

О. Я. Мельник¹, В. О. Черноус², А. М. Грозав², М. В. Вовк³

¹ ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»
78016, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2

² ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет»

³ Інститут органічної хімії НАН України

Алкенілімідазоли: методи синтезу та хімічні властивості

В оглядовій статті вперше систематизовані та узагальнені літературні джерела, які стосуються хімії всіх типів алкенілфункціоналізованих імідазолів як важливих синтетичних субстратів та попередників для конструювання біологічно активних речовин. Детально розглянуті два підходи до їх синтезу: 1) формування імідазольного ядра на базі функціональних алкенільних сполук; 2) алкенілфункціоналізація різноманітних похідних імідазолу. Другий варіант є домінуючим і включає в себе конденсації метилімідазолів із карбонільними сполуками, реакції формілімідазолів із метиленактивними реагентами та ілідами фосфору, а також реакції дегідратації та дегідрогалогенування заміщених імідазолів. Детально проаналізовані методи одержання алкенілзаміщених імідазолів, окреслені їх препаративні межі та розкрито синтетичний потенціал. Особлива увага приділена власним дослідженням авторів з отримання нових типів 4-хлоро-5-алкенілзаміщених імідазолів на основі відповідних 5-формілімідазолів. Аналіз хімічних властивостей алкенілфункціоналізованих імідазолів дозволив провести їх строгу класифікацію та систематизувати найтиповіші перетворення. До них, у першу чергу, варто віднести реакції циклоконденсації, які зазвичай реалізуються за участю алкенільного фрагмента та іншого функціонального замісника або атома азоту гетероциклу. Не менш значимими є різноманітні перетворення алкенільного замісника: гетероциклофункціоналізація, окиснення та відновлення. Доречно відзначити, що процеси гетероциклофункціоналізації є новими в хімії алкенілімідазолів, вдало розкриті на прикладах їх 5-(2-нітроалкеніл)- та 5-(2-ароїлвініл)заміщених представників і дають змогу отримувати нові біоперспективні гібридні структури.

Ключові слова: алкенілімідазоли; методи синтезу; конденсація; хімічні властивості; гетероциклофункціоналізація

O. Ya. Mel'nik, V. O. Chornous, A. M. Grozav, M. V. Vovk

Alkenylimidazoles: methods of synthesis and chemical properties

The aim of this review was to summarize and systematize literature on chemistry of alkenylsubstituted imidazoles known as important synthetic substrates and precursors for the synthesis of biologically active substances. Two approaches to the synthesis of these compounds are reviewed: 1) the imidazole ring formation based on functionalized alkenyl compounds; 2) functionalization of imidazole derivatives with the alkenyl moiety. The second approach prevails and includes condensation of methylimidazoles with carbonyl compounds, reactions of formylimidazoles with compounds containing activated methylene groups and phosphorus ylides, as well as reactions of dehydration and dehydrohalogenation of substituted imidazoles. The methods of synthesis of alkenylsubstituted imidazoles have been analyzed in detail; their synthetic potential and limits have been described. Special attention is paid to the authors' own research on the synthesis of new 4-chloro-5-alkenylsubstituted imidazoles using 5-formylimidazoles as precursors. Analysis of the chemical properties of alkenylsubstituted imidazoles has allowed conducting their strict classification and systematizing their typical transformations. Reactions of cyclocondensation are the first ones to be mentioned, they proceed through the interaction of the alkenyl moiety with another functional group or endocyclic Nitrogen. Other transformations such as heterocyclofunctionalization, oxidation and reduction are based on transformation of the alkenyl moiety. It should be noted that heterocyclization processes are new for chemistry of alkenylimidazoles, they are successfully applied to 5-(2-nitro-alkenyl)- and 5-(2-arylvinyl)substituted derivatives, and due to them it is possible to obtain new promising hybrid structures.

Key words: alkenylimidazoles; synthesis methods; condensation; chemical properties; heterocyclofunctionalization

О. Я. Мельник, В. А. Черноус, А. Н. Грозав, М. В. Вовк

Алкенилимидазолы: методы синтеза и химические свойства

В обзорной статье впервые систематизированы и обобщены литературные источники, касающиеся химия всех типов алкенилфункционализованных имидазолов как важных синтетических субстратов и предшественников для конструирования биологически активных веществ. Подробно рассмотрены два подхода к их синтезу: 1) формирование имидазольного ядра на основе функциональных алкенильных соединений; 2) алкенилфункционализация разнообразных производных имидазола. Вторым вариантом является доминирующим и включает в себя конденсации метилимидазолов с карбонильными соединениями, реакции формилимидазолов с метиленактивными реагентами илидами фосфора, а также реакции дегидратации и дегидрогенирования замещенных имидазолов. Детально проанализированы методы получения алкенилзамещенных имидазолов, очерчены их препаративные границы и раскрыт синтетический потенциал. Особое внимание уделено собственным исследованиям авторов по получению новых типов 4-хлор-5-алкенилзамещенных имидазолов на основе соответствующих 5-формилимидазолов. Анализ химических свойств алкенилфункционализованных имидазолов позволил провести их строгую классификацию и систематизировать наиболее типичные превращения. К ним, в первую очередь, следует отнести реакции циклоконденсации, которые обычно реализуются с участием алкенильного фрагмента и иного функционального заместителя или атома азота гетероцикла. Не менее значимыми являются разнообразные превращения алкенильного заместителя: гетероциклофункціоналізація, окислення і відновлення. Цілесообразно отметить, что процессы гетероциклофункціоналізації являются новыми в химии алкенилимидазолов, удачно раскрыты на примерах их 5-(2-нітроалкеніл)- и 5-(2-ароїлвініл)замещенных представителей и дают возможность получать новые биоперспективные гибридные структуры.

Ключевые слова: алкенилимидазолы; методы синтеза; конденсація; химические свойства; гетероциклофункціоналізація

Сполуки ряду імідазолу широко застосовуються як привабливі платформи для конструювання біоактивних речовин. На їх основі розроблені та впроваджені у медичну практику високоефективні антигіпертензивні засоби (дибазол, лозартан), адрено- (нафазолін, клонідин) та холіноміетики (пілокарпін), протигрибкові препарати (клотримазол, кетоконазол). Різноманітні функціональні похідні імідазолу виявляють широкий діапазон біологічних властивостей, зокрема, вони чинять протигрибкову [1], знеболюючу [2, 3], проти-запальну [4, 5], а також протиалергічну [6] дію. Окрім цього вони є ключовими структурними фрагментами низки природних сполук [7-10].

В ряду заміщених імідазолів особливу зацікавленість викликають їх алкенільмісні представники, які знаходять значне використання у синтезі гетерофункціональних похідних. Способи їх отримання раніше частково проаналізовані в оглядових працях [11, 12], однак з урахуванням значного розширення впродовж останніх двох десятиліть як препаративної бази, так і синтетичних підходів до алкенілімідазолів доцільним видавалось системне узагальнення хімії цих сполук. Враховуючи ідентичність методів синтезу більшості ізомерних (2,4 та 5)-алкенілімідазолів, вони були систематизовані в декількох найзагальніших варіантах.

1. Методи синтезу алкенілімідазолів

1.1. Гетероциклізація функціоналізованих алкенів

У перших роботах, які стосувалися синтезу 2-алкенілімідазолів використовувались класичні методи формування імідазольного циклу із уже наявною в фрагменті алкенільною групою. Зокрема запропонована авторами [13] схема 1 передбачає двостадійне перетворення естеру кислоти **1** в 2-алкіліденімідазолін **2** з наступною його ароматизацією до імідазолу **3**.

Більш елегантним є метод, запропонований авторами роботи [14] для синтезу 1-бензил-5-(2-фенілвініл)-1*H*-імідазолу **4**. В його основі лежить використання метиленового фрагмента тозилметилізоціаніду (TosMIC) **5** для синтезу іліденпохідної **6**, яка при взаємодії з бензиламіном дає алкіліденімідазолін **7**. Останній в умовах основного каталізу відщеплює толуолсульфінову кислоту з утворенням цільового імідазолу **4** (схема 2).

В серії робіт [15-17] описано ефективний одностадійний метод синтезу 5-іліденімідазолів **9**, що ґрунтується на реакції TosMIC **5** з імінами **8**. Реакцію проводили в метанолі чи інших апротонних розчинниках у присутності неорганічної або органічної основи при кімнатній температурі (схема 3).

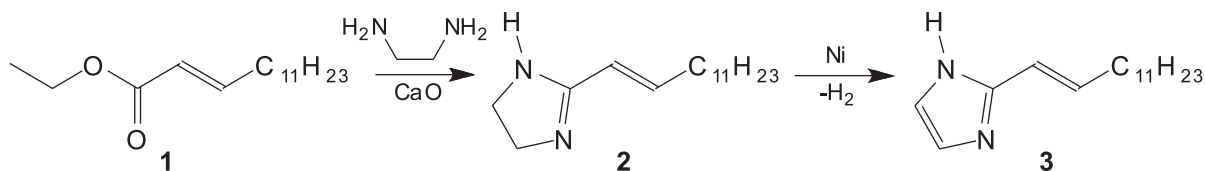


Схема 1

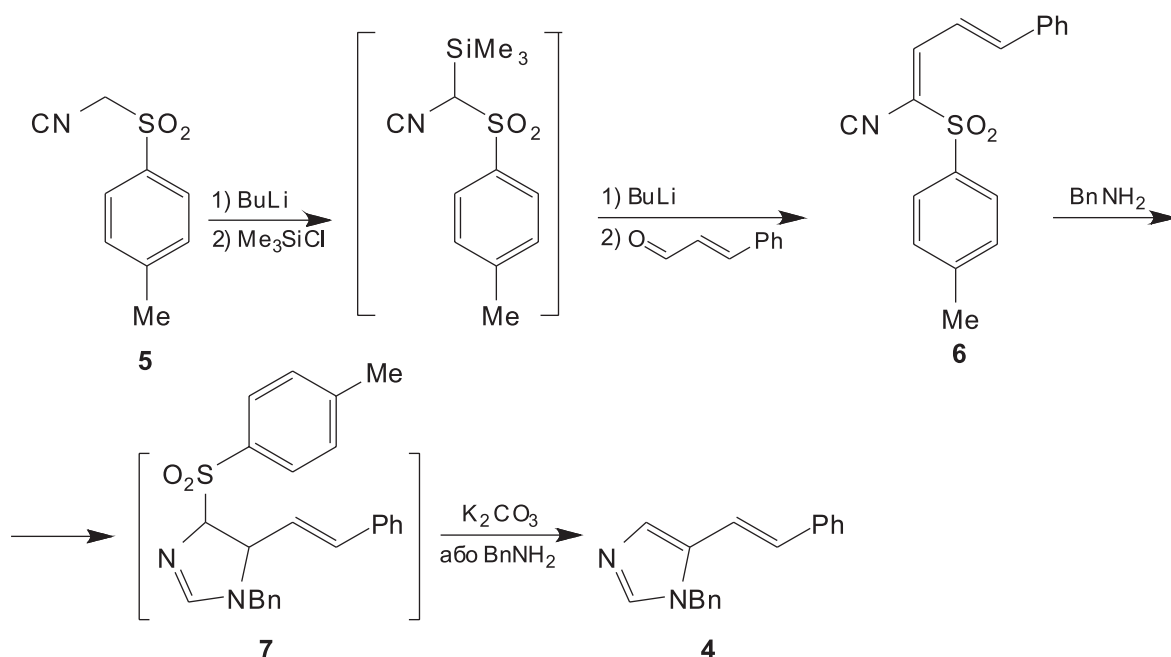


Схема 2

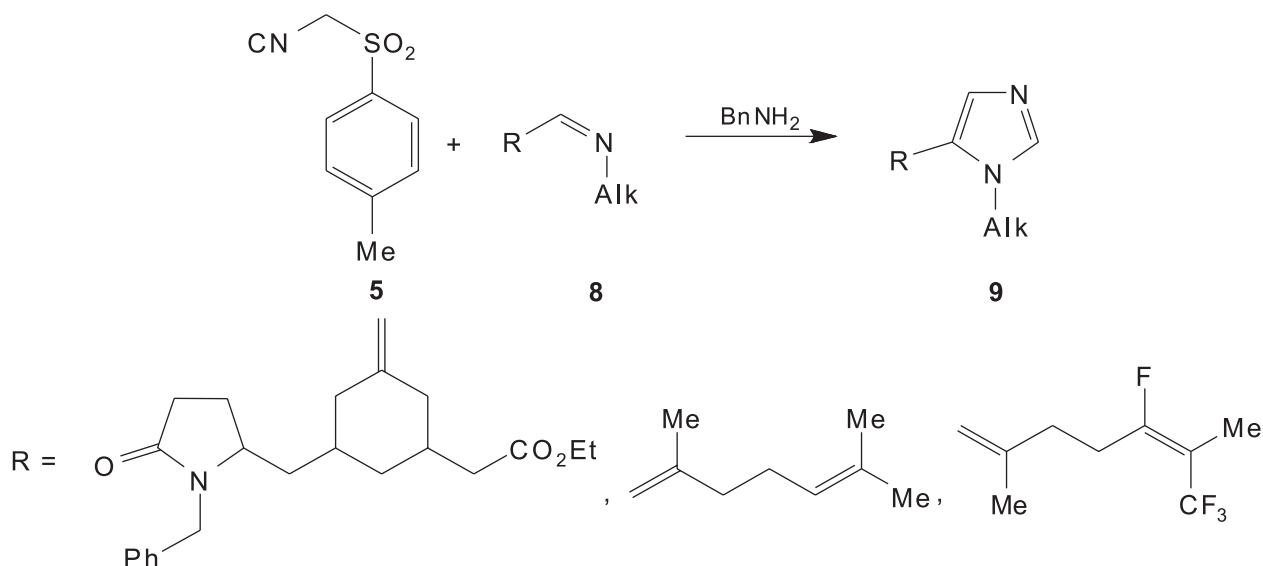


Схема 3

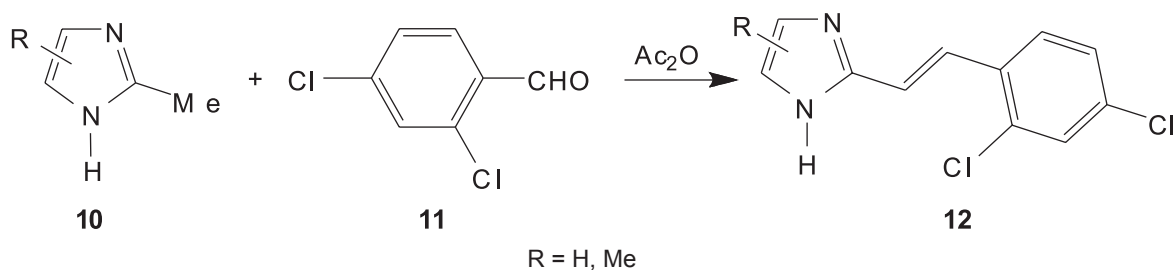


Схема 4

1.2. Конденсація метилімідазолів із карбонільними сполуками

Внаслідок акцепторного впливу піридинового атома азоту імідазольного циклу атоми водню метильної групи 2-метилімідазолу **10** виявляють кислотні властивості і схильні реагувати з альдегідами **11** з утворенням відповідних етенілпохідних **12**. Реакція відбувається в достатньо жорстких умовах у присутності оцтового ангідриду як дегідратууючого агента [18] (схема 4).

Цей метод був успішно використаний і для синтезу бігетероциклічних алкенів **13**, що містять окрім імідазольного фрагмента фурановий або тіофеновий [19, 20] цикли (схема 5).

На прикладі 1,2-диметилімідазолу **14** показано, що така конденсація перебігає через утворення альдольного адукта **15** із наступною дегідратацією до відповідного алкену **16** [18] (схема 6).

Для забезпечення більш ефективної активації метильної групи заміщені імідазоли доцільно перетворювати на відповідні метилімідазолієві солі **17**, які в процесі конденсації вже в умовах основного каталізу зазнають диметилування з утворенням цільових сполук **18** [21] (схема 7).

5(4)-Метилімідазоли в силу значно нижчої кислотності метильної групи вступають у конденсацію з альдегідами тільки за наявності в положенні 4 акцепторної нітрогрупи. Зокрема в умовах основного каталізу 5-метил-4-нітро-1-фенілімідазол **19** взаємодіє з бензальдегідом з утворенням 4-нітро-1-феніл-5-стирилімідазолу **20** у відповідності до схеми [22]. Використання піперидину як основного катализатора зводиться до генерації висококонуклеофільного карбаніона **A** (схема 8).

Ефективність цього методу була продемонстрована при одержанні 4-алкенілімідазолів **21** із ви-

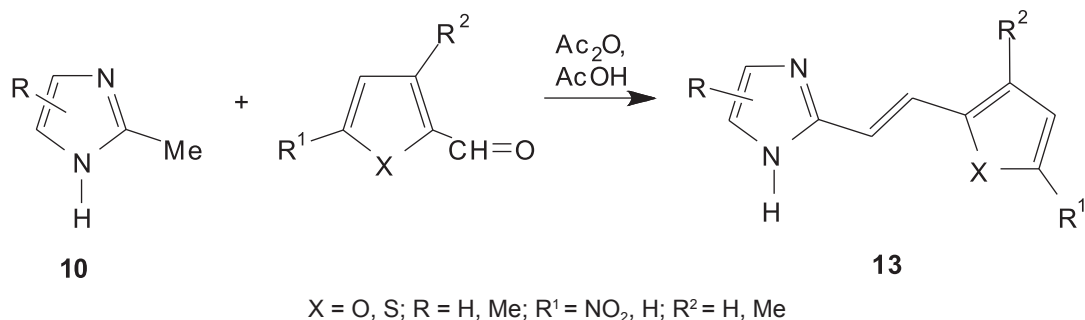


Схема 5

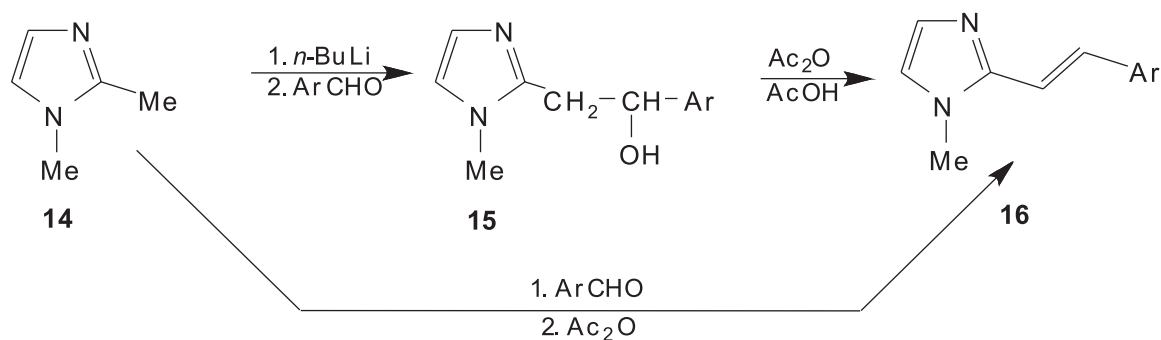


Схема 6

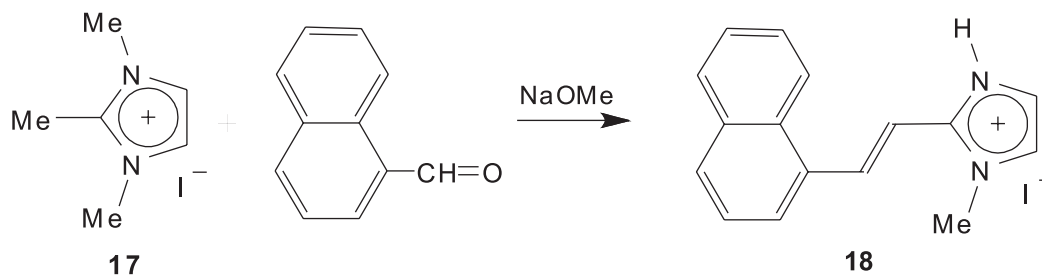


Схема 7

користанням як основи піперидину [23-26] або піридину [27] (схема 9).

2-Нітро-5-метилімідазоли в реакціях такого типу виявляють значно нижчу активність. Зокрема конденсація 1,5-диметил-2-нітроімідазолу **22** з бензальдегідом відбувається тільки у присутності сильної основи – *tert*-BuOK і приводить до алкену **23** з низьким виходом. В той же час більш ефективним є двостадійний варіант синтезу з утворенням спирту **24** та наступною дегідратацією під дією H₂SO₄, що значно підвищує вихід цільового алкену **23** [28-31] (схема 10).

Використання активованих метилімідазолів було вдалим і для отримання інших алкеніфункціоналізованих імідазольних систем, зокрема (*N,N*-иметиламіноетилен)-4-нітроімідазолів **25** [32-36]. Зазвичай така реакція перебігає при кип'ятінні **26** із диметилацеталем диметилформаміду у присутності трифторооцтової кислоти як каталізатора (схема 11).

