

На правах рукописи



БАСАНЦЕВ АНТОН ВЛАДИМИРОВИЧ

**ИЗУЧЕНИЕ ПОВЕДЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ  
1*H*-ИМИДАЗОЛА, 1-ТРИМЕТИЛСИЛИЛ-1*H*-ИМИДАЗОЛА  
И 4-[(1*H*-АЗОЛ-1-ИЛ)МЕТИЛ]ФЕНОЛА  
В РЕАКЦИЯХ АЛКИЛИРОВАНИЯ**

1.4.3. Органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Самара, 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королева»

Научный руководитель: **Пурыгин Петр Петрович**  
доктор химических наук, профессор

Официальные оппоненты: **Раскильдина Гульнара Зинуровна**  
доктор химических наук, доцент,  
ФГБОУ ВО «Уфимский государственный  
нефтяной технический университет»,  
профессор кафедры общей, аналитической и  
прикладной химии  
**Халиуллин Феркат Адельзянович**  
доктор фармацевтических наук, профессор,  
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный  
медицинский университет», профессор  
кафедры фармацевтической химии с курсами  
аналитической и токсикологической химии

Ведущая организация: **ФГБУН «Институт органической химии  
имени Н.Д. Зелинского РАН», г. Москва**

Защита состоится 22 декабря 2022 года в 16:00 часов на заседании диссертационного совета 24.2.392.03, созданного на базе ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского», по адресу: 410012, г. Саратов, ул. Астраханская, 83, корп. I, Институт химии СГУ.

С диссертацией можно ознакомиться в Зональной научной библиотеке имени В.А. Артисевич ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского» (410012, г. Саратов, ул. Университетская, д. 42) и на сайте <https://www.sgu.ru/research/dissertation-council/24-2-392-03/kandidatskaya-dissertaciya-basanceva-antona>

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор химических наук, доцент



Русанова Т.Ю.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность работы.** Реакция алкилирования различных производных имидазола и С-замещенных фенолов является одним из основных способов создания структур, способных обладать широким диапазоном биологических свойств.

N-Алкилированные производные имидазола, в том числе его четвертичные соли, широко используются в качестве базовых ароматических азотсодержащих гетероциклических фрагментов, входящих в состав соединений с различным спектром биологической активности. Так, например, N-моноалкилированный имидазол входит в состав антиагрегационного препарата «Озагрел». Четвертичные соли имидазолия способны проявлять ингибирующий эффект по отношению к плазменной трансглутаминазе, способствующей образованию кровяных сгустков.

Ряд лекарств на основе N-алкилированных производных имидазола используется в медицине в качестве противогрибковых и противопротозойных препаратов, к которым относятся, например, «Клотримазол», «Метронидазол» и «Кетоконазол».

В основе получения лекарственного препарата «Золедрон», используемого в лечении остеопороза, лежит реакция N-алкилирования триметилсилилированного 1*H*-имидазола эфирами хлоруксусной кислоты.

O-Алкилирование свободного фенольного гидроксила представляет собой реакцию, лежащую в основе получения таких широко распространенных лекарственных препаратов, как «Фенацетин» и «Тилорон».

Получение эфиров фенолов, в состав которых входит 1*H*-азолилметильный фрагмент, является одной из ключевых стадий получения биологически активных веществ, обладающих антиглаукомным, антидиабетическим, ноотропным, противомикробным и противоопухолевым действием.

В связи с этим, **целью диссертационной работы** является изучение поведения производных 1*H*-имидазола, 1-триметилсилил-1*H*-имидазола, 4-[(1*H*-азол-1-ил)метил]фенола в реакциях алкилирования и исследование биологической активности полученных на их основе целевых соединений.

Для достижения данной цели были поставлены следующие задачи:

1. Выбор подходящих условий проведения реакции N-алкилирования производных 1*H*-имидазола, 1-триметилсилил-1*H*-имидазола и 4-[(1*H*-азол-1-ил)метил]фенола.
2. Осуществление взаимодействия производных 1*H*-имидазола и 1-триметилсилил-1*H*-имидазола с (адамантил-1)бромметилкетонем.

3. О-Алкилирование производных 4-[(1*H*-азол-1-ил)метил]фенола на основе *n*-октилбромиды, *n*-гексадецилбромиды и (адамантил-1)бромметилкетона (метод I).
4. Получение 4-алкоксибензил-1*H*-азолов и 1-(адамантил-1)-2-[4-(1*H*-азол-1-илметил)феноксид]этанонив альтернативным методом I способом N-алкилирования 1*H*-азолов соответствующими 4-алкоксибензилхлоридами (метод II).
5. Сравнение эффективности методов I и II на основе суммарных выходов целевых соединений.
6. Определение противогрибковой и антибактериальной активности некоторых N-алкилированных производных 1*H*-имидазола по отношению к почвенному грибку рода *Aspergillus* и кишечной палочке *E.coli*.
7. Исследование антикоагуляционной и антиагрегационной активности в условиях *in vitro* впервые синтезированных соединений на основе донорской крови человека.

#### **Научная новизна и теоретическая значимость.**

1. Впервые осуществлен синтез 32 новых соединений, не описанных в литературе.
2. Подобраны подходящие условия синтеза производных 1-(адамантил-1)-2-(1*H*-имидазол-1-ил)этанона на основе различных галогенкетонив.
3. Разработан эффективный способ получения производных 1,3-бис[(адамантил-1)метил]имидазолий бромиды с использованием 1-триметилсилилированных 1*H*-имидазолов и (адамантил-1)бромметилкетона.
4. Предложен вариант получения 4-алкоксибензил-1*H*-азолов и 1-(адамантил-1)-2-[4-(1*H*-азол-1-илметил)феноксид]этанонив на основе 4-[(1*H*-азол-1-илметил)фенолов.

#### **Практическая значимость.**

Проведены биологические испытания производных 1-(адамантил-1)-2-(1*H*-имидазол-1-ил)этанона, 1,3-бис[(адамантил-1)метил]имидазолий бромиды, 4-алкоксибензил-1*H*-азолов и 1-(адамантил-1)-2-[4-(1*H*-азол-1-илметил)феноксид]этанонив. Выявлен ряд соединений, обладающих противогрибковым и антибактериальным действием. Отмечены вещества, проявляющие высокую антиагрегационную активность, сопоставимую и превосходящую действие ацетилсалициловой кислоты.

#### **Главные положения, выносимые на защиту:**

1. Влияние стерического и электронного эффектов заместителей во 2 и 4 положениях имидазольного кольца на выход целевых продуктов N-алкилирования производных 1*H*-имидазола (адамантил-1)бромметилкетонив.

2. Влияние триметилсилильной группы на ход протекания реакции алкилирования силилированных производных 1*H*-имидазола (адамантил-1)бромметилкетонном.
3. Оценка эффективности способов получения 4-алкоксибензилазолов и 1-(адамантил-1)-2-[4-(1*H*-азол-1-илметил)фенокси]этанонов на основе сравнения их суммарных выходов (методы I и II).
4. Зависимость суммарных выходов 1-(адамантил-1)-2-[4-(1*H*-имидазол-1-илметил)фенокси]этанонов, полученных методами I и II, от стерического объема и электронного влияния заместителей во 2 и 4 положениях имидазольного кольца.
5. Биологическая активность вновь синтезированных соединений.

#### **Степень достоверности результатов.**

Структура и строение вновь синтезированных соединений подтверждены результатами спектральных методов анализа (ИК, ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C спектроскопия). Состав полученных веществ установлен с использованием данных элементного анализа. Индивидуальность и чистота новых соединений оценивалась методом тонкослойной хроматографии и определением их температур плавления. Результаты изучения антиагрегационной, антикоагуляционной и дезагрегационной активности в условиях *in vitro* впервые полученных соединений зафиксированы в 2 отчетах по научно-исследовательской работе, представленных кафедрой анестезиологии и реаниматологии и кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России и ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова в соответствии с рекомендациями «Руководства по доклиническому изучению новых фармакологических веществ». Итоги исследований по определению антибактериальной и противогрибковой активности новых веществ отображены в нескольких работах на кафедре биохимии, биотехнологии и биоинженерии Самарского национального исследовательского университета имени академика С.П. Королева.

