-дієнної системи. Будову їх кристала виявлено рентгеноструктурними дослідженнями. Також, розроблено нові шляхи синтезу 5*H*-імідазо[1,2-*e*][1,3,5]триазепінів.

Особистий внесок дослідника: магістрантка під керівництвом наукових керівників виконала експериментальну частину роботи. Ідея розробки належить науковим керівникам. Обговорення результатів дослідження, вдосконалення структури роботи, формулювання висновків проводились разом з керівниками.

Апробація результатів дисертації. Результати магістерської роботи опубліковані в матеріалах VI Міжнародної заочної науково-практичної конференції молодих учених: Ніжин, 24 квітня 2019 р. «Нові шляхи синтезу 5*H*-імідазо[1,2-*e*][1,3,5]триазепінів», (Ніжин, 2019).

Публікації. За матеріалами магістерського дослідження опубліковано одну статтю. Крім того, підготовлено і подано до друку статтю: «Нові шляхи синтезу 5*H*-імідазо[1,2-*e*][1,3,5]триазепінів» в "Доповіді НАН України".

Структура та обсяг дисертації. Робота викладена на 63 сторінках і включає вступ, три розділи, висновки, список використаних джерел та додатки.

**РОЗДІЛ І. МЕТОДИ СИНТЕЗУ N-(1,2,2-
ТРИХЛОРОВІНІЛ)АРИЛІМІДОЇЛХЛОРИДІВ І
2-МЕТИЛАМІНОІМІДАЗОЛІВ**

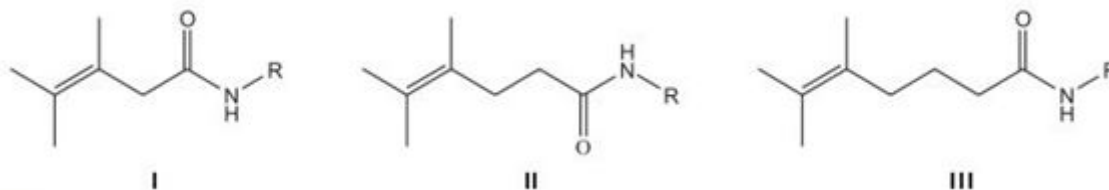
(Огляд літератури)

1.1. Гетероциклізація на основі електрофільних реагентів

Авторами [1] узагальнено літературні джерела про гетероциклізації амідів алкенілкарбонових кислот. Їми обґрунтовано, що реакція електрофільної внутрішньомолекулярної циклізації функціонально заміщених олефінів, є доцільним способом утворення різноманітних оксигено-, нітрогено- та сульфуровмісних гетероциклічних сполук. Установлено, що аніліди ненасичених карбонових кислот дають можливість розглянути реакції електрофільної циклізації, які ведуть до утворення N- та O-вмісних гетероциклів.

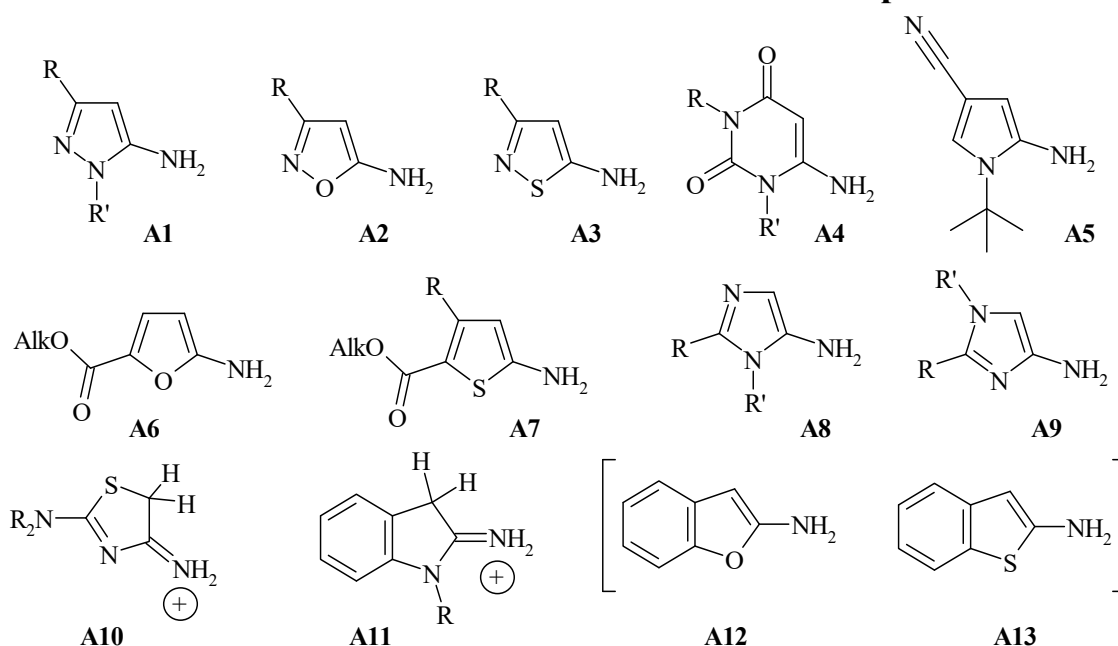
У роботах [2, 3] показано аспекти синтезу азот- або оксигено-вмісних гетероциклів електрофільної циклізації амідів ненасичених карбонових кислот. Варто відмітити, що синтезу нових типів функціоналізованих лактонів та лактамів присвячена достатня кількість публікацій. Для їх конструювання використовують амідні 3-бутенової (I), 4-пентенової (II) та 5-гексенової (III) кислот (схема 1).

Схема 1



Головними об'єктами досліджень [1] є π -збагачені аміногетероцикли. Наявність в сполуках енамінового фрагмента обумовлює їх унікальні хімічні властивості. Автором [2] при розгляді зазначених реакцій використано наступні π -збагачені аміногетероцикли (схема 2), які класифіковано на чотири групи:

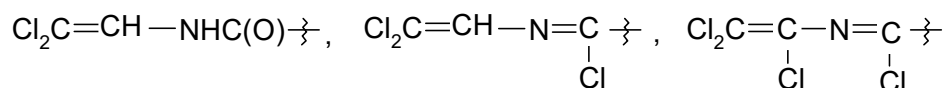
Схема 2. Вихідні π -збагачених аміногетероциклів



- стабільні (за н.у.) основи (**A1–A5**);
- стабільні *N*-протоновані солі або π -кратні комплекси (**A6–A9**);
- стабільні *S*-протоновані солі (**A10, A11**);
- ті, що генеруються *in situ* у реакційних сумішах (**A12, A13**).

У ролі модельного π -збагаченого аміногетероциклу переважно був використаний найбільш досліджений та легкодоступний 5-амінопіразол **A1** [2].

Детальний аналіз гетероциклізацій ряду електрофільних реагентів показав, що найбільш детально досліджені циклізації за участю *N*-ацилімінів хлоралю, а також α -функціонально заміщених енамідів. Синтез та можливості споріднених реагентів різних похідних азотистих гетероциклів з характерними фрагментами:

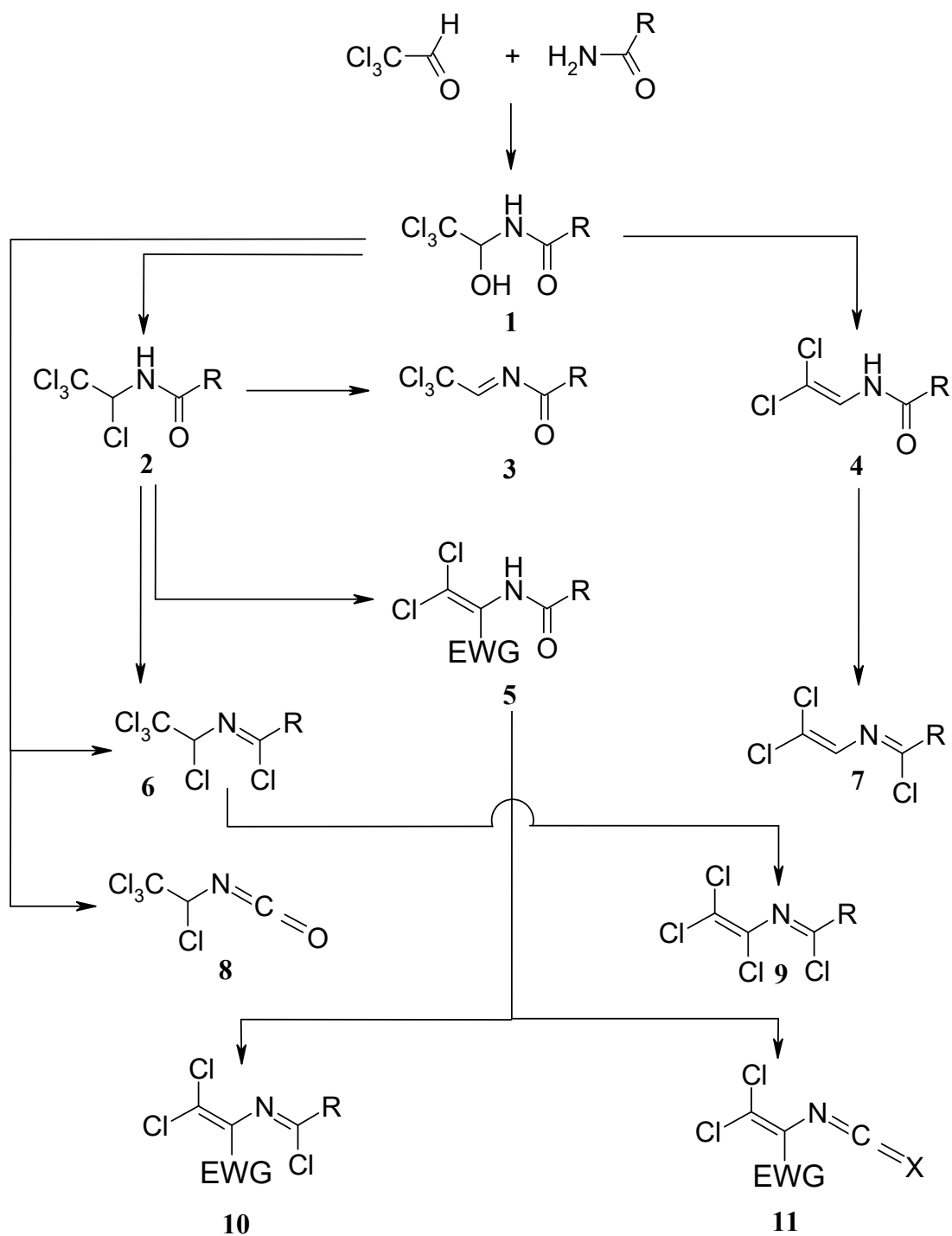


опрацьовані не в повній мірі.

Вагомий внесок з даної теми зроблено у монографії [4], де описано на основі хлоральамідів синтез похідних азотистих гетероциклів та сполук, що подібні за будовою. Авторами роботи проаналізовано досягнення, що стосуються гетероциклізації одно- або двостадійних перетворень хлоральамідів (**1**), за попередні роки. До них належать не тільки нескладні

амідоалкілюючі засоби (2) – (4), N-(1,2,2,2-тетрахлороетил)-імідоїлхлориди (6), 1,2,2,2-тетрахлороетилізоціанат (8), хлоровмісні 2-аза-1,3-дієни (7), (9) та циклізації складніших поліцентрових реагентів (5) (схема 3-1):

Схема 3-1



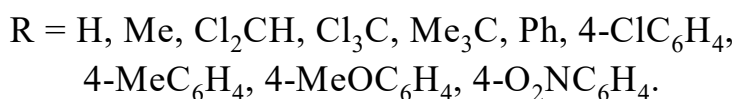
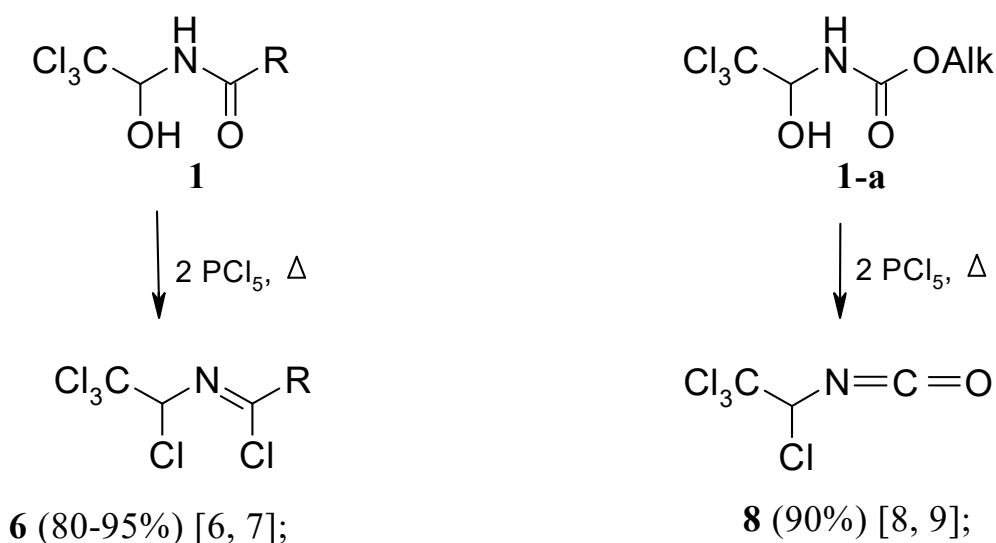
(EWG) = C(O)OAlk, CN, P(O)(OAlk)₂, P(O)Ar₂, P⁺Ph₃An⁻, SO₂Ar та ін.;
X = O, S, NAlk, NAr.

1.1.1. Синтез N-(1,2,2,2-тетрахлороетил)-імідоїлхлоридів за участю циклоконденсації

1.1.2.

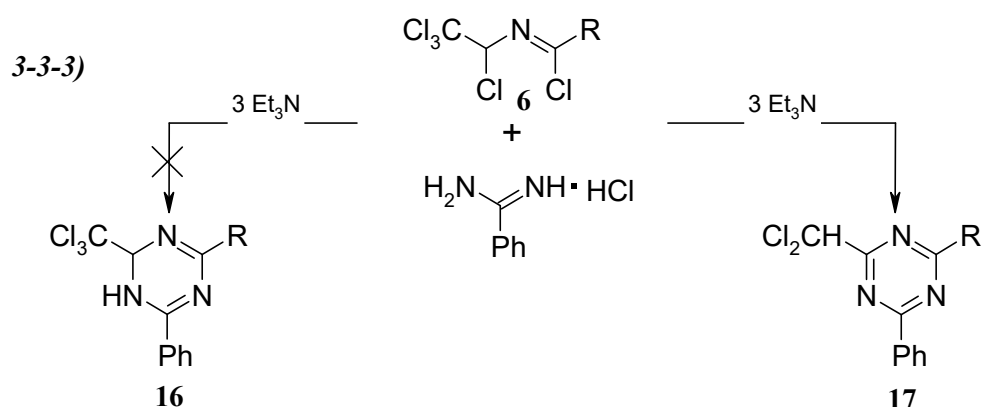
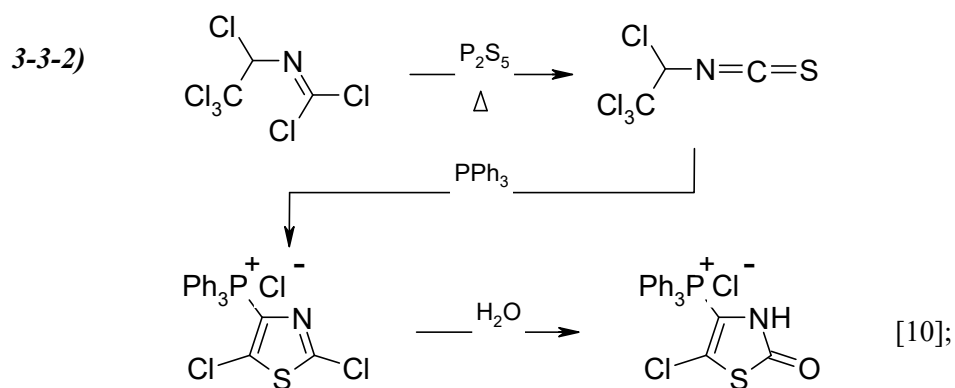
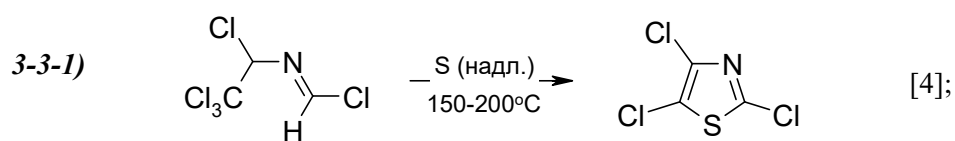
Хлоральамідів (**1**) і хлоральуретанів (**1-a**) обробляли надлишком пентахлориду фосфору. В результаті синтезу одержали 1,3-дицентровані електрофільні реагенти (**6**), (**8**), як показано на схемі 3-2.

Схема 3-2



Ключові з них представлені на схемі 3-3. Перетворення 3-3-3 має важливе значення через те, що кінцевим продуктом є *s*-триазин (**17**), а не дигідро-*s*-триазин (**16**), що спричинено дегідрохлоруванням реагентів (**6**).

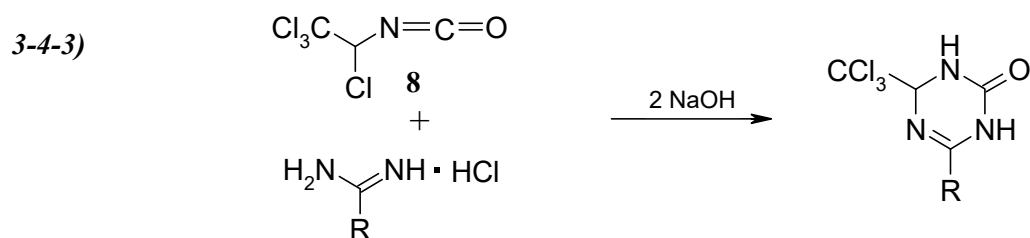
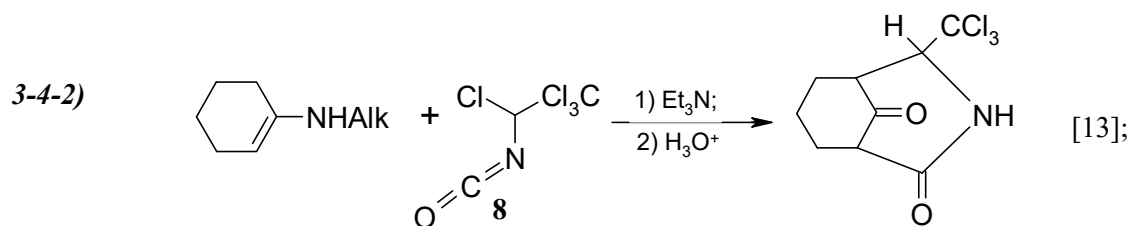
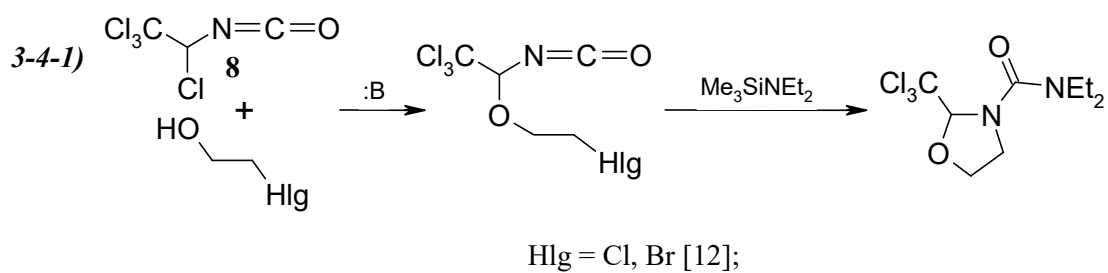
Схема 3-3



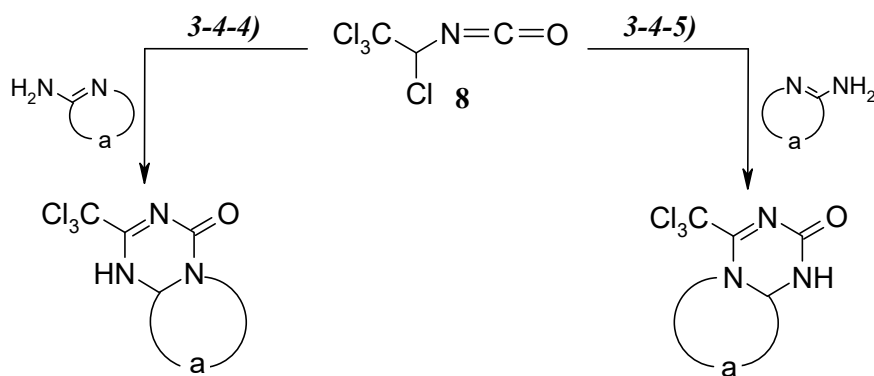
R = Ph, 4-ClC₆H₄ [11].

Циклізації за участю 1,2,2,2-тетрахлороетилізоціанату більш досліджені (схема 3-4), а регіоселективність циклоконденсацій реагента (8) з несиметричними двоцентровими нуклеофілами з амідиним фрагментом є мало досліджуваними [4, 5].

Схема 3-4



R = Me, Ph, 4-MeC₆H₄ [9];

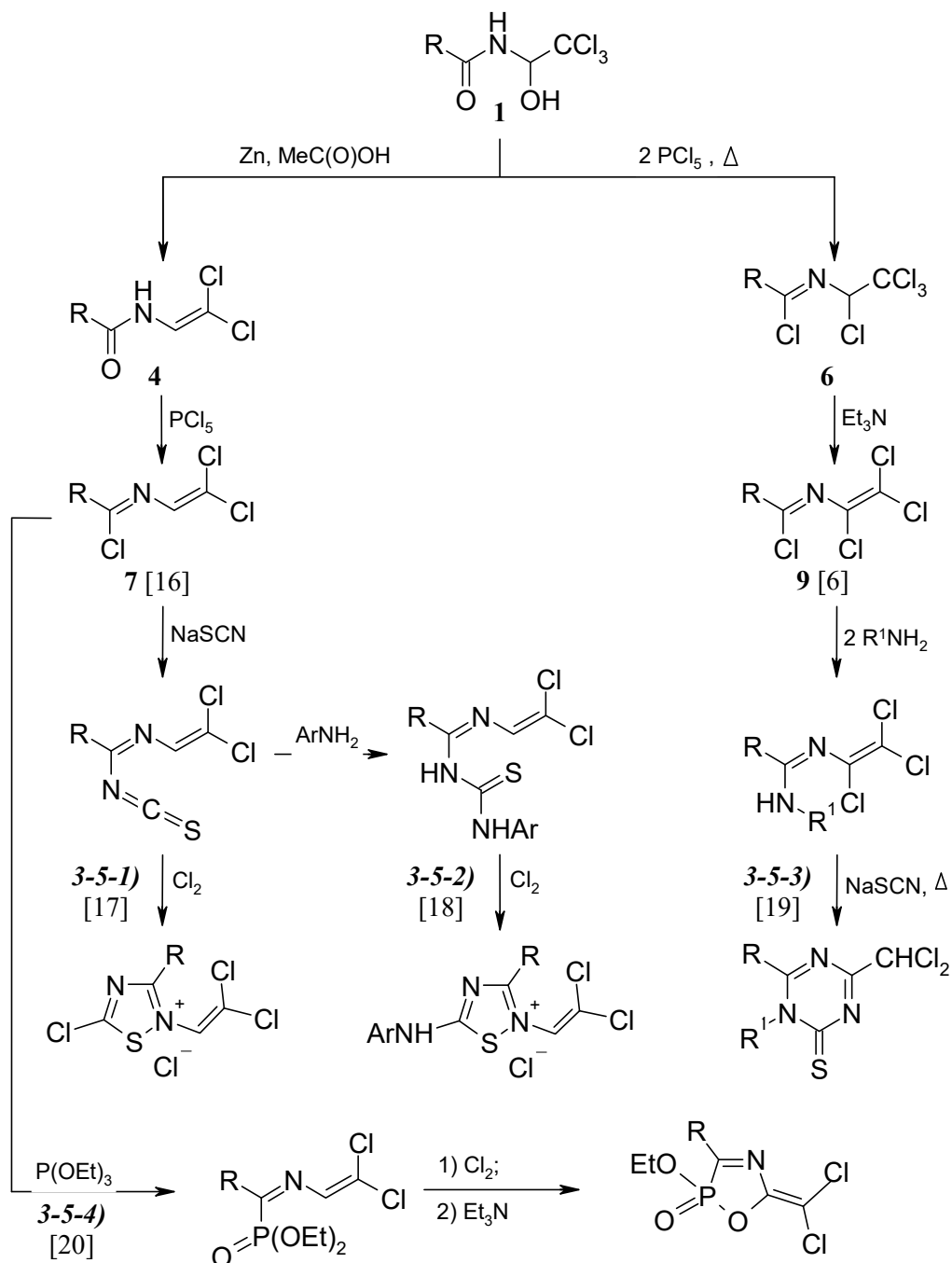


Субстрати: 2-амінопіридин, 2-амінотіазол, 2-амінобензоксазол, 2-амінобензотіазол та ін. [4, 9, 14, 15].