Транс-1,2-бісімідазолілетен **27** отримували з виходом 39 % при повільному додаванні розчину імідазолу **19** та *tert*-BuOK в ДМФА до розчину *N*-хлоросукцинїміду (NCS) в ДМФА [37]. Зміна

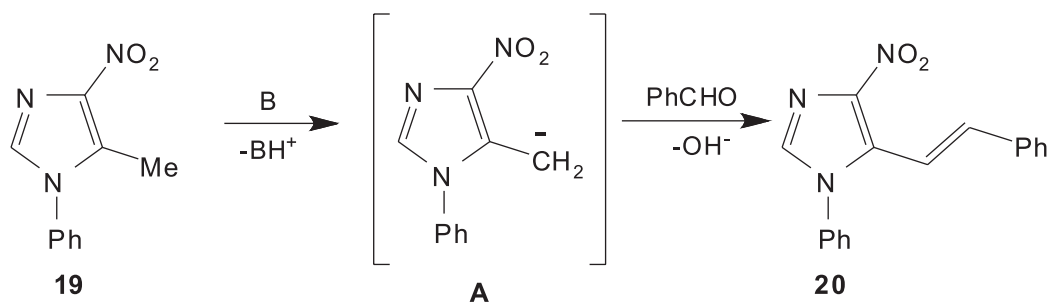
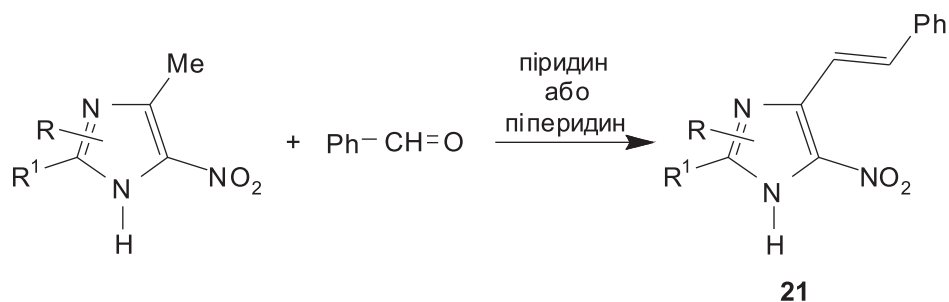


Схема 8



R, R' = H, Me

Схема 9

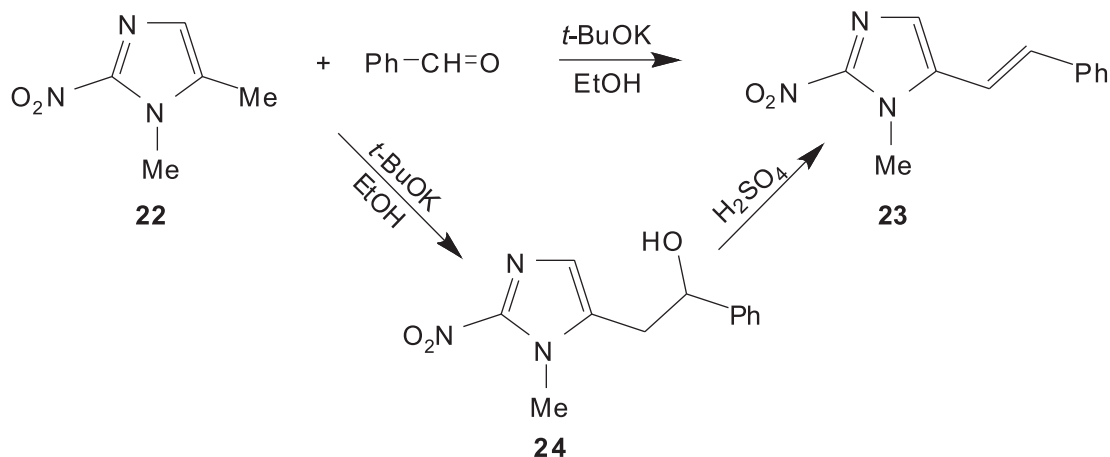


Схема 10

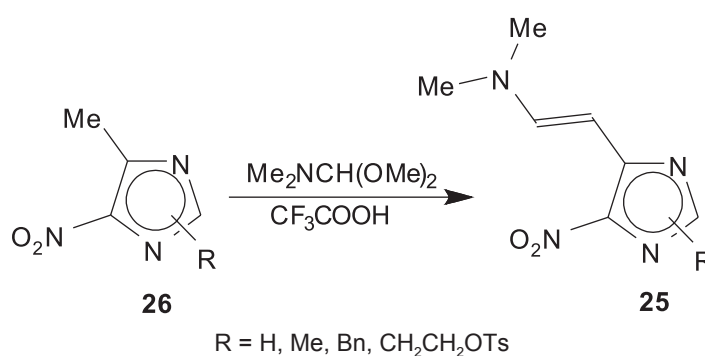


Схема 11

порядку додавання реагентів приводить до менш енергетично вигідного *cis*-ізомера **28** (схема 12).

1.3. Конденсація формілімідазолів із метиленактивними сполуками

Через складнощі введення альдегідної групи в імідазольне ядро використання формілімідазолів для отримання відповідних гетерилалкенів тривалий час було обмежено незначною кількістю прикладів. Лише з появою надійних методів одержання імідазолкарбальдегідів були зреалізовані класичні підходи до синтезу алкенілзаміщених імідазолів на основі конденсації із метиленактивними сполуками. Так, метод отримання імідазолілалкенілпіридинієвих солей **29** базується на конденсації 2-формілімідазолів **30** з моно-

диметилпіридинієвими солями **31** [38-40]. В залежності від умов реакції та каталізатора вихід цільових продуктів коливається в межах 30-60 % (схема 13).

Конденсація альдегіду **32** із 3,5-диметил-4-нітроізоксазолом **33** у піперидині виявилась ефективною для отримання імідазольного аналога 5-стирлізоксазолу **34** [41] (схема 14).

Реакція Кньюенагеля 1-бензил-5-формілімідазолу **35** з малоновою кислотою в піридині у присутності каталітичної добавки піперидину була вдало використана для синтезу імідазоліл-5-акрилової кислоти **36** [42] (схема 15).

У роботі [43] досліджено синтетичний потенціал альдегідної групи 2-формілімідазолу **32** в

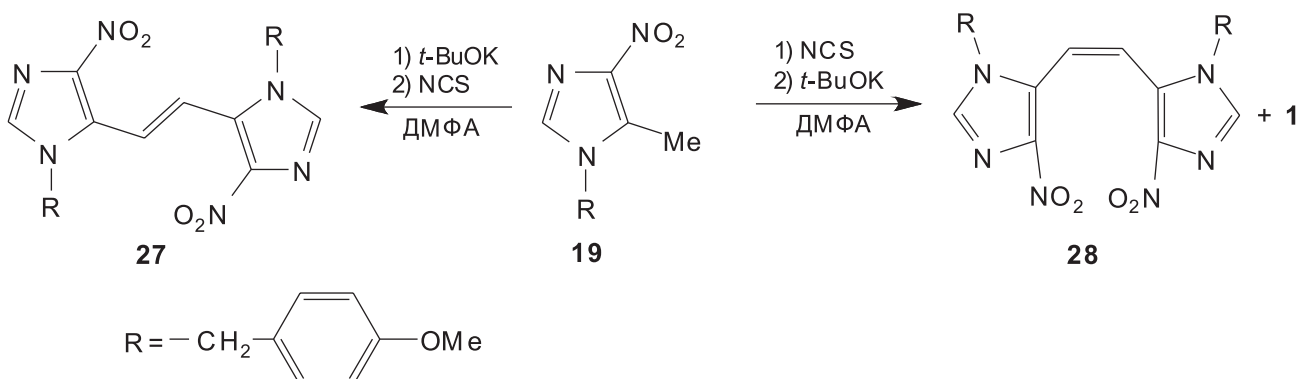


Схема 12

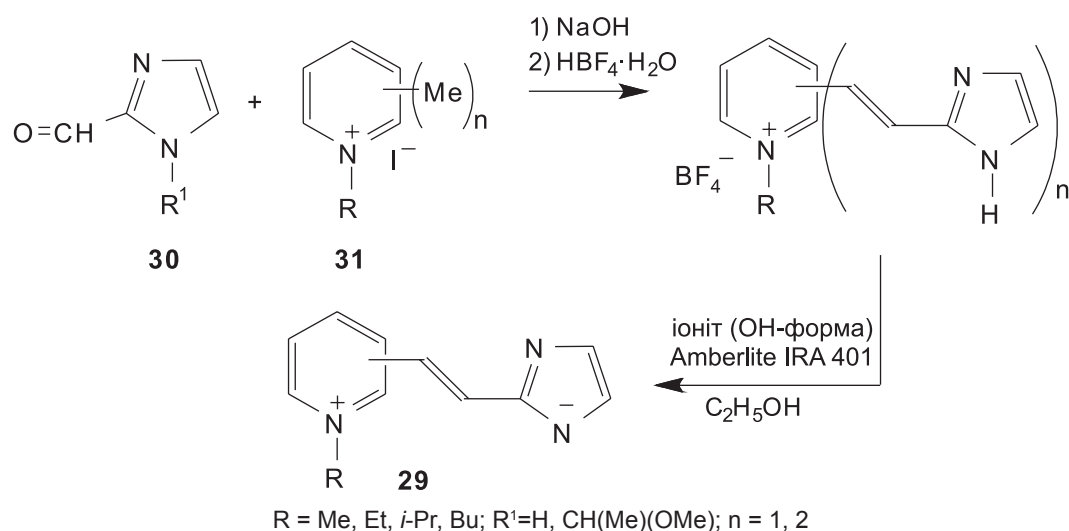


Схема 13

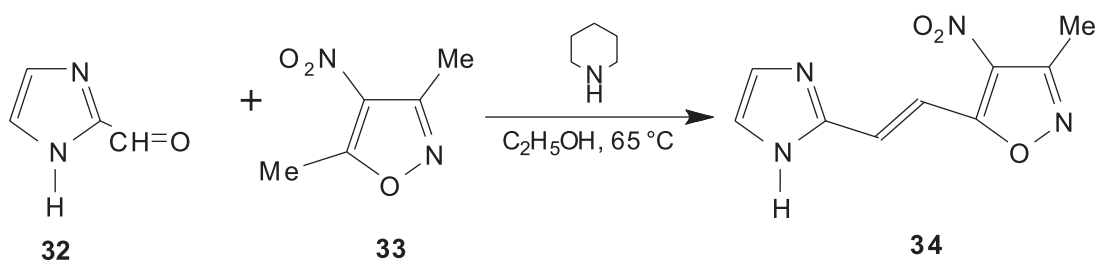


Схема 14

реакціях із естерами малонової та ціанооцтової кислоти і встановлено, що нагрівання в толуєні або піридині приводить з високими виходами до алкенілпохідних **37** (схема 16).

Для менш реакційноздатного 4-нітро-5-формілімідазолу **38** необхідне використання каталітичної системи TiCl₄-піридин, що забезпечує утворення діетил 2-(3-бензил-5-нітро-3*H*-імідазол-4-ілметил)малонату **39** з виходом 59 % [44] (схема 17).

Для синтезу естерів імідазолілакрилових кислот **40** розроблено два методи, що ґрунтуються

на реакції 5-формілімідазолів **35** з естерами тіофеналкілкарбонових кислот [45]. У першому випадку у результаті альдольної конденсації у присутності літію діізопропіламіду (ЛДА) утворюються продукти **41**, які при нагріванні в оцтовому ангідриді і подальшій обробці 1,8-діазобіциклоундеканом (ДБУ) приводять до естерів **40**. Останні також можуть бути отримані і одностадійною реакцією альдегіду **35** із надлишком моноетилового естеру (2-тієнілметил)малонової кислоти (схема 18).

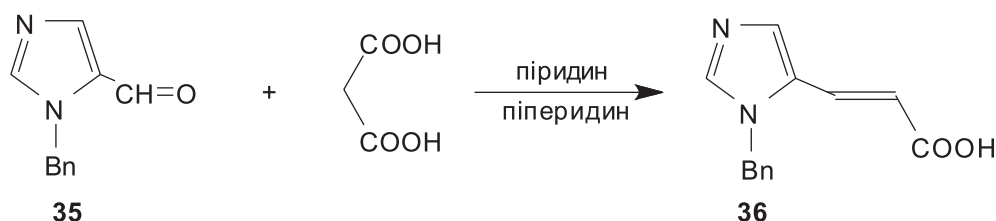


Схема 15

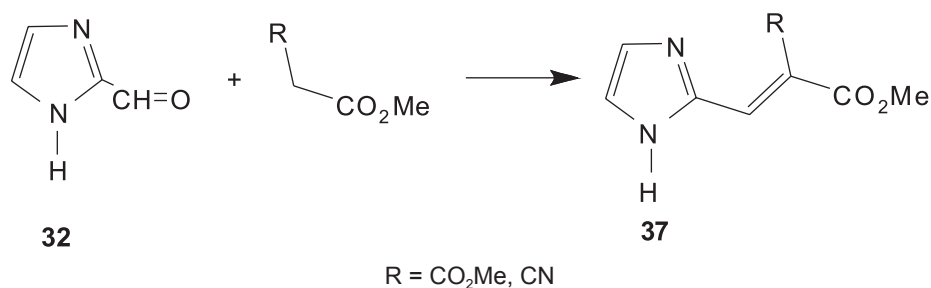


Схема 16

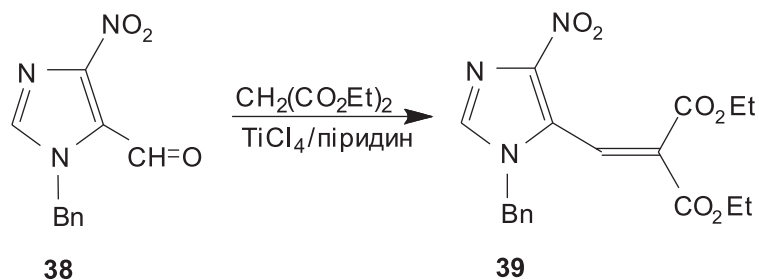


Схема 17

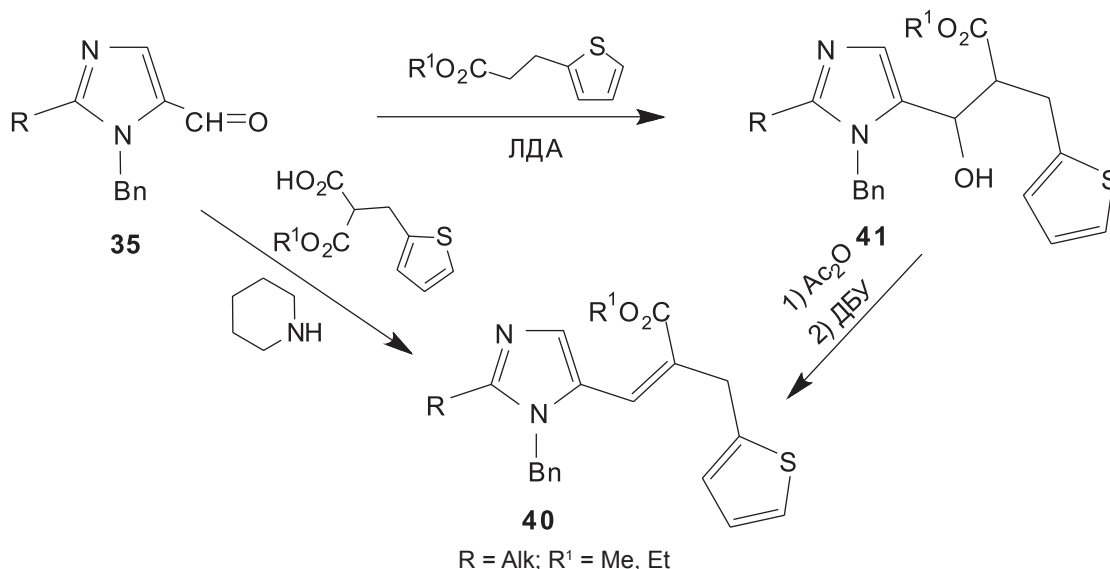


Схема 18

Взаємодію імідазолкарбальдегідів **32** та **35** із метилкетонами **41** в умовах основного каталізу можна розглядати як зручний метод синтезу імідазолільних аналогів халкону **42**. В залежності від умов перебігу реакції (10 %-вий водний КОН в етанолі [46-50] або K₂CO₃ в сухому ДМФА [51]) виходи цільових продуктів коливаються в межах 44-76 % (схема 19).

Конденсацією 5-форміл-4-хлороімідазолів **43** із нітроалканами, ацетофенонами, 1,3-тіазолідин-2,4-діоном та (метилсульфініл)(метилтіо)-метаном розроблено загальний синтетичний підхід до нових алкенілімідазолів – 5-(2-нітровініл)-4-хлороімідазолів **44** [53], 5-(2-ароїлвініл)-4-хлороімідазолів **45** [54], 5-тіазолідиніл-4-хлороімідазолів **46** [55] та імідазолікетенацеталів **47** [56] (схема 20).

1.4. Реакція формілімідазолів із ілідами фосфору

Взаємодія формілімідазолів з ілідами фосфору (реакція Віттіга) є досить поширеним методом синтезу алкенілімідазолів і дозволяє отримувати широкий спектр відповідних похідних. Зокрема в умовах реакції Віттіга із доступних імідазолкарбальдегідів **48** та трифенілметилфосфонію броміду отримана низка вінілімідазолів **49** [57] (схема 21).

Зазначена реакція носить загальний характер, що підтверджено синтезом серії алкенілімідазолів **50** із альдегідів **51** із переважанням утворенням *цис*-продукту [58] (схема 22).

Враховуючи високу регіоселективність реакції Віттіга, автори [59] запропонували схему перетворення 5-метил-1-третилімідазол-4-карбоксамальдегідів

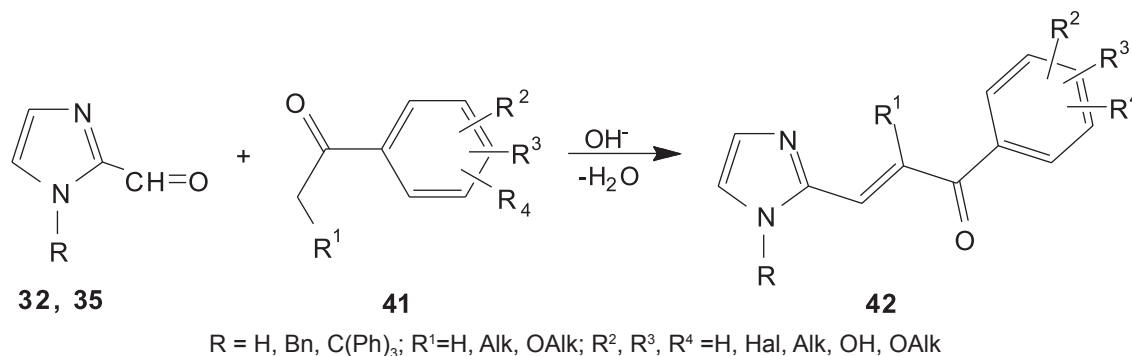


Схема 19

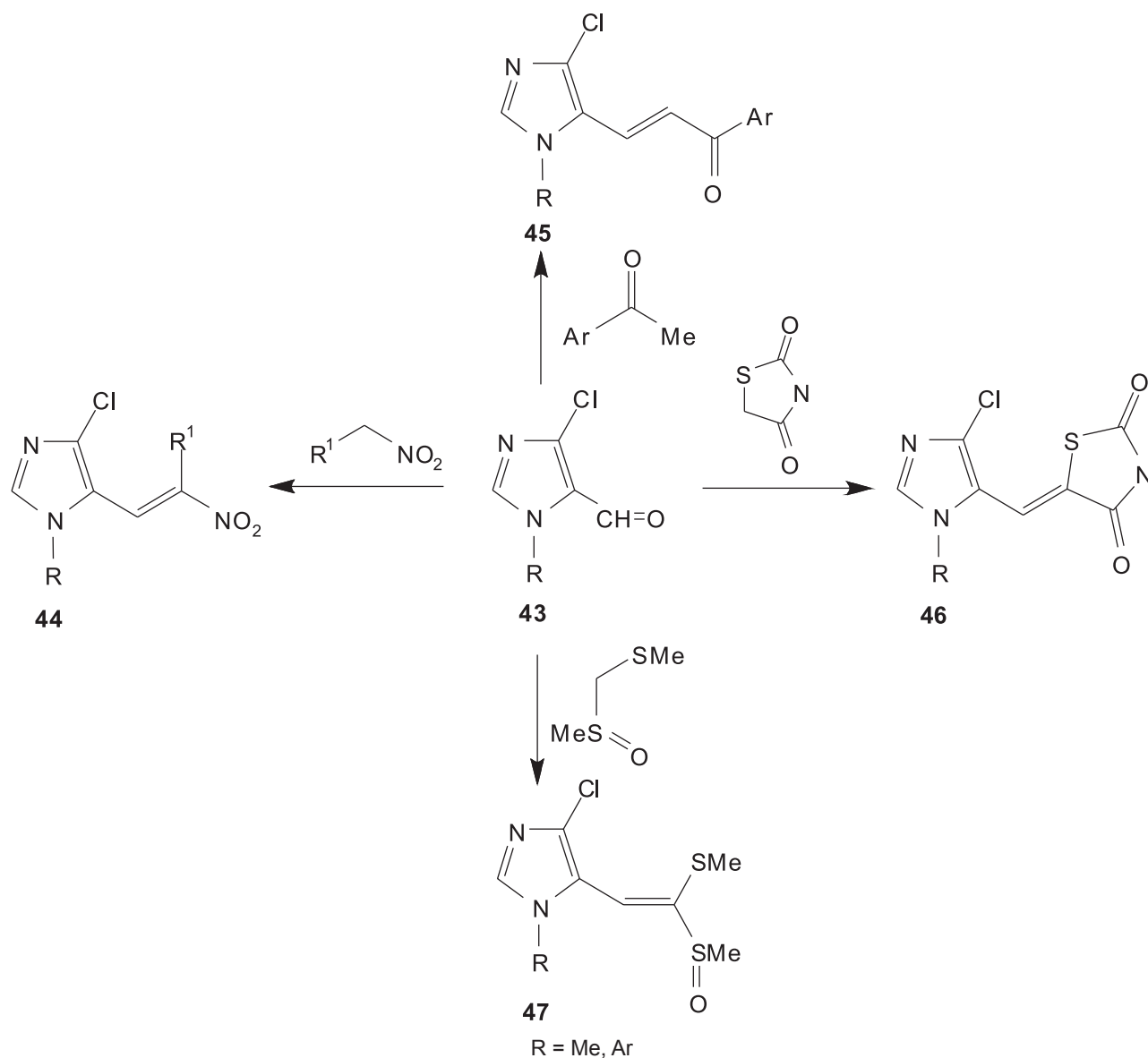


Схема 20

дегіду **52** виключно на Z- α,β -ненасичену карбонову кислоту **53** (схема 23).