**Апробация работы.** Итоги работы доложены на 5 конференциях в 5 субъектах РФ: на Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 110-летию Саратовского университета и 25-летию Воронинского государственного природного заповедника (Саратов, 2019); Международной научной конференции "Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии" (Екатеринбург, 2020); IX Молодежной конференции ИОХ РАН, посвященной 160-летию со дня рождения академика Н.Д. Зелинского (Москва, 2021); Международной молодежной научной конференции, посвященной 60-летию полёта в космос Ю.А. Гагарина «XVI КОРОЛЁВСКИЕ ЧТЕНИЯ»

(Самара, 2021); XXV Всероссийской конференции молодых учёных-химиков (с международным участием) (Нижний Новгород, 2022).

**Публикации.** По итогам работы были выпущены 6 статей в рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК, 4 статьи – в журналах, индексируемых Scopus и Web of Science, 5 тезисов докладов в сборниках научных конференций и 1 патент на изобретение.

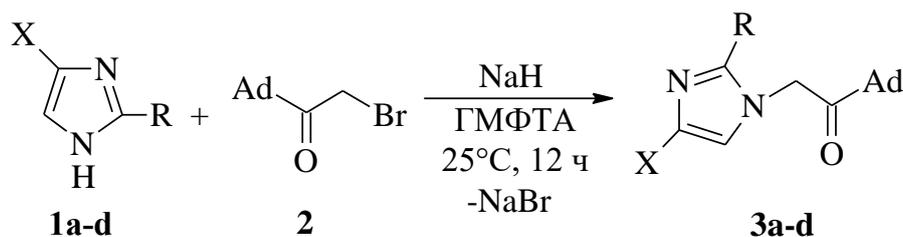
**Личный вклад автора** состоит в поиске, анализе и обобщении литературных данных о методах синтеза и физико-химических свойствах соединений на основе базы Reaxys, определении цели и задач исследования, разработке методик и осуществлении синтеза 32 новых соединений, интерпретации их ИК и ЯМР-спектров и результатов испытаний биологической активности, подготовке рукописей статей по теме диссертации.

**Структура и объем диссертаций.** В диссертационную работу входят следующие разделы: введение, обзор литературы, обсуждение результатов, заключение, список использованных источников, состоящий из 158 библиографических ссылок, и приложение. Диссертационный материал написан на 238 страницах и содержит 110 рисунков и 14 таблиц.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### 1.1. N-Алкилирование производных 1H-имидазола (адамантил-1)бромметилкетонем

Реакцией имидазола и его производных **1a-d** с (адамантил-1)бромкетонем (**2**) в присутствии гидрида натрия в ГМФТА были получены производные 1-(адамантил-1)-2-(1H-имидазол-1-ил)этанона **3a-d** с выходами 28–77%.



1,3, R = H (**a, d**), Me (**b**), Et (**c**); X = H (**a-c**), NO<sub>2</sub> (**d**).

N-Алкилирование 2-изопропилимидазола (**1e**) и 4-метилимидазола (**1f**) бромкетонем **2** с использованием гидрида натрия в ГМФТА не приводило к образованию ожидаемых этанонов **3e, f**. Взаимодействия **1e, f** с соединением **2** в условиях избытка азота в ДМФА или в присутствии нитрата серебра в метаноле также оказались неудавшимися попытками синтеза продуктов **3e, f**. Полученные в ходе данных реакций соединения представляли собой смолу, компоненты которой не представлялось возможным идентифицировать методами спектрального анализа.

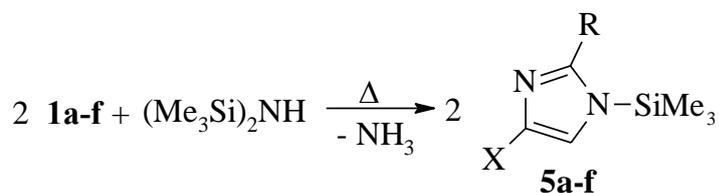


В то же время этанон **3f** не взаимодействовал с тритилхлоридом из-за стерического экранирования атома N<sup>3</sup> имидазола метильной группой. В дальнейшем продукты **3f** и **3f'** были разделены флэш-хроматографией на сухой колонке с выходами 30% и 10%.

Строение полученных производных этанона **3a-f** было подтверждено методами ЯМР <sup>1</sup>H и ИК спектроскопии, состав соединений **3a-f** – данными элементного анализа.

## 1.2. N-Алкилирование производных 1-триметилсилил-1H-имидазола (адамантил-1)бромметилкетонем

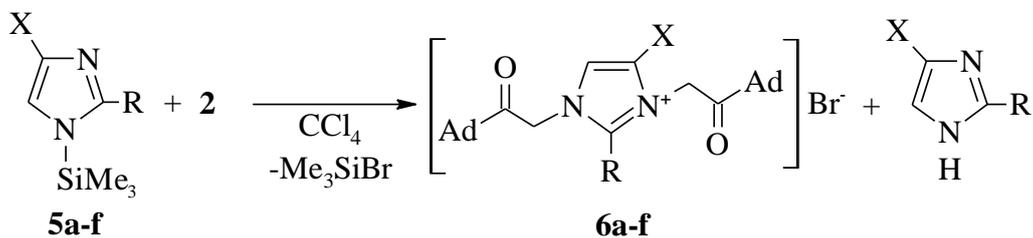
Реакцией силилирования имидазолов **1a-f** с ГМДС были синтезированы 1-триметилсилил-1H-имидазолы **5a-f** с выходами 80–95%.



**1,5**, R = H (**a, d, f**), Me (**b**), Et (**c**), *i*-Pr (**e**); X = H (**a-c, e**), NO<sub>2</sub> (**d**), Me (**f**).

В случае соединений **5a-c** и **5e, f** реакция проводилась при кипячении в течение 10 ч практически в полуторакратном избытке соответствующего имидазола **1a-c, e, f**, для силильного производного 4-нитроимидазола **5d** – при кипячении в течение 4 ч в шестнадцатикратном избытке ГМДС с использованием каталитического количества сульфата аммония.

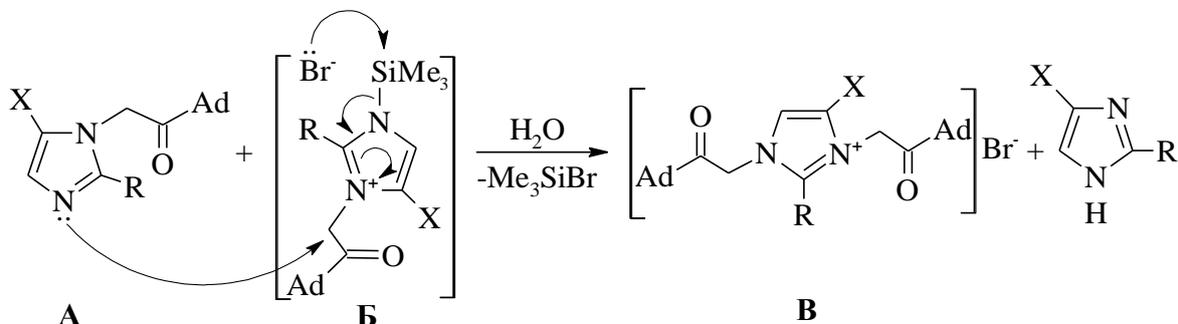
Взаимодействие 1-триметилсилил-1H-имидазолов **5a-f** с бромкетонем **2** в соотношении 1:1 не приводило к образованию ожидаемых продуктов N-моноалкилирования. Напротив, в ходе данных реакций были получены преимущественно 1,3-бис[(адамантоил-1)метил]имидазолий бромиды **6a-f** (табл.1), строение которых было подтверждено методами спектроскопии.



**5,6**, R = H (**a, d, f**), Me (**b**), Et (**c**), *i*-Pr (**e**); X = H (**a-c, e**), NO<sub>2</sub> (**d**), Me (**f**).

Влияние триметилсилильной группы сказывается на снижении нуклеофильности «пиррольного» атома азота, не позволяя непосредственно ввести (адамантоил-1)метильную группу в первое положение имидазольного кольца. Следовательно, нуклеофильная атака по связи C–Br бромкетона **2** совершается более нуклеофильным атомом N<sup>3</sup> имидазола, что способствует разрыву связи

$N^1$ -Si под действием бромид-иона и образованию 3-(адамантоил-1)метилированного имидазола **A**, вступающего в реакцию с интермедиатом **B** по метиленовому звену, связанному с атомом азота  $N^3$ . Атака нуклеофилом **A** электрофила **B** с последующим отщеплением имидазола и триметилсилильной группы в виде триметилбромсилана приводит к продукту  $N,N$ -диалкилирования **B**.



