

НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ АРМЕНИЯ
НАУЧНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ОРГАНИЧЕСКОЙ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ
ХИМИИ
ИНСТИТУТ ТОНКОЙ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

КАЗОЯН ВАРДУИ МАНВЕЛОВНА

СИНТЕЗ И АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНАЯ АКТИВНОСТЬ
ФУНКЦИОНАЛЬНОЗАМЕЩЕННЫХ ИМИДАЗОЛ-5-ОНОВ

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 02.00.10 – «Биоорганическая химия»

Научный руководитель:
Член-корр. НАН РА, д.х.н., профессор,
Виген Оникович Топузян

ЕРЕВАН-2019

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
ГЛАВА 1. МЕТОДЫ СИНТЕЗА И СВОЙСТВА ИМИДАЗОЛ-5-ОНОВ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР).....	5
1.1. Методы синтеза имидазол-5-онов.....	5
1.1.1. Трансформация 5(4H)-оксазолонов.....	6
1.1.2. Циклоприсоединение.....	18
1.1.3. Функционализация.....	21
1.1.4. Синтез на основе гидантоинов.....	25
1.1.5. Другие способы синтеза.....	28
1.2. Химические свойства имидазол-5-онов.....	31
1.3. Биологические свойства имидазол-5-онов.....	38
ГЛАВА 2. СИНТЕЗ И АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНАЯ АКТИВНОСТЬ ФУНКЦИОНАЛЬНОЗАМЕЩЕННЫХ ИМИДАЗОЛ-5-ОНОВ. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	40
2.1. 2,4-Дизамещенные имидазол-5-оны, новый класс ингибиторов холинэстераз.....	40
2.2. Синтез и антихолинэстеразная активность 1,2,4-тризамещенных имидазол-5-онов.....	44
2.2.1. Оценка дегидратирующих свойств некоторых силилирующих агентов при синтезе 2-фенил-4-бензилиденимидазол-5-она.....	44
2.2.2. Новый подход к синтезу 1,2,4-тризамещенных имидазол-5-онов.....	50
2.3. Синтез гибридных систем, содержащих фрагменты имидазол-5-она.....	54
2.3.1. Дегидратация N-замещенных α,β -дегидропептидов с применением различных силилирующих агентов.....	54
2.3.2. Синтез и антихолинэстеразные свойства аминоклиамидов (Z)-(4-рилиден- 5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)карбоновых кислот.....	59
2.3.3. Синтез и исследование антихолинэстеразных свойств бис-(4-рилиден)- 2-арил-1H-имидазол-5-онов.....	61
2.4. Докинг исследование некоторых синтезированных имидазол-5-онов и анилидов.....	64
2.5. Фармакологические свойства 2-фенил-4-(4-толуолсульфонилоксибензилиден)ими- дазол-5-она.....	74
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	75
ВЫВОДЫ	128
ЛИТЕРАТУРА	129

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы. Вещества, обладающие антихолинэстеразными свойствами, нашли широкое применение в здравоохранении в качестве препаратов для лечения различных заболеваний. В последние годы в различных лабораториях мира ведутся интенсивные работы по изысканию антихолинэстеразных соединений с целью создания лекарств для лечения таких старческих деменций, как болезни Альцгеймера или Паркинсона. Известно, что при болезни Альцгеймера в мозгу пациентов наблюдается повышение активности бутирилхолинэстеразы. В связи с этим сегодня возрос интерес к селективным ингибиторам этого фермента.

Анализ публикаций показывает, что в литературе отсутствуют данные по антихолинэстеразным свойствам производных имидазол-5-онов. В связи с этим задача изыскания имидазол-5-онов, обладающих антихолинэстеразными свойствами, является актуальной.

Цель работы. Разработка методов синтеза 1,2-ди- и 1,2,4-тризамещенных имидазол-5-онов и изучение их антихолинэстеразных свойств, а также определение специфичности полученных соединений по отношению к бутирилхолинэстеразе.

Научная новизна. Установлено преимущество 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазана по отношению к другим силилирующим агентам для синтеза 1,2,4-тризамещенных имидазол-5-онов. Впервые показано, что 2,4-ди- и 1,2,4-тризамещенные имидазол-5-оны проявляют антихолинэстеразные свойства. Установлены некоторые закономерности взаимодействия 2,4-ди- и 1,2,4-тризамещенных имидазол-5-онов и анилидов N-замещенных α,β -дегидроаминокислот с активными центрами как ацетилхолинэстеразы, так и бутирилхолинэстеразы.

Практическая ценность. Разработан новый подход для синтеза 1,2,4-тризамещенных имидазол-5-онов и выявлены ингибирующие свойства синтезированных соединений по отношению как к ацетилхолинэстеразе, так и бутирилхолинэстеразе. Выявлено высокоэффективное антибутирилхолинэстеразное вещество – 2-фенил-4-(4-сульфанилоксибензильден)имидазол-5-он (IC_{50} 6 нМ). Найденные закономерности связывания лигандов с холинэстеразами могут быть использованы при конструировании новых высокоэффективных ингибиторов как АХЭ, так и БуХЭ.

Публикации. Основное содержание диссертационной работы изложено в 6-и статьях и 1-ого тезиса доклада конференции.

Апробация работы. Материалы диссертации доложены на V Научной конференции Армянского химического общества (с международным участием), АХО-5 "Актуальные задачи фундаментальной и прикладной химии". Ереван, 2017 г.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 144 страницах

компьютерного набора. Состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, 16-и таблиц и 15-и рисунков, списка цитируемой литературы (181 библиографических ссылок).

ГЛАВА 1

МЕТОДЫ СИНТЕЗА И СВОЙСТВА ИМИДАЗОЛ-5-ОНОВ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

Имидазол-5-оны (**I**) - азотсодержащие неароматические гетероциклические соединения, которые проявляют ряд ценных фармакологических и химических свойств. Фрагменты имидазол-5-она входят в состав ряда биоактивных природных соединений /1-5/ и являются основными структурными единицами большого числа синтетических физиологически активных веществ.

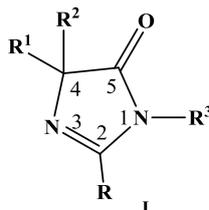


Рис. 1. Базовая структура имидазол-5-онов

Гетероциклические соединения этого класса можно разделить на насыщенные (**I**, R^1 и R^2 = алкил, арил) и ненасыщенные (**I**, R^1 и R^2 = алкилиден, арилиден) имидазол-5-оны. В зависимости от заместителей в положении 2 встречаются 2-С (R =алкил, арил), 2- N (R = NR^4R^5), 2- S (R = SR^6) и 2- O (R = OR^7). Известны также конденсированные имидазол-5-оны, играющие важную роль в качестве биологически активных веществ.

В настоящее время известны различные синтетические методы для создания производных имидазол-5-онов. Эти методы различаются применяемыми исходными соединениями. Последняя обзорная работа по синтезу и свойствам имидазол-5-онов была опубликована в диссертационной работе, датированной 2009 г. /6/. После этого, в литературе появились работы, которые частично относились к проблемам синтеза или свойств этих гетероциклических систем /7-10/.

Впервые имидазол-5-оновый гетероцикл был синтезирован в 1907 г. /11/. Настоящий обзор посвящен систематизации литературных данных последних лет (2008-2018), посвященных синтезу, химическим и биологическим свойствам производных имидазол-5-онов.

1.1. Методы синтеза имидазол-5-онов

Анализ литературных работ по синтезу имидазол-5-онов дает возможность классифицировать их на следующие группы (рис. 2):

- а) синтезы, основанные на применении 5(4Н)-оксазолонов с образованием связей a и с,
- б) синтезы, осуществляемые циклоконденсацией с образованием связей a и f,
- в) синтез, основанный на функционализации имидазолонового кольца, сопровождающийся образованием связей d и g,

- г) синтеза, основанные на применении гидантоинов,
 д) а также другие подходы синтеза.

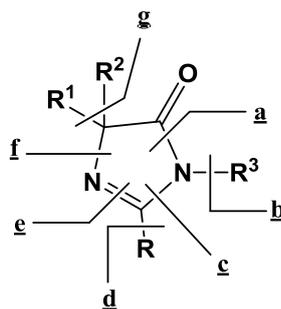
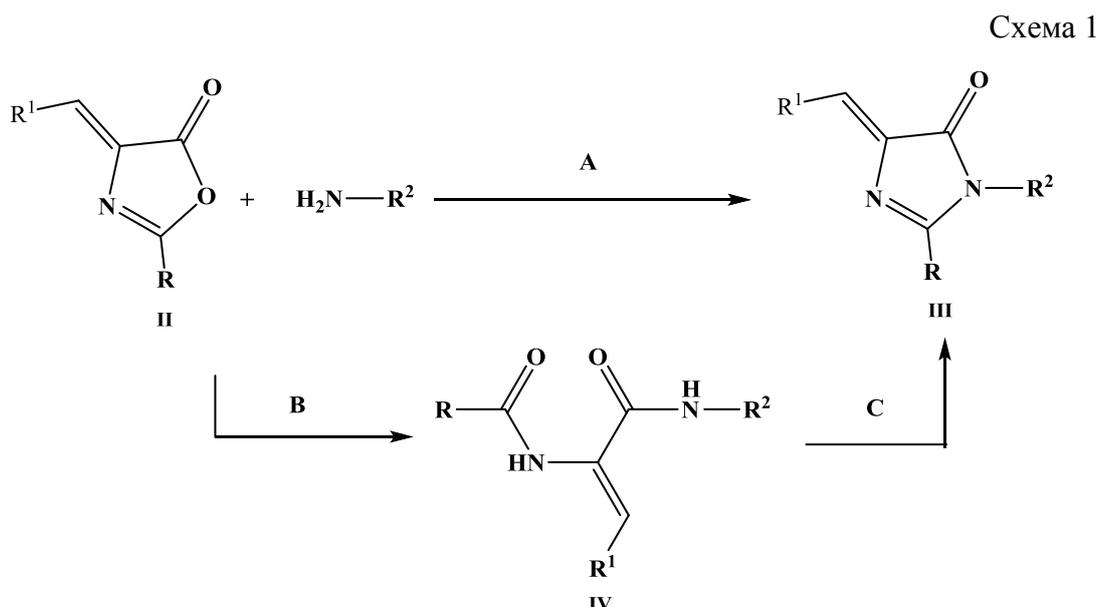


Рис. 2. Пути образования имидазол-5-она

1.1. 1. Трансформация 5(4Н)-оксазолонов

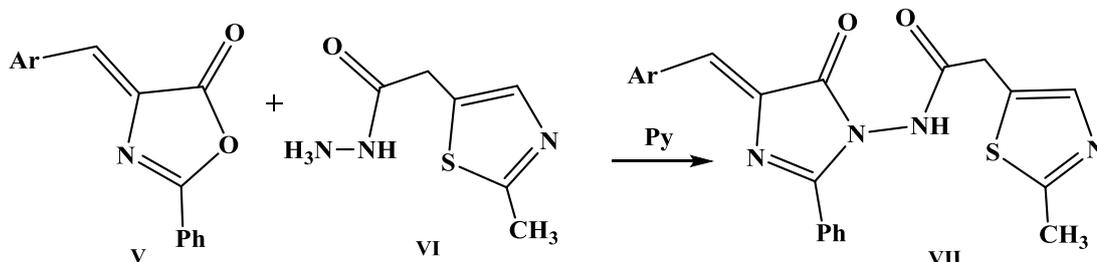
Трансформация 5(4Н)-оксазолонов **II** с целью прямого синтеза 1,2,4-тризамещенных ненасыщенных имидазол-5-онов **III** (схема 1, путь А) является одним из распространенных методов синтеза целевых продуктов. Этот процесс представляется двухстадийным каскадным процессом. Первой стадией процесса является конденсация оксазолонна **II** с первичным амином (схема 1, путь В) с образованием амида N-ациламинокислоты **IV**, который в последующем, подвергаясь дегидратации (схема 1, путь С), образует целевой продукт **III**. При этом отмеченные стадии осуществляются в “одной колбе”. Прямая трансформация соединений **II** в имидазолы **III** обычно проводится при высоких температурах в среде уксусной кислоты [12-14]. Часто этот процесс проводят в присутствии ацетата натрия [15-26] или ацетата калия [27,28].



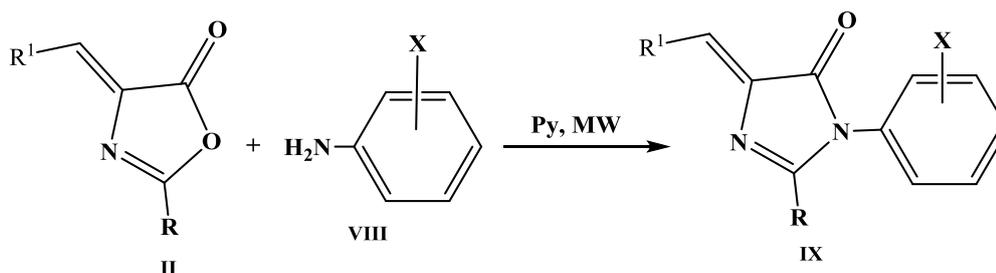
В работах [29-32] смесь оксазолонна **II** и первичного амина нагревали до плавления. В работе [33] смесь оксазолонна и анилина в присутствии хлорида цинка нагревали до 100°C.

Другие авторы прямой синтез имидазолонов **III** из ненасыщенных 5(4H)-оксазолонов осуществляли в среде пиридина /32,34-44/. В некоторых случаях реакцию проводят в смеси этанол - пиридин в присутствии едкого калия /42-44/.

Кипячением гидразида 2-метилтиазол-4-уксусной кислоты **VI** с различными ненасыщенными 5(4H)-оксазолонами **V** в пиридине в течение 30-36 ч получены имидазол-5-оны **VII** с выходом 19-65 % /45/.



В работах /46, 47/ 1,2-диарил- (**IX** $R=R^1=$ арил) и 3-арил-2-метил-4-арилденимидазол-5-оны (**IX**, $R=CH_3$, $R^1=$ арил) синтезированы взаимодействием оксазолонов **II** с анилинами **VIII** в среде пиридина при микроволновом облучении. Реакция завершается в течение 10-15 мин с хорошими выходами (60-79%). При конвенционном нагревании (7-8 час) смеси в случае 4-аминоацетофенона (**VIII**, $X=COMe$) выход 3-(4-ацетилфенил)-2-фенил-4-бензиденимидазол-5-она (**IX**, $R=R^1=Ph$, $X=COMe$) составляет 77 % /48/. Синтез 3-(4-ацетилфенил)-2-фенил-4-арилденимидазол-5-онов (**IX**, $R=Ph$, $R^1=Ar$, $X=COMe$) был осуществлен также с применением комплекса ДМФА/ $POCl_3$ /49-51/. Процесс проводили в присутствии каталитических количеств цеолита в течение 2 часов. Выходы конечных продуктов составляли 65-81%.

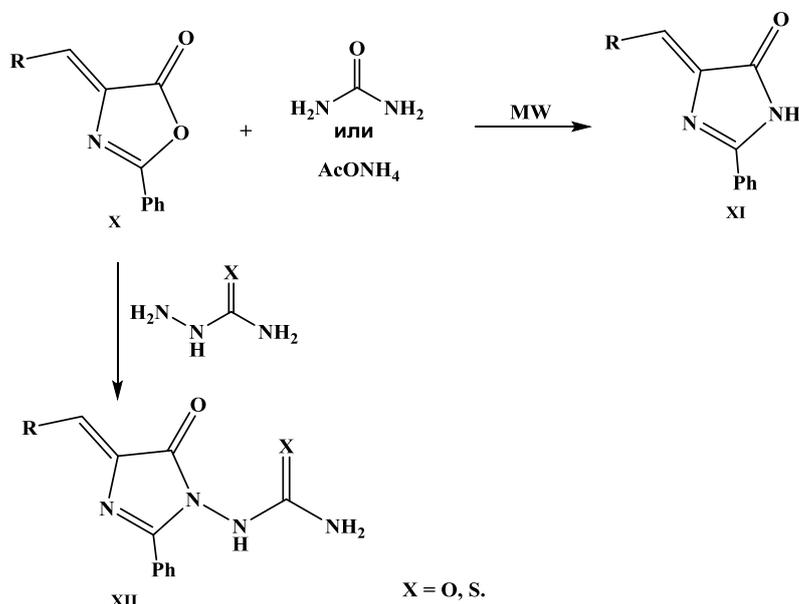


Хорошие результаты для синтеза имидазолонов типа **IX** были получены также при нагревании смеси оксазолона **II** и ариламина **VIII** в небольшом избытке пиридина в присутствии активированного цеолита в качестве катализатора /52/. Синтез имидазолонов типа **IX** был осуществлен также с применением $POCl_3$ в присутствии цеолита /53/ или в качестве катализатора применялась смесь $SiO_2-Al_2O_3-90$ – цеолит /54/.

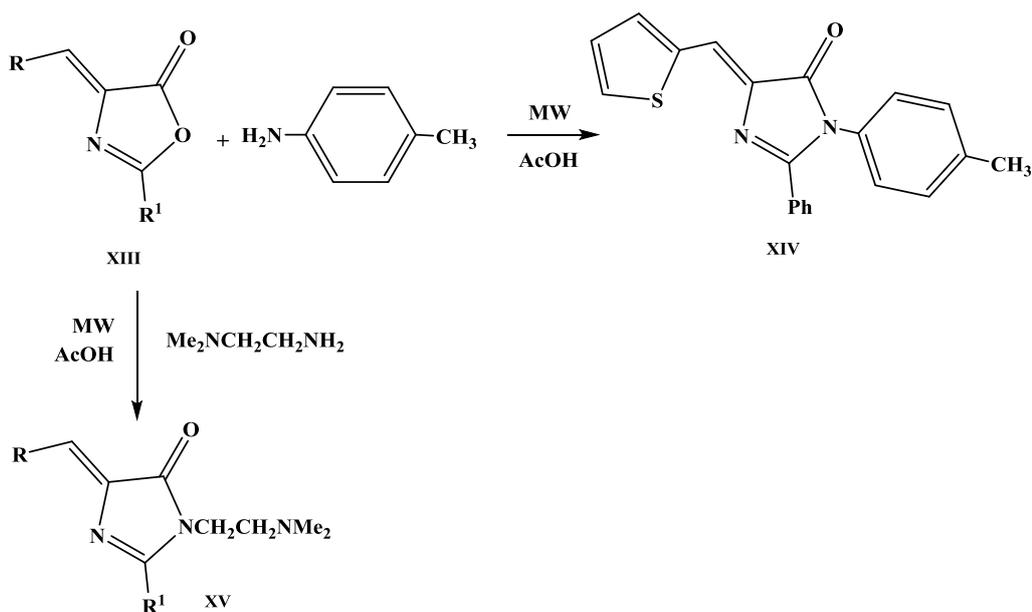
В условиях микроволнового облучения были синтезированы 2,4-дизамещенные имидазол-5-оны **XI**. При этом в качестве донора аммиака были использованы мочевины /55/ и ацетат аммония /55-57/. Процесс проводят в этиленгликоле при 150 °C /55/ или при отсут-

вии растворителя /56/, а также в присутствии катализатора, полученного содействием золы каменного угля и перекиси водорода /57/.

Кипячение этанольного раствора 2-фенил-4-бензилиден-5(4H)-оксазолон (X, R = Ph) и семикарбазида или тиосемикарбазида в присутствии ацетата натрия приводит к образованию имидазол-5-она XII /58/.



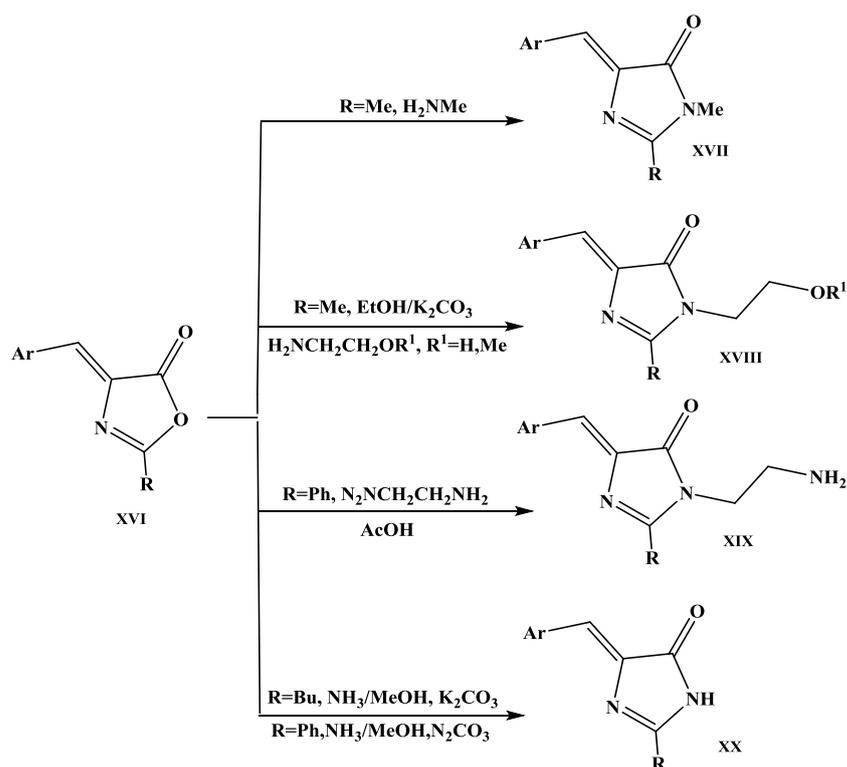
Микроволновое облучение при 100 Вт было использовано при синтезе 3-(4-метилфенил)-2-фенил-4-тиофенметиленимидазол-5-она (XIV) из соответствующего ненасыщенного 5(4H)-оксазолон (XIII, R = 2-тиенил, R¹=Ph) /59/. В этом случае реакцию (XIII) с п-толуидином проводили в уксусной кислоте при 70 °С в течение 2 часов. При этом выход целевого продукта XIV составил 56%.



Взаимодействие ненасыщенных 5(4H)-оксазолонов XIII (R = 2-тиенил, 5-метилфурил, 2-пиррил; R¹= фенил, нафтил-2-ил) с 2-диметиламиноэтиламином в аналогичных условиях в

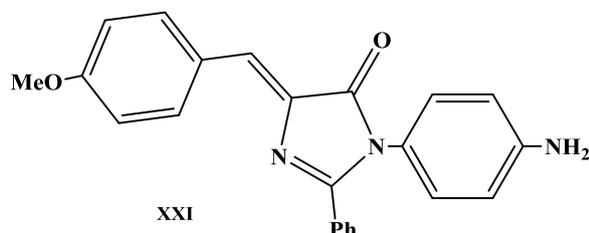
течение 0,5-1 часа приводит к образованию 3-диметиламиноэтилимидазол-5-онов **XV** с выходом 30-80% /59/.

Рециклизация ненасыщенных 2-алкил-5(4Н)-оксазолонов в соответствующие имидазол-5-оны протекает в присутствии аминов и карбонатов калия /60-64/ или натрия /65,66/. 1,2-Диметил-4-арилиденимидазол-5-оны синтезированы (**XVII**, R=Me) кипячением смеси оксазолона **XVI** с 40 %-ным водным раствором метиламина в этаноле /62,65,67/ или ТГФ /60/. 1-(2-Гидроксиэтилен)- (**XVIII**, R¹= H) /61, 63/ или 1-(2-метоксиэтилен)-2-метил-4-арилиденимидазол-5-оны (**XIX**, R¹= Me) /63/ получены кипячением спиртового раствора 2-метил-5(4Н)-оксазолона (R=Me) с первичными аминами в присутствии карбоната калия. Ряд авторов процесс рециклизации ненасыщенных 5(4Н)-оксазолонов в соответствующие имидазол-5-оны проводили нагреванием реакционной смеси в уксусной кислоте в присутствии ацетата натрия /68/. По данным /69/ синтез 1-(2-аминоэтил)-4-арилиден-2-фенилимидазол-5-онов **XIX** осуществлен кипячением ненасыщенных оксазолонов (**XVI**, R=Ph) с этилендиамином в ледяной уксусной кислоте.

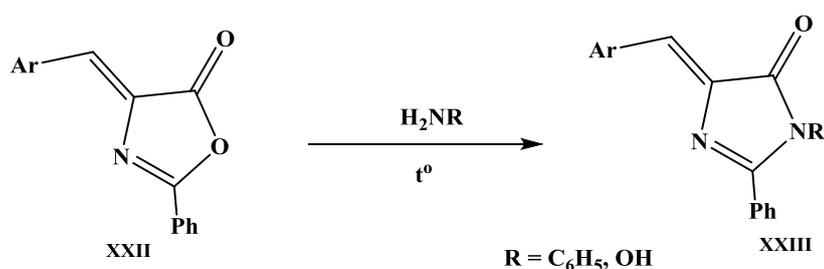


В работе /70/ синтез 1-(2-гидроксиэтил)-2-метил-4-(2-метоксибензилиден)имидазол-5-она (**XVIII**, R=Me, R¹=H, Ar=2-MeOC₆H₄) осуществлен кипячением соответствующего 5(4Н)-оксазолона **XVI** и этаноламина в пропаноле в течение 4 часов. 2,4-Дизамещенные имидазол-5-оны **XX** легко получены взаимодействием 2-бутил- (**XVI**, R=Bu) или 2-фенил-4-арилиден-5(4Н)-оксазолонов (**XVI**, R=Ph) с метанольным раствором аммиака в присутствии карбоната натрия /71/ или калия /66/.

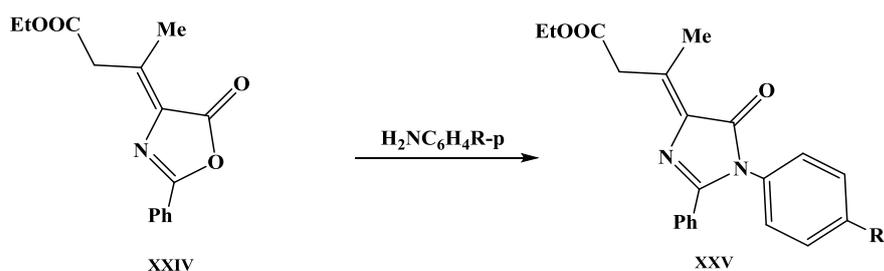
В последние годы авторы с целью катализа процесса рециклизации ненасыщенных оксазолонов в соответствующие имидазол-5-оны реакцию проводили в присутствии активированного цеолита /72-74/ или молекулярного сита 4А /75,76/. Согласно данным работы /72/ взаимодействие 2-фенил-4-(4-метоксибензилиден)-5(4Н)-оксазолона с эквимолярным количеством п-фенилендиамин в присутствии цеолита приводит к образованию 1-(п-аминофенил)-2-фенил-4-(4-метоксибензилиден)имидазол-5-она (**XXI**).



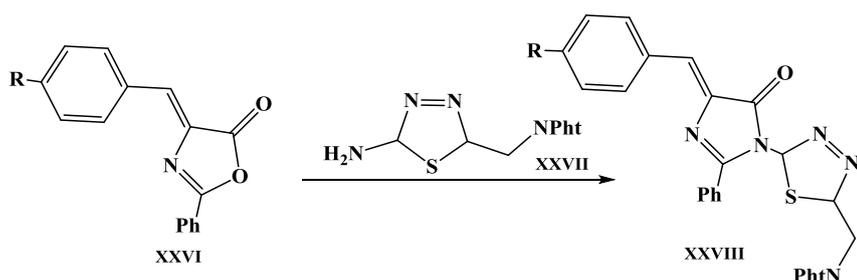
1-Фенил- или 1-гидрокси-2-фенил-4-арилиденимидазол-5-оны **XXIII** были получены нагреванием смеси соответствующего 5(4Н)-оксазолона **XXII** с анилином или гидросиламином в отсутствие растворителя /77/.



Имидазол-5-оны **XXV** с выходом 47-50% были получены кипячением диоксанового раствора ненасыщенного 5(4Н)-оксазолона **XXIV** с анилинами в течение 5 часов /78/.

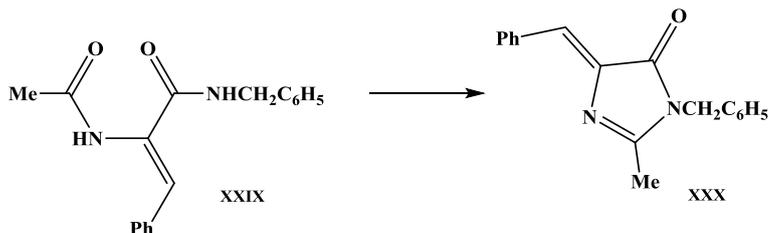


Согласно данным /79/ имидазол-5-оны типа **XXVIII** синтезированы взаимодействием ненасыщенных 5(4Н)-оксазолонов **XXVI** и амина **XXVII** в ДМФА кипячением реакционной смеси в течение 5-6 часов.



Другая стратегия синтеза 4-арилиденимидазол-5-онов основана на процессе дегидратации амидов N-ацил- α,β -дегидроаминокислот (схема 1, путь С). Отметим, что амиды **IV** (схема 1, путь В) легко получаются взаимодействием ненасыщенных 5(4Н)-оксазолонов с первичными аминами. Процесс дегидратации амидов **IV** можно осуществить с применением различных дегидратирующих агентов.

В работе /80/ на примере синтеза 1-бензил-2-метил-4-бензилиденимидазол-5-она (**XXX**) из бензиламида N-ацетил- α,β -дегидрофенилаланина (**XXIX**) применяли различные условия проведения реакции и различные дегидратирующие агенты (табл. 1).



Из табл. 1 видно, что применение триэтиламина в толуоле или ксилоле, а также смеси диметиламинопиридина (DMAP), 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундек-7-эн (DBU) и карбоната калия в этаноле приводит к низким (до 36%) выходам целевого имидазол-5-она **XXX**.

Таблица 1

Условия дегидратации бензиламида N-ацетил- α,β -дегидрофенилаланина (**XXIX**) /80/

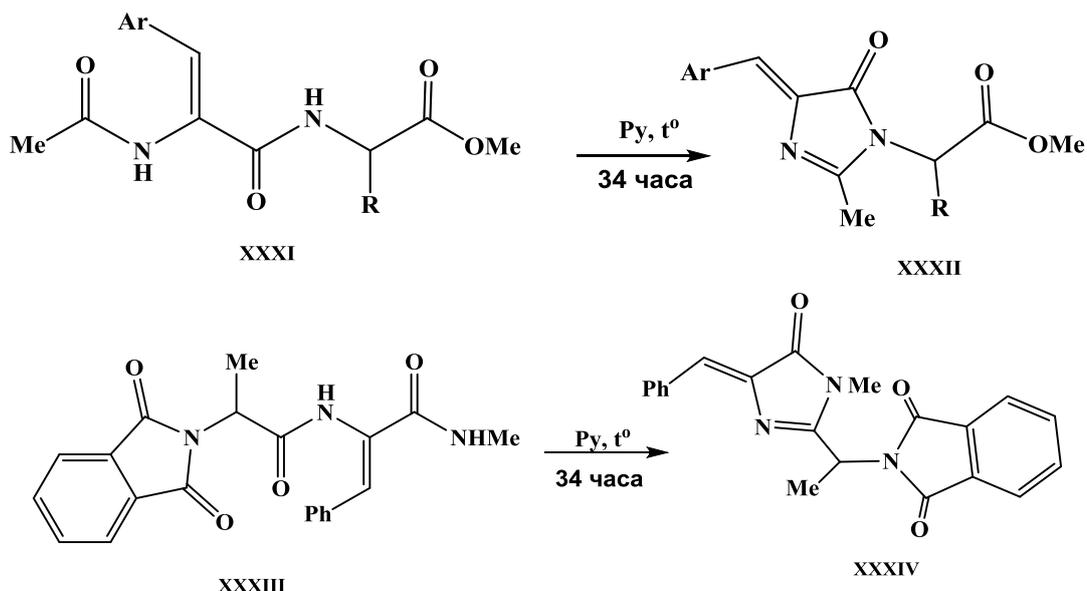
Опыт №	Реагент (эквивалент)	Растворитель	Температура, °С	Время, час	Выход соединения XXX , %
1	ТЭА (3)	толуол	кипячение	9	19
2	ТЭА (2)	о-ксилол	кипячение	7	15
3	Tos-OH (2)	толуол	кипячение	12	17
4	POCl ₃ (1,5)	CH ₂ Cl ₂	комн. темп.	24	следы
5	POCl ₃ (1,5)	бензол	кипячение	4	следы
6	DIAD(2) PPh ₃ (2)	CH ₂ Cl ₂	комн. темп.	24	0
7	DIAD(2) PPh ₃ (2)	ТГФ	комн. темп.	24	20
8	DIAD(2) PPh ₃ (2)	ТГФ	78	24	0
9	DIAD(2) PPh ₃ (2), DMAP (0,1)	ТГФ	78	11	25
10	DIAD(2) PPh ₃ (2), DMAP (0,1), DIPEA (2)	ТГФ	78	24	следы
11	DIAD(2) PPh ₃ (2), DMAP (0,1), DBU (2)	ТГФ	78	21	36
12	DIAD(2) PPh ₃ (2), DMAP (0,1), DBU (2)	ТГФ	комн. темп.	22	80
13	K ₂ CO ₃ (1,5)	EtOH	кипячение	7	36
14	-	пиридин	кипячение	21	64

DIAD – диизопропилазодикарбоксилат; DMAP - диметиламинопиридин
DIPEA – диизопропилэтиламин; DBU – 1,8-диазабицикло[5.4.0]-ундек-7-эн

Аналогичный результат наблюдается также при применении в качестве дегидратирующего агента *p*-толуолсульфокислоты в толуоле или фосфороксихлорида в бензоле и дихлорметане. Установлено также, что условия реакции Мицунобу (PPh₃, диизопропиловый эфир азодикарбоновой кислоты - DIAD в тетрагидрофуране) также не приводят к хорошим результатам. Однако, в присутствии DMAP и DBU при комнатной температуре имидазол-5-он **XXX** получен с выходом 80%. Неплохой результат (64%) получен также при кипячении соединения **XXIX** в пиридине в течение 21 часа.

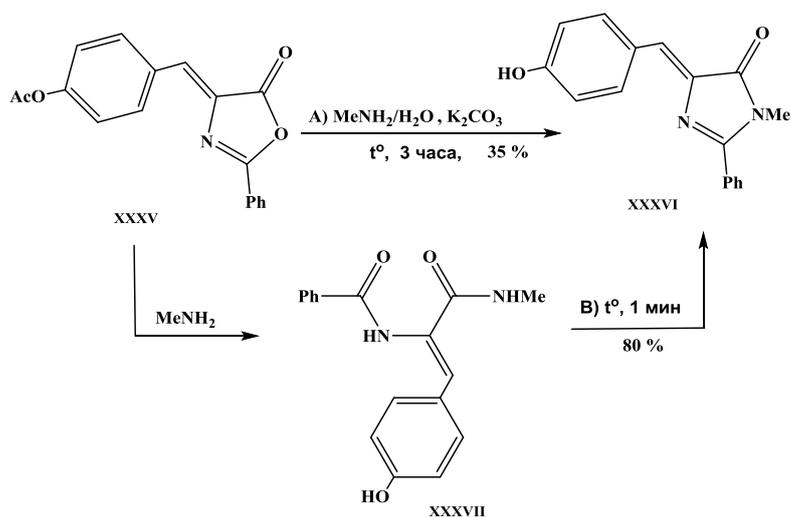
Авторами /80/ отмечается, что дегидратационная циклизация амидов *N*-ацил- α,β -дегидроаминокислот в условиях реакции Мицунобу имеет ограничения, связанные как с природой *N*-ацильной группы, так и с заместителем в арильной группе в β -положении дегидроаминокислотного остатка.

В работе /80/ синтез 1,2,4-тризамещенных имидазол-5-онов с удовлетворительными результатами осуществлен также кипячением (от 12 часов до 5 дней) пиридинового раствора амидов *N*-ацил- α,β -дегидроаминокислот.



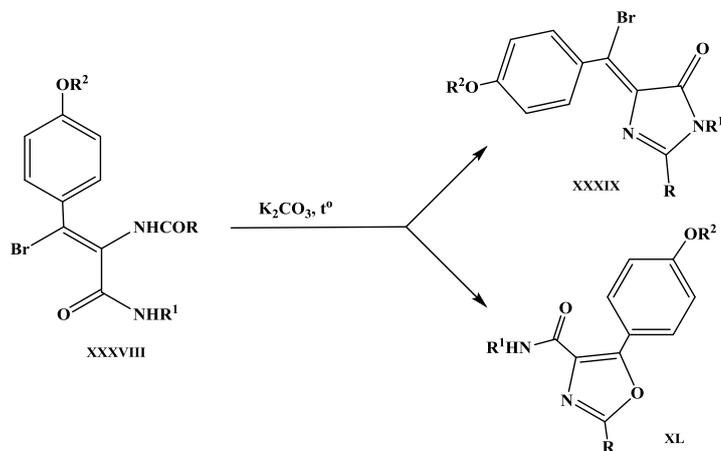
При этом установлено, что, независимо от структуры аминокислотного остатка, *N*-ацетильные аналоги подвергаются дегидратации быстрее, чем амиды *N*-бензоил- α,β -дегидроаминокислот. Этот метод успешно применялся для синтеза имидазол-5-онов **XXXII** и **XXXIV** из дипептидов, содержащих остатки α,β -дегидроаминокислот в *N*- (**XXXI**) и *C*-концах (**XXXIII**) /80/.

В работе /81/ синтез 1-метил-4-(4-гидроксibenзилиден)-имидазол-5-она **XXXVI** осуществлен двумя путями: А) прямой трансформацией соответствующего 5(4H)-оксазолон **XXXV** и В) циклизацией соответствующего метиламида **XXXVII**.