1.1.3. Циклоконденсації за участю хлоровмісних 2-аза-1,3-дієнів

Генетичний зв'язок між хлоральамамідами (1) і хлоровмісними 2-аза-1,3-дієнами (7), (9) можна розглянути на схемі 3-5.

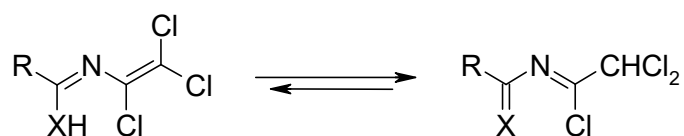
Схема 3-5



$\text{R} = \text{Me, Ph, 4-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$; $\text{R}^1 = \text{Me, PhCH}_2, \text{Me}_3\text{C, CH}_2=\text{CHCH}_2$;

$\text{Ar} = \text{Ph, 4-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$.

Автори [16] акцентують увагу на взаємодії енамідів (4) з PCl_5 у перетворенні (1)→(4) і (1)→(6), що приводить до трихлорозаміщених 2-аза-1,3-дієнів (7). Тетрахлоро-заміщені 2-аза-1,3-дієни (9) синтезують взаємодією хлоральзамідів з надлишком PCl_5 [6] (схема 3-5). Гетероциклізації 3-5-1 і 3-5-2 не є своєрідними, бо містять дихлоровінільні групи. Але перетворення 3-5-3 значно специфічніше, бо зумовлене, тим, що в структурі (9) є один атом Хлору в положенні 1 кон'югованої системи [21] і тому при дії різноманітних нуклеофілів утворюються продукти заміщенні біля центра C^1 2-аза-1,3-дієнової системи. Прототропія типу:

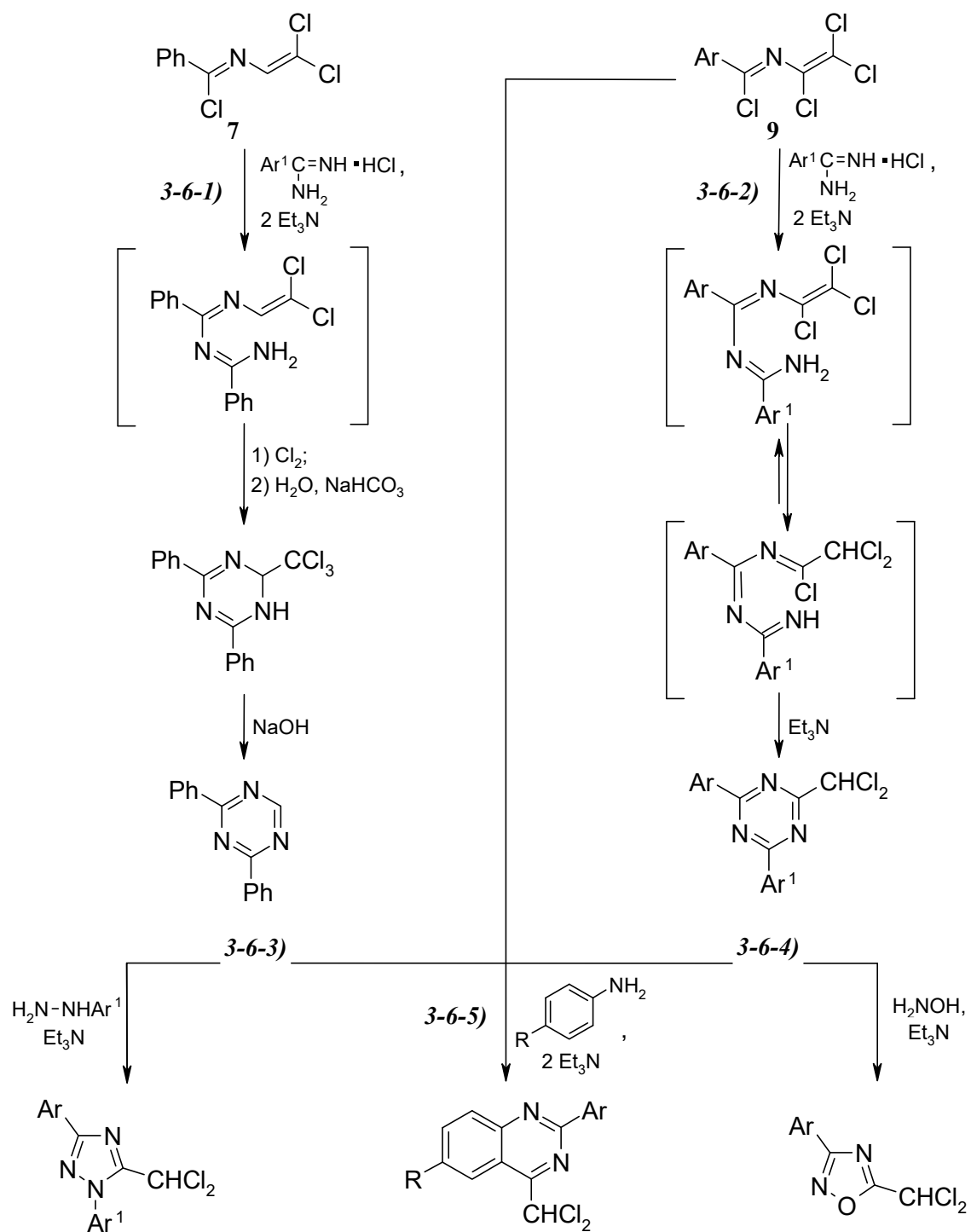


впливає на активацію електрофільного центра C^3 .

Така прототропія відіграє вагому роль у процесі циклоконденсації реагентів (9) з бензамідином [22], фенілгідрaziном [23], гідроксиламіном [23] та ароматичними амінами [23]. На схемі 3-6 прирівнюється взаємодія хлоровмісних 2-аза-1,3-дієнів (7) і (9) з бензамідином.

Отже, попри те, що хлоровмісні 2-аза-1,3-дієни вивчають більше 30 років їх мало використовують для створення препаратів на основі циклоконденсацій, бо реагенти (9) цілком наведено створюють кооперацію з бензамідином. Ввівши в реакцію циклоконденсації речовину (9) одержують сполуки загальної формули HetCHCl_2 , яка привернутає увагу до реакційної здатності дихлорметильної групи.

Схема 3-6



R = H, F, Me, MeO; [11, 22-25].

Для ширшого застосування хлоровмісних 2-аза-1,3-дієнів (**9**) в циклізаціях необхідно проводити модифікацію дихлорометильної групи.

1.2. Методи синтезу 2-метиламіноімідазолів

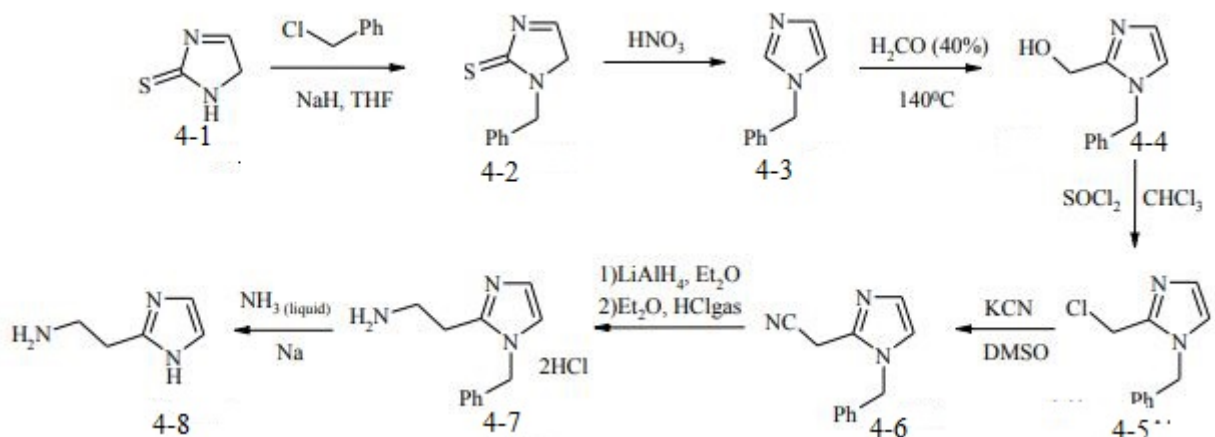
Основними методами синтезу 2-метиламіноімідазолів з конформаційно рухливим замісником є наступні:

- синтез ядра імідазолу;
- конденсація похідних гуанідину з α -аміно- або α -галогенокетонами;
- синтез на основі амінокислот чи їх похідних;
- синтез на основі рециклізаційних перетворень.

1.2.1. Синтези на основі похідних імідазолу

Р. Дж. Джонсом [26] запропоновано одержання 2-(β -аміноетил)-1H-імідазолу, виходячи із 2-меркаптоімідазолу (4-1) з виділенням усіх проміжних продуктів (схема 4):

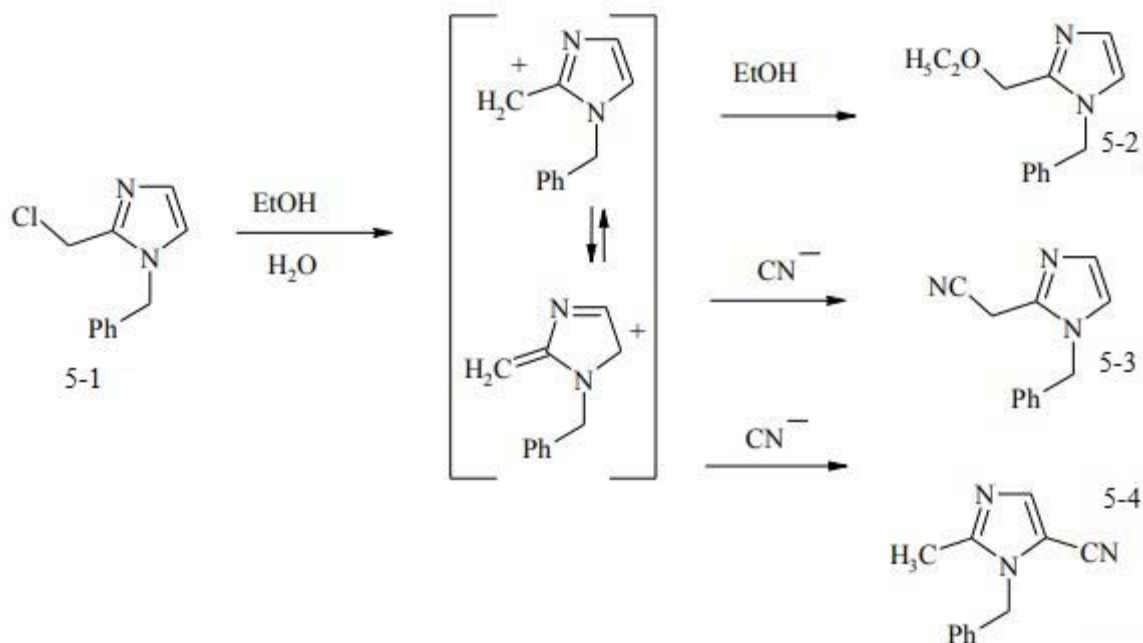
Схема 4



Наведена схема є багатостадійною та довготривалою і передбачає використання токсичних реагентів та залишається основною в синтезі 2-(аміноетил)імідазолу [27–29]. Проте в інших експериментах похідні 2-(β -аміноетил)імідазолу не виявили гістамінової дії, а гетероциклічні етилами́ни з фрагментами 1,2,4-триазолу, тіазолу, піразолу виявили гістамінову дію. Дане відхилення змогли пояснити автори [30], які припустили, що структура Р.Дж. Джонса є некоректною. При використанні методики [26] синтетики за допомогою ЯМР-спектроскопії зафіксували утворення суміші трьох сполук: 1-

бензил-2-етоксиметилімідазолу (**5-2**) (~6%), 1-бензил-2-ціанометилімідазолу (**5-3**) (~41%) та 1-бензил-2-метил-5-ціаноімідазолу (**5-4**) (~56%) (схема 5):

Схема 5

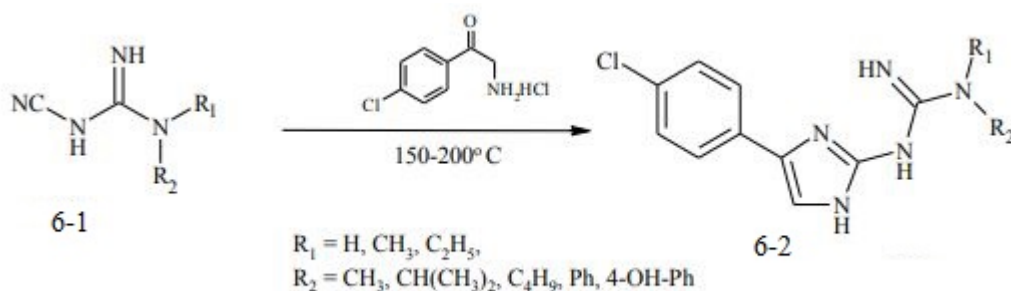


Отже, за першою методикою кінцевим продуктом реакції є не 2-(ціанометил)похідне (**5-3**), а 2-метил-5-ціаноімідазол (**5-4**). Гістаміноподібна дія в експерименті не виникає за рахунок утворення 5-амінометил-2-метилімідазолу [30, 31]. Для збільшення виходу цільового 1-бензил-2-ціанометилімідазолу (**5-3**) до 85%, автори [30] використовували розчинник ДМСО.

1.2.2. Синтез 2-метиламіноімідазолів конденсацією похідних гуанідину з α -аміно- або α -галогенокетонами

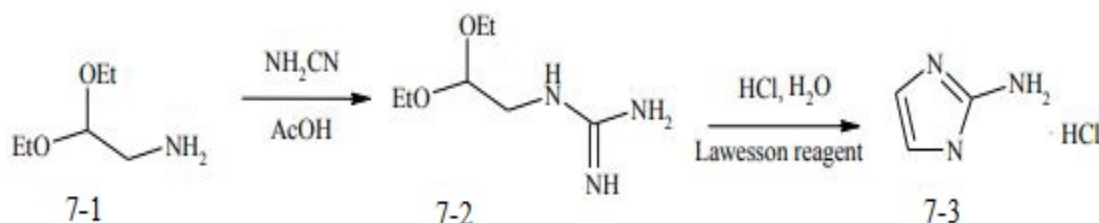
Найпоширенішим методом синтезу похідних 2-метил-аміноімідазолу можна вважати похідні гуанідину з α -аміно- або α -галогенокетонами. Т. Норріс [32] використав цю реакцію (схема 6) для синтезу похідних 2-метил(етил)аміноімідазолів (**6-1**):

Схема 6



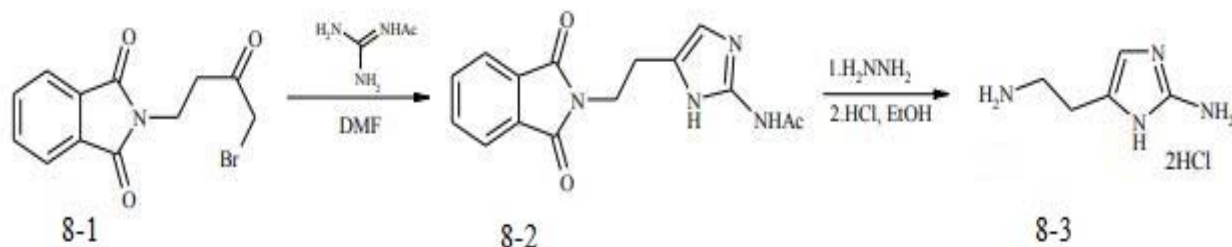
2-Аміноімідазол (7-3) з більшим виходом отримують реакцією (схема 7) ціанаміду і ацеталю 2-аміноацетальдегіду (7-1) за наявності каталізатора Лауссона [33].

Схема 7

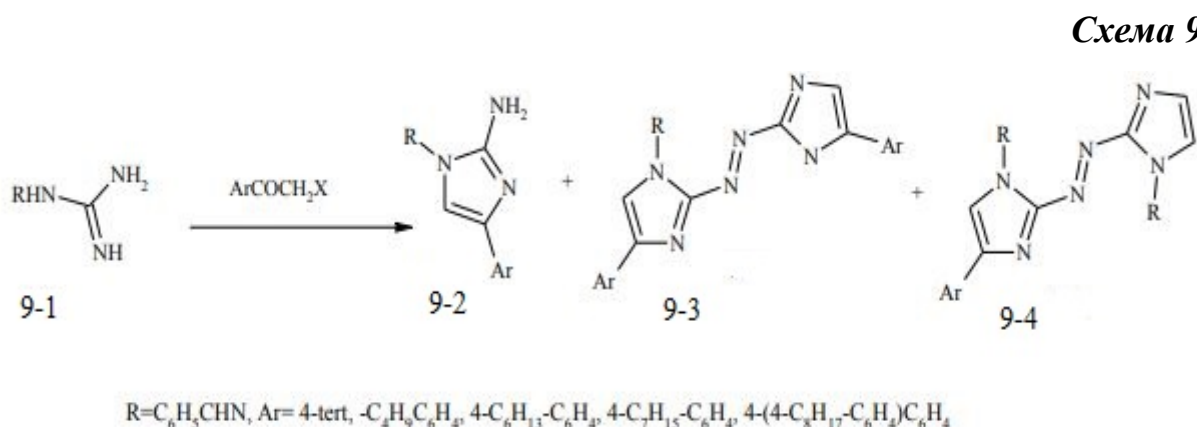


Т. Нішимура та К. Кітаджима синтезували похідні аміногуанідинів з бромоацетофеноном [34], α -бромокетонами [35]; 2-аміно-4,5-діарил-4-гідрокси-4Н-імідазолів [36] конденсацією гуадинінів з α -дикетонами. Т.Л. Літл вніс свій внесок, запропонувавши двостадійний синтез (схема 8) 2-аміногістамін дигідрохлориду (8-3) [37]:

Схема 8

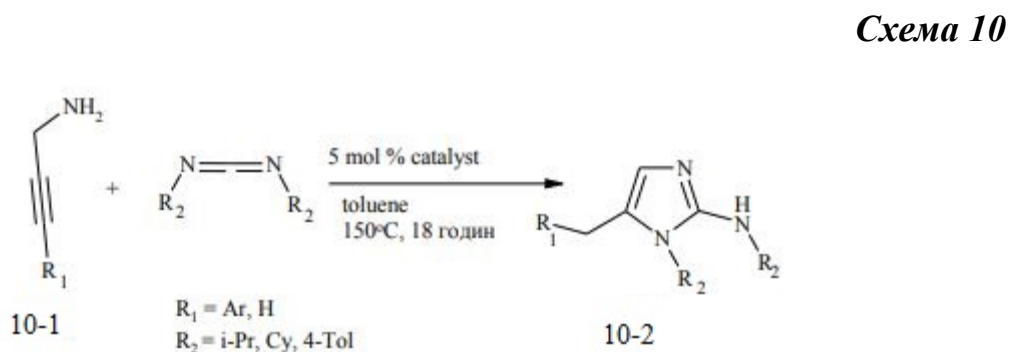


Авторами [38] синтезовано (схема 9) ізомерні 2,2-азоімідазоли (9-3) та (9-4):



На даний час метод синтезу похідних 2-аміноімідазолу на основі заміщених гуанідинів – є актуальним [39], але наявність у структурі трьох нуклеофільних атомів Нітрогену може призвести до утворення суміші регіоізомерів. Для вирішення зазначеної проблеми авторами [40] запропоновано в якості розчинника діоксан з надлишком гуанідину.

Введення карбоамінної групи (схема 10) в N-пропаргілгуанідинів (10-1) арилтрифлатом на паладієвому каталізаторі. За даною реакцією були отримані синтетичні аналоги алкалоїдів – похідних 1-метил-2-аміно-4-бензилімідазолу (10-2) [41–43]:

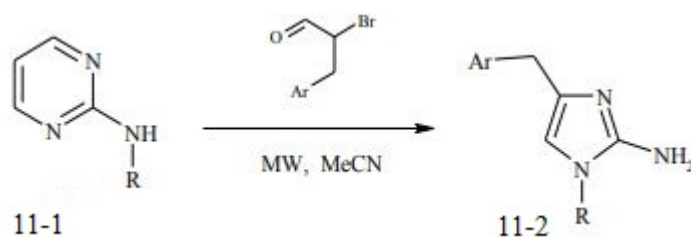


1.2.3. Синтез аміноімідазолів шляхом дециклізації імідазоловмісних гетероциклів

Розкриттям піримідинового фрагменту імідазо[1,2- α]піримідинів експериментально було одержано ряд 2-аміно-4-бензилімідазолів [44].

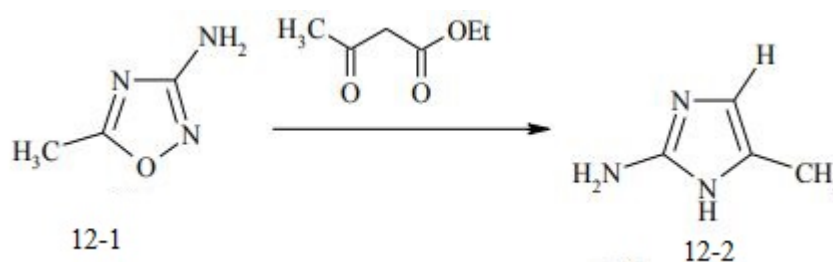
Циклізацію гетероциклів (схема 11) здійснено з використанням надвисокочастотного випромінювання:

Схема 11



Подібне одержання похідних 2-метил(етил)аміноімідазолу представлено в роботах [45–48]. Рециклізація 3-аміно-1,2,4-оксодіазолів (схема 12) при їх обробці β-дикетонами в 2-метил(етил)аміноімідазолах розглянута авторами [49]:

Схема 12

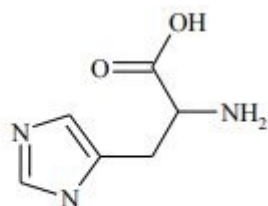


Отже, серед зазначених вище схем органічних синтезів, можна зробити висновок, що заміщені імідазоли одержують багатьма шляхами. Потрібно підбирати той метод синтезу, який буде найбільш доцільнішим в умовах лабораторії.

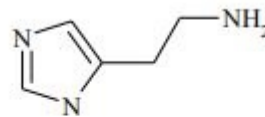
1.3. Природні сполуки з фрагментом аміноімідазолу

Практичне значення серед похідних імідазолу мають гістидин (13-1) та гістамін (13-2). У формі гідрогенхлориду їх використовують для лікування захворювань центральної нервової системи, дихальних шляхів, алергічних реакцій, корости [50].

Схема 13



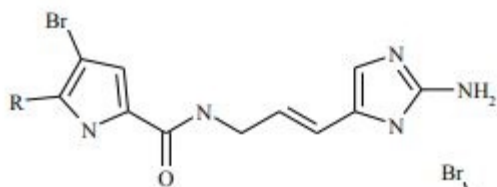
13-1



13-2

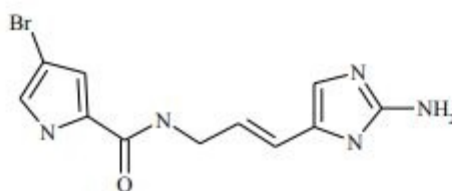
Останнім часом спостерігається підвищений інтерес у науковців до структурних аналогів гістаміну, а саме до замісників у положенні 2-імідазольного циклу. Багато публікацій присвячено синтезу та видозміні природних структур для одержання нових медичних препаратів, наприклад [51–56]. Алкалоїди, що виділені з морських водоростей, є простими за будовою, де основним фрагментом молекул є 2-аміноімідазол, наприклад ороїдин (**14-1**) [57], клатродин (**14-2**) [58], хіменідин (**14-3**) [59], паразоантоксантин (**14-4**) [60] тощо.