Подібним чином із 2-формілімідазолу **32** та ілідів фосфору **54** було синтезовано низку 2-вінільних похідних імідазолу **55** [43, 60]. Для оптимізації умов реакцію проводили у деіонізованій воді [61] при нагріванні у ДМФА [62], піридині, бензені або ТГФ [63]. Встановлено, що використан-

ня як розчинника ДМФА дозволяє отримувати E-ізомери **55** із виходом до 90 % (схема 24).

Реакція Віттіга виявилася зручною і для одержання N-заміщених 4-алкенімідазолів **56** із 4-формілімідазолів **57** та ілідів **58** [64] (схема 25).

В умовах реакції Віттіга-Хорнера із 1-третил-2-формілімідазолу **59** отримано суміш етилового естеру **60** та акрилової кислоти **61**, які після

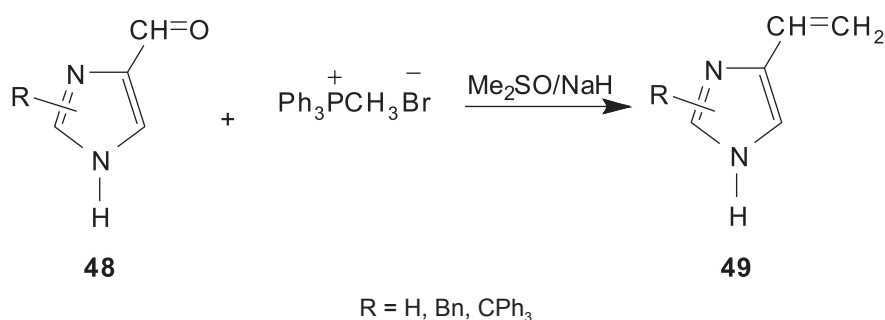


Схема 21

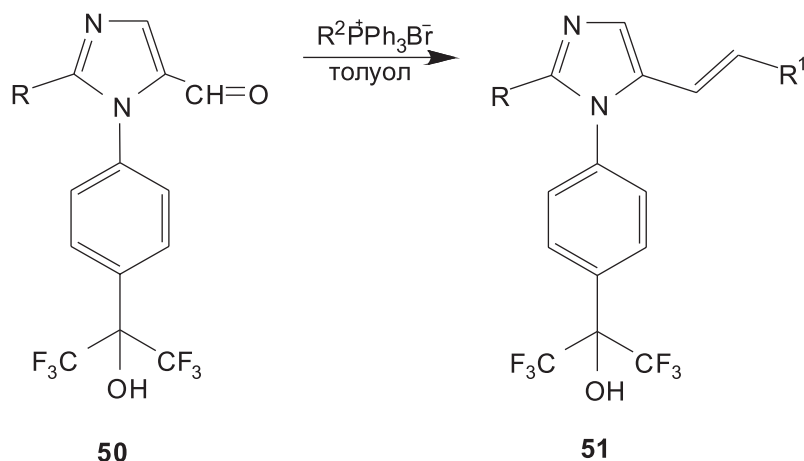


Схема 22

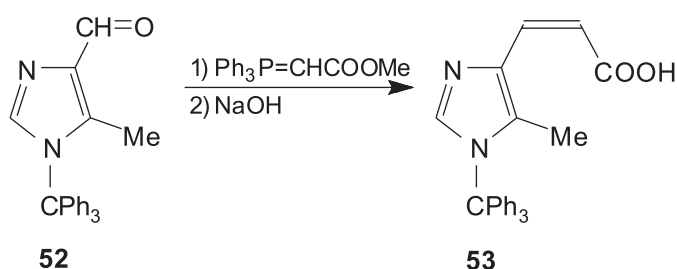


Схема 23

зняття тритильного захисту були перетворені на *N*-незаміщені імідазоліпохідні **62** та **63** [65] (схема 26).

Подібним чином альдегід **64** при взаємодії із фосфонатом **65** у присутності гідриду натрію вже при кімнатній температурі легко перетворюється на α,β -ненасичений кетон **66** [66] (схема 27).

4-Форміл-1-тритилімідазол **59** та фосфонієва сіль **67** були використані в реакції олефінування за Віттігом [67], яка відзначається високою

Z-стереоселективністю (*Z/E* = 93 : 7) за рахунок використання комплексної основи (NaNH_2 -*t*-BuOK, 9 : 1) і приводить до 4-алкенілохідної **68** (схема 28).

1.5. Реакції дегідратації та дегідрогалогенування заміщених імідазолів

Реакції дегідратації та дегідрогалогенування є класичним методом синтезу алкіл- та арилзаміщених алкенів і з успіхом можуть бути використані для одержання відповідних вінілімідазолів. Так, автори [68] описали синтез 2-вінілімідазолів

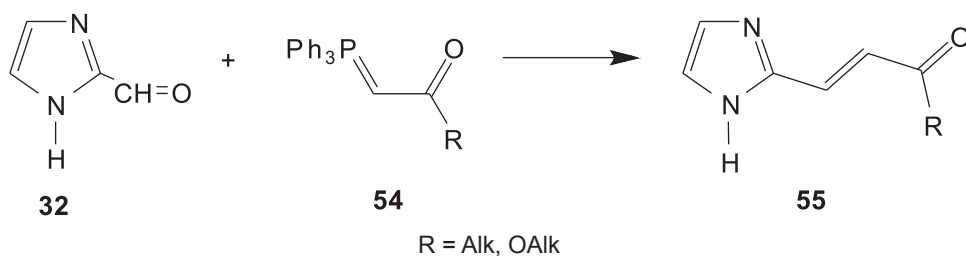


Схема 24

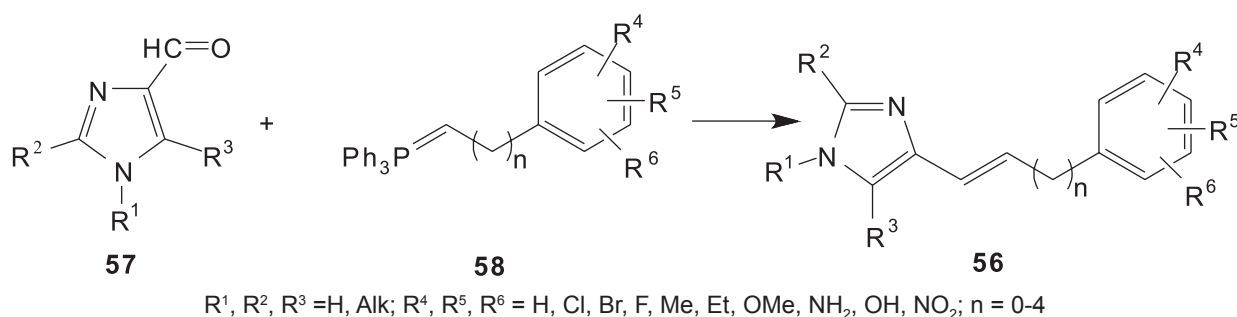


Схема 25

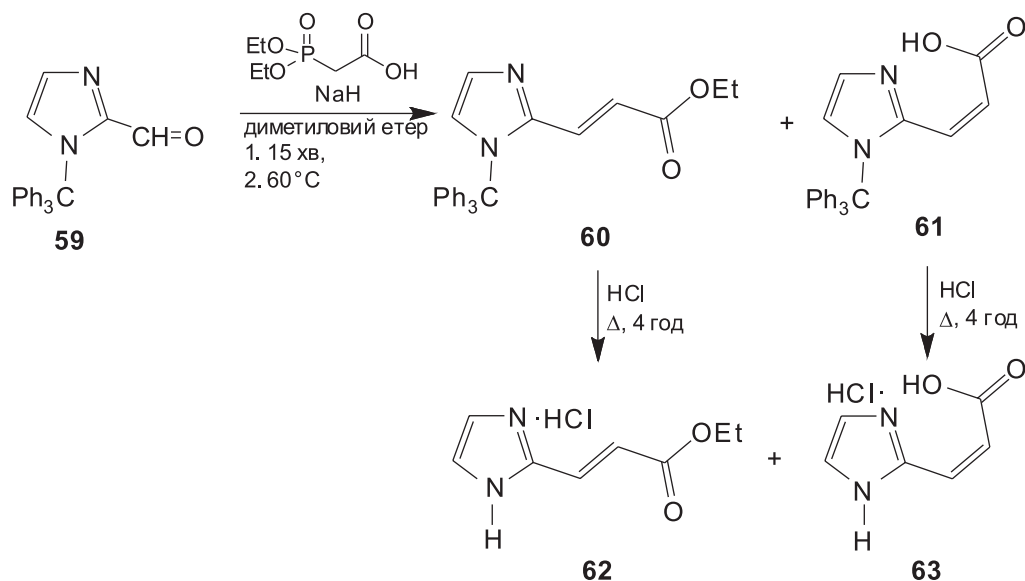


Схема 26

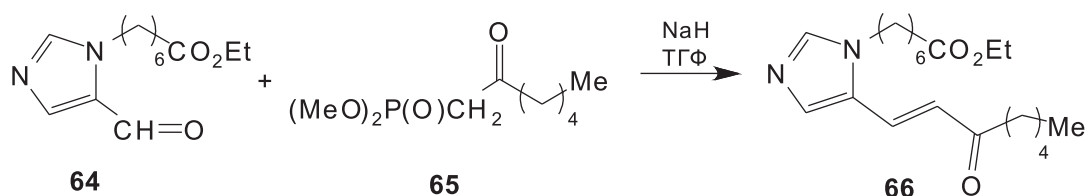


Схема 27

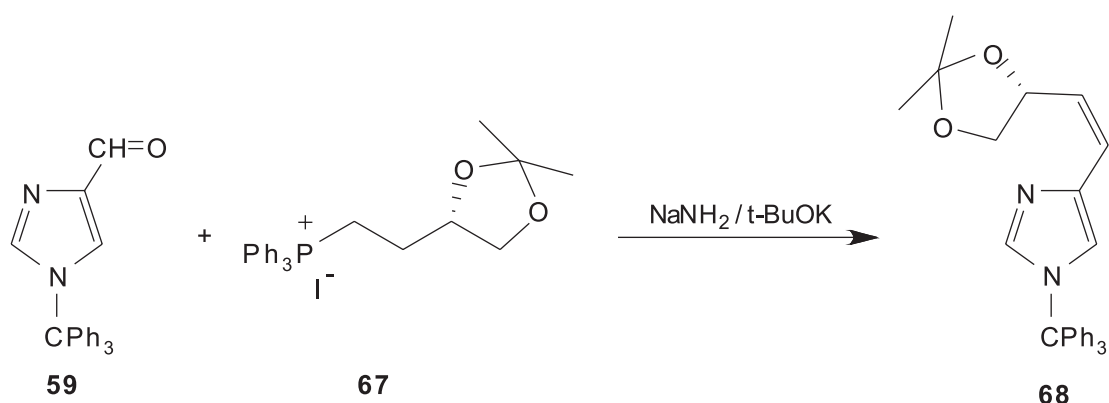


Схема 28

69 дегідратацією 2-(β-гідрокси)етилімідазолів 70 (схема 29).

Дегідратація α-(5-гідрокси)похідної 71 в умовах кислого каталізу приводить до 5-алкенілімідазолу 72 [46] (схема 30).

Дегідратація спиртів 73 була вдало використана для отримання 4(5)-(α,ω-діарилалкеніл)-1H-

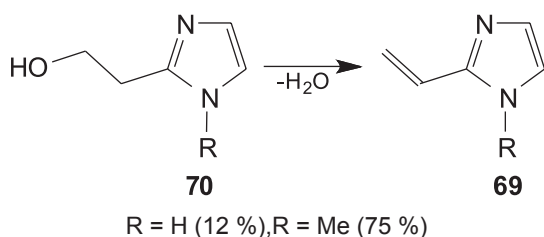


Схема 29

імідазолів 74 та їх нетоксичних солей, які можуть бути застосовані при лікуванні естрогензалежних захворювань [64, 69] (схема 31).

Для синтезу 1-метил-2-нітро-5-вінілімідазолу 75 зручним виявилось дегідрогалогенування 1-метил-2-нітро-5-(2-хлоретил)імідазолу 76 трет-бутилатом калію при зниженій температурі в середовищі безводного бензену [29, 70] (схема 32).

Подібний варіант дегідрохлорування 5-(γ-хлоропропіл)імідазолів із подальшою прототропною ізомеризацією подвійного зв'язку був зреалізований при одержанні 5-вінілімідазолу [71].

1.6. Інші методи синтезу алкенілімідазолів

Реакція Фріделя-Крафтса 3-(імідазол-2-іл)акрилової кислоти 77 з бенzenом у присутності трифталатної кислоти як каталізатора при 25 °C знайшла

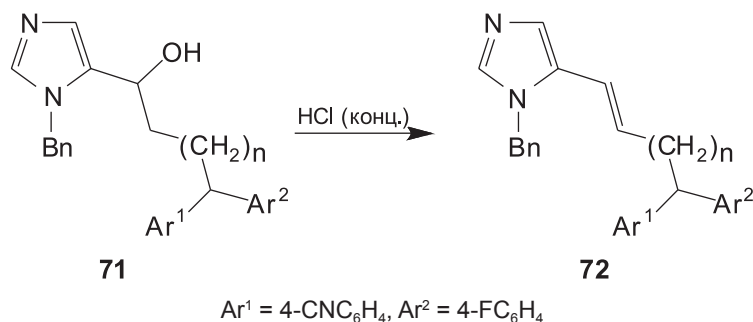


Схема 30

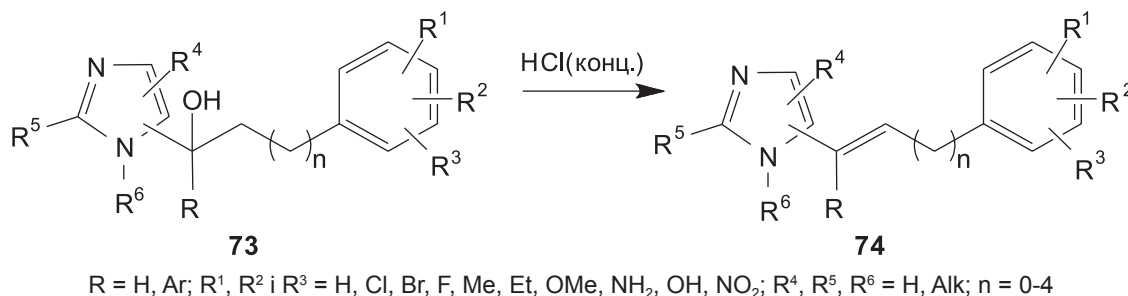


Схема 31

застосування при отриманні імідазольного аналога халкону **78** [72] (схема 33).

Новий спосіб синтезу [44], що включає безпосереднє олефінування за Жулія 4-фенілсульфонілметил-5-нітро-1*H*-імідазолів **79** діетилкетомалонатом, приводить до 4-алкеніл-5-нітроімідазолів **80** (схема 34).

Для синтезу імідазоліл-*Z*-алільних спиртів **81** було вдало використане відновлення азапіролізину **82** літійалюмогідридом у діетиловому естері [73] (схема 35).

Імідазо[1,2-*b*]піридазин **83** (R=H) у присутності *tert*-BuOK схильний до розкриття циклу з утворенням суміші *cis*-**84** та *trans*-**85** ізомерів відповідних 2-алкенілімідазолів у співвідношенні 3 : 1. Для аналога сполуки **83** (R = Ph) має місце утворення тільки *trans*-ізомера **85** [74, 75] (схема 36).

У свою чергу, *N*-оксид імідазо[1,2-*b*]піридазину **86** під дією *ізо*-пропілату калію дециклізується до відповідної похідної *cis*-2-імідазолілакрилової кислоти **87** [74, 75] (схема 37).

Для синтезу 2-алкенілімідазолу **88** був використаний високотемпературний піроліз 2-(біциклогепт-5-ен-2-іл)імідазолу **89**, який одержували трикомпонентною циклізацією аміаку, акролеїну і біциклогепт-5-ен-2-карбальдегіду **90** [76] (схема 38).

Реакція Сузукі імідазолідинтіону **91** із (E)- β -стирилборною кислотою **92** виявилась ефективною в мікрохвильовому синтезі 2-алкенілімідазолів **93** [77] (схема 39).

2-Алкенілімідазоли **94** були отримані високотемпературним дегідруванням 2-алкілімідазолів **95** або 2-алкілімідазолінів **96** у присутності хромату міді із включенням одного або декількох