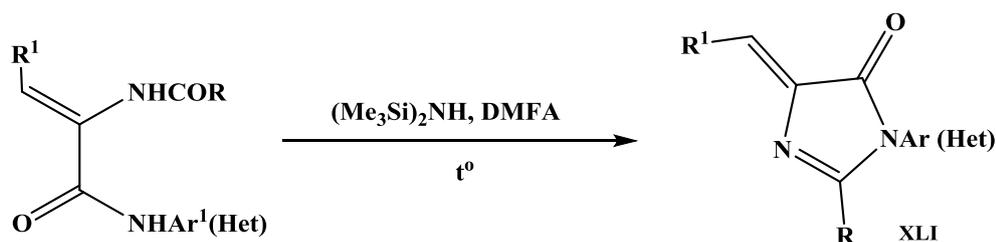


Согласно полученным данным синтез целевого имидазол-5-она **XXXVI** из амида **XXXVII** (путь В) выгодно отличается от метода А - прямой трансформации 5(4Н)-оксазолона **XXXV**.

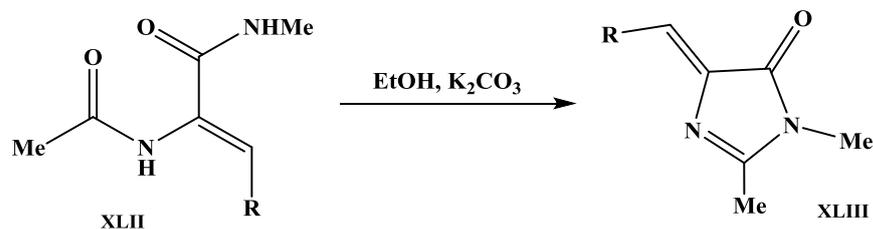
Кипячение раствора амидов N-ацетил- или N-бензоил- α,β -дегидротирозинов (**XXXVIII**, R= Me, Ph) в ДМФА с 2,5-кратным избытком карбоната калия вместо ожидаемого имидазол-5-она **XXXIX** приводит к образованию амидов оксазол-4-карбоновых кислот **XL** /82/.



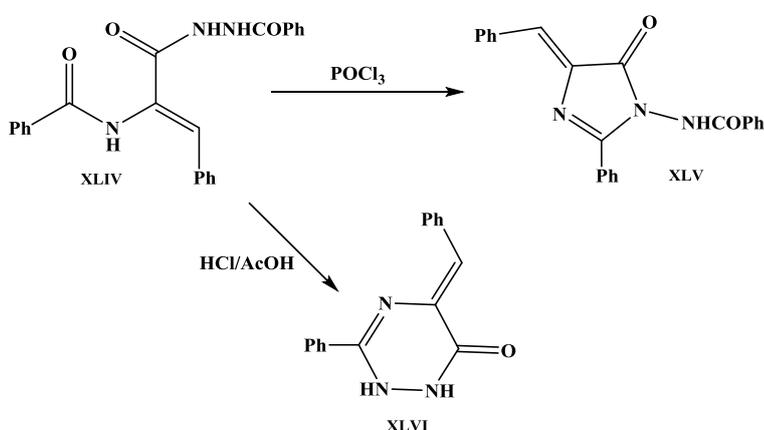
Циклизацию арил и гетерил амидов N-ароил- α,β -дегидроаминокислот можно осуществить также с помощью 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазана /83,84/. В этом случае выходы 1,2,4-тризамещенных имидазол-5-онов **XLI** высокие (50-90%), а сам процесс дегидратации завершается в течение 1 часа.



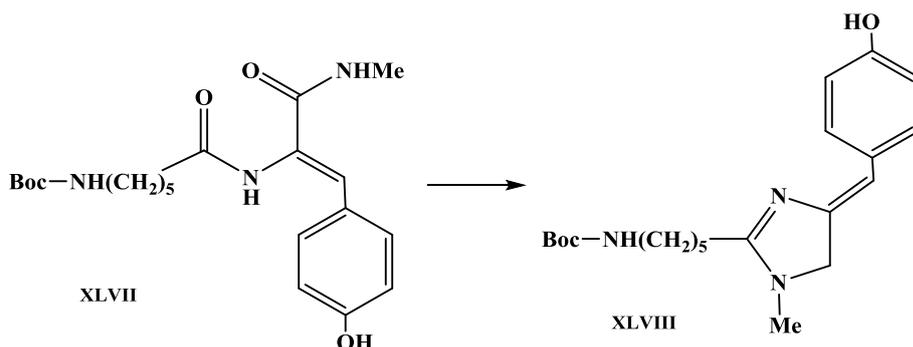
Циклизация метиламида N-ацетил- α,β -дегидроаминокислот **XLII** в соответствующий имидазол-5-он **XLIII** была осуществлена кипячением спиртового раствора соединения **XLII** в присутствии карбоната калия /80,85/.



Синтез 1-бензоиламино-2-фенил-4-арилденимидазол-5-она (**XLV**) был осуществлен циклизацией (E)-бензоилгидразида N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланина (**XLIV**) /58/. В качестве дегидратирующего агента применялся фосфороксихлорид.



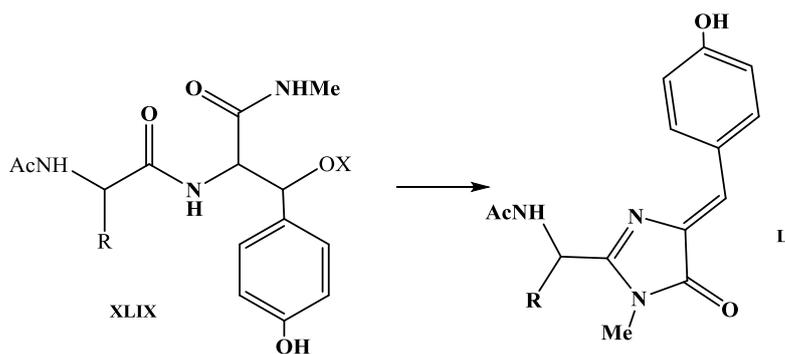
При этом наблюдалась инверсия (E→Z) конфигурации аминокислотного остатка. Надо отметить, что циклизация соединения **XLIV** в смеси HCl/AcOH (1:1) при комнатной температуре приводит к триазину **XLVI**.



Один из высокоэффективных методов синтеза имидазол-5-онов из N-замещенных α,β -дегидродипептидов описан в работе /86/. Кипячение метиламида N-трет-бутилоксикарбонил- ϵ -аминокапроил- α,β -дегидротирозина (**XLVII**) в среде ДМФА в присутствии карбоната цезия в течение 5 мин приводит к образованию имидазол-5-она **XLVIII** с высоким выходом.

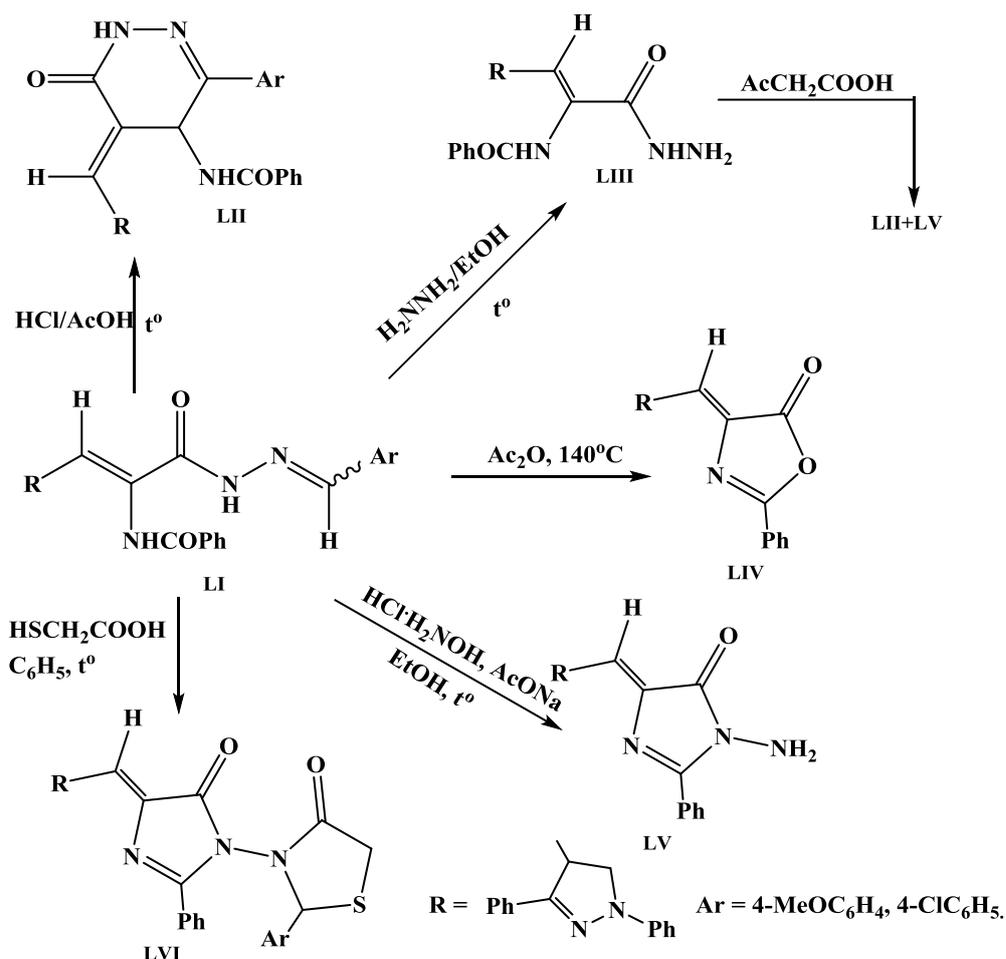
По данным /87/ метиламиды β -ацилокситирозинсодержащих дипептидов **XLIX** превращаются в ненасыщенные имидазол-5-оны **L** в присутствии карбоната калия при кипячении в

ДМФА в течение 40 мин.



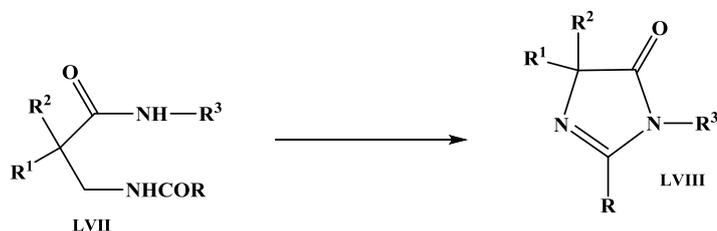
X = MeCO, EtCO; R = H, Bzl, t-Bu

В работе /88/ установлено, что N-1-(1,3-дифенил-1H-пиразол-4-ил)3-(син/анти)-2-(4-метоксибензилиден)гидразинил-3-оксипроп-1-ен-2-ил)бензамид (**LI**, Ar=C₆H₄OMe) в зависимости от условий реакций может привести к различным соединениям (**LII-LVI**), в том числе имидазол-5-онам **LV** и **LVI**. Там же отмечается, что при взаимодействии гидразида N-бензоил- α,β -дегидроаминокислоты (**LIII**) с этиловым эфиром ацетоксусной кислоты помимо продукта **LII** образуется также имидазол-5-он **LV**.



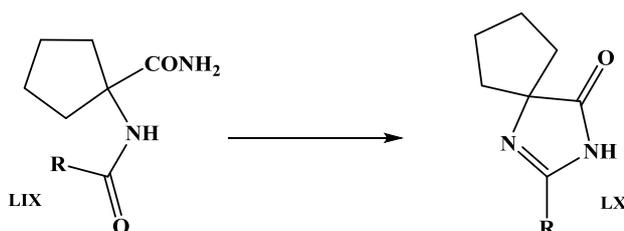
Согласно данным /89/ процесс дегидратации различных амидов N-формил- α -аминокислот (**LVII**, R=H, R¹ и R² = алкил или циклоалкил) с хорошими выходами (56-77%) можно

осуществить смесью трифенилфосфин – тетрабромуглерод в присутствии 1,8-диазобисцикло-[5.4.0]ундек-7-ена (DBU) в хлороформе при 40°C. Отмечается /89/, что замена DBU на NEt₃, DABCO, DIPEA, DMAP или пиридин приводит к ухудшению выхода целевого продукта **LVIII**.

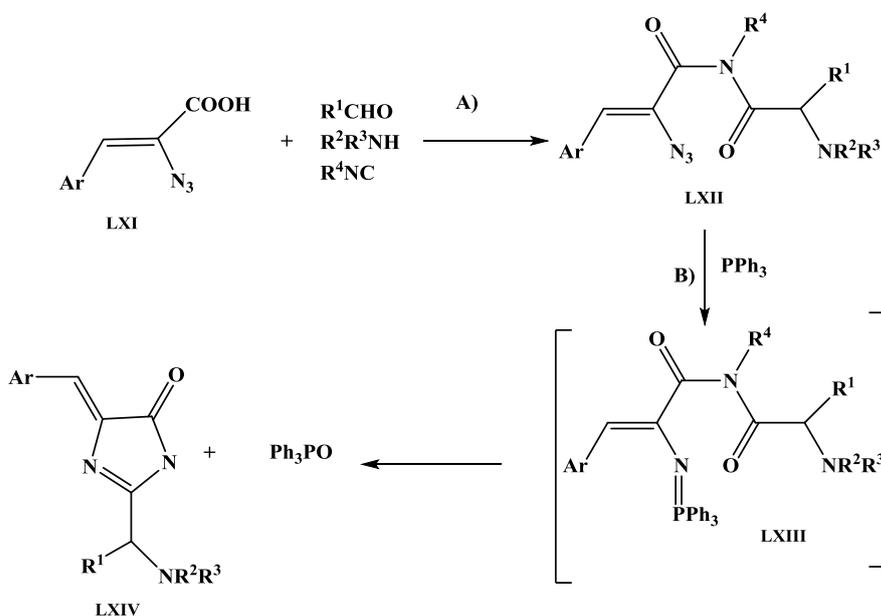


В случае различных амидов N-формил- α -амино- α,α -диалкилуксусной кислоты (**LVII**, R=H, R¹=R²=Alk) циклизацию проводили в среде пиридина в присутствии BSA при 100°C в течение 12 часов /90/.

Внутримолекулярная конденсация амида 1-ацетиламинциклопентан карбоновой кислоты (**LIX**) с высокими выходами протекает в смеси метанол-вода 1:1, содержащей KOH. При этом образуются 4-спироциклопентилимидазол-5-оны **LX** /91/.

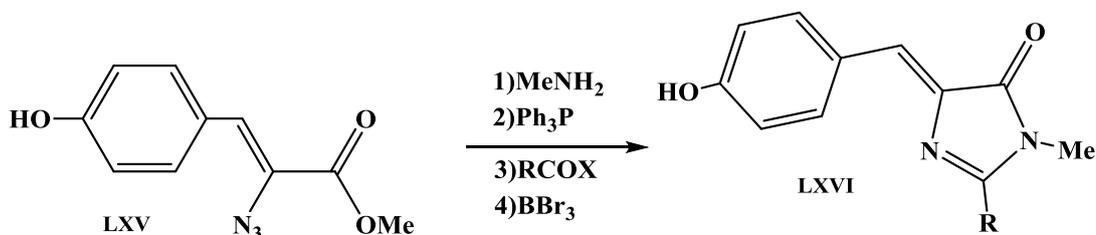


Взаимодействие амида α -аминокислот, содержащих остаток азидо-3-арилакриловой кислоты **LXI** с трифенилфосфином в дихлорметане при комнатной температуре в течение 1-4 часов приводит к образованию полизамещенных ненасыщенных имидазол-5-онов **LXIV** с хорошими выходами (80-94%) /92/.



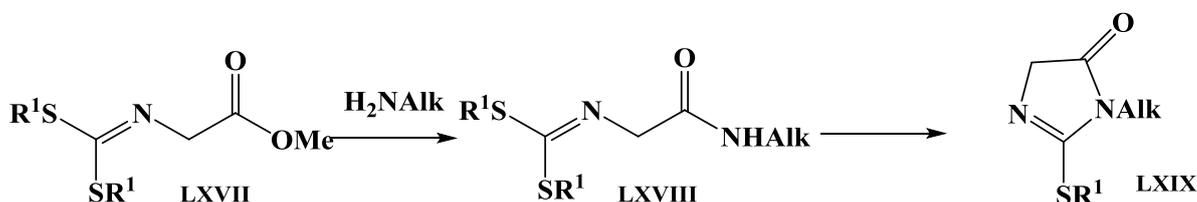
По мнению авторов /92/ образование имидазол-5-онов **LXIV** можно представить как протекание двух реакций: первая стадия - реакция азида **LXII** и трифенилфосфина (реакция Стаудингера – путь В), приводящая к образованию иминофосфорановому промежуточному продукту **LXIII**, который в дальнейшем подвергаясь реакции аза-Виттига, циклизуется в имидазол-5-он **LXIV**. В связи с тем, что процесс образования аминоксидов **LXII** (реакция Уги – путь А) и их превращения в имидазол-5-оны **LXIV** (реакции Стаудингера и аза-Виттига) протекают в одном и том же растворителе (дихлорметане), авторы /92/ попытались осуществить синтез целевых имидазол-5-онов **LXIV**, начиная с азида **LXI**, в “одной колбе”. Было установлено, что в этом случае целевой продукт **LXIV** получается сравнительно с низким выходом.

Авторами работы /93/ исследована реакция (Z)-2-азидо-3-(4-метоксифенил)-N-метил-акриламида, полученного аминолизом метилового эфира **LXV**, с трифенилфосфином и ангидридами или хлорангидридами карбоновых кислот.



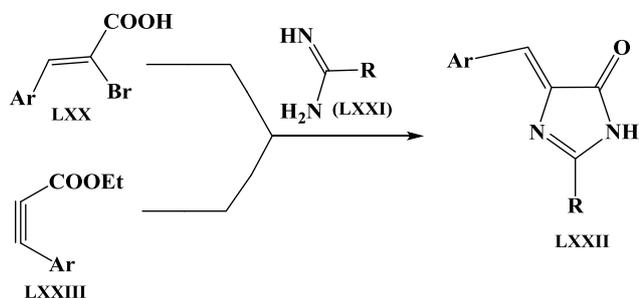
Установлено, что среди ацилхлоридов только пивалоил хлорид приводит к умеренному выходу (34%) целевого имидазол-5-она **LXVI**. Изобутилхлорид приводит к 17% выходу, а ацетилхлорид и пропионилхлорид не приводят к образованию соединения **LXVI**. В то же время ангидриды карбоновых кислот приводят к сравнительно высоким выходам целевого соединения **LXVI**. При этом отмечается, что стерически свободные радикалсодержащие (H, Me, Et, CF₃) ангидриды карбоновых кислот по сравнению со вторичными радикалсодержащими (i-Pr) приводят к хорошим результатам, в то время, как третичные радикалсодержащие ангидриды (t-Bu) вовсе не реагируют.

Реакция метилового эфира N-[бис(алкилсульфанил)метилен]глицина **LXVII** с алкил- или арилалкиламинами под воздействием микроволнового облучения при 100°C в течение 30 мин приводит к образованию амида **LXVIII**, который в условиях микроволнового облучения при 150°C в течение 60 мин превращается в 1-алкил-2-(алкилсульфанил)имидазол-5-он **LXIX** /94/.

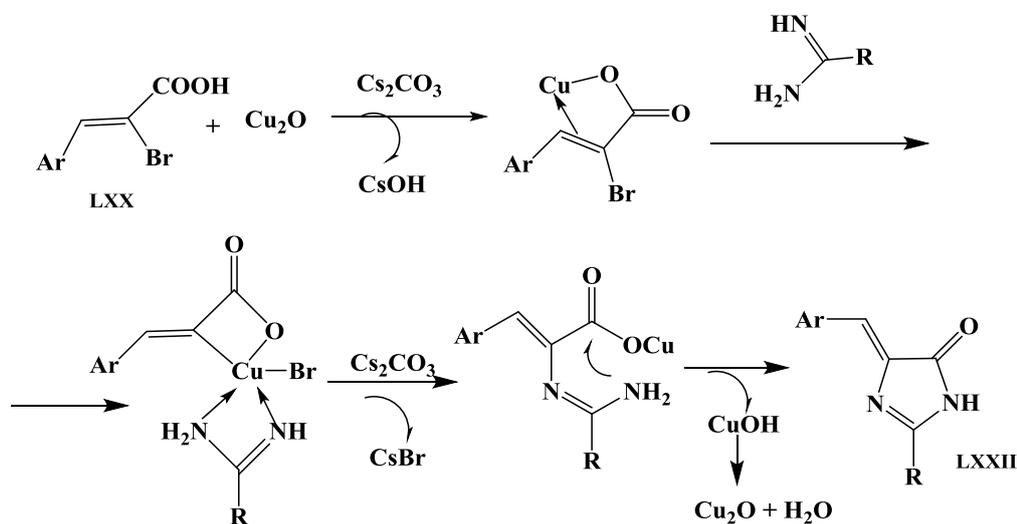


1.1.2. Циклоприсоединение

Как показано на рис. 2 (стр. 5), синтез имидазол-5-она реакцией циклоконденсации приводит к образованию связей a и f гетероцикла. Одним из способов синтеза является циклоприсоединение N^1, N^3 -бинуклеофилов **LXXI** с различными производными непредельных кислот. Разработан /95/ простой и эффективный метод синтеза 2,4-дизамещенных имидазол-5-онов **LXXII** взаимодействием 2-бромарилакриловых кислот **LXX** с амидами (**LXXI**, R=Me, Pr, i-Pr, Ph и Py). Процесс синтеза проводится в ДМФА в присутствии Cs_2CO_3 и каталитических количеств Cu_2O при $80^\circ C$. Надо отметить, что отсутствие медьсодержащего катализатора или замена Cs_2CO_3 на карбонаты калия или натрия, а также K_3PO_4 приводит к уменьшению выхода целевого продукта **LXXII**. Тот же эффект наблюдается при замене ДМФА на ДМСО или диоксан.

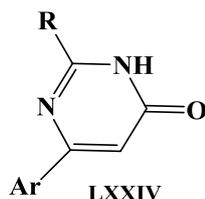


Согласно /95/ реакция синтеза 2,4-дизамещенных имидазол-5-онов **LXXII**, катализируемая окисью меди, представляется следующей схемой:

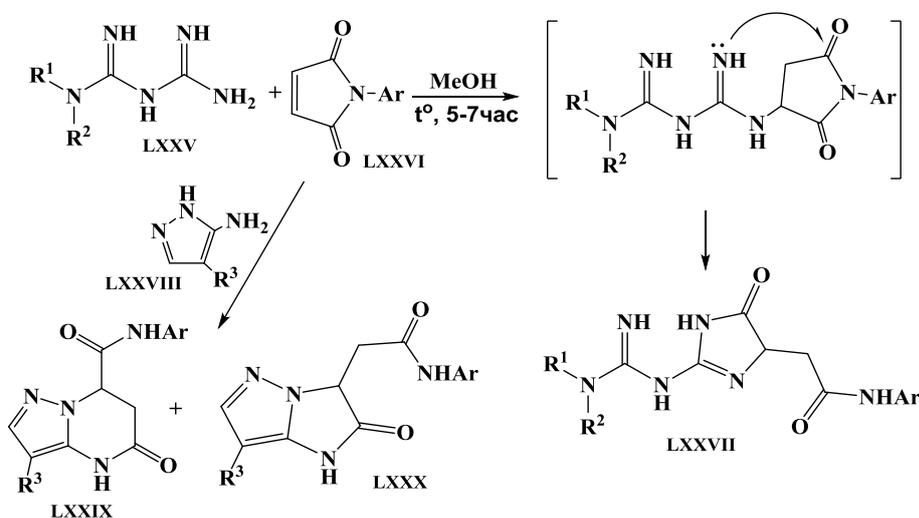


Другой способ синтеза имидазол-5-онов **LXXII** циклоприсоединением описан в работе /96/. В этом случае ариламидины **LXXI** (R=арил) взаимодействуют с этиловым эфиром арилпропионовой кислоты **LXXIII**. Процесс проводят при кипячении в толуоле в присутствии каталитических количеств трибутилфосфина (20% моль) реакционной смеси. Отмечается /96/, что замена толуола на метанол, пропанол или замена PBu_3 на Ph_3P , Ph_2MeP , а также проведение реакции при комнатной температуре уменьшают выход конечного продукта **LXXII**.

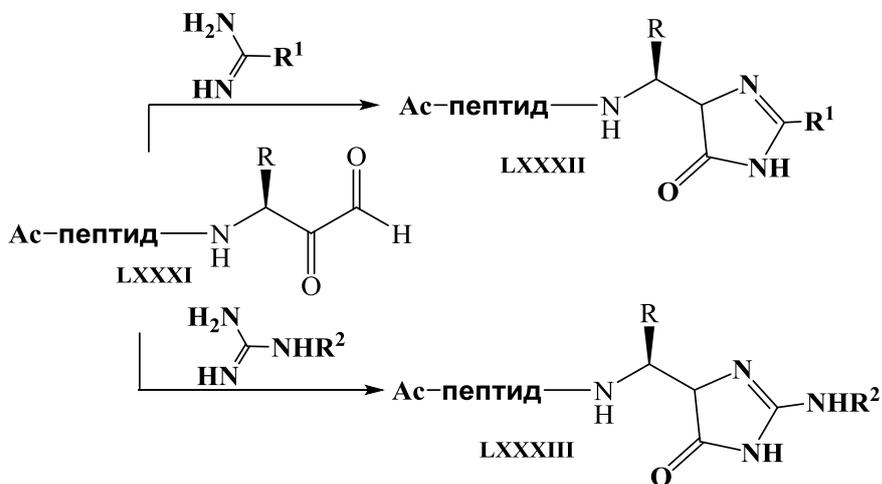
Кроме этого, установлено, что при отсутствии PBu_3 наблюдается образование пиримидина **LXXIV** в качестве побочного продукта.



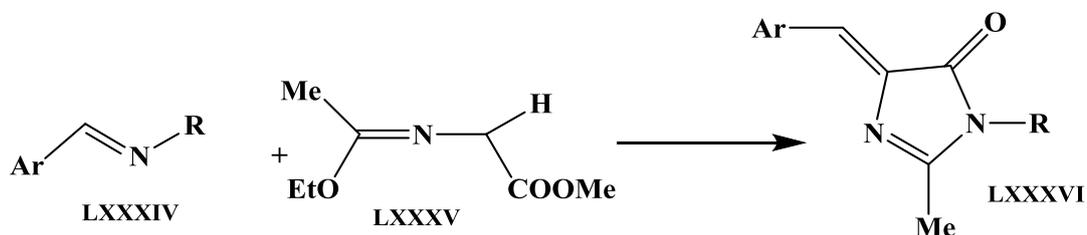
N-замещенные бигуанидины **LXXV** в реакциях с N-арилмалеимидами **LXXVI** ведут себя как N^1, N^3 -бинуклеофилы. Взаимодействие **LXXV** и **LXXVI** в метаноле протекает с образованием имидазол-5-онов **LXXVII** /97/. Установлено, что в связи с большим числом протекающих побочных процессов, использование диоксана или ДМФА в качестве растворителя снижает выход целевых продуктов **LXXVII**.



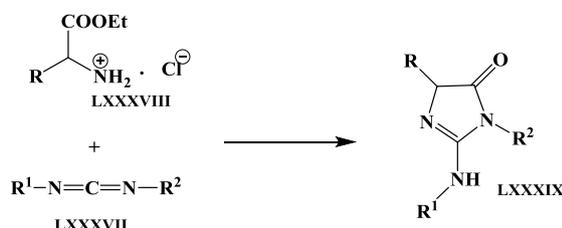
По данным /98/ реакция N-арилмалеимидов **LXXVI** с 5-аминопиразолами **LXXVIII** приводит к образованию смеси гетероциклов **LXXIX** и **LXXX**, где выход конденсированного имидазол-5-она **LXXX** не превышает 30%. Реакцию проводят в уксусной кислоте или ДМФА.



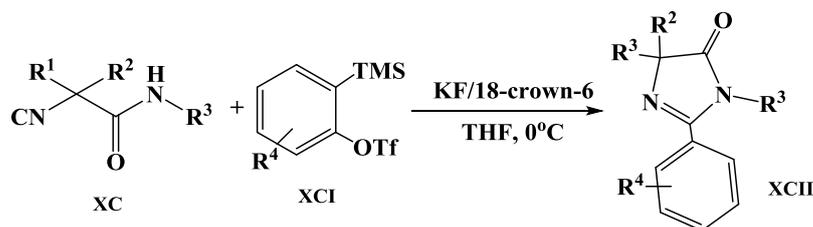
Согласно работе /99/ пептидилкетоальдегид **LXXXI** в смеси ДМФА/0,1% уксусная кислота при комнатной температуре медленно реагирует с амидами или гуанидинами с образованием 2-замещенных имидазол-5-онов **LXXXII** и **LXXXIII**. Большое число ненасыщенных 2-метилимидазол-5-онов **LXXXVI** были синтезированы /100-102/ реакцией 2+3 циклоприсоединения ароматических оснований Шиффа **LXXXIV** с амидом **LXXXV**.



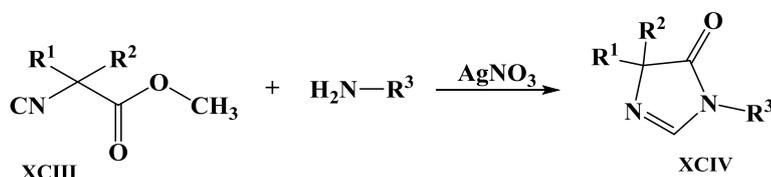
Циклоприсоединением карбодиимидов **LXXXVII** к эфирам аминокислот **LXXXVIII** в присутствии 5 моль% $Zn(OTf)_2$ в бензоле при 80 °С получены 2-аминоимидазол-5-оны **LXXXIX** /103,104/.



Недавно предложен метод синтеза ненасыщенных имидазол-5-онов с применением изонитрилов /105-108/. Согласно работе /105/ реакция α, α' -диметил- α -изоцианоацетамида (**XC** $R^1=R^2=Me$) с 2-(триметилсилил)фенилтрифлатом (**XCI**) в тетрагидрофуране в присутствии смеси KF/18-краун-6 приводит к образованию ненасыщенного 4,4'-диметил-2-фенилимидазол-5-она (**XCII**, $R^1=R^2=Me$). Установлено, что при применении CsF, TBAF в качестве генератора фтора реакция протекает с низкими выходами целевого продукта.

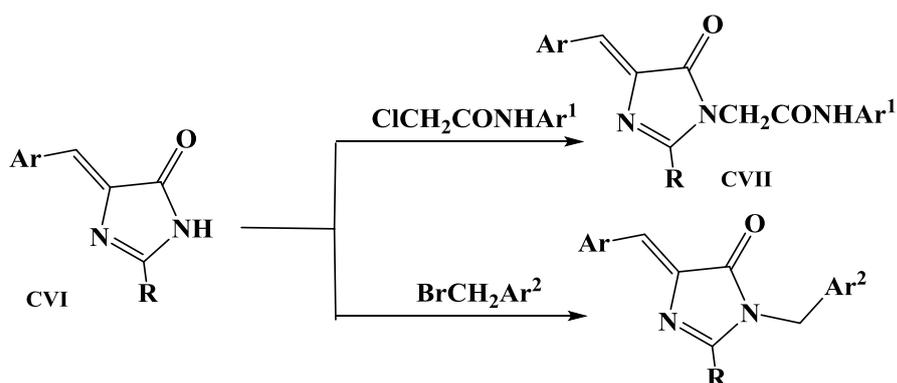


Описан синтез 3,4,4'-тризамещенных имидазол-5-онов **XCIV** реакцией первичных аминов с метиловым эфиром α -изоцианоуксусной кислоты (**XCIII**) катализируемый нитратом серебра /106/.



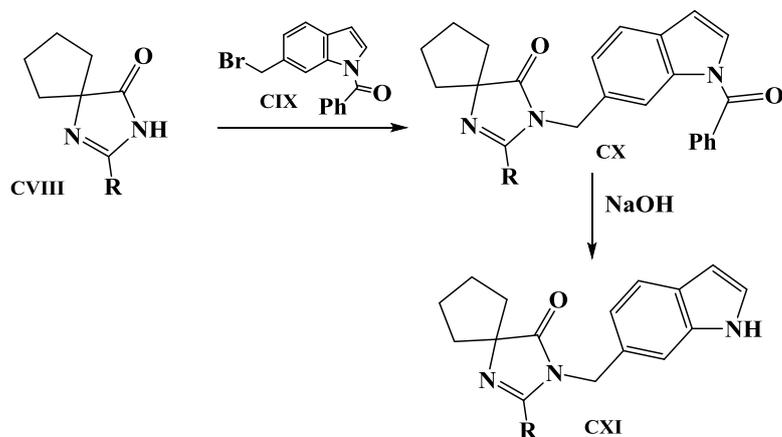
лические связи b, d или f (рис. 2, стр. 6).

Замещение атома водорода при N(3) цикла осуществлено взаимодействием 2-арил- или алкилзамещенных 4-арилиден-имидазол-5-онов **CVI** с амидами хлоруксусной кислоты /110/ или бензилбромидами /71/. При этом в качестве акцептора хлористого водорода был использован карбонат калия. Процесс проводят кипячением реакционной смеси в течение 6 часов в ацетонитриле, замена которого на ацетон или диметилформамид заметно уменьшает выход целевых 1,2,4-тризамещенных имидазол-5-онов **CVII**.



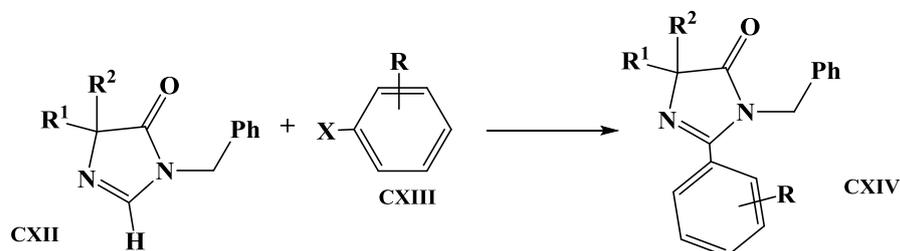
В работе /110/ отмечается, что в случае реакции имидазол-5-она **CVI** с амидами хлоруксусной кислоты при замене карбоната калия на карбонат лития в качестве основания реакция не протекает.

Функционализация 2-алкил-1,3-дiazаспиро[4,4]нон-1-ен-4-она (**CVIII**) бромидом **CIX** была осуществлена в присутствии NaNH в тетрагидрофуране при 50°C /91/. В последствии из индольного остатка бензоильную группу удаляли воздействием на имидазол-5-он **CX** водно-метанольным раствором NaOH . Таким образом, с хорошими выходами (76-77%) были получены 2-алкил- и 2-арилзамещенные имидазол-5-оны **CXI** ($\text{R}=\text{Alk}, \text{Ar}$).

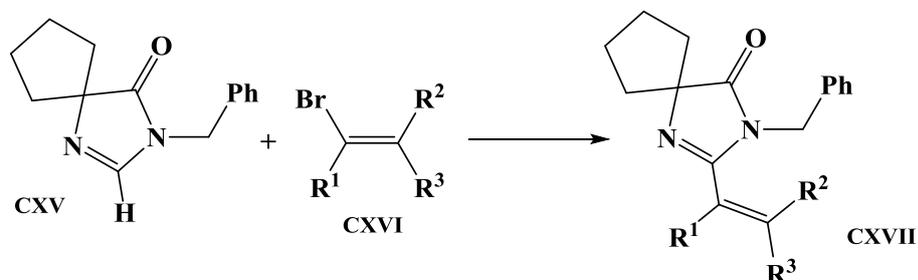


Реакция арилирования C(2) атома гетероцикла применялась авторами работ /111-113/. Изучение C(2)-H замещения 4,4'-циклобутилимидазол-5-она (**CXII**, R^1 и $\text{R}^2=\text{циклопропил}$) п-бромтолуолом (**CXIII**, $\text{X}=\text{Br}$, $\text{R}=\text{4-Me}$) в условиях реакции кросс-сочетания, катализи-

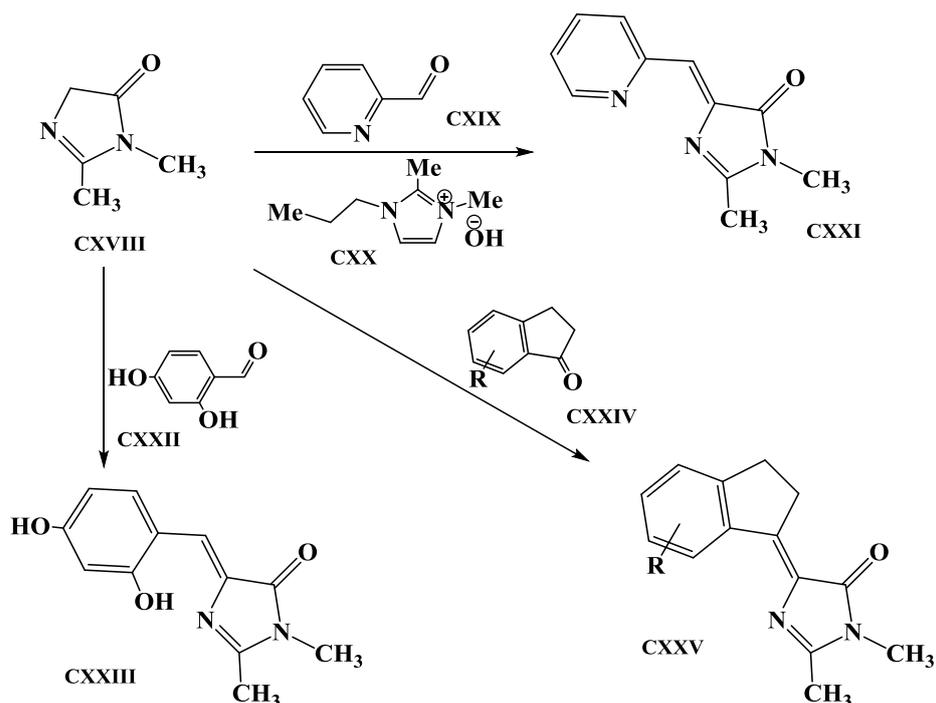
руемой бис-катализатором Pd⁰/Cu⁽¹⁾, показало, что процесс, протекающий в ДМФА в присутствии DBU и PPh₃ приводит к образованию 2-арилимидазол-5-она **CXIV** /111/. Выявлено влияние электронных эффектов заместителей в арилгалогениде (**CXIII**, R), а также природы галогена (**CXIII**, X) на процесс C(2)-арилирования имидазол-5-она **CXII**.