Схема 14

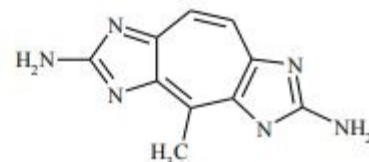


14-1, 14-2

R = Br (1.68), H (1.69)

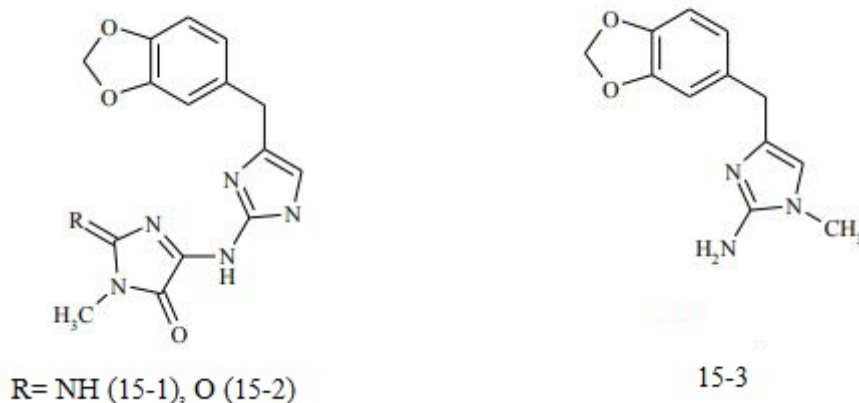


14-3



14-4

Автори [61] висунули гіпотезу, що різноманіття структур виникає в результаті метаболізму ороїдину і здатності його до внутрішньомолекулярної циклізації. У роботах [61–64] розглянута їх антибактеріальна дія. М. Руе [58] вказав на протимікробні характеристики клатридиму (**15-1**), клатридину (**15-2**) та преклатридину (**15-3**). Антибактеріальну дію алкалоїдів в свої працях описали наступні вчені [65, 66].



Біологічна активність гуанідинових алкалоїдів має широкий спектр активностей [67–77], що дозволяє використовувати зазначені структури в якості сполук-лідерів для пошуку нових фармацевтичних засобів.

Так, біологічні дослідження триазепінів дозволили виявити серед цього класу сполук терапевтичні, протипухлинні, антивірусні препарати та засоби проти різноманітних психічних захворювань [78]. Варто зазначити, що відомі на даний час піролімідазольні алкалоїди проявили нетипові для них види біологічної активності, а саме: протимікробну, цитотоксичну, фермент-інгібуючу тощо [79–81]. Серед імідазолідиндіонів обрано 1-{[(5-феніл-1,3-оксазол-2-іл)метилен]аміно}імідазолідин-2,4-діон, бо він виступає як міорелаксант [82]. Похідні 2/4-аміноімідазолу досліджені як інгібітори ВАСЕ1 [83,84]. Подібні дослідження описані в роботі [85], авторами досліджено вплив конденсованих похідних 2-аміноімідазолу на β -секретазу. Зазначені структури можуть бути перспективними лікарськими засобами для проти хвороби Альцгеймера. Заміщені похідні 2-аміноімідазолу проявили властивість до пригнічення ВАСЕ1, що описано в роботах [86–88]. Вони також здатні інгібувати ВІЧ [89, 90]. Головною перевагою є висока ліофільність в похідних 2-аміноімідазолу, що збільшує біологічну активність структури [91].

В 2010 році американські вчені [92] провели дослідження та з'ясували, що похідні 2-аміноімідазолу можуть інгібувати аргінін та TGF- β -рецептори

[93]. Похідні 2-метиламіноімідазолу проявили здатність до лікування сонної хвороби, яка викликана *Trypanosoma brucei rhodesiense* [94].

Отже, можна припустити, що сполуки, які містять імідазотриазепінову систему можуть проявляти біологічну активність, а тому пошук нових підходів для їх одержання є актуальною задачею. Речовини, які можна отримати на основі 1,3,5-триазепінової системи представляють значний інтерес для медичної хімії, а розробка нових підходів для їх одержання – важливий внесок у розвиток органічної хімії.

РОЗДІЛ II. МЕТОДИ ТА МАТЕРІАЛИ

2.1. Загальні методи досліджень

Для вирішення поставлених у роботі завдань нами було розглянуто різні шляхи синтезу N-(1,2,2-трихлоровініл)арилімідоїлхлоридів і 2-метил(етил)аміноімідазолів. Для підтвердження чистоти наших синтезованих речовин були задіяні ЯМР (^1H , ^{13}C), Мас, ІЧ-спектрів, проведений рентгеноструктурний аналіз; зробили елементний аналіз та визначили температуру топлення на установці Fisher-Johns. Рентгеноструктурне дослідження проведено на автоматичному дифрактометрі Enraf-Nonius CAD-4. Окремим фрагментом роботи є розробка нових методів синтезу та вивчення властивостей отриманих сполук. Усі необхідні реактиви були на складі Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України.

Для опрацювання всіх спектрів ознайомилися та навчилися працювати в програмі ADVASP analyzer – аналіз ІЧ, ЯМР і мас-спектрів, MestReNova - це програмний пакет для обробки, візуалізації, симуляції, передбачення, представлення та аналізу даних ядерного магнітного резонансу і ВЕРХ/ГХ/МС. Ознайомилися та опрацювали такі програми як: ACD/PhysChem Suite, ISIS Draw 2.4, ChemDraw Professional тощо.

В наступних пунктах ми розглянемо все детальніше.

2.2. Спектри ^1H та ^{13}C ЯМР

Спектри ^1H та ^{13}C ЯМР виміряні на приладі Varian Unityplus 400 (робоча частота відповідно 400 та 100 МГц, внутрішній стандарт — ТМС)

Явище ядерного магнітного резонансу (ЯМР) відкритий в 1945 р Ф. Блох і Е. Парселлом [95]. Простота приготування зразків, швидкість дослідження і висока інформативність спектрів ЯМР зробили цей вид спектроскопії одним з найбільш важливих експрес-методів аналізу органічних сполук [96].

Основні принципи ЯМР полягають в тому, що структурний і хімічний склад різних речовин може визначатися їх ядрами, які мають своє характерне

магнітне поле. Базовий ЯМР-спектрометр аналізує з використанням магнітного поля і спеціального детектора для оцінки змін.

Сила зовнішнього магнітного поля змушує електрично заряджене ядро переходити з нижчого енергетичного рівня (E_1) на більш високий енергетичний рівень (E_2), і різниця між E_2 і E_1 позначається як ΔE , яка залежить від потужності магнітного поля і розміру моменту ядерного поля.

Ритм електромагнітного випромінювання досягає сигналу ЯМР з частотою (ν), яка змушує ядра переходити на більш високий енергетичний рівень (E_1/E_2). Коли електромагнітне випромінювання припиняється, воно змушує ядра розслаблятися і досягати теплової рівноваги. Це вивільнення енергії з ядер записується у вигляді спектрів на комп'ютері, і ці спектри є винятковими для кожного ядра і еквівалентними рівнями енергії між двома станами.

Протонний Ядерний Магнітний Резонанс

Протон є вихідним і найбільш використовувани атомом в ЯМР-спектроскопії. Він також називається воднево-ЯМР (^1H -ЯМР), який надає інформацію про різні різновиди водню, присутнього в молекулі, а також дає інформацію про його суміжне оточення [95]. ^1H -ЯМР-спектр основних матеріалів показує, що використовується невеликий діапазон CS для звичайного з'єднання. CS коливається від +14 до -14 ppm, і спостерігалася велика різниця в ступені константи зв'язку [96].

Хімічний зсув протонів молекули залежить від їх хімічного оточення - на його величину впливають такі чинники:

1. Локальний внесок електронної хмари навколо протона σ .
2. Ефекти сусідніх атомів і груп. Ці групи можуть змінювати електронну щільність у протона (прояв індуктивного і мезомерного ефектів заступників) [97, 96].

Дуже важливим практичним моментом використання ^1H ЯМР – спектроскопії є те, що інтенсивність кожного сигналу (площа відповідного піку) пропорційна числу протонів кожного типу (їх називають

еквівалентними), що у багатьох випадках дозволяє використовувати спектроскопію ^1H ЯМР поряд з іншими методами для встановлення формул молекулярних сполук [97].

У загальному випадку для різних спінових систем в спектроскопії ^1H ЯМР діє наступне просте правило (правило $n + 1$): мультиплетність сигналу дорівнює числу еквівалентних протонів, що взаємодіють з протонами цього типу плюс одиниця. якщо це правило виконується, то кажуть про взаємодію першого порядку [97].

Ядерна магнітно-резонансна спектроскопія ^{13}C

Цей метод є важливим інструментом для розпізнавання атомів Карбону в будь-якому органічному матеріалі. Він також дає детальну інформацію про хімічну структуру досліджуваної органічної сполуки. ^{13}C являє собою ізотоп вуглецю, який має квантове число спінів $\frac{1}{2}$ і присутній тільки в 1,1% в природних умовах, і цей ізотоп можна виявити за допомогою ^{13}C -ЯМР. ^{13}C -ЯМР менш чутливий до вуглецю, оскільки основним ізотопом вуглецю є ^{12}C , який не володіє магнітною активністю; отже, це не може бути виявлено за допомогою цієї техніки. Інтенсивність сигналів Карбону в ЯМР зазвичай не можна порівнювати з числом відповідних 13 атомів вуглецю. Вони сильно залежать від чисел суміжних спінів [96].

Магніти, що використовуються в С-ЯМР, мають звичайний діаметр 10 мм, і його звичайний діапазон CS набагато більший в порівнянні з протонним ЯМР. ^{13}C -ЯМР можна використовувати для визначення складу різних молекул, а також для перевірки чистоти речовини [97].

2.3. Мас-спектрометрія

Дані хромато-мас-спектрометрії отримано на високоефективному рідинному хроматографі Agilent 1100 Series, обладнаному діодною матрицею з мас-селективним детектором Agilent LC\MSD SL, метод іонізації — хімічна іонізація при атмосферному тиску (APCI).

Мас-спектрометрія – метод дослідження речовини шляхом визначення відносини маси до заряду (якості) і кількості заряджених частинок, що утворюються при тому чи іншому процесі впливу на речовину. Історія мас-спектрометрії ведеться з основоположних дослідів Джона Томсона на початку ХХ ст. Закінчення "-метро" термін отримав після повсюдного переходу від детектування заряджених частинок за допомогою фотопластинок до електричним вимірюванням іонних струмів [100].

Істотна відмінність мас-спектрометрії від інших аналітичних фізико-хімічних методів полягає в тому, що оптичні, рентгенівські і деякі інші методи детектують випромінювання або поглинання енергії молекулами чи атомами, а мас-спектрометрія безпосередньо детектує самі частинки речовини [101].

2.4. Інфрачервона спектрометрія

ІЧ спектри зареєстровані за допомогою спектрометра Vertex 70 в таблетках KBr.

Основні питання, які можуть бути вирішені при дослідженні органічних речовин за допомогою ІЧ-спектрометрії такі:

- дослідження будови сполук (наявність різних функціональних груп і більш складних фрагментів молекул);
- встановлення ідентичності сполук;
- контроль за ходом реакції;
- вивчення внутрішньомолекулярних чи міжмолекулярних взаємодій [102].

Потік випромінювання, що проходить через пари формальдегіду, буде проходити без змін доти, поки його енергія не буде точно відповідати по величині енергії, яка здатна виз- вати зміну валентних кутів між атомами гідрогену в молекулі. Такого типу коливання атомів носять назву деформаційних коливань і бувають двох видів: симетричні і антисиметричні. Це збудження відбувається в області енергії, що відповідає хвильовому числу 1500 см^{-1} . У цих умовах відбувається резонанс, внаслідок якого енергія

випромінювання витрачається на збудження коливань і інтенсивність потоку енергії при проходженні крізь пари формальдегіду різко падає [103].

При подальшому зменшенні довжини хвилі(збільшенні енергії), настає момент, коли вона точно відповідає енергії, що визиває зміну подвійного зв'язку C=O (1754 см^{-1}). Такого типу коливання називаються валентними. В області високої енергії(близько 2000 см^{-1}) починає змінюватись довжина зв'язку C—H— виникають валентні симетричні і валентні антисиметричні коливання [104].

Частоти, які проявляються в спектрах при наявності в сполуках певних хімічних груп, незалежно від того, до яких молекул ці групи належать, одержали назву характеристичних [102, 104].

2.5. Рентгеноструктурний аналіз

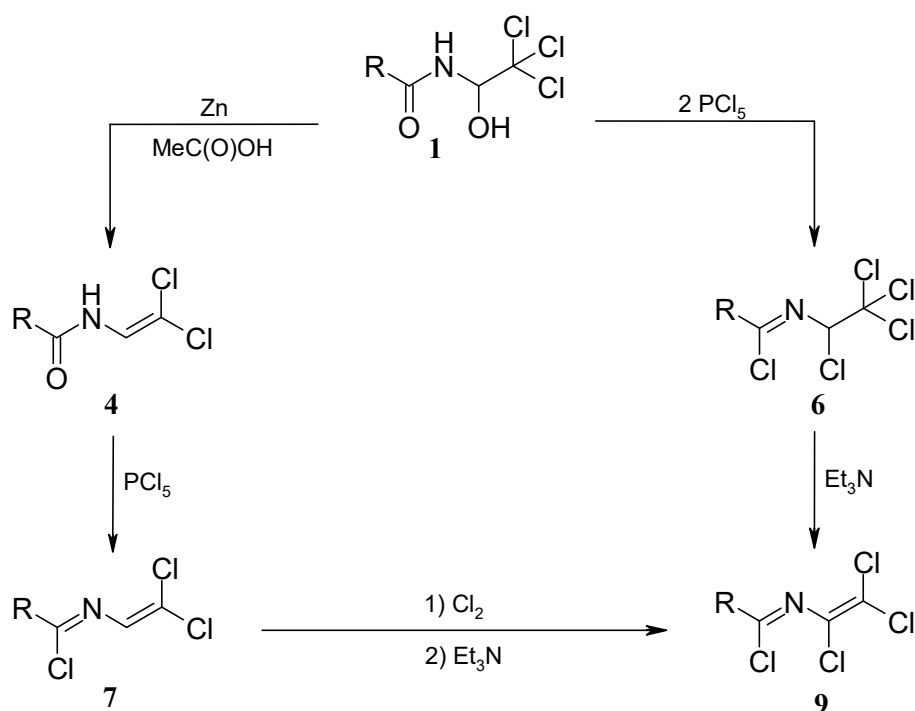
Рентгеноструктурне дослідження проведено на автоматичному дифрактометрі Enraf-Nonius CAD-4.

Рентгеноструктурний аналіз – сукупність методів дослідження структури речовини, заснованих на взаємодії рентгенівського випромінювання з електронами та ядрами атомів, внаслідок чого виникає дифракція рентгенівських променів за рахунок їх розсіювання атомною структурою речовини [105].

РОЗДІЛ III. СИНТЕЗ ТА ВЛАСТИВОСТІ N-(1,2,2-ТРИХЛОРОВІНІЛ) АРИЛІМІДОЇЛХЛОРИДІВ

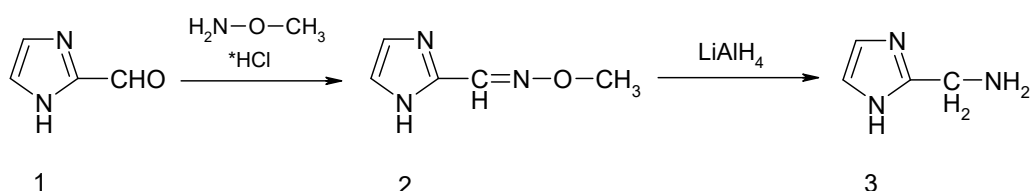
3.1. Циклоконденсації хлоровмісних 2-аза-1,3-дієнів

Серед відомих похідних хлоральамідів, крім енамідів типу (4), особливу увагу потрібно приділити поліхлорзаміщеним 2-аза-1,3-дієнам (7) та (9), котрі можна одержати за допомогою таких перетворень:



3.2. Одержання (1H-імідазол-2-іл)метиламін

Схема 16

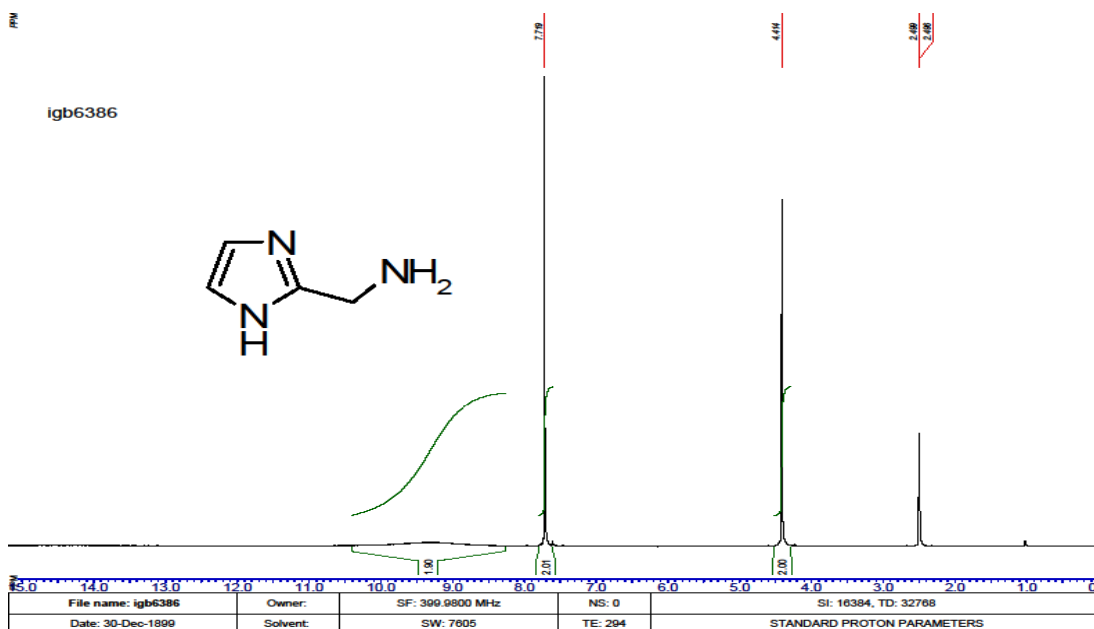


Експериментальна частина. В 200мл метанолу розчиняють 20г 1H-імідазол-2-карбоксьдегід **1** та додають 18,2г *o*-метилгідроксиламін. Перемішують 12 год і упарюють у вакуумі досуха.

У наступну стадію використовують без очистки.

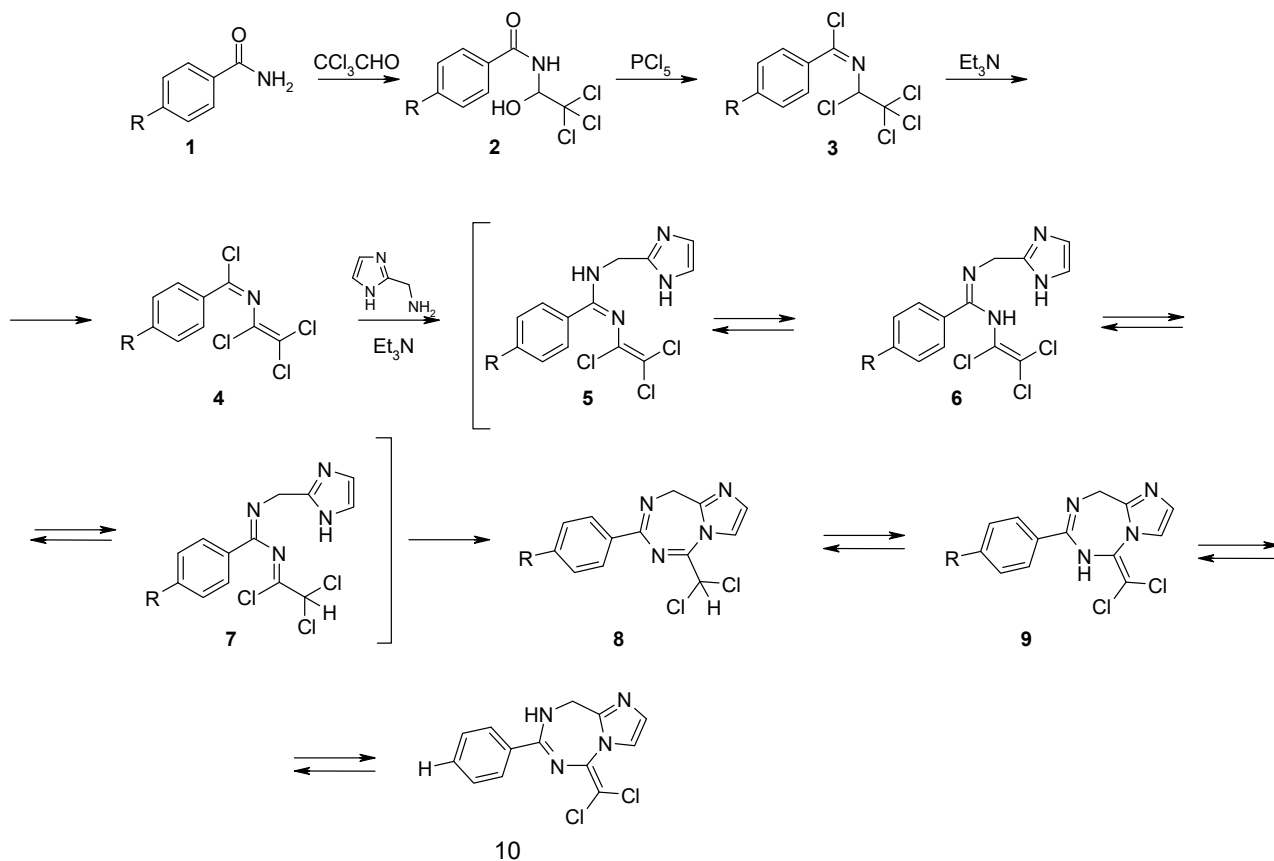
Методика. В безводний ТГФ додають порціями 7,6г алюмогідрид літію. 1Н-імідазол-2-карбоксальдегід о-метил оксим **2** розчиняють в 500мл ТГФ. Одержаний розчин прикапують до суспензії алюмогідрид літію в ТГФ при інтенсивному перемішуванні з такою швидкістю щоб температура не підіймалася вище 50 °С.

Після закінчення прикапування перемішують 12год і прикапують обережно 14,4мл води в 50мл ТГФ. Перемішують, ще 2год і фільтрують. В осад випадає гідроксид літію. Осад фільтрують, фільтрат упарюють у вакуумі. До залишку додають соляну кислоту розведену 1:1. Упарюють у вакуумі. Продукт фільтрують з ацетонітрилом. Отриману речовину **3** перевірили на чистоту за допомогою ЯМР ^1H при 20 °С:



3.3. Одержання похідних 5Н-імідазо[1,2-е][1,3,5]триазепінів

За допомогою простих підходів, представлених на схемі **17**, спочатку аміді ароматичних кислот **1** при взаємодії з хлоралем були перетворені в хлоральаміді **2**, які надалі при дії пентахлориду фосфору дають імідоїлхлориди **3**. Для отримання тетрахлор-2-аза-1,3-бутадієнів **4** продукти **3** обробляли триетиламіном. Взаємодія сполук **4** з 2-(амінометил)імідазолом спочатку відбувається по первинній аміногрупі з утворенням проміжного продукту **5**, для якого можливі прототропні форми **6**, **7**.



Спрямованість процесу $4 \rightarrow 5 \rightarrow 6 \rightarrow 7 \rightarrow 8$, який генерує імідазотриазепінову систему, обумовлена високою нуклеофільністю аміногрупи в боковому ланцюзі порівняно з центрами N¹ та N³ імідазольного кільця. Крім того, важливу роль відіграє різна рухливість атомів хлору біля центрів C¹ та C³ реагентів **4** [106–109], а також прототропія проміжних продуктів конденсації **5-7**. В результаті поєднання усіх цих факторів утворюються сполуки **8** або їх прототропні ізомери **9** та **10**, що містять 7-членний триазепіновий цикл.

Із трьох прототропних форм **8**, **9** і **10** більш вигідною виявилась **9**, що встановлено за допомогою спектрів ¹H ЯМР, в яких відсутній характерний сигнал CHCl₂ групи, але присутній характерний уширений сигнал NH в розчині дейтерованого диметилсульфоксиду [109, 110] (Рис.1.).