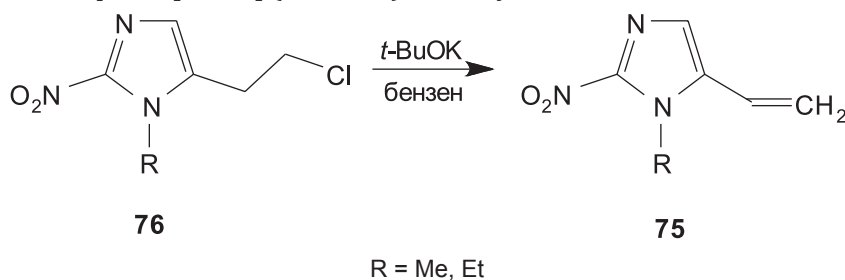


Схема 32

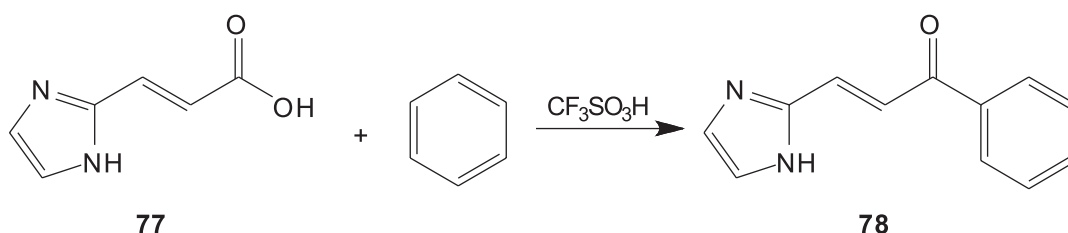


Схема 33

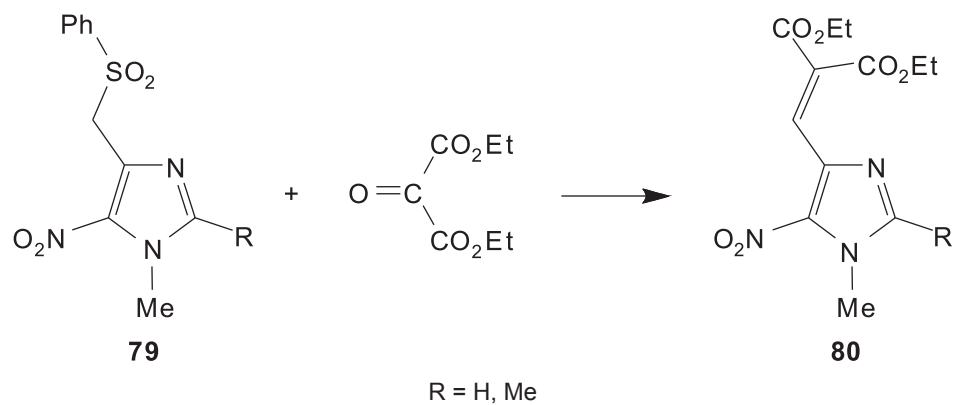


Схема 34

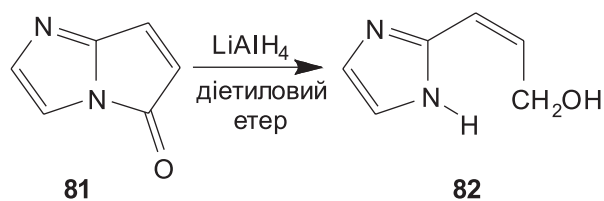


Схема 35

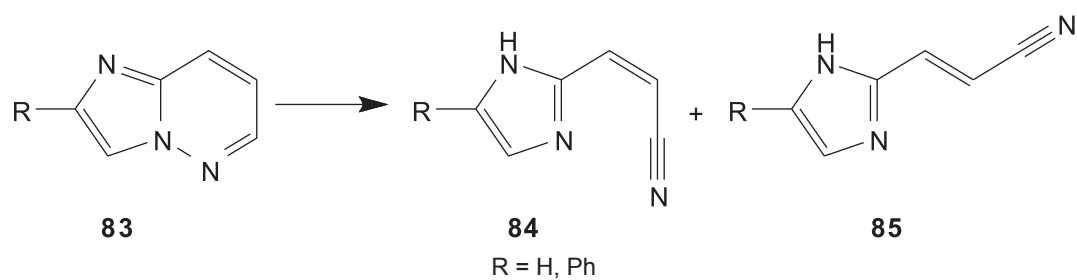


Схема 36

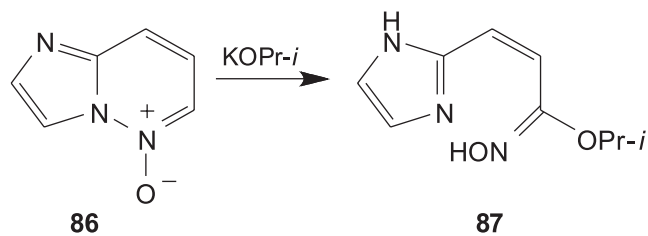


Схема 37

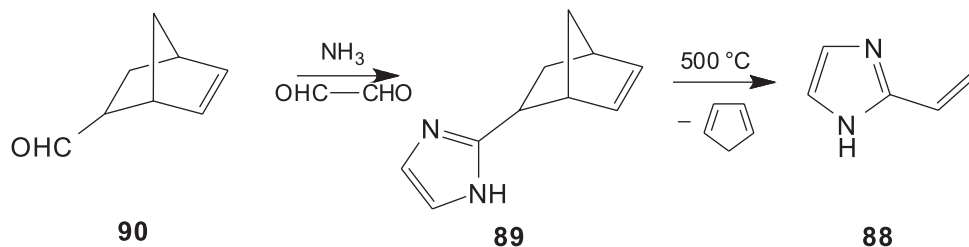


Схема 38

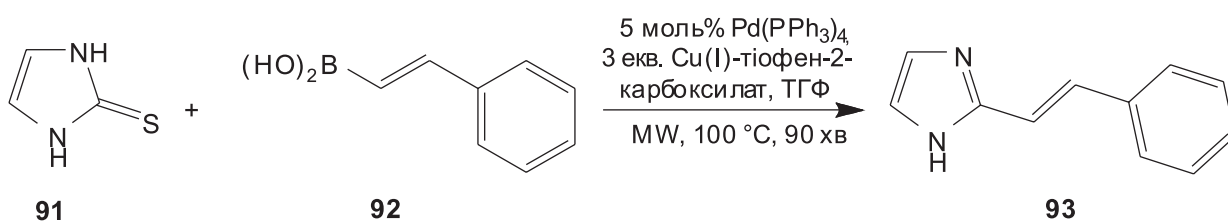


Схема 39

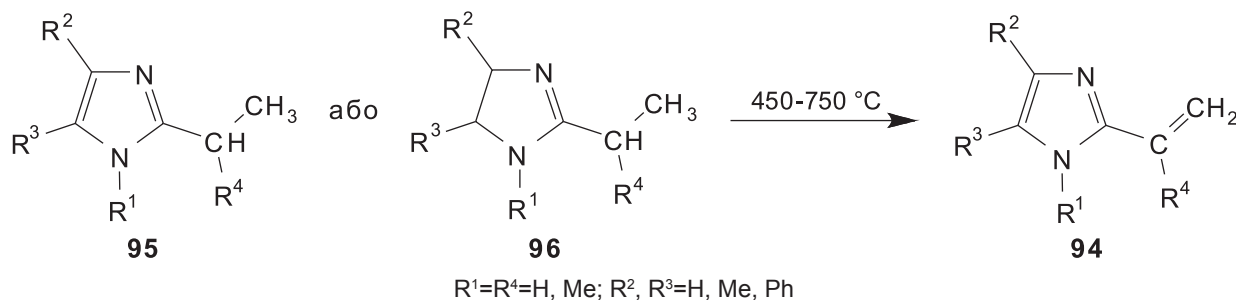


Схема 40

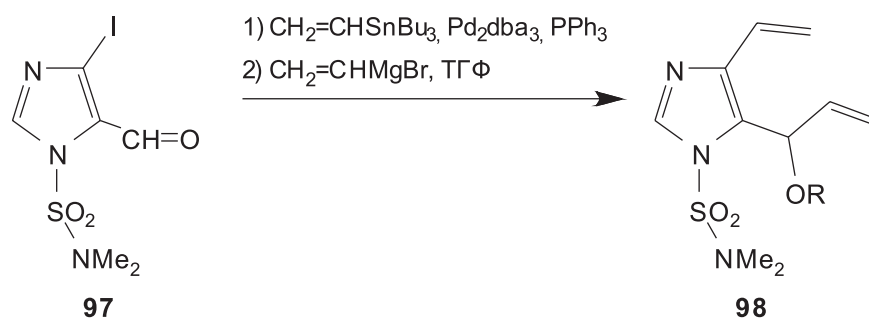


Схема 41

металів (молібдену, заліза, кобальту, цинку), нанесених на оксид алюмінію або силікагель [78] (схема 40).

Pd-каталізоване перехресне сполучення 4-йодо-5-формілімідазолу **97** із трибутилвінілстанатом з наступною обробкою вінілмагнійбромідом приводить до алкенілімідазолу **98** [79] (схема 41).

Для введення алкенільного замісника в положення 4 йодоімідазолу **99** була використана реакція Хека із метилакрилатом, яка в присутності каталітичної системи $Pd(OAc)_2-Et_3N-PPh_3$ приводить до діалкенілпохідних **100** [80] (схема 42).

Зручним варіантом синтезу 5-алкенілімідазолів **101** є реакція МакМуррі – відновлювальне кар-

бонільне сполучення імідазолкарбальдегідів або імідазолілалкілкетонів **102** з кетонами **103** у присутності $Ti(0)$ в ТГФ [46, 81, 82] (схема 43).

2. Хімічні властивості алкенілімідазолів

Алкенілімідазоли є важливими субстратами у синтезі нових біологічно активних речовин, зокрема конденсованих імідазоловмісних пяти-, шести- та семичленних систем. Зручним варіантом отримання таких біоактивних похідних імідазолу є використання алкенілімідазолів у реакціях циклоприєднання Дільса-Альдера як дієнових компонент [83], екзогетерофункціоналізації, окиснення до різноманітних функціональних похідних імі-

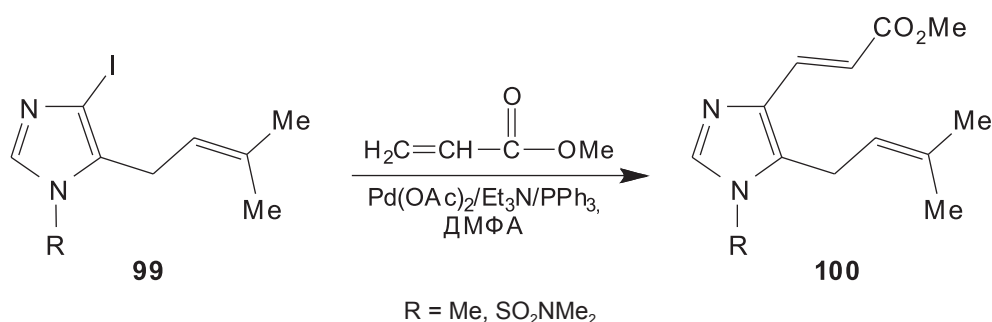


Схема 42

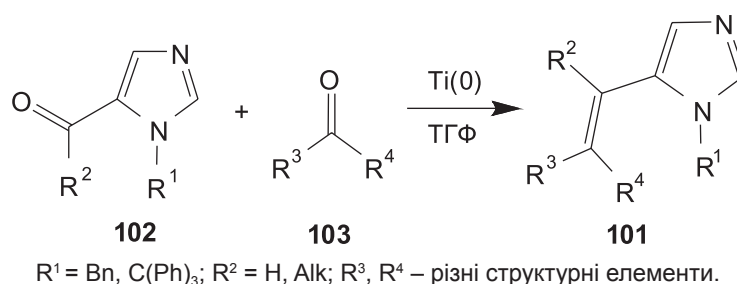


Схема 43

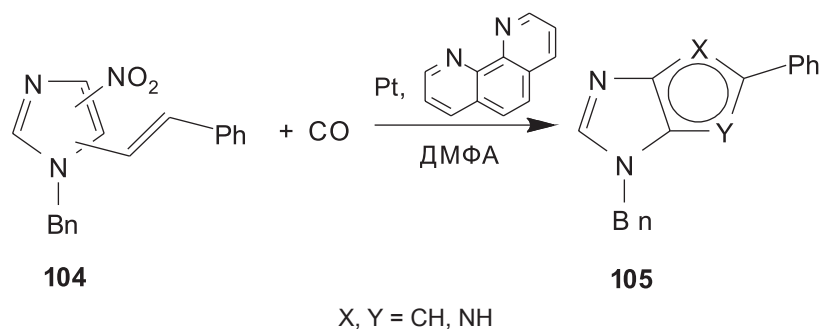


Схема 44

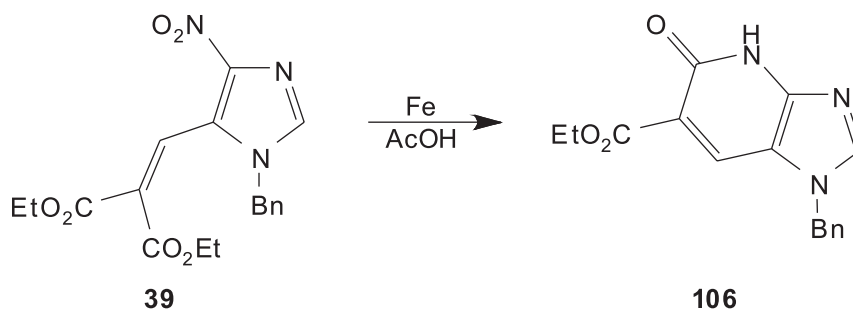


Схема 45

дазолу (спиртів, альдегідів та кислот) та відновлення подвійного зв'язку, що приводить до більшої рухливості структурних фрагментів молекули і збільшує можливість зв'язування з білковими макромолекулами.

2.1. Циклоконденсації алкенілімідазолів

Алкенілімідазоли є важливими синтетичними блоками для отримання низки конденсованих імідазоловмісних систем. Так, взаємодією 1-бензил-5(4)-(2-фенілетеніл)-4(5)-нітроімідазолу **104** із карбон(II)оксидом на платиновому катализаторі в присутності 1,10-фенантроліну в безводному ДМФА отримували 1(3)-бензил-1(3),4-дигідро-5-фенілпіроло[3,2-*d*]імідазол **105** [84] (схема 44).

Використання іншого відновника – порошкоподібного заліза в киплячій оцтовій кислоті було ефективним у синтезі естер імідазо[4,5-*b*]піридин-6-карбонової кислоти **106** із імідазолілітнітроалкену **39** [44] (схема 45).

Газофазний піроліз імідазолілітнітроалкогольного спирту **82** (650 °C, 10⁻²-10⁻³ мм рт. ст.), який супроводжується елімуванням води, виявився зручним для отримання піролізину **107** [73] (схема 46).

Автори [60] показали, що взаємодія активної метильної групи вінілкетону **55** із диметилацеталем *N,N*-диметилформаміду (ДМА/ДМФА) приводить до суміші ізомерних кетонів **108** та **109** із виходами 8 % і 62 % відповідно. При цьому конфі-

гурація ізомера **108** сприяє ефективній циклізації до імідазо[1,2-*a*]азепін-7-ону **110**. У свою чергу, ізомер **109** перетворюється на цільовий продукт із вкрай низьким виходом (схема 47).

Спіроциклічні кетони **111** вдається синтезувати діастереоселективною трикомпонентною домінореакцією Кньовенагеля-ДільсаАльдера-епімеризації із комерційно доступних альдегіду **30**, імідазолілітнітрокетону **55** та 1,3-індантіону у присутності каталітичної кількості (L)-5,5-диметилтриазолідин-4-карбонової кислоти [43]. У сполуки **30** у першому положенні присутні різні замісники (схема 48).

Піроліз метилімідазолілакрилату **37** проходить з високою ефективністю і приводить до утворення піролізину **112** [43] (схема 49).

Ще один варіант циклоконденсації за участю подвійного зв'язку зреалізовано для 2-алкенілімідазолу **113**, який в середовищі трифторометансульфо кислоти циклізується до імідазо[1,2-*a*]хіноліну **114**. Подібним чином 1-феніл-5-(1-метилстирил)імідазол перетворюється на 5-метилімідазо[2,1-*a*]хінолін [85] (схема 50).

2.2. Гетероциклофункціоналізація алкенілімідазолів

5-(2-Нітроалкеніл)-4-хлорімідазоли **44** є типовими акцепторами реакції Міхаєля з метиленактивними сполуками і регіоселективно реагують із 3-метил-2-піразолін-5-оном впродовж 3 год

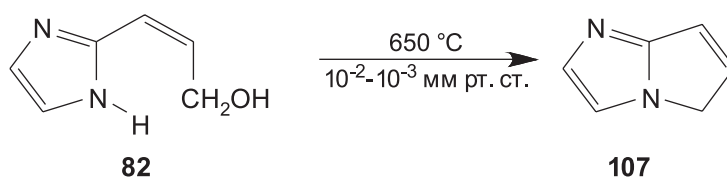


Схема 46

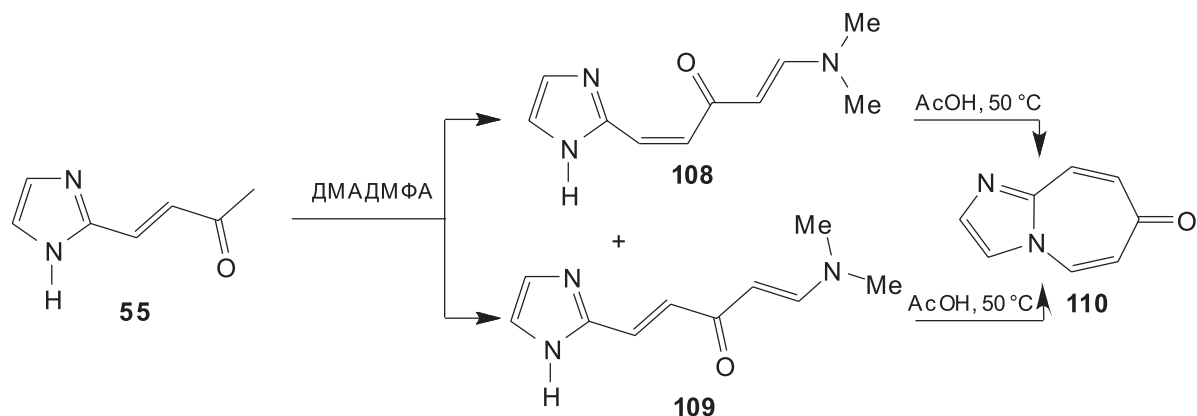


Схема 47

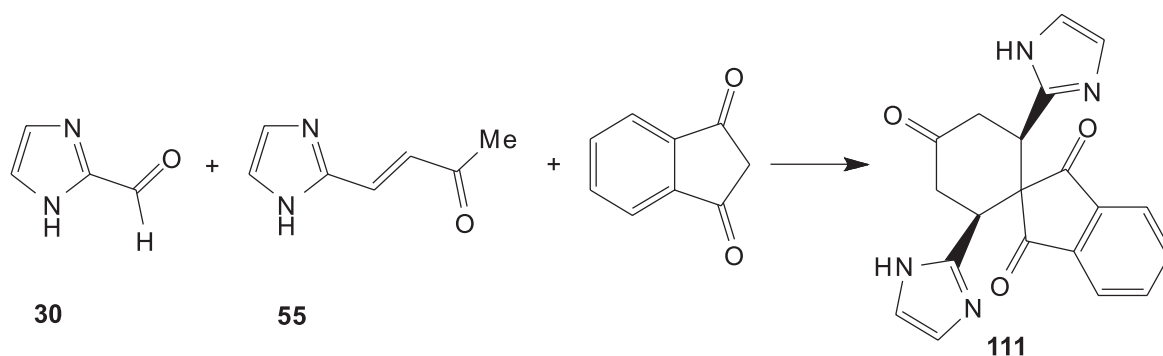


Схема 48

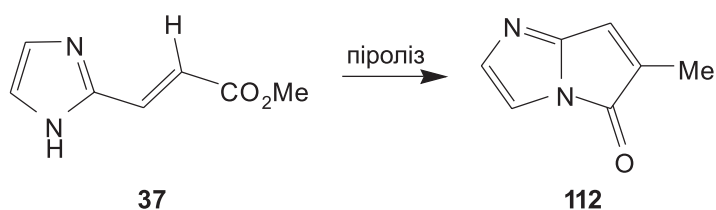


Схема 49

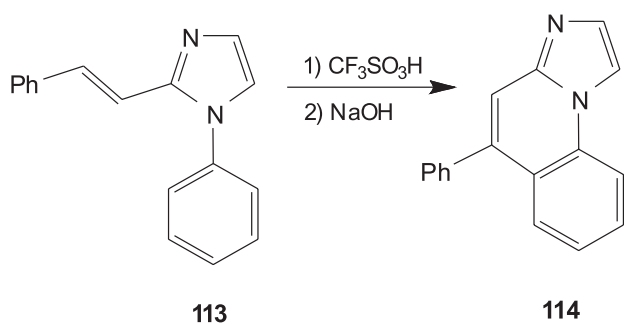
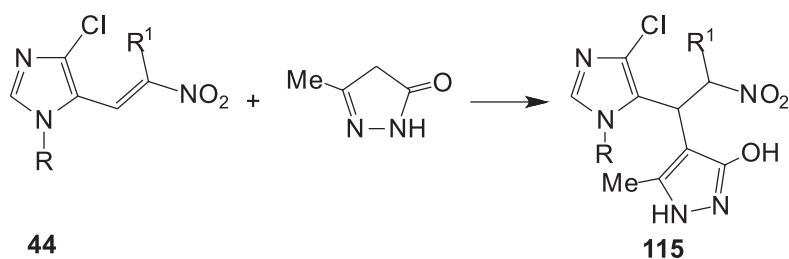


Схема 50

кип'ятіння у воді з утворенням продуктів приєднання по С=C зв'язку **115** з виходами 87-93 % [53] (схема 51).

З метою синтезу нових гетерофункціональних похідних імідазолу, а також з'ясування регіо- і стереохімічних особливостей їх утворення в реакцію із 5-(2-нітровініл)-4-хлоро-1H-імідазолами **44** були залучені дві азометинілгенеруючі системи: саркозин-параформ і L-пролін-ізатин.

Встановлено, що 3 год кип'ятіння зазначених вінілімідазолів з найпростішим азометинілідом



R = Me, Ph, 2-ClC₆H₄, 2-MeC₆H₄, 3-MeC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-MeC₆H₄; R¹ = H, Me

Схема 51

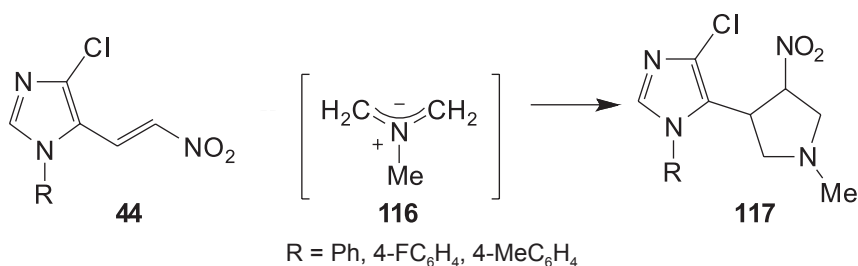


Схема 52

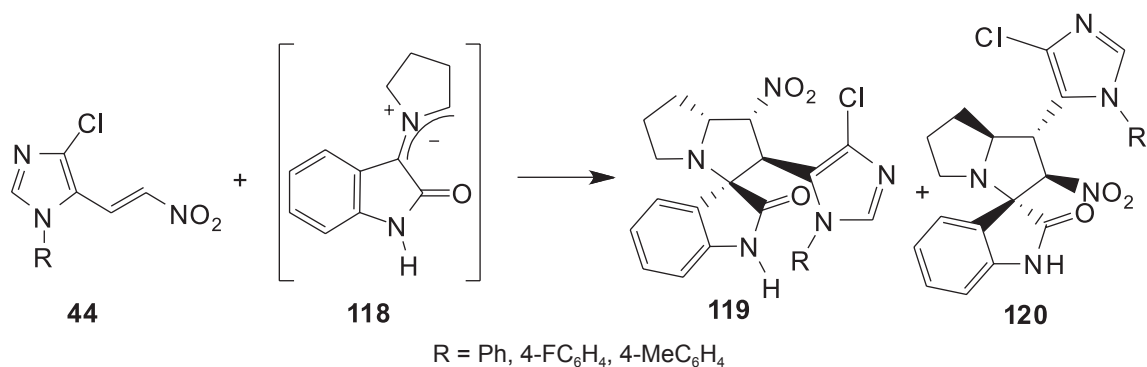


Схема 53

116 в толуолі приводить до 5-(4-нітропіролідін-3-іл)зміщених 4-хлороімідазолів **117** із виходами 68-73 %. Слід зазначити, що на відміну від нітродіролідів стеричні і електронні параметри імідазольного фрагменту в дипольофілах **44** практично не впливають ні на тривалість реакції, ні на виходи цільових продуктів [86] (схема 52).