Разработанный вышеупомянутый метод применялся также для C(2)-алкилирования имидазол-5-она **CXV** алкенилгалогенидами **CXVI** /111,113/. В этом случае замена растворителя на толуол и при отсутствии PPh₃ реакция кросс-сочетания приводит к образованию 1-бензил-4,4'-циклопропилимидазол-5-онов **CXVII** с хорошими выходами.

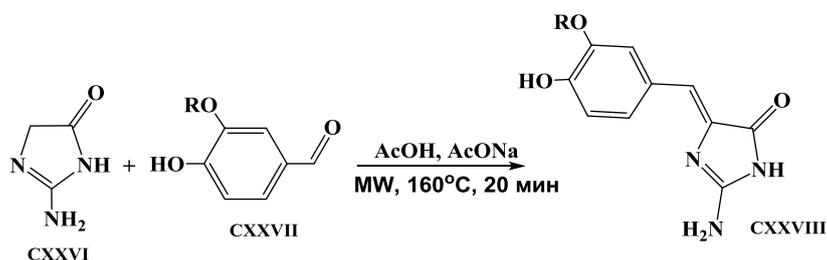


Успешная и быстрая функционализация за счет C(4)-атома 1,2-дизамещенного имидазол-5-она **CXVIII** осуществлена /114/ в условиях реакции конденсации Кневенагеля с альдегидом **CXIX** в бензоле.



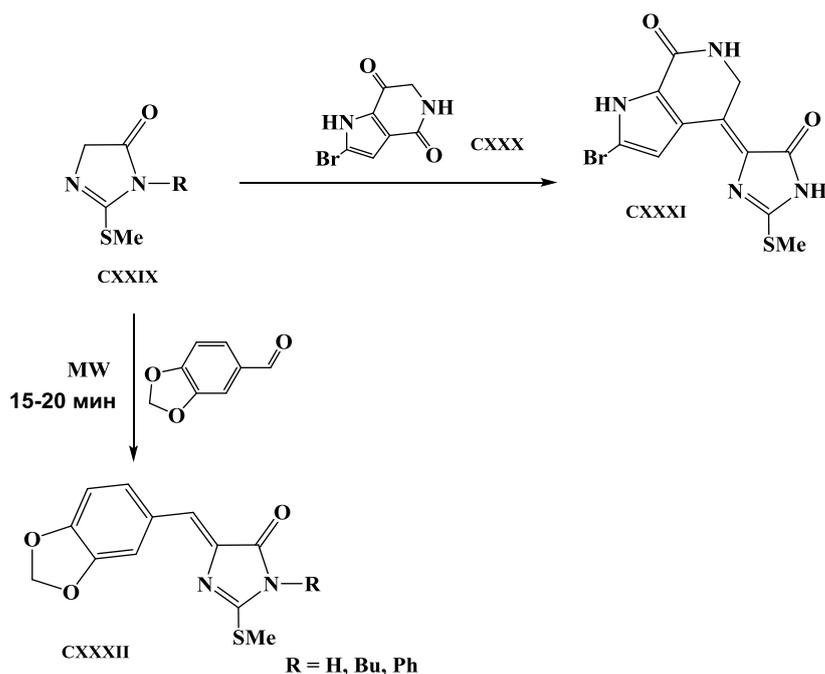
Процесс катализируется ионной жидкостью - 3-бутил-1,2-диметил-1H-имидазол-5-ил гидроксидом **CXX**. При этом выход имидазол-5-она **CXXI** составляет 76 %. В случае 2,4-дигидроксibenзальдегида (**CXXII**) и 7-гидрокси-1-инданона (**CXXIV**, R=7-OH) конденсация Кневенагеля протекает в толуоле или ацетонитриле в присутствии каталитических количеств пиперидина /115/, а реакция с участием 5-гидрокси-1-инданона (**CXXIV** R=5-OH) и его ацилированного аналога (**CXXIV**, R=5-AcO) с имидазол-5-оном **CXVIII** протекает в присутствии $TiCl_4$.

В работе /116/ описан метод функционализации 2-аминоимидазол-5-она **CXXVI** 4-гидрокси-3-метоксибензальдегидом (**CXXVII**, R=OMe) и 3,4-дигидроксибензальдегидом (**CXXVII**, R=H) в условиях микроволнового облучения.

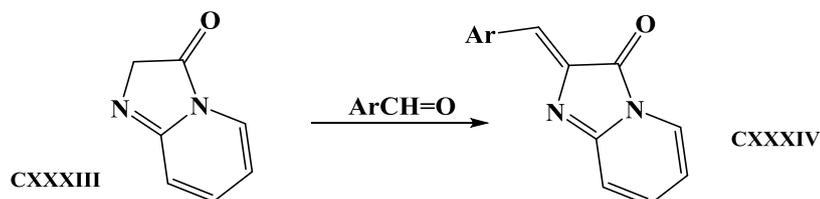


Реакция конденсации C(4)-атома 2-метилтиоимидазол-5-она (**CXXIX**, R=H) осуществлена /117/ с алдизином (**CXXX**) в присутствии $TiCl_4$ в смеси пиридин/тетрагидрофуран при низких температурах. В результате имидазол-5-он **CXXXI** получается с выходом 77%.

В случае 1-замещенных (**CXXIX**, R= Bu, Ph) 2-метилтиоимидазол-5-онов (**CXXIX**, R=H) функционализация C(4)-атома гетероцикла пипероналем осуществлена микроволновым облучением в присутствии пиперидина /118/.



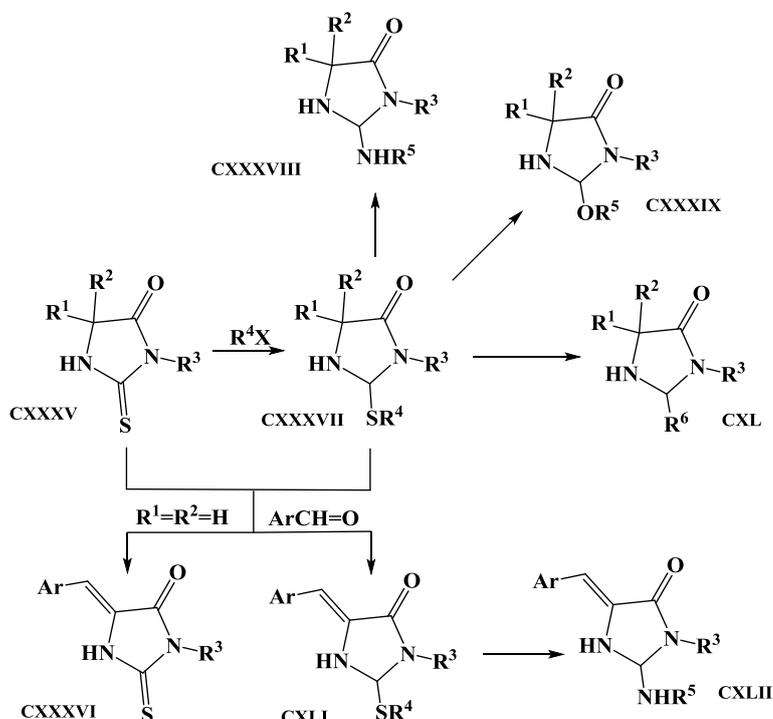
Функционализация конденсированного имидазол-5-она **CXXXIII** за счет C(4)-положения имидазолонового цикла описана в работе /119/. Конденсацию альдегида с соединением **CXXXIII** проводили нагреванием компонентов реакции в смеси пиридин/пиперидин.



1.1.4. Синтез на основе гидантоинов

Тиогидантоины **CXXXV** и **CXXXVI** являются ценными прекурсорами для синтеза имидазол-5-онов. При этом возникают новые экзоциклические 2-SR (**CXXXVII**), 2-NHR (**CXXXVIII**), 2-OR (**CXXXIX**) или 2-C (**CXL**) связи d гетероцикла (рис. 2, стр. 5). Метилирование тиогидантоина **CXXXV** йодистым метилом осуществляется в присутствии K_2CO_3 /118, 120/ или KOH /121/. В последнем случае реакцию проводят при комнатной температуре.

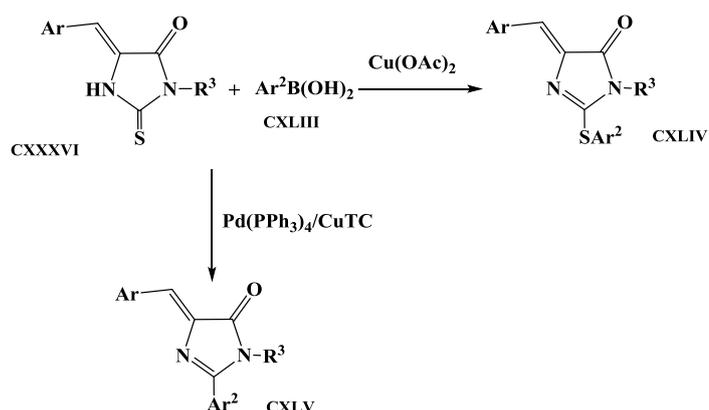
В случае арилиденовых производных тиогидантоинов **CXXXVI** метилирование атома серы осуществляется с применением различных основных агентов. Процесс, описанный в работах /122,123/, проводят в присутствии KOH в смеси этанол-вода. В качестве основания был применен этилат натрия в этаноле /124/. Надо отметить, что при этом метилирование протекает довольно быстро при комнатной температуре.



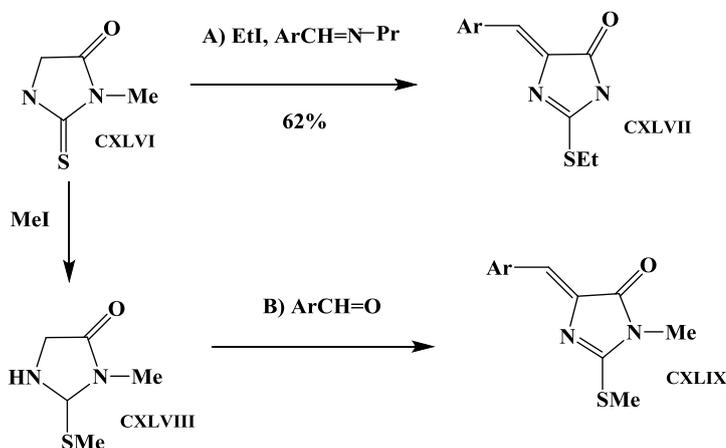
Гидроксид натрия в метаноле тоже был применен при метилировании /125,126/ и бензилировании /125/ тиокарбонильной группы гидантоина **CXXXVI**. Бензилирование

последнего было осуществлено также бензилбромидом в присутствии триэтиламина при комнатной температуре /127/. В этом случае процесс проводят в дихлорметане. По данным работы /128/ алкилирование тиокарбонильной группы соединения **CXXXVI** можно осуществить в ацетонитриле при 80°C в присутствии K₂CO₃. Однако, в этом случае, в зависимости от структуры алкилирующего агента и природы атома галогена (Cl, Br, I) в алкилгалогениде реакция протекает от 14 часов до 8 дней.

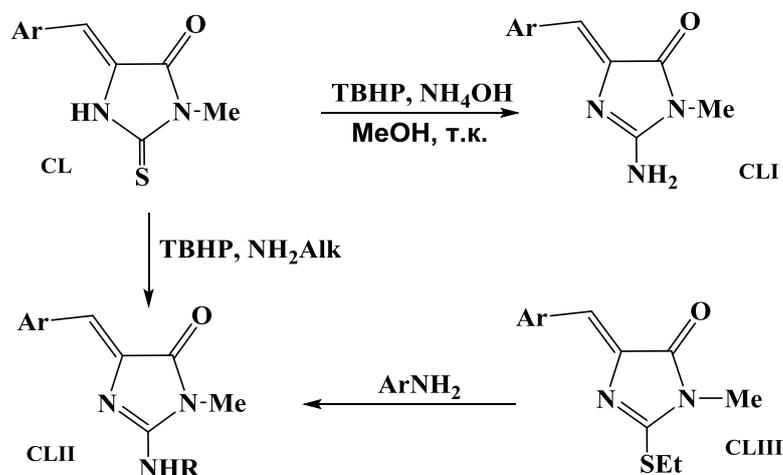
Другой подход для синтеза 2-тиозамещенных имидазол-5-онов описан в работе /128/. В этом случае арилирование тиокарбонильной группы гидантоинов **CXXXVI** осуществляется взаимодействием с арилборной кислотой **CXLIII**. Отмечается /128/, что удовлетворительные результаты синтеза соединений **CXLIV** получаются при проведении реакции в присутствии ацетата меди в органических растворителях при микроволновом облучении (300 ватт, 50-100 мин). Отметим, что проведение реакции соединения **CXXXVI** с борной кислотой **CXLIII** в присутствии Pd(PPh₃)₄ и тиофенкарбоксилата меди приводит к образованию 2-С производных имидазол-5-она **CXLV** /127,128/.



В работе /118/ синтез 2-S-алкилимидазол-5-онов **CXLVII** и **CXLIX** осуществлен двумя путями: А) одновременным S-алкилированием и функционализацией за счет С(4)-положения N-метилтиогидантоина **CXLVI** и В) реакцией Кневенагеля при отсутствии растворителя в условиях микроволнового облучения.

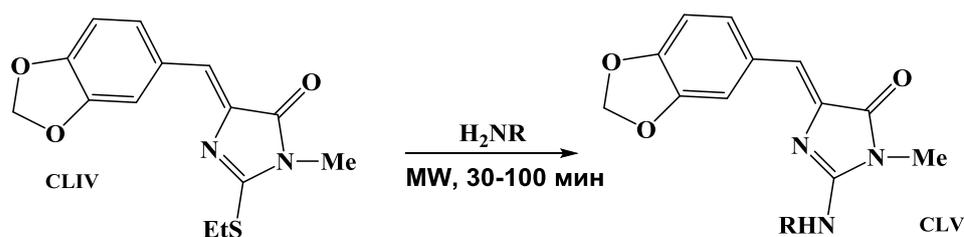


Синтез 1-метил-2-амино-4-арилденимидазол-5-онов **CLI** окислением тиогидантоинов **CL** описан в работах /116, 118/. В качестве окислителя используют трет-бутилгидропероксид (ТВНР).

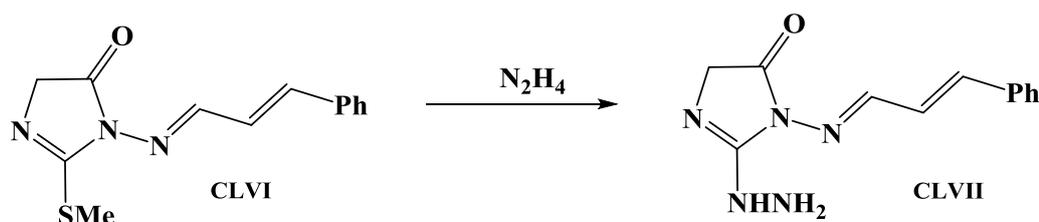


ТВНР был применен также для синтеза алкилзамещенных 2-амино-4-арилденимидазол-5-онов (**CLII**, R=Alk) /118/. Синтез арилзамещенных 2-аминоимидазол-5-онов **CLII** (R=Ar) осуществлен из 1-метил-2-этилтио-4-арилденимидазол-5-онов **CLIII**. При этом были использованы два метода синтеза: а) кипячение в течение 3-х дней соединения **CLIII** в большом избытке первичного амина (ArNH₂) и б) микроволновое облучение смеси 2-этилтиоимидазола **CLIII** и амина в соотношении 1:5 при 300 ватт в течение 20-100 мин /118/.

По данным /129/ замещенные 1-метил-2-аминоимидазол-5-оны (**CLV**) синтезированы взаимодействием 2-этилтиоимидазол-5-она **CLIV** с первичными аминами в условиях микроволнового облучения.

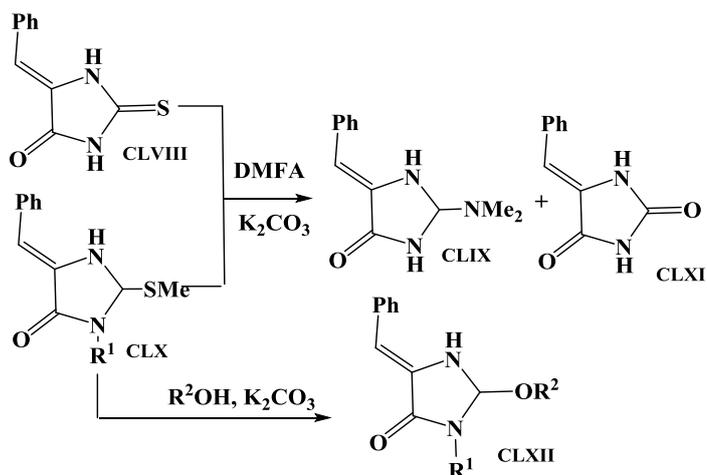


Реакция 2-S-метилимидазол-5-она **CLVI** с гидразином в метаноле приводит к замещению тиометильной группы с образованием имидазол-5-она **CLVII** /120/.



Реакция 4-бензилидентииогидантоина (**CLXVIII**) с диметилформамидом в качестве донора диметиламиногруппы в присутствии K₂CO₃ в условиях микроволнового облучения

приводит к десульфулированию-этерификации **CLVIII** с образованием 2-диметиламино-имидазол-5-она **CLIX** с низким (12%) выходом /130/.

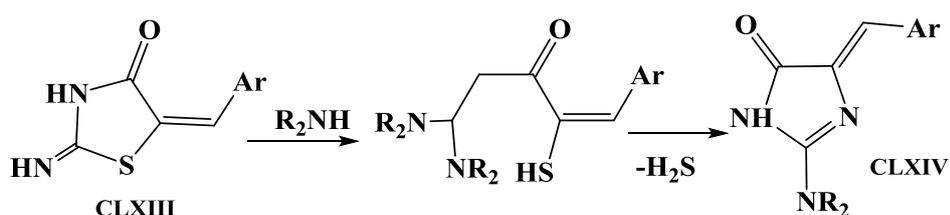


Аналогичная реакция с 2-тиометил-4-арилденимидазол-5-онами (**CLX**, $R^1=H$) протекает со сравнительно хорошими результатами образования соединений **CLIX** (59-81%), но иногда наблюдается образование побочного продукта **CLXI**. Однако, в случае 3-замещенных 2-тиометилгидантоинов **CLX** ($R^1=Akl, Ar$) соединения **CLIX** являются основным продуктом реакции.

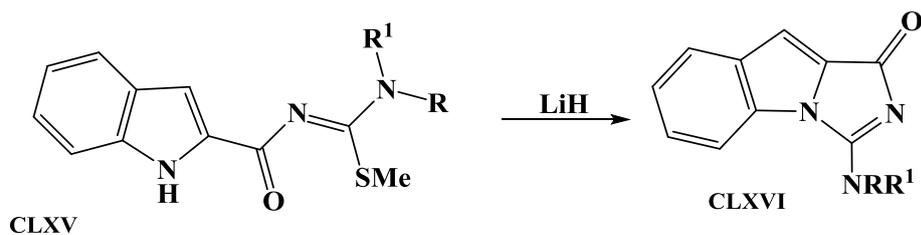
2-Тиометилпроизводные **CLX** под воздействием первичных спиртов в присутствии K_2CO_3 подвергаются десульфулированию-этерификации с образованием 2-алкоксиимидазол-5-онов **CLXII** /130/.

1.1.5. Другие способы синтеза

Под действием вторичных аминов 5-арилден-2-амино-1,3-тиазолидин-4-оны **CLXIII** подвергаются перециклизации с образованием 2-аминоимидазол-5-онов **CLXIV** /131/.

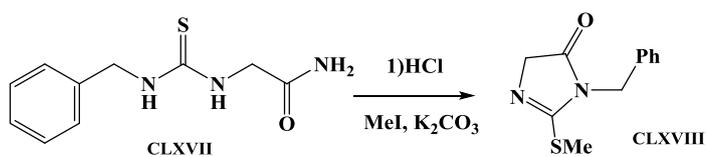


Конденсированные аналоги 2-фениламиноимидазол-5-она **CLXVI** получены внутримолекулярной циклизацией метилсульфонильных соединений **CLXV** в присутствии LiH /132/.

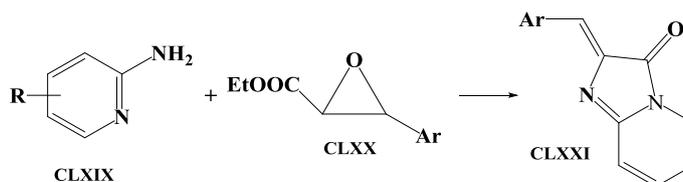


В работе /133/ синтез 1-бензил-2-метилтиоимидазол-5-она **CLVIII** осуществлен цикли-

зацией производного тиомочевины **CLXVII** в присутствии HCl и последующим взаимодействием с йодистым метилом в присутствии K₂CO₃.

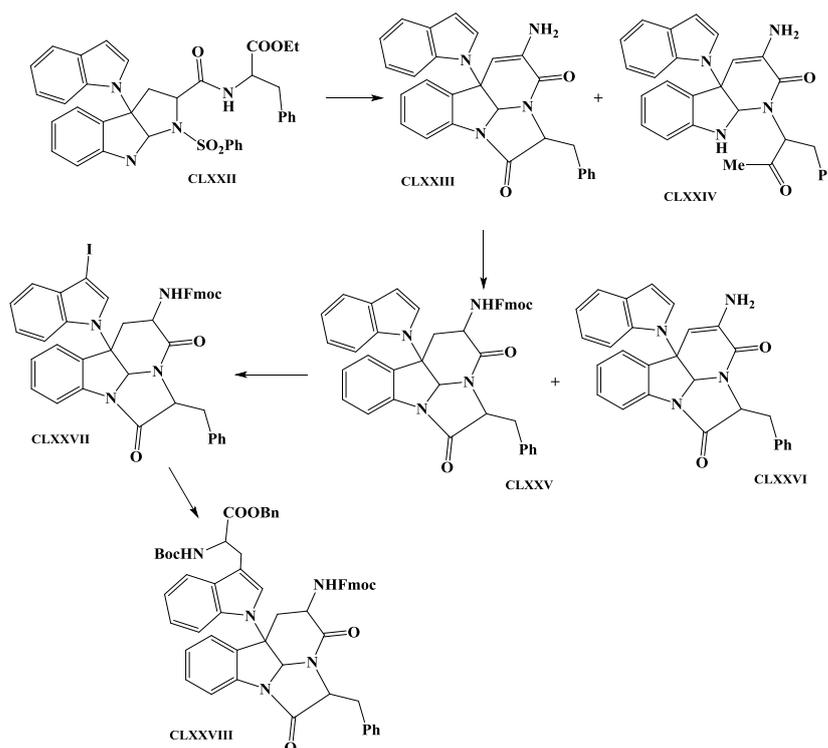


Конденсированные имидазо[1,2-а]пиридин-5-оны **CLXXI** синтезированы взаимодействием аминопиридина **CLXIX** с α,β -эпоксиэфирами **CLXX** в присутствии кислот Льюиса /134/.

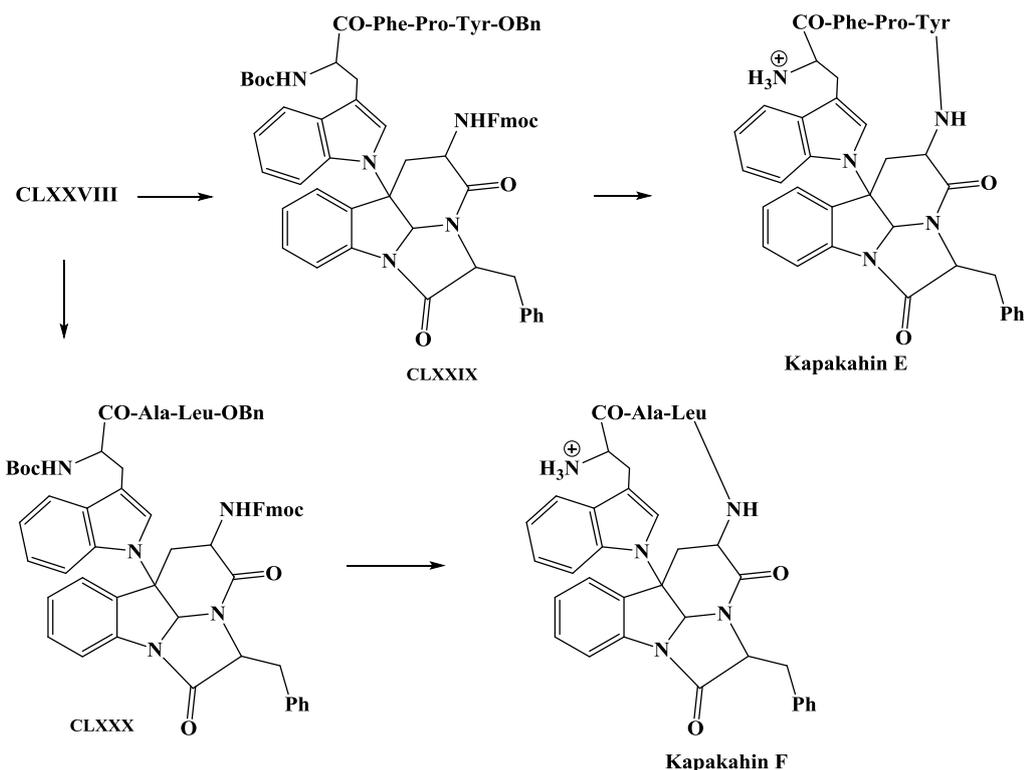


Осуществлен синтез натуральных полициклических соединений, содержащих остаток имидазол-5-она – капахаинов В /135,136/, Е /137/ и F /135-137/. Соединение **CLXXII** в условиях реакции Суназука и Омуре с AlMe₃ наряду с элиминированием бензилсульфогруппы претерпевает внутримолекулярную циклизацию с образованием имидазол-5-она **CLXXIII** /137/. Процесс протекает в условиях облучения ультразвуком. При этом наблюдается образование кетона **CLXXIV** в качестве побочного продукта.

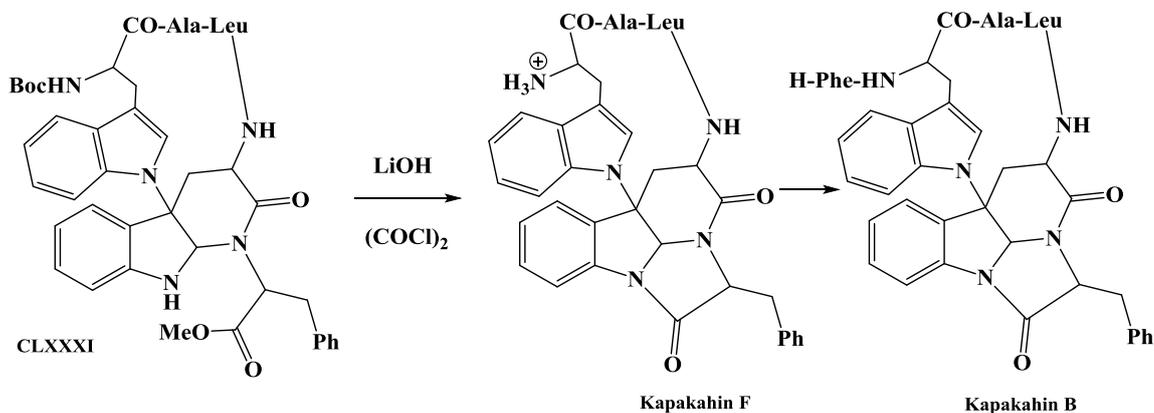
При восстановлении енамина **CLXXIII** NaCNBH₃ в уксусной кислоте и последующей защитой аминогруппы получен Fmoc защищенный имидазол-5-он **CLXXV**. Установлено, что при этом образуется также диастереоизомер **CLXXVI**.



Синтез триптофансодержащего аналога **CLXXVIII** был осуществлен йодированием **CLXXV** и последующим взаимодействием **CLXXVII** с $\text{BocNH-CH}(\text{CH}_2\text{ZnI})\text{COOBn}$ в условиях реакции Негиши. После удаления бензильной защитной группы из **CLXXVIII** осуществлена конденсация с тетрапептидом $\text{H-L-Phe-L-Pro-L-Tyr-L-Ala-OBn}$ и с дипептидом H-L-Ala-L-Leu-OBn . Полученные производные пептидов **CLXXIX** и **CLXXX** соответственно после удаления бензильной защитной группы подвергались циклизации. После удаления Fmoc-группы в присутствии диэтилизопропиламина были синтезированы капакахины E и F /137/.

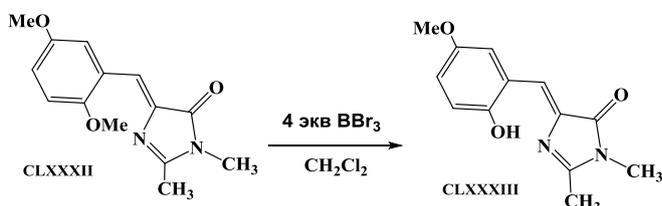


В работах /135,136/ применялся другой подход синтеза капакахина F. В качестве исходного соединения был применен макроцикл **CLXXXI**, который подвергался внутримолекулярной циклизации в присутствии LiOH . Образовавшийся продукт далее реакцией с Boc-Phe-OH и с последующим деблокированием Boc-защиты был превращен в капакахин B.



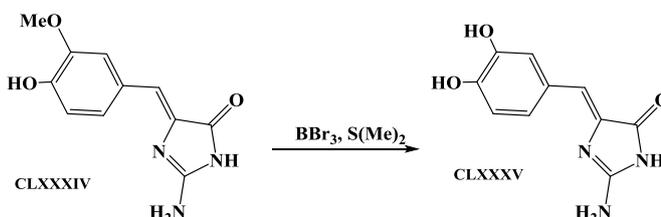
1.2. Химические свойства имидазол-5-онов

В работе /64/ отмечается, что реакция 4-(2,5-диметоксибензилиден)-1,2-диметилимидазол-5-она (CLXXXII) с избытком BBr_3 при 0°C в течение 4 часов приводит к расщеплению метокси группы только при C2-положении экзоциклического ароматического кольца с образованием имидазол-5-она CXXXIII.

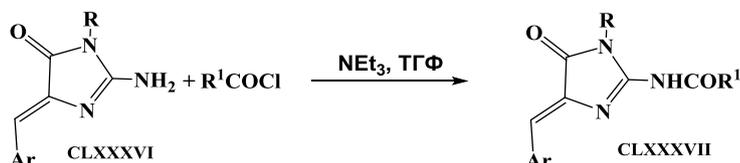


Аналогичный эффект наблюдается также в работе /70/.

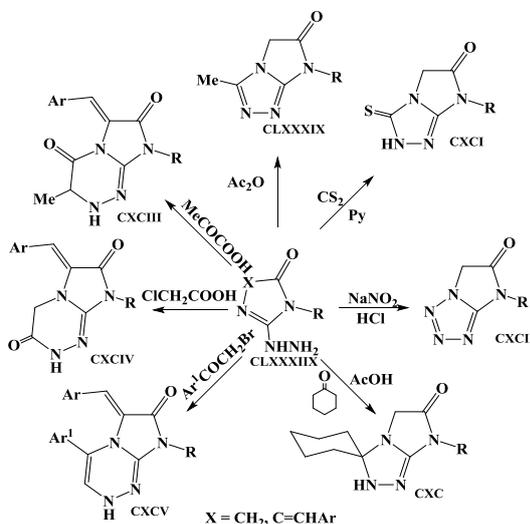
Этот метод удаления метильной группы из 2-амино-4-(4-гидрокси-5-метоксибензилиден)имидазол-5-она (CLXXXIV) был применен также в работе /116/. Реакцию проводили в присутствии диметилсульфида в дихлорэтано.



Ацилирование 2-амино-4-арилденимидазол-5-онов CLXXXVI осуществлено взаимодействием с хлорангидами карбоновых кислот в присутствии триэтиламина /118,128/.



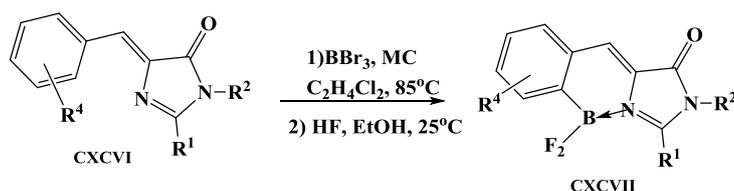
В работе /120/ исследованы некоторые превращения 2-гидразилимидазол-5-она CLXXXVIII.



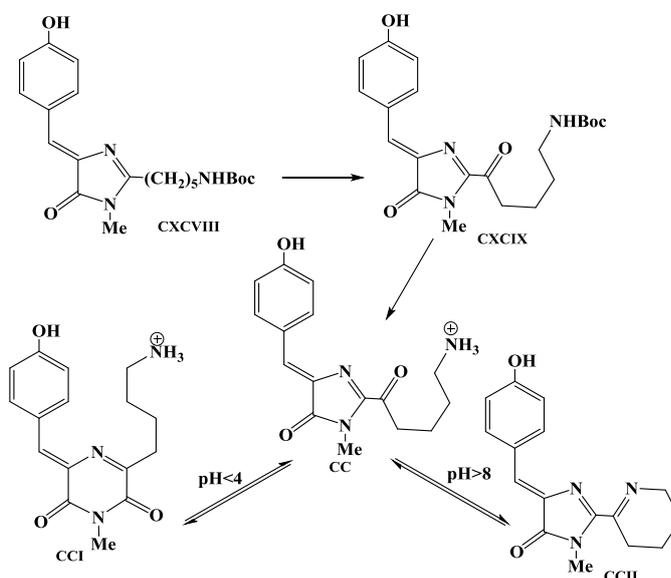
Отмечается, что взаимодействие **CLXXXVIII** с уксусным ангидридом приводит к образованию 7-(3-фенилаллилиденамино)-3-метил-5Н-имидазо[2,1-с][1,2,4]триазол-6-она (**CLXXXIX**), а с циклогексаноном в уксусной кислоте образуется производное имидазо[2,1-с]-1,2,4-триазол-6-она **CXC**.

В случае кипячения смеси имидазол-5-она **CLXXXVIII** и сероуглерода в пиридине выделен имидазо[2,1-с]-1,2,4триазол-6-он (**CXCI**). При нитрозировании соединения **CLXXXVIII** нитритом натрия в присутствии HCl при 50 °С получен имидазо[1,2-е]тетразол-5-он (**CXCII**). По данным /138/ взаимодействие 4-арилиденового аналога имидазол-5-она **CXXXVIII** (X=C=CHAr) с пировиноградной кислотой приводит к образованию имидазо[2,1-с][1,2,4]-триазин-4,7(6Н,8Н)-диона (**CXCIII**), с хлоруксусной кислотой в этаноле – имидазо[2,1-с][1,2,4]-триазин-3,7(2Н,4Н)-она (**CXCIV**), а в случае фенацилбромида в присутствии K₂CO₃ образуется имидазо[2,1-с][1,2,4]-триазин-7-(2Н)-он (**CXCV**).

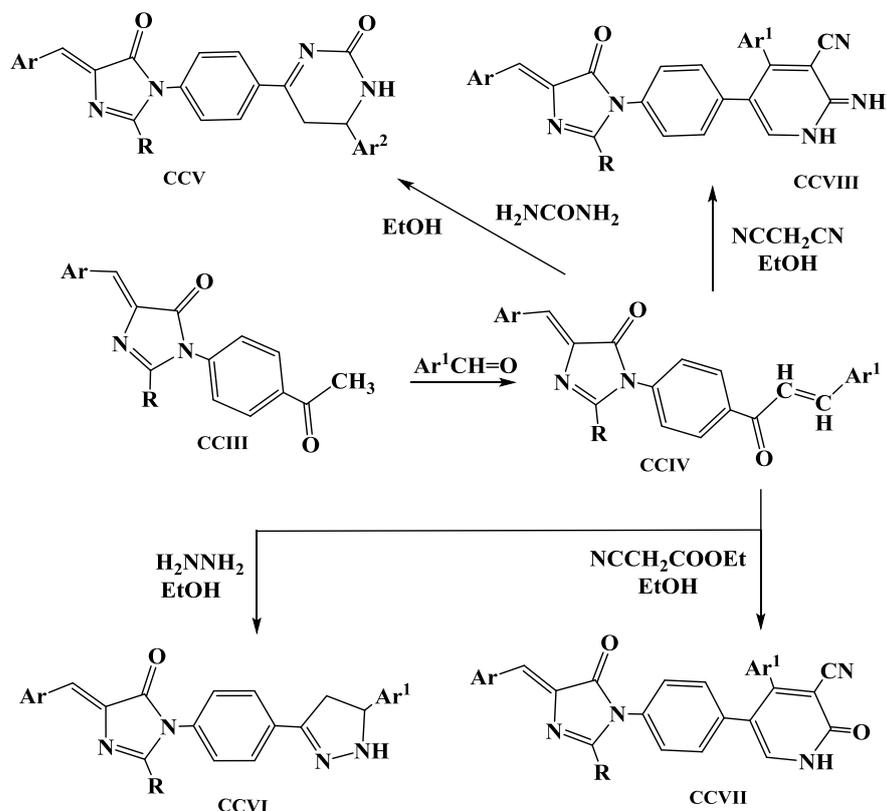
В работах /114,123/ осуществлен синтез комплексов различных металлов с имидазол-5-онами. Согласно /119,139-141/ взаимодействие имидазол-5-онов **CXCVI** с трибромидом бора в присутствии молекулярных сит 3А и 4А приводит к борированным аналогам имидазол-5-онов **CXCVII**.