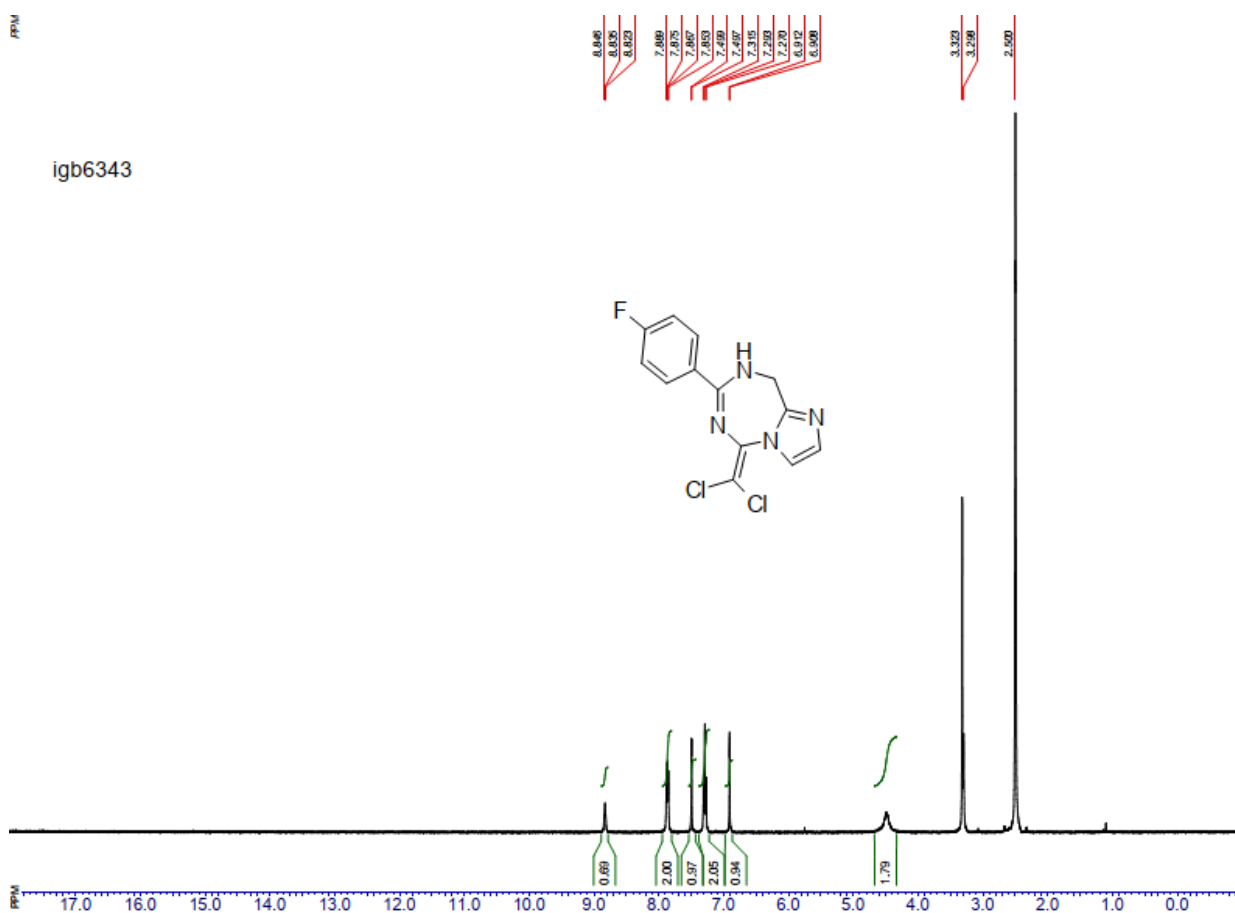


Рис. 1. ЯМР ^1H сполуки 10d при 20 $^{\circ}\text{C}$

Зняття ПМР спектрів при збільшеній концентрації речовини показало наявність всіх трьох прототропних форм **8**, **9** та **10** при яких в з'єднаннях з однією або декількома подвійними зв'язками відбувається перенесення протона Н від однієї частини молекули до іншої, що супроводжується міграцією подвійного зв'язку (Рис. 2.).

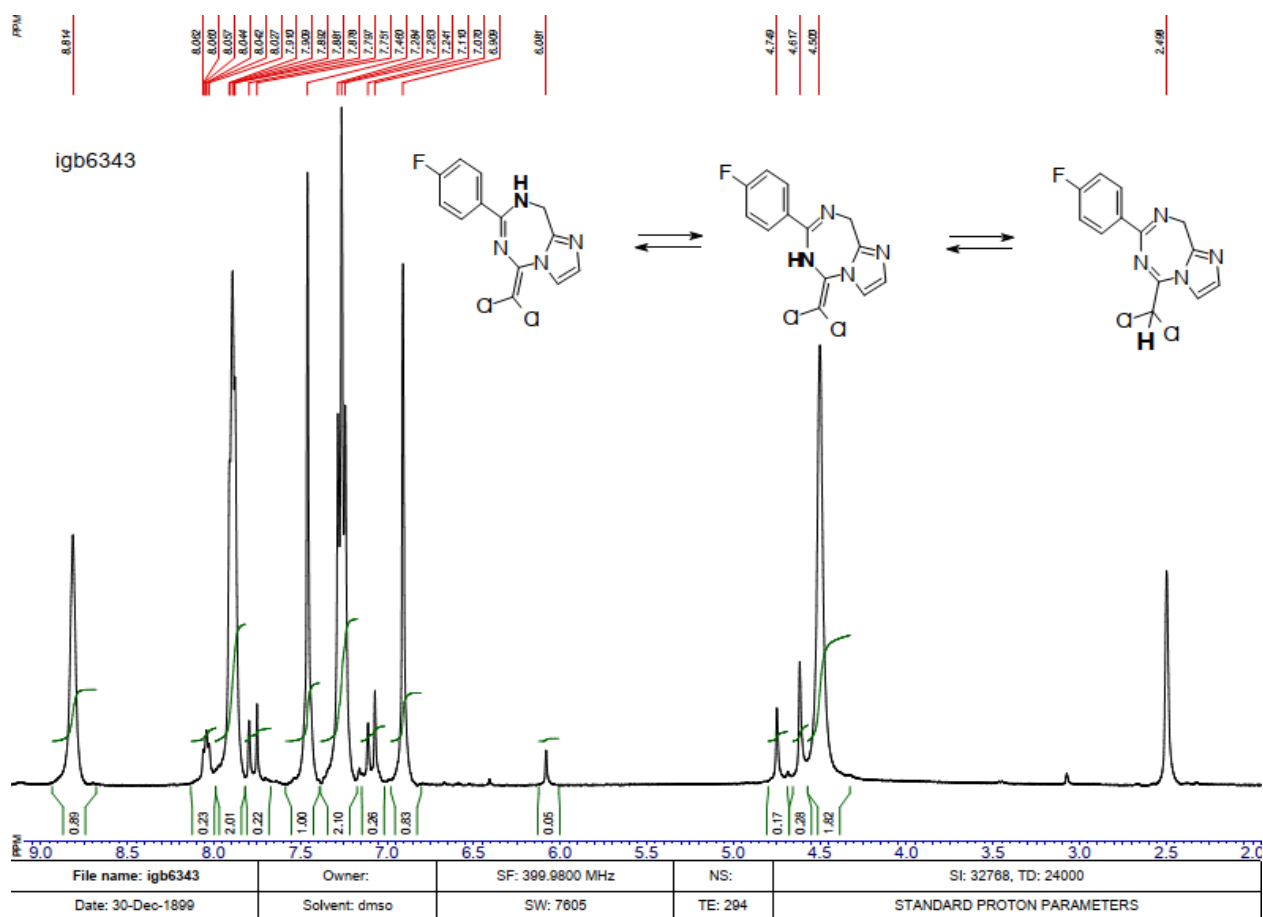


Рис. 2. ЯМР ^1H сполуки 10d при 20 °C

Рентгеноструктурне дослідження сполуки **10a** дає можливість стверджувати, що у кристалічному стані існує єдина прототропна форма **10** як найбільш енергетично вигідна (Рис. 3.).

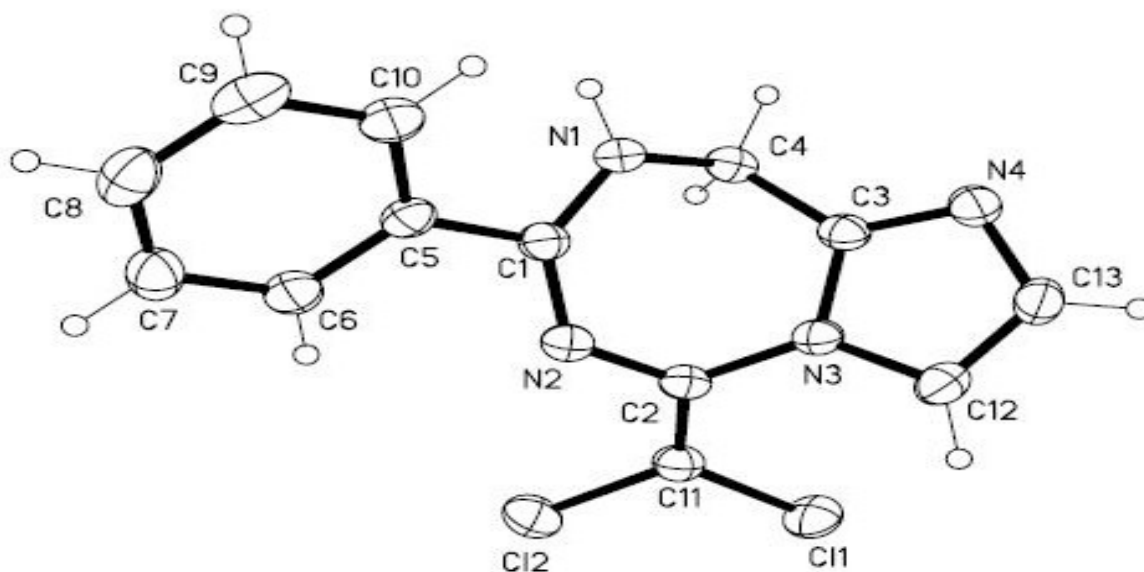


Рис. 3. Загальний вигляд молекули сполуки 10a за даними РСД

Сфера застосування даної гетероциклізації на даному етапі дослідження обмежується використанням лише ароматичних кислот, що пов'язано з високою реакційною здатністю та малою стійкістю 2-азатетрахлор-1,3-бутадієнів типу **4**, які містять аліфатичні замісники.

Таблиця 1. Практичний вихід продуктів реакції

Результат синтезу	Теоретична маса, г	Практична маса, г	Вихід, %
10a	1,20	1,044	87
10b	0,95	0,67	75
10c	1,03	0,98	95
10d	1,00	0,94	94
10e	1,24	1,17	94

Склад та будову одержаних сполук підтверджено елементним аналізом, рентгеноструктурним аналізом, хромато-мас аналізом та даними ЯМР ^1H , ^{13}C -спектроскопії, ІЧ-спектроскопії.

3.4. Експериментальна частина

Елементний аналіз проведений в аналітичній лабораторії Інституту біорганічної хімії та нафтохімії України. Температуру топлення вимірювали на приладі Fisher-Johns. Всі дані занесені в таблицю **2**.

Спектри ^1H та ^{13}C ЯМР виміряні на приладі Varian Unityplus 400 (робоча частота 400 та 100 МГц, внутрішній стандарт—ТМС). ІЧ спектри зареєстровані за допомогою спектрометра Vertex 70 в таблетках KBr. Дані хромато-мас-спектрометрії отримано на рідинному хроматографі Agilent 1100 Series, обладнаному діодною матрицею з мас-селективним детектором Agilent LC\MSD SL, метод іонізації — хімічна іонізація при атмосферному тиску (APCI). Рентгеноструктурне дослідження монокристалу сполуки **10a** проведено на автоматичному дифрактометрі Enraf-Nonius CAD-4.

Загальна методика синтезу (10a-e). До суспензії 0,56г (3,3ммоль) дигідрохлориду 2-амінометилімідазолу в 50 мл ТГФ додавали 6 екв. (2,77мл; 19,8ммоль) триетиламіну і перемішували 5 хв. До суміші приливали розчин 3,3ммоль відповідного імідоїлхлориду **4a-e** в 10мл ТГФ. Перемішували протягом 5-7 діб без нагрівання. Фільтрували гідрохлорид триетиламіну, фільтрат упарювали у вакуумі. До залишку додавали 50мл води, кристалічний продукт фільтрували і висушували у вакуумі.

5-Дихлорометилен-7-феніл-8,9-дигідро-5H-імідазо[1,2-e][1,3,5] триазепін (10a). Т. топл. 160 – 165 °С (розклад). Знайдено: N=18,7%; Cl=24,19%. Розраховано: N=19,11%; Cl=24,19%. Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.,(J, Гц): 4,50 (2H, ш. с, CH₂), 6,91 (1H, д, J=1,2, CH_{imidazole}), 7,42-7,52 (4H, м, ArH), 7,81 (2H, д, J=7,2, PhH), 8,82 (1H, т, J=4,0 NH) (дод. 1). Спектр ¹³C ЯМР (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 39,2, 103,9, 121,5, 127,0, 127,7, 128,8, 131,5, 135,9, 136,3, 145,2, 154,9(дод. 2). ІЧ спектр (KBr), ν, см⁻¹: 3209, 3061, 2998, 2847, 1615, 1564, 1541, 1485, 1444, 1426, 1350, 1310, 1232, 1123, 946, 873, 786, 747, 688(дод. 3). LC-MS, m/z: 293 [M]⁺ (дод. 4).

5-Дихлорометилен-7-(4-метилфеніл)-8,9-дигідро-5H-імідазо[1,2-e][1,3,5]триазепін (10b). Т. топл. 200 – 205 °С (розклад). Знайдено: N=17,52%; Cl=23,24%. Розраховано: N=18,24%; Cl=23,08%. Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 2,33 (3H, с, CH₃), 4,51 (2H, ш.с, CH₂), 6,90 (1H, с, CH_{imidazole}), 7,23 (2H, д, J=6, ArH), 7,48 (1H, с, CH_{imidazole}), 7,71 (2H, д, J=5,6, ArH), 8,72 (1H, т, J=3,2, NH) (дод. 5). Спектр ¹³C ЯМР (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 21,40, 39,11, 103,54, 121,50, 126,98, 127,61, 129,33, 133,03, 136,33, 141,42, 145,27, 154,72 (дод. 6). ІЧ спектр (KBr), ν, см⁻¹ : 3215, 3037, 1609, 1584, 1558, 1498, 1428, 1347, 1307, 1233, 1123, 873, 745 (дод. 7). LC-MS, m/z: 307 [M]⁺ (дод. 8).

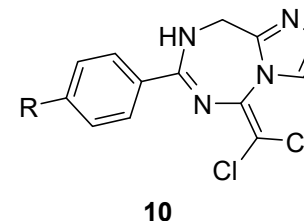
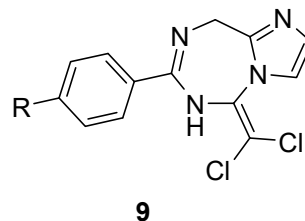
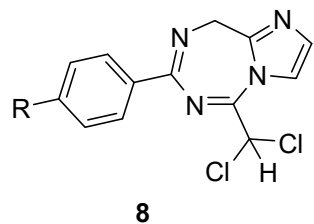
5-Дихлорометилен-7-(4-метоксифеніл)-8,9-дигідро-5H-імідазо[1,2-e][1,3,5]триазепін (10c). Т. топл. 180 – 185 °С (розклад). Знайдено: N=16,9%; Cl=22,09%. Розраховано: N=17,34%; Cl=21,94%. Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.(J, Гц): 3,79 (3H, с, OCH₃), 4,45 (2H, ш. с, CH₂), 6,90 (1H, с,

CH_{imidazole}), 6,97 (2H, д, $J=8,8$, ArH), 7,43 (1H, с, CH_{imidazole}), 7,74 (2H, д, $J=8,8$, ArH), 8,67 (1H, с, NH) (дод. **9**). Спектр ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 39,09, 55,86, 103,22, 114,05, 121,46, 126,95, 127,93, 129,37, 136,39, 145,37, 154,36, 161,98 (дод. **10**). ІЧ спектр (KBr), ν, см⁻¹: 3200, 2993, 2912, 2837, 1604, 1557, 1501, 1422, 1353, 1302, 1253, 1235, 1182, 1121, 1030, 870, 836, 796, 737 (дод. **11**). LC-MS, *m/z*: 323 [M]⁺ (дод. **12**).

5-Дихлорометилен-7-(4-фторфеніл)-8,9-дигідро-5H-імідазо[1,2-е][1,3,5]триазепін (10d). Т. топл. 173 °С (розклад). Знайдено: N=17,65%; Cl=22,35%. Розраховано: N=18,01%; Cl=22,79%. Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 4,5 (2H, ш.с, CH₂), 6,90 (1H, д, $J=0,8$, CH_{imidazole}), 7,27 (2H, д, $J=8,8$, ArH), 7,49 (1H, д, $J=0,8$, CH_{imidazole}), 7,81 (2H, д.д, $J_1=8,8$, $J_2=5,6$ ArH), 8,87 (1H, т, $J=2,4$, NH) (дод. **13**). Спектр ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 39,1, 104,0, 115,7, 121,5, 127,0, 130,2, 132,3, 145,2, 153,8, 165,2 (дод. **14**). ІЧ спектр (KBr), ν, см⁻¹: 3204, 3080, 3013, 1621, 1550, 1499, 1426, 1353, 1316, 1233, 1165, 1124, 872, 846, 737, 639, 478 (дод. **15**). LC-MS, *m/z*: 311 [M]⁺ (дод. **16**).

5-Дихлорометилен-7-(4-хлорофеніл)-8,9-дигідро-5H-імідазо[1,2-е][1,3,5]триазепін (10e). Т. топл. 185 – 190 °С (розклад). Знайдено: N=16,66%; Cl=32,47%. Розраховано: N=17,10%; Cl=32,47%. Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 4,48 (2H, с, CH₂), 6,91 (1H, с, CH_{imidazole}), 7,47 (1H, д, CH_{imidazole}), 7,49 (2H, д, $J=8,0$, ArH), 7,81 (2H, д, $J=8,0$, ArH), 8,87 (1H, т, NH) (дод. **17**). Спектр ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.ч.: 39,09, 104,21, 121,49, 126,96, 128,79, 129,43, 134,54, 136,0, 136,25, 145,01, 153,66 (дод. **18**). ІЧ спектр (KBr), ν, см⁻¹: 31602, 2979, 1613, 1592, 1557, 1542, 1485, 1428, 1354, 1321, 1235, 1086, 875, 837, 742, 680, 440 (дод. **19**). LC-MS, *m/z*: 329 [M+1]⁺, 327 [M-1]⁻ (дод. **20**).

Таблиця 2 (див. схему 4)



R: a: H; b: CH₃; c: OCH₃; d: F; e: Cl.

№ сполуки	R	Вихід, %	Т. топл., °C	Знайдено, %		Формула	Розраховано, %	
				Cl	N		Cl	N
10a	H	87	160-165 (розкл.)	24.19	18.7	C ₁₃ H ₁₀ Cl ₂ N ₄	24.19	19.11
10b	CH ₃	75	200-205 (розкл.)	23.24	17.52	C ₁₄ H ₁₂ Cl ₂ N ₄	23.08	18.24
10c	OCH ₃	95	180-185 (розкл.)	22.09	16.9	C ₁₄ H ₁₂ Cl ₂ N ₄ O	21.94	17.34
10d	F	94	173 (розкл.)	22.35	17.65	C ₁₃ H ₉ Cl ₂ N ₄ F	22.79	18.01
10e	Cl	94	185-190 (розкл.)	32.47	16.66	C ₁₃ H ₉ Cl ₃ N ₄	32.47	17.10

ВИСНОВКИ

1. Зроблено огляд літератури з практично-корисних властивостей та методів синтезу N -(1,2,2-трихлоровініл)арилімідоїлхлоридів і 2-метил(етил)аміноімідазолів.
2. Аналіз наукової літератури стосовно можливого застосування триазепінів в медицині дозволив виявити серед цього класу сполук терапевтичні, протипухлинні, антивірусні препарати та засоби проти різноманітних психічних захворювань. Варто зазначити, що відомі на даний час піролімідазольні алкалоїди проявили нетипові для них види біологічної активності, а саме: протимікробну, цитотоксичну, фермент-інгібуючу.
3. Розроблено новий препаративний метод синтезу $5H$ -імідазо[1,2- e][1,3,5]триазепінів за допомогою простих підходів, представлених у магістерській роботі на схемі 5. Сфера застосування гетероциклізації на даному етапі дослідження обмежується використанням лише ароматичних кислот, що пов'язано з високою реакційною здатністю та малою стійкістю 2-азатетрахлор-1,3-бутадієнів типу $R-N$ -(1,2,2-трихлоровініл)бензімідоїлхлорид ($R = H, CH_3, OMe, F, Cl$), які містять аліфатичні замісники.
4. Синтезовано 5 невідомих у науковій літературі похідних $5H$ -імідазо[1,2- e][1,3,5]триазепінів, та досліджено їх фізико-хімічні та спектральні властивості.
5. Матеріали магістерської роботи можуть бути використані при проведенні факультативних занять з хімії у ліцях з профільного навчання та спеціалізованих школах з поглибленим вивченням природничих дисциплін.
6. По матеріалах викладеної роботи опубліковано тези, доповіді та готується до публікування стаття в ДАН України.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Цизорик Н. М., Васькевич А. І., Вовк М. В. Гетероциклізації амідів алкенілкарбонових кислот. *Журн. орган. та фарм. хімії*. 2015. № 2(50), т. 13. С. 3–29.
2. Robin S., Rousseau G. Electrophilic cyclization of unsaturated amides. *Tetrahedron*. 1998, Vol. 54, P. 13681–13736.
3. Дяченко І. В., Васькевич Р. І., Вовк М. В. Поліциклічні системи з піридопіримідиновими та птеридиновими ядрами. *Жур. орган. та фарм. хімії*. 2016. № 2(54), т. 14. С. 7–28.
4. Драч Б. С., Броварец В. С., Смолий О. Б. Синтезы азотсодержащих гетероциклических соединений на основе амидоалкилирующих агентов : наук. думка. Киев, 1992. 174 с.
5. Вовк М. В., Больбут А. В. 1-Функціоналізовані алкілгетерокумулени в синтезі гетероциклічних сполук. *Журн. орган. та фарм. хімії*. 2004. № 3-4, т. 1. С. 26–44.
6. Драч Б. С., Ковалев В. А., Кирсанов А. В. Взаимодействие хлорангидридов N-1,2,2,2-тетрахлорэтил-, N-перхлорвинил- и N-перхлорэтил-иминобензойных кислот с аминами. *Журн. орган. химии*. 1975. № 1, т. 11. С. 122–127.
7. Драч Б. С., Ковалев В. А., Попович Т. П. и др. Строение продуктов взаимодействия N-1,2,2,2-тетрахлорэтиламидов карбоновых кислот. *Журн. орган. химии*. 1979. № 1, т. 15. С. 38–43.
8. Харченко О. В. Застосування S-амідоалкілювання в синтезах функціональних похідних азотистих гетероциклів: дис. ... доктора хім. наук : 02.00.03. Київ, 1999. 352с.
9. Zinner H., Rosenthal U., Kruse H.-P. et al. Synthesenmit 1,2,2,2-Tetrachlorethylisocyanat. *J. f. prakt. Chemie*. 1978. № 4, bd. 320. P. 625–633.
10. Выджак Р. Н., Броварец В. С., Драч Б. С. Взаимодействие 1,2,2,2-тетрахлорэтилзотиоцианата с трифенилфосфином. *Журн. общей химии*. 1994. № 5, т. 64. С. 872–873.