Для азометиніліду **118**, генерованого із ізатину та L-проліну, при його циклоприєднанні до нітродіролідів **44** реакція відзначається високою регіоселективністю і приводить до переважного утворення ізомера **119** (95-96 %). Вміст мінорного ізомера **120** не перевищував 4-5 % (схема 53).

З метою синтезу гібридних сполук, в яких були б поєднані фармакофорні ядра імідазолу та 3-нітро-

хромену, 4-хлоро-5-(2-нітровініл)-1H-імідазоли **44** були опробовані у реакції *окса*-Міхаеля-Генрі із саліциловим альдегідом. Встановлено, що нагрівання реагентів у відсутності розчинника при 60 °C при наявності каталітичної добавки ДАБКО приводить до утворення 2-імідазоліл-3-нітрохроменів **121** із виходами 58-65 % [87] (схема 54).

Ароїлвінілімідазоли **45** при дії 5-кратного надлишку нітродіроліду і гідроксиду натрію в розчині ДМФА при кімнатній температурі утворюють із виходами 63-85 % 3-імідазолілзаміщені 4-нітробутанони **122**, відновлювальна циклізація яких цинком у оцтовій кислоті є ефективним варіантом синтезу 3-імідазоліл- Δ^1 -піролінів **123** [88] (схема 55).

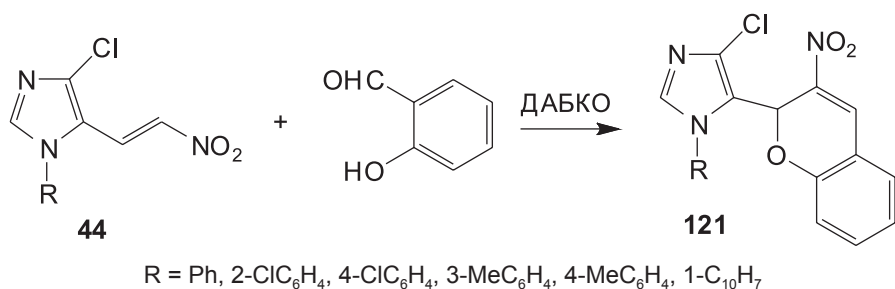


Схема 54

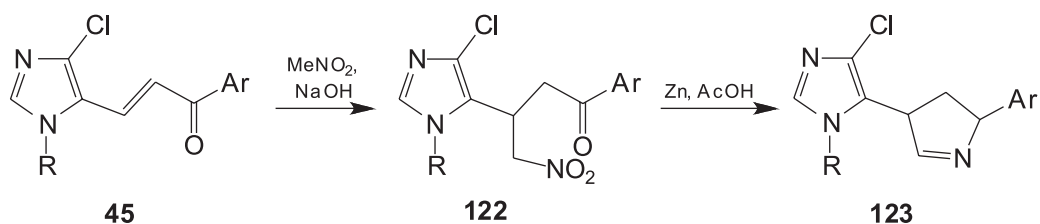


Схема 55

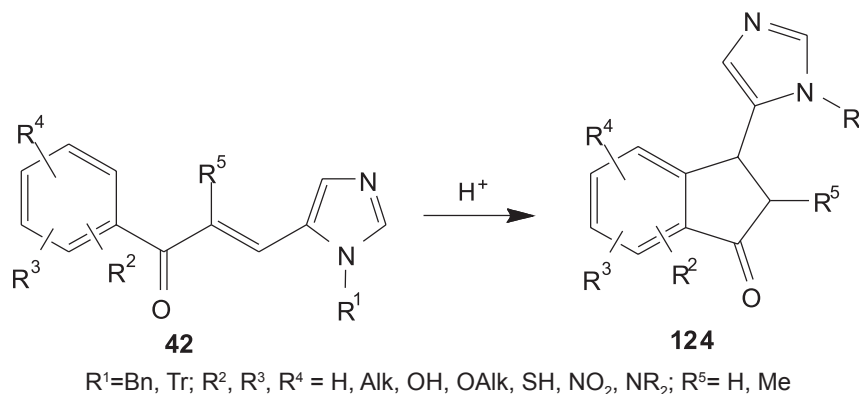


Схема 56

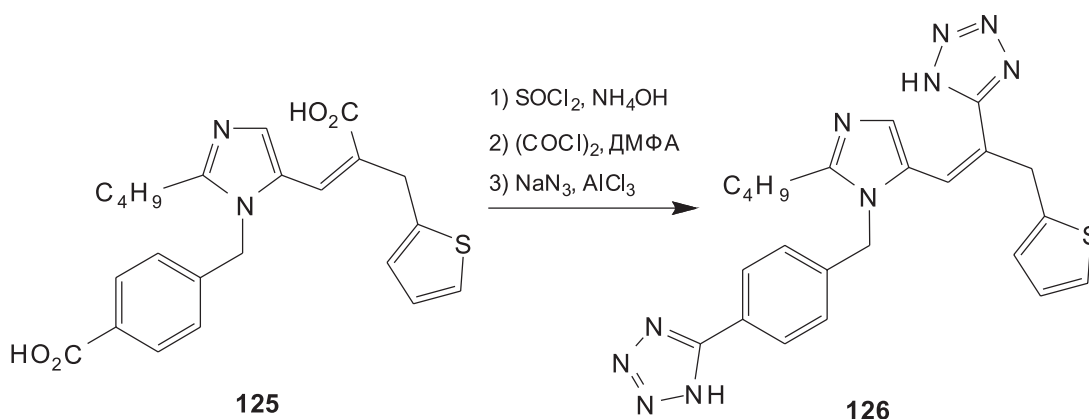


Схема 57

Внутрішньомолекулярна циклізація імідазольних аналогів халкону **42** в присутності кислот не зачіпає імідазольного циклу і приводить до гібридних структур **124** [82], які також можуть бути отримані конденсацією бензилуроканової кислоти із заміщеними бензинами (схема 56).

Для одержання аналогів гіпертензивного препарату Лозартан **125** була використана модифікація карбоксильних груп імідазолілакрилової кислоти **126** [45] (схема 57).

2.3. Окиснення алкенілімідазолів

Озоноліз 5-нітро-4-стирилімідазолу **21** при -78°C із наступним відновленням утвореного озоніду натрію борогідридом дає 5-нітро-1-метил-1H-імідазол-4-метанол **127** із виходом 93 % [89] (схема 58).

Відновленням нітрогрупи стирилімідазолу **21** SnCl_2 отримували аміноімідазол **128**, озонування N-ацилпохідної якого **129** приводило до альдегіду **130** [89] (схема 59).

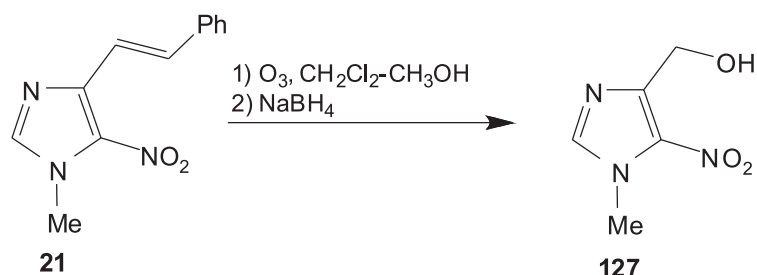


Схема 58

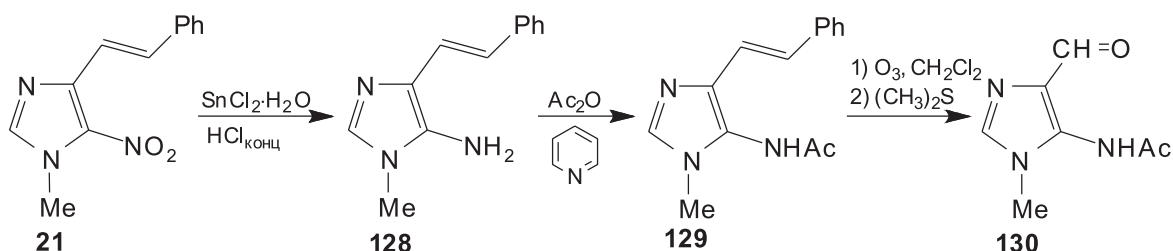


Схема 59

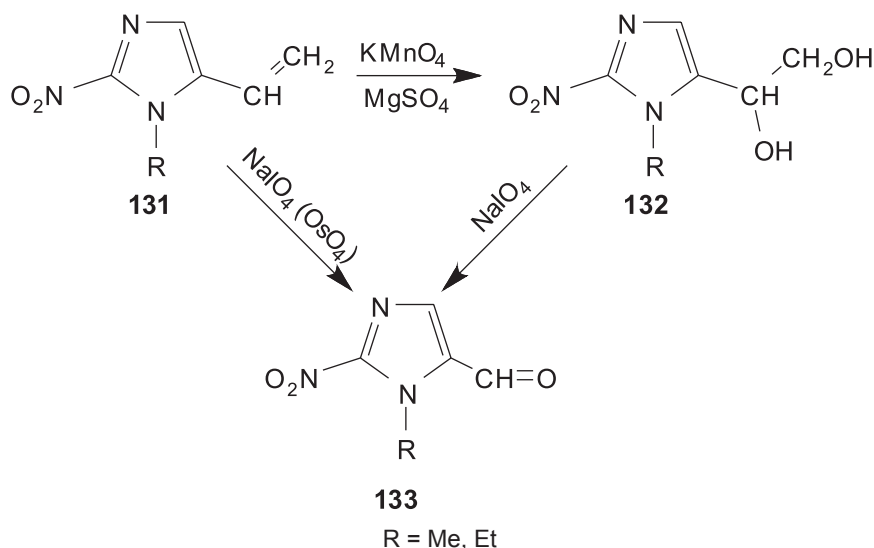


Схема 60

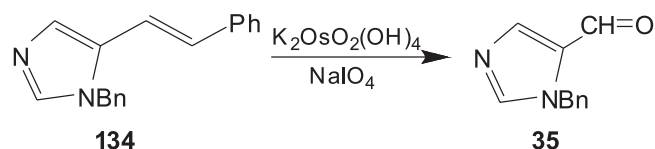


Схема 61

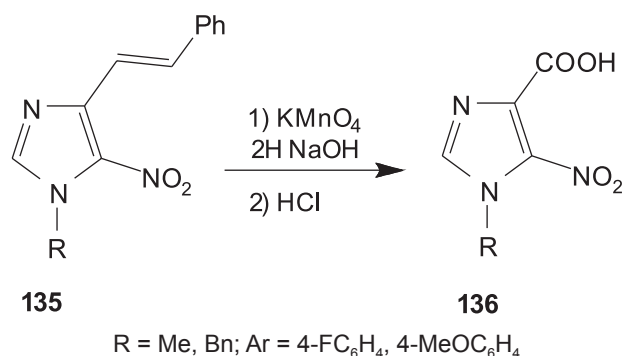


Схема 62

Дещо інший підхід до формілімідазолів використали автори публікації [29]. Так, вінілімідазоли **131** при окисненні перманганатом калію дають діоли **132**, подальше окиснювальне розщеплення яких періодатом натрію приводить до 1-метил-2-нітроімідазол-5-карбоксальдегідів **133** із виходами 40 %. В альтернативному варіанті цільові альдегіди були одержані із виходами до 64 % безпосереднім окисненням періодатом натрію в присутності оксиду осмію (схема 60).

В іншому способі синтезу 5-формілімідазолу **35** стирильний фрагмент імідазолу **134** піддавали окиснювальному розщепленню системою калію осміат-натрію періодат [14] (схема 61).

В той же час імідазолні сполуки із 4-стирильним замісником **135** окиснюються водним розчином калію перманганату [23-25] або озоном у присутності надмурашиної кислоти [27, 90] до кислот **136** (схема 62).

2.4. Відновлення алкенілімідазолів

Доволі поширеним методом відновлення подвійного зв'язку алкенілімідазолів є гідрування воднем на паладієвому, платиновому або Ni-Ренея каталізаторах. Зокрема відновлення 2-стирилімідазолу **16** на Ni-Ренея приводить до 2-(2-арилетил)імідазолів **137** [18] (схема 63).

Встановлено, що гідрування складного за своєю структурою 5-алкенілімідазолу **138** дає різні співвідношення *цис*- **139** та *транс*- **140** ізомерів у залежності від природи каталізатора [15]. Так, при використанні 10 %-вого Pd/C співвідношення *цис*-/*транс*-ізомерів становить 2 : 8, а Ni-Ренея – 9 : 1 (схема 64).

Гідрування 5-алкенілімідазолу **141**, каталізоване Pd/C, дозволяє отримувати відновлені продукти **142** із виходами до 80 % [46, 71] (схема 65).

Процес каталітичного гідрування різноманітних похідних алкенілімідазолів знайшов широке застосування при цільовому отриманні фармакологічно активних сполук [42, 66, 54, 91].

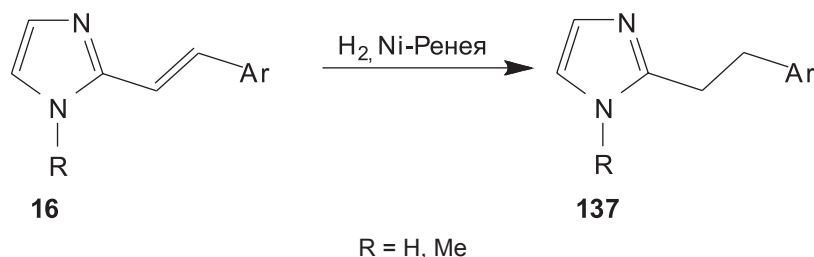


Схема 63

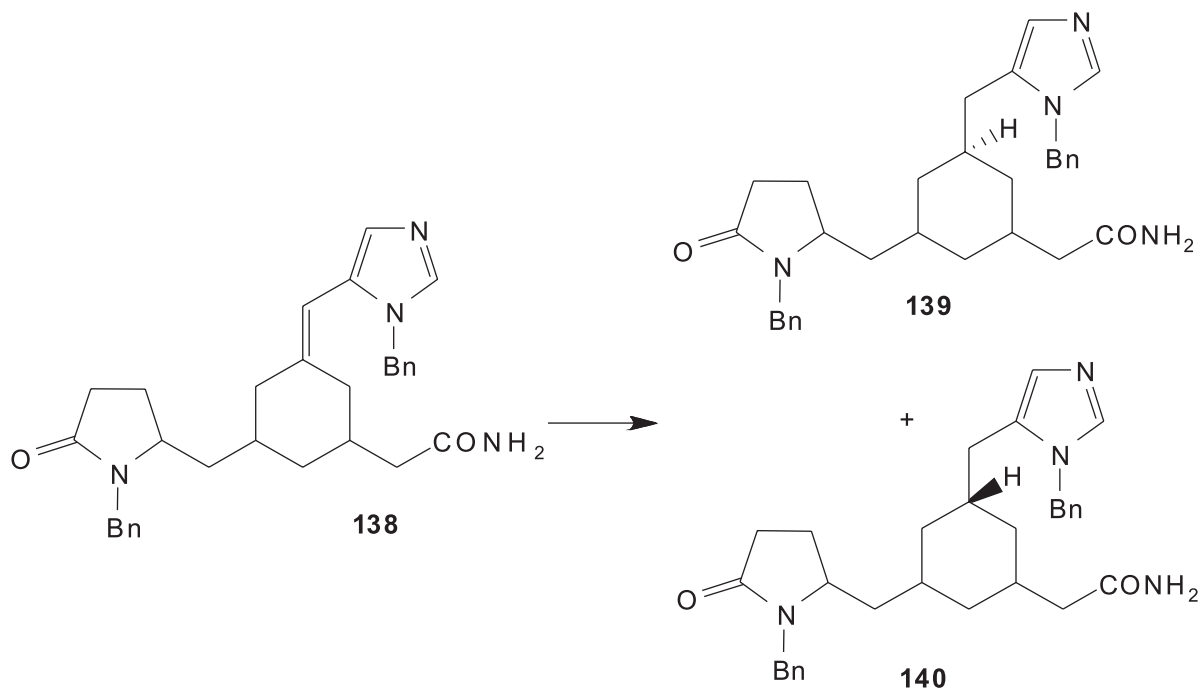
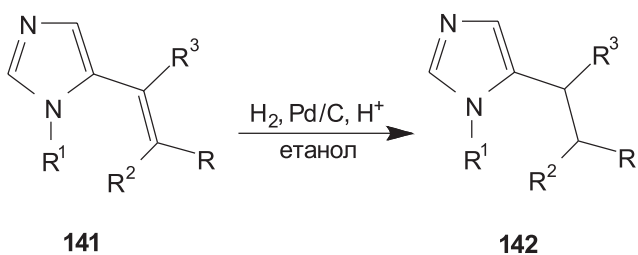


Схема 64



R = H, Alk, Ar ; R¹ = H, Bn, CH₂C₆H₄CH₃; R², R³ = H, Ar

Схема 65

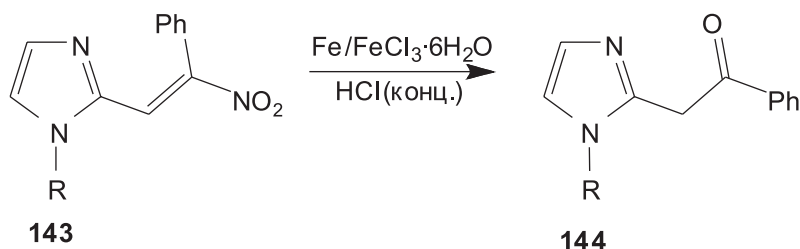
Імідазоліліїтсроетени **143** відновлюються із високими виходами до кетопохідних **144** при дії великого надлишку залізних ошурків, хлориду

заліза та концентрованої хлоридної кислоти [92] (схема 66).

Відновлення кон'югованих нітроалкенів можна розглядати як зручний шлях отримання функціоналізованих нітроалканів. З цією метою зазвичай використовують натрію борогідрид, натрію ціаноборогідрид, комплексні гідриди металів та каталітичне гідрування. Так, нітроетилімідазоли **145** були отримані із нітроалкенів **146** при використанні NaBH₄ у суміші метанол-ТГФ [93] (схема 67).

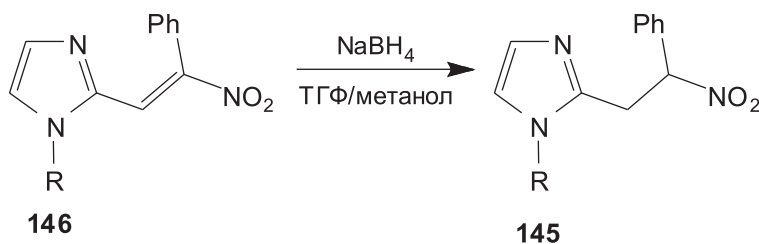
2.5. Інші реакції алкенілімідазолів

Нітрування 2-алкенілімідазолів **16** киплячою нітруючою сумішшю впродовж 3 год дає суміш ізомерних нітросполук **147** та **148** [18] (схема 68).