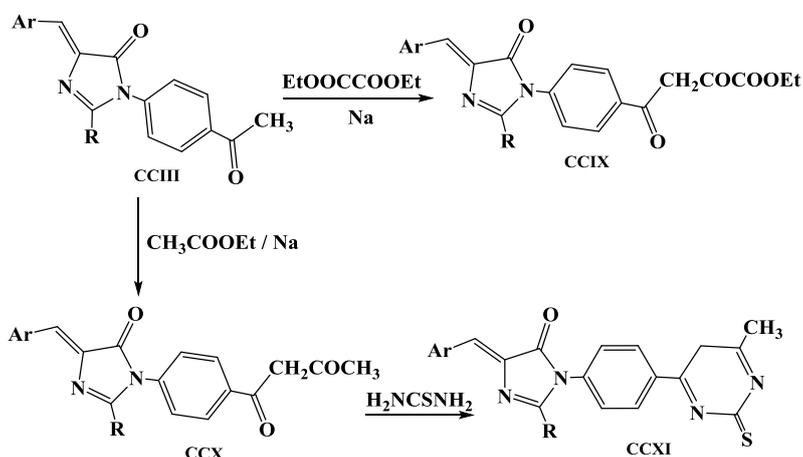
Окисление имидазол-5-она **CXCVIII** окисью селена в среде диоксана приводит к образованию **CXCIX** /86/. После удаления Вос-защитной группы образуется **CC**, который в зависимости от рН среды, либо медленно превращается в дикетопиперазин **CCI**, либо внутримолекулярно циклизуется в имин **CCII**.



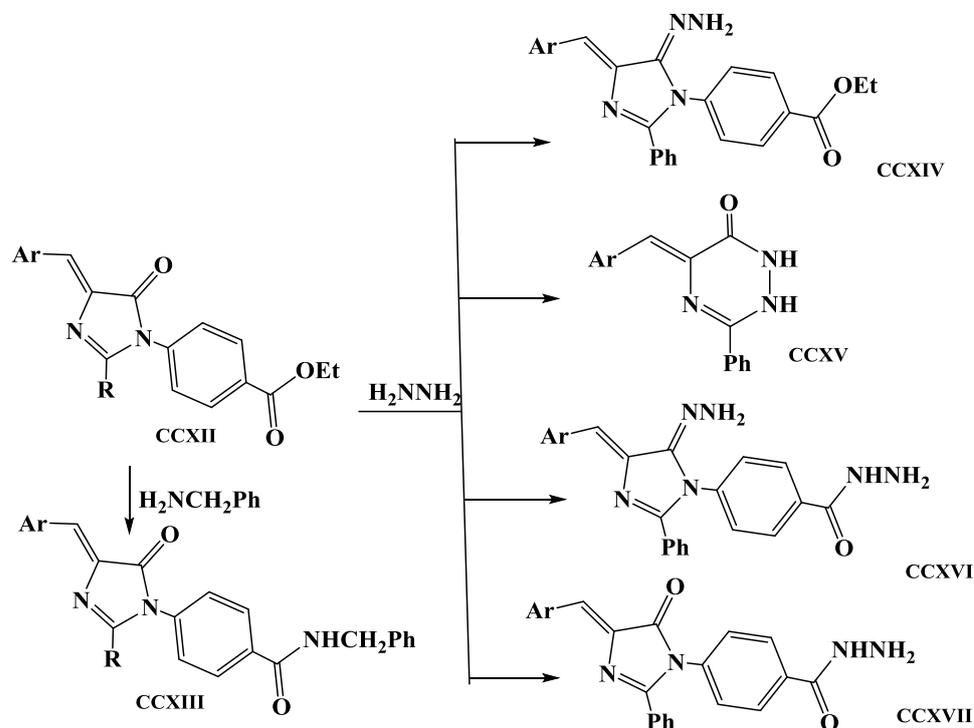
В работах /19,37,48-50,142/ отмечается, что 1-(4-ацетилфенил)-4-арилиденимидазол-5-оны (**ССIII**) подвергаются конденсации с различными ароматическими альдегидами с образованием 1-(4-(3-арилалкеноил)фенилимидазол-5-онов (**ССIV**).



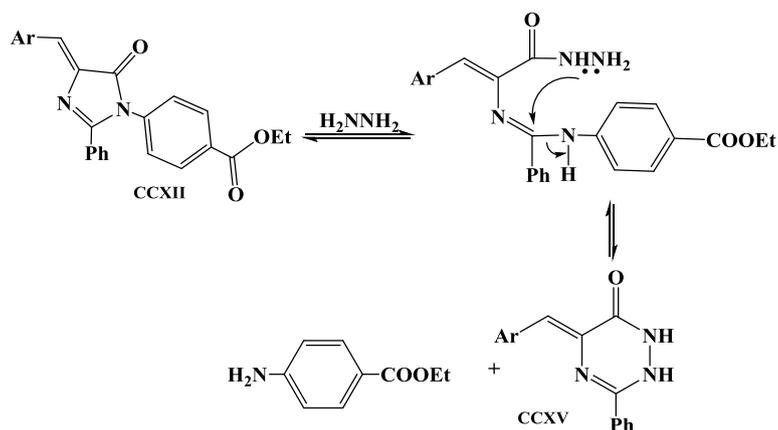
Процесс проводится в присутствии NaOH /37,48,50,53/ или KOH в этаноле /19,49,142/. Полученный имидазол-5-он **ССIV** является хорошим исходным соединением для синтеза дигидропиримидин-2-онов **ССV** /37/, пиазолов **ССVI** /19/, дигидропиридинов **ССVII** и **ССVIII** /19/. Реакция 1-(4-ацетилфенил)-4-арилиденимидазол-5-онов **ССIII** с диэтиловым эфиром оксалоовой кислоты приводит к образованию имидазол-5-онов **ССIX** /19/. Реакцией же с этилацетатом в присутствии металлического натрия имидазол-5-он **ССIII** образует дикетоны **ССX**, которые реакцией с тиомочевинной образуют 6-метил-2-тиоксо-2,5-дигидропиримидины **ССXI** /19/.



Интересным химическим превращениям подвергается имидазол-5-он **CCXII**. По данным /19/ его взаимодействие с бензиламином при 150°C приводит к образованию бензиламида **CCXIII**, тогда как реакция с гидразином (в соотношении 1:3) приводит к образованию смеси продуктов **CCXIV-VVXVII**.

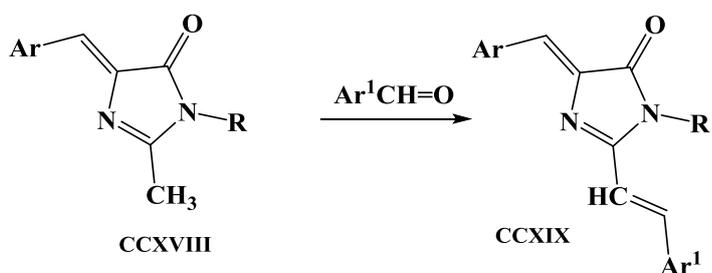


Предполагается /19/, что образование триазина **CCXV** протекает по механизму, включающему раскрытие имидазолонového кольца с последующим разрывом C-N связи и дальнейшей внутримолекулярной циклизацией.



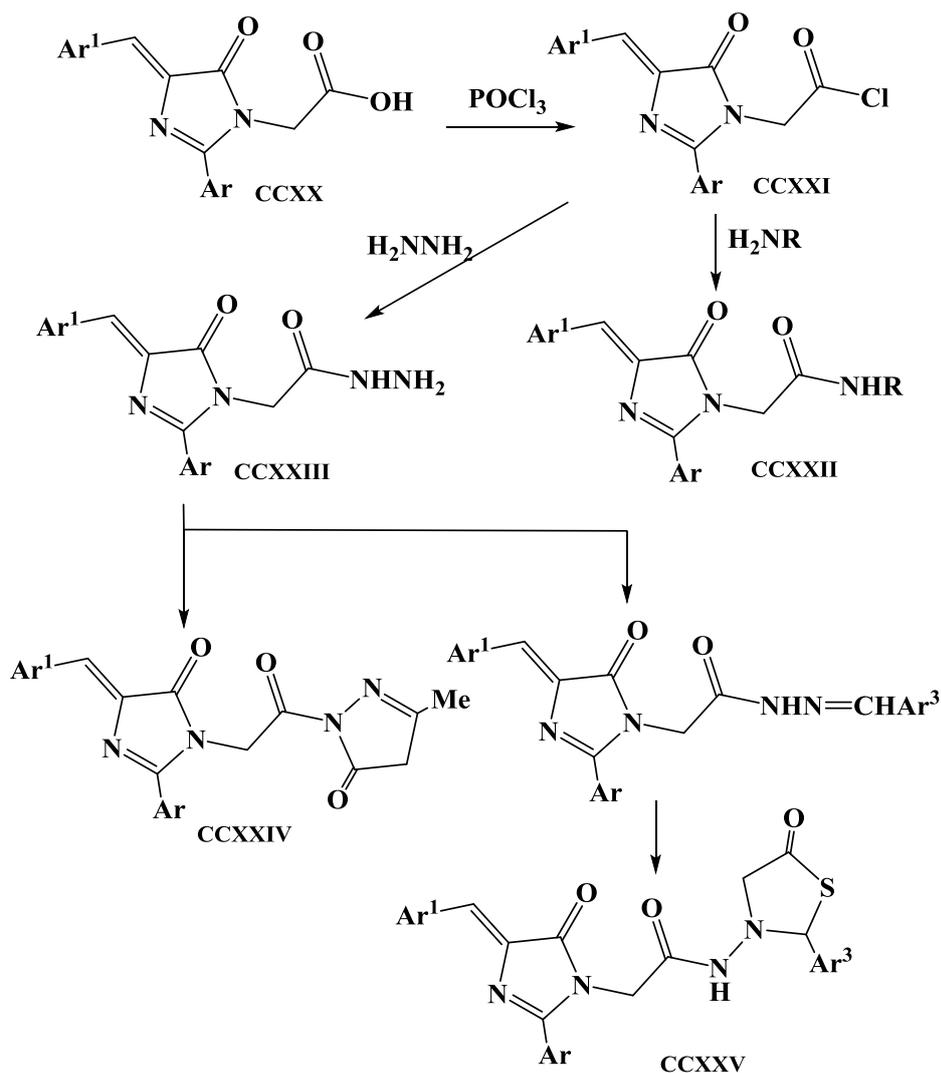
Однако по данным работы /26/ взаимодействие эфира **CCXII** с гидразин гидратом в соотношении 1:1,2 приводит к образованию гидразида **CCXVII**. Там же отмечается, что реакция гидразида **CCXVII** с ароматическими альдегидами в этаноле при кипячении приводит к образованию оснований Шиффа.

При конденсации альдегидов с 2-метилимидазол-5-оном **CCXVIII** происходит функционализация имидазол-5-она в положении 2 **CCXIX** /33,119,143/.

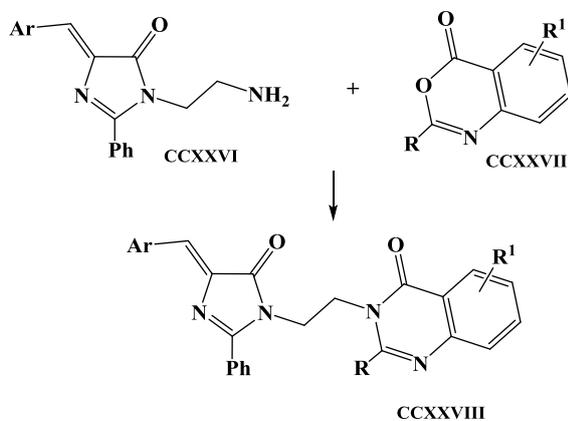


В работе /143/ взаимодействие 1,2-диметил-4-(4-гидроксибензилиден) имидазол-5-она (CCXVIII, R=Me, Ar=4-НОС₆H₄) с альдегидами осуществлено в присутствии различных кислот Льюиса. Отмечается, что наилучшие результаты получаются при применении в качестве катализатора ZnCl₂.

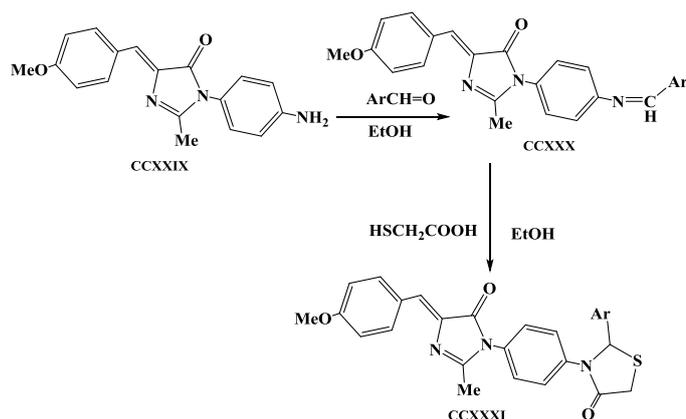
2-(4-Фторбензилиден)-2-(4-фторфенил)-5-оксоимидазо-1-уксусная кислота (CCXX) реакцией с POCl₃ образует соответствующий хлорангидрид CCXXI, реакция которого с различными первичными аминами приводит к образованию амидов CCXXII /29/. Реакцией хлорангидрида CCXXI с гидразином получен гидразид CCXXIII, который был превращен в гетероциклические системы CCXXIV и CCXXV.



(Z)-1-(2-Аминоэтил)-4-арилиден-2-фенилимидазол-5-оны **ССXXVI** за счет первичной аминогруппы в положении 3 гетероцикла в ледяной уксусной кислоте конденсируются с бензо-[d][1,3]оксазин-4-онами **ССXXVII** с образованием гибридных соединений **ССXXVIII** /123/.

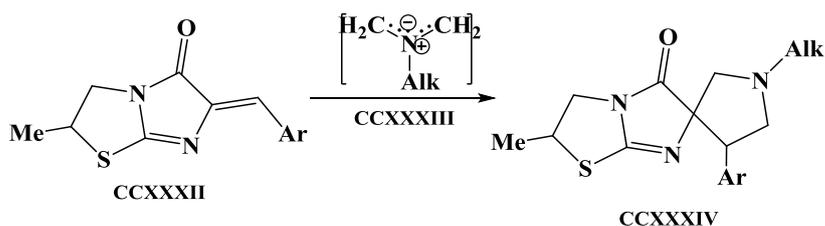


1-(4-Аминофенил)-4-(4-метоксибензилиден)-2-метилимидазол-5-он (**ССXXIX**) образует основания Шиффа **ССXXX** взаимодействием с ариальдегидами в этаноле в присутствии каталитических количеств HCl /38/.



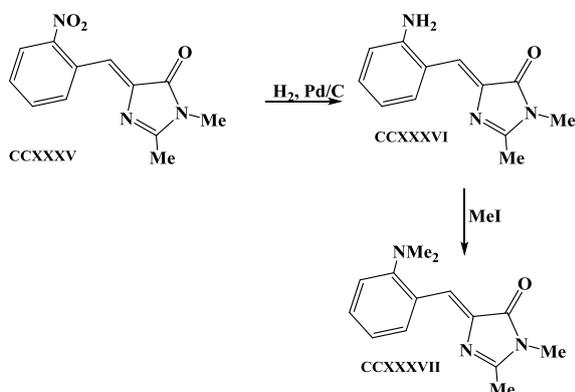
Последние реагируют с тиогликолевой кислотой в этаноле образуя тиазолидин **ССXXXI**.

6-Арилиден-2,3-дигидроимидазо[2,1-b][1,3]тиазол-5(6H)-оны **ССXXXII** реагируют с N-алкилазаметинилилидами **ССXXXIII** по механизму [2+3]-циклоприсоединения с образованием диастереомерных спиро[имидазо[2,1-b][1,3]тиазол-6,3'-пирролидин]-5(6H)-онов **ССXXXIV** /144/.

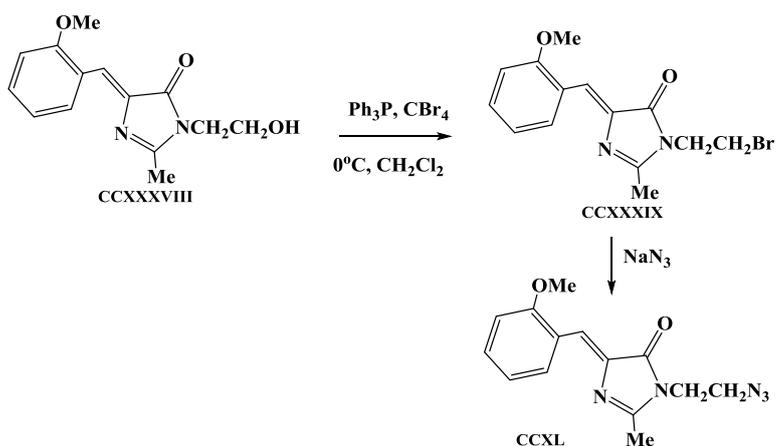


Последние разделяются методом колоночной хроматографии.

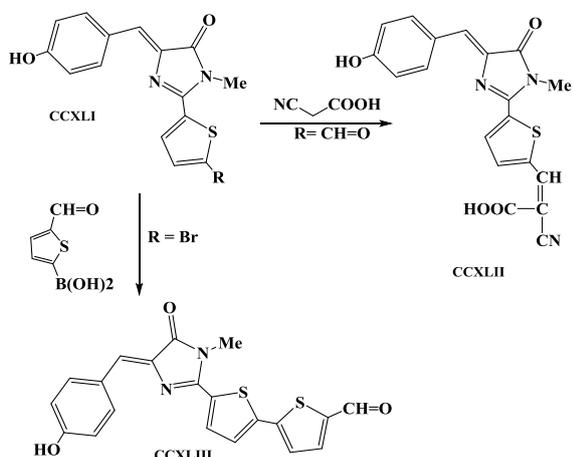
Восстановление 1,2-диметил-4-(*o*-нитробензилиден)имидазол-5-она (**CCXXXV**) проведено в присутствии 5% Pd/C в метаноле /41/. Отмечается, что применение SnCl₂ или Fe приводит к сложным смесям. Полученный аминоимидазол-5-он **CCXXXVI** взаимодействием с 2.2 эквивалентами йодистого метила превращен в 1,2-диметил-4-(*o*-диметиламинобензилиден)имидазол-5-он (**CCXXXVII**).



Гидроксильная группа имидазол-5-она **CCXXXVIII** была замещена на атом брома в условиях реакции Аппеля /70/. Полученный при этом бромид **CCXXXIX** легко превращен в азид **CCXL**.



Альдегид **CCXLI** (R=CH=O) реакцией с 2-цианоксусной кислотой в присутствии пиперидина образует соединение **CCXLII** /143/.



В случае же бромида (CCXLI, R=Br) в условиях реакции Соногарширы получен альдегид CCXLIII /143/.

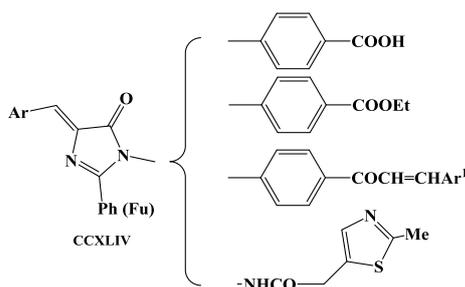
1.3. Биологические свойства имидазол-5-онов

В последние 10 лет активно изучался большой спектр биологических свойств имидазол-5-онов. Многие авторы помимо изучения методов синтеза этих соединений исследовали также их антибактериальную активность. Начиная с 2008 года было изучено воздействие имидазол-5-онов на такие патогенные микроорганизмы как *Escherichia Coli* /12,37,39,40,42,43,45,48,51,53,69,73,79,88,120,142/, *Salmonella typhi* /48,73,120/, *Staphylococcus aureus* /12, 37,39,42, 43,45,48,49,53, 88,73,120,142/, *Streptococcus pneumonia* /73/, *Streptococcus pyogenus* /12,42/, *Proteus vulgaris* /49,73/, *Bacillus subtilis* /40,45,48,49,53,69,73,142/ *Pseudomonas aeruginosa* /12,42,48,69,79/, *Shigella flexnari* /48/ *Klebseilla pneumonia* /45/ и *Citrobacter freundii* /79/.

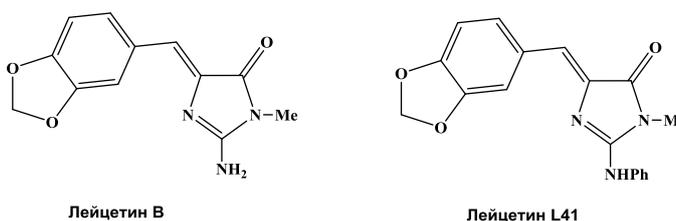
Интенсивно велась также работа по изучению противогрибковых свойств имидазол-5-онов. При этом исследовались грибки как *Candida albicans* /12,37,39,42,43,79,88/, *Aspergillus niger* /12,42,69,79/, *Aspergillus clavatus* /12,42/, *Penicillium expansum* /69,79/, *Trichoderma nigrorum* /69/, *Fusarium oxysporum* /40,52/, *Rhizoctonia solani* /40,52/, *Cuvularia lunata* /40,52/ и *Aspergillus flavus* /39,79,88/.

Проведены *in vitro* противоопухолевые исследования по отношению раковых клеток человека линии MCF-7 /13,22,68,124,145/, PC-3 /145/, HeLa /13,145/, HepG₂ /13,145/ и CNS /13/.

Исследованы также антирадикальные свойства 2-фенил- или 2-фурил-4-бензилиден-имидазол-5-онов, содержащих в положении 1 различные заместители CCXLIV /20,45,49-51,53, 142/.

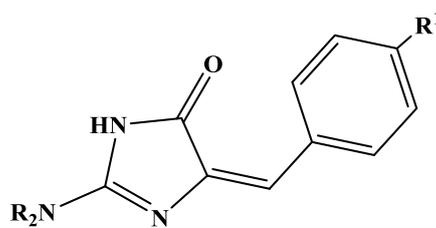


Установлено, что выделенные из морской губки алкалоиды Лейцетин В и L41 проявляют нейрозащитные свойства /145/.



В работе /131/ изучен ингибирующий эффект 2-аминоимидазол-5-онов **CCXLVa-e** и **CCXLVIa** по отношению к моноаминоксидазе (MAO). Установлено, что эти соединения могут селективно ингибировать MAO-A. Соединение **CCXLVa**, помимо высокого индекса селективности, показало ингибирующий эффект в наномолярных концентрациях ($IC_{50}=1,74$ nM).

Имидазол-5-оны **CCXLVa-e** и **CCXLVIa** проявляют смешанный или конкурентный тип ингибирования.



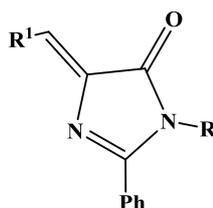
CCXLV a-e, CCXLVI a

NR_2 $(CH_2)_2O(CH_2)_2$ (2); $(CH_2)_5$ (3)

a) $R^1=H$; b) $R^1=Br$; c) $R^1=F$; d) $R^1=NO_2$; e) $R^1=NEt_2$

1,2,4-Тризамещенные имидазол-5-оны проявляют противосудорожную /18,31,34/, противовоспалительную активности /14,21,29,44/, а также высокую ингибирующую способность по отношению к COX-1 и COX-2 ферментам /15,24-26/.

1-Арилзамещенные ненасыщенные имидазол-5-оны **CCXLVII** проявляют ингибирующие свойства в отношении ксантин оксидазы. Из них 1-(3-хлор-4-фторфенил)-2-фенил-4-(2-хлорбензилиден)имидазол-5-он (**CCXLVII**, $R=3-Cl-4-FC_6H_3$, $R^1=2-ClC_6H_4$) по своему значению ($IC_{50\%}$ 6 μ M) превосходит стандартный препарат аллопуринол ($IC_{50\%}$ 11.1 μ M) /46/.



CCXLVII

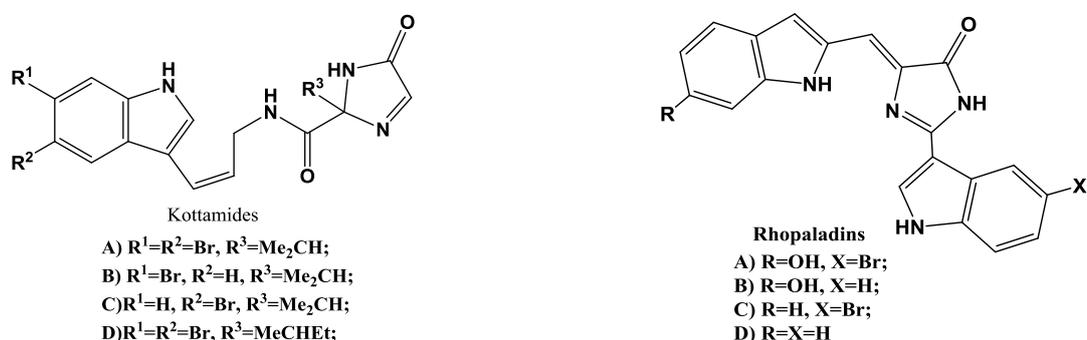
Исследованы иммуномодуляторные свойства 1-арил-2-фенил-4-бензилиденимидазол-5-онов /77/, а также их действие на каталитическую активность некоторых белковых киназ /66,91,128,132,147/ и способность связывания с AT1 рецептором /71/.

Таким образом, в последней декаде имидазол-5-оновые гетероциклические соединения привлекли внимание большого числа исследователей. В результате созданы новые эффективные методы синтеза, а также обнаружены различные биологические свойства этих соединений.

ГЛАВА 2
СИНТЕЗ И АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНАЯ АКТИВНОСТЬ
ФУНКЦИОНАЛЬНОЗАМЕЩЕННЫХ ИМИДАЗОЛ-5-ОНОВ
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

2.1. 2,4-Дизамещенные имидазол-5-оны, новый класс ингибиторов холинэстераз

Замещенные имидазол-5-оны привлекли к себе особое внимание после открытия природных аналогов этих гетероциклических систем. Известно, что имидазолоновое кольцо входит в состав различных природных веществ, таких как алкалоиды, котамиды А-Д (Kottamides A-D) /148/ или ропаладины А-Д (Rhopaladins A-D) /149/.



Хромофор семейства флуоресцентных белков также имеет аналогичное с имидазол-5-оном строение. В частности, данный фрагмент образуется за счет циклизации, дегидратации и окисления трех соседних аминокислотных остатков в положениях 65-67 зеленого флуоресцентного белка (Green Fluorescent Protein) (рис.1) /150/.

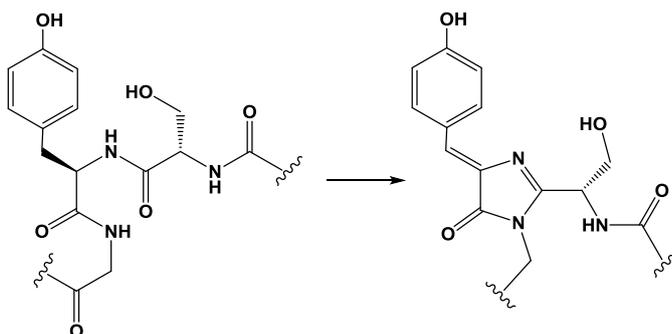
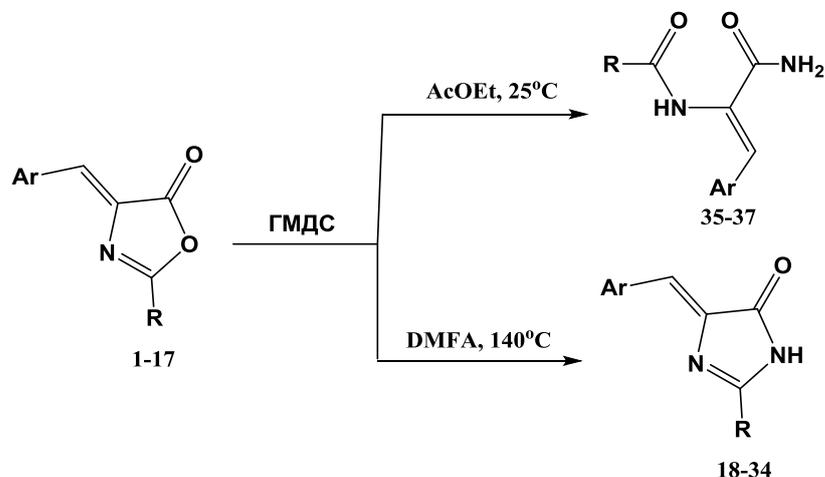


Рис. 3 Хромофор зеленого флуоресцентного белка и его образование

В литературном обзоре настоящей диссертационной работы показано, что как природные, так и синтетические производные имидазол-5-она проявляют различные биологические свойства. Однако, в научной литературе отсутствуют данные по антихолинэстеразным свойствам этого класса соединений.

В связи с этим нами осуществлен синтез и исследованы антихолинэстеразные свойства

2,4-дизамещенных имидазол-5-онов (**18-34**) /151/. Синтез соединений **18-34** осуществляли по ранее разработанному в лаб. №4 ИТОХ методу /152/ – взаимодействием 2-арил-4-арилиден-5(4Н)-оксазолонов (**1-17**) с 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазаном (ГМДС) в диметилформамиде в условиях кипячения реакционной смеси от 20 до 60 мин.



1,18,35 R = Ar = C₆H₅; **2,19** R = C₆H₅, Ar = C₆H₅CH=CH; **3,20** R = C₆H₅, Ar = C₆H₄OMe-4; **4,21** R = C₆H₅, Ar = 3,4-CH₂O₂C₆H₃; **5,22** R = C₆H₅, Ar = C₆H₄F-4; **6,23** R = C₆H₅, Ar = C₆H₄Br-4; **7,24** R = C₆H₅, Ar = C₆H₄Cl-4; **8,25** R = C₆H₅, Ar = C₆H₄NO₂-3; **9,26** R = C₆H₅, Ar = C₆H₄(OSO₂C₆H₄CH₃-4)-4; **10,27** R = 2-CH₃C₆H₄, Ar = C₆H₄Cl-4; **11,28** R = 4-CH₃C₆H₄, Ar = C₆H₄OCH₃-4; **12,29** R = 4-BrC₆H₄, Ar = C₆H₅; **13,30** R = 4-BrC₆H₄, Ar = C₆H₄(OSO₂C₆H₄CH₃-4)-4; **14,31** R = 2-ClC₆H₄, Ar = C₆H₄Cl-4; **15,32** R = 3-O₂NC₆H₄, Ar = C₆H₅; **16,33,36** R = 2,4-Cl₂C₆H₃, R = C₆H₄OCH₃-4; **17,34,37** R = 2,4-Cl₂C₆H₃, Ar = C₆H₄Br-4;

Выходы синтезированных 2-арил-4-арилиденимидазол-5-онов (**18-34**) составляют 69-92% (табл.2). В ¹H ЯМР спектрах соединений **18-34** (см. экспериментальную часть) синглетный сигнал экзоциклического винильного протона проявляется при 6.87-7.04 м.д., что свидетельствует о Z-конфигурации этих соединений. В ИК спектрах наблюдается поглощение в области 1698-1715 см⁻¹ соответствующее СО-группе имидазолонового кольца.

При проведении взаимодействия ненасыщенных 5(4Н)-оксазолонов **1,16,17** с ГМДС в этилацетате при температуре 25°C с хорошими выходами (70-80%) получены первичные амиды N-замещенных α,β-дегидроаминокислот **35-37**. Последние также имеют Z-конфигурацию. В ¹H ЯМР спектрах синглетный сигнал винильного атома водорода α,β-дегидро-аминокислотного остатка соединений **35-37** проявляется при 7.17-7.23 м.д. В ИК спектрах амидов **35-37** наблюдается поглощение в области 1635-1647 см⁻¹ соответствующее СО-группе амидного остатка и 3242-3490 см⁻¹ - NH-группе.

Исследованы антихолинэстеразные свойства полученных имидазол-5-онов **18-34** и первичных амидов **35-37** по отношению к ацетилхолинэстеразе (АХЭ КФ 3.1.1.7) и бутирилхолинэстеразе (БуХЭ 3.1.1.8). Полученные данные приведены в табл. 3.

Данные продолжительности реакции, выходы и физико-химические константы
2-арил-4-арилденимидазол-5-онов **18-34**

№	Продолжительность реакции, мин	Выход, %	Т.пл., °С	R _f (А)	Найдено, N, %	Брутто-формула	Вычислено, N, %
18	30	91	298-301	0.65	10.93	C ₁₆ H ₁₂ N ₂ O	11,28
29	60	82	268-271	0.74	10.39	C ₁₈ H ₁₃ N ₂ O	10.25
20	60	72	335-337	0.49	10.41	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₂	10.06
21	25	92	318-320	0.54	9.24	C ₁₇ H ₁₂ N ₂ O ₃	9.58
22	40	76	326-328	0.64	10.12	C ₁₆ H ₁₁ N ₂ FO	10.52
23	60	78	332-334	0.53	8.73	C ₁₆ H ₁₁ NBrO	8.56
24	35	80	285-288	0.60	10,24	C ₁₆ H ₁₁ N ₂ ClO	9.91
25	60	69	251-254	0.75	14.56	C ₁₆ H ₁₁ N ₃ O ₃	14.33
26	60	71	279-281	0.65	6.43	C ₂₃ H ₁₈ N ₂ O ₄ S	6.69
27	45	74	290-293	0.70	9.70	C ₁₇ H ₁₃ N ₂ ClO	9.44
28	60	87	278-281	0.65	9.41	C ₁₈ H ₁₆ N ₂ O ₂	9.58
29	60	66	331-333	0.55	8.67	C ₁₆ H ₁₁ N ₂ BrO	8.56
30	60	92	265-268	0.80	5.74	C ₂₃ H ₁₇ N ₂ BrO ₄ S	5.63
31	35	86	252-255	0.83	8.61	C ₁₆ H ₁₀ N ₂ ClO	8.83
32	20	85	255-258	0.47	14.50	C ₁₆ H ₁₁ N ₃ O ₃	14.33
33	60	84	220-223	0.74	8.27	C ₁₇ H ₁₂ N ₂ Cl ₂ O	8.07
34	60	87	230-233	0.73	6.90	C ₁₆ H ₉ N ₂ BrCl ₂ O	7.07

Согласно этим данным 2-арил-4-арилденимидазол-5-оны **18-34**, в основном, являются слабыми ингибиторами ацетилхолинэстеразы (0-41%), однако по отношению к БУХЭ проявляют сравнительно высокие ингибирующие свойства (2-87%). (табл. 3). Сравнительно высоким антибутирилхолинэстеразным свойством (87%) обладает 2-фенил-4-(4-толуолсульфонилоксибензилиден)имидазол-5-он (**26**). Нами определены значения концентраций соединения **26**, ингибирующие холинэстеразы на 50% (IC_{50%}). Полученные данные свидетельствуют о том, что соединение **26** по данным IC_{50%} уступает всем приведенным в табл. 4 известным антиацетилхолинэстеразным средствам, а по отношению к БУХЭ уступает только гептастигмину. Одновременно соединение **26** по селективности к БУХЭ превосходит все приведенные в табл. 4 антихолинэстеразные препараты.

При сравнении антихолинэстеразных свойств имидазол-5-онов **18,33,34** с первичными амидами **35-37** можно заключить, что циклизация амидов приводит к усилению ингибиторных свойств по отношению к обоим ферментам.

Таким образом, найден новый класс соединений – 2,4-дизамещенные имидазол-5-оны, проявляющие антихолинэстеразные свойства, и как ингибиторы, в основном, специфичные по отношению к БУХЭ.

Таблица 3

Данные ингибирования ацетилхолинэстеразы (АХЭ) и бутирилхолинэстеразы (БуХЭ) 80 μ M 2,4-дизамещенными имидазол-5-онами (**18-34**) и первичными амидами N-замещенных α,β -дегидроаминокислот (**35-37**)

№	% ингибирования АChE	% ингибирования BuChE
18	0	62
19	39	79
20	6	11
21	6	8
22	13	20
23	9	10
24	19	2
25	5	16
26	29	87
27	12	11
28	19	28
29	5	3
30	7	27
31	14	5
32	32	44
33	41	51
34	26	61
35	0	8
36	2	5
37	6	8

Таблица 4

Значения $IC_{50\%}$ и селективности 2-фенил-4-(4-толуолсульфонилокси-бензилиден)имидазол-5-она (**26**) и некоторых известных антихолинэстеразных препаратов

Соединение	$IC_{50\%}$, нМ, АChE (А)	$IC_{50\%}$, нМ, BuChE (Б)	Селективность А/Б или Б/А
26	4201 \pm 49	6 \pm 0.3	700-БуХЭ
Такрин (Cognex)*	190 \pm 40	47 \pm 1.0	4-БуХЭ
Донепезил (Aricept)*	22 \pm 8	4150 \pm 1700	188-БуХЭ
Ривастигмин (Exelon)*	4150 \pm 160	37 \pm 5	122-БуХЭ
Галантамин (Reminyl)*	800 \pm 60	7300 \pm 830	9-АХЭ
Фенсерин*	22 \pm 1.4	1560 \pm 45	70-АХЭ
Гептастигмин (Heptastigmine)*	22 \pm 2	5 \pm 0.1	4-БуХЭ

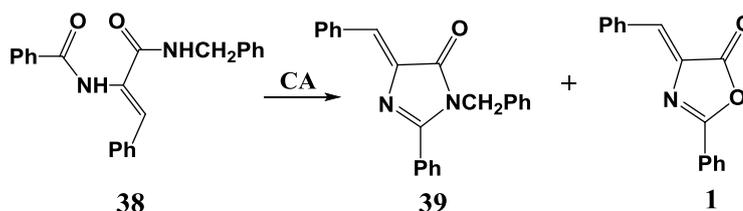
*Данные взяты из /153/

2.2. Синтез и антихолинэстеразные свойства 1,2,4-тризамещенных имидазол-5-онов

2.2.1. Оценка дегидратирующих свойств некоторых силилирующих агентов при синтезе 2-фенил-4-бензилиденимидазол-5-она

В органическом синтезе силилирующие агенты нашли широкое применение. Известно, что триметилхлорсилан (ТМХС) применялся при синтезе простых /154/ и сложных эфиров /155/, а также способствовал протеканию реакции Беджинелли /156/. 1,1,1,3,3,3-Гексаметилдисилазан (ГМДС) нашел применение в синтезе имидов дикарбоновых кислот /157/ и фталоцианинов /158/. В последние годы ТМХС /159/, ГМДС /160-163/ и N,O-бис-триметилсилилацетамид (БТСБА) /40,90/ используются в синтезе 1,2-ди- и 1,2,4-тризамещенных имидазол-5-онов.