Очевидно также, что стерический эффект алкильных заместителей во втором положении (в случае соединений **6b**, **c**, **e**) и четвертом положении имидазольного кольца (для соединения **6f**) оказывает влияние на протекание  $N,N$ -диалкилирования, что сказывается на снижении выходов целевых продуктов **6b**, **c**, **e**, **f** (42–50%) по сравнению с продуктом кватернизации **6a** (70%).

Таблица 1. Условия проведения реакций производных 1-триметилсилил-1*H*-имидазола **5a-f** с бромкетонем **2** и выходы целевых продуктов **6a-f**

Соединение	Время реакции, ч	Температура реакции, °С	Выход, %
<b>6a</b>	1	25	70
	4	кипячение	
<b>6b</b>	5	25	42
<b>6c</b>	5	25	50
<b>6d</b>	2	25	13
	3	кипячение	
<b>6e</b>	2	25	38
	3	кипячение	
<b>6f</b>	72	25	50

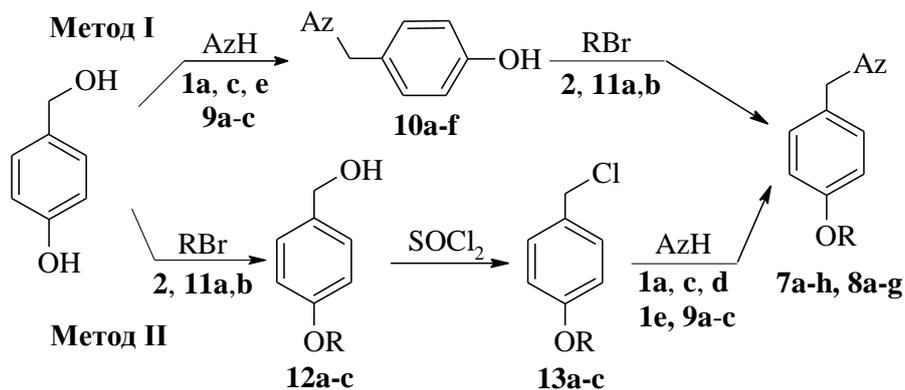
Низкий выход четвертичной соли 4-нитроимидазолия **6d** связан с электроакцепторным влиянием нитрогруппы, понижающей нуклеофильность атома  $N^3$  имидазольного кольца и всего силилированного 4-нитроимидазола **5d** соответственно.

### 1.3. Синтез 1-(4-алкоксибензил)-1*H*-азолов

#### и 1-(адамантил-1)-2-[4-(1*H*-азол-1-илметил)фенокси]этанонов

1-(4-Алкоксибензил)-1*H*-азолы **7a-h** и 1-(адамантил-1)-2-[4-(1*H*-азол-1-илметил)фенокси]этаноны **8a-g** были получены двумя разными методами I и II.

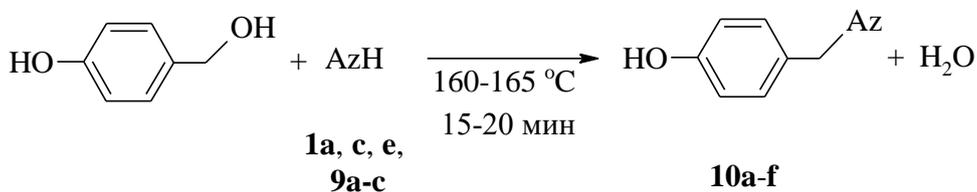
Эффективность методов была оценена, основываясь на сравнении суммарных выходов целевых соединений.



**1**, Az = Im (a), 2-EtIm (c), 4-NO<sub>2</sub>Im (d), 2-*i*-PrIm (e); **7**, Az = Im (a, b), Tz (c, d), BIm (e,f), Btz (g, h); **7**, R = C<sub>8</sub>H<sub>17</sub> (a, c, e, g), C<sub>16</sub>H<sub>33</sub> (b, d, f, h); **8**, Az = Im (a), 2-EtIm (b), 2-*i*-PrIm (c), 4-NO<sub>2</sub>Im (d), **8**, BIm(e), Tz (f), Btz (g); R = 1-AdC(O)CH<sub>2</sub> (a-g); **9**, Az = Tz (a), BIm (b), Btz (c); **10**, Az = Im (a), **10**, 2-EtIm (b), 2-*i*-PrIm (c), Tz (d), BIm (e), Btz (f); **11**, R = C<sub>8</sub>H<sub>17</sub> (a), C<sub>16</sub>H<sub>33</sub> (b); **12**, **13**, R = C<sub>8</sub>H<sub>17</sub> (a), **13**, C<sub>16</sub>H<sub>33</sub> (b), 1-AdC(O)CH<sub>2</sub> (c).

### 1.3.1. Синтез 4-[(1*H*-азол-1-ил)метил]фенолов

Сплавлением 4-гидроксибензилового спирта с 1*H*-азолами **1a, c, e, 9a-c** при 160–165 °С осуществлен синтез 4-[(1*H*-азол-1-ил)метил]фенолов **10a-f** с выходами 71–91%. Данное взаимодействие протекает через стадию образования реакционноспособного *n*-метиленхинона, региоселективно вступающего в реакцию алкилирования с вышеуказанными 1*H*-азолами.

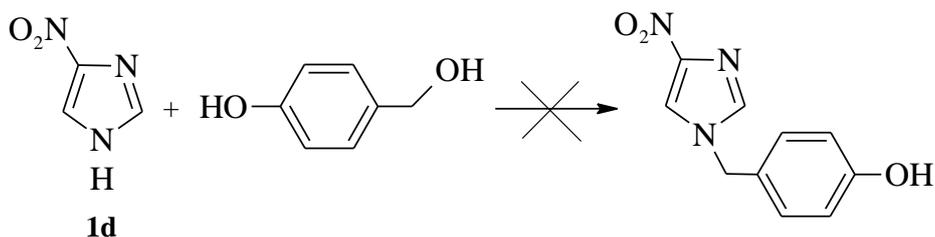


**1**, Az = Im (a), 2-EtIm (c), 2-*i*-PrIm (e); **9**, Az = Tz (a), BIm (b), Btz (c);

**10**, Az = Im (a), 2-EtIm (b), 2-*i*-PrIm (c), Tz (d), BIm (e), Btz (f).

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений **10a-f** отмечены ключевые синглетные сигналы протонов CH<sub>2</sub>N фрагмента при 5,00–5,82 м.д.

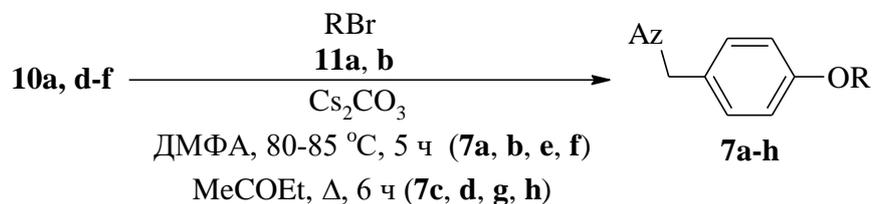
Стоит отметить, что сплавление 4-нитроимидазола (**1d**) и 4-гидроксибензилового спирта не приводило к 4-[(4-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)метил]фенолу из-за влияния нитрогруппы, способствующей снижению основности азола **1d**.



### 1.3.2. Синтез 1-(4-алкоксибензил)-1*H*-азолов

#### и 1-(адамантил-1)-2-[4-(1*H*-азол-1-илметил)фенокси]этанонов (метод I)

В соответствии с методом I О-алкилированием фенолов **10a, d-f** *n*-октилбромидом (**11a**) и *n*-гексадецилбромидом (**11b**) в присутствии карбоната цезия были получены 1-(4-алкоксибензил)-1*H*-азолы **7a-h** с выходами 40–75%.

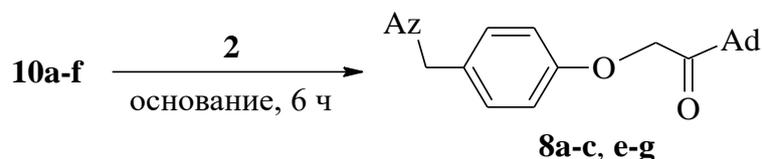


**7**, Az = Im (**a, b**), Tz (**c, d**), BIm (**e, f**), Btz (**g, h**); R = C<sub>8</sub>H<sub>17</sub> (**a, c, e, g**), C<sub>16</sub>H<sub>33</sub> (**b, d, f, h**);

**10**, Az = Im (**a**), Tz (**d**), BIm (**e**), Btz (**f**); **11**, R = C<sub>8</sub>H<sub>17</sub> (**a**), C<sub>16</sub>H<sub>33</sub> (**b**).