R = H, Me, Bn

Схема 66



R = H, Me, Bn

Схема 67

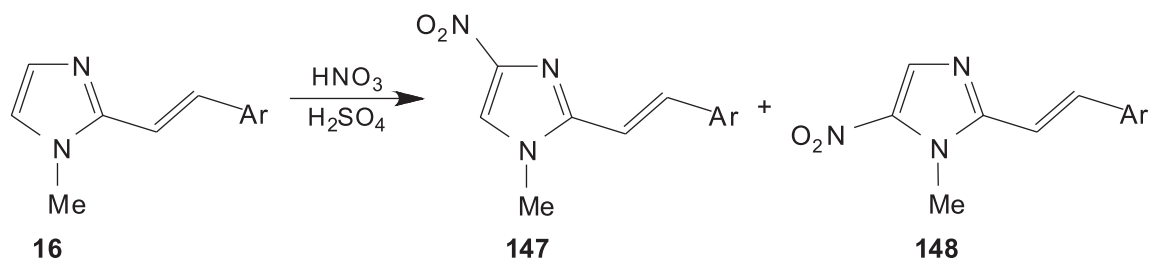


Схема 68

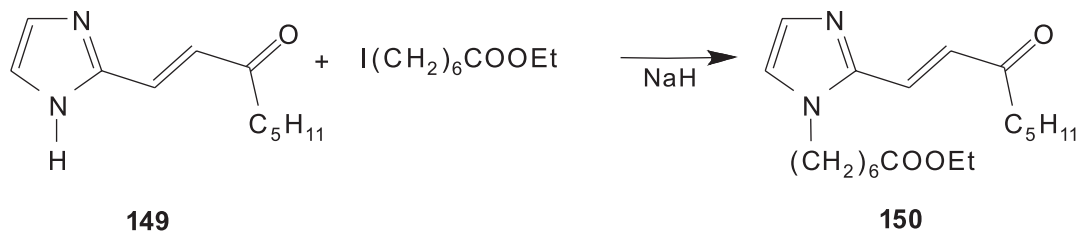


Схема 69

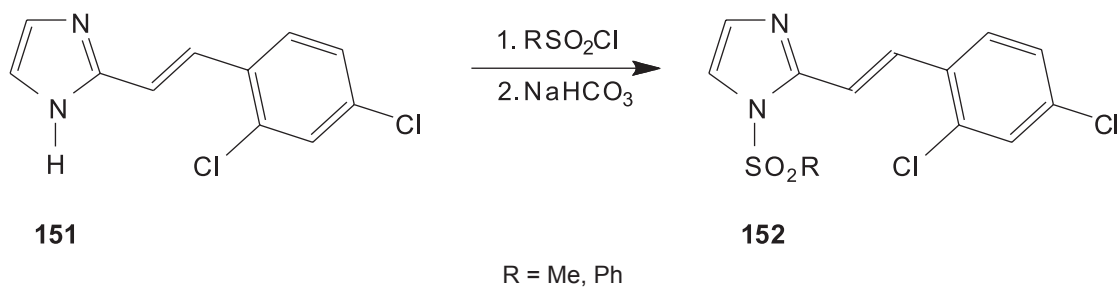


Схема 70

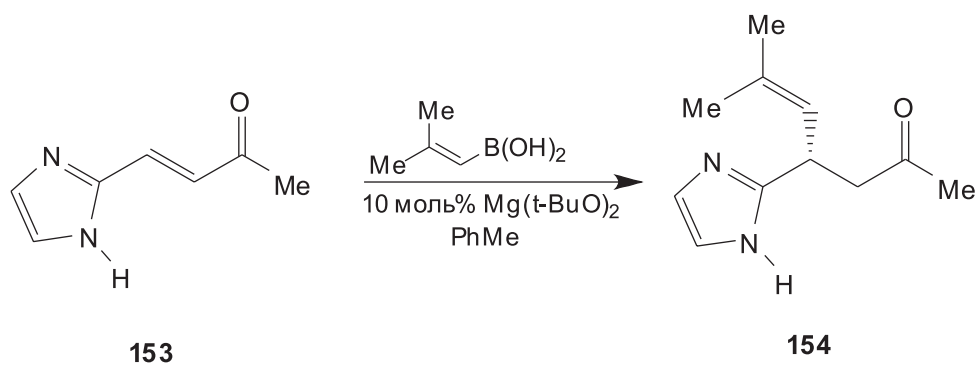


Схема 71

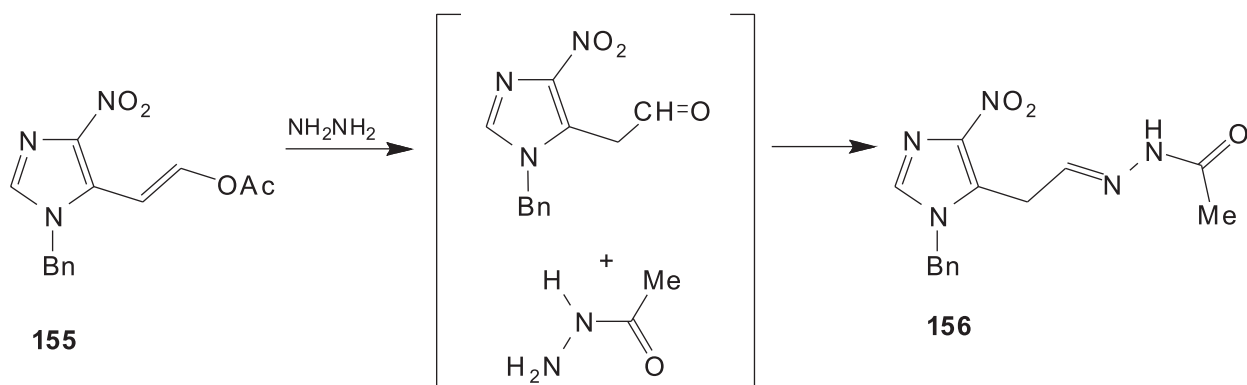


Схема 72

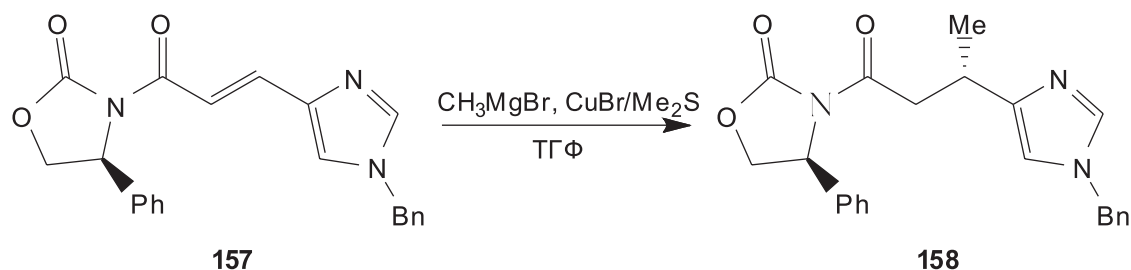


Схема 73

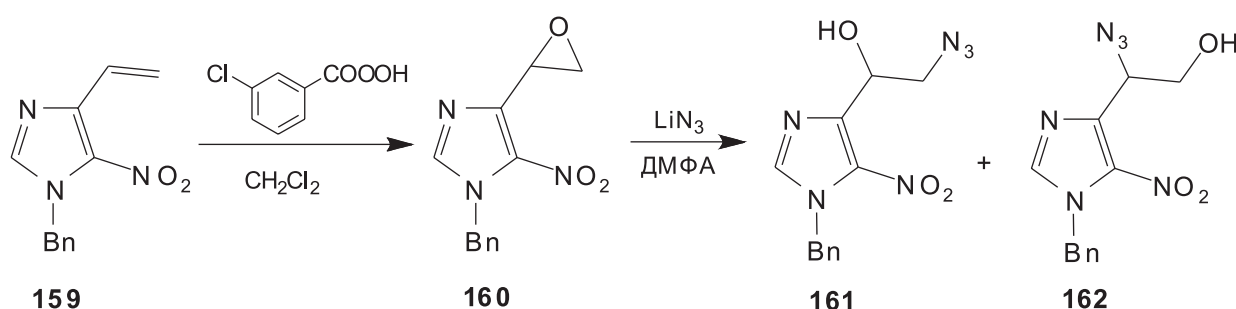


Схема 74

N-1-Алкілювання імідазолівнілкетону **149** етиловим естером 7-йодогептанової кислоти в абсолютному ДМФА при наявності NaH при температурі 70-80 °C впродовж 2,5 год приводить до похідної **150** [62] (схема 69).

Взаємодія дихлоростирилімідазолу **151** із метан(бензен)сульфонілхлоридом в ацетоні в присутності натрію гідрокарбонату приводить до відповідних 1-сульфонілімідазолів **152** [18] (схема 70).

1-Незаміщені 2-кетовінілімідазоли **153** в каталітичних умовах стереоселективно приєднують алкенілборонові кислоти з утворенням алкільних похідних **154** [94] (схема 71).

Взаємодія вінілімідазолу **155** із еквівалентною кількістю гідразину приводить до ацетилгідразону **156**, найвірогідніше, через стадію деацилювання і утворення проміжних імідазоліацетальдегіду та ацетилгідразиду, які в подальшому конденсуються до цільового продукту [32, 33, 36] (схема 72).

Діастереоселективним приєднанням MeMgBr до похідної уроканінової кислоти **157** в присутності CuBr отриманий її гідрований аналог **158** [95] (схема 73).

Епоксидування 4-вінілімідазолу **159** м-хлорнадбензойною кислотою приводить до епоксиду **160** практично з кількісним виходом. Подальша його взаємодія при кімнатній температурі з літійю азидом в ДМФА дає із невисоким виходом суміш ізомерів **161** та **162** у співвідношенні 1 : 3 [89] (схема 74).

Висновки

Систематизовано та узагальнено літературні джерела, які стосуються хімії всіх типів алкенілфункціоналізованих імідазолів, як важливих синтетичних субстратів та попередників для конструювання біологічно активних речовин.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Перелік використаних джерел інформації

- Fromtling, R. A. Overview of medically important antifungal azole derivatives / R. A. Fromtling // Clin. Microbiol. Rev. – 1988. – Vol. 1, Issue 2. – P. 187–217. doi: 10.1128/CMR.1.2.187
- Preparation and antiarthritic and analgesic activity of 4,5-diaryl-2-(substituted thio)-1H-imidazoles and their sulfoxides and sulfones / T. R. Sharpe, S. C. Cherkofsky, W. E. Hewes et al. // J. Med. Chem. – 1985. – Vol. 28, Issue 9. – P. 1188–1194. doi: 10.1021/jm00147a011
- Ucucu, U. Synthesis and analgesic activity of some 1-benzyl-2-substituted-4,5-diphenyl-1H-imidazole derivatives / U. Ucucu, N. G. Karaburun, I. Isikdag // Il Farmaco. – 2001. – Vol. 56, Issue 4. – P. 285–290. doi: 10.1016/S0014-827X(01)01076-X
- The neuroprotective action of JNK3 inhibitors based on the 6,7-dihydro-5H-pyrrolo[1,2-a]imidazole scaffold / P. P. Graczyk, A. Khan, G. S. Bhatia et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2005. – Vol. 15, Issue 21. – P. 4666–4670. doi: 10.1016/j.bmcl.2005.07.076
- Laufer, S. A. Tetrasubstituted imidazole inhibitors of cytokine release : probing substituents in the N-1 position / S. A. Laufer, W. Zimmermann, K. J. Ruff // J. Med. Chem. – 2004. – Vol. 47, Issue 25. – P. 6311–6325. doi: 10.1021/jm0496584
- Black, J. W. Sulphur-methylene isosterism in the development of metiamide, a new histamine H₂-receptor antagonist / J. W. Black, G. J. Durant, J. C. Emmett // Nature. – 1974. – Vol. 248, Issue 5443. – P. 65–67. doi: 10.1038/248065a0
- Jin, Z. Muscarine, imidazole, oxazole and thiazole alkaloids / Z. Jin // Nat. Prod. Rep. – 2009. – Vol. 26, Issue 3. – P. 382–445. doi: 10.1039/B718045B
- Jin, Z. Imidazole, oxazole and thiazole alkaloids / Z. Jin // Nat. Prod. Rep. – 2006. – Vol. 23, Issue 3. – P. 464–498. doi: 10.1039/B502166A
- Jin, Z. Muscarine, imidazole, oxazole and thiazole alkaloids / Z. Jin // Nat. Prod. Rep. – 2005. – Vol. 22, Issue 2. – P. 196–229. doi: 10.1039/B316104H
- Imidazole alkaloids from lepidium meyenii / B. Cui, B. L. Zheng, K. He et al. // J. Nat. Prod. – 2003. – Vol. 66, Issue 8. – P. 1101–1103. doi: 10.1021/np030031i
- Grimmett, M. R. Imidazole and benzimidazole synthesis / M. R. Grimmett. – London : Academic Press, 1997. – 265 p.
- Katritzki, A. R. Comprehensive heterocyclic chemistry / A. R. Katritzki, C. W. Rees. – Elsevier Sci. Ltd, 1997. – Vol. 5. – 994 p.

13. Substituted imidazoles and 2-imidazolines / L. P. Kyrides, F. R. Zienty, G. W. Steahly et al. // *J. Org. Chem.* – 1947. – Vol. 12, Issue 4. – P. 557–586. doi: 10.1021/jo01168a015
14. Synthesis of L-histidine specifically labelled with stable isotopes / J. J. Cappon, K. D. Witters, J. Baart et al. // *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.* – 1994. – Vol. 113, Issue 6. – P. 318–328. doi: 10.1002/recl.19941130603
15. Peptide mimetics of thyrotropin-releasing hormone based on a cyclohexaneframework design, synthesis, and cognition-enhancing properties / G. L. Olson, H.-C. Cheung, E. Chiang et al. // *J. Med. Chem.* – 1995. – Vol. 38, Issue 15. – P. 2866–2879. doi: 10.1021/jm00015a009
16. Pat. US4812473 A (1989). 1,5-Disubstituted imidazoles as inhibitors of juvenile hormone / Kuwano E., Takeya R., Eto M.; Earth Chemical Co., Ltd. – declared 24.03.1987; published 14.03.1989.
17. Fluorinated analogues of the imidazole insect growth regulator KK-42 / C. Arbonés, F. J. Sánchez, M.-P. Marco et al. // *Heterocycles.* – 1990. – Vol. 31, Issue 1. – P. 67–78. doi: 10.3987/COM-89-5125
18. Shafiee, A. Syntheses of 2-(2-arylethyl)imidazoles / A. Shafiee, N. Rastkary, A. Foroumadi // *J. Heterocycl. Chem.* – 1998. – Vol. 35, Issue 3. – P. 607–610. doi: 10.1002/jhet.5570350319
19. Chemotherapeutic nitroheterocycles. Antischistosomal properties of nitrofurylvinyl and nitrothienylvinyl heterocycles / D. W. Henry, V. H. Brown, M. Cory et al. // *J. Med. Chem.* – 1973. – Vol. 16, Issue 11. – P. 1287–1291. doi: 10.1021/jm00269a015
20. Pat. US3993643 A (1976). N-substituted 2-[2-(5-nitro-2-furyl)vinyl]imidazoles / Henry D. W., Cory M.; Stanford Research Institute. – declared 07.05.1976; published 23.11.1976.
21. Evaluation of the side arm of (naphthylvinyl)pyridinium inhibitors of choline acetyltransferase / J. F. DeBernardis, P. Gifford, M. Rizk et al. // *J. Med. Chem.* – 1988. – Vol. 31, Issue 1. – P. 117–121. doi: 10.1021/jm00396a017
22. Suwiriski, J. Nitroimidazoles XVII. Nucleophilic amination or ring transformation in reactions of 1-aryl-4-nitroimidazoles with 4-amino-1,2,4-triazole or hydroxylamine / J. Suwiriski, K. Swierczek // *Tetrahedron.* – 1993. – Vol. 49, Issue 24. – P. 5339–5350. doi: 10.1016/S0040-4020(01)82383-8
23. Allsebrook, W. E. The constitution of purine nucleosides. Part X. A new synthesis of xanthine and attempted syntheses of xanthine glucosides from glyoxalines / W. E. Allsebrook, J. M. Gulland, L. F. Story // *J. Chem. Soc.* – 1942. – P. 232–236. doi: 10.1039/JR9420000232
24. Baddiley, J. Chemical studies in the biosynthesis of purine nucleotides. Part 111. The synthesis of 5-amino-1-[(β-D-ribofuranosyl)glyoxaline-4-carboxamide] and 4-amino-1-[(β-D-ribofuranosyl)glyoxaline-5-carboxamide] // *J. Baddiley, J. G. Buchanan, F. E. Hardy // J. Chem. Soc.* – 1959. – P. 2893–2901. doi: 10.1039/JR9590002893
25. Analogs of iso-azepinomyacin as potential transition-state analog inhibitors of guanase: synthesis, biochemical screening, and structure-activity correlations of various substituted imidazo[4,5-e][1,4]diazepines / S. Tantravedi, S. Chakraborty, N. H. Shah et al. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2013. – Vol. 21, Issue 17. – P. 4893–4903. doi: 10.1016/j.bmc.2013.06.069
26. Giraldi, P. N. Antiprotozoans. Synthesis and biological activity of some styrylimidazole derivatives / P. N. Giraldi, V. Mariotti, I. De Carneri // *J. Med. Chem.* – 1968. – Vol. 11, Issue 1. – P. 66–70. doi: 10.1021/jm00307a014
27. Total synthesis of (8R)-3-(2-deoxy-β-D-erythro-pentofuranosyl)-3,6,7,8-tetrahydroimidazo[4,5-d][1,3]diazepin-8-ol (pentostatin), the potent inhibitor of adenosine deaminase / E. Chan, S. R. Putt, H. D. H. Showalter et al. // *J. Org. Chem.* – 1982. – Vol. 47, Issue 18. – P. 3457–3464. doi: 10.1021/jo00139a015
28. Asato, G. Nitroheterocyclic antimicrobial agents. 1-Methyl-2-nitro-5-imidazolyl derivatives / G. Asato, G. Berkelhammer // *J. Med. Chem.* – 1972. – Vol. 15, Issue 10. – P. 1086–1088. doi: 10.1021/jm00280a030
29. Cavalleri, B. Synthesis of 1-alkyl-2-nitroimidazole-5-carboxaldehydes / B. Cavalleri, R. Ballotta, G. C. Lancini // *J. Heterocycl. Chem.* – 1972. – Vol. 9, Issue 5. – P. 979–984. doi: 10.1002/jhet.5570090502
30. New 5-substituted 1-alkyl-2-nitroimidazoles / B. Cavalleri, R. Ballotta, V. Arioli et al. // *J. Med. Chem.* – 1973. – Vol. 16, Issue 5. – P. 557–560. doi: 10.1021/jm00263a035
31. Cavalleri, B. Synthesis and biological activity of some vinyl-substituted 2-nitroimidazoles / B. Cavalleri, G. Volpe, V. Arioli // *J. Med. Chem.* – 1977. – Vol. 20, Issue 5. – P. 656–660. doi: 10.1021/jm00215a007
32. Burnett, F. N. Synthesis of a novel ring-expanded purine analogue containing a 5:8-fused imidazo[4,5-e][1,2,4]triazocine ring system amidstopportunistic rearrangements and ring transformations / F. N. Burnett, R. S. Hosmane // *Tetrahedron.* – 2002. – Vol. 58, Issue 47. – P. 9567–9578. doi: 10.1016/S0040-4020(02)01252-8
33. Hosmane, R. S. Facile conversion of 4(5)-nitro-5(4)-methylimidazoles into 4(5)-nitro-5(4)-cyanoimidazoles / R. S. Hosmane, A. Bhan, M. E. Rauser // *J. Org. Chem.* – 1985. – Vol. 50, Issue 26. – P. 5892–5895. doi: 10.1021/jo9824910
34. Burnett, F. N. Imidazo[4,5-e][1,2,4]triazocine: a novel 5:8-fused ring system riddled with rearrangements / F. N. Burnett, R. S. Hosmane // *Heterocycl. Commun.* – 1997. – Vol. 45, Issue 5. – P. 857–861. doi: 10.3987/COM-97-7783
35. Ross, W. J. Antiparasitic nitroimidazoles. 7. Some 4- and 5-styrylnitroimidazoles / W. J. Ross, A. Todd // *J. Med. Chem.* – 1973. – Vol. 16, Issue 7. – P. 863–865. doi: 10.1021/jm00265a030
36. Burnett, F. N. Synthetic approaches to 5:8-fused heterocyclic systems. A novel rearrangement during the synthesis of imidazo[4,5-e][1,2,4]triazocine ring system / F. N. Burnett, R. S. Hosmane // *Nucleosides & Nucleotides.* – 1995. – Vol. 14, Issue 3–5. – P. 325–328. doi: 10.1080/1525779508012373
37. Siddiqui, S. Synthetic analogue of stilbene containing an imidazole nucleus / S. Siddiqui, R. S. Hosmane // *Molecules.* – 2000. – Vol. 5, Issue 6. – P. 856–863. doi: 10.3390/50600856
38. Aza-analogs of stilbene with a dipolar character. (E)-1-alkyl-(2-(azolyl-2-ylene)ethylidene)-dihydropyridines and (E)-2-(2-(1-alkyl-3-pyridinium vinyl)azolyl)azolate inner salts / E. Alcalde, T. Roca, J. P. Fayet et al. // *Chem. Lett.* – 1991. – Vol. 20, Issue 12. – P. 2151–2154. doi: 10.1246/cl.1991.2151
39. Alcalde, E. Heterocyclic betaines. 14. (E)-1-alkyl-[2-(imidazol-2-ylidene)ethylidene]dihydropyridines with a betaine character. An improved protocol for a Knoevenagel-type condensation for synthesis of (E)-1-alkyl-[2-(1H-imidazol-2-yl)vinyl]pyridinium salts / E. Alcalde, T. Roca // *J. Org. Chem.* – 1992. – Vol. 57, Issue 18. – P. 4834–4838. doi: 10.1021/jo00044a015
40. Studies on the interactions of the new 2,6-bis[2-(heteroaryl)vinyl]-1-methylpyridinium cations with the decamer d(CGATCGTACG)2 / M. Fichera, C. G. Fortuna, G. Impallomeni et al. // *Eur. J. Org. Chem.* – 2002. – Vol. 2002, Issue 1. – P. 145–150. doi: 10.1002/1099-0690(20021)2002
41. An improved synthesis of 3-methyl-4-nitro-5-heteroarylethenylisoxazoles / M. F. A. Adamo, E. F. Duffy, V. R. Konda et al. // *Heterocycles.* – 2007. – Vol. 71, Issue 5. – P. 1173–1181. doi: 10.3987/COM-07-11023
42. Pat. US5098923 A (1992). Aromatase inhibiting 4(5)-imidazoles / Karjalainen A. J., Kangas L. V. M., Kurkela K. O. A.; Farnos-Yhtyma Oy. – declared 27.09.1990; published 24.03.1992.
43. McNab, H. New synthetic routes to pyrrolo-[1,2-a]- and -[1,2-c]-imidazol-5-ones by flash vacuum pyrolysis / H. McNab, C. Thornley // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* – 1997. – Issue 15. – P. 2203–2209. doi: 10.1039/A701751K
44. Synthesis of a new imidazo[4,5-b]pyridin-5-one via a vicarious nucleophilic substitution of hydrogen / M. D. Crozet, C. Suspene, M. Kaafarani et al. // *Heterocycl. Commun.* – 2004. – Vol. 63, Issue 7. – P. 1629–1635. doi: 10.3987/COM-04-10069
45. Potent nonpeptide angiotensin II receptor antagonists. 2. 1-(Carboxybenzyl)imidazole-5-acrylic acids / R. M. Keenan, J. Weinstock, J. A. Finkelstein et al. // *J. Med. Chem.* – 1993. – Vol. 36, Issue 13. – P. 1880–1892. doi: 10.1021/jm00065a011
46. Synthesis of new potent and selective aromatase inhibitors based on long-chained diarylalkylimidazole and diarylalkyltriazole molecule skeletons / A. Karjalainen, A. Kalapudas, M. Sodervall et al. // *Eur. J. Pharm. Sci.* – 2000. – Vol. 11, Issue 7. – P. 109–131. doi: 10.1016/S0928-0987(00)00074-9