11. Попович Т. П., Драч Б. С. Получение 2,4-дизамещенных 1,3,5-триазинов на основе N-2,2-дихлорвинилбензимидаилхлорида и его аналогов. *Журн. орган. химии*. 1987. № 11, т. 23. С. 2443–2450.
12. Сеница А. Д., Пархоменко Н. А., Кришталь В. С. и др. Термическое расщепление N-триметилсилил-N-[2,2,2-трихлор-1-алкокси-(арокси)] этилмочевин и уретанов. *Журн. общей химии*. 1979. № 1, т. 49. С. 130–134.
13. Сеница А. Д., Небогатова Л. О., Бонадык С. В. Реакции 1-замещенных 2,2,2-трихлорэтилизоцианатов с циклогексениламинами. *Журн. орган. химии*. 1978. № 3, т. 14. С. 522–525.
14. Вовк М. В., Больбут А. В. 1-Функціоналізовані алкілгетерокумулені в синтезі гетероциклічних сполук. *Журн. орган. та фарм. хімії*. 2004. № 3-4, т. 1. С. 26–44.
15. Hoover F. W., Stevenson H. B., Rothrock H. S. Chemistry of Isocyanic Acid. I. Reactions of Isocyanic Acid with Carbonyl Compounds. *J. Org. Chem.* 1963. № 7, vol. 28. P. 1825–1830.
16. Драч Б. С., Ковалев В. А. N-(2,2-Дихлорвинил)имидаилхлориды. *Журн. орган. химии*. 1977. № 8, т. 13. С. 1597–1603.
17. Зябров В. С., Попович Т. П., Киселев В. В. и др. Хлорирование имидаолизотиоцианатов. *Укр. хим. журн.* 1995. № 5, т. 61. С. 55–61.
18. Драч Б. С., Попович Т. П., Калинин В. Н. и др. Замещенные 2-аза-1,3-диены, содержащие изоцианато-, азидо- или изотиоцианатогруппу. *Журн. орган. химии*. 1984. № 4, т. 20. С. 704–712.
19. Киселев В. В., Зябров В. С., Харченко А. В. Применение полихлорсодержащих 2-аза-1,3-диенов для синтеза 1,4,6-тризамещенных 1,2-дигидро-1,3,5-триазин-2-тионов. *Докл. АН Украины*. 1994. № 7. С. 121–123.
20. Драч Б. С., Ковалев В. А. Фосфонильные аналоги псевдооксазолонов. *Журн. общей химии*. 1977. № 2, т. 47. С. 480–481.

21. Демидчук Б. А. Нові Перетворення хлоровмісних енамідів та 2-аза-1,3-дієнів у похідні азотистих гетеро циклів: дис. ... к. х. наук : 02.00.03. Київ, 2009. 139 с.
22. Попович Т. П., Седлов А. И., Драч Б. С. Циклические конденсации на основе N-1-алкенилимидоилхлоридов. *Журн. орган.химии*. 1981. № 12, т. 17. С. 2626–2628.
23. Драч Б. С., Ковалев В. А., Кирсанов А. В. Реакции циклизации хлорангидридов N-перхлорвинилимино-карбоновых кислот. *Журн. орган.химии*. 1976. № 3, т. 12. С. 673–678.
24. Драч Б. С., Ковалев В. А. Хлорангидриды N-1-хлоралкил- N-1-хлор-1-алкенилимино-бензойных кислот. *Журн. орган.химии*. 1976. № 11, т. 12. С. 2319–2325.
25. Харченко А. В., Киселев В. В., Зябрев В. С. и др. Синтез производных меркапто-*s*-триазина на основе N-перхлорэтенил-бензимидоилхлорида и его аналогов. *Журн. общей химии*. 1999. №. 69. С. 1037–1040.
26. Jones, R. G. Studies on Imidazole Compounds. I. A Synthesis of Imidazoles with Functional Groups in the 2-Position. *J. of the American Chem. Society*. 1949. Vol. 71. P. 383–386.
27. M. P. Batten, A. J. Canty, Kingsley J. Cavell Synthesis of nickel(II) complexes containing neutral N,N – and anionic N,O – bidentate ligands, and their behaviour as chain-growth catalysts; structural characterisation of complexes containing (mim)₂CO, mimCO₂-, and mimCPh₂O – (mim = 1-methylimidazol-2-yl). *Inorganica Chimica Acta*. 2006. № 148. P. 1710–1724.
28. Galons H., Bergerat I., Combet-Farnoux C., Miocque M. Synthesis of Imidazo[1,2-*a*]pyridines from 1-(2-Alkynyl)-2- aminomethylimidazoles. *Synthesis*. 1982. Vol. 12. P. 1103–1105.
29. Durant G. J., Foottit M. E., Ganellin C. R. et al. Isohistamine [2-(2-aminoethyl)imidazole]. *Chem. Commun*. 1968. P. 108–110.

30. Kornfeld E. C., Wolf L., Lin T. M., Slater I. H. The Synthesis and Pharmacology of 2-(2-Aminoethyl)imidazole (2- Isohistamine). *J. Med. Chem.* 1968. Vol. 11. P. 1028–1031.
31. Rosenthal Sol R. The effect of histamine analogs on cutaneous pain. *Univ. of Illinois Coll. Med., Chicago, Archives Internationales de Pharmacodynamieet de Therapie.* 1953. Vol. 96. P. 220–230.
32. Norris T. O., McKee R. L. 2-Guanidino-4(5)-p-chlorlphenylimidazoles. *J. Am. Chem. Soc.* 1954. Vol. 77. P. 1056.
33. Lawson A. The Reaction of Cyanamide with α -Amino-acetuls and α Amino- aldehydes. *J. Chem. Soc.* 1956. P. 307–310.
34. Pyl, T., Lahmer H., Beye H. r Uber 2-Phenylhydrazino-imidazole und derenbenzidinartigeUmlagerung. *Chem. Ber.* 1961. Vol. 94. P. 3217–3223.
35. Kaila J. C., Baraiya A. B., Pandya A. N. et al. A convenient synthesis of di- and trisubstituted 2-aminoimidazoles from 1-amidino-3-trityl-thioureas. *Tetrahedron Letters.* 2009. Vol. 50. P. 3955–3958.
36. Nishimura T., Reaction of Guanidines with a-Diketones. Syntheses of 4,5-Disubstituted-2-aminoimidazoles and 2,6-Unsymmetrically Substituted Imidazo[4,5-d]imidazoles1. *J. Org. Chern.* 1979. Vol. 41. P. 818–824.
37. Thomas L. L., A Simple and Practical Synthesis of 2- Aminoimidazoles. *J. Org. Chem.* 1994. Vol. 59. P. 7299–7305.
38. Ivashchenko, A. V., Lazareva V. T., Prudnikova E. K. Synthesis of 1,2-diaminoimidazole derivatives by the reaction of benzaldehyde guanylhydrazone with α -haloalkyl aryl ketones. *Chem. Heterocycl. Comp.* 1982. Vol. 18. P. 185–189.
39. Soh C. H. An Efficient and Expeditious Synthesis of Di- and Monosubstituted 2-Aminoimidazoles. *J. Comb. Chem.* 2008. № 10. P. 118–122
40. Шестаков А. С. Синтез производных 2-аминоимидазола и 2-иминоимидазолидина циклизацией 1-арил-2-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)гуанидинов с α -бромкарбонильными соединениями. *Журн. Химия гетероцикл. соедин.* 2011. № 1. С. 107–116.

41. Zavesky B. P., Babij N. R., Wolfe J. P. Synthesis of Substituted 2-Aminoimidazoles via PdCatalyzed Alkyne Carboamination Reactions. Application to the Synthesis of Preclathridine Natural Products. *Org. Lett.* 2014. Vol. 16. P. 4952–4955.
42. Wang Y., Shen H., Xie Z. Atom-economical synthesis of 2-aminoimidazoles via [3+2] annulation catalyzed by titana carborane monoamide. *Synlett.* 2011. Vol. 11. P. 969–973.
43. Zavesky B. P., Babij N. R., Fritz J. A., Wolfe J. P. Synthesis of Cyclic Guanidines via Pd-Catalyzed Alkene Carboamination. *Wolfe, Org. Lett.* 2013. Vol. 15. P. 5420-5423.
44. Ermolatev D. S., A DivergentSynthesisofSubstituted 2-Aminoimidazolesfrom 2-Aminopyrimidines. *J. Org. Chem.* 2008. Vol. 73. P. 6691–6697.
45. Ermolatev D. S. A. Conciseand Diversity-Oriented Routetoward Poly substituted 2-Aminoimidazole Alkaloidsand Their Analogues. *Angew. Chem.* 2010. Vol. 122. P. 9655–9658.
46. Ermolatev D. S. Efficient One-Pot, Two-Step, Microwave-Assisted Procedure for the Synthesis of Polysubstituted 2-Aminoimidazoles. *Org. Lett.* 2006. Vol. 8. P 5781–5784.
47. Ermolatev D. S. A. Concise Microwave-Assisted Synthesis of 2-Aminoimidazole Marine Sponge Alkaloids of the Isonaamines Series. *Synthesis.* 2008. Vol. 13. P. 2083–2088.
48. Ruccia M., Vivona N., Cusmano G. Mononuclear Heterocyclic Rearrangements-VI conversionof 1,2,4-oxadiazoles intoimidazoles. *Tetrahedron.* 1974. Vol. 30. P. 3859–3864.
49. Harris L. et al. A facilesynthesisof 1,5-disubstituted-2-aminoimidazoles: Antibioticactivityof a firstgenerationlibrary. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2011. Vol. 21. P. 4516–4519.
50. Rogers S. A., Melander C. Construction and screening of a 2-aminoimidazole library identifies a small molecule capable of inhibiting and

dispersing biofilms across bacterial order, class, and phylum. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2008. Vol. 47. P. 5229–5231.

51. Rogers S. A., Huigens R. W., Cavanagh J., Melander C. Synergistic Effects between Conventional Antibiotics and 2-Aminoimidazole-Derived Antibiofilm Agent. *American Society for Microbiology.* 2010. Vol. 54. P. 2112–2118.

52. Rogers S. A., Lindsey E. A., Whitehead D. C. et al. Synthesis and biological evaluation of 2-aminoimidazole/carbamate hybrid anti-biofilm and anti-microbial agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2011. Vol. 21. P. 1257–1260.

53. Munk Dale Harcourt et al. Synthesis and evaluation of 2-[5-methylbenzal-ox-4-azin-6-yl)imino] imidazoline, potent peripherally acting α 2-adrenoceptor agonist. *J. Med. Chem.* 1996. Vol. 39. P. 3533–3538.

54. Berlinck R. G. S., Burtoloso A. C. B., Trindade-Silva A. E. et al The chemistry and biology of organic guanidine derivatives. *Nat. Prod. Rep.* 2010. Vol. 27. P.1871–1907.

55. Berlinck, R. G. S., Trindade-Silva A. E. The chemistry and biology of organic guanidine derivatives. *Nat. Prod. Rep.* 2012. Vol. 29. P. 1382–1406.

56. Ralifo P., Tenney K., F. Valeriote A., Crews P. A distinctive structural twist in the aminoimidazole alkaloids from a calcareous marine sponge: isolation and characterization of leucosolenamines A and B. *J. Nat. Prod.* 2007. Vol. 70. P. 33–38.

57. Minale L., Cimino G., S. de Stefano, Sodano G. Natural products from Porifera. *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* 1976. Vol. 33. P. 1–72.

58. Roue M. Cellular Localization of Clathridimine, an Antimicrobial 2-Aminoimidazole Alkaloid Produced by the Mediterranean Calcareous Sponge *Clathrinaclathrus*. *J. Nat. Prod.* 2010. Vol. 73. P. 1277–1282.

59. Kobayashi J., Ohizumi Y., Nakamura H., Hirata Y. A novel antagonist of serotonergic receptors, hymenidin, isolated from the Okinawan marine sponge *Hymeniacidon* sp. *Experientia.* 1986. Vol. 42. P. 1176–1177.

60. Weinreb, S. M. Some recent advances in the synthesis of polycyclic imidazole-containing marine natural products. *Nat. Prod. Rep.* 2007. Vol. 24. P. 931–948.
61. Grube A., Köck M. Styliissadines A and B: the first tetrameric pyrrole-imidazole alkaloids. *Org. Lett.* 2006. Vol. 8. P. 4675–4678.
62. Richards J. J., Reed C. S., Melander C. Effects of N-pyrrole substitution on the anti-biofilm activities of oroidin derivatives against *Acinetobacter baumannii*. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2008. Vol. 18. P. 4325–4327.
63. Richards J. J., Ballard T. E., Melander C. Inhibition and dispersion of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms with reverse 2-aminoimidazole oroidin analogues. *Org. Biomol. Chem.* 2008. Vol. 6. P. 1356–1363.
64. Richards J. J., Reyes S., Stowe S. D. et al. Amide isosteres of oroidin: Assessment of antibiofilm activity and *C. elegans* toxicity. *J. Med. Chem.* 2009. Vol. 52. P. 4582–4585.
65. Chang L. L. et al. Substituted imidazoles as glucagons receptor antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2001. Vol. 11. P. 2549–2553.
66. Nishimura S., Matsunaga S., Shibasaki M. et al. Massadine, a novel geranylgeranyltransferase type I inhibitor from the marine sponge *Stylissa* aff. *Massa*. *Org. Lett.* 2003. Vol. 5. P. 2255–2257.
67. Abou-Jneid R., Ghouami S. Biogenetically Inspired Synthesis of Marine C₆N₄ 2- Aminoimidazole Alkaloids: Ab Initio Calculations, Tautomerism, and Reactivity. *Org. Lett.* 2004. Vol. 6. P. 3933–3936.
68. Al-Mourabit A., Biosynthesis, asymmetric synthesis, and pharmacology, including cellular targets, of the pyrrole-2-aminoimidazole marine alkaloids. *Nat. Prod. Rep.* 2011. Vol. 28. P. 1229–1260.
69. Roue M. Cellular Localization of Clathridimine, an Antimicrobial 2-Aminoimidazole Alkaloid Produced by the Mediterranean Calcareous Sponge *Clathrina clathrus*. *J. Nat. Prod.* 2010. Vol. 73. P. 1277–1282.
70. Travert N. A Likely Biogenetic Gateway Linking 2- Aminoimidazolinone Metabolites of Sponges to Proline: Spontaneous Oxidative Conversion of the

Pyrrole-Proline-Guanidine Pseudo-peptide to Dispacamide A. *J. AM. CHEM. SOC.* 2004. Vol. 126. P. 10252–10253.

71. Regalado E. L., Laguna A. Bromopyrrole alkaloids from the caribbean sponge *Agelas cerebrum*. *Quim. Nova.* 2011. Vol. 34. P. 289–291.

72. Ralifo P., Tenney K., Valeriote F. A., Crews P. A distinctive structural twist in the aminoimidazole alkaloids from a calcareous marine sponge: isolation and characterization of leucosolenamines A and B. *J. Nat. Prod.* 2007. Vol. 70. P. 33–38.

73. Mourabit A. Al. Sponge's Molecular Diversity Through the Ambivalent Reactivity of 2-Aminoimidazole: A Universal Chemical Pathway to the Oroidin-Based Pyrrole-Imidazole Alkaloids and Their Palau'amine Congeners. *Eur. J. Org. Chem.* 2001. Vol. 70. P. 237–241.

74. Berlinck R. G. S., Kossuga M. H. Natural guanidine derivatives. *Nat. Prod. Rep.* 2005. Vol. 22. P. 516–550.

75. Berlinck R. G. S., Burtoloso A. C. B., Kossuga M. H. The chemistry and biology of organic guanidine derivatives. *Nat. Prod. Rep.* 2008. Vol. 25. P. 919–954.

76. Matthew E. V., Catherine M. B., Scott et al. A. M. A simple and convenient one-pot method for the preparation of heteroaryl-2-imidazoles from nitriles. *Tetrahedron.* 2008. Vol. 64. P. 645–651.

77. Petit. S., Fruit C., Bischot L. New Family of Peptidomimetics Based on the Imidazole Motif. *Org. Lett.* 2010. Vol. 12. P. 4928–4931.

78. Komodziński, K. Biological evaluation of an imidazole-fused 1,3,5-triazepinone nucleoside and its photochemical generation via a 6-azido purine modified oligonucleotide. *Tetrahedron Letters.* 2013. Vol. 54. P. 3781–3784.

79. Birman V. B., Synthesis of Scepterin Alkaloids. *Org. Lett.* 2004. Vol. 6. P. 2369–2371.

80. Baran P. S. Short Total Synthesis of (+/-)-Scepterin. *J. AM. CHEM. SOC.* 2004. Vol. 126. P. 3726–3727.

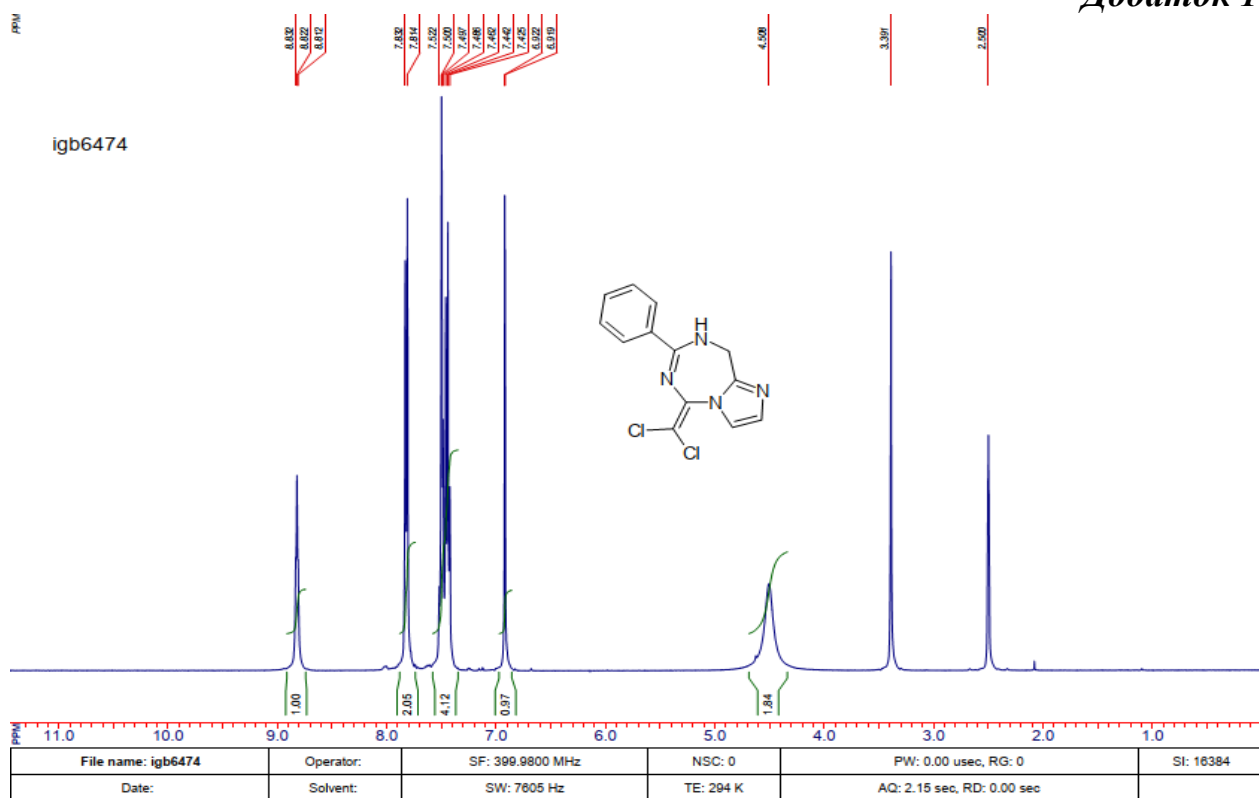
81. Yasuda T., Araki A., Mikami Y. et al. Bromopyrrole alkaloids from marine sponges of the genus *Agelas*. *J. Nat. Prod.* 2009. Vol. 72. P. 488–491.
82. Walker R. P., Faulkner D. J., Engen Van D., Clardy J. Scepterin, an antimicrobial agent from the sponge *Agelas scepterum*. *J. Am. Chem. Soc.* 1981. Vol. 103. P. 6772–6773.
83. Hills I. D. et al. A conformational constraint improves a β -secretase inhibitor but for an unexpected reason. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009. Vol. 19. P. 4993–4995
84. Swahn B. M. Aminoimidazoles as BACE-1 inhibitors: The challenge to achieve in vivo brain efficacy. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2012. Vol. 22. P. 1854–1859.
85. Zhang H. A search for kinase inhibitors and antibacterial agents: bromopyrrolo-2-aminoimidazoles from a deep-water Great Australian Bight sponge, *Axinella* sp. *Tetrahedron Letters*. 2012. Vol. 53. P. 3784–3787.
86. Chiriano G. et al. A small chemical library of 2-aminoimidazole derivatives as BACE-1 inhibitors: Structure-based design, synthesis, and biological evaluation. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2012. Vol. 48. P. 206–213.
87. Michael S. Malamas. Aminoimidazoles as Potent and Selective Human β -Secretase (BACE1) Inhibitors. *J. Med. Chem.* 2009. Vol. 52. P. 6314–6323.
88. Malamas M. S. Design and Synthesis of 5,50-Disubstituted Aminohydantoins as Potent and Selective Human β -Secretase (BACE1) Inhibitors. *J. Med. Chem.* 2010. Vol. 53. P. 1146–1158.
89. Albrecht M., Osetska O., Abel T. et al. An enantiomerically pure siderophore type ligand for the diastereoselective 1:1 complexation of lanthanide(III) ions. *Beilstein J.* 2009. Vol. 5. P. 1–21.
90. Wilkerson W. W. Nonsymmetrically Substituted Cyclic Urea HIV Protease Inhibitors. *J. Med. Chem.* 1997. Vol. 40. P. 4079–4088.
91. Sullivan J. D. 2-Aminoimidazoles from *Leucetta* Sponges: Synthesis and Biology of an Important Pharmacophore. *Current Bioactive Compounds*. 2009. Vol. 5. P. 221–229.

92. Whitlock G. A., Conlon K., McMurray G. et al. Novel 2-imidazoles as potent and selective α 1a adrenoceptor partial agonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2008. Vol. 18. P. 2930–2934.
93. Breslin H. J., Miskowski T. A., Kukla M. J. et al. Tripeptidyl-peptidase II (TPP II) Inhibitory Activity of (S)-2,3- Dihydro-2-(1H-imidazol-2-yl)-1H-indoles, a Systematic SAR Evaluation. Part 2. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2003. Vol. 13. P. 4467–4471.
94. Véron J. B., Enguehard-Gueiffier C., Snoeck R. Influence of 6 or 8-substitution on the Antiviral Activity of 3-phenethyl thiomethyl imidazo[1,2-a]pyridine Against Human Cytomegalovirus (HCMV) and Varicella-zoster Virus (VZV). *Bioorg. Med. Chem.* 2007. Vol. 15. P. 7209–7219.
95. Hofmann B., Franke L., Proschak E. et al. Scaffold-Hopping Cascade Yields Potent Inhibitors of 5- Lipoxygenase. *Chem. Med. Chem.* 2008. Vol. 3. P. 1535–1538.
96. Malcolm H. Levitt. Spin dynamics: basics of nuclear magnetic resonance. Chichester : UK, 2001. 686 p.
97. Keeler J. Understanding NMR Spectroscopy. Chichester, 2005. 459 p.
98. Frydman L, Harwood J S. Isotropic spectra of half-integer quadrupolar spins from bidimensional magic-angle spinning NMR. *J Am Chem. Soc.* 1995. Vol. 117. P. 5367–5368.
99. Эрнст Р., Боденхаузен Дж., Вокаун А. ЯМР в одном и двух измерениях : пер. с англ. Москва : Мир, 1990. 711 с.
100. Дероум Э. Современные методы ЯМР для химических исследований : пер. с англ. Москва : Мир, 1992. 403 с.
101. Хмельницкий Р. Д., Бродский Е. С. Хромато-масс-спектрометрия Москва : Химия, 1984. 216 с.
102. Москаленко О. В., Циганков С. А., Янченко В. О., Суховеев О. В. Сучасні методи аналізу сполук і матеріалів (спектральні методи аналізу). Ніжин: Видавництво НДУ імені Миколи Гоголя, 2017. 250 с.
103. Бёккер Ю. Спектроскопия. Москва : Техносфера, 2009. 528 с.