С целью оценки дегидратирующих свойств некоторых силилирующих агентов в синтезе 2-фенил-4-бензилиденимидазол-5-она (**39**) нами изучена /164/ реакция бензиламида N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланина (**38**) с различными силилирующими агентами (СА). В качестве таковых использовались ТМХС, ГМДС и диметилдихлорсилан (ДМДХС).



Изучено влияние как условий реакции (время проведения реакции, растворитель, температура, соотношение реагентов), так и некоторых добавок (пиридин, триэтиламин, N-метилморфолин, имидазол) на выход целевого продукта **39**. Выход продукта **39** определяли спектрофотометрически при 370-375 нм (максимальное поглощение соединения **39** в УФ-спектре). Амид **38** в этой области не имеет поглощения. В качестве стандарта мы выбрали интенсивность поглощения при 375 нм чистого имидазол-5-она **39** (I_0). После синтеза исследовались как УФ, так и ИК спектры неочищенного продукта. Для оценки выхода соединения **39** использовали интенсивность (I_{ex}) спектра поглощения реакционной смеси при 370-375 нм. Расчеты выхода соединения **39** проводили по уравнению (1).

$$\% = \frac{I_{ex} * 100\%}{I_0} \quad (1)$$

По ИК-спектру определяли наличие в реакционной смеси исходного вещества **38** (3177-3271 cm^{-1} , NH-амид), целевого имидазол-5-она **39** (1710-1716 cm^{-1} , CO-имидазолон) и побочного продукта - 2-фенил-4-бензилиден-5(4H)-оксазолон (**1**) (1791-1796 cm^{-1} , CO-оксазолон). Полученные результаты приведены в таблице 5.

Результаты, приведенные в таблице 5, показывают, что использование ДМДХС в

Таблица 5

Зависимость выхода 2-фенил-4-бензилиденимидазол-5-она (**39**) от природы силилирующего агента (СА), условий проведения реакции, добавок (Д), растворителя и соотношения реагентов

Опыт No	СА	Соотноше-ние 38:СА	Раствори-тель*	(Д)**	Соотно-шение СА:А	Условия	Время, мин.	Продукт(ы) реакции	Выход соединения 39 , %	ИК спектр, γ , см ⁻¹
1	ДМДХС	1:3	ДМФА	-	-	кипячение	60	Смесь 1,38,39	-	1716 (C=O 39) 1792 (C=O 1) 3233 (NH 38)
2	ДМДХС	1:3	ДМФА	Py	1:1	кипячение	60	Смесь 1,38,39	-	1714 (C=O 39) 1794 (C=O 1) 3245 (NH 38)
3	ДМДХС	1:3	ДМФА	NEt ₃	1:1	кипячение	60	Смесь 1,38,39	-	1715 (C=O 39) 1794 (C=O 1) 3232 (NH 38)
4	ТМХС	1:3	ДМФА	-	-	кипячение	30	Смесь 1,38,39	-	1713 (C=O 39) 1794 (C=O 1) 3221 (NH 38)
5	ТМХС	1:3	ДМФА	-	-	кипячение	60	Смесь 1,38,39	-	1715 (C=O 39) 1791 (C=O 1) 3225 (NH 38)
6	ТМХС	1:3	ДМФА	Im	1:1	кипячение	60	Смесь 1,38,39	-	1710(C=O 39) 1796 (C=O 1) 3235 (NH 38)
7	ТМХС	1:3	ДМФА	Py	3:1	кипячение	60	Смесь 38,39	10.21	1716 (C=O 39) 3255 (NH 38)
8	ТМХС	1:3	ДМФА	Py	1:1	кипячение	60	Смесь 1,38,39	-	1712 (C=O 39) 1794 (C=O 1) 3238 (NH 38)

Продолжение табл.5

9	ТМХС	1:3	ДМФА	Рy	3:10	кипячение	60	Смесь 1,38,39	-	1712 (C=O 39) 1794 (C=O 1) 3234 (NH 38)
10	ТМХС	1:3	ДМФА	Рy	3:20	кипячение	90	Смесь 1,38,39	-	1710 (C=O 39) 1794 (C=O 1) 3262 (NH 38)
11	ТМХС	1:3	ДМФА	NEt ₃	1:1	кипячение	60	Смесь 38,39	24.41	1716 (C=O 39) 3215 (NH 38)
12	ТМХС	1:3	ДМФА	NEt ₃	3:10	кипячение	60	Смесь 38,39	25.49	1716 (C=O 39) 3242 (NH 38)
13	ТМХС	1:3	ДМФА	NMM	1:1	кипячение	60	Смесь 38,39	11.76	1715 (C=O 39) 3231 (NH 38)
14	ТМХС	1:3	АА	-	-	120°C	60	Смесь 1,38,39	-	1715 (C=O 39) 1796 (C=O 1) 3258 (NH 39)
15	ТМХС	1:3	ДМАА	-	-	150°C	60	Смесь 1,38,39	-	1716(C=O 39) 1792 (C=O 1) 3271 (NH 38)
16	ТМХС	1:3	АН	-	-	кипячение	60	38	0	3277 (NH 38)
17	ТМХС	1:3	ФА	-	-	150°C	30	Смесь 38,39	6.69	1714 (C=O 39) 3242 (NH 38)
18	ТМХС	1:3	ФА	-	-	150°C	60	Смесь 38,39	8.85	1714 (C=O 39) 3237 (NH 38)
19	ТМХС	1:3	ДО	-	-	кипячение	60	38	0	3226 (NH 38)
20	ТМХС/ ГМДС 1:1	1:3	ДМФА	-	-	кипячение	60	38	0	3222 (NH 38)

Продолжение табл.5

21	ГМДС	1:2	ДМФА	-	-	кипячение	60	Смесь 38,39	52.13	1711 (C=O 39) 3243 (NH 38)
22	ГМДС	1:3	ДМФА	-	-	кипячение	10	Смесь 38,39	39.42	1711 (C=O 39) 3223 (NH 38)
23	ГМДС	1:3	ДМФА	-	-	кипячение	15	39	84.05	1716 (C=O 39)
24	ГМДС	1:3	ДМФА	-	-	кипячение	20	39	75.25	1710 (C=O 39)
25	ГМДС	1:3	ДМФА	-	-	кипячение	30	39	70.99	1716 (C=O 39)
26	ГМДС	1:3	ДМФА	-	-	кипячение	60	39	67.88	1716 (C=O 39)
27	ГМДС	1:3	ДМФА	-	-	100°C	60	Смесь 38,39	9.26	1711 (C=O 39) 3208 (NH 38)
28	ГМДС	1:3	ДМФА	-	-	120°C	60	Смесь 38,39	26.16	1713 (C=O 39) 3247 (NH 38)
29	ГМДС	1:7	-	-	-	100°C	60	38	0	3213 и 3285 (NH 38)
30	ГМДС	1:3	АН	-	-	кипячение	60	38	0	3243 (NH 38)
31	ГМДС/Д МФА 1:2	1:3	АН	-	-	кипячение	60	38	0	3211 (NH 38)
32	ГМДС	1:3	Ру	-	-	кипячение	60	Смесь 38,39	13.32	1716 (C=O 39) 3227 (NH 38)
33	ГМДС	1:3	ДО	-	-	Кипячение	60	38	0	3227 (NH 38)
34	ГМДС	1:3	ФА	-	-	150°C	30	Смесь 38,39	10.07	1713 (C=O 39) 3242 (NH 38)
35	ГМДС	1:3	ФА	-	-	150°C	60	Смесь 38,39	12.78	1710 (C=O 39) 3247 (NH 38)
36	ГМДС	1:3	ДМАА	-	-	150°C	60	38	0	3266 (NH 38)
37	ТМХС/ ГМДС 1:50	1:3	ДМФА	-	-	кипячение	10	Смесь 38,39	5.88	1711 (C=O 39) 3211 (NH 38)

Продолжение табл.5

38	ТМХС/ ГМДС 1:50	1:3	ДМФА	-	-	кипячение	20	Смесь 38,39	40.16	1710 (C=O 39) 3210 (NH 38)
39	ТМХС/ ГМДС 1:50	1:3	ДМФА	-	-	кипячение	30	39	52.94	1710 (C=O 39)
40	ТМХС/ ГМДС 1:50	1:3	ДМФА	-	-	кипячение	60	39	41.21	1710 (C=O 39)
41	ТМХС/ ГМДС 1:5	1:3	ДМФА	-	-	кипячение	30	38	0	3238 (NH 38)
42	ТМХС/ ГМДС 1:10	1:3	ДМФА	-	-	кипячение	30	Смесь 1,38,39	-	1740(C=O 39) 1790 (C=O 1) 3216 (NH 38)

ДМФА-диметилформамид, АА-ацетамид, ДМАА-диметилацетамид, ФА-формамид, АН-ацетонитрил, ДО-диоксан, (Д)**-добавка, *- , Im-имидазол, Ру-пиридин, NMM-N-метилморфолин.

ДМФА приводит к образованию смеси, ИК-спектр которой содержит характеристическое поглощение как исходного соединения **38**, так и целевого продукта **39** и побочного продукта **1** (табл. 5, опыты № 1-3). Аналогичная картина наблюдается также в случае использования ТМХС как отдельно (опыты № 4,5), так и в присутствии пиридина (опыты № 8-10) или имидазола (опыт № 6) в качестве добавок. Однако, при использовании в качестве добавки триэтиламина (опыты № 11,12) или N-метилморфолина (опыт № 13) побочный продукт **1** отсутствует, а целевой продукт **39** получается с низкими выходами (11,8-25,5%). Реакция с участием ТМХС в ДМФА (опыт № 5), ацетамиде (опыт № 14) и диметилацетамиде (опыт № 15) протекает с образованием побочного продукта **1**. В формамиде (опыты № 17,18) мы не регистрируем образования побочного продукта, однако целевой продукт **39** получается с низкими выходами (6,69-8,85%). При взаимодействии соединения **38** с ТМХС в диоксане или ацетонитриле исходное соединение не претерпевает никаких изменений (опыты № 16,19).

Результаты табл. 5 показывают, что в случае ГМДС диоксан или ацетонитрил также не пригодны для синтеза целевого продукта **39** (опыты № 30, 33), однако, реакция в диметилформамиде после 15 минут кипячения дает хорошие результаты (опыт № 23). Более того, в ИК-спектре полученного продукта реакции кроме поглощения при 1716 см^{-1} , никакой другой абсорбционной характеристики соединений **38** и **1** не наблюдается. Следует отметить, что увеличение времени проведения реакции приводит к снижению выхода целевого продукта **39** (опыты № 24-26). В этом случае происходит образование смолы. Надо отметить, что реакции, проводимые при относительно низких температурах (100 или 120 °С, опыты № 27 и 28) также не привели к удовлетворительным результатам. Аналогичный результат был получен при взаимодействии соединения **38** с ГМДС в отсутствие растворителей или в среде пиридина, ацетонитрила, диоксана, ацетамида, формамида или диметилацетамида (опыты № 29-36). Использование смеси ТМХС-ГМДС в соотношении 1:1 в ДМФА также не приводит к образованию целевого продукта **39** (опыт № 20), тогда как при увеличении доли ГМДС в смеси в течение 30 мин целевой продукт получен с выходом 52% (опыты № 37-42).

Таким образом, из исследованных силилирующих агентов для синтеза имидазол-5-она **39** наилучшим является ГМДС, который в ДМФА сравнительно быстро (15 минут) приводит к образованию целевого продукта с высоким выходом (84%). Также отметим, что предложенная /90/ БТСБА циклизация амидов N-формил- α,β -дегидроаминокислот в имидазол-5-оны осуществляется в пиридине при 100°C в течение 12 часов с выходом 52-98%.

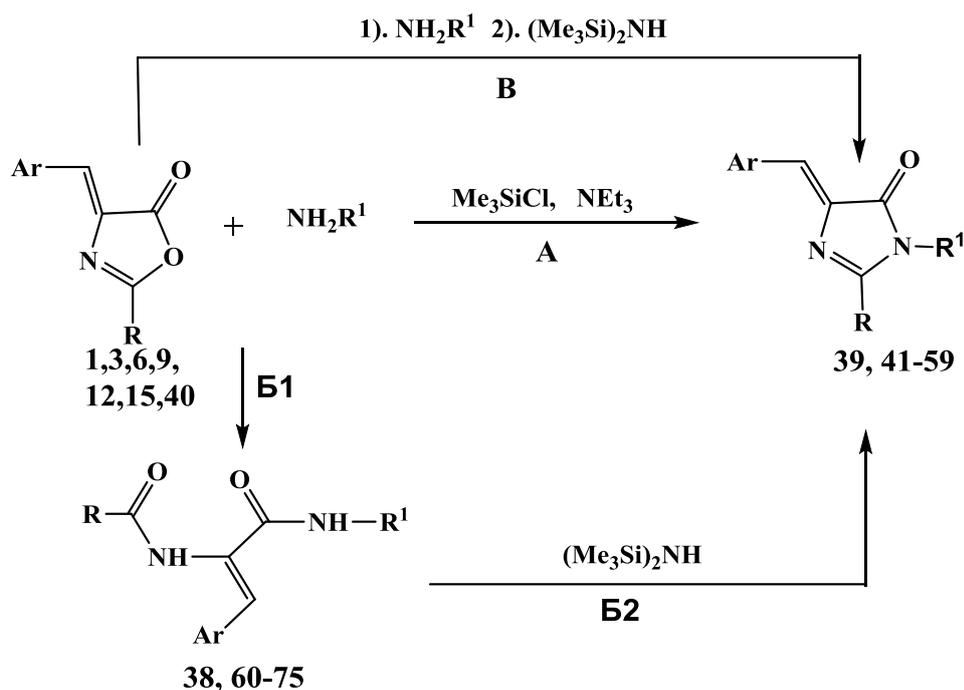
На основании полученных данных можно сделать вывод, что ГМДС проявляет высокую эффективность в качестве дегидратирующего агента для синтеза имидазол-5-онов

из соответствующих амидов N-замещенных α,β -дегидроаминокислот.

2.2.2. Новый подход к синтезу 1,2,4-тризамещенных имидазол-5-онов

С целью усовершенствования процесса синтеза имидазол-5-онов с применением силилирующих агентов исследовали три пути синтеза целевых продуктов. А) Реакция домино с участием ненасыщенного 5(4Н)-оксазолон, Б) двухстадийный синтез с выделением и очисткой промежуточно образовавшегося амида N-замещенной α,β -дегидроаминокислоты (Б1) и его дегидратация (Б2) и В) объединение двух стадий - образование амида и его последующая дегидратация в одной колбе (синтез «в одной колбе»). В качестве дегидратирующих агентов применяли как ТМХС, так и ГМДС /165,166/.

Реакцию 5(4Н)-оксазолонов **1,3,6,9,12,15,40** с ТМХС по пути А осуществляли в присутствии триэтиламина в ДМФА в условиях кипячения реакционной смеси, при этом выходы целевых 1,2,4-тризамещенных имидазол-5-онов **39,41-43,48,49,51,57,58** составляют 52-72% (табл.6).



1,38,39 R = Ar = C₆H₅, R¹ = CH₂C₆H₅; **41,60** R = Ar = R¹ = C₆H₅; **42,61** R = Ar = C₆H₅, R¹ = C₆H₄-OCH₃-4; **43,62** R = Ar = C₆H₅, R¹ = C₆H₄Br-4; **3,44** R = C₆H₅, Ar = C₆H₄OCH₃-4, R¹ = CH₂C₆H₅; **45, 63** R = R¹ = C₆H₅, Ar = C₆H₄OCH₃-4; **46, 64** R = C₆H₅, Ar = R¹ = C₆H₄OCH₃-4; **47,65** R = C₆H₅, Ar = C₆H₄OCH₃-4, R¹ = C₆H₄Br-4; **6,48, 66** R = R¹ = C₆H₅, Ar = C₆H₄Br-4; **9,49, 67** R = C₆H₅, Ar = C₆H₄OTos, R¹ = CH₂CH₂OH; **50, 68** R = C₆H₅, Ar = C₆H₄OTos, R¹ = CH₂CH₂CH₂OH; **51, 69** R = C₆H₅, Ar = C₆H₄OTos, R¹ = CH₂CH₂N(C₂H₅)₂; **52, 70** R = C₆H₅, Ar = C₆H₄OTos, R¹ = CH₂C₆H₅; **53,71** R = R¹ = C₆H₅, Ar = C₆H₄OTos; **54,72** R = C₆H₅, Ar = C₆H₄OTos, R¹ = C₆H₄CH₃-4; **55** R = C₆H₅, Ar = C₆H₄OTos, R¹ = C₆H₄OCH₃-4; **56,73** R = C₆H₅, Ar = C₆H₄OTos, R¹ = C₆H₄COCH₃-4; **40,57,74** R = C₆H₄OCH₃-4, Ar = R¹ = C₆H₅; **12,58,75** R = 4-BrC₆H₄, Ar = R¹ = C₆H₅; **15,59** R = 3-O₂NC₆H₄, Ar = C₆H₅, R¹ = CH₂C₆H₅.

При дегидратации же амидов N-замещенных α,β -дегидроаминокислот **38,60-62,64-69,71-73,75** ГМДС-ом в ДМФА выходы целевых соединений составляют 52-94% (путь **Б2**, табл.6). Отметим, что амиды **61-75** с выходом 46-91% получены взаимодействием ненасыщенных 5(4Н)-оксазолонов **1,3,6,9,12,15** и **40** с соответствующими аминами при кипячении в среде этилацетата (путь **Б1**).

Таблица 6

Зависимость выходов и времени образования 1,2,4-тризамещенных имидазол-5-онов **39,41-59** от пути проведения их синтеза

Соединение	Время реакции, мин.			Выход продукта, %		
	путь А	путь Б2	путь В	путь А	путь Б2	путь В
39	-	15	30	-	80	78
41	40	20	40	65	93	84
42	60	30	-	67	84	-
43	60	40	40	65	94	89
44	-	-	75	-	-	58
45	100	45	75	57	89	86
46	-	150	-	-	83	-
47	-	50	-	-	52	-
48	40	30	-	52	79	-
49	-	20	45	-	84.0	82.1
50	-	20	30	-	82.2	82.8
51*	120	-	-	72.9	-	-
52	-	35	-	-	84.3	-
53	-	25	-	-	87.5	-
54	-	25	-	-	84.0	-
55	-	-	45	-	-	87.3
56	-	45	-	-	85.4	-
57	120	50	-	64	89	-
58	40	25	-	64	90	-
59	-	-	25	-	-	83

*реакция осуществлена без NEt_3

Учитывая большую реакционную способность ненасыщенных 5(4Н)-оксазолонов по отношению к аминам, нами исследована возможность синтеза целевых продуктов проведением стадий **Б1** и **Б2** в “одной колбе” (путь **В**). В связи с этим взаимодействие ненасыщенных 5(4Н)-оксазолонов с аминами проводили кипячением в среде ДМФА и дальнейшим добавлением ГМДС к реакционной смеси. Зависимость выходов целевых имидазол-5-онов **39,41-59** от путей синтеза **А - В** и времени проведения реакции приведены в табл.6. Как видно из таблицы, использование метода **В** приводит к положительным результатам в случае 1,2,4-тризамещенных имидазол-5-онов. Отметим, что при этом исклю-

чается процесс выделения амидов N-замещенных α,β -дегидроаминокислот, что и повышает скорость выделения целевых продуктов (25-75 мин). Этот факт, а также сравнительно высокие выходы целевых имидазол-5-онов (58-89%, расчеты сделаны исходя из ненасыщенного 5(4H)-оксазолон) свидетельствуют об эффективности пути **B** по сравнению с путями **A** и **B**.

В ^1H ЯМР спектрах полученных амидов **38,60-75** и имидазол-5-онов **39,41-59** синглетный сигнал винильного протона проявляется соответственно при 7.05-7.11 и 7.11-7.23 м.д., что свидетельствует о Z-конфигурации этих соединений.

Исследованы антихолинэстеразные свойства синтезированных соединений **38,39,41-75** по отношению как к АХЭ, так и к БуХЭ. Полученные данные приведены в табл.7. Согласно данным табл.7 амиды **38,60-75** являются слабыми ингибиторами по отношению к обоим ферментам. В этом ряду сравнительно высокую антибутирилхолинэстеразную активность проявляет 4-броманилид N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланина (**62**). Отметим, что амид **62** проявляет слабую специфичность (1.5 раза) по отношению к БуХЭ. Как по отношению к АХЭ, так и по отношению к БуХЭ, 1,2,4-тризамещенные имидазол-5-оны (**39,41-59**) по сравнению с соответствующими амидами **38,60-75** проявляют высокую антихолинэстеразную активность. В ряду 1,2,4-тризамещенных имидазол-5-онов соединения **39,49,50** и в концентрации $8 \times 10^{-5} \text{M}$ полностью подавляют активность БуХЭ и являются специфичными (около 7-58 раз) по отношению к этому ферменту.

Введение метоксигруппы в структуру 1,2-дифенил-4-бензилиденимидазол-5-она (**41**) показывает, что сравнительно высокую активность по отношению к обоим ферментам проявляет 1,2-дифенил-4-(4-метоксибензилиден)имидазол-5-он (**45**), который в концентрации $8 \times 10^{-5} \text{M}$ подавляет активность АХЭ на 62%, БуХЭ - на 82%.

В случае бромсодержащих имидазол-5-онов (соединения **43,48** и **58**) по сравнению с имидазол-5-оном **41** по отношению к АХЭ увеличение активности наблюдается у 1,2-дифенил-4-(4-бромбензилиден)имидазол-5-она (**48**), в то время как 1-(4-бромфенил)-2-фенил-4-бензилиденимидазол-5-он (**43**) в концентрации $8 \times 10^{-5} \text{M}$ подавляет активность БуХЭ на 72%.

Для амидов **62,67,68** и имидазол-5-онов **39,41-43,45,50-52,57,59** определялись также концентрации, ингибирующие холинэстеразы на 50% (IC_{50}) (табл.7). Полученные данные свидетельствуют о том, что (Z)-1-бензил-2-фенил-4-бензилиденимидазол-5-он (**39**) и (Z)-1,2-дифенил-4-(4-метоксибензилиден)имидазол-5-он (**45**) проявляют сравнительно высокую активность по отношению как к АХЭ, так и к БуХЭ. Отметим, что соединения **39** и **45** проявляют также сравнительно высокую специфичность по отношению к БуХЭ.

Антихолинэстеразные свойства амидов N-бензоил- α,β -дегидроаминокислот **39, 60-75** и 2-арил-4-арилденимидазол-5-онов **38,41-60** в концентрации 8×10^{-5} М

№ соед.	АнтиаАХЭ активность, %	АнтиБуХЭ активность, %	АХЭ IC _{50%} , нМ (А)	БуХЭ IC _{50%} , нМ (Б)	А/Б**
39	40	100	565±39	77±2	7-БуХЭ
41	34	39	6913±230	6417±20	1.1-БуХЭ
42	29	21	5278±278	6870±203	1.3-АХЭ
43	31	72	3814±110	1593±74	2.4-БуХЭ
44	31	35	-	-	-
45	62	86	698±71	63±12	11-БуХЭ
46	47	35	-	-	-
47	38	42	-	-	-
48	45	30	-	-	-
49	74.4	100	440±55	131±23	3.4
50	64.9	100*	3913±88	67±10	58.4
51	19.0	54.7	40830±851	7566±423	5.4
52	39.3	40.0	-	-	-
53	45.9	46.1	-	-	-
54	45.1	43.5	-	-	-
55	33.6	34.5	-	-	-
56	18.1	42.0	-	-	-
57	31	43	8070±260	2012±345	4.01-БуХЭ
58	10	15	-	-	-
59	50	100	6110±110	926±74	6.6- БуХЭ
38	5	6	-	-	-
60	25	5	-	-	-
61	9	1	-	-	-
62	48	69	1900±100	1229±31	1.55-БуХЭ
63	30	22	-	-	-
64	38	14	-	-	-
65	19	19	-	-	-
66	40	20	-	-	-
67	26.5	65,8	4286±476	171±17	25.1
68	32.5	63,2	5273±283	296±71	17.8
69	7.2	25.6	-	-	-
70	22.3	32.0	-	-	-
71	38.5	40.8	-	-	-
72	8.7	10.8	-	-	-
73	27.7	15.1	-	-	-
74	45	2	-	-	-
75	2	7	-	-	-
Такрин	-	-	190****	47****	4.0

*При 8×10^{-6} М; ** специфичность по отношению к БуХЭ; **** данные взяты из работы /153/.

2.3. Синтез гибридных систем, содержащих фрагменты имидазол-5-она

С точки зрения фармакологии большой интерес могут представить также линейно связанные гетероциклы, в которых фрагмент имидазол-5-она связан с другой фармакофорной группой, так называемые гибридные молекулы. Концепция «гибридные лекарственные средства» набирает популярность в химии физиологически активных веществ /167/. Сочетание в одной молекуле физиологически активных соединений различных фармакофорных структурных единиц может привести к снижению эффективной концентрации, тем самым и возможных побочных эффектов действующего вещества, одновременно усиливая действие препарата. В связи с этим нами предпринят синтез «гибридных соединений» на основе имидазол-5-онов. В качестве второго компонента были введены остатки аминокислот или ацетилхолина.

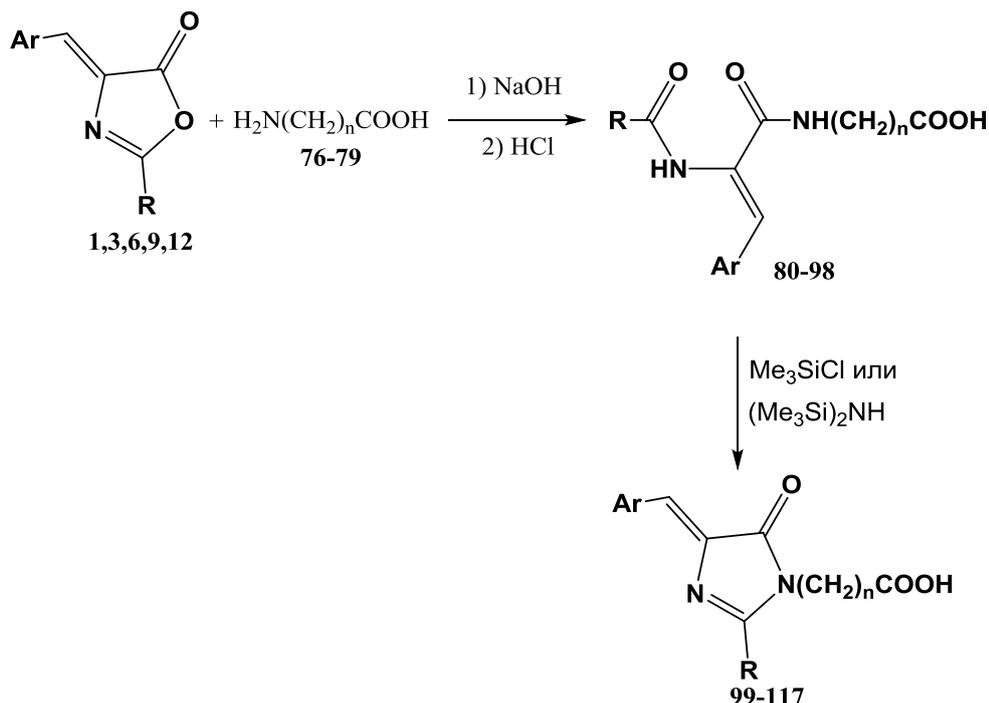
2.3.1. Дегидратация N-замещенных α,β -дегидропептидов с применением различных силилирующих агентов

С целью синтеза гибридных молекул, содержащих фрагменты имидазол-5-она и аминокислот исследована возможность синтеза (4-арилиден-5-оксо-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)карбоновых кислот (**99-117**) взаимодействием N-замещенных α,β -дегидропептидов (**80-98**) с триметилхлорсиланом (ТМХС) или гексаметилдисилазаном (ГМДС) /168,169/.

Исходные ненасыщенные пептиды **80-98** синтезированы азлактонным методом /170/. В ИК спектрах дипептидов **80-98** наблюдаются поглощения при $1539-1654\text{ см}^{-1}$ и $1726-1746\text{ см}^{-1}$, характерные для карбониллов амидных и карбоксильных групп, а также $3225-3435\text{ см}^{-1}$ - для NH амидных групп. В ^1H ЯМР спектрах синглетный сигнал водородного атома β -положения α,β -дегидроаминокислотного остатка проявляется при 7.07- 7.33 м.д., что свидетельствует о Z-конфигурации молекулы.

Взаимодействие (Z)-N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланилглицина (**80**) с тремя эквивалентами ТМХС в присутствии триэтиламина осуществлено в ДМФА в условиях кипячения реакционной смеси 2 ч приводит к образованию целевого имидазол-5-она **99** с выходом 48.4%. Аналогичный опыт с тремя эквивалентами ГМДС в течение 1 ч приводит к образованию соединения **99** с выходом 97.0%. В связи с этим синтез остальных 1-арил-4-арилиденимидазол-5-онов **100-117** был осуществлен с применением ГМДС. За ходом реакции следили методом ТСХ. Было установлено, что реакции, в основном, завершаются в течение 1 ч. Изучение реакции (Z)-N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланил- β -аланина (**81**) с ГМДС показало, что в течение 10 мин целевая (Z)-3-(4-бензилиден-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)пропионовая кислота (**100**) образуется с выходом 81.2%. Дальнейшее кипя-

чение реакционной смеси приводит к уменьшению выхода целевого про-

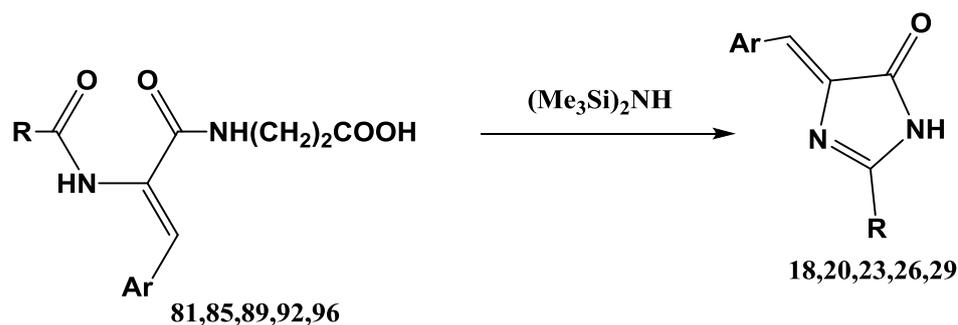


1 R=Ar = C₆H₅; **3** R= C₆H₅, Ar = C₆H₄OMe-4; **6** R= C₆H₅, Ar = C₆H₄Br; **9** R= C₆H₅, Ar = C₆H₄OTos; **12**. R= 4-BrC₆H₄, Ar = C₆H₅; **76**. n=1; **77**. n=2; **78**. n=3; **79**. n=5; **80,99** R= Ar = C₆H₅, n=1; **81,100** R= Ar = C₆H₅, n=2; **82,101** R= Ar = C₆H₅, n=3; **83,102**. R= Ar = C₆H₅, n=5; **84,103** R= C₆H₅, Ar = C₆H₄OMe-4, n=1; **85,104**. R= C₆H₅, Ar = C₆H₄OMe-4, n=2; **86,105**. R= C₆H₅, Ar = C₆H₄OMe-4, n=3; **87,106**. R= C₆H₅, Ar = C₆H₄OMe-4, n=5; **88,107** R= C₆H₅, Ar = C₆H₄Br, n=1; **89,108** R= C₆H₅, Ar = C₆H₄Br, n=2; **90,109** R= C₆H₅, Ar = C₆H₄Br, n=3; **91,110** R= C₆H₅, Ar = C₆H₄Br, n=5; **92,111**. R= C₆H₅, Ar = C₆H₄OTos, n=2; **93,112**. R= C₆H₅, Ar = C₆H₄OTos, n=3; **94,113**. R= C₆H₅, Ar = C₆H₄OTos, n=5; **95,114**. R= 4-BrC₆H₄, Ar = C₆H₅, n=1; **96,115**. R= 4-BrC₆H₄, Ar = C₆H₅, n=2; **97,116**. R= 4-BrC₆H₄, Ar = C₆H₅, n=3; **98,117**. R= 4-BrC₆H₄, Ar = C₆H₅, n=5.

дукта **100**. Методом ТСХ установлено, что наряду с соединением **100** (R_f 0.40) имеет место образование нового соединения с R_f 0.65. Количество последнего увеличивается с удлинением времени кипячения реакционной смеси. Обработкой реакционной смеси после трехчасового кипячения был выделен (Z)-2-фенил-4-бензилиденимидазол-5-он (**18**) с выходом 56.8%. При применении пяти эквивалентов ГМДС в течение двух часов из дипептида **81** имидазол-5-он **18** был получен с выходом 55 %. Аналогичные результаты были получены также при взаимодействии (Z)-N-бензоил-α,β-дегидро-O-п-толуол-сульфонил-тирозил-β-аланина (**92**) с ГМДС в ДМФА. В этом случае (Z)-2-фенил-4-(4-(п-толуолсульфонилокси)бензилиден)имидазол-5-он (**26**) при кипячении реакционной смеси в течение 5 часов получен с выходом 63%.

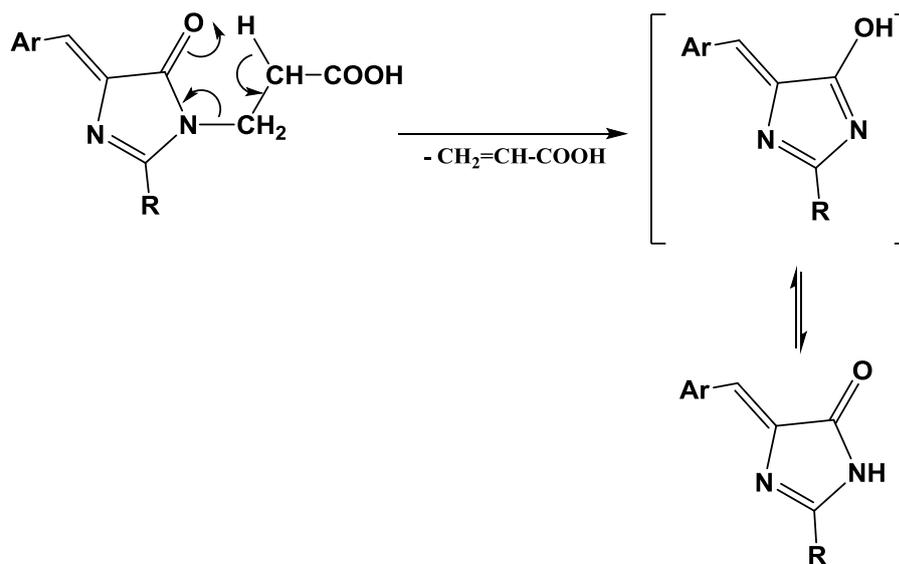
Отметим, что во всех случаях, когда в молекуле пептида содержится β-аланиновый фрагмент (**81,85,89,92** и **96**), реакция с ГМДС сопровождается образованием соответствующего

щих имидазол-5-онов **18,20,23,26,29**. Последние нами были получены также взаимодействием оксазолонов **1,3,6,9** и **12** с ГМДС (см. Глава 1 стр.42).



18,81 R = Ar = C₆H₅; **20,85** R = C₆H₅, Ar = C₆H₄OMe-4; **23,89** R = C₆H₅, Ar = C₆H₄Br;
26,92 R = C₆H₅, Ar = C₆H₄OTos; **29,96** R = 4-BrC₆H₄, Ar = C₆H₅;

Методом ТСХ установлено, что соединение **18** образуется также при кипячении имидазол-5-она **81** в ДМФА. Исходя из этого можно предположить, что при взаимодействии дипептидов, содержащих фрагмент β-аланина (**81,85,89,92,96**) с ГМДС образование побочного продукта (**18,20,23,26,29**) происходит в результате термического расщепления гетероциклического продукта (**100,104,108,111,115**) по следующей схеме:



В пользу сделанного предположения говорит также факт образования акриловой кислоты (R_f 0,60 при проявке хроматограммы раствором перманганата калия), наличие которой было установлено при кипячении раствора соединения **81** в ДМФА.

В ¹H ЯМР спектрах полученных имидазол-5-онов **99-117** синглетный сигнал винильного протона проявляется при 7.06-7.16 м.д, что свидетельствует о Z-конфигурации соединений.

Проведен рентгеноструктурный анализ (Z)-6-(4-(4-метоксибензилиден)-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)капроновой кислоты (**106**). Результаты рентгеноструктурных исследований показали, что молекула исследованного соединения имеет Z-

конфигурацию. Структура молекулы соединения **106** представлена на рис.3. Конформационные расчеты показали, что все циклические фрагменты имеют плоскую конформацию, максимальное отклонение атомов не превышает $0,0172(5)\text{\AA}$. Анализ упаковки молекул в кристаллической решетке показал, что молекулы связываются в димеры с помощью межмолекулярных водородных связей $O14-H14\cdots O6^i$ и $O6\cdots N14^i-N14^i$, длина донорно-акцепторной связи- $2.708(3)\text{\AA}$ (рис.4). Связь между димерами носит, в основном, вандервальсовый характер.