Попытки получения соединений **7a-h** с использованием гидрида натрия, триэтиламина или карбоната калия в качестве оснований оказались безуспешными, поскольку взаимодействие фенолов **10a, d-f** с соответствующими алкилирующими агентами **11a, b** в данных условиях сопровождалось значительным осмолением реакционной смеси, компоненты которой не поддавались спектральной идентификации.

Взаимодействием фенолов **10a-f** с бромкетонем **2** в присутствии соответствующего основания в ДМФА или ацетоне был осуществлен синтез 1-(адамантил-1)-2-[4-(1*H*-азол-1-илметил)фенокси]этанонов **8a-c, e-g** (табл. 2). Выходы целевых продуктов **8a-c, e-g** составили 46–79%.



**8**, Az = Im (**a**), 2-EtIm (**b**), 2-*i*-PrIm (**c**), BIm (**e**), Tz (**f**), Btz (**g**);

**10**, Az = Im (**a**), 2-EtIm (**b**), 2-*i*-PrIm (**c**), Tz (**d**), BIm (**e**), Btz (**f**).

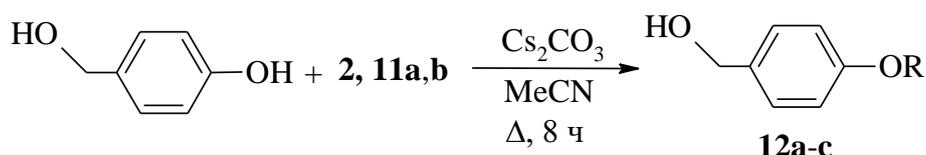
Таблица 2. 1-(Адамантил-1)-2-[4-(1*H*-азол-1-илметил)фенокси]этаноны **8a-g, e-g**

Соединение	Основание	Растворитель	Температура реакции, °С	Выход, %
<b>8a</b>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	ДМФА	80–85	74
<b>8b</b>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Me <sub>2</sub> CO	кипячение	67
<b>8c</b>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Me <sub>2</sub> CO	кипячение	70
<b>8e</b>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	ДМФА	80–85	79
<b>8f</b>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Me <sub>2</sub> CO	кипячение	70
<b>8g</b>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Me <sub>2</sub> CO	кипячение	46

Строение впервые полученных веществ **7a-h** и **8a-c, e-g** методом I было подтверждено методами ЯМР  $^1\text{H}$  и ИК спектроскопии, состав соединений **7a-h** и **8a-c, e-g** – данными элементного анализа.

### 1.3.3. Синтез 4-алкоксибензиловых спиртов и 1-(адамантил-1)-2-[4-(гидроксиметил)фенокси]этанона

O-Алкилирование 4-гидроксибензилового спирта алкилирующими агентами **2, 11a, b** в присутствии карбоната цезия в абсолютном ацетонитриле при кипячении в течение 8 ч привело к образованию 4-алкоксибензиловых спиртов **12a, b** и 1-(адамантил-1)-2-[4-(гидроксиметил)фенокси]этанона (**12c**) с выходами 72–88%.



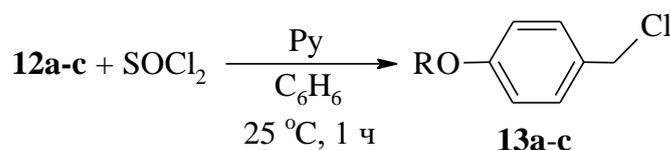
**12**, R = C<sub>8</sub>H<sub>17</sub> (**a**), C<sub>16</sub>H<sub>33</sub> (**b**), 1-AdC(O)CH<sub>2</sub> (**c**).

В отсутствие основания взаимодействие 4-гидроксибензилового спирта с бромопроизводными **2, 11a, b** протекает преимущественно по спиртовому гидроксилу из-за его большей нуклеофильности по сравнению с фенольной группой. Карбонат цезия, растворимость которого лучше растворимости карбоната калия в ацетонитриле, позволяет активировать фенольный гидроксил и перенаправить протекание реакции O-алкилирования в сторону образования целевых продуктов **12a-c**.

К ключевым характеристическим частотам 4-алкоксибензиловых спиртов **12a, b** и этанона **12c** относятся частоты валентных колебаний простой эфирной связи C–O–C при 1256–1228 см<sup>-1</sup>. Сигналы протонов алкильных фрагментов (т, 0,88–0,92 м.д.; м, 1,26–1,82 м.д.) и адамантильного радикала (м, 1,72–2,02 м.д.), наличие синглетов, принадлежащих протонам CH<sub>2</sub>O группы при 3,94–5,05 м.д., и дублетов протонов гидроксиметиленовой группы при 4,42–4,61 м.д. также подтверждают структуру соединений **12a-c**.

### 1.3.4. Синтез 4-алкоксибензилхлоридов и 1-(адамантил-1)-2-[4-(хлорметил)фенокси]этанона

Обработкой хлористым тиоилом соединений **12a-c** в присутствии пиридина в абсолютном бензоле были получены 4-алкоксибензилхлориды **13a, b** и 1-(адамантил-1)-2-[4-(хлорметил)фенокси]этанон **13c** с выходами 73–81%.



**13**, R = C<sub>8</sub>H<sub>17</sub> (**a**), C<sub>16</sub>H<sub>33</sub> (**b**), 1-AdC(O)CH<sub>2</sub> (**c**).

Стоит отметить, что пиридин, связывающий выделяющийся в ходе реакции хлористый водород в хлорид пиридиния, при переходе от каталитического количества к эквимолярному по отношению к соединениям **12a-c** приводит к повышению выходов продуктов **13a-c** с 60% до ~ 75–80% соответственно.

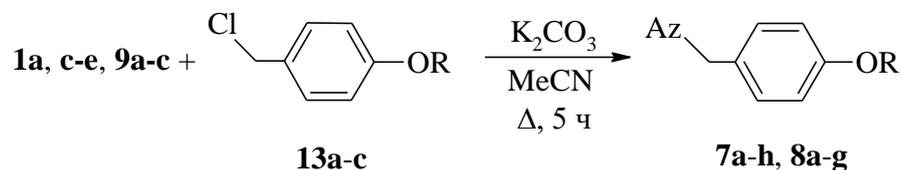
Широкая линия поглощения колебания спиртового гидроксила при получении хлорпроизводных **13a-c** из соединений **12a-c** практически нивелируется при 3493–3329 см<sup>-1</sup>. При этом у полученных 4-алкоксибензилхлоридов наблюдается наличие пика в виде узкой полосы поглощения связи С–Cl при 675–661 см<sup>-1</sup>.

В ЯМР <sup>1</sup>H спектрах четко выражен сигнал CH<sub>2</sub>Cl в составе соединений **13a-c** при 4,47–4,53 м.д. Структура полученных 4-алкоксибензилхлоридов **13a-c** на основе 4-алкоксибензиловых спиртов **12a, b** и соединения **12c** подтверждается отсутствием сигнала протонов CH<sub>2</sub>OH фрагмента при 4,42–4,61 м.д. в виде дублета.