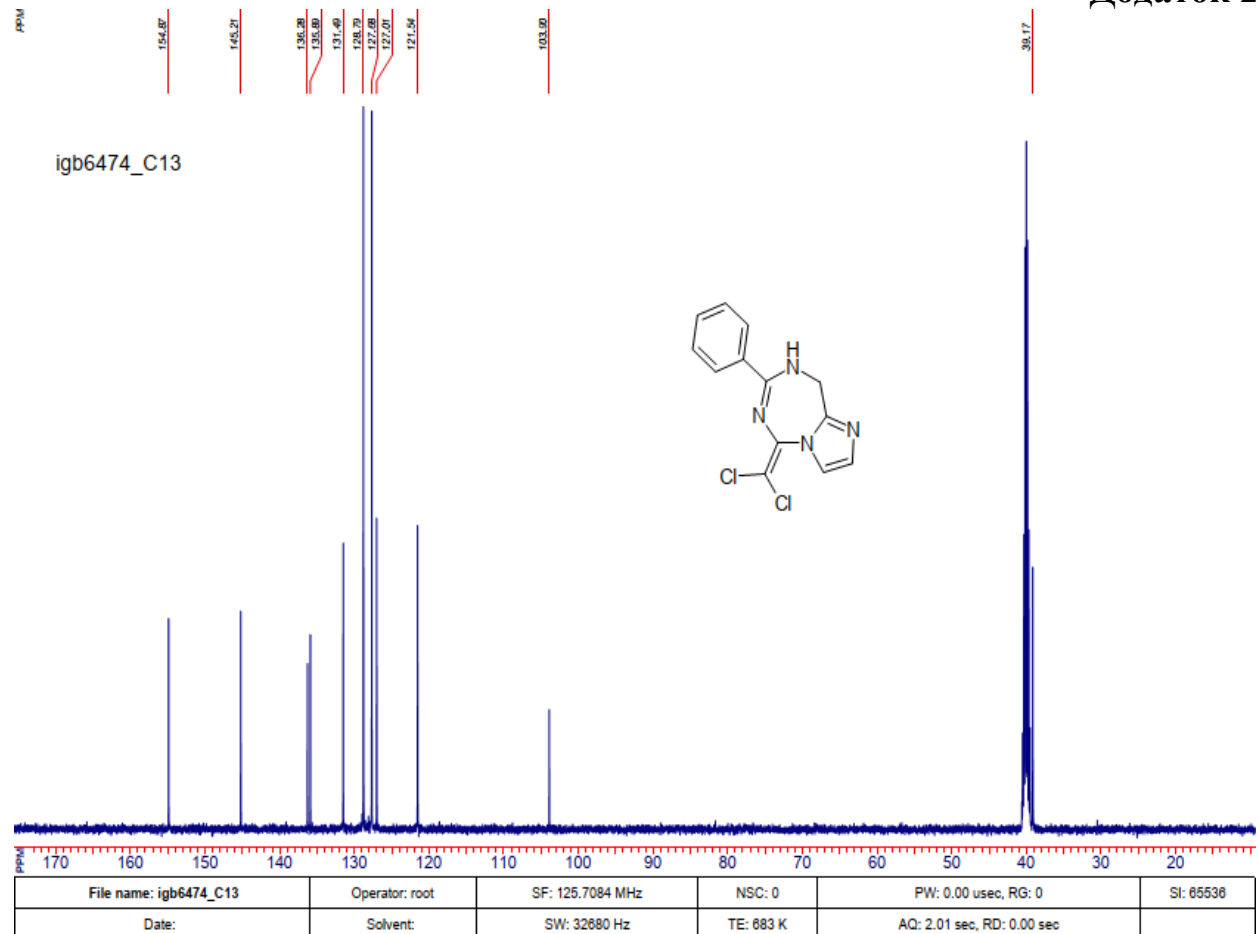
104. Lindon J. Encyclopedia of Spectroscopy and Spectrometry. UK : Academic Press, 2010. 3312 p.
105. Larkin P. J. Infrared and raman spectroscopy: principles and spectral interpretation. Elsevier, 2011. 230 p.
106. Fischer C., Lussi A., Hotz P. The cariostatic mechanisms of action of fluorides. *Schweiz Monatsschr Zahnmed.* 1995. Vol. 105. P. 311–317
107. Драч Б. С., Ковалев В.А., Лавренюк Т. Я. Галогенирование N-перхлорвинил иминоэфиров. *ЖОрХ.* 1975. № 9. С. 1913–1917.
108. Драч Б. С., Ковалев В. А., Кирсанов А. В. Реакции циклизации хлорангидридов N-перхлорвинил иминокарбоновых кислот с нуклеофилами. *ЖОрХ.* 1976. № 3. С. 673–678.
109. Драч Б. С., Ковалев В. А. Хлорангидриды N 1-хлоралкил- и N 1-хлор-1-алкенилиминобензойных кислот. *ЖОрХ.* 1976. № 11. С. 2319–2325.
110. Komodziński, K. Biological evaluation of an imidazole-fused 1,3,5-triazepinone nucleoside and its photochemical generation via a 6-azidopurine modified oligonucleotide. *Tetrahedron Letters.* 2013. Vol. 54, Issue 29. P. 3781–3784.
111. Demydchuk, B.A. Regioselective Annulation of Seven-, Eight-, and Nine-Membered Azahetero cycle to Benzimidazole Starting from Chloro-Substituted 2-Aza-1,3-dienes. *Synthesis.* 2006. Vol. 14. P. 2323–2326.

ДОДАТКИ

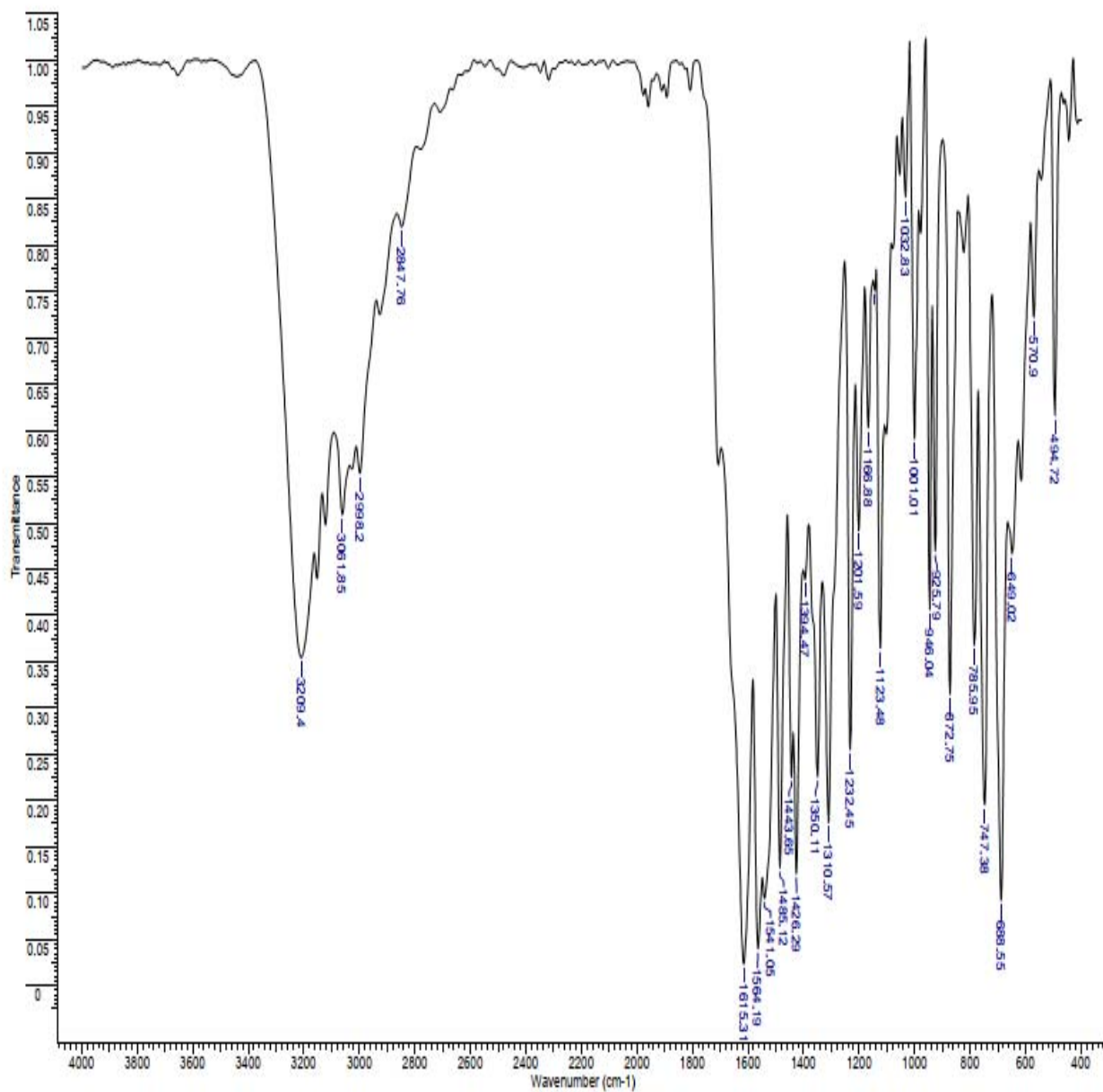
Додаток 1



Додаток 2

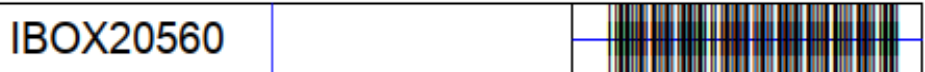


Додаток 3



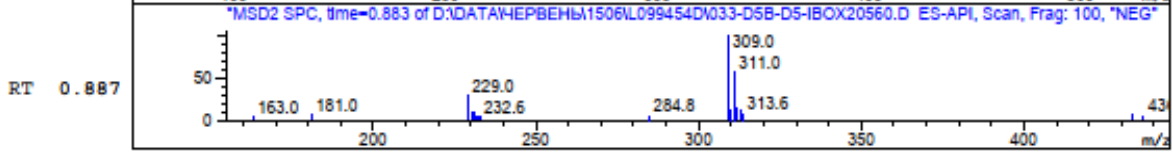
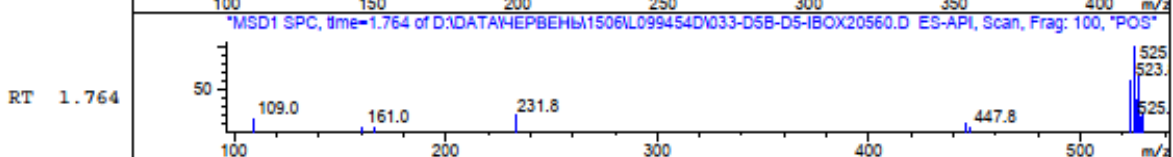
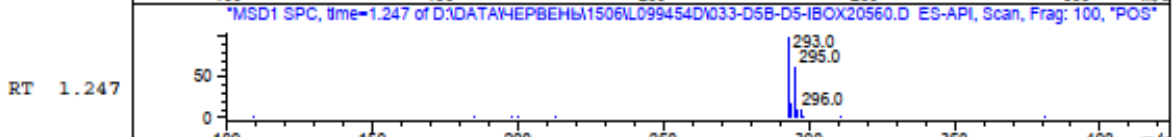
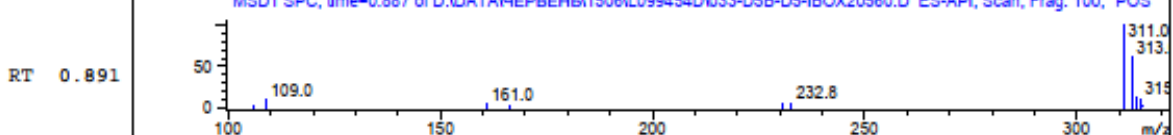
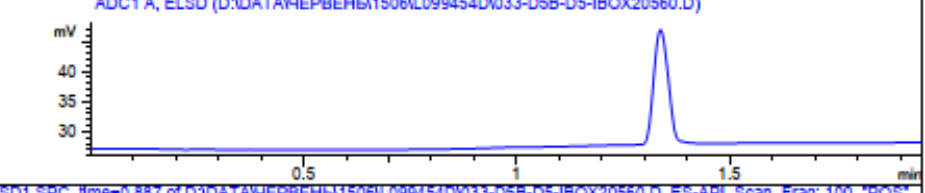
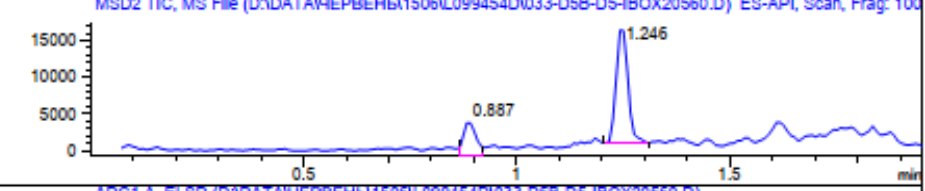
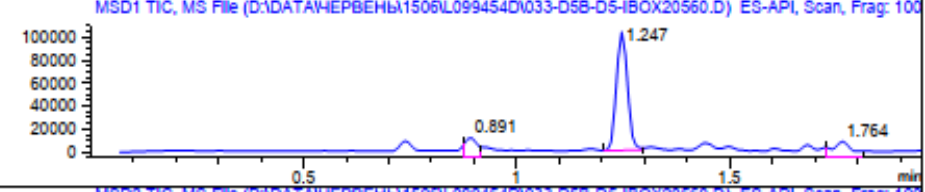
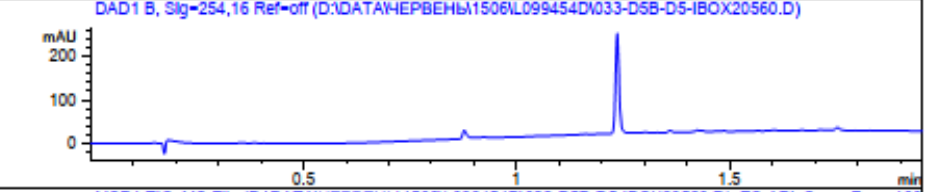
Додаток 4

MaxPeak: 92.46%
Ret_Time: 1.236 min

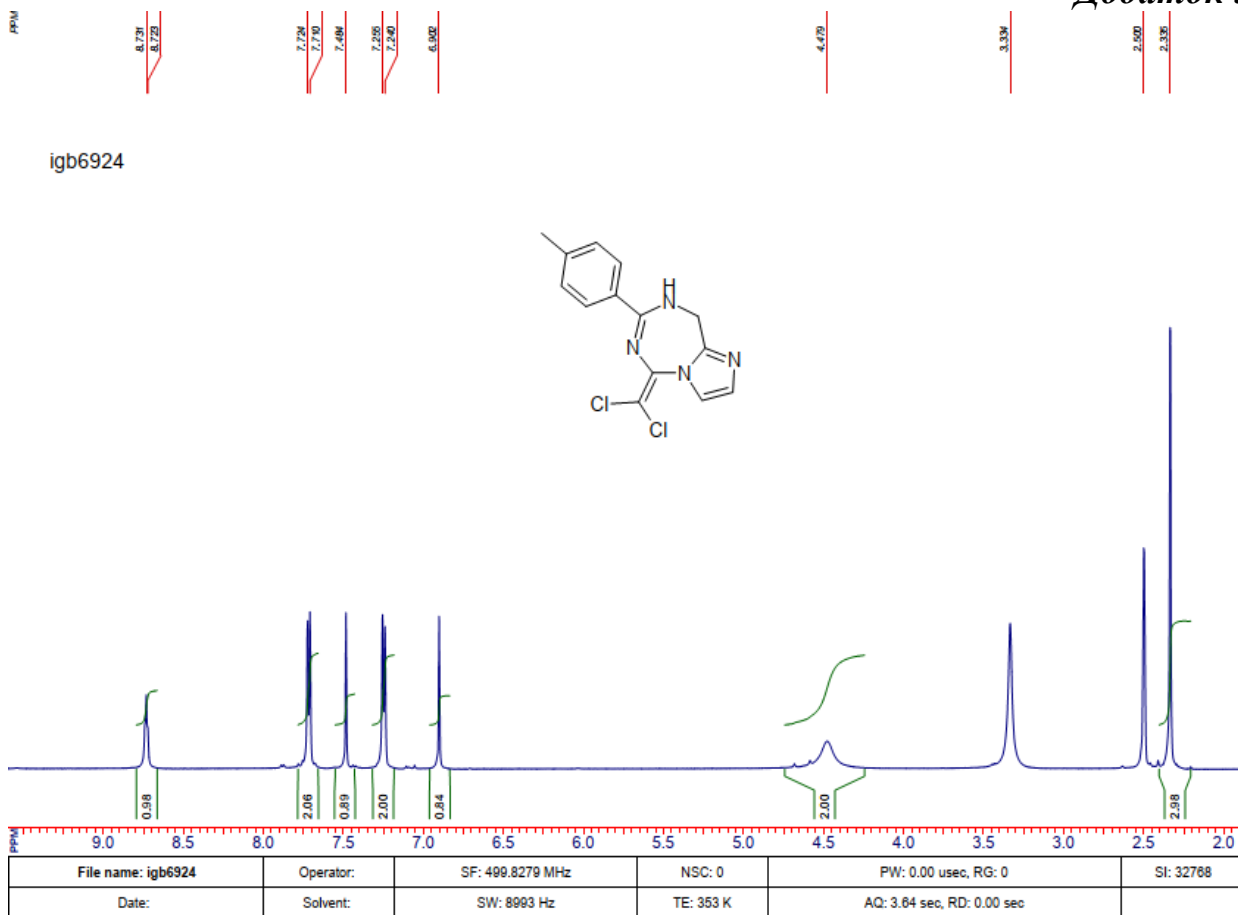


Mol Wt
Exact Mass

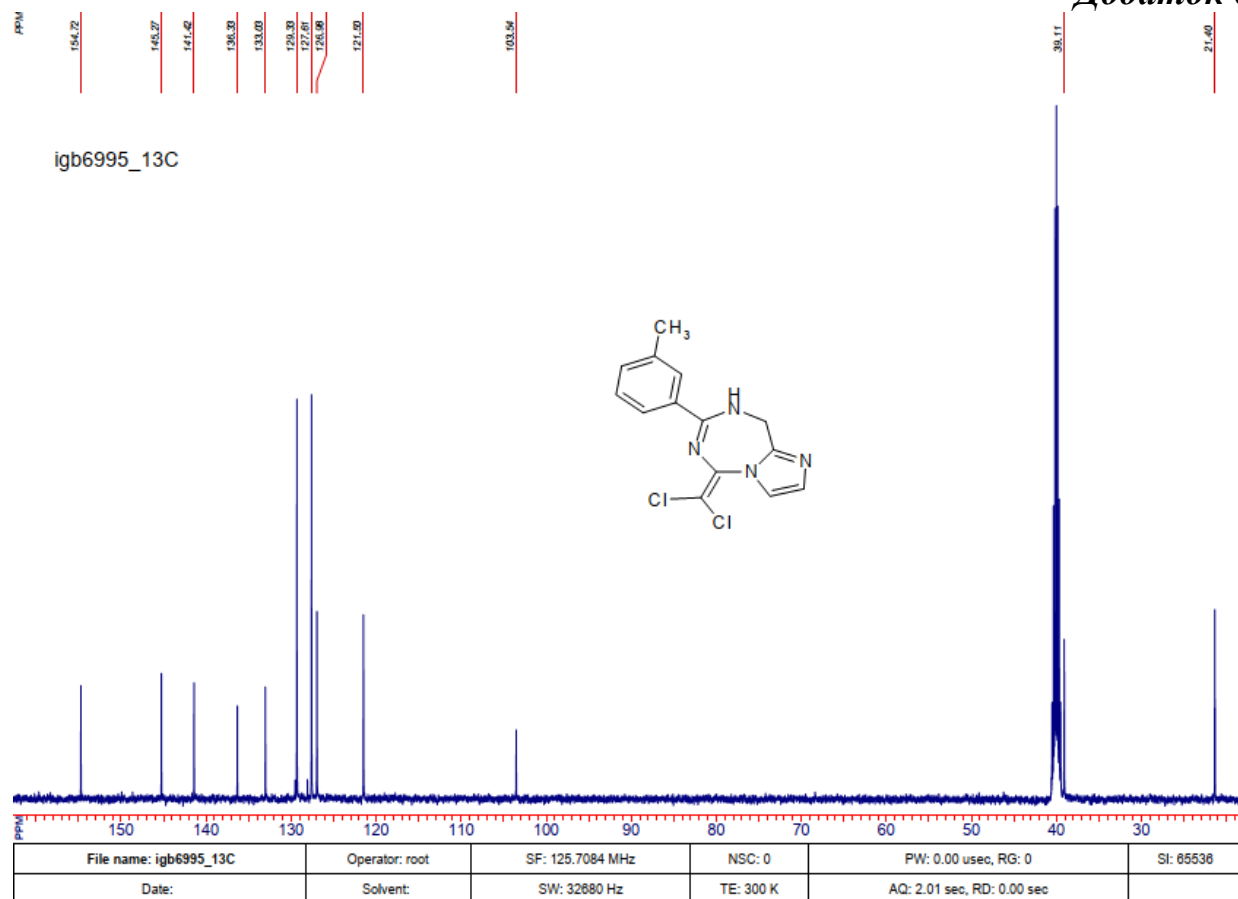
#	Time	Area%
1	0.877	5.30
2	1.236	92.46
3	1.753	2.24