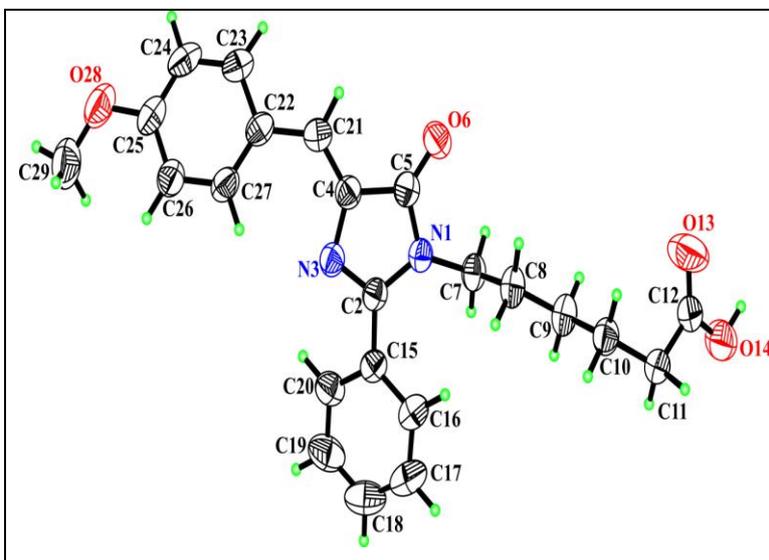


Рис.3. Структура (Z)-6-(4-(4-метоксибензилиден)-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1*H*-имидазол-1-ил)капроновой кислоты (**106**) с нашей нумерацией атомов. Характеристические поверхности эллипсоидов анизотропных тепловых колебаний изображены на уровне 50% вероятности.

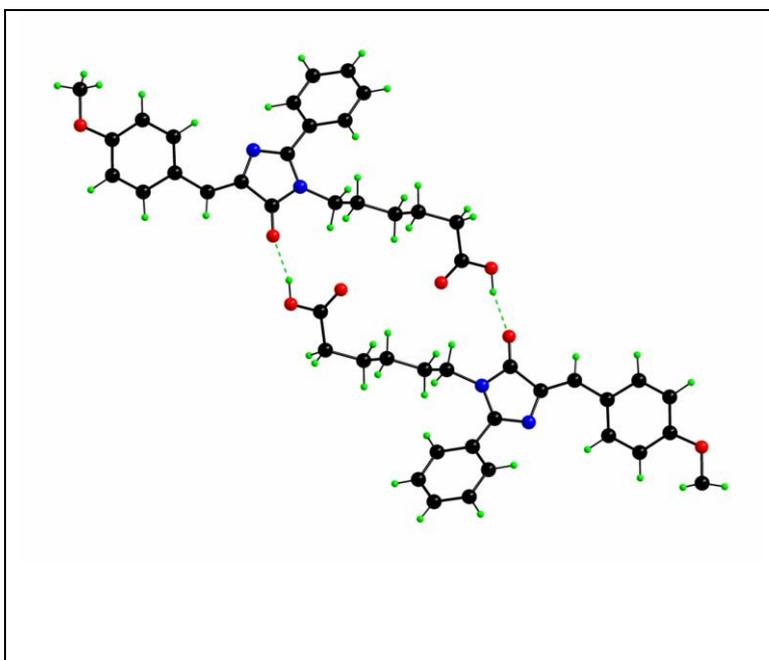
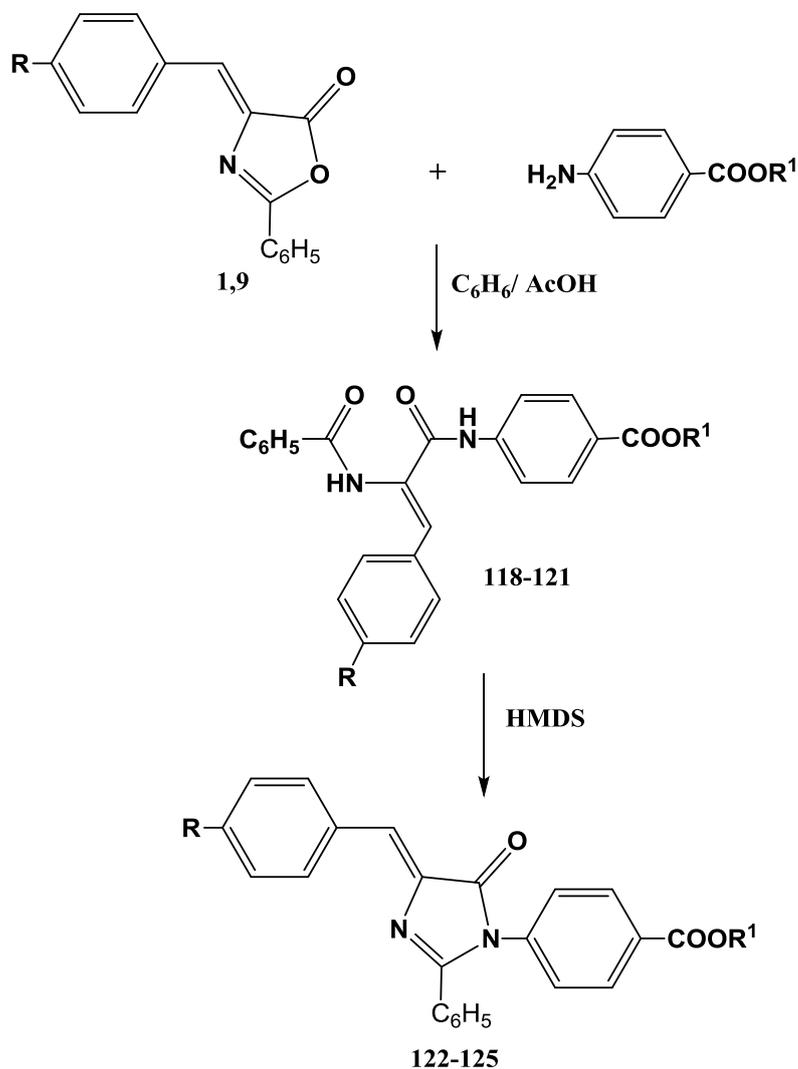


Рис. 4. Димер молекулы **106**, водородные связи показаны пунктиром.

N-Бензоил- α,β -дегидродипептиды, содержащие остаток аминокислоты (118-121) были получены кипячением реакционной смеси ненасыщенных оксазолонов **1** или **9** с соответствующим амином в смеси бензол – уксусная кислота (3:1) в течение одного часа. Выходы дипептидов **118-121** колеблются в пределах 75-85%. Циклизация пептидов **118-121** в имидазол-5-оны **122-125** также осуществлена реакцией с ГМДС в ДМФА.

В ^1H ЯМР спектрах полученных пептидов **118-121** и имидазол-5-онов **122-125** синглетный сигнал винильного протона проявляется при 7.03-7.19 м.д. и 7.03-7.08 м.д., что соответственно свидетельствует о Z-конфигурации этих соединений.



1,118,122 $\text{R}=\text{R}^1=\text{H}$; **119,123** $\text{R}=\text{H}$, $\text{R}^1=\text{C}_2\text{H}_5$; **9,120,124** $\text{R}=\text{OTos}$, $\text{R}^1=\text{H}$;
121,125 $\text{R}=\text{OTos}$, $\text{R}^1=\text{C}_2\text{H}_5$.

Исследованы антихолинэстеразные свойства полученных дипептидов **80-98** и **118-121** и имидазол-5-онов **99-117** и **122-125** по отношению к АХЭ и БуХЭ. Полученные данные приведены в табл.8,9, согласно которым N-замещенные α,β -дегидродипептиды **80-98** и **118-121** или полностью лишены активности, или являются слабыми ингибиторами обеих холинэстераз. Их активности колеблются в интервале 0-31% для АХЭ и 0-41% для БуХЭ (табл.8).

По данным табл.8, имидазол-5-оны, содержащие в положении 1 остаток карбоновой кислоты (**99-117**) сравнительно более активно ингибируют холинэстеразы- 1-97% (АХЭ) и 2-73% (БуХЭ). При этом по отношению к АХЭ сравнительно высокую ингибирующую

активность проявляют соединения **101** (97%) и **102** (83%), а соединение **105** ингибирует БуХЭ на 73%.

Таблица 8

Антихолинэстеразные свойства N-замещенных α,β -дегидродипептидов **80-98, 118-121**
и имидазол-5-онов **99-117, 122-125**

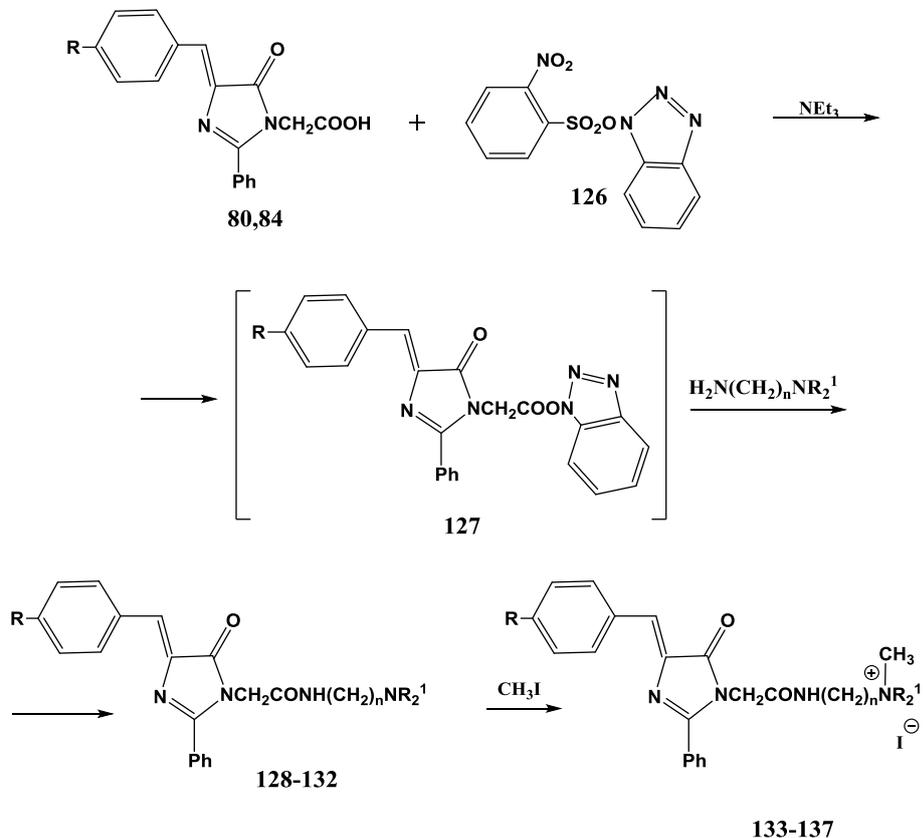
№ соедине- ния	% ингибир. АХЭ при 80 μM вещества	% ингибир. БуХЭ при 80 μM вещества	№ соедине- ния	% ингибир. АХЭ при 80 μM вещества	% ингибир. БуХЭ при 80 μM вещества
80	2	8	99	2	28
81	6	9	100	18	18
82	2	5	101	97 (96.5 \pm 5нм)*	2 (7700 \pm 600нм)* А/В 80
83	0	0	102	83	7
84	0	0	103	4	12
85	6	11	104	19	23
86	8	8	105	3	73
87	0	0	106	41	5
88	0	0	107	37	30
89	6	13	108	6	8
90	0	0	109	12	30
91	7	2	110	4	6
92	21	25	111	78 (647 \pm 91нм)*	79 (316 \pm 30 нм)* А/В 2.1
93	30	36	112	39 (5479 \pm 77 нм)*	80 (582 \pm 43 нм)* А/В 94
94	31	42	113	43	44
95	2	6	114	20	6
96	2	4	115	5	10
97	2	4	116	1	9
98	2	4	117	2	2
118	34	9	122	34	4.2
119	35	8	123	25	4
120	31	24	124	29	27
121	32	7	125	39	44

*Значения $\text{IC}_{50\%}$ и специфичности.

2.3.2. Синтез и антихолинэстеразные свойства аминоалкиламидов (Z)-(4-арилиден-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)карбоновых кислот

С целью создания гибридных систем, содержащих остатки имидазол-5-она и ацетилхолина нами осуществлен синтез диалкиламиноалкиламидов (Z)-(4-арилиден-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)карбоновых кислот **128-132** и их четвертичных аммониевых аналогов **133-137**.

Синтез амидов **128-132** осуществлен методом активированных эфиров. Оксibenзотриазоловые эфиры имидазолкарбоновых кислот **127** получены в ацетонитриле при комнатной температуре с применением переэтерифицирующего реагента – 1-(*o*-нитрофенилсульфонилокси)бензотриазола (**126**). Эфиры **127**, без выделения из реакционной среды, были прореагированы с 2-(диалкиламино)алкиламинами.



80,128,133 R= H, R¹=CH₃, n=2; **129,134** R=H, R¹=C₂H₅, n=2; **130, 135** R= H, R¹=CH₃, n=3; **84,131,136** R= CH₃O, R¹=CH₃, n=2; **132,137** R= CH₃O, R¹=C₂H₅, n=2.

Выходы полученных таким образом аминок амидов **128-132** составляют 67-71%. Соответствующие четвертичные аммониевые соли **133-137** синтезированы взаимодействием аминок амидов **128-132** с йодистым метилом в ацетоне при комнатной температуре.

Исследованы антихолинэстеразные свойства аминок амидов **128-132** и их четвертичных аммониевых солей **133-137** по отношению как к АХЭ, так и к БуХЭ. Полученные данные приведены в табл.9. Согласно данным таблицы, из синтезированных соединений сравнительно высокую антиацетилхолинэстеразную активность проявляет (*Z*)-*N*-(2-диэтиламино)этил)-2-(4-(4-метоксибензилиден)-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1*H*-имидазол-1-ил)ацетамид (**132**), а по отношению к БуХЭ - (*Z*)-2-(4-бензилиден-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1*H*-имидазол-1-ил)-*N*-(2-(диметиламино)этил)ацетамид (**128**).

Сопоставлением данных табл.9 можно заключить, что синтезированные соединения, в

основном, более эффективны в отношении БуХЭ, чем АХЭ. Кватернизация третичной аминогруппы аминокамидного остатка при АХЭ почти не влияет на активность соединений, тогда как при БуХЭ наблюдается уменьшение ингибирующей активности.

Таблица 9

Данные антихолинэстеразных свойств диалкиламиноалкиламидов (Z)-(4-арилиден-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)карбоновых кислот в концентрации $8 \times 10^{-5} M$

Соединение	Ингибирование АХЭ, %	Ингибирование БуХЭ, %
128	16.9	58.2
129	4.3	50.0
130	9.4	44.9
131	16.9	28.4
132	43.0	46.0
133	7.5	36.7
134	6.5	30.0
135	14.8	13.9
136	17.0	26.9
137	39.5	4.8

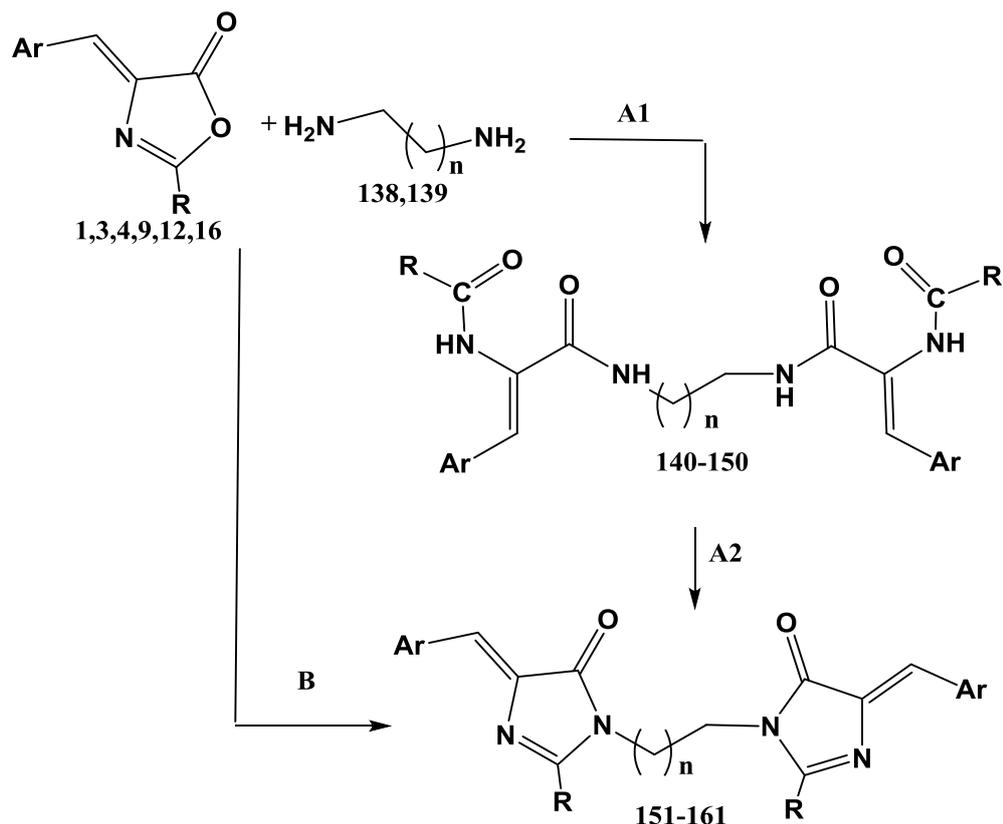
2.3.3. Синтез и исследование антихолинэстеразных свойств бис-(4-арилиден)-2-арил-1H-имидазол-5-онов

Как было показано в предыдущих главах, 1,2,4-тризамещенные имидазол-5-оны проявляют антихолинэстеразные свойства. С целью удвоения имидазол-5-онового остатка в одной молекуле нами предпринят синтез бис-(4-арилиден-2-арил-1H-имидазол-5-онов **140-149**, соединенных метиленовой цепочкой по 1-ому положению гетероциклов /171/.

Синтез целевых соединений осуществлен взаимодействием функционально замещенных ненасыщенных 5(4H)-оксазолонов **1,3,4,9,12,16** с диаминами **138,139** двумя методами. В случае метода А реакцию проводили в среде этилацетата при кипячении реакционной смеси в течение 10-30 мин. В результате с хорошими выходами (77-97%, табл.10) получены бис-амиды **140-150** (стадия А1). Дегидратация последних осуществлена с помощью 1,1,1,3,3,3-гексаметил-дисилазана (ГМДС) в ДМФА при кипячении реакционной смеси в течение 10-45 мин (стадия А2). Выходы полученных таким образом целевых бис-имидазол-5-онов (**151-161**) колеблются в пределах 80-95% (табл.11). На примере синтеза (4Z,4'Z)-1,1'-(этан-1,2-диил)бис(4-бензилиден-2-фенил-1H-имидазол-5-она) (**151**) исследована возможность проведения двух стадий (А1 и А2) в “одной колбе” без выделения бис-амида **140** (путь В).

С этой целью к смеси 2-фенил-4-бензилиден-5(4H)-оксазолона (**1**) и этилендиамина (**138**) в ДМФА через 30 мин добавляли ГМДС и после завершения реакции (через 30 мин) и

обработки реакционной смеси, выделяли бис-имидазол-5-он **151** с выходом 81.7%.



1,140,151 R= Ar=C₆H₅, n=1; **141,152** R= Ar=C₆H₅, n=5; **3,142,153** R=C₆H₅, Ar = C₆H₄OCH₃-4, n=1; **143,154** R=C₆H₅, Ar = C₆H₄OCH₃-4, n=5; **4,144,155** R=C₆H₅, Ar = C₆H₄O₂CH₂-3,4, n=1; **145,156** R=C₆H₅, Ar C₆H₄O₂CH₂-3,4, n=5; **9,146,157** R=C₆H₅, Ar= C₆H₄OSO₂C₆H₄CH₃-4, n=1; **12, 147,158** R=4-BrC₆H₄, Ar= C₆H₅, n=1; **148,159** R=4-BrC₆H₄, Ar= C₆H₅, n=5; **16,149,160** R=2,4-Cl₂C₆H₃, Ar= C₆H₄ OCH₃-4, n=1; **16,150,161** R=2,4-Cl₂C₆H₃, Ar= C₆H₄ OCH₃-4, n=5;

Надо отметить, что при синтезе бис-имидазол-5-она **151** по пути **A** в две стадии суммарный выход составляет 69,6%.

Исследованы ингибирующие свойства синтезированных соединений **140-161** по отношению к АХЭ и БуХЭ человека. Полученные результаты приведены в таблице 12. Исходя из полученных данных можно заключить, что сравнительно высокую ингибиторную активность по отношению к АХЭ проявляют N,N'-(1Z,1'Z)-3,3'-(гексан-1,6-диилбис(азанедиил))бис(3-оксо-1-фенилпроп-1-ен-3,2-диил)бис(4-бромобензамид) (**148**) - 57% и (4Z,4'Z)-1,1'-(гексан-1,6-диил)-бис(4-(бензо[d][1,3]-диоксол-5-илметил)-2-фенил-1H-имидазол-5-он) (**156**)- 97%.

В случае БуХЭ сравнительно высокое ингибирование наблюдается у N,N'-(1Z,1'Z)-3,3'-(этан-1,2-диилбис(азанедиил))-бис(1-(4-метоксифенил)-3-оксопроп-1-ен-3,2-диил)бис(2,4-дихлорбензамида) (**149**) - 31%, а (4Z,4'Z)-1,1'-(гексан-1,6-диил)бис(4-(бензо[d][1,3]-диоксол-5-илметил)-2-фенил-1H-имидазол-5-он) (**156**) и (4Z,4'Z)-1,1'-(гексан-1,6-диил)бис(2-(2,4-дихлорофенил)-4-(4-метоксибензилиден)-1H-имидазол-5-он) (**161**) проявляют 100%-ную активность. Из данных, приведенных в табл. 12, очевидно, что при переходе от бис-амидов в

соответствующие бис-имидазол-5-оны антагонистическая активность по отношению к обоим ферментам в основном возрастает. Для бис-имидазол-5-онов **151-161** определены также

Таблица 10

Время проведения реакции и физико-химические данные бис-амидов **140-150**

№ соединения	Время проведения реакции, мин	Выход, %	Т.пл., °С	Rf (A)
140	30	77.30	145-148	0.77
141	20	84.05	192-195	0.81
142	15	84.86	230-233	0.22
143	30	95.04	192-195	0.67
144	20	95.60	234-237	0.61
145	25	93.88	208-211	0.55
146	25	87.4	135-137	0.45
147	10	92.63	250-253	0.65
148	15	91.43	231-234	0.64
149	20	97.35	261-264	0.58
150	25	90.28	239-241	0.49

Таблица 11

Время проведения реакции и физико-химические данные бис-имидазол-5-онов **151-161**

№ соединения	Время проведения реакции, мин	Выход, %	Т. пл., °С	Rf (A)
151	45	90.43	267-270	0.85
152	45	92.46	198-201	0.88
153	30	88.24	321-324	0.81
154	40	80.85	188-190	0.68
155	20	92.39	341-344	0.75
156	10	95.70	269-272	0.59
157	25	84.9	225-228	0.76
158	20	90.00	338-341	0.86
159	20	86.21	267-270	0.85
160	15	89.33	211-213	0.85
161	20	94.80	109-112	0.76

концентрации, ингибирующие ферменты на 50% (IC₅₀). Результаты этих исследований также приведены в табл.12. Согласно полученным данным все соединения **140-161** по ингибирующим свойствам уступают препарату такрин. Однако (4Z,4'Z)-1,1'-(этан-1,2-диил)бис(4-

бензилиден-2-фенил-1Н-имидазол-5-он) (**151**) по специфичности по отношению к БуХЭ превосходит такрин в 4,8 раз, в то время как по данным IC_{50%} мало уступает.

Таблица 12

Ингибирующие свойства бис-амидов **140-150** и бис-имидазол-5-онов **151-161** по отношению к ацетилхолинэстеразе (АХЭ) и бутирилхолинэстеразе (БуХЭ).

№	Ингибирование АХЭ, %	Ингибирование БуХЭ, %	№	Ингибирование АХЭ, %	Ингибирование БуХЭ, %	IC _{50%} АХЭ, nM	IC _{50%} БуХЭ, nM	I _{специф.} *
140	12	11	151	26	70	4480	35	120 БуХЭ
141	11	17	152	15	6	-	-	-
142	28	5	153	29	50	1032	550	2 БуХЭ
143	45	22	154	54	42	702	849	1.2 АХЭ
144	26	5	155	34	42	-	-	-
145	3	9	156	97	100	897	167	5 БуХЭ
146	31.4	42.1	157	32.8	89.5	4487±275	755±14	5.9БуХЭ
147	0	18	158	50	3	346	14293	41 АХЭ
148	57	14	159	59	27	536	847	2 АХЭ
149	34	31	160	62	6	409	2518	6 АХЭ
150	37	8	161	79	100	560	61	9 БуХЭ

Такрин IC_{50%} АХЭ 500nM, БуХЭ 20nM, I_{специф.} 25 БуХЭ /153/.

* I_{специф.} Индекс специфичности по отношению к ферменту.

2.4. Докинг исследование некоторых синтезированных имидазол-5-онов и анилидов

Осуществлен докинг-анализ 2,4-дизамещенных (**18,20,26**), 1,2,4-тризамещенных (**41,42,45,57**) имидазол-5-онов и анилидов N-замещенных α,β-дегидроаминокислот **60,61,63,74** как с АХЭ, так и с БуХЭ /165/.

Полученные энергетические показатели – средняя энергия Гиббса (ΔG_{ср}), комплексообразования конформеров исследуемых соединений свидетельствуют о том, что все соединения, кроме имидазол-5-онов **20** и **42**, проявляют сравнительно более высокие значения с БуХЭ, чем с АХЭ (табл.13). Отметим, что повышение активности при переходе от АХЭ к БуХЭ наблюдается также при сопоставлении данных имидазол-5-онов **18,20,26** (табл.3) и **41,42,45,57** (табл.13). Однако в случае анилидов **60,61,63,74** (табл.13) наблюдается обратная картина.

Для определения сродства исследуемых соединений с АХЭ и БуХЭ были рассчитаны константы связывания (K_с), с помощью уравнения 1.

$$\Delta G_{\text{exp}} = -RT \ln\left(\frac{1}{K}\right); \quad K = \exp\left(\frac{-\Delta G_{\text{average}}}{RT}\right), \text{ уравнение 1}$$

где ΔG_{average}- энергия взаимодействия, R - газовая постоянная, T - абсолютная температура, K_с - константа связывания /172,173/.

Полученные результаты констант связывания приведены в табл.13.

Таблица 13

Биофизические константы ($\Delta G_{ср}$ -средняя энергия Гиббса в ккал/моль и K_c – константа связывания) связывания 2,4-дизамещенных (**18,20,26**), 1,2,4-тризамещенных (**41,42,45,57**) имидазол-5-онов и анилидов N-замещенных α,β -дегидроаминокислот **60,61,63,74** с активными центрами ацетилхолинэстеразы (АХЭ) и бутирилхолинэстеразы (БуХЭ)

№ соединения	Фермент			
	АХЭ		БуХЭ	
	$\Delta G_{ср}$	K_c	$\Delta G_{ср}$	K_c
18	-8.08±0.40	6.3x10 ⁵	-9.26±0.46	5.6x10 ⁶
20	-8.89±0.44	4.3x10 ⁵	-8.80±0.46	2.5x10 ⁶
26	-9.53±0.47	1.5x10 ⁶	-10.5±0.52	4.4x10 ⁷
41	-8.67±0.43	1.5x10 ⁶	-9.2±0.46	5.0x10 ⁶
42	-7.84±0.39	6.3x10 ⁵	-7.78±0.39	4.7x10 ⁵
45	-8.1±0.4	1.8x10 ⁵	-9.12±0.45	4.4x10 ⁶
57	-7.28±0.36	4.3x10 ⁵	-10.14±0.5	2.4x10 ⁷
60	-8.30±0.41	1.5x10 ⁶	-9.47±0.47	8.0x10 ⁶
61	-8.60±0.43	1.8x10 ⁵	-9.50±0.47	8.4x10 ⁶
63	-7.73±0.38	6.3x10 ⁵	-9.12±0.45	4.4x10 ⁶
74	-8.71±0.43	4.3x10 ⁵	-8.96±0.44	3.3x10 ⁶

Данные табл.13 показывают, что сравнительно высокие значения $\Delta G_{ср}$ и K_c по отношению к БуХЭ наблюдаются у 2-фенил-4-(толуолсульфонилоксибензилиден)имидазол-5-она (**26**). Надо отметить, что соединение **26** в экспериментальных условиях показывает также высокую антибутирилхолинэстеразную активность (см. табл.3 и 4).

При сопоставлении данных $\Delta G_{ср}$ изомеров **42,45,57**, можно заключить, что в случае АХЭ сравнительно высокое значение имеет 1,2-дифенил-4-(4-метоксибензилиден)имидазол-5-он (**45**, $\Delta G_{ср} = -8.1$), тогда как в случае БуХЭ – 1-фенил-2-(4-метоксифенил)-4-бензилиден-имидазол-5-он (**57** $\Delta G_{ср} = -10.14$). При удалении MeO-группы из молекулы обсуждаемого ряда изомеров значение $\Delta G_{ср}$ в случае АХЭ возрастает (**41**, $\Delta G_{ср} = -8.67$), а в случае БуХЭ – нет.

Для выявления типов связывания исследуемых соединений с АХЭ и БуХЭ был проведен конформационный анализ, результаты которого приведены на рис. 5-15. Необходимо отметить, что комплексообразование носит, в основном, гидрофобный характер, хотя для АХЭ у соединений **20,26,45,57,61** и **74** наблюдаются единичные водородные связи с аминокислотными остатками Ser125 (**26**), Tyr337 (**20,74**), Tyr341 (**45,57**) и Tyr124(**61**). В случае БуХЭ водородные связи наблюдаются у анилидов **60** (Thr120) и **61** (Asp78, Ser198).

Аминокислотные остатки ферментов, вовлеченные во взаимодействия с лигандами при комплексообразовании, приведены в табл.14 и 15. Из этих таблиц видно, что при комплексо-

бразовании 2,4-дизамещенных (**18,20,26**), 1,2,4-тризамещенных имидазол-5-онов (**41,42,45, 57**) и анилидов **60,61,63,74** имеются связи, являющиеся общими как для данного ряда соединений, так и для различных рядов одновременно. Для АХЭ идентифицировано 4 аминокислотных остатка, которые вовлечены в процесс комплексообразования со всеми 2,4-дизамещенными имидазол-5-онами **18,20,26**. В случае 1,2,4-тризамещенных имидазол-5-онов **41,42, 45,57** также обнаружено 4 аминокислотных остатка (Trp286, Val294, Phe295 и Tyr341), проявляющие сродство со всеми соединениями этого ряда.

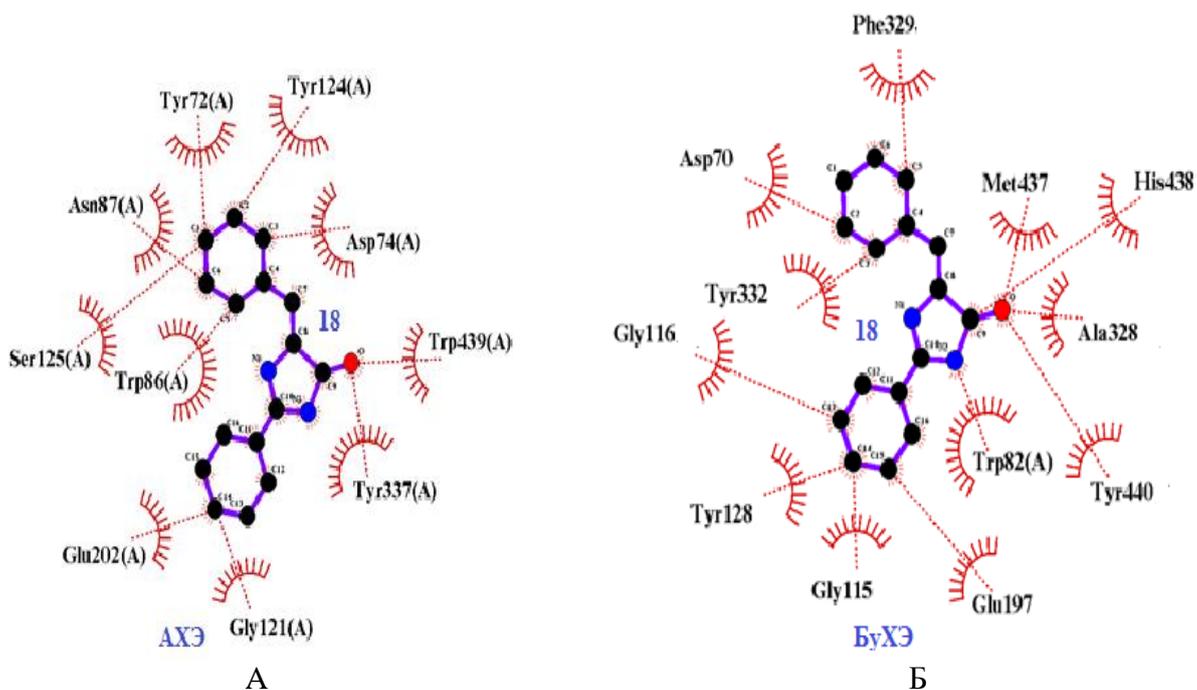


Рис.5. Визуализация взаимодействия аминокислотных остатков сайта связывания АХЭ (А) или БуХЭ (Б) с соединением **18**. Красные пунктиры – гидрофобные взаимодействия.

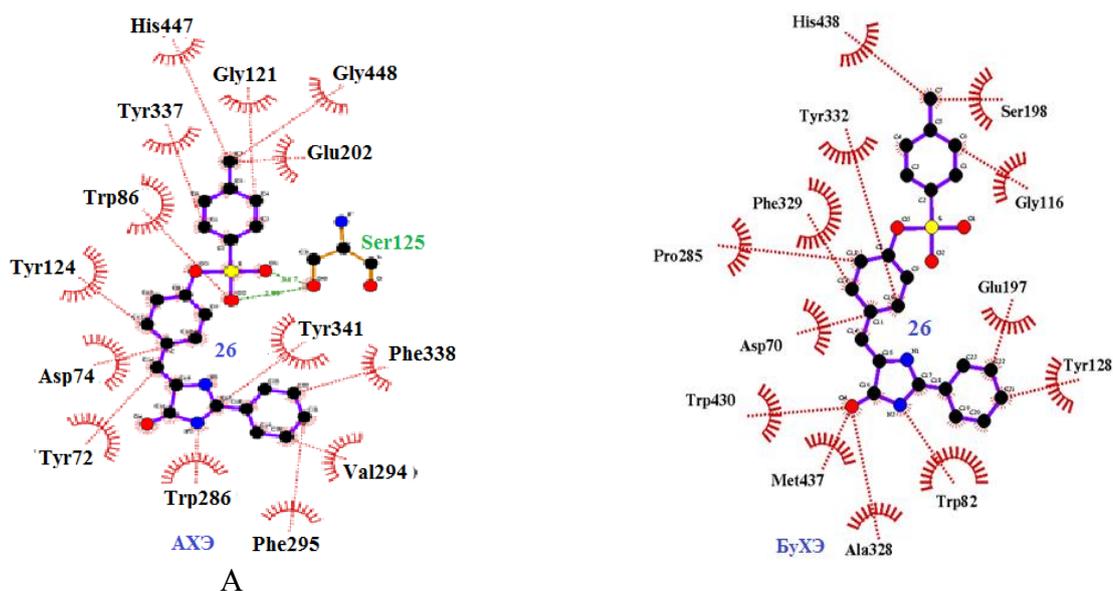


Рис.6. Визуализация взаимодействия аминокислотных остатков сайта связывания АХЭ (А) или БуХЭ (Б) с соединением **26**. Красные пунктиры – гидрофобные взаимодействия.

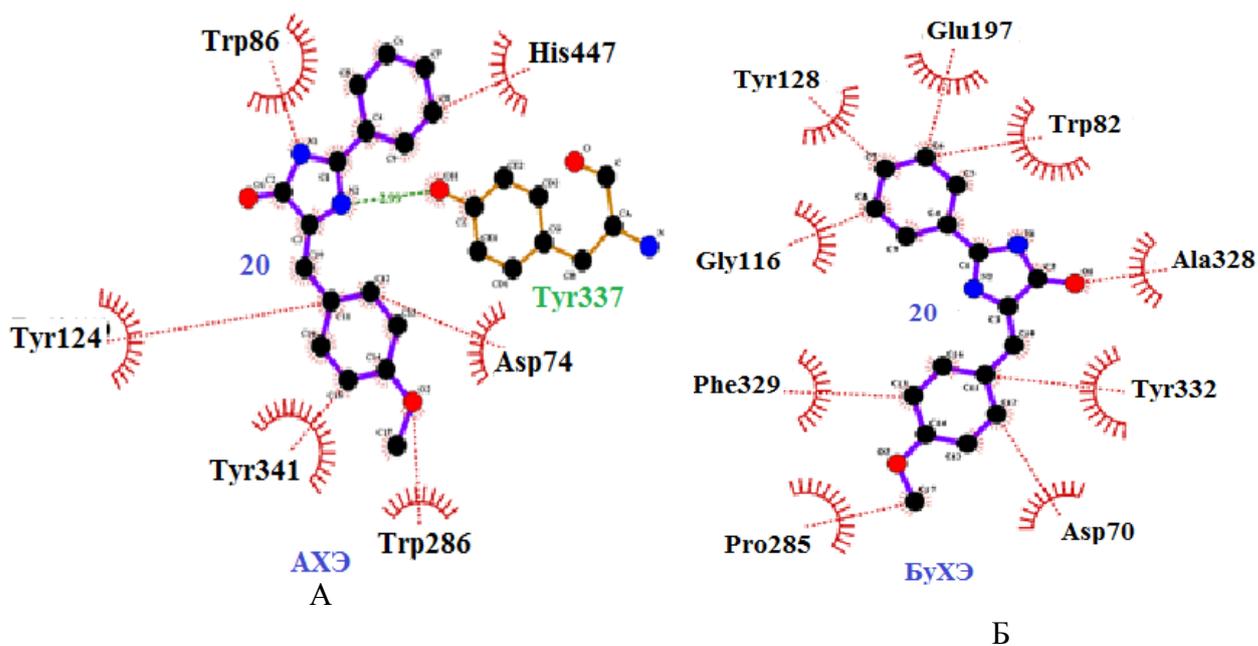


Рис.7. . Визуализация взаимодействия аминокислотных остатков сайта связывания АХЭ (А) или БуХЭ (Б) с соединением 20. Красные пунктиры – гидрофобные взаимодействия.