### 1.3.5. Синтез 1-(4-алкоксибензил)-1*H*-азолов

#### и 1-(адамантил-1)-2-[4-(1*H*-азол-1-илметил)фенокси]этанонов (метод II)

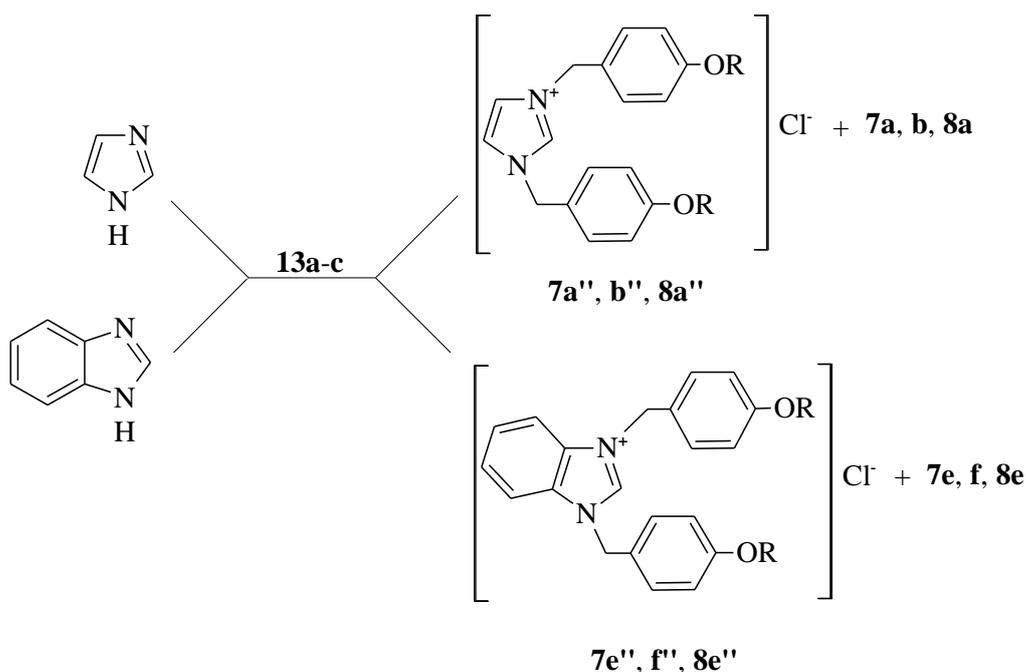
N-Алкилированием 1*H*-азолов **1a, c-e, 9a-c** хлорпроизводными **13a-c** в присутствии карбоната калия в ацетонитриле при кипячении в инертной среде были синтезированы 1-(4-алкоксибензил)-1*H*-азолы **7a-h** и 1-(адамантил-1)-2-[4-(1*H*-азол-1-илметил)фенокси]этаноны **8a-g** (табл. 3,4).



**1**, Az = Im (**a**), 2-EtIm (**c**), 4-NO<sub>2</sub>Im (**d**), 2-*i*-PrIm (**e**); **7**, Az = Im (**a, b**), Tz (**c, d**), 7, BIm (**e, f**), Btz (**g, h**); R = C<sub>8</sub>H<sub>17</sub> (**a, c, e, g**), C<sub>16</sub>H<sub>33</sub> (**b, d, f, h**); **8**, Az = Im (**a**), 8, 2-EtIm (**b**), 2-*i*-PrIm (**c**), 4-NO<sub>2</sub>Im (**d**), BIm (**e**), Tz (**f**), Btz (**g**); R = 1-AdC(O)CH<sub>2</sub> (**a-g**); **9**, Az = Tz (**a**), BIm (**b**), Btz (**c**); **13**, R = C<sub>8</sub>H<sub>17</sub> (**a**), C<sub>16</sub>H<sub>33</sub> (**b**), 1-AdC(O)CH<sub>2</sub> (**c**).

Снижение выходов целевых продуктов **7c, d, g, h** (34–55%) и **8d, f, g** (38–67%) связано с низкой нуклеофильностью азолов **1d, 9a, c** при взаимодействии с хлорпроизводными **13a-c**.

Образование продуктов N,N-диалкилирования 1*H*-имидазола **7a'', b'', 8a''** и 1*H*-бензимидазола **7e'', f'', 8e''** на стадии их взаимодействия с 4-алкоксибензилхлоридами, очевидно, сказывается на выходах целевых соединений **7a, b, 7e, f** (30–66%) и **8a, e** (40, 45%). Продукты моно- и диалкилирования вышеуказанных азолов соотносятся ~ 10:1.



7, R = C<sub>8</sub>H<sub>17</sub> (**a''**, **e''**), C<sub>16</sub>H<sub>33</sub> (**b''**, **f''**); 8, 1-AdC(O)CH<sub>2</sub> (**a''**, **e''**).

В ЯМР <sup>1</sup>H спектрах продуктов кватернизации смещение сигналов ароматических протонов в область слабого поля (7,61–9,96 м.д.) относительно сигналов протонов соединений **7a**, **b**, **e**, **f** и **8a**, **e** (6,82–8,48 м.д.) указывает на продукты диалкилирования имидазола **7a''**, **b''**, **8a''** и бензимидазола **7e''**, **f''**, **8e''**.

Таблица 3. Выходы целевых соединений **7a-h**, полученных методом II

1-(4-Алкоксибензил)-1 <i>H</i> -азолы <b>7a-h</b>	
Соединение	Выход, %
<b>7a</b>	30
<b>7b</b>	52
<b>7c</b>	34
<b>7d</b>	55
<b>7e</b>	37
<b>7f</b>	66
<b>7g</b>	46
<b>7h</b>	55

С одной стороны, наличие во 2 положении имидазольного кольца электронодонорных заместителей (этильной/изопропильной групп) повышает нуклеофильность 1*H*-азолов **1c**, **e**, что должно способствовать протеканию реакции N-алкилирования соединением **13c**, с другой стороны, их стерический объем способствует снижению конечных выходов продуктов **8b**, **c** (63 и 58%).

Таблица 4. Выходы целевых соединений **8a-g**, полученных методом II

1-(Адамантил-1)-2-[4-(1 <i>H</i> -азол-1-илметил)фенокси]этаноны <b>8a-g</b>	
Соединение	Выход, %
<b>8a</b>	40
<b>8b</b>	63
<b>8c</b>	58
<b>8d</b>	38
<b>8e</b>	45
<b>8f</b>	38
<b>8g</b>	67

Структура и состав полученных методом II 1-(4-алкоксибензил)азолов **7a-h** и этанонов **8a-g** идентифицированы ИК, ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектроскопией, а также результатами элементного анализа.

#### 1.4. Сравнительная характеристика методов I и II

Для наглядной оценки эффективности методов I и II нами были рассчитаны суммарные выходы 1-(4-алкоксибензил)азолов **7a-h** и этанонов **8a-g**, определяемые как произведение выходов соединений на каждой стадии их синтеза (табл. 5).

Таблица 5. Суммарные выходы соединений **7a-h** и **8a-g**

1-(4-Алкоксибензил)-1 <i>H</i> -азолы <b>7a-h</b>		
Соединение	Выход, %	
	Метод I	Метод II
<b>7a</b>	31	21
<b>7b</b>	45	29
<b>7c</b>	37	24
<b>7d</b>	65	30
<b>7e</b>	56	26
<b>7f</b>	49	36
<b>7g</b>	60	33
<b>7h</b>	44	30
1-(Адамантил-1)-2-[4-(1 <i>H</i> -азол-1-илметил)фенокси]этаноны <b>8a-g</b>		
<b>8a</b>	58	25
<b>8b</b>	48	40
<b>8c</b>	56	37
<b>8d</b>	–	24
<b>8e</b>	59	29
<b>8f</b>	64	25
<b>8g</b>	39	43

Исходя из таблицы 5 следует, что метод I характеризуется более высокими суммарными выходами (31–65%) целевых продуктов **7a-h** и **8a-g** по сравнению с методом II (21–40%), за исключением соединений **8d** и **8g**, что свидетельствует о его большей эффективности для синтеза 1-(4-алкоксибензил)-1*H*-азолов и 1-(адамантил-1)-2-[4-(1*H*-азол-1-илметил)фенокси]этанонов.

Проводя сравнительный анализ конечных и суммарных выходов соединений **8b, c**, полученных двумя разными методами, стоит отметить, что стерический объем алкильного заместителя во 2 положении имидазольного кольца в меньшей степени оказывает влияние на протекание *O*-алкилирования фенолов **10b, c** бромкетонем **2** (метод I), чем на *N*-алкилирование азолов **1c, e** хлорпроизводным **13c** (метод II). С другой стороны, снижение нуклеофильности и основности азола **1d** из-за наличия нитрогруппы в составе имидазольного цикла не позволяет провести его кислотно-основное взаимодействие с 4-гидроксibenзиловым спиртом, в результате чего получение 4-[(4-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)метил]фенола и, следовательно, этанона **8d** по методу I становится невозможным.

Однако при проведении конечной стадии в условиях метода II синтезированы три целевых соединения **8b-d**, что указывает на его большую универсальность. Снижение суммарного выхода этанона **8d** относительно выходов соединений **8b, c**, по-видимому, обусловлено уменьшением нуклеофильности атома азота азола **1d**.