47. Structure–activity relationship of chalcones and related derivatives as ligands for detecting of β -amyloid plaques in the brain / M. Ono, M. Hori, M. Haratake et al. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2007. – Vol. 15, Issue 19. – P. 6388–6396. doi: 10.1016/j.bmc.2007.06.055
48. Pat. EP2030635 A1 (2009). Composition for diagnosing amyloid-related disease / Nakayama M., Haratake M., Ono M.; Nagasaki University. – declared 22.05.2007; published 04.03.2009.
49. Pat. US6071943 A (2000). Imidazole derivative and medicine comprising the same as active ingredient / Shioiri N., Mikami T., Morimoto S. et al.; SSP Co. Ltd. – declared 30.11.98; published 06.06.00.
50. Identification of a novel class of covalent modifiers of hemoglobin as potential antisickling agents / A. M. Omar, M. A. Mahran, M. S. Ghatge et al. // *Org. Biomol. Chem.* – 2015. – Vol. 13, Issue 22. – P. 6353–6370. doi: 10.1039/c5ob00367a
51. Synthesis, SAR and antibacterial studies on novel chalcone oxazolidinone hybrids / N. Selvakumar, G. S. Kumar, A. M. Azhagan et al. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2007. – Vol. 42, Issue 4. – P. 538–543. doi: 10.1016/j.ejmech.2006.10.013
52. Синтез та антимікробна активність 4-хлоро-5-(2-нітровініл)-1-Н-імідазолів і продуктів їх взаємодії з 3-метил-2-піразолін-5-оном / В. О. Черноус, О. Я. Мельник, А. М. Грозав та ін. // *ЖОФХ.* – 2014. – Т. 12, № 3 (47). – С. 28–32.
53. Polyfunctional imidazoles: X. Synthesis of 4-chloro-5-(2-nitroalkenyl)-1H-imidazoles and their reaction with 5-methyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one / V. A. Chornous, A. N. Grozav, O. Ya. Mel'nik et al. // *Russ. J. Org. Chem.* – 2015. – Vol. 51, Issue 4. – С. 251–257. doi: 10.1134/S1070428015040132
54. Синтез і антимікробна активність нових 3-(імідазол-5-іл)-1-арил-2-пропен-1-онів і отриманих на їх основі 1Н-піразолінів / В. О. Черноус, О. Я. Мельник, Р. В. Куцик та ін. // *Наук. вісник Чернівецького університету. – Зб. наук. праць. – Вип. 683. – «Хімія». – Чернівці: Чернівецький національний університет. – 2014. – С. 90–96.*
55. Синтез, гіпоглікемічна активність та гостра токсичність нових імідазол-тіазолідинових гібридних структур / В. О. Черноус, О. Я. Мельник, О. М. Глебов та ін. // *ЖОФХ.* – 2016. – Т. 14, № 1 (53). – С. 46–52.
56. Синтез (1-арил-4-хлоро-1Н-імідазол-5-іл)оцтових кислот / О. Мельник, Д. Мельник, В. Черноус та ін. // *Вісник Львівського університету. Серія хімічна.* – 2016. – Вип. 57, Ч. 2. – С. 280–285.
57. Kokosa, J. M. Practical multigram synthesis for 4(5)-vinylimidazole / J. M. Kokosa, R. A. Szafasz, E. Tagupa // *J. Org. Chem.* – 1983. – Vol. 43, Issue 20. – P. 3605–3607. doi: 10.1021/jo00168a062
58. Design and synthesis of heterocyclic malonyl-CoA decarboxylase inhibitors / J.-F. Cheng, M. Chen, B. Liu et al. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2006. – Vol. 16. – P. 695–700. doi: 10.1016/j.bmcl.2005.10.020
59. Novel 5-hydroxytryptamine (5-HT₃) receptor antagonists. I. Synthesis and structure–activity relationships of conformationally restricted fused imidazole derivatives / M. Ohta, T. Suzuki, T. Koide et al. // *Chem. Pharm. Bull.* – 1996. – Vol. 44, Issue 5. – P. 991–999. doi: 10.1248/cpb.44.991
60. Wolf, U. 7H-Imidazo[1.2-a]- und -[1.5-a]azepin-7-one / U. Wolf // *Z. Naturforsch., B: Chem. Sci.* – 1981. – Vol. 36, Issue 3. – P. 383–385. doi: 10.1515/znb-1981-0321
61. Identification of biphenyl-based hybrid molecules able to decrease the intracellular level of bcl-2 protein in bcl-2 overexpressing leukemia cells / D. Pizzirani, M. Roberti, S. Grimaudo et al. // *J. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 52, Issue 21. – P. 6936–6940. doi: 10.1021/jm900907s
62. Домбровский, В. А. Синтез гетероциклического аналога на основе имидазола / В. А. Домбровский, Е. В. Грачева, Е. П. Прокофьев // *Хим.-фарм. журн.* – 1989. – Т. 23, №. 12. – С. 1496–1498.
63. Bare histidine-serine models: implication and impact of hydrogen bonding on nucleophilicity / J. Leclaire, M. Mazari, Y. Zhang et al. // *Chem. Eur. J.* – 2013. – Vol. 19, Issue 34. – P. 11301–11309. doi: 10.1002/chem.201301275
64. Pat. USRE32400 E (1987). Substituted imidazole derivatives and their use as anti-thrombosis agents / Karjalainen A. J., Kurkela K. O. A.; Farnos Yhtymä Oy. – declared 30.07.1985; published 14.04.1987.
65. Development of imidazole alkanolic acids as mGAT3 selective GABA uptake inhibitors / S. Hack, B. Wörlein, G. Höfner et al. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2011. – Vol. 46, Issue 5. – P. 1483–1498. doi: 10.1016/j.ejmech.2011.01.042
66. Amino, Y. Synthesis of 1,5-disubstituted imidazoles including an imidazole analogue of prostaglandin from 4(5)-hydroxymethylimidazole / Y. Amino, H. Eto, C. Eguchi // *Chem. Pharm. Bull.* – 1989. – Vol. 37, Issue 6. – P. 1481–1487. doi: 10.1248/cpb.37.1481
67. Stereocontrolled synthesis of enantiomeric imidazolopiperidinoses and imidazoloazepanoses using Wittig/dihydroxylation reactions / D. Deredas, M. Skowron, E. Salomon et al. // *Tetrahedron.* – 2007. – Vol. 63, Issue 13. – P. 2915–2922. doi: 10.1016/j.tet.2007.01.016
68. Lawson, J. K. 2-Vinylimidazole and 1-methyl-2-vinylimidazole / J. K. Lawson // *J. Am. Chem. Soc.* – 1953. – Vol. 75, Issue 14. – P. 3398–3400. doi: 10.1021/ja01110a029
69. Pat. US5439928 A (1995). Aromatase inhibiting 4(5)-imidazoles / Karjalainen A. J., Pelkonen R. O.; M.-L. Sodervall; Orion-Yhtymä Oy. – declared 19.05.1993; published 08.08.1995.
70. Sartori, G. Synthesis of 5-substituted 1-methyl-2-nitro-1H-imidazoles (2-l4C) / G. Sartori, G. C. Lancini, B. Cavalleri // *J. Labelled Compd. Radiopharm.* – 1978. – Vol. 15, Issue S1. – P. 673–680. doi: 10.1002/jlcr.2580150180
71. Pat. EP2095819 A1 (2008). N-Benzyl imidazole derivatives and their use as aldosterone synthase inhibitors / The designation of the inventor has not yet been filed; Maastricht University. – declared 28.02.2008; published 02.09.2009.
72. Superacid-catalyzed reactions of cinnamic acids and the role of super electrophiles / R. Rendy, Y. Zhang, A. McElrea et al. // *J. Org. Chem.* – 2004. – Vol. 69, Issue 7. – P. 2340–2347. doi: 10.1021/jo030327t
73. Pyrolytic cyclisation reactions of 3-azolypropenyl alcohols; unexpectedly facile thermal decomposition of 5H-pyrrolo-[2,1-a]isoindole / B. A. J. Clark, X. L. M. Despinoy, H. McNab et al. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 1999. – Issue 15. – P. 2049–2051. doi: 10.1039/A904884G
74. Über Ringöffnungen einiger Azolo- und Azinoazine / A. Pollak, S. Polanc, B. Stanovnik et al. // *Monatshch. Chem.* – 1972. – Vol. 103, Issue 6. – P. 1591–1603. doi: 10.1007/BF00904613
75. Pollak, A. Pyridazines. XLVI. Ring opening of some azolo and azino pyridazines / A. Pollak, B. Stanovnik, M. Tišler // *Synth. Commun.* – 1971. – Vol. 1, Issue 4. – P. 289–293. doi: 10.1080/00397917108082711
76. Rothenberg, V. A. S. Ein einfacher Weg zu 2-vinylimidazolen / V. A. S. Rothenberg, D. L. Dauplaise, H. P. Punier // *Angew. Chem.* – 1983. – Vol. 95, Issue 7. – P. 573–574. doi: 10.1002/ange.19830950727
77. Arshad, N. Palladium(0)-catalyzed, copper(I)-mediated coupling of cyclic thioamides with alkenylboronic acids, organostannanes, and siloxanes / N. Arshad, J. Hashim, C. O. Kappe // *J. Org. Chem.* – 2009. – Vol. 74, Issue 14. – P. 5118–5121. doi: 10.1021/jo900848s
78. Pat. US4410706 (1983). Preparation of Z-vinylimidazoles by dehydrogenation of Z-ethylimidazoles and Z-ethylimidazolines / Rothenberg A. S., Panzer H. P., Schmitt J. L. et al.; American Cyanamid Company. declared 19.05.1982; published 18.10.1983.
79. Chen, Y. Synthesis of fused bicyclic imidazoles by ring-closing metathesis / Y. Chen, H. V. R. Dias, C. J. Lovely // *Tetrahedron Lett.* – 2003. – Vol. 44, Issue 7. – P. 1379–1382. doi: 10.1016/S0040-4039(02)02864-2
80. Benhida, R. First total Synthesis of fungerin an antifungal alkaloid from *Fusarium* sp. / R. Benhida, R. Lezama, J.-L. Fourrey // *Tetrahedron Lett.* – 1998. – Vol. 39, Issue 33. – P. 5963–5964. doi: 10.1016/S0040-4039(98)01203-9
81. Pat. EP1261588 B1 (2004). Imidazole compounds as alpha 2-adrenoceptors antagonists / Haapalinn A., Huhtala P., Karjalainen A.; Orion Corporation. – declared 12.01.2001; published 20.10.2004.
82. Pat. US6313311 B1 (2001). Imidazole derivatives having affinity for alpha2 receptors / Karjalainen A., Huhtala P., Savola J.-M.; Orion Corporation. – declared 02.10.1996; published 06.11.2001.

83. Preparation and Diels–Alder chemistry of 4–vinylimidazoles / C. J. Lovely, H. Du, R. Sivappa et al. // *J. Org. Chem.* – 2007. – Vol. 72, Issue 10. – P. 3741–3749. doi: 10.1021/jo0626008
84. Palladium–catalyzed reductive N–heterocyclization of alkenyl–substituted nitroarenes as a viable method for the preparation of bicyclic pyrrolo–fused heteroaromatic compounds / S. P. Gorugantula, G. M. Carrero–Martinez, S. W. Dantale et al. // *Tetrahedron.* – 2010. – Vol. 66, Issue 10. – P. 1800–1805. doi: 10.1016/j.tet.2010.01.029
85. Li, A. Preparation of aza–polycyclic aromatic compounds via superelectrophilic cyclizations / A. Li, T. M. Gilbert, D. A. Klumpp // *J. Org. Chem.* – 2008. – Vol. 73, Issue 9. – P. 3654–3657. doi: 10.1021/jo8003474
86. Polyfunctional imidazoles: XI. Reaction of 1–aryl–4–chloro–5–(2–nitrovinyl)–1H–imidazoles with nonstabilized azomethine ylides. Synthesis of (1–aryl–4–chloro–1H–imidazol–5–yl)–substituted nitropyrrolidines and nitropyrrolizines / Chornous V. A., Mel'nik O. Ya., Mel'nik D. A. et al. // *Russ. J. Org. Chem.* – 2015. – Vol. 51, Issue 10. – P. 1454–1460. doi: 10.1134/S1070428015100115
87. 2–(5–Імідазоліл)заміщені 3–нітрохромени: синтез, квантово–хімічне дослідження та піролідино–і триазолоанелювання / В. О. Черноус, О. Я. Мельник, Д. О. Мельник, М. В. Вовк // *Укр. хім. журн.* – 2016. – Т. 82, № 5. – С. 44–52.
88. Mel'nik, O.Ya. Polyfunctional imidazoles: IX. Synthesis of 1–aryl–5–(2–aryl–3,4–dihydro–2H–pyrrol–4–yl)–4–chloro–1H–imidazoles / V. A. Chornous, O. Ya. Mel'nik, M. V. Vovk // *Russ. J. Org. Chem.* – 2015. – Vol. 51, Issue 2. – P. 240–244. doi: 10.1134/S1070428015020189
89. Baker, D. C. Studies related to the total synthesis of pentostatin. Approaches to the synthesis of (8R)–3,6,7,8–tetrahydroimidazo–[4,5–d][1,3] diazepin–8–ol and N–3 alkyl congeners / D. C. Baker, S. R. Putt, H. D. H. Showalter // *J. Heterocyclic Chem.* – 1983. – Vol. 20, Issue 3. – P. 629–634. doi: 10.1002/jhet.5570200324
90. Baker, D. C. A total synthesis of pentostatin, the potent inhibitor of adenosine deaminase / D. C. Baker, S. R. Putt // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1979. – Vol. 101, Issue 20. – P. 6127–6128. doi: 10.1021/ja00514a048
91. M2 Subtype preferring dibenzodiazepinone–type muscarinic receptor ligands: Effect of chemical homo–dimerization on orthosteric (and allosteric) binding / M. Keller, C. Trankle, X. She et al. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2015. – Vol. 23, Issue 14. – P. 3970–3990. doi: 10.1016/j.bmc.2015.01.015
92. Aulaskari, P. Preparation of 1–substituted–5–[(2–oxo–2–phenyl)ethyl]imidazoles / P. Aulaskari, M. Ahlgren, P. Vainiotalo // *J. Heterocycl. Chem.* – 2000. – Vol. 37, Issue 1. – P. 87–93. doi: 10.1002/jhet.5570370114
93. Aulaskari, P. Synthesis of 1–substituted–5–[(2–nitro–2–phenyl)–ethyl]imidazoles / P. Aulaskari, E. Pohjalab, P. Vainiotalo // *Synth. Commun.* – 1997. – Vol. 27, Issue 15. – P. 2627–2635. doi: 10.1080/00397919708004132
94. Le, P. Q. A general method for the enantioselective synthesis of α –chiral heterocycles / P. Q. Le, T. S. Nguyen, J. A. May // *Org. Lett.* – 2012. – Vol. 14, Issue 23. – P. 6104–6107. doi: 10.1021/ol3030605
95. Guerin, D. J. Asymmetric azidation–cycloaddition with open–chain peptide–based catalysts. A sequential enantioselective route to triazoles / D. J. Guerin, S. J. Miller // *J. Am. Chem. Soc.* – 2002. – Vol. 124, Issue 10. – P. 2134–2136. doi: 10.1021/ja0177814

References

1. Fromtling, R. A. (1988). Overview of medically important antifungal azole derivatives. *Clinical Microbiology Reviews*, 1 (2), 187–217. doi: 10.1128/CMR.1.2.187
2. Sharpe, T. R., Cherkofsky, S. C., Hewes, W. E. et al. (1985). Preparation and antiarthritic and analgesic activity of 4,5–diaryl–2–(substituted thio)–1H–imidazoles and their sulfoxides and sulfones. *Journal of Medicinal Chemistry*, 28 (9), 1188–1194. doi: 10.1021/jm00147a011
3. Ucucu, U., Karaburun, N. G., Isikdag, I. (2001). Synthesis and analgesic activity of some 1–benzyl–2–substituted–4,5–diphenyl–1H–imidazole derivatives. *Il Farmaco*, 56 (4), 285–290. doi: 10.1016/S0014–827X(01)01076–X
4. Graczyk, P. P., Khan, A., Bhatia, G. S. et al. (2005). The neuroprotective action of JNK3 inhibitors based on the 6,7–dihydro–5H–pyrrolo[1,2–a]imidazole scaffold. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 15 (21), 4666–4670. doi: 10.1016/j.bmcl.2005.07.076
5. Laufer, S. A., Zimmermann, W., Ruff, K. J. (2004). Tetrasubstituted imidazole inhibitors of cytokine release: probing substituents in the N–1 position. *Journal of Medicinal Chemistry*, 47 (25), 6311–6325. doi: 10.1021/jm0496584
6. Black, J. W., Durant, G. J., Emmett, J. C. (1974). Sulphur–methylene isosterism in the development of metiamide, a new histamine H2–receptor antagonist. *Nature*, 248 (5443), 65–67. doi: 10.1038/248065a0
7. Jin, Z. (2009). Muscarine, imidazole, oxazole and thiazole alkaloids. *Natural Product Reports*, 26 (3), 382–445. doi: 10.1039/B718045B
8. Jin, Z. (2006). Imidazole, oxazole and thiazole alkaloids. *Natural Product Reports*, 23 (3), 464–498. doi: 10.1039/B502166A
9. Jin, Z. (2005). Muscarine, imidazole, oxazole and thiazole alkaloids. *Natural Product Reports*, 22 (2), 196–229. doi: 10.1039/B316104H
10. Cui, B., Zheng, B. L., He, K. et al. (2003). Imidazole alkaloids from lepidium meyenii. *Journal of Natural Products*, 66 (8), 1101–1103. doi: 10.1021/np030031i
11. Grimmett, M. R. (1997). *Imidazole and benzimidazole synthesis*. London: Academic Press., 265.
12. Katritzki, A. R., Rees, C. W. (1997). *Comprehensive heterocyclic chemistry*. Elsevier Science Ltd, 5, 994.
13. Kyrides, L. P., Zienty, F. R., Steahly, G. W. et al. (1947). Substituted imidazoles and 2–imidazolines. *The Journal of Organic Chemistry*, 12 (4), 557–586. doi: 10.1021/jo01168a015
14. Cappon, J. J., Witters, K. D., Baart, J. et al. (1994). Synthesis of L–histidine specifically labelled with stable isotopes. *Recueil des Travaux Chimique des Pays–Bas*. 113 (6), 318–328. doi: 10.1002/recl.19941130603
15. Olson, G. L., Cheung, H.–C., Chiang, E. et al. (1995). Peptide mimetics of thyrotropin–releasing hormone based on a cyclohexaneframework design, synthesis, and cognition–enhancing properties. *Journal of Medicinal Chemistry*, 38 (15), 2866–2879. doi: 10.1021/jm00015a009
16. Kuwano, E., Takeya, R., Eto, M. (1989). Pat. US4812473 A. 1,5–Disubstituted imidazoles as inhibitors of juvenile hormone. declared 24.03.1987; published 14.03.1989.
17. Arbonés, C., Sánchez, F. J., Marco, M.–P. et al. (1990). Fluorinated analogues of the imidazole insect growth regulator KK–42. *Heterocycles*, 31 (1), 67–78. doi: 10.3987/COM–89–5125
18. Shafiee, A., Rastkary, N., Foroumadi, A. (1998). Syntheses of 2–(2–arylethyl)imidazoles. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 35 (3), 607–610. doi: 10.1002/jhet.5570350319
19. Henry, D.W., Brown, V. H., Cory, M. et al. (1973). Chemotherapeutic nitroheterocycles. Antischistosomal properties of nitrofurylvinyl and nitrothienylvinyl heterocycles. *Journal of Medicinal Chemistry*, 16 (11), 1287–1291. doi: 10.1021/jm00269a015
20. Henry, D. W., Cory, M. (1976). Pat. US3993643. A N–substituted 2–[2–(5–nitro–2–furyl)vinyl]imidazoles. declared 07.05.1976; published 23.11.1976.
21. DeBernardis, J. F., Gifford, P., Rizk, M. et al. (1988). Evaluation of the side arm of (naphthylvinyl)pyridinium inhibitors of choline acetyltransferase. *Journal of Medicinal Chemistry*, 31 (1), 117–121. doi: 10.1021/jm00396a017
22. Suwiriski, J., Swierczek, K. (1993). Nitroimidazoles XVII. Nucleophilic amination or ring transformation in reactions of 1–aryl–4–nitroimidazoles with 4–amino–1,2,4–triazole or hydroxylamine. *Tetrahedron*, 49 (24), 5339–5350. doi: 10.1016/S0040–4020(01)82383–8
23. Allsebrook, W. E., Gulland, J. M., Story, L. F. (1942). The constitution of purine nucleosides. Part X. A new synthesis of xanthine and attempted syntheses of xanthine glucosides from glyoxalines. *Journal of the Chemical Society*, 232–236. doi: 10.1039/JR9420000232
24. Baddiley, J., Buchanan, J. G., Hardy, F. E. (1959). Chemical studies in the biosynthesis of purine nucleotides. Part 111. The synthesis of 5–amino–l–(β–D–ribofuranosyl)glyoxaline–4–carboxamide and 4–amino–l–(β–D–ribofuranosyl)glyoxaline–5–carboxamide. *Journal of the Chemical Society*, 2893–2901. doi: 10.1039/JR9590002893