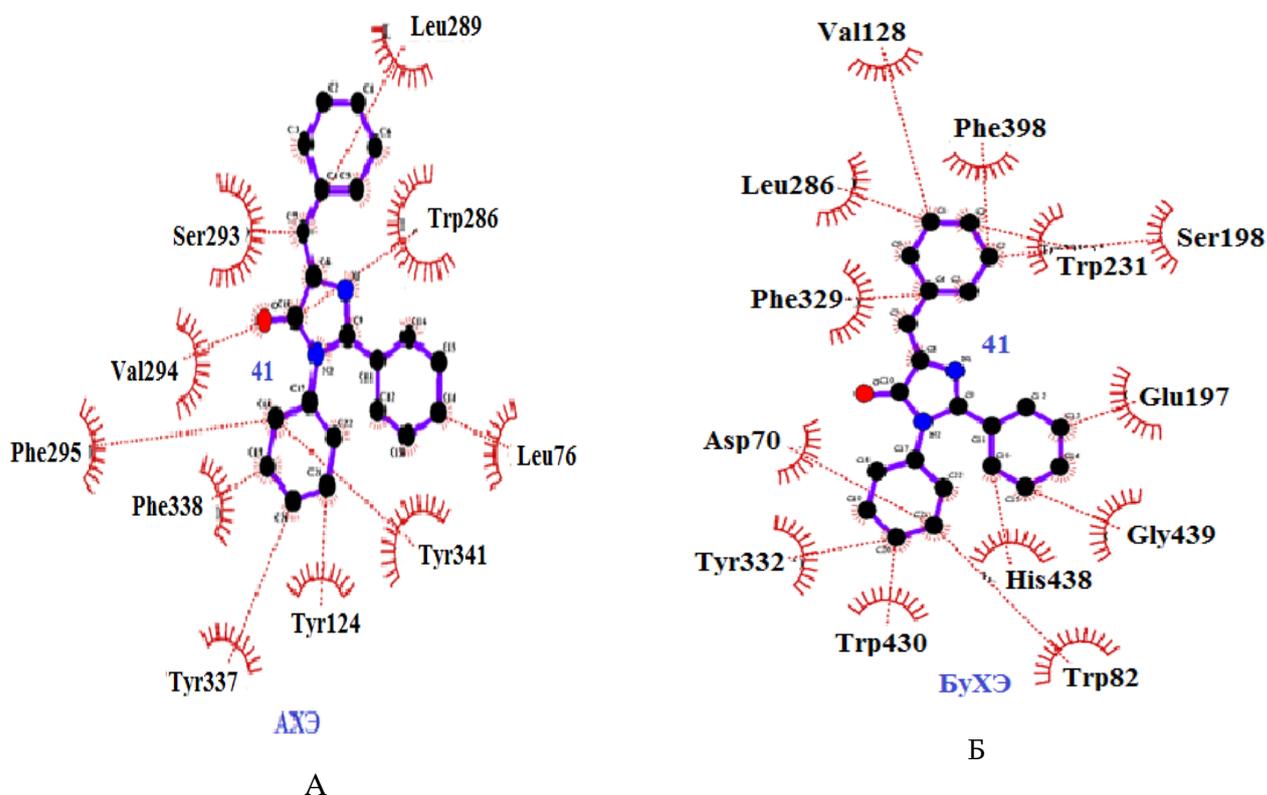


Рис.8. Визуализация взаимодействия аминокислотных остатков сайта связывания АХЭ (А) или БуХЭ (Б) с соединением 41. Красные пунктиры – гидрофобные взаимодействия.

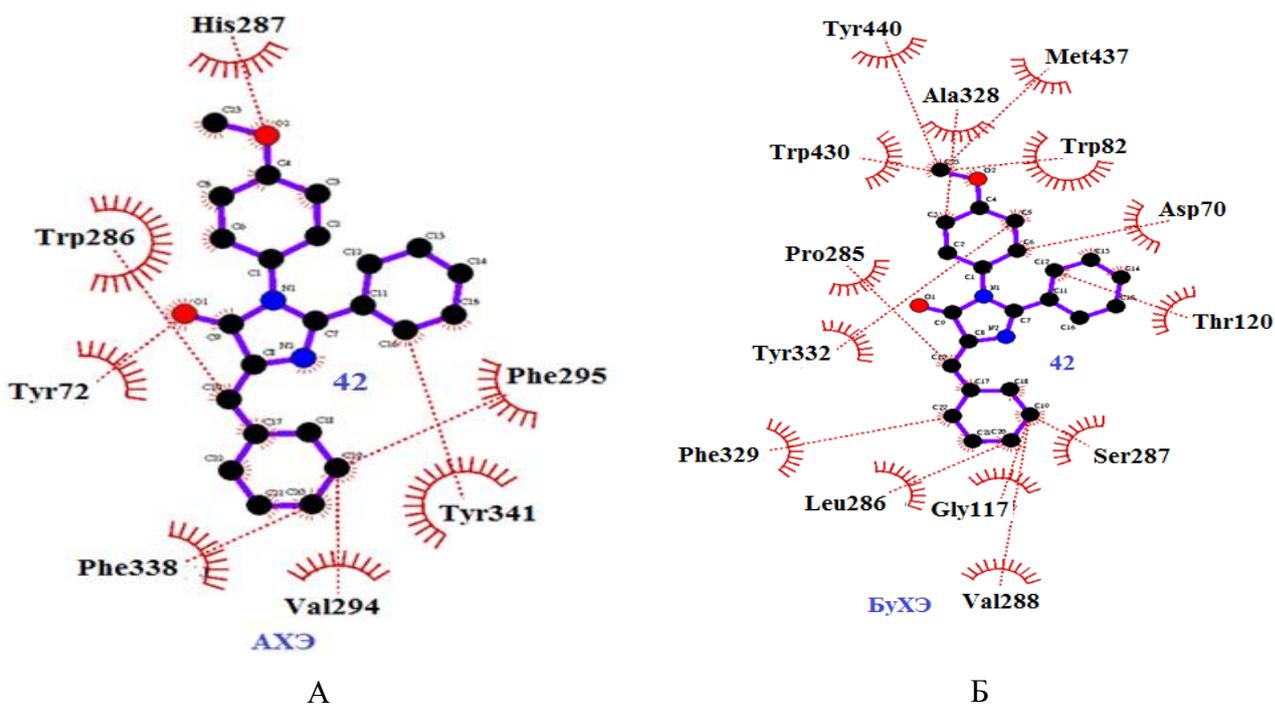


Рис.9. Визуализация взаимодействия аминокислотных остатков сайта связывания AXЭ (А) или БуХЭ (Б) с соединением 42. Красные пунктиры – гидрофобные взаимодействия.

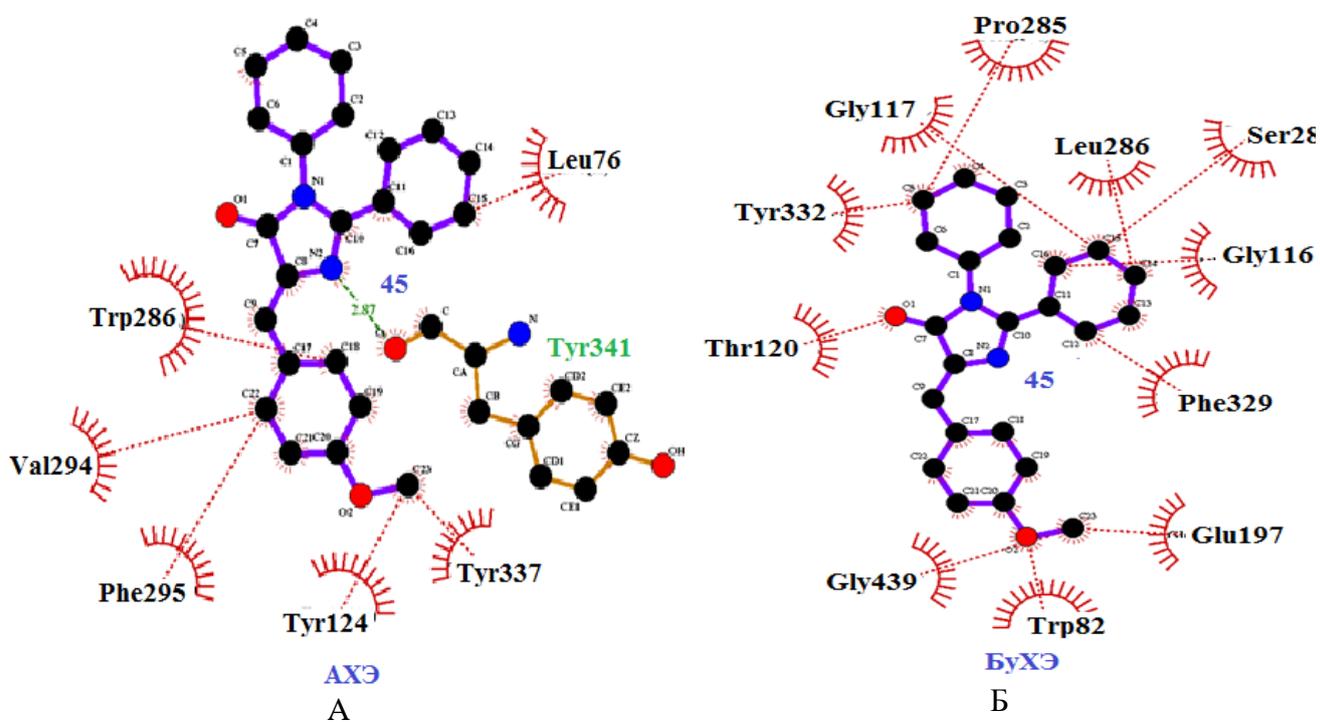


Рис.10. Визуализация взаимодействия аминокислотных остатков сайта связывания AXЭ (А) или БуХЭ (Б) с соединением 45. Красные пунктиры – гидрофобные взаимодействия.

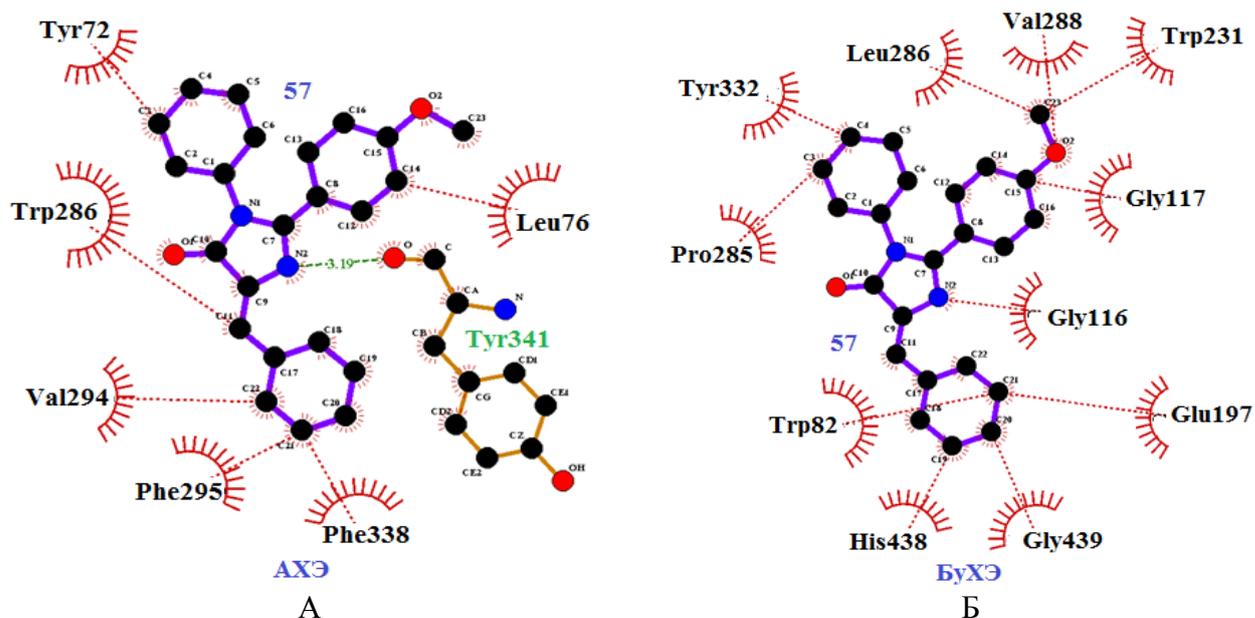


Рис.11. Визуализация взаимодействия аминокислотных остатков сайта связывания АХЭ (А) или БУХЭ (Б) с соединением 57. Красные пунктиры – гидрофобные взаимодействия.

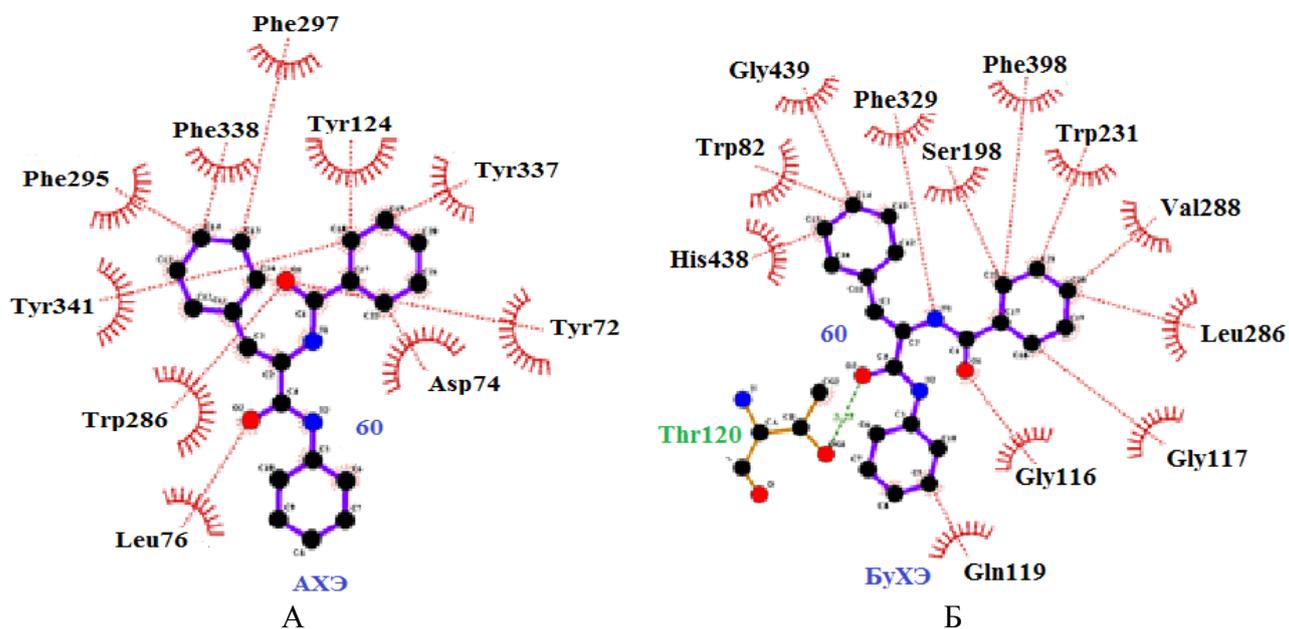


Рис.12. Визуализация взаимодействия аминокислотных остатков сайта связывания АХЭ (А) или БУХЭ (Б) с соединением 60. Красные пунктиры – гидрофобные взаимодействия.

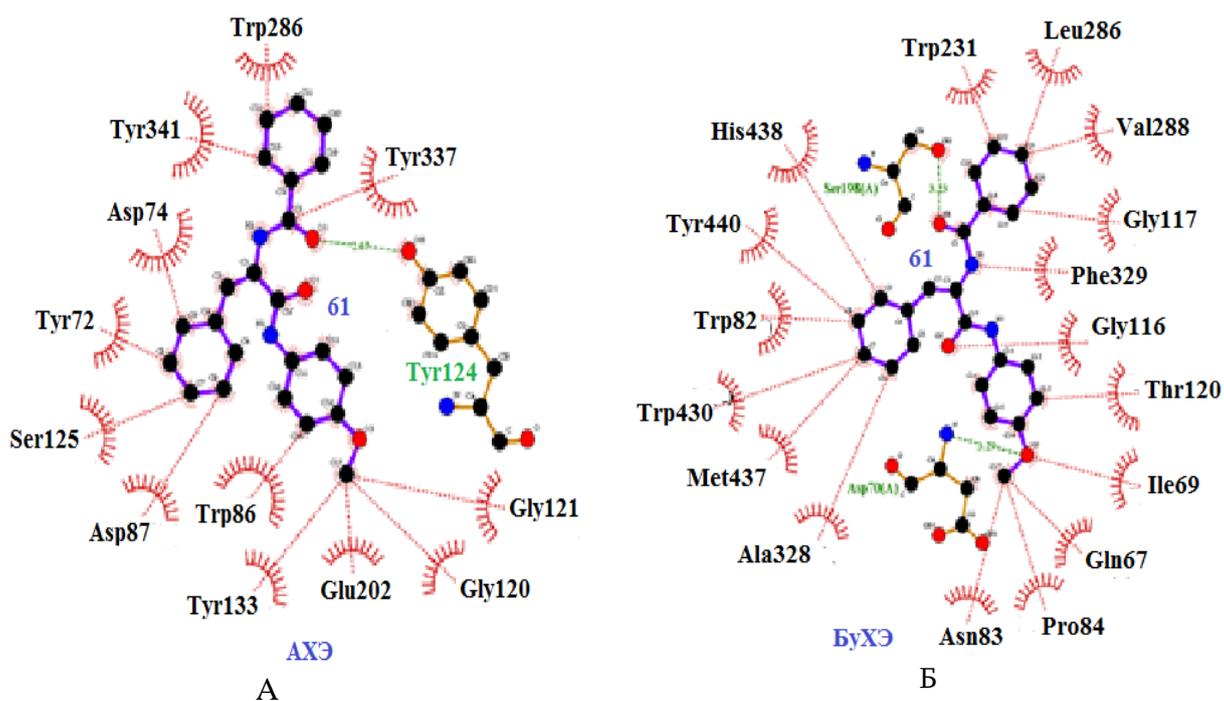


Рис.13. Визуализация взаимодействия аминокислотных остатков сайта связывания АХЭ (А) или БуХЭ (Б) с соединением 61. Красные пунктиры – гидрофобные взаимодействия.

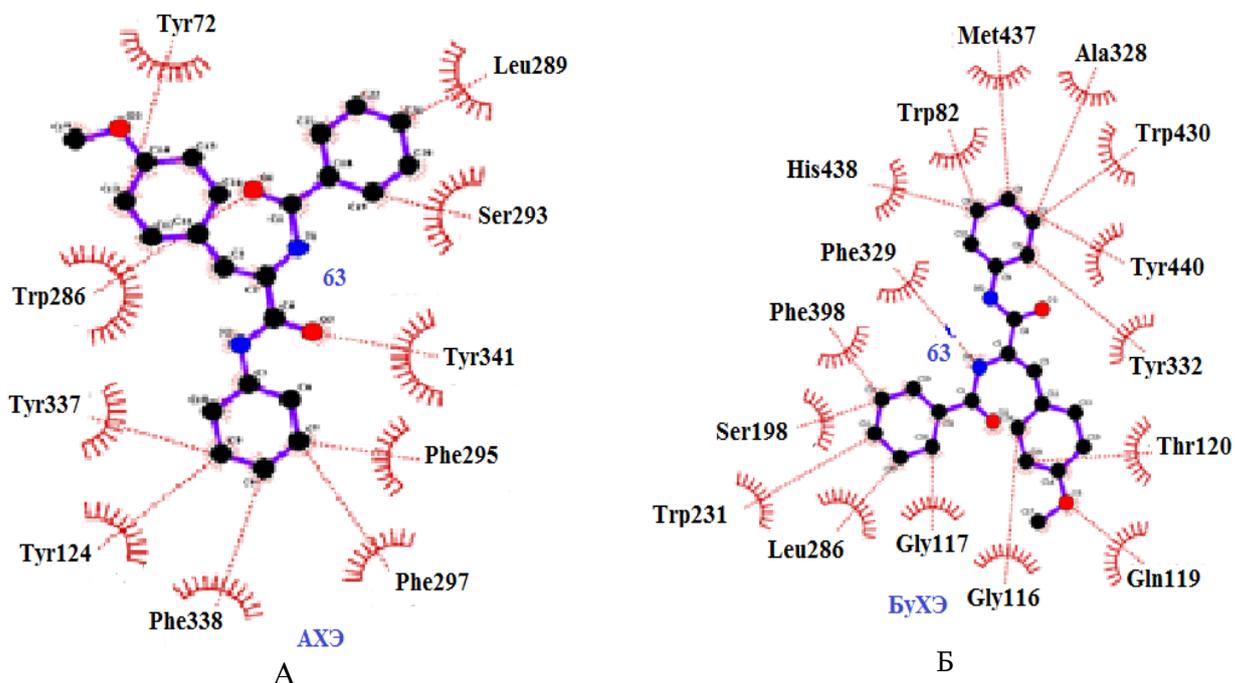


Рис.14. Визуализация взаимодействия аминокислотных остатков сайта связывания АХЭ (А) или БуХЭ (Б) с соединением 63. Красные пунктиры – гидрофобные взаимодействия.

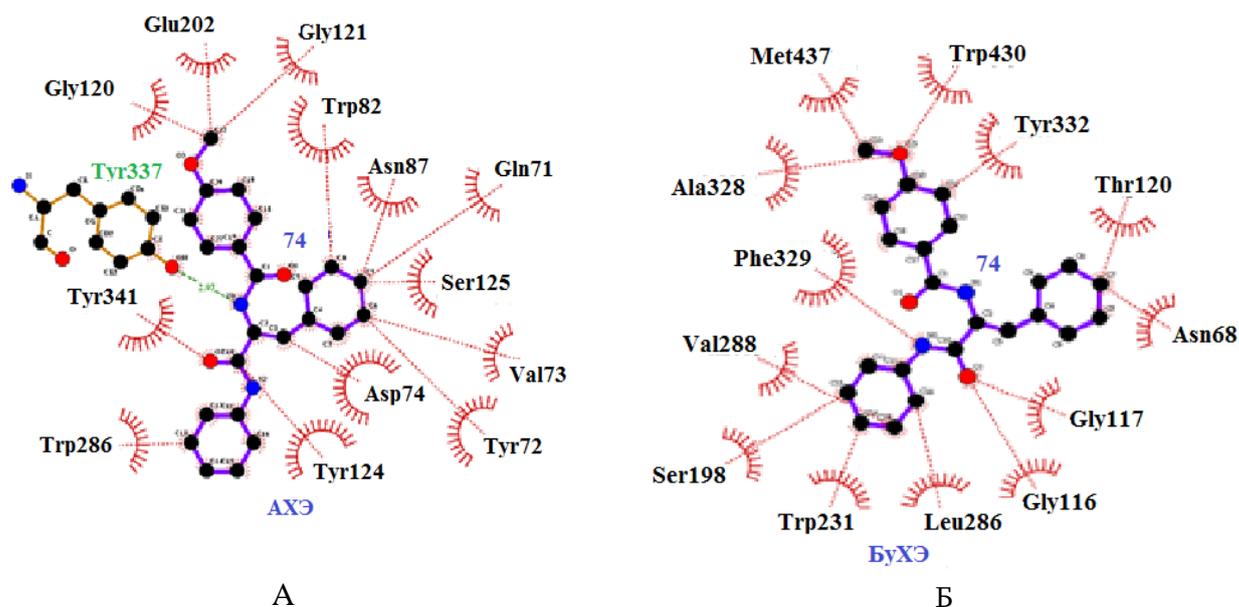


Рис.15. Визуализация взаимодействия аминокислотных остатков сайта связывания АХЭ (А) или БуХЭ (Б) с соединениями **74**. Красные пунктиры – гидрофобные взаимодействия.

В случае же анилидов **60,61,63,74** число этих аминокислотных остатков составляет 5 – Tyr72, Tyr124, Trp286, Tyr337 и Tyr341. Согласно данным табл.14 1,2,4-тризамещенные имидазол-5-оны с анилидами имеют общие места связывания с АХЭ по Trp286 и Tyr341, в то время как 2,4-дизамещенные имидазол-5-оны не имеют общих мест связывания с остальными рядами.

Данные табл.15 показывают, что комплексообразование 2,4-дизамещенных имидазол-5-онов **18,20,26** с БуХЭ происходит за счет 9-12 аминокислотных остатков фермента, из которых 7 являются общими для этого ряда соединений. В случае 1,2,4-тризамещенных имидазол-5-онов **41,42,45,57** при комплексообразовании с БуХЭ вовлечены 11-14 аминокислотных остатка фермента, из которых общими для всего ряда являются 3 аминокислотных остатка. У анилидов N-замещенных α,β -дегидроаминокислот **60,61,63,74** число этих остатков составляет 7. Однако общие места связывания для всех представителей 2,4-ди- и 1,2,4-тризамещенных имидазол-5-онов с БуХЭ - это Trp82 и Tyr332. Отметим, что оба эти аминокислотных остатка являются ключевыми при функционировании БуХЭ. Известно, что Trp82 является одним из важных остатков, образующих «холинсвязывающую часть» каталитического центра сайта связывания для БуХЭ. Tyr332 находится в периферийной зоне «горловины» активного центра. Он образует с другими аминокислотными остатками «периферийную анионную часть» и вовлечен в процесс идентификации нативного лиганда /174, 175/. По данным табл.15 три анилида из четырех тоже имеют гидрофобные взаимодействия с Trp82 БуХЭ.

Таблица 14

Аминокислотные остатки мономера ацетилхолинэстеразы (АХЭ), вовлеченные во взаимодействия фермента с 2,4-дизамещенными (**18,26**) и 1,2,4-тризамещенными (**41,42,45,57**) имидазол-5-онами и амидами N-замещенных α,β -дегидроаминокислот **60,61,63,74**

Аминокислотный остаток АХЭ	№ имидазол-5-она и амида											
	18	20	26	41	42	45	57	60	61	63	74	
Gln71	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+
Tyr 72	+	—	+	—	+	+	—	+	+	+	+	+
Val73	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+
Asp 74	+	+	+	—	+	+	—	+	+	—	—	+
Leu76	—	—	—	+	—	+	+	+	+	—	—	—
Trp 86	+	+	+	—	—	—	—	—	—	+	—	+
Asp 87	+	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	+
Gly120	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	+
Glu 121	+	—	+	—	—	—	—	—	+	—	—	+
Tyr124	+	+	+	+	—	—	+	+	+	+	+	+
Ser 125	+	—	+	—	—	—	—	—	—	+	—	+
Tyr133	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—
Glu 202	+	—	+	—	—	—	—	—	+	—	—	+
Trp 286	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
His 287	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—
Leu 289	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	+	—
Ser 293	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	+	—
Val 294	—	—	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—
Phe 295	—	—	+	+	+	+	+	+	—	—	+	—
Phe297	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	+	—
Tyr 314	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Tyr 337	+	+	+	+	—	—	+	+	+	+	+	+
Phe 338	—	—	+	+	+	+	—	+	—	+	—	—
Tyr 341	—	+	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Trp 439	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
His 447	—	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Glu 448	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—

*Взаимодействие осуществляется за счет водородной связи; в красном ответственные аминокислотные остатки активного центра АХЭ /176/.

(+) - есть взаимодействие.

(—) - нет взаимодействия.

Общее место взаимодействий с БуХЭ для 1,2,4-тризамещенных имидазол-5-онов **41,42,45,57** и анилидов **60,61,63,74** наблюдается только при Leu286, который является одним из важнейших аминокислотных остатков «ацильной части» БуХЭ /174,175/.

Рис.5-15 и табл.14,15 дают возможность оценить местоположение исследуемых лигандов в активном центре ферментов. Так, 2,4-дизамещенные имидазол-5-оны **18,20,26**, в основном, взаимодействуют с π -катион-связывающей частью АХЭ (Trp82, Trp337). 1,2,4-Три-

замещенные имидазол-5-оны **41,42,45,57** образуют гидрофобную связь с Phe295, являющимся одним из основных аминокислотных остатков ацил-связывающей части АХЭ. А анилиды N-замещенных α,β -дегидроаминокислот **60,61,63,74** образуют гидрофобную связь с остатком Tyr337 (π -катион-связывающая часть).

Таблица 15

Аминокислотные остатки мономера бутирилхолинэстеразы (БуХЭ), вовлеченные во взаимодействия фермента с 2,4-дизамещенными (**18,20,26**), 1,2,4-тризамещенными (**41,42,45,57**) имидазол-5-онами и амидами N-замещенных α,β -дегидроаминокислот **60,61,63,74**

Аминокислотный остаток БуХЭ	№ имидазол-5-она и амида											
	18	20	26	41	42	45	57	60	61	63	74	
Asp68	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	
Gln67	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	
Asp 70	+	+	+	+	+	—	—	—	+	—	—	
Trp 82	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	
Asp83	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
Pro84	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	
Gly 115	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
Gly 116	+	+	+	—	—	+	+	+	+	+	+	
Gly117	—	—	—	—	+	+	+	+	+	+	+	
Trp 120	—	—	—	—	+	—	+	+	+	+	+	
Tyr 128	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
Glu 197	+	+	+	+	—	+	+	—	—	—	—	
Ser 198	—	—	+	+	—	—	—	+	+	+	+	
Pro 285	—	+	+	—	+	+	+	—	—	—	—	
Leu 286	—	—	—	+	+	+	+	+	+	+	+	
Ser 287	—	—	—	—	+	—	+	—	—	—	—	
Val 288	—	—	—	+	+	+	—	+	+	—	+	
Trp 231	—	—	—	+	—	+	—	+	+	+	+	
Ala 328	+	+	+	—	+	—	+	—	+	+	+	
Phe 329	+	+	+	+	+	—	+	+	+	+	+	
Tyr 332	+	+	+	+	+	+	+	—	—	+	+	
Phe 398	—	—	—	+	—	—	—	+	—	+	—	
Trp 430	—	—	+	+	+	—	—	—	+	+	+	
Met 437	+	—	+	—	+	—	—	—	+	+	+	
His 438	+	—	+	+	—	+	—	+	+	+	—	
Gly 439	—	—	—	+	—	+	—	+	—	—	—	
Tyr 440	+	—	—	—	+	—	—	—	+	+	—	

*Взаимодействие осуществляется за счет водородной связи; в красном ответственные аминокислотные остатки активного центра БуХЭ /174/.

(+) - есть взаимодействие.

(—) - нет взаимодействия.

В случае БуХЭ, 2,4-дизамещенные имидазол-5-оны **18,20,26** входят в гидрофобное взаимодействие с Asp70, Tyr332 (периферическая анионная часть) и Trp82 (π -катион-связывающая часть), а также с Gly116 (оксианионная часть) и Glu197 (активатор воды)

фермента. В отличие от них, 1,2,4-тризамещенные имидазол-5-оны **41,42,45,57**, в основном, связываются только с остатком Trp82 (π -катион-связывающая часть) и Tyr332 (периферическая анионная часть) БуХЭ. Что касается анилидов **60,61,63,74**, то они связываются с оксианионным центром (Gly116, Gly117) и остатком серина каталитической триады.

Из сказанного видно, что исследуемые соединения более хорошо блокируют ответственные части активного центра БуХЭ, чем АХЭ. Очевидно, этим можно объяснить сравнительно большую специфичность синтезированных соединений по отношению к БуХЭ.

Таким образом, проведенный докинг-анализ выявил ряд закономерностей комплексообразования 2,4-ди-, 1,2,4-тризамещенных имидазол-5-онов и анилидов N-замещенных α,β -дегидроаминокислот. Накопление новых данных в этом направлении может способствовать при конструировании высокоэффективных антихолинэстеразных соединений из ряда имидазол-5-онов.

2.5. Фармакологические свойства 2-фенил-4-(4-толуолсульфонилоксибензилиден)имидазол-5-она

Сопоставлением данных IC_{50} синтезированных нами имидазол-5-онов и некоторых известных антихолинэстеразных соединений (табл.4) установлено, что 2-фенил-4-(4-толуолсульфонилоксибензилиден)имидазол-5-он (**26**) является высокоактивным и селективным ингибитором БуХЭ. Установлено, что соединение **26** обладает также антирадикальными (в течение 40 мин 20%, витамин С - 89%), и антимоноаминоксидазными (53%, индопан-86%) свойствами. Предварительная оценка токсичности соединения **26** показывает, что это вещество малотоксично (максимально переносимая доза = 1250 мг/кг).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на спектрофотометре “Specord UV-VIS”. Спектры ¹H ЯМР получены на спектрометре “Varian Mercury 300”, а УФ спектры – на спектрофотометре “Helios-γ”. Контроль за ходом реакций и определение чистоты полученных соединений осуществлены методом ТСХ (на пластинках Alugram Xtra SIL G/UV) в системе растворителей бензол–метанол 5:2 (А) или пропанол-вода 7:3 (В). Вещества проявлены УФ облучением и парами йода или 5%-ным раствором перманганата калия с последующим нагреванием при 100-120°C в течение 2-3 мин. Температуры плавления определены на микростоліке Voetius. Ненасыщенные 5(4H)-оксазолонны получены согласно /177/.

Таблица 16

Основные кристаллографические характеристики и экспериментальные данные соединения **106**

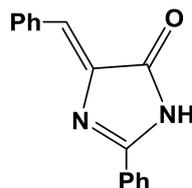
<i>Кристаллографические характеристики</i>	
Брутто-формула	C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₄
Молекулярный вес	392.44
Сингония	Триклинный
Пространственная группа	P-1
a, b, c [Å]	8.8299(18), 10.646(2), 12.139(2)
α, β, γ [град.]	110.29(3), 94.42(3), 103.82(3)
V [Å ³]	1023.2(4)
Z	2
Плотность (выч.) [г/см ³]	1.274
μ (MoKa) [mm ⁻¹]	0.088
F (000)	416
Размер кристалла [мм]	0.25×0.30×0.36
<i>Экспериментальные данные</i>	
Температура (К)	293
Излучение [Å]	0.71073
θ _{min} , θ _{max} [град.]	1.8, 30.0
Область сканирования	0≤h≤12; -14≤k≤14 ; -17≤l≤17
Число измеренных отражений	6315
Число наблюдаемых отражений с [I>2.0 σ(I)]	3175
<i>Расчетные данные</i>	
N _{ref} , N _{par}	5955, 358
R, wR ₂ , S	0.0658, 0.2085, 1.01

Рентгенографическое исследование. Дифракционные измерения проведены при комнатной температуре на автодифрактометре Enraf-Nonius CAD-4 (графитовый монохроматор,

Mo-K α излучение, $\theta/2\theta$ -сканирование). Параметры триклинной элементарной ячейки определены и уточнены по 24 рефлексам с $13.9 < \theta < 15.8$. Структура расшифрована прямым методом. Координаты атомов водорода определены из разностных синтезов Фурье. Структура уточнена полно-матричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов и изотропном – для атомов водорода. Все структурные расчеты проведены по комплексу программ SHELXTL. Кристаллографические данные в формате CIF депонированы в Кембриджском центре кристаллографических данных, номер депозита CCDC1819058. Основные кристаллографические и экспериментальные данные приведены в таблице 16.

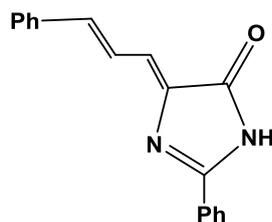
Общая методика синтеза 2,4-дизамещенных имидазол-5-онов (18-34). Смесь 4 ммоль 2-арил-4-арилиден-5(4Н)-оксазолон и 1.6 г (2.12 мл, 10 ммоль) ГМДС в 10 мл ДМФА кипятили в колбе с обратным холодильником в течение 20-60 мин. После охлаждения реакционную смесь разбавляли 60 мл воды, подкисляли соляной кислотой до pH 2, отфильтровывали, сушили на воздухе и перекристаллизовывали из этанола. Выходы и некоторые физико-химические данные соединений (18-34) приведены в табл 2.

(Z)- 2-Фенил-4-бензилиденимидазол-5-он (18)



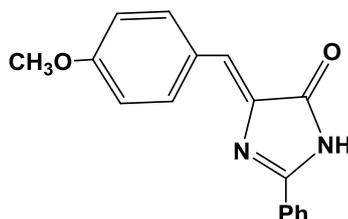
ИК спектр, ν , см⁻¹: 1643(C=C), 1702 (CO-цикл), 3130 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 6.93 с (1H, C=CH), 7.32-7.45 м (3H, Ar), 7.47-7.58 м (3H, Ar), 8.17-8.21 м (2H, Ar), 8.23-8.27 м (2H, Ar), 11.91 ш. с (1H, NH).

(Z,E)-2-Фенил-4-((E)-3-фенилаллилиден)имидазол-5-он (19)



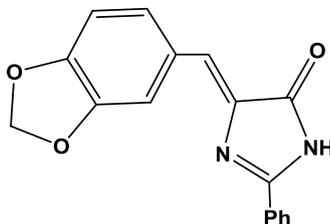
ИК спектр, ν , см⁻¹: 1633 (C=C), 1704 (C=O цикл), 3150 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 6.84 м (13H, 2H, 3xCH=, 2x C₆H₅), 11.80 и 11.92 с (1H, NH), смесь изомеров E и Z.

(Z)-2-Фенил-4-(4-метоксибензилиден)имидазол-5-он (20)



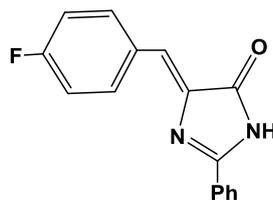
ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1643(C=C), 1702 (CO-цикл), 3130 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.87 с (3H, OCH₃), 6.91 с (1H, C=CH), 6.93-6.98 м (2H, Ar), 7.45-7.55 м (3H, Ar), 8.14-8.19 м (2H, Ar), 8.20-8.25 м (2H, Ar), 11.81 ш. с (1H, NH).