Высокие выходы 4-азолилметилфенолов **10a-f** (71–91%), полученных на первой стадии метода I, связаны с высокой реакционной способностью промежуточного *n*-метиленхинона по отношению к азолам с разной нуклеофильной силой. Установлено, что образовавшийся из 4-гидроксibenзилового спирта в результате термического воздействия интермедиат способен избирательно вступать в реакцию алкилирования по первому положению азола.

Стоит отметить, что на первых двух стадиях метода II выходы соединений **12a-c** и **13a-c** составляют порядка 80%. Снижение выходов конечных продуктов **7a-h** и **8a-g** наблюдается на стадии *N*-алкилирования соответствующих азолов. Основными причинами тому являются частичное *N,N*-диалкилирование имидазола и бензимидазола в случае соединений **7a-c, e, 8a, e** и низкая нуклеофильность 1,2,4-триазола и бензотриазола в реакциях с хлорпроизводными **13a-c** в случае соединений **7c, d, f-g**.

Наличие в составе **10a, d-f** наряду с фенольным гидроксилем еще одних реакционных центров в виде атомов азота, принадлежащих азольным фрагментам, по-видимому, может объяснять снижение суммарных выходов веществ **7a-h** и **8a, e-g** на стадии *O*-алкилирования фенолов, полученных методом I.

Таким образом, к преимуществам метода I можно отнести его малую трудоемкость, отсутствие необходимости дополнительной очистки полученных соединений, более высокие суммарные выходы целевых продуктов по сравнению с методом II и отсутствие зависимости стерического влияния алкильного заместителя на протекание завершающей стадии синтеза. Главный недостаток метода I заключается в невозможности получения 4-азолилметилфенолов на основе азолов с крайне низкой нуклеофильностью и основностью, как в случае 4-нитроимидазола.

Метод II может рассматриваться в качестве встречного синтеза 1-(4-алкоксибензил)-1*H*-азолов и 1-(адамантил-1)-2-[4-(1*H*-азол-1-илметил)фенокси]-этанолов, полученных методом I, таким образом, однозначно подтверждая их структуру. Главным преимуществом метода II является его большая универсальность, выраженная в возможности получения 1-(4-алкоксибензил)-1*H*-азолов и вышеуказанных этанолов на основе N-алкилирования азолов с пониженной основностью различными алкилирующими агентами в присутствии соответствующего основания (карбоната калия или цезия). К недостаткам метода II можно отнести возможность образования продуктов кватернизации азолов и необходимость дополнительного использования флэш-хроматографии для разделения смеси образующихся продуктов.

## 1.5. Биологическая активность впервые синтезированных соединений

### 1.5.1. Исследование противогрибковой активности новых N-моно- и N,N-диалкилированных производных имидазола (**3b-d** и **6b-d**)

С целью исследования противогрибковой активности вновь полученных N-моно- и N,N-диалкилированных производных имидазола нами был отобран из выделенных колоний грибов почвенный плесневый грибок рода *Aspergillus*, дающий сплошной рост на поверхности плотной среды Сабуро.

В роли объектов изучения нами были отобраны соединения **3b-d** и **6b-d**. В результате изучения фунгицидного действия их растворов в ДМСО диско-диффузионным методом были получены средние значения диаметров зон лизиса вокруг дисков при концентрации в 1% (табл. 6). Противогрибковые препараты Клотримазол<sup>®</sup>, Кетоконазол<sup>®</sup> и Миканозол<sup>®</sup> были использованы в роли стандартов сравнения.

Результаты исследования показали, что все синтезированные соединения **3b-d** и **6b-d** обладают выраженными фунгицидными свойствами ( $X_{cp} \geq 1,53$ ), сравнимыми с общепринятыми лекарственными противогрибковыми препаратами. Активность кетоконазола оказалась сравнительно выше, чем у исследуемых соединений, кроме препаратов **3d** и **6d**, противогрибковое действие которых достоверно не отличается от кетоконазола. При этом фунгицидное действие

клотримазола, миканозола, соединений **3b** и **6c** на плесневый грибок рода *Aspergillus* показало более слабый эффект по сравнению с остальными испытуемыми веществами данного ряда производных имидазола. Такая противогрибковая активность двух вышеуказанных стандартов сравнения и препаратов **3b**, **6c** может объясняться специфической устойчивостью выделенных из почвы грибов рода *Aspergillus* к воздействию указанных препаратов.

Таблица 6. Средние значения диаметров зон лизиса соединений **3b-d**, **6b-d** и стандартов сравнения

Соединение	Ср. знач. ( $X_{cp}$ ), см
<b>3b</b>	1,59±0,18
<b>3c</b>	1,89±0,11
<b>3d</b>	2,00±0,01
<b>6b</b>	1,90±0,02
<b>6c</b>	1,53±0,02
<b>6d</b>	2,11±0,20
<b>Клотримазол</b> <sup>®</sup>	1,57±0,06
<b>Кетоконазол</b> <sup>®</sup>	2,01±0,06
<b>Миконазол</b> <sup>®</sup>	1,61±0,20

На основе результатов проведенного исследования нами было отмечено:

1. Соединения **3b-d** и **6b-d** обладают выраженным фунгицидным действием по отношению к почвенному плесневому грибку рода *Aspergillus*, что позволяет их рекомендовать в качестве основы для синтеза новых противогрибковых препаратов.

2. Этанон **3d** и четвертичная соль 4-нитроимидазолия **6d** проявляют наибольшее фунгицидное действие ( $X_{cp} \geq 2,00$ ), сопоставимое с кетоконазолом.

3. Противогрибковый эффект веществ **3c**, **3d**, **6b** и **6d** оказался сравнительно сильнее влияния препаратов Клотримазол<sup>®</sup> и Миконазол<sup>®</sup> на выделенный из почвы плесневый грибок *Aspergillus*, что позволяет рассматривать их в качестве кластеров для получения новых фунгицидных лекарств.

### 1.5.2. Исследование антибактериальной активности новых N-моно- и N,N-диалкилированных производных имидазола (**3b-d** и **6b-d**)

Исследование бактерицидной активности вновь полученных N-моно- и N,N-диалкилированных производных имидазола проводилось путем их воздействия на клетки кишечной палочки (*Escherichia coli M-17*). В результате изучения бактерицидного действия растворов **3b-d** и **6b-d** в ДМСО диско-диффузионным методом были получены средние значения диаметров зон лизиса

вокруг дисков при концентрации 1000 мкг/5 мл ( $X_{cp1}$ ), 650 мкг/5 мл ( $X_{cp2}$ ) и 250 мкг/5 мл ( $X_{cp3}$ ) (табл. 7). Также в качестве контроля сравнения был взят ДМСО.

Таблица 7. Средние значения диаметров зон лизиса **3b-d** и **6b-d** и ДМСО

Соединение	Ср. знач. ( $X_{cp1}$ ), см	Ср. знач. ( $X_{cp2}$ ), см	Ср. знач. ( $X_{cp3}$ ), см
<b>3b</b>	сплошной рост	сплошной рост	сплошной рост
<b>3c</b>	0,55±0,04	сплошной рост	сплошной рост
<b>3d</b>	0,58±0,05	0,54±0,04	0,61±0,09
<b>6b</b>	0,73±0,07	0,60±0,04	0,55±0,03
<b>6c</b>	0,68±0,08	0,60±0,07	0,56±0,04
<b>6d</b>	0,80±0,06	0,65±0,04	0,59±0,04
ДМСО	сплошной рост	сплошной рост	сплошной рост

Результаты исследования показали, что синтезированные препараты **3d**, **6b-d** обладают слабовыраженными бактерицидными свойствами по отношению к кишечной палочке *E.coli M-17*. При 1000 мкг/5 мл 1-(адамантил-1)-2-(4-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этанон (**3d**) и N,N-диалкилированные 2-метил-, 2-этил- и 4-нитроимидазолы (**6b-d**) имеют средние значения диаметров зон лизиса ( $X_{cp}$ ) в интервале 0,58–0,80 см. При более низких концентрациях 650 мкг/5 мл и 250 мкг/5 мл антибактериальное действие соединений **3d**, **6b-d** достоверно не отличается друг друга ( $0,54 \leq X_{cp} \leq 0,65$ ). N-Моноалкилированные 2-метил- и 2-этилимидазолы (**3b, c**) практически не проявили бактерицидную активность по отношению к клеткам кишечной палочки, кроме вещества **3c** при концентрации в 1000 мкг/5 мл. Также стоит отметить, что контрольные чашки с ДМСО при этом полностью заросли.