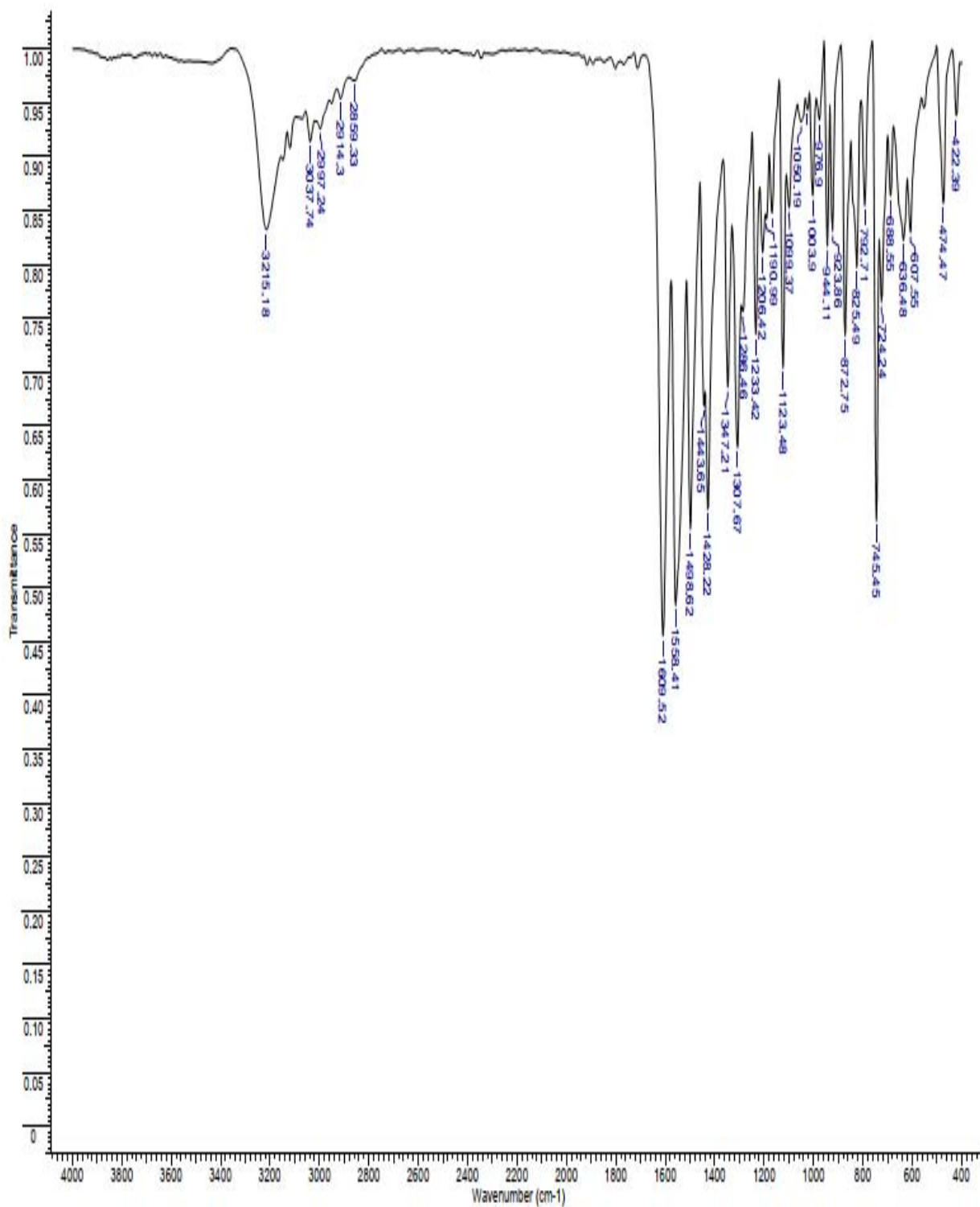


Додаток 5

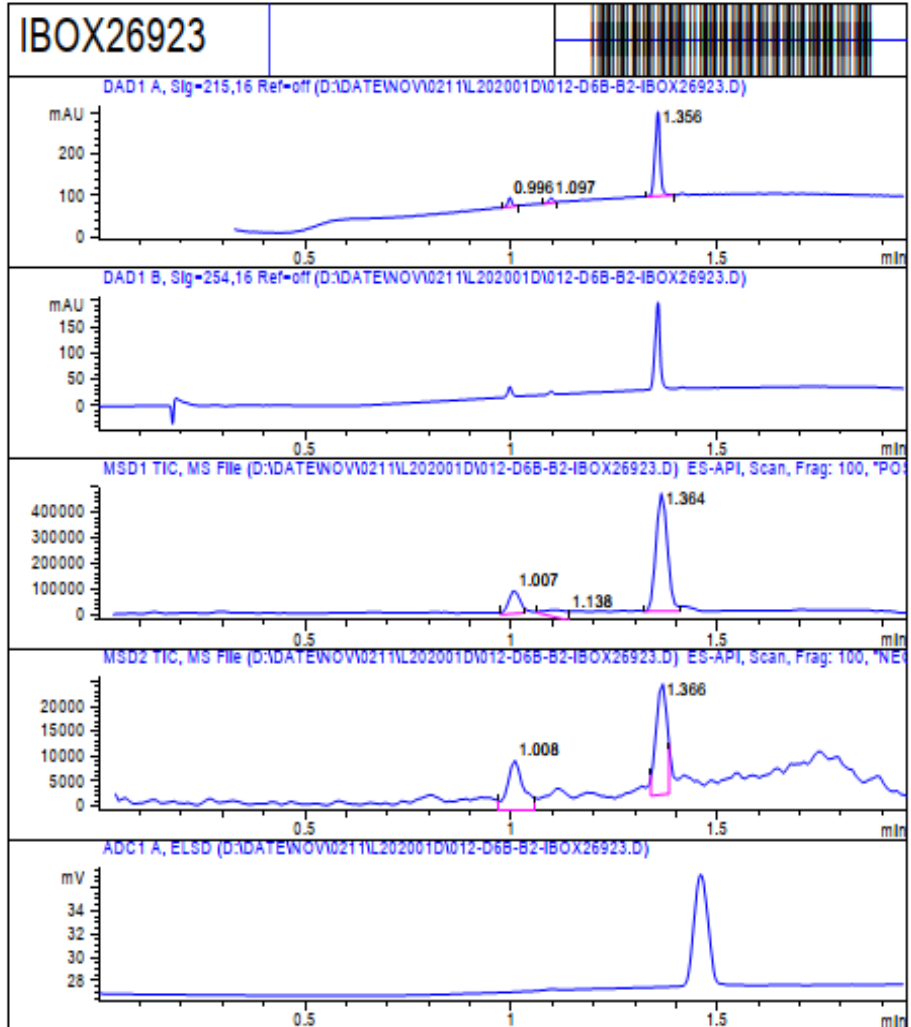


Додаток 6



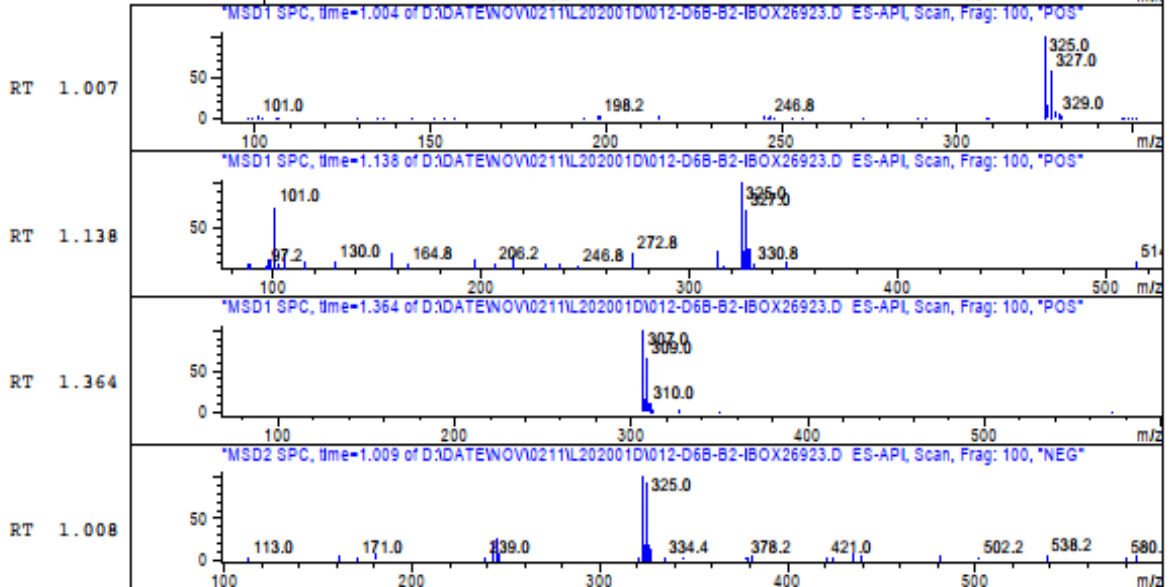


MaxPeak: 87.10%
Ret_Time: 1.356 min



Mol Wt
Exact Mass

#	Time	Area%
1	0.996	8.06
2	1.097	4.84
3	1.356	87.10



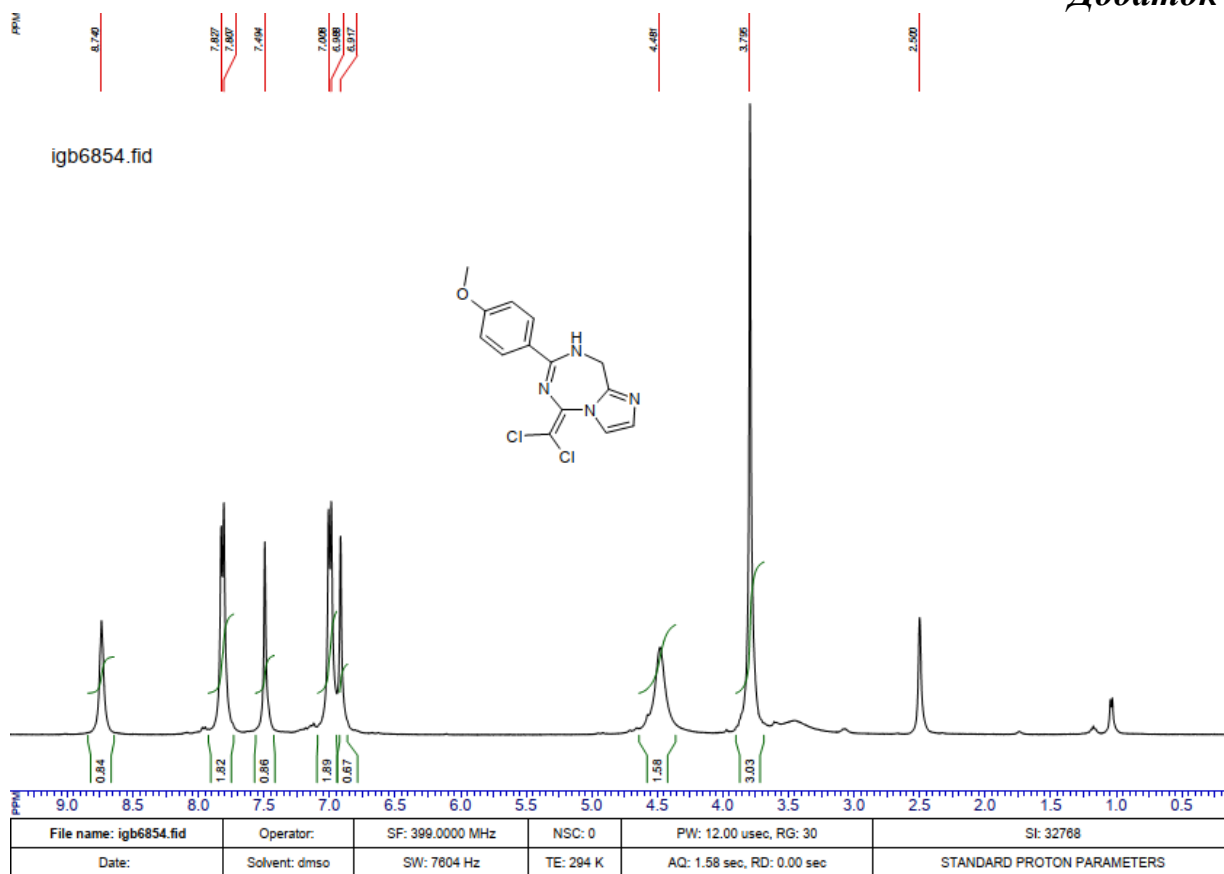
Inj.Date 11/1/2019

Y

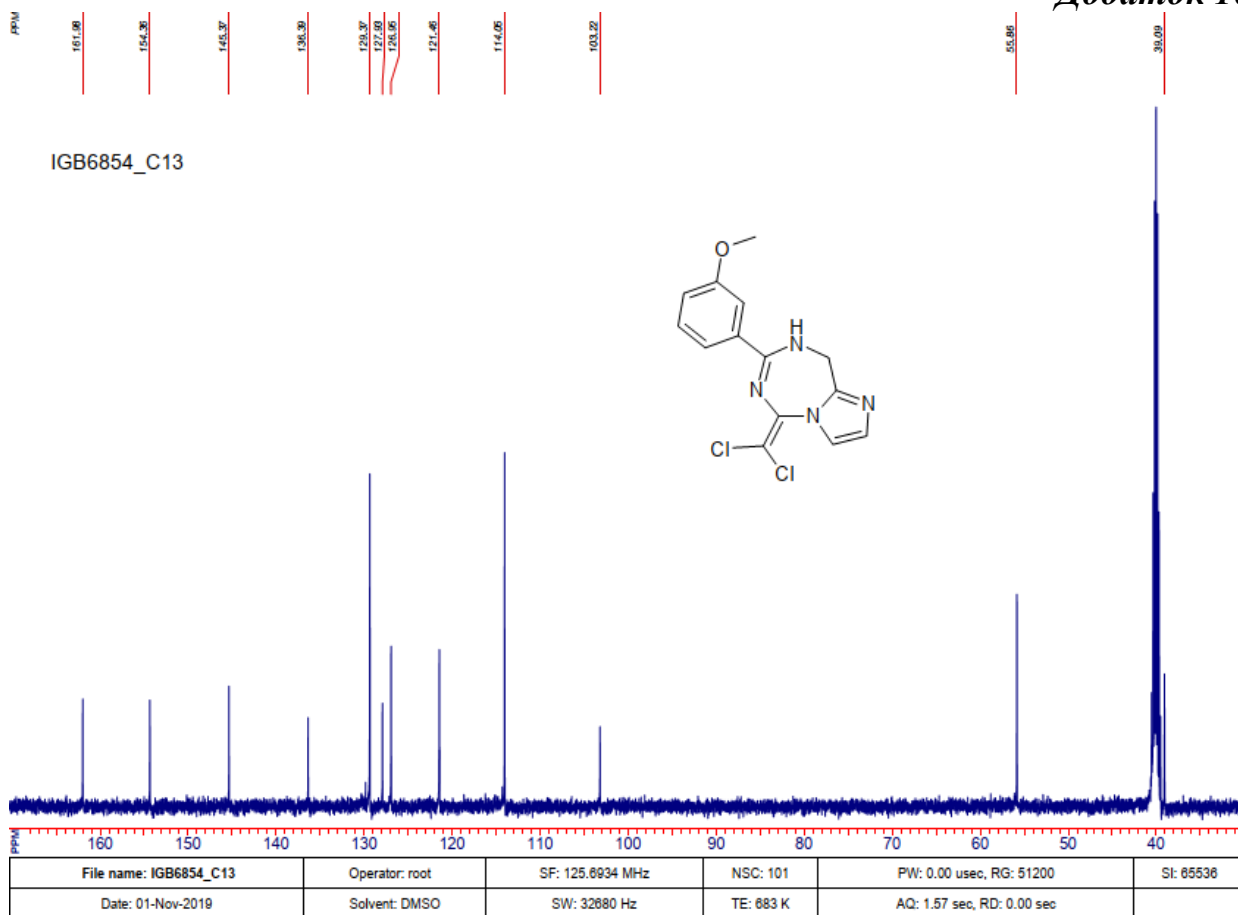
<invalid> -12-

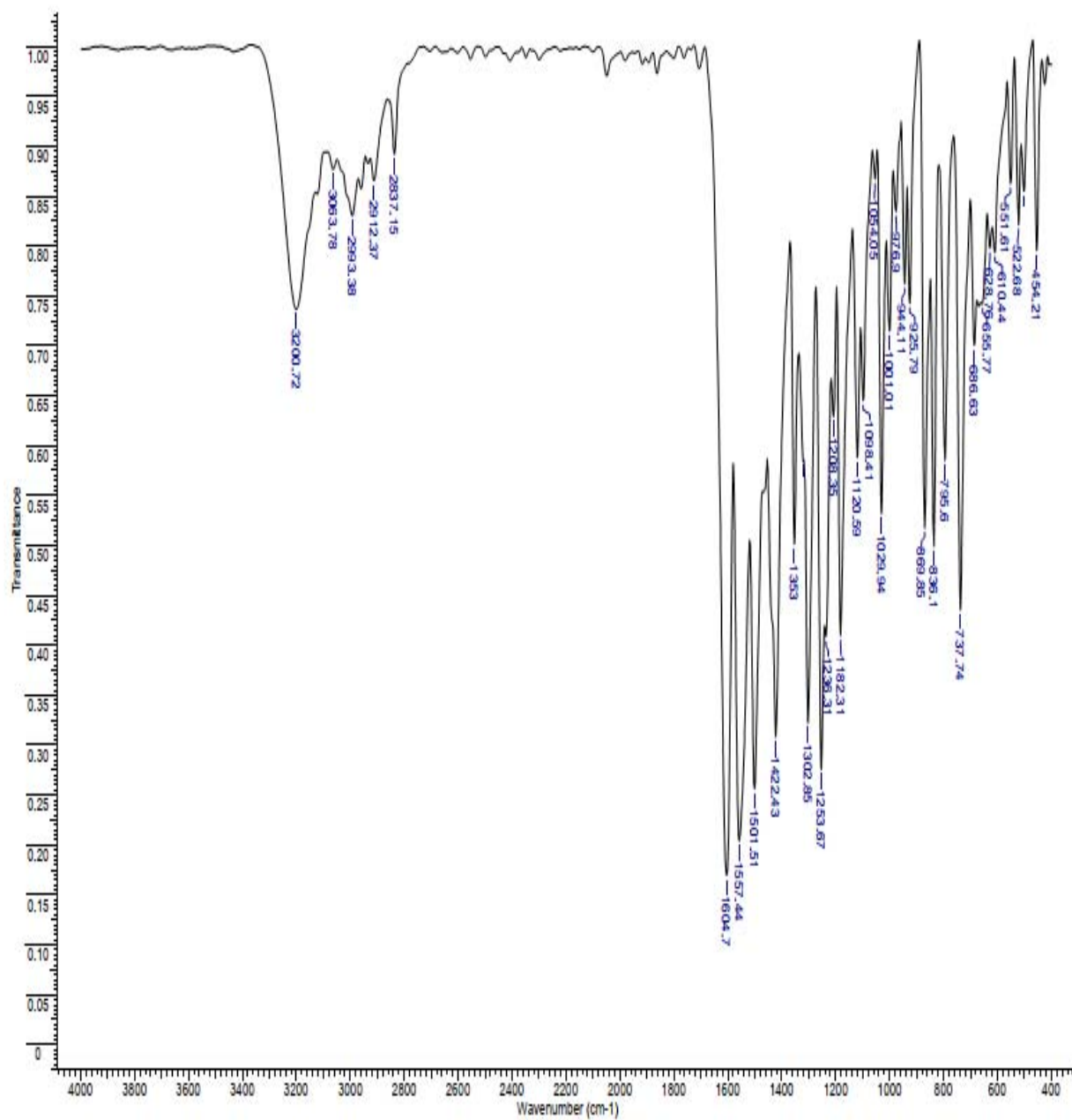
Acq. Method C:\Chem32\--> -->

Додаток 9



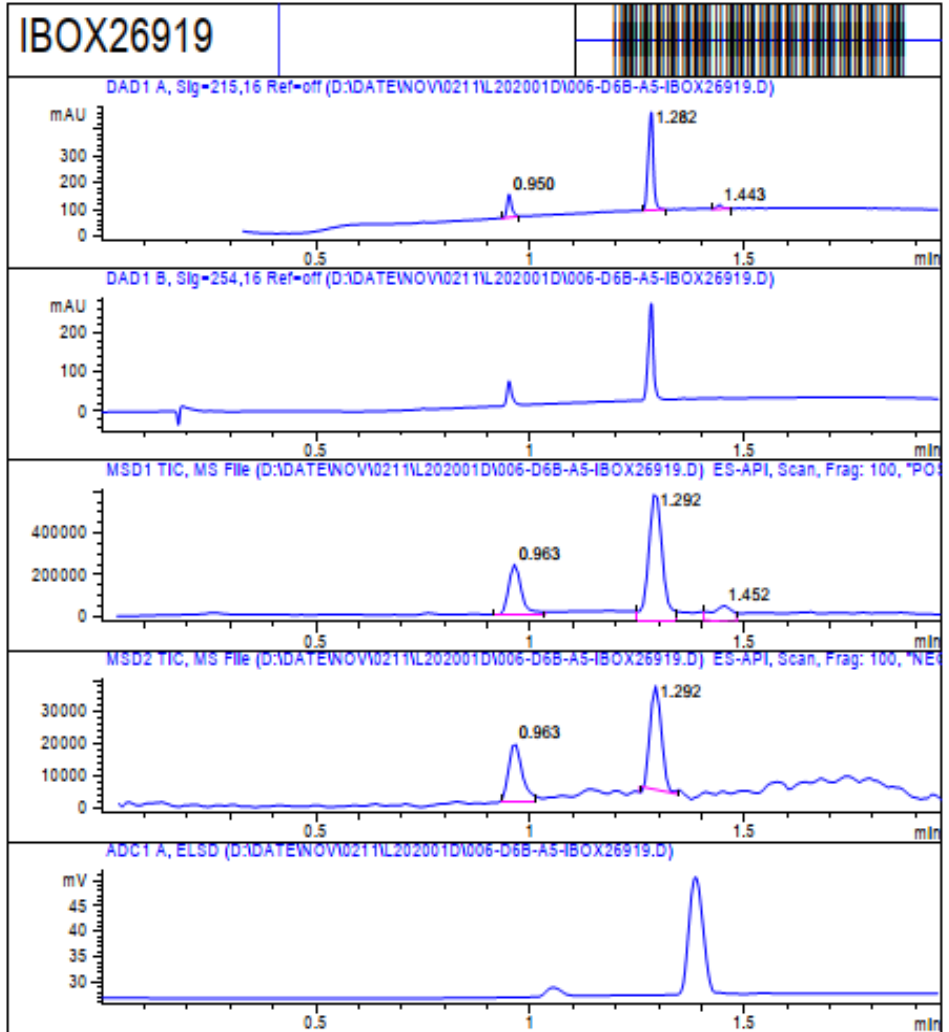
Додаток 10





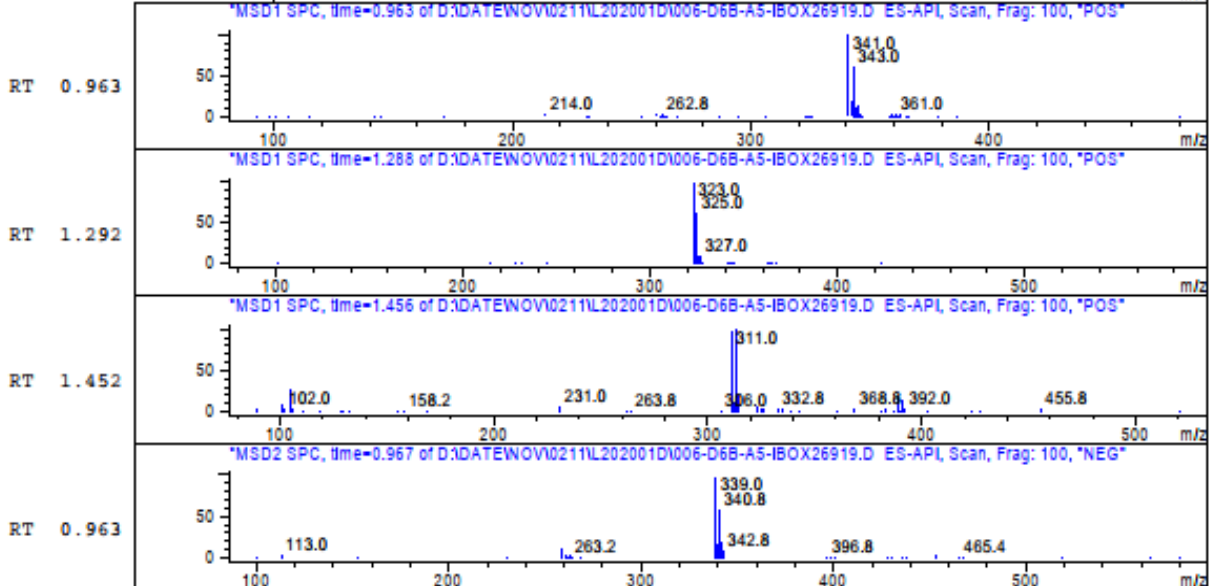
Додаток 12

MaxPeak: 79.36%
Ret_Time: 1.282 min

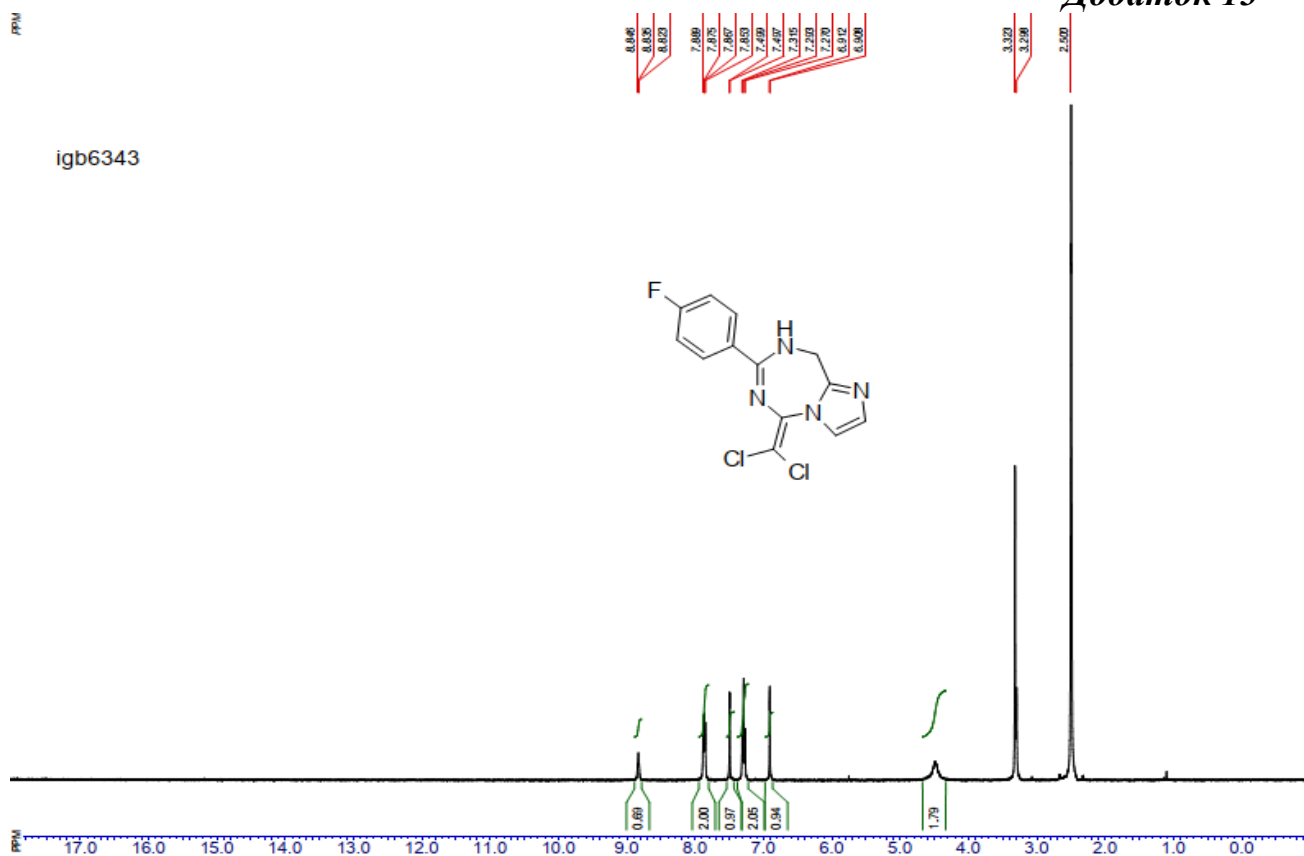


Mol Wt
Exact Mass

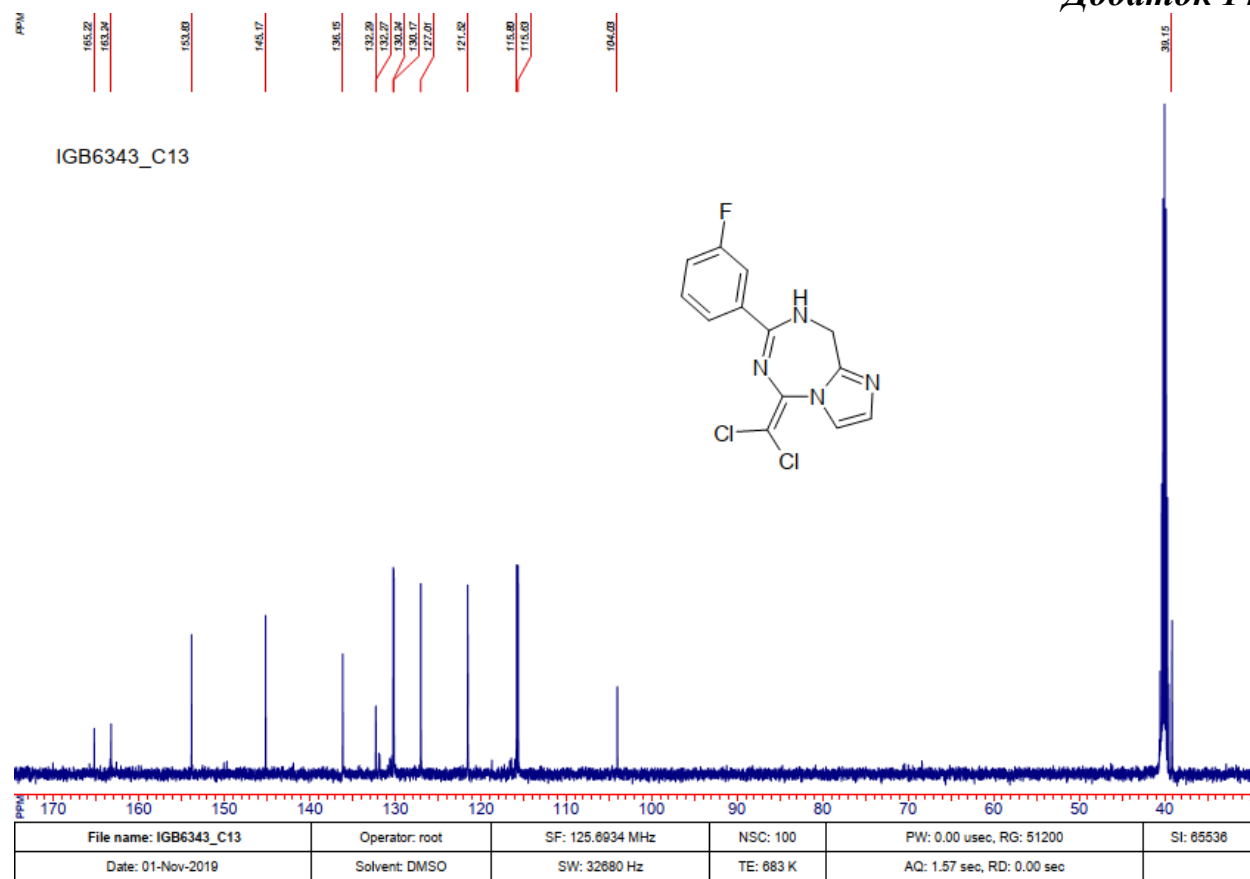
#	Time	Area%
1	0.950	17.23
2	1.282	79.36
3	1.443	3.41