25. Tantravedi, S., Chakraborty, S., Shah, N. H. et al. (2013). Analogs of iso-azepinomycin as potential transition-state analog inhibitors of guanase: synthesis, biochemical screening, and structure-activity correlations of various selectively substituted imidazo[4,5-e][1,4]diazepines. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 21 (17), 4893–4903. doi: 10.1016/j.bmc.2013.06.069
26. Giraldi, P. N., Mariotti, V., De Carneri, I. (1968). Antiprotozoans. Synthesis and biological activity of some styrylimidazole derivatives. *Journal of Medicinal Chemistry*, 11 (1), 66–70. doi: 10.1021/jm00307a014
27. Chan, E., Putt, S. R., Showalter, H. D. H. et al. (1982). Total synthesis of (8R)-3-(2-deoxy-β-D-erythro-pentofuranosyl)-3,6,7,8-tetrahydroimidazo[4,5-d][1,3]diazepin-8-ol (pentostatin), the potent inhibitor of adenosine deaminase. *The Journal of Organic Chemistry*, 47 (18), 3457–3464. doi: 10.1021/jo00139a015
28. Asato, G., Berkelhammer, G. (1972). Nitroheterocyclic antimicrobial agents. 1-Methyl-2-nitro-5-imidazolyl derivatives. *Journal of Medicinal Chemistry*, 15 (10), 1086–1088. doi: 10.1021/jm00280a030
29. Cavalleri, B., Ballotta, R., Lancini, G. C. (1972). Synthesis of 1-alkyl-2-nitroimidazole-5-carboxaldehydes. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 9 (5), 979–984. doi: 10.1002/jhet.5570090502
30. Cavalleri, B., Ballotta, R., Arioli, V. et al. (1973). New 5-substituted 1-alkyl-2-nitroimidazoles. *Journal of Medicinal Chemistry*, 16 (5), 557–560. doi: 10.1021/jm00263a035
31. Cavalleri, B., Volpe, G., Arioli, V. (1977). Synthesis and biological activity of some vinyl-substituted 2-nitroimidazoles. *Journal of Medicinal Chemistry*, 20 (5), 656–660. doi: 10.1021/jm00215a007
32. Burnett, F. N., Hosmane, R. S. (2002). Synthesis of a novel ring-expanded purine analogue containing a 5:8-fused imidazo[4,5-e][1,2,4]triazocine ring system amidst opportunistic rearrangements and ring transformations. *Tetrahedron*, 58 (47), 9567–9578. doi: 10.1016/S0040-4020(02)01252-8
33. Hosmane, R. S., Bhan, A., Rauser, M. E. (1985). Facile conversion of 4(5)-nitro-5(4)-methylimidazoles into 4(5)-nitro-5(4)-cyanoimidazoles. *The Journal of Organic Chemistry*, 50 (26), 5892–5895. doi: 10.1021/jo9824910
34. Burnett, F. N., Hosmane, R. S. (1997). Imidazo[4,5-e][1,2,4]triazocine: a novel 5:8-fused ring system riddled with rearrangements. *Heterocyclic Communications*, 45 (5), 857–861. doi: 10.3987/COM-97-7783
35. Ross, W. J., Todd, A. (1973). Antiparasitic nitroimidazoles. 7. Some 4- and 5-styrylnitroimidazoles. *Journal of Medicinal Chemistry*, 16 (7), 863–865. doi: 10.1021/jm00265a030
36. Burnett, F. N., Hosmane, R. S. (1995). Synthetic approaches to 5:8-fused heterocyclic systems. A novel rearrangement during the synthesis of imidazo[4,5-e][1,2,4]triazocine ring system. *Nucleosides & Nucleotides*, 14 (3–5), 325–328. doi: 10.1080/15257779508012373
37. Siddiqui, S., Hosmane, R. S. (2000). Synthetic analogue of stilbene containing an imidazole nucleus. *Molecules*, 5 (6), 856–863. doi: 10.3390/50600856
38. Alcalde, E., Roca, T., Fayet, J. P. et al. (1991). Aza-analogs of stilbene with a dipolar character. (E)-1-alkyl-(2-(azoly-2-iden)ethylidene)-dihydropyridines and (E)-2-(2-(1-alkyl-3-pyridinium)vinyl)azolates inner salts. *Chemistry Letters*, 20 (12), 2151–2154. doi: 10.1246/cl.1991.2151
39. Alcalde, E., Roca, T. (1992). Heterocyclic betaines. 14. (E)-1-alkyl-[2-(imidazol-2-ylidene)ethylidene]dihydropyridines with a betaine character. An improved protocol for a Knoevenagel-type condensation for synthesis of (E)-1-alkyl-[2-(1H-imidazol-2-yl)vinyl]pyridinium salts. *European Journal of Organic Chemistry*, 57 (18), 4834–4838. doi: 10.1021/jo00044a015
40. Fichera, M., Fortuna, C. G., Impallomeni, G. et al. (2002). Studies on the interactions of the new 2,6-bis[2-(heteroaryl)vinyl]-1-methylpyridinium cations with the decamer d(CGATCGTACG)₂. *The Journal of Organic Chemistry*, 2002 (1), 145–150. doi: 10.1002/1099-0690(20021)2002
41. Adamo, M. F. A., Duffy, E. F., Konda, V. R. et al. (2007). An improved synthesis of 3-methyl-4-nitro-5-heteroarylethenylisoxazoles. *Heterocycles*, 71 (5), 1173–1181. doi: 10.3987/COM-07-11023
42. Karjalainen, A. J., Kangas, L. V. M., Kurkela, K. O. A. (1992). Pat. US5098923 A. *Aromatase inhibiting 4(5)-imidazoles*. declared 27.09.1990; published 24.03.1992.
43. McNab, H., Thornley, C. (1997). New synthetic routes to pyrrolo-[1,2-a]- and -[1,2-c]-imidazol-5-ones by flash vacuum pyrolysis. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, 15, 2203–2209. doi: 10.1039/A701751K
44. Crozet, M. D., Suspene, C., Kaafarani, M. et al. (2004). Synthesis of a new imidazo[4,5-b]pyridin-5-one via a vicarious nucleophilic substitution of hydrogen. *Heterocyclic Communications*, 63 (7), 1629–1635. doi: 10.3987/COM-04-10069
45. Keenan, R. M., Weinstock, J., Finkelstein, J. A. et al. (1993). Potent nonpeptide angiotensin II receptor antagonists. 2. 1-(Carboxybenzyl)imidazole-5-acrylic acids. *Journal of Medicinal Chemistry*, 36, 1880–1892. doi: 10.1021/jm00065a011
46. Karjalainen, A., Kalapudas, A., Sodervall, M. et al. (2000). Synthesis of new potent and selective aromatase inhibitors based on long-chained diarylalkylimidazole and diarylalkyltriazole molecule skeletons. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 11 (7), 109–131. doi: 10.1016/S0928-0987(00)00074-9
47. Ono, M., Hori, M., Haratake, M. et al. (2007). Structure-activity relationship of chalcones and related derivatives as ligands for detecting of β-amyloid plaques in the brain. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 15, 6388–6396. doi: 10.1016/j.bmc.2007.06.055
48. Nakayama, M., Haratake, M., Ono, M. (2009). Pat. EP2030635 A1. *Composition for diagnosing amyloid-related disease*. declared 22.05.2007; published 04.03.2009.
49. Shioiri, N., Mikami, T., Morimoto, S. et al. (2000). Pat. US6071943 A. *Imidazole derivative and medicine comprising the same as active ingredient*. declared 30.11.98; published 06.06.00.
50. Omar, A. M., Mahran, M. A., Ghatge, M. S. et al. (2015). Identification of a novel class of covalent modifiers of hemoglobin as potential antisickling agents. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 13 (22), 6353–6370. doi: 10.1039/c5ob00367a
51. Selvakumar, N., Kumar, G. S., Azhagan, A. M. et al. (2007). Synthesis, SAR and antibacterial studies on novel chalcone oxazolidinone hybrids. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 42 (4), 538–543. doi: 10.1016/j.ejmech.2006.10.013
52. Chornous, V. A., Melnik, O. Ya., Hrozav, A. N. et al. (2014). *Zhurnal orhanichnoi ta farmatsevtichnoi khimii – Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*, 12 (3), 28–32.
53. Chornous, V. A., Hrozav, A. N., Melnik, O. Ya. et al. (2015). Polyfunctional imidazoles: X. Synthesis of 4-chloro-5-(2-nitroalkenyl)-1H-imidazoles and their reaction with 5-methyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 51 (4), 251–257. doi: 10.1134/S1070428015040132
54. Chornous, V. A., Melnik, O. Ya., Kutsyk, R. V., Vovk, M. V. (2014). *Nauk. visnyk Chernivetskoho universytetu*, 683, „Khimiiia”. Chernivtsi: Chernivetskyi natsionalnyi universytet, 90–96.
55. Chornous, V. A., Melnik, O. Ya., Hliebov, O. M. et al. (2016). *Zhurnal orhanichnoi ta farmatsevtichnoi khimii – Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*, 14 (1), 46–52.
56. Melnik, O. Ya., Melnik, D. A., Chornous, V. A., Melnichenko, N. V., Vovk, M. V. (2016). *Visnyk Lvivskoho universytetu. Seriya khimichna*, 57 (2), 280–285.
57. Kokosa, J. M., Szafasz, R. A., Tagupa, E. (1983). Practical multigram synthesis for 4(5)-vinylimidazole. *The Journal of Organic Chemistry*, 48 (20), 3605–3607. doi: 10.1021/jo00168a062
58. Cheng, J.-F., Chen, M., Liu, B., Hou, Z. et al. (2006). Design and synthesis of heterocyclic malonyl-CoA decarboxylase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 16, 695–700. doi: 10.1016/j.bmcl.2005.10.020
59. Ohta, M., Suzuki, T., Koide, T. et al. (1996). Novel 5-hydroxytryptamine (5-HT₃) receptor antagonists. I. Synthesis and structure-activity relationships of conformationally restricted fused imidazole derivatives. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 44 (5), 991–999. doi: 10.1248/cpb.44.991
60. Wolf, U. (1981). 7H-Imidazo[1,2-a]- und -[1,5-a]azepin-7-one. *Zeitschrift für Naturforschung B: Chemical Sciences*, 36 (3), 383–385. doi: 10.1515/znB-1981-0321

61. Pizzirani, D., Roberti, M., Grimaudo, S. et al. (2009). Identification of biphenyl-based hybrid molecules able to decrease the intracellular level of bcl-2 protein in bcl-2 overexpressing leukemia cells. *Journal of Medicinal Chemistry*, 52 (21), 6936–6940. doi: 10.1021/jm900907s
62. Dombrovskyy, V.A., Hracheva, E.V., Prokof'ev, E.P. (1989). *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal*, 23 (12), 1496–1498.
63. Leclaire, J., Mazari, M., Zhang, Y. et al. (2013). Bare histidine-serine models: implication and impact of hydrogen bonding on nucleophilicity. *Chemistry A European Journal*, 19 (34), 11301–11309. doi: 10.1002/chem.201301275
64. Karjalainen, A. J., Kurkela, K. O. A. (1987). Pat. USRE32400 E. *Substituted imidazole derivatives and their use as anti-thrombosis agents*. declared 30.07.1985; published 14.04.1987.
65. Hack, S., Wörlein, B., Höfner, G. et al. (2011). Development of imidazole alkanolic acids as mGAT3 selective GABA uptake inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46 (5), 1483–1498. doi: 10.1016/j.ejmech.2011.01.042
66. Amino, Y., Eto, H., Eguchi, C. (1989). Synthesis of 1,5-disubstituted imidazoles including an imidazole analogue of prostaglandin from 4(5)-hydroxy-methylimidazole. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 37 (6), 1481–1487. doi: 10.1248/cpb.37.1481
67. Deredas, D., Skowron, M., Salomon, E. et al. (2007). Stereocontrolled synthesis of enantiomeric imidazolopiperidines and imidazoloazepanes using Wittig/dihydroxylation reactions. *Tetrahedron*, 63 (13), 2915–2922. doi: 10.1016/j.tet.2007.01.016
68. Lawson, J. K. (1953). 2-Vinylimidazole and 1-methyl-2-vinylimidazole. *Journal of the American Chemical Society*, 75 (14), 3398–3400. doi: 10.1021/ja01110a029
69. Karjalainen, A. J., Pelkonen, R. O. (1995). Pat. US5439928 A. *Aromatase inhibiting 4(5)-imidazoles*. declared 19.05.1993; published 08.08.1995.
70. Sartori, G., Lancini, G. C., Cavalleri B. (1978). Synthesis of 5-substituted 1-methyl-2-nitro-1H-imidazoles (2-14C). *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, 15 (S1), 673–680. doi: 10.1002/jlcr.2580150180
71. Pat. EP2095819 A1 (2008). *N-Benzyl imidazole derivatives and their use as aldosterone synthase inhibitors*. declared 28.02.2008; published 02.09.2009.
72. Rendy, R., Zhang, Y., McElrea, A. et al. (2008). Superacid-catalyzed reactions of cinnamic acids and the role of super electrophiles. *The Journal of Organic Chemistry*, 69 (7), 2340–2347. doi: 10.1021/jo030327t
73. Clark, B. A. J., Despinoy, X. L. M., McNab, H. et al. (1999). Pyrolytic cyclisation reactions of 3-azolypropenyl alcohols; unexpectedly facile thermal decomposition of 5H-pyrrolo-[2,1-a]isoindole. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, 15, 2049–2051. doi: 10.1039/A904884G
74. Pollak, A., Polanc, S., Stanovnik, B. et al. (1972). Über ringöffnungen einiger azolo- und azinoazine. *Monatshefte für Chemie*, 103 (6), 1591–1603. doi: 10.1007/BF00904613
75. Pollak, A., Stanovnik, B., Tišler, M. (1971). Pyridazines. XLVI. Ring opening of some azolo and azino pyridazines. *Synthetic Communications*, 1 (4), 289–293. doi: 10.1080/00397917108082711
76. Rothenberg, V. A. S., Dauplaise, D. L., Punier, H. P. (1983). Ein einfacher weg zu 2-vinylimidazolen. *Angewandte Chemie*, 95 (7), 573–574. doi: 10.1002/ange.19830950727
77. Arshad, N., Hashim, J., Kappe, C. O. (2009). Palladium(0)-catalyzed, copper(I)-mediated coupling of cyclic thioamides with alkenylboronic acids, organostannanes, and siloxanes. *The Journal of Organic Chemistry*, 74 (14), 5118–5121. doi: 10.1021/jo900848s
78. Rothenberg, A. S., Panzer, H. P., Schmitt, J. L. et al. (1983). Pat. US4410706. *Preparation of Z-vinylimidazoles by dehydrogenation of Z-ethylimidazoles and Z-ethylimidazolines*. declared 19.05.1982; published 18.10.1983.
79. Chen, Y., Dias, H. V. R., Lovely, C. J. (2003). Synthesis of fused bicyclic imidazoles by ring-closing metathesis. *Tetrahedron Letters*, 44 (7), 1379–1382. doi: 10.1016/S0040-4039(02)02864-2
80. Benhida, R., Lezama, R., Fourrey, J.-L. (1998). First total Synthesis of fungerin an antifungal alkaloid from *Fusarium sp.* *Tetrahedron Letters*, 39 (33), 5963–5964. doi: 10.1016/S0040-4039(98)01203-9
81. Haapalinn, A., Huhtala, P., Karjalainen, A. (2004). Pat. EP1261588 B1. *Imidazole compounds as alpha 2-adrenoceptors antagonists*. declared 12.01.2001; published 20.10.2004.
82. Karjalainen, A., Huhtala, P., Savola, J.-M. (2001). Pat. US6313311 B1. *Imidazole derivatives having affinity for alpha2 receptors*. declared 02.10.1996; published 06.11.2001.
83. Lovely, C. J., Du, H., Sivappa R. (2007). Preparation and Diels-Alder chemistry of 4-vinylimidazoles. *The Journal of Organic Chemistry*, 72 (10), 3741–3749. doi: 10.1021/jo0626008
84. Gorugantula, S. P., Carrero-Martinez, G. M., Dantale, S. W. et al. (2010). Palladium-catalyzed reductive N-heterocyclization of alkenyl-substituted nitroarenes as a viable method for the preparation of bicyclic pyrrolo-fused heteroaromatic compounds. *Tetrahedron*, 66 (10), 1800–1805. doi: 10.1016/j.tet.2010.01.029
85. Li, A., Gilbert, T. M., Klumpp, D. A. (2008). Preparation of aza-polycyclic aromatic compounds via super electrophilic cyclizations. *The Journal of Organic Chemistry*, 73 (9), 3654–3657. doi: 10.1021/jo8003474
86. Chornous, V. A., Melnik, O. Ya., Melnik, D. A. et al. (2015). Polyfunctional imidazoles: XI. Reaction of 1-aryl-4-chloro-5-[(2-nitrovinyl)-1H-imidazoles with nonstabilized azomethine ylides. Synthesis of (1-aryl-4-chloro-1H-imidazol-5-yl)-substituted nitropyrrolidines and nitropyrrolizines. *Russian Journal Organic Chemistry*, 51 (10), 1423–1429. doi: 10.1134/S1070428015100115
87. Chornous, V. O., Melnik, O. Ya., Melnik, D. O. et al. (2016). *Ukrainskii Khimicheskii Zhurnal*, 82 (5), 44–52.
88. Melnik, O. Ya., Chornous, V. A., Vovk, M. V. (2015). Polyfunctional imidazoles: IX. Synthesis of 1-aryl-5-[(2-aryl-3,4-dihydro-2H-pyrrol-4-yl)-4-chloro-1H-imidazoles. *Russian Journal Organic Chemistry*, 51 (2), 240–244. doi: 10.1134/S1070428015020189
89. Baker, D. C., Putt, S. R., Showalter, H. D. H. (1983). Studies related to the total synthesis of pentostatin. Approaches to the synthesis of (8R)-3,6,7,8-tetrahydroimidazo-[4,5-d][1,3]diazepin-8-ol and N-3 alkyl congeners. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 20 (3), 629–634. doi: 10.1002/jhet.5570200324
90. Baker, D.C., Putt, S.R. (1979). A total synthesis of pentostatin, the potent inhibitor of adenosine deaminase. *Journal of American Chemical Society*, 101(20), 6127–6128. doi: 10.1021/ja00514a048
91. Keller, M., Trankle, C., She, X. et al. (2015). M2 Subtype preferring dibenzodiazepinone-type muscarinic receptor ligands: Effect of chemical homodimerization on orthosteric (and allosteric) binding. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 23 (14), 3970–3990. doi: 10.1016/j.bmc.2015.01.015
92. Aulaskari, P., Ahlgren, M., Vainiotalo, P. (2000). Preparation of 1-substituted-5-[(2-oxo-2-phenyl)ethyl]imidazoles. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 37 (1), 87–93. doi: 10.1002/jhet.5570370114
93. Aulaskari, P., Pohjalab, E., Vainiotalo, P. (1997). Synthesis of 1-substituted-5-[(2-nitro-2-phenyl)-ethyl]imidazoles. *Synthetic Communications*, 27 (15), 2627–2635. doi: 10.1080/00397919708004132
94. Le, P. Q., Nguyen, T. S., May, J. A. (2012). A general method for the enantioselective synthesis of α -chiral heterocycles. *Organic Letters*, 14 (23), 6104–6107. doi: 10.1021/ol3030605
95. Guerin, D. J., Miller, S. J. (2002). Asymmetric azidation-cycloaddition with open-chain peptide-based catalysts. A sequential enantioselective route to triazoles. *Journal of American Chemical Society*, 124 (10), 2134–2136. doi: 10.1021/ja0177814

Надійшла до редакції 31.03.2017 р.