### 1.5.3. Изучение антикоагуляционного и антиагрегационного эффекта в условиях *in vitro* впервые синтезированных соединений

Определение антикоагуляционной и антиагрегационной активности впервые полученных веществ осуществляли в условиях *in vitro* на донорской крови мужчин в возрасте 18–24 лет. Забор крови для исследования соединений в отношении системы гемостаза проводился из кубитальной вены с использованием систем вакуумного забора крови BD Vacutainer®. В качестве объектов исследования были взяты соединения **3a-d**, **3a'**, **6a-d**, **7a-h**, **7b'**, **8a**, **e-g**. Препаратами сравнения являлись ацетилсалициловая кислота и гепарин натрия (табл. 8). Растворение веществ проводили в ДМСО с последующим добавлением дистиллированной стерильной воды (соотношение 1:1).

По итогам проделанных лабораторных испытаний, посвященных изучению агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ, отмечено, что соединения **3a-c**, **6a-d**, **7b, d, f-h**, **7b'**, **8a, f, g** обладают антиагрегантным действием на

уровне ацетилсалициловой кислоты, исходя из их значений максимальной амплитуды.

Рассматривая ряд веществ **3a-d**, **3a'**, **6a-d**, можно отметить, что все соединения, за исключением **3a**, **3a'**, **3c** статистически значимо укорачивали лаг-период («реакцию высвобождения тромбоцитов») в отличие от ацетилсалициловой кислоты. Соединения **7b**, **d-g**, **7b'**, **8a**, **f**, **g**, наоборот, значимо увеличивали латентный период относительно препарата сравнения. Все исследуемые вещества, за исключением соединений **3b**, **d**, **3a'**, **6a**, **8e**, эффективнее ацетилсалициловой кислоты сокращали скорость агрегации тромбоцитов.

Таблица 8. Влияние синтезированных соединений и препаратов сравнения на показатели агрегации тромбоцитов и коагуляционного звена гемостаза

Соединение	Латентный период, % к контролю	Максимальная амплитуда, % к контролю	Скорость агрегации, % к контролю	АПТВ, % к контролю
<b>3a</b>	+1,3 (1,1–2,3)	–15,9 (13,4–16,7)	–23,6 (22,1–26,5)	9,8 (8,7–10,3)
<b>3a'</b>	+18,5 (12,4–20,3)	–1,5 (1,1–2,2)	+15,4 (13,3–18,4)	3,4 (2,9–3,7)
<b>3b</b>	–14,5 (10,2–19,7)	–9,6 (8,3–11,9)	–2,9 (2,1–4,3)	2,8 (2,1–4,5)
<b>3c</b>	–1,3 (1,1–2,3)	–15,9 (13,4–16,7)	–23,2 (22,1–26,7)	1,7 (1,1–3,4)
<b>3d</b>	–11,3 (9,8–12,4)	–8,9 (7,7–9,1)	–1,6 (1,4–2,3)	8,7 (8,1–10,3)
<b>6a</b>	–12,2 (10,4–13,5)	–13,1 (12,5–14,3)	+1,1 (0,6–1,3)	6,9 (6,2–8,5)
<b>6b</b>	–16,3 (11,7–18,3)	–11,4 (9,5–13,7)	–9,4 (6,3–12,1)	3,2 (3,1–4,9)
<b>6c</b>	–7,6 (6,5–9,1)	–14,3 (12,7–15,8)	–24,1 (21,4–25,7)	9,1 (8,7–10,3)
<b>6d</b>	–4,7 (3,9–6,2)	–9,5 (7,4–11,2)	–21,9 (18,5–23,6)	3,1 (2,4–5,8)
<b>7a</b>	–3,2 (2,5–4,1)	–1,2 (0,8–1,5)	–32,4 (30,6–35,3)	5,3 (4,9–7,2)
<b>7b</b>	+7,5 (4,9–9,3)	–11,6 (8,7–12,8)	–27,1 (24,5–31,4)	10,4 (7,5–11,5)
<b>7b'</b>	+6,4 (4,5–7,7)	–10,4 (8,2–13,4)	–11,5 (9,4–13,9)	4,6 (3,2–7,8)
<b>7c</b>	–4,5 (3,7–5,9)	–7,4 (6,5–9,3)	–38,5 (35,9–40,5)	8,2 (7,5–10,2)
<b>7d</b>	+11,3 (8,7–12,4)	–22,9 (21,5–26,5)	–16,3 (15,2–17,1)	4,7 (3,7–6,4)
<b>7e</b>	+20,1 (18,7–24,4)	–7,9 (7,5–8,7)	–13,4 (11,7–14,3)	3,8 (3,4–5,2)
<b>7f</b>	+10,4 (8,3–12,3)	–16,7 (14,6–20,3)	–11,2 (10,5–14,5)	8,3 (6,7–10,4)
<b>7g</b>	+9,8 (6,8–12,1)	–11,3 (7,9–13,2)	–13,4 (6,5–15,6)	4,6 (3,4–5,2)
<b>7h</b>	–4,2 (3,5–6,3)	–13,5 (12,7–15,4)	–12,7 (11,4–14,7)	9,3 (8,4–11,3)
<b>8a</b>	+10,5 (8,5–14,5)	–15,6 (14,3–20,5)	–19,7 (17,4–22,3)	2,8 (1,9–3,4)
<b>8e</b>	–10,4 (8,6–11,1)	–4,5 (3,2–6,5)	+2,5 (2,1–3,9)	3,6 (3,1–4,5)
<b>8f</b>	+7,4 (5,6–8,5)	–10,5 (9,6–11,1)	–14,8 (13,7–17,8)	2,7 (1,8–4,1)
<b>8g</b>	+13,4 (11,5–14,3)	–8,5 (7,4–11,2)	–20,5 (18,3–23,4)	1,6 (1,4–3,2)
Ацетилсалициловая кислота	–2,1 (1,1–2,6)	–13,7 (10,8–16,4)	–10,5 (7,6–12,3)	1,1 (0,5–1,9)
Гепарин натрия	–	–	–	20,3 (19,7–21,4)

Следует отметить, что все соединения вызывали гипокоагуляцию, повышая активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ) на 1,6-10,4 % по сравнению с ацетилсалициловой кислотой, и не влияли на концентрацию фибриногена и протромбиновое время. Проявление воздействия исследуемых веществ значительно уступало воздействию гепарина натрия, повысившего АПТВ на 20,3%.

Таким образом, выявлено, что соединения **3b, c, 6a-d, 7d, f, g, 8a** оказывают антиагрегационный эффект выше 10%, сравнимый по влиянию на максимальную амплитуду агрегации с ацетилсалициловой кислотой и превосходящий его по времени ингибирования реакции высвобождения тромбоцитов (латентный период). Следовательно, вышеуказанные соединения являются наиболее перспективными для дальнейшего изучения и создания на их основе антиромботических препаратов.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Впервые осуществлено N-алкилирование 1*H*-имидазола, 2-метил-1*H*-имидазола, 2-этил-1*H*-имидазола и 4-нитро-1*H*-имидазола (адамантил-1)бромметилкетонном в ГМФТА в присутствии гидрида натрия с образованием производных 1-(адамантил-1)-2-(1*H*-имидазол-1-ил)этанона с выходами 28–77%. Отмечено, что увеличение стерического объема алкильного фрагмента во 2 положении имидазольного кольца снижает выход продукта алкилирования в ряду 1*H*-имидазол (70%) > 2-метил-1*H*-имидазол (60%) > 2-этил-1*H*-имидазол (28%) > 2-изопропил-1*H*-имидазол (0%). Наличие нитрогруппы в 4 положении имидазола нивелирует вероятность образования продукта диалкилирования, что позволяет получить 1-(адамантил-1)-2-(4-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этанон (77%).

2. Установлено, что наиболее эффективно реакция N-алкилирования 2-изопропил- и 4-метил-1*H*-имидазолов с (адамантил-1)йодметилкетонном протекает в присутствии карбоната цезия в среде ацетона.

3. Показано, что взаимодействие производных 1-триметилсилил-1*H*-имидазола с (адамантил-1)бромметилкетонном в эквимольных количествах в среде тетрахлорметана приводит к образованию четвертичных солей имидазолия с выходами 13–70%. Отмечено влияние алкильных радикалов и нитрогруппы на выход N,N-диалкилированных продуктов.