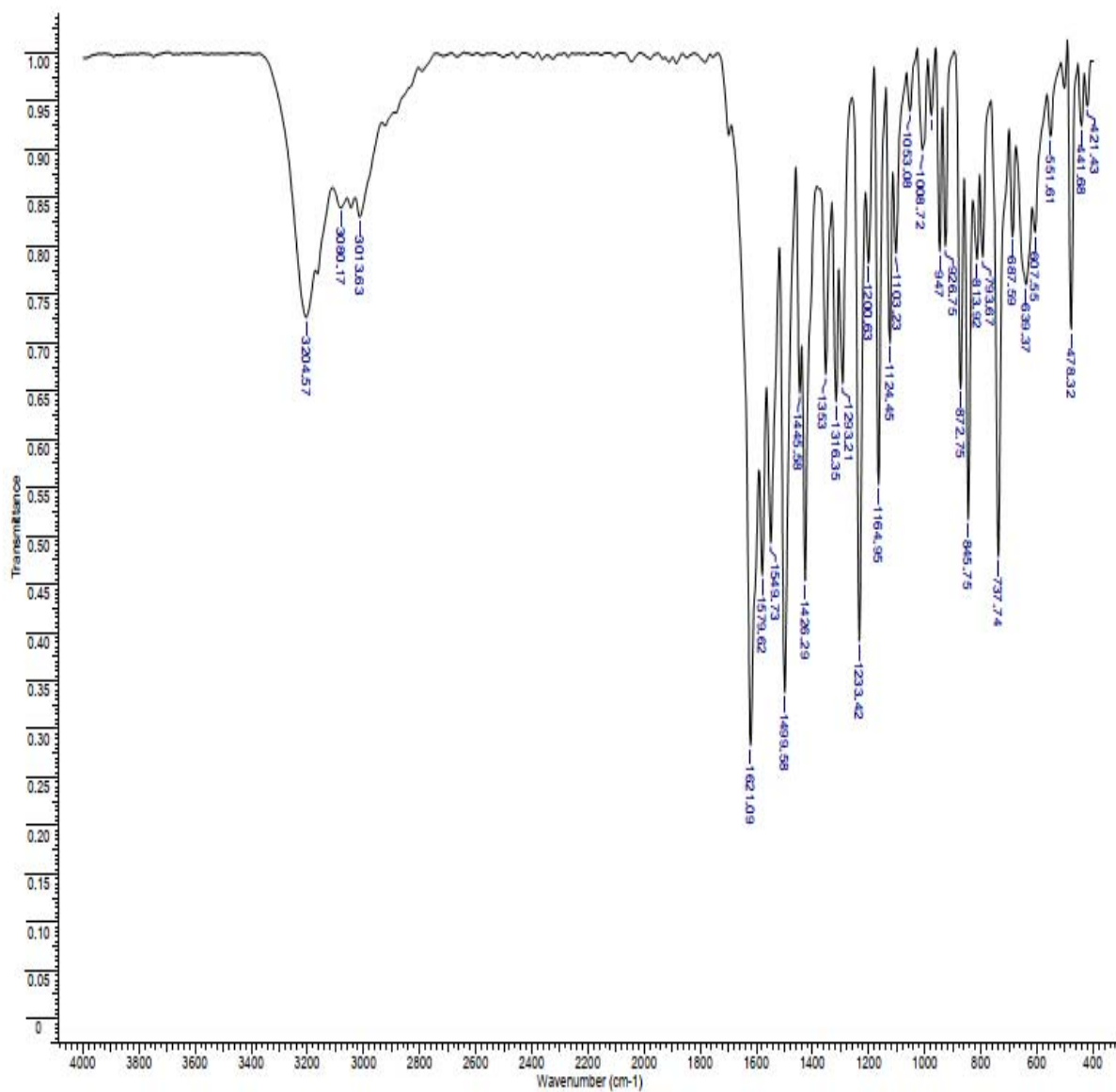


Додаток 13



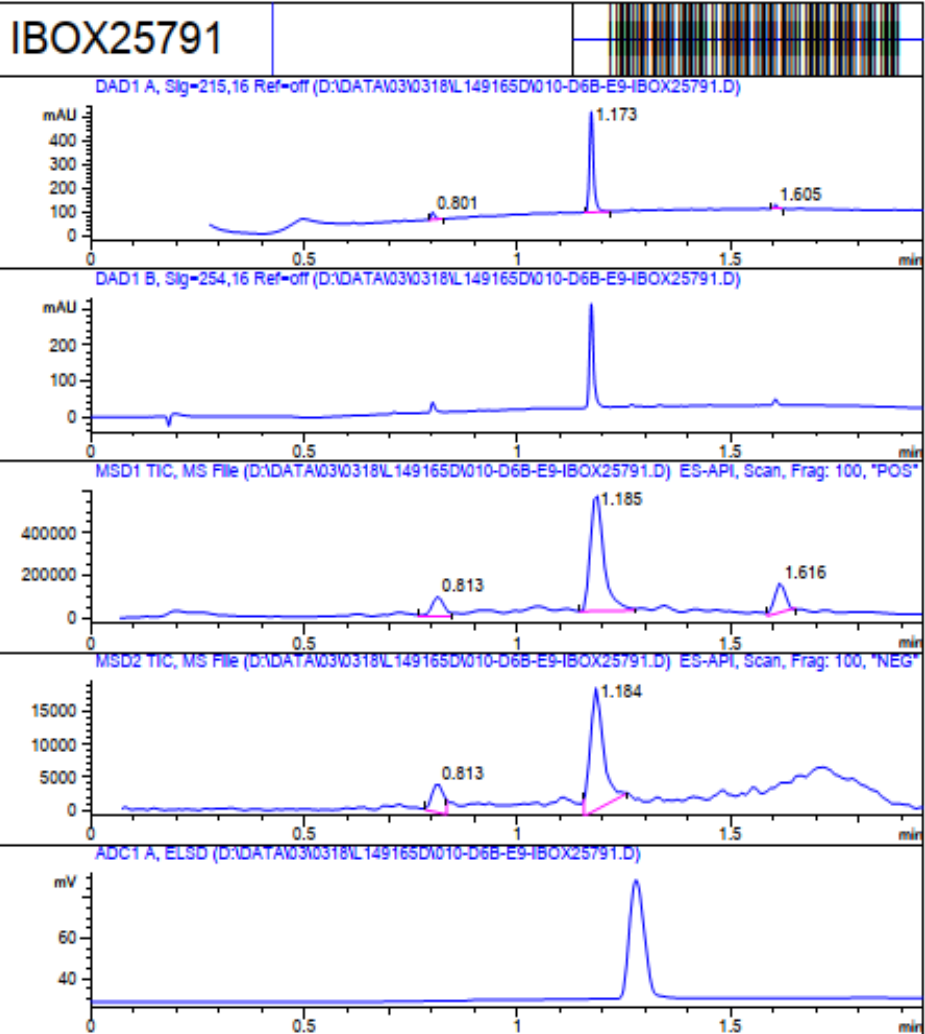
Додаток 14





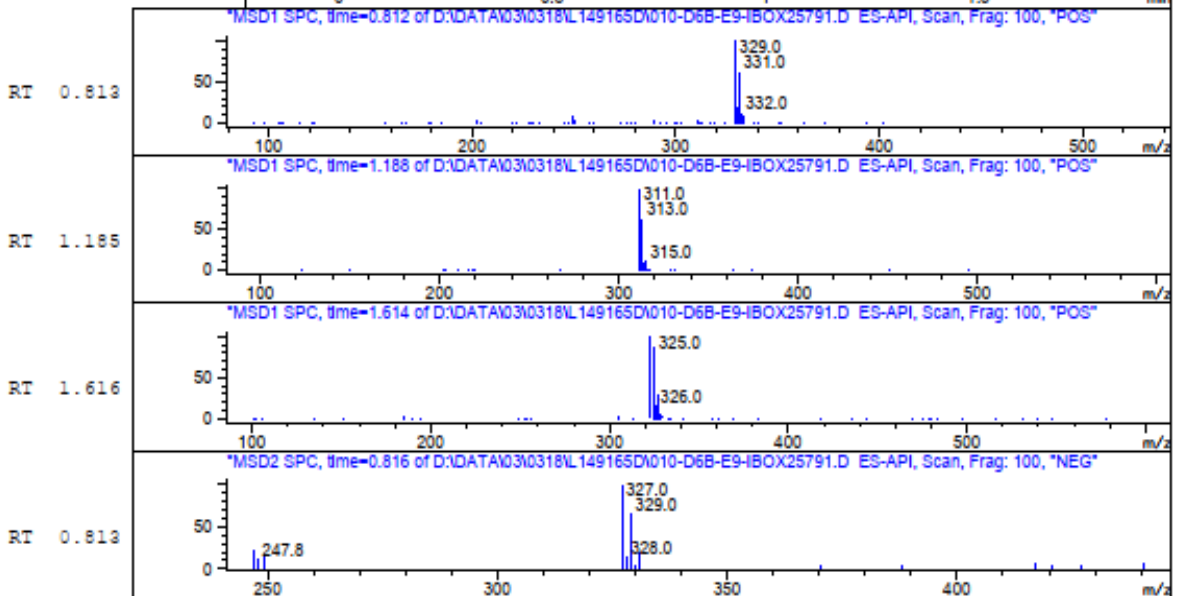
Додаток 16

MaxPeak: 90.42%
Ret_Time: 1.173 min



Mol Wt
Exact Mass

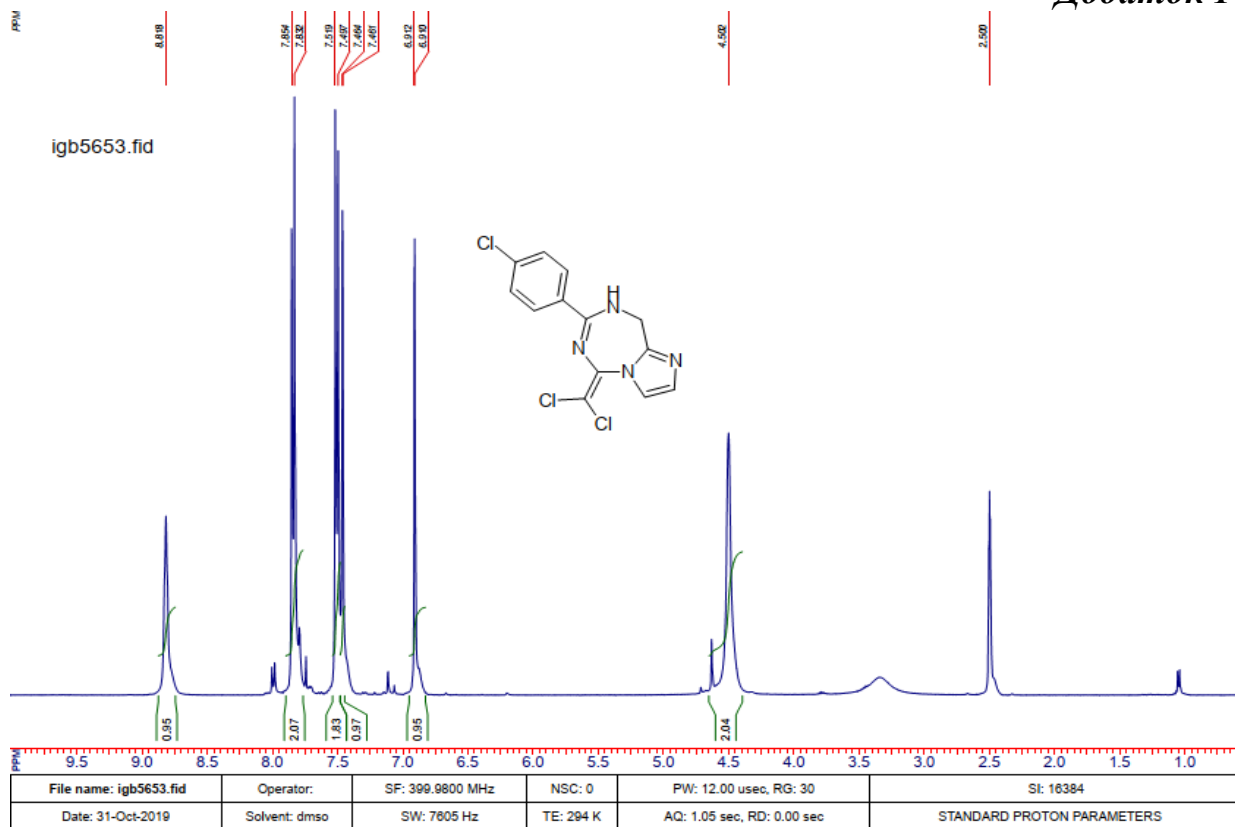
#	Time	Area%
1	0.801	5.92
2	1.173	90.42
3	1.605	3.66



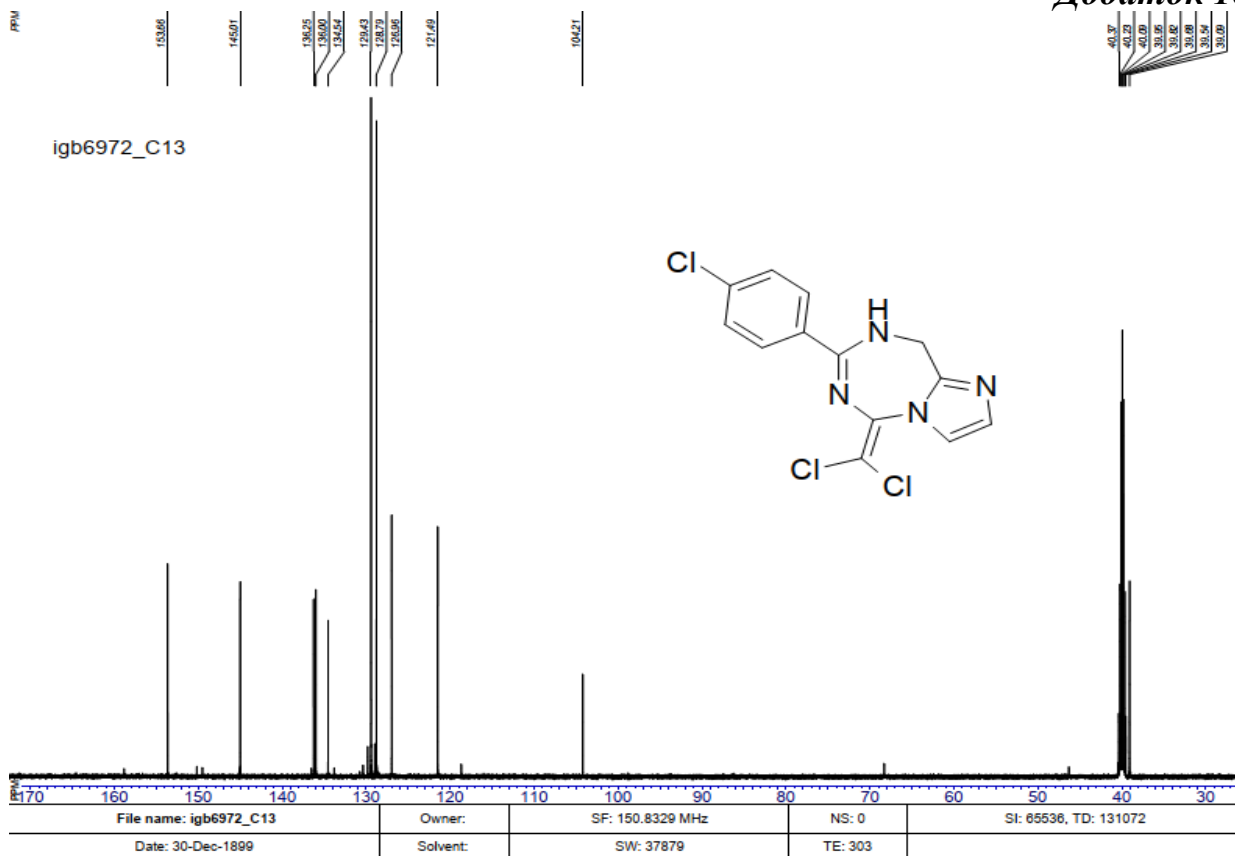
Inj.Date 3/18/2019

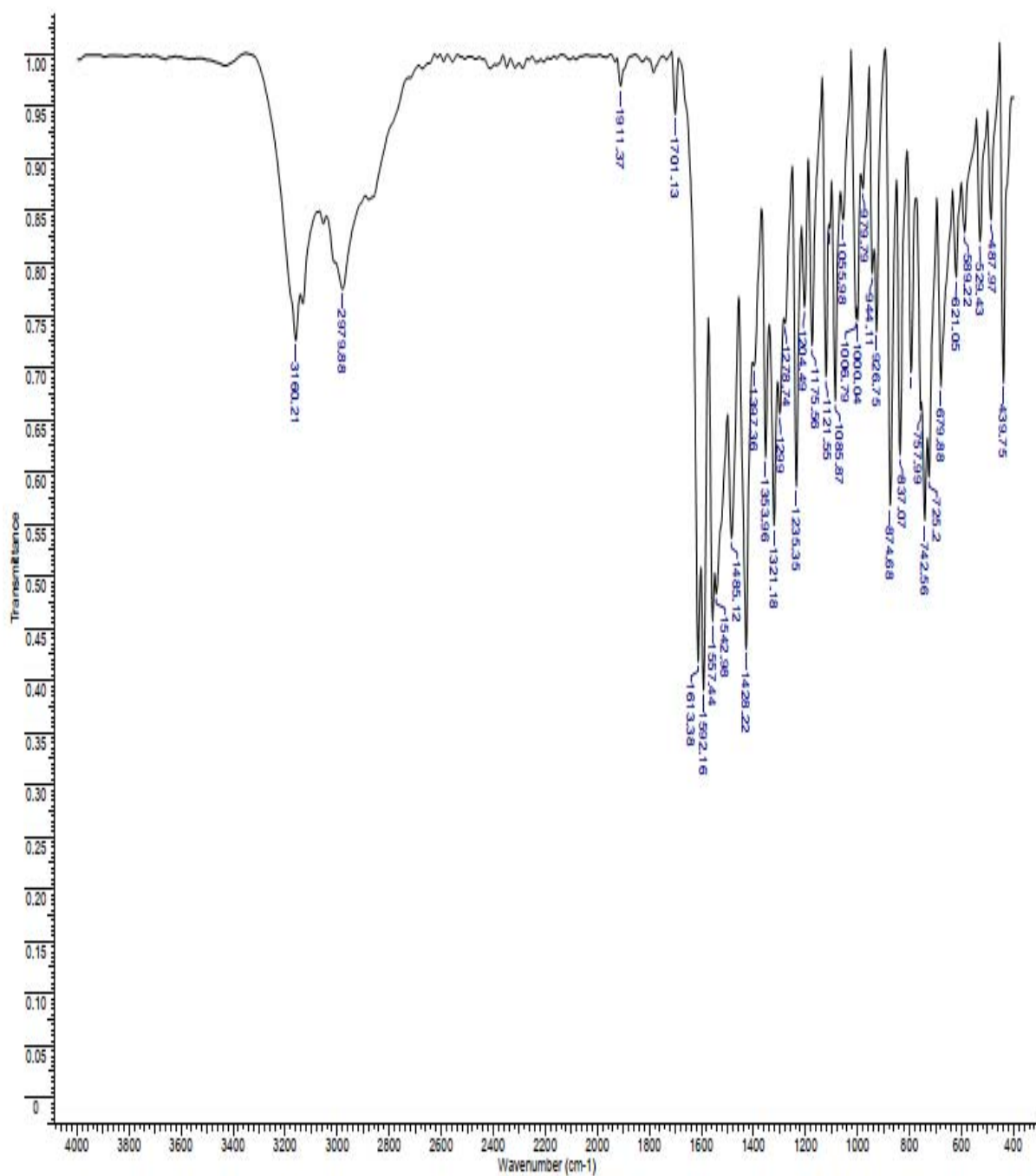
LB <invalid> -> Acq. Method C:\Chem32\ ->

Додаток 17



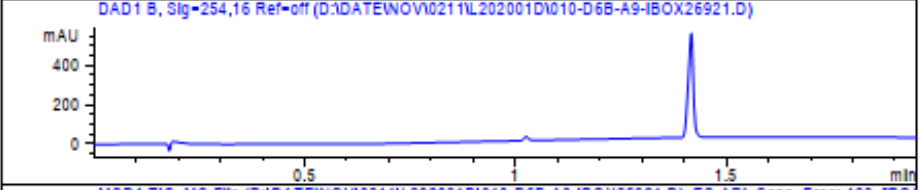
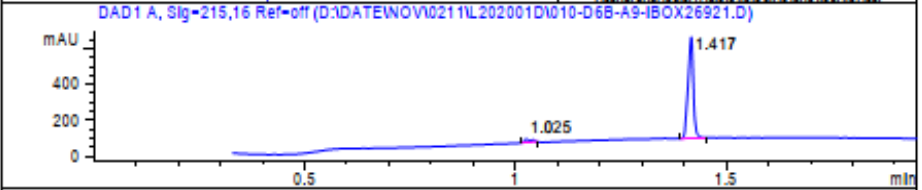
Додаток 18





MaxPeak: 96.03%
Ret_Time: 1.417 min

IBOX26921



Mol Wt
Exact Mass

#	Time	Area%
1	1.025	3.97
2	1.417	96.03