3. Осуществлен синтез 4-алкоксибензил-1*H*-азолов и 1-(адамантил-1)-2-[4-(1*H*-азол-1-илметил)фенокси]этанонов на основе двух методов: O-алкилированием соответствующих 4-[(1*H*-азол-1-ил)метил]фенолов *n*-октилбромидом, *n*-гексадецилбромидом, (адамантил-1)бромметилкетонном (метод I) и N-алкилированием 1*H*-азолов 4-алкоксибензилхлоридами и 1-(адамантил-1)-2-[4-(хлорметил)фенокси]этанонном (метод II).

4. Метод I характеризуется более высокими суммарными выходами 4-алкоксибензил-1*H*-азолов **7a-h** (31–65%) и 1-(адамантил-1)-2-[4-(1*H*-азол-1-илметил)фенокси]этанонов **8a-g** (39–60%) по сравнению с их выходами по методу II (**7a-h**: 21–36%; **8a-g** 25–43%) [за исключением соединений **8d** (24%) и **8g** (43%)]. Вероятность образования *N,N*-диалкилированных продуктов в случае имидазола и бензимидазола, а также низкая нуклеофильная реакционная способность триазола и бензотриазола сказываются на занижении суммарных выходов продуктов реакции, полученных методом II.

5. Установлена зависимость суммарного выхода производных 1-(адамантил-1)-2-[4-(1*H*-имидазол-1-илметил)фенокси]этанона **8b-d** от стерического объема и электронного эффекта заместителей во 2 и 4 положениях имидазольного кольца. Выявлено, что главным преимуществом метода I в синтезе этанонов **8c** и **8e** является отсутствие зависимости их суммарных выходов от стерического объема алкильного радикала в реакциях *O*-алкилирования 4-[(2-алкил-1*H*-имидазол-1-илметил)фенокси]метил]фенолов (~50–60%) по сравнению с методом II (~35–40%). Получение соединения **8d** методом I осложнено низкой основностью 4-нитроимидазола, не позволяющей провести взаимодействие азола с 4-гидроксибензиловым спиртом. Также отмечено, что методом II получены все три продукта **8b-d**, что указывает на его большую универсальность в сравнении с методом I.

6. На основе биологических испытаний выявлено, что 1-(адамантил-1)-2-(4-нитроимидазол-1-илметил)этанон (**3d**) и 1,3-бис-[(адамантил-1)метил]-4-нитроимидазолий бромид (**6d**) проявляют выраженную противогрибковую активность, сопоставимую с действием Клотримазола; этаноны **3b-d** и четвертичные соли имидазолия **6b-d** обладают слабовыраженным бактерицидным действием по отношению к *E.Coli*; этаноны **3b, c**, соли имидазолия **6a-d**, 4-алкоксибензил-1*H*-азолы **7d, f, g**, и этанон **8a** проявляют антиагрегационную активность, превосходящую действие ацетилсалициловой кислоты.

**Основные результаты диссертационной работы изложены в следующих публикациях и материалах конференций:**

1. **Басанцев, А.В.** Синтез *N*-моно и *N,N*-диалкилированных производных имидазола на основе (адамантил-1)бромметилкетона и исследование их антибактериальной активности / А.В. Басанцев, А.А. Данилин, Т.И. Васильева, П.П. Пурыгин // Бутлеров. сообщ. – 2020. – Т. 63, № 7. – С. 24–30.

2. Гуревич, К.Г. Синтез, антиагрегационная и антикоагуляционная активность новых *N*-моно- и *N,N*-диалкилированных производных имидазола / К.Г. Гуревич, А.Л. Ураков, **А.В. Басанцев**, А.В. Самородов, А.А. Данилин, П.П. Пурыгин, Н.А. Кленова, И.И. Баширов, Л.И. Баширова, А.А. Голованов, В.И. Корунас, Д.О. Липатов // Хим. фарм. ж. – 2021. – Т. 55, №2. – С. 8–12. [Pharm. Chem. J. – 2021. – V. 55, is. 2. – P. 119–122].

3. **Басанцев, А.В.** Исследование противогрибковой активности новых N-моно- и N,N-диалкилированных производных имидазола / А.В. Басанцев, А.А. Данилин, П.П. Пурыгин, А.А. Глотов, Т.И. Васильева // Бутлеров. сообщ. – 2021. – Т. 66, № 4. – С. 10–14.

4. Гуревич, К.Г. Синтез, антиагрегационная и антикоагуляционная активность новых 1-(4-алкоксибензил)-1*H*-азолов и 1-(адамантил-1)-2-[4-(1*H*-азол-1-илметил)фенокси]этанол / К.Г. Гуревич, А.Л. Ураков, **А.В. Басанцев**, Т.А. Абзалилов, И.И. Баширов, А.А. Данилин, П.П. Пурыгин, А.А. Голованов, К.А. Хайрзаманова, А.В. Самородов // Хим. фарм. ж. – 2021. – Т. 55, №8. – С. 15-20. [Pharm. Chem. J. – 2021. – V. 55, is. 2 – P. 769–774].

5. Данилин, А.А. Синтез производных 1-(адамантил-1)-2-[4-(1*H*-имидазол-1-илметил)фенокси]этанона / А.А. Данилин, В.Л. Гузман, **А.В. Басанцев**, А.А. Голованов, П.П. Пурыгин // ЖОрХ – 2022. – Т. 58, №5. – С. 502–508. [Russ. J. Org. Chem. – 2022. – V. 58, is. 5. – P. 685–690].

6. **Басанцев, А.В.** Синтез 1-(4-алкоксибензил)-1*H*-(бенз)мидазолов / А.В. Басанцев, А.А. Данилин, А.А. Голованов, П.П. Пурыгин // ЖОХ – 2022. – Т. 92, №7. – С. 1119–1124. [Russ. J. Gen. Chem. – 2022. – V. 92, is. 7. – P. 1280–1284].

7. **Басанцев, А.В.** Применение (адамантил-1)бромметилкетона в синтезе производных пиразола, имидазола, бензотриазола и тетразола и виртуальный скрининг их биологической активности / А.В. Басанцев, А.А. Данилин, Ю.П. Зарубин, П.П. Пурыгин // Биоразнообразии и антропогенная трансформация природных экосистем: материалы Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 110-летию Саратовского университета и 25-летию Воронинского государственного природного заповедника. Саратов, 2019. – С. 22–30.

8. **Басанцев, А.В.** Синтез моно- и диалкилированных производных имидазола на основе (адамантил-1)бромметилкетона и исследование их антикоагуляционной и антиагрегационной активности / А.В. Басанцев, А.А. Данилин, П.П. Пурыгин // Тезисы докладов Международной научной конференции "Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии". Екатеринбург, 2020. Т. 1. – С. 319–321.

9. **Басанцев, А.В.** Синтез О-алкилированных 4-[(1*H*-азол-1-ил)метил]фенолов на основе (адамантил-1)бромметилкетона / А.В. Басанцев, А.А. Данилин, П.П. Пурыгин // Тезисы докладов Международной молодежной научной конференции, посвящённой 60-летию полёта в космос Ю.А. Гагарина «XVI Королевские чтения». Самара, 2021. Т. 2. – С. 540–541.

10. **Басанцев, А.В.** Синтез производных 1-(адамантил-1)-2-[4-(1*H*-имидазол-1-илметил)фенокси]этанона / А.В. Басанцев, А.А. Данилин, В.Л. Гузман, П.П. Пурыгин // Тезисы докладов IX Молодежной конференции ИОХ РАН, посвященной 160-летию со дня рождения академика Н. Д. Зелинского. Москва, 2021. – С. 50.

11. **Басанцев, А.В.** Синтез новых эфиров 4-(1*H*-1,2,4-триазол-1-илметил)фенола и 4-(1*H*-бензотриазол-1-илметил)фенола / А.В. Басанцев, П.П. Пурыгин, А.А. Данилин // Тезисы докладов XXV Всероссийской конференции молодых учёных-химиков (с международным участием). Нижний Новгород, 2022. – С. 40.

12. Патент № 2770405 Российская федерация. Производные триазола, проявляющие антиагрегационную активность: 2021119727 : заявлено 05.07.2021 : опубликовано 15.04.2022. Бюл. №11. / В.Н. Павлов, А.В. Самородов, Ю. Ванг, Г. Лианг, З. Сонг, Д. Ву, П.П. Пурыгин, **А.В. Басанцев**, А.А. Данилин.