(Z)-2-Фенил-4-(бензо[d][1,3]диоксол-5-илметилден)имидазол-5-он (21)



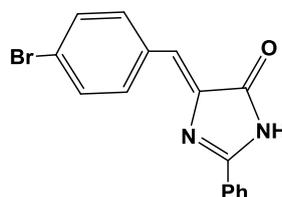
ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1638 (C=C), 1706 (C=O цикл), 3160 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 6.06 с (2H, CH₂), 6.86 д (1H, J 8.0 Гц, C₆H₃), 6.87 с (1H, C=CH), 7.46-7.53 м (3H, C₆H₅), 7.51 д (1H, J 1.6 Гц, C₆H₃), 8.13-8.18 м (2H, C₆H₅), 8.16 д д (1H, J 8.0 Гц, J 1.6 Гц, C₆H₃), 11.84 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 100.8 (CH₂), 107.7 (CH, C₆H₃), 110.7 (CH, C₆H₃), 124.7 (CH, C₆H₃), 127.1 (2xCH, C₆H₅), 127.7 (CH, C₆H₅), 128.1 (2xCH, C₆H₅), 128.2, 128.9, 131.1 (=CH), 138.9, 147.4, 148.5, 159.2, 171.6.

(Z)-2-Фенил-4-(4-фторбензилиден)имидазол-5-он (22)



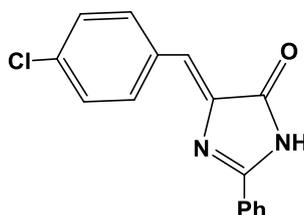
ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1646 (C=C), 1706 (C=O цикл), 3165 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 6.93 с (1H, C=CH); 7.10-7.18 м (2H, C₆H₄F), 7.47-7.58 м (3H, C₆H₅); 8.16-8.21 м (2H, C₆H₅); 8.28-8.35 м (2H, C₆H₄F); 11.92 уш. с (1H, NH).

(Z)-2-Фенил-4-(4-бромбензилиден)имидазол-5-он (23)



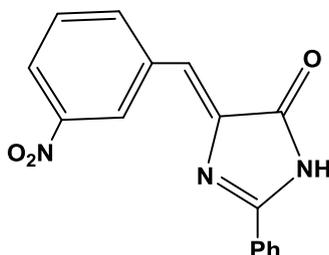
ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1640 (C=C), 1706 (CO-цикл), 3155 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 6.89 с (1H, C=CH), 7.47-7.58 м (5H, Ar), 8.16-8.21 м (4H, Ar), 11.96 уш. с (1H, NH).

(Z)-2-Фенил-4-(4-хлорбензилиден)имидазол-5-он (24)



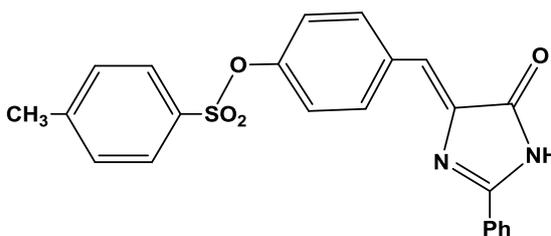
ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1643 (C=C), 1707 (C=O цикл), 3154 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 6.91 с (1H, C=CH), 7.38-7.43 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 7.47-7.58 м (3H, C_6H_5), 8.16-8.21 м (2H, C_6H_5), 8.21-8.28 м (2H, C_6H_4), 11.96 уш. с (1H, NH).

(Z)-2-Фенил-4-(3-нитробензилиден)имидазол-5-он (25)



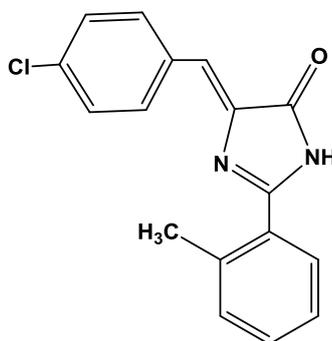
ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1646 (C=C), 1714 (C=O цикл), 3160 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 7.04 с (1H, C=CH), 7.51-7.62 м (3H, C_6H_5), 7.67 д д (1H, J 8.2 Гц, J 7.8 Гц, 5-Н C_6H_4), 8.18 д д д (1H, J 8.2 Гц, J 2.3 Гц, J 1.0 Гц, 6-Н C_6H_4), 8.20-8.25 м (2H, C_6H_5), 8.59 уш. д (1H, J 7.8 Гц, 4-Н C_6H_4), 9.26 д д (1H, J 2.3 Гц, J 1.6 Гц, 2-Н C_6H_4), 12.11 с (1H, NH).

(Z)-2-Фенил-4-((4-толуолсульфонилоксибензилиден)имидазол-5-он (26)



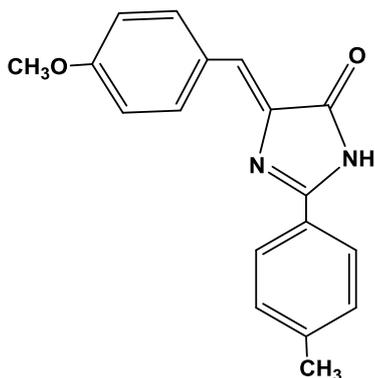
ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1643 (C=C), 1704 (C=O цикл), 3155 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.48 с (3H, CH_3), 6.90 с (1H, C=CH), 7.03-7.08 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{O}$), 7.37-7.42 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$), 7.47-7.58 м (3H, C_6H_5), 7.70-7.74 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$), 8.15-8.19 м (2H, C_6H_5), 8.23-8.28 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{O}$) 11.97 уш. с (1H, NH).

(Z)-2-о-Толлил-4-(4-хлорбензилиден)имидазол-5-он (27)



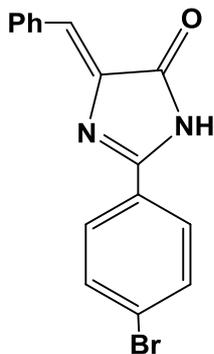
ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1640 (C=C), 1702 (C=O цикл), 3179 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.78 с (3H, CH_3), 6.93 с (1H, C=CH), 7.28-7.42 м (3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$), 7.36-7.41 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 7.79 д д (1H, J 7.9 Гц, J 1.3 Гц, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$), 8.18-8.23 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 11.68 с (1H, NH).

(Z)-2-п-Толлил-4-(4-метоксибензилиден)имидазол-5-он (28)



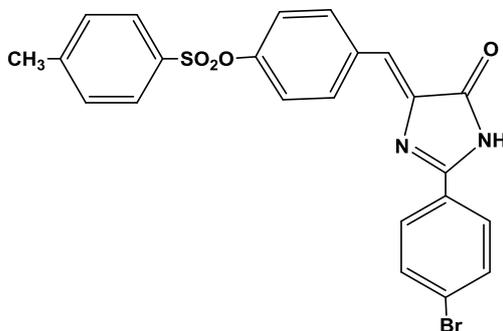
ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1643 (C=C), 1715 (C=O цикл), 3154 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.45 с (3H, CH_3), 3.86 с (3H, OCH_3), 6.87 с (1H, C=CH), 6.92-6.97 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$), 7.26-7.31 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$), 8.02-8.07 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$), 8.18-8.24 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$), 11.71 с (1H, NH).

(Z)-2-(4-Бромфенил)-4-бензилиденимидазол-5-он (29)



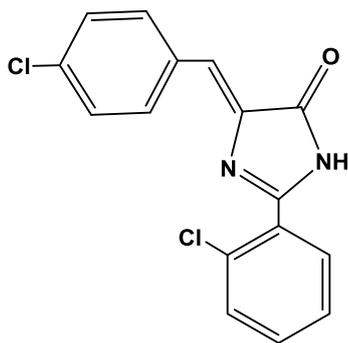
ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1642 (C=C), 1698 (CO-цикл), 3156 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 6.96 с (1H, C=CH), 7.32-7.44 м (3H, Ar), 7.63-7.68 м (2H, Ar), 8.08-8.13 м (2H, Ar), 8.20-8.26 м (2H, Ar), 11.94 уш. с (1H, NH).

(Z)-2-(4-Бромфенил)-4-(4-толуолсульфонилоксибензилиден)имидазол-5-он (30)



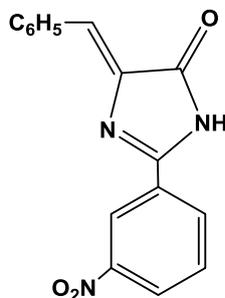
ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1643 (C=C), 1707 (C=O цикл), 3155 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.48 с (3H, CH_3), 6.92 с (1H, C=CH), 7.03-7.08 м (2H, C_6H_4), 7.37-7.42 м (2H, C_6H_4), 7.63-7.68 м (2H, C_6H_4), 7.70-7.75 м (2H, C_6H_4), 8.06-8.11 м (2H, C_6H_4), 8.20-8.25 м (2H, C_6H_4), 12.00 с (1H, NH).

(Z)-2-(2-Хлорфенил)-4-(4-хлорбензилиден)имидазол-5-он (31)



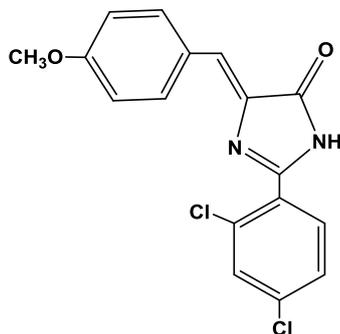
ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1644 (C=C), 1728 (C=O цикл), 3186 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 7.00 с (1H, =CH), 7.36-7.41 м (2H, пара- $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 7.42-7.57 м (3H, орто- $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 7.87 д д д (1H, J 7.7 Гц, J 1.7 Гц, J 0.7 Гц, орто- $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 8.22-8.27 м (2H, пара- $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$), 11.64 с (1H, NH).

(Z)- 2-(3-Нитрофенил)-4-бензилиденимидазол-5-он (32)



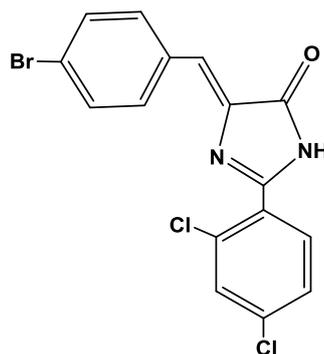
ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1640 (C=C), 1701 (C=O цикл), 3150 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 7.04 с (1H, C=CH), 7.35-7.48 м (3H, C_6H_5), 7.80 д д (1H, J 8.2 Гц, J 7.8 Гц, 5-Н C_6H_4), 8.22-8.27 м (2H, C_6H_5), 8.39 д д д (1H, J 8.2 Гц, J 2.3 Гц, J 1.0 Гц, 4-Н C_6H_4), 8.61 д д д (1H, J 7.8 Гц, J 1.6 Гц, J 1.0 Гц, 6-Н C_6H_4), 9.05 д д (1H, J 2.3 Гц, J 1.6 Гц, 2-Н C_6H_4), 12.20 с (1H, NH).

(Z)-2-(2,4-Дихлорфенил)-4-(4-метоксибензилиден)имидазол-5-он (33)



ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1645 (C=C), 1699 (C=O цикл), 3155 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.86 с (3H, CH_3); 6.90-6.95 м (2H, C_6H_4), 7.00 с (1H, C=CH); 7.46 д д (1H, J 8.4 Гц, J 2.1 Гц, C_6H_3), 7.58 д (1H, J 2.1 Гц, C_6H_3), 7.88 д (1H, J 8.4 Гц, C_6H_3), 8.17-8.22 м (2H, C_6H_4), 11.54 уш. с (1H, NH).

(Z)-2-(2,4-Дихлорфенил)-4-(4-бромбензилиден)имидазол-5-он (34)

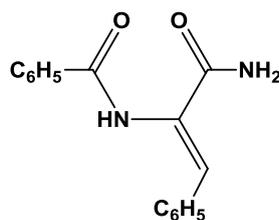


ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1642 (C=C), 1695 (C=O цикл), 3182 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 7.00 с (1H, C=CH), 7.48 д д (1H, J 8.5 Гц, J 2.0 Гц, C_6H_3) и 7.52-7.57 м (2H, C_6H_4), 7.60 д (1H, J 2.0 Гц, C_6H_3), 7.88 д (1H, J 8.5 Гц, C_6H_3), 8.13-8.18 м (2H, C_6H_4), 11.73 уш. с (1H, NH).

Общая методика синтеза амидов N-замещенных α,β -дегидроаминокислот (35-37).

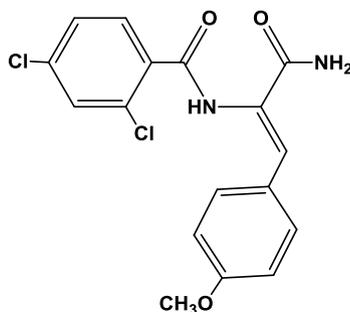
Смесь 2.5 ммоль ненасыщенного 5(4H)-оксазолона и 5 ммоль (0.81 г, 1.06 мл) ГМДС в 20 мл этилацетата оставляли при комнатной температуре на 24 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали этилацетатом и сушили на воздухе.

(Z)-Амид N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланина (35)



Выход 80.4%, т.пл. 169-172°C, R_f 0.42 (A). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1635 (C=O амидный), 3242, 3389 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 6.96 уш. с (1H, CONH₂), 7.23 с (1H, C=CH), 7.21-7.33 м (3H, Ar), 7.34 уш. с (1H, CONH₂), 7.42-7.56 м (5H, Ar), 7.98-8.03 м (2H, Ar), 9.67 уш. с (1H, NH). Найдено, %: C 71.83; H 5.08; N 10.21. $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 72.17; H 5.30; N 10.52.

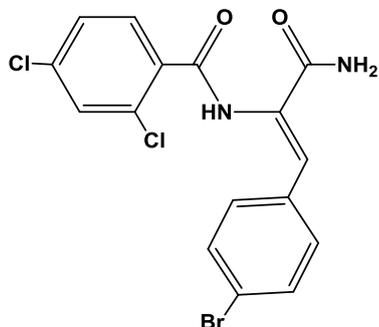
(Z)-Амид N-2,4-дихлорбензоил- α,β -дегидро-O-метилтирозина (36)



Выход 74.5%, т.пл. 208-210 °C, R_f 0.46 (A). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1647 (C=O амидный), 3350 и 3446 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.81 с (3H, OCH₃), 6.85-6.90 м (2H, C_6H_4), 7.00 уш.

c (1H) и 7.12 уш. c (1H, CONH₂), 7.21 c (1H, C=CH), 7.40 д д (1H, J 8.2 Гц, J 2.0 Гц, 4-Н С₆Н₃Сl₂), 7.48 д (1H, J 2.0 Гц, 6-Н С₆Н₃Сl₂), 7.53-7.58 м (2H, С₆Н₄), 7.68 д (1H, J 8.2 Гц, 3-Н С₆Н₃Сl₂), 9.67 уш. c (1H, NH). Найдено, %: С 55.73; Н 3.38; N 7.41; Cl 19.04. С₁₇Н₁₄Сl₂Н₂О₃. Вычислено, %: С 55.91; Н 3.86; N 7.67; Cl 19.42.

(Z)-Амид N-2,4-дихлорбензоил-α,β-дегидро-п-бромфенилаланина (37)



Выход 70.2 %, т.пл. 241-243 °С, R_f 0.45(A). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1642 (C=O амидный), 3280 и 3490 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 7.17 c (1H, C=CH), 7.13 уш. c (1H) и 7.33 уш. c (1H, CONH₂), 7.39 д д (1H, J 8.2 Гц, J 1.8 Гц, 5-Н С₆Н₃Сl₂), 7.45-7.53 м (5H, Ar), 7.66 д (1H, J 8.2 Гц, 6-Н С₆Н₃Сl₂), 9.76 уш. c (1H, NH). Найдено, %: С 46.73; Н 3.03; N 6.40; Br 19.56; Cl 17.44. С₁₆Н₁₁BrCl₂Н₂О₂. Вычислено, %: С 46.41; Н 2.68; N 6.76; Br 19.30; Cl 17.42.

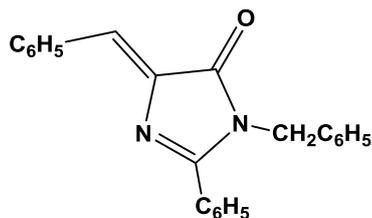
Общая методика синтеза 1,2,4-тризамещенных имидазол-5-онов (39, 41-59).

А) Смесь 2 ммоль ненасыщенного 5(4H)-оксазолон, 2 ммоль амина, 0.65 г (0.76 мл, 6 ммоль) ТМХС и 0.20 г (0.30 мл, 2 ммоль) триэтиламина в 10 мл ДМФА кипятили в колбе с обратным холодильником в течение 40-120 мин. После охлаждения к реакционной смеси добавляли 90 мл воды, оставляли на 3 ч, образовавшийся осадок отфильтровывали и сушили на воздухе.

Б) Смесь 3 ммоль анилида и 1.45 г (1.85 мл, 9 ммоль) ГМДС в 10 мл ДМФА кипятили в колбе с обратным холодильником в течение 20-150 мин. После охлаждения к реакционной смеси добавляли разбавленный раствор соляной кислоты до pH 2, оставляли на 3 ч, образовавшийся осадок отфильтровывали и сушили на воздухе.

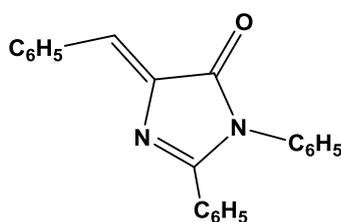
В) Смесь 2 ммоль ненасыщенного 5(4H)-оксазолон и 2 ммоль амина в 10 мл ДМФА кипятили в колбе с обратным холодильником в течение 15-45 мин, затем добавляли 0.96 г (1.27 мл, 6 ммоль) ГМДС и продолжали кипячение еще в течение 15-30 мин. После охлаждения к реакционной смеси добавляли разбавленный раствор соляной кислоты до pH 2, оставляли на 3ч, образовавшийся осадок отфильтровывали и сушили на воздухе. Время проведения реакции и выходы соединений **39,41-59** приведены в табл. 6.

(Z)-1-Бензил-2-фенил-4-бензилиденимидазол-5-он (39)



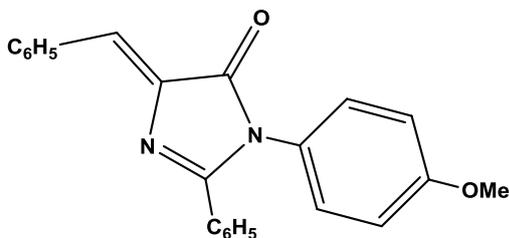
Т. пл. 147-149°C, R_f 0.91 (А). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1644 (C=C), 1716 (C=O-цикл). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 4.95 с (2H, CH_2), 7.09-7.14 м (2H, Ar), 7.19 с (1H, C=CH), 7.21-7.31 м (3H, Ar), 7.35-7.56 м (6H, Ar), 7.67-7.72 м (2H, Ar), 8.23-8.28 м (2H, Ar). Найдено, %: С 81.85, Н 5.44, N 8.02. $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 81.63, Н 5.63, N 8.28.

(Z)- 1,2-Дифенил-4-бензилиденимидазол-5-он (41)



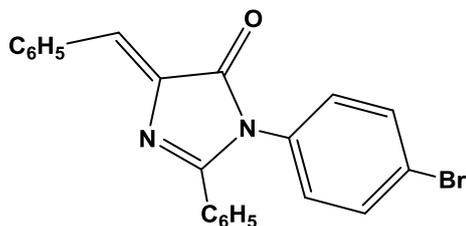
Т. пл. 190-193°C, R_f 0.82 (А). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1645 (C=C), 1714 (C=O-цикл). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 7.16-7.21 м (2H, Ar), 7.20 уш. с (1H, C=CH), 7.30-7.48 м (9H, Ar), 7.52-7.57 м (2H, Ar), 8.27-8.32 м (2H, Ar). Найдено, %: С 81.63, Н 4.77, N 8.47. $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 81.46, Н 4.97, N 8.63.

(Z)-5-Бензилиден-3-(4-метоксифенил)-2-фенил-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-он (42)



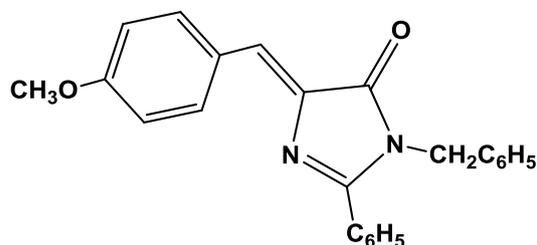
Т. пл. 187-190°C, R_f 0.62. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1721 (C=O-цикл). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.84 с (3H, OCH_3), 6.92-6.98 м (2H, C_6H_4), 7.07-7.12 м (2H, C_6H_4), 7.17 уш. с (1H, C=CH), 7.32-7.48 м (6H, Ar), 7.56-7.61 м (2H, Ar), 8.26-8.31 м (2H, Ar). Найдено, %: С 78.17; Н 5.36; N 7.64. $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 77.95; Н 5.12; N 7.90.

(Z)-1-(4-Бромфенил)-2-фенил 4-бензилиденимидазол-5-он (43)



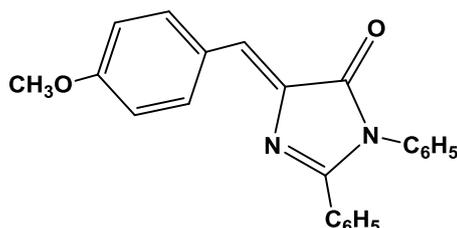
Т. пл. 192-195°C, R_f 0.78. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1642 (C=C), 1733 (C=O-цикл). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 7.10-7.15 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 7.21 с (1H, C=CH), 7.35-7.51 м (6H, Ar), 7.54-7.60 м (4H, Ar), 8.26-8.31 м (2H, Ar). Найдено, %: C 65.73, H 3.81, Br 20.02, N 6.71. $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{OBr}$. Вычислено, %: C 65.52, H 3.75, Br 19.81, N 6.95.

(Z)-1-Бензил-2-фенил-4-(4-метоксибензилиден)имидазол-5-он (44)



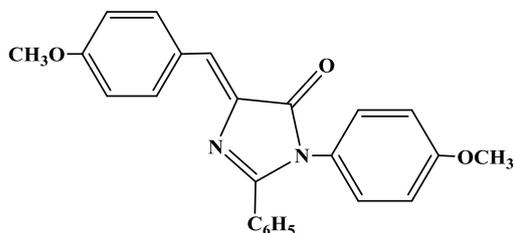
Т. пл. 150-152°C, R_f 0.76 (A). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1643 (C=C), 1709 (C=O-цикл). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.86 с (3H, OCH_3), 4.93 с (2H, CH_2), 6.92-6.97 м (2H, C_6H_4), 7.08-7.13 м (2H, орто- C_6H_5), 7.16 с (1H, C=CH), 7.18-7.31 м (3H, C_6H_5), 7.41-7.54 м (3H, C_6H_5), 7.65-7.70 м (2H, орто- C_6H_5), 8.21-8.26 м (2H, C_6H_4). Найдено, %: C 78.41, H 5.63, N 7.35. $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 78.24, H 5.47, N 7.60.

(Z)-1,2-Дифенил-4-(4-метоксибензилиден)имидазол-5-он (45)



Т. пл. 160-163°C, R_f 0.90 (A). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1640 (C=C), 1713 (C=O-цикл). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.88 с (3H, OCH_3), 6.96-7.01 м (2H, C_6H_4), 7.15-7.19 м (2H, Ar), 7.17 уш. с (1H, C=CH), 7.29-7.47 м (6H, Ar), 7.50-7.55 м (2H, Ar), 8.25-8.30 м (2H, C_6H_4). Найдено, %: C 77.69, H 5.34, N 7.55. $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 77.95, H 5.12, N 7.90.

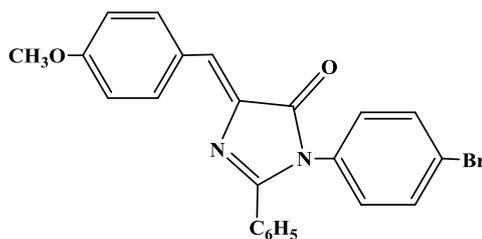
(Z)-1-(4-Метоксифенил)-2-фенил-4-(4-метоксибензилиден)имидазол-5-он (46)



Т. пл. 195-198°C, R_f 0.84 (A). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1641 (C=C), 1710 (C=O-цикл). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.84 с (3H, OCH_3), 3.88 с (3H, OCH_3), 6.91-7.00 м (4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$), 7.05-7.10 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$), 7.14 с (1H, C=CH), 7.30-7.36 м (2H, мета- C_6H_5), 7.40-7.46 м (1H, пара- C_6H_5), 7.54-7.58 м (2H, орто- C_6H_5), 8.24-8.29 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$). Найдено, %: C 75.23, H 5.60, N 7.03.

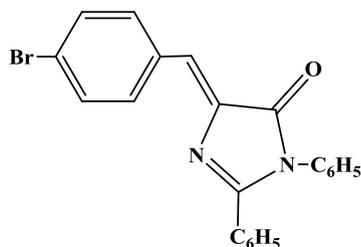
$C_{24}H_{20}N_2O_3$. Вычислено, %: С 74.98, Н 5.24, N 7.29.

(Z)-1-(4-Бромфенил)-2-фенил-4-(4-метоксибензилиден)имидазол-5-он (47)



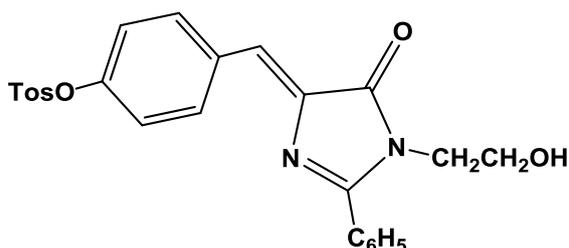
Т. пл. 190-193°C, R_f 0.51 (А). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1645 (C=C), 1716 (C=O-цикл). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 3.88 с (3H, OCH₃), 6.96-7.01 м (2H, C₆H₄OMe), 7.08-7.13 м (2H, C₆H₄Br), 7.18 с (1H, C=CH), 7.33-7.40 м (2H, Ar), 7.43-7.49 м (1H, пара-C₆H₅), 7.52-7.58 м (4H, Ar), 8.24-8.29 м (2H, Ar). Найдено, %: С 63.91, Н 3.75, Br 18.59, N 6.71. $C_{23}H_{17}N_2O_2Br$. Вычислено, %: С 63.75, Н 3.96, Br 18.44, N 6.46.

(Z)- 2,3-Дифенил-4-(4-бромбензилиден)имидазол-5-он (48)



Т. пл. 188-191°C, R_f 0.76 (А). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1640 (C=C), 1724 (C=O-цикл). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 7.16-7.20 м (2H, Ar), 7.18 с (1H, C=CH), 7.30-7.37 м (2H, Ar), 7.40-7.49 м (4H, Ar), 7.51-7.61 м (4H, Ar), 8.21-8.26 м (2H, Ar). Найдено, %: С 65.79, Н 3.64, Br 20.03, N 6.68. $C_{22}H_{15}BrN_2O$. Вычислено, %: С 65.52, Н 3.75, Br 19.81, N 6.95.

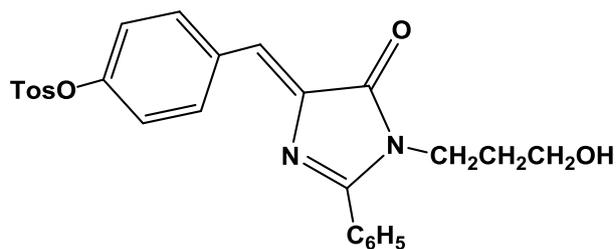
(Z)-1-(2-Гидроксиэтил)-2-фенил-4-(4-метилфенилоксибензилиден)имидазол-5-он (49)



Т. пл. 131-133°C. R_f 0.54. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1641 (C=C), 1721 (CO-цикл.), 3480 (OH). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 2.47 с (3H, CH₃), 3.63 к (2H, J 5.6 Гц, OCH₂), 3.79 т (2H, J 5.6 Гц, NCH₂), 4.80 т (1H, J 5.6 Гц, OH), 7.02-7.07 м (2H, Ar), 7.05 с (1H, C=CH), 7.36-7.41 м (2H, Ar), 7.50-7.61 м (3H, Ar), 7.69-7.74 м (2H, Ar), 7.97-8.01 м (2H, Ar), 8.21-8.26 м (2H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C спектр, δ , м. д.: 21.1 (CH₃), 43.9 (NCH₂), 58.0 (OCH₂), 121.8 (2xCH), 124.4 (CH), 127.9 (2xCH), 128.0 (2xCH), 128.7 (2xCH), 129.2, 129.4 (2xCH), 130.6 (CH), 131.9, 133.1, 133.2 (2xCH), 139.1, 144.7, 149.6, 163.4, 170.4. Найдено, %: С 65.32, Н 5.13, N 6.20, S 6.59.

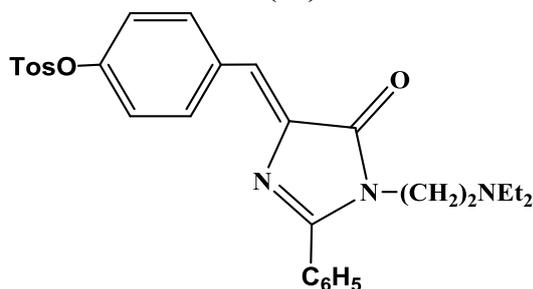
C₂₅H₂₂N₂O₅S. Вычислено, %: С 64.92, Н 4.80, N 6.06, S 6.93.

(Z)-1-(3-Гидроксипропил)-2-фенил-4-(4-метилфенилсульфонилбензилиден)имидазол-5-он (50)



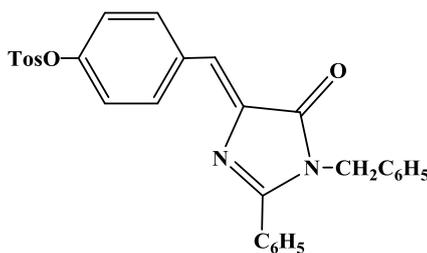
Т.пл. 128-130°C. R_f0.67. ИК спектр, γ, см⁻¹: 1648 (C=C), 1694 (СО-цикл.), 3486 (ОН). ЯМР ¹Н спектр, δ, м. д.: 1.68-1.78 м (2Н, CH₂), 2.46 с (3Н, CH₃), 3.43 т д (2Н, J 6.1 Гц, J 5.1 Гц, OCH₂), 3.83 т (2Н, J 7.5 Гц, NCH₂), 4.20 т (1Н, J 5.1 Гц, OH), 7.01-7.06 м (2Н, Ar), 7.05 с (1Н, C=CH), 7.36-7.40 м (2Н, Ar), 7.52-7.62 м (3Н, Ar), 7.68-7.73 м (2Н, Ar), 7.84-8.89 м (2Н, Ar), 8.20-8.25 м (2Н, Ar). ЯМР ¹³С спектр, δ, м. д.: 21.1 (CH₃), 31.4 (CH₂), 38.9 (NCH₂), 57.8 (OCH₂), 121.8 (2хСН), 124.8 (СН), 127.9 (2хСН), 128.1 (2хСН), 128.2 (2хСН), 129.0, 129.4 (2хСН), 130.8 (СН), 131.9, 133.0, 133.2 (2хСН), 139.0, 144.7, 149.7, 162.8, 170.3. Найдено, %: С 65.91, Н 5.45, N 5.51, S 6.39. C₂₆H₂₄N₂O₅S. Вычислено, %: С 65.53, Н 5.08, N 5.88, S 6.73.

(Z)-1-(2-(Диэтиламино)этил)-2-фенил-4-(4-толуолсульфонилбензилиден)имидазол-5-он (51)



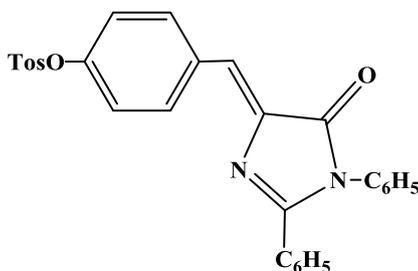
К раствору 0.5 г (0.00093 моля) 2-диэтиламиноэтиламида N-бензоил-α,β-дегидро-О-(4-толуолсульфонил)тирозина (4) в 5 мл ДМФА добавляли 0.13 мл (0.11 г, 0.00103 моля) триметилхлорсилана и кипятили в течение 120 мин. После охлаждения к реакционной смеси добавляли 45 мл воды, поташа до рН 7, образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили на воздухе. Перекристаллизацию проводили 30% этанолом. Выход 72.9%, т. пл. 102-105°C. R_f0.65. ИК спектр, γ, см⁻¹: 1638 (C=C), 1708 (СО-цикл.). ЯМР ¹Н спектр, δ, м. д.: 0.80 т (6Н, J 7.1 Гц, 2хСН₃), 2.33 к (4Н, J 7.1 Гц, N(CH₂)₂), 2.45 т (2Н, J 6.4 Гц, CH₂NEt₂), 2.47 с (3Н, CH₃-Ar), 3.79 т (2Н, J 6.4 Гц, CH₂N), 7.00-7.05 м (2Н, Ar), 7.05 с (1Н, C=CH), 7.36-7.40 м (2Н, Ar), 7.50-7.60 м (3Н, Ar), 7.68-7.73 м (2Н, Ar), 7.82-7.87 м (2Н, Ar), 8.20-8.25 м (2Н, Ar). Найдено, %: С 67.58, Н 6.32, N 7.95, S 6.03. C₂₉H₃₁N₃O₄S. Вычислено, %: С 67.29, Н 6.03, N 8.12, S 6.20.

(Z)-1-Бензил-2-фенил-4-(4-толуолсульфонилоксибензилиден)имидазол-5-он (52)



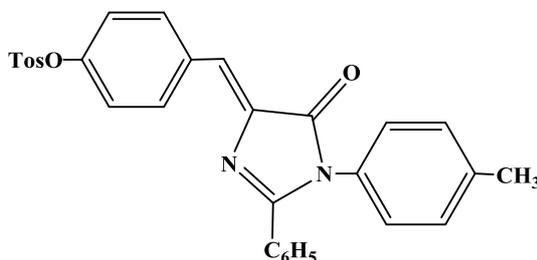
Т. пл. 141-143°C, R_f 0.85 (А). ИК спектр, γ , cm^{-1} : 1642 (C=C), 1720 (СО-цикл.). ЯМР ^1H спектр, δ , м.д.: 2.47 с (3H, CH_3), 4.94 с (2H, CH_2), 7.03-7.11 м (4H, Ar), 7.16 с (1H, C=CH), 7.18-7.30 м (3H, Ar), 7.36-7.41 м (2H, Ar), 7.41-7.48 м (2H, Ar), 7.54 т т (1H, J 7.3 Гц, J 1.4 Гц, Ar), 7.65-7.73 м (4H, Ar), 8.23-8.28 м (2H, Ar). Найдено, %: С 70.49, Н 4.98, N 5.18, S 6.03. $\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 70.85, Н 4.76, N 5.51, S 6.31.

(Z)-1,2-Дифенил-4-(4-толуолсульфонилоксибензилиден)имидазол-5-он (53)



Т. пл. 77-80°C. R_f 0.58 (А). ИК спектр, γ , cm^{-1} : 1642 (C=C), 1642 (C=C), 1721 (СО-цикл.). ЯМР ^1H спектр, δ , м.д.: 2.48 (3H, с, CH_3), 7.06-7.11 (2H, м, Ar), 7.15-7.19 (2H, м, Ar), 7.18 (1H, с, C=CH), 7.29-7.36 (2H, м, Ar), 7.37-7.48 (6H, м, Ar), 7.50-7.55 (2H, м, Ar), 7.70-7.75 (2H, м, Ar), 8.28-8.33 (2H, м, Ar). Найдено, %: С 70.72, Н 4.70, N 5.31, S 6.59. $\text{C}_{29}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 70.43, Н 4.48, N 5.66, S 6.48.

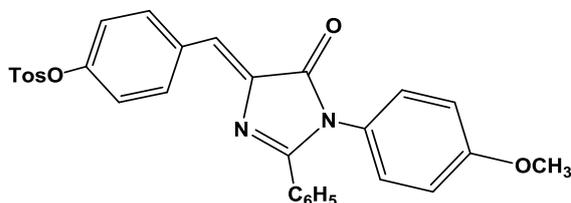
(Z)-1-(4-Метилфенил)-2-фенил-4-(4-толуолсульфонилоксибензилиден)имидазол-5-он (54)



Т. пл. 137-139°C, R_f 0.78 (А). ИК спектр, γ , cm^{-1} : 1644 (C=C), 1727 (СО-цикл.). ЯМР ^1H спектр, δ , м. д.: 2.43 с (3H, CH_3), 2.48 с (3H, CH_3), 7.01-7.06 м (2H, C_6H_4), 7.06-7.11 м (2H, C_6H_4), 7.16 с (1H, C=CH), 7.20-7.25 м (2H, C_6H_4), 7.30-7.42 м (4H, Ar), 7.43-7.49 м (1H, пара-

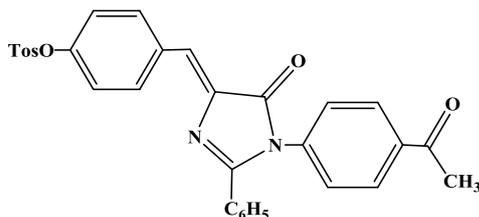
Ph), 7.52-7.56 м (2H, Ar), 7.70-7.75 м (2H, Ar), 8.27-8.32 м (2H, C₆H₄). Найдено, %: С 70.97, Н 5.12, N 5.26, S 6.53. С₃₀Н₂₅Н₂О₄С. Вычислено, %: С 70.71, Н 4.94, N 5.50, S 6.29.

(Z)-1-(4-Метоксифенил)-2-фенил-4-(толуолсульфонилоксибензилиден)имидазол-5-он (55)



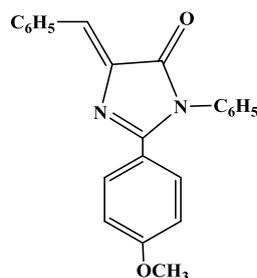
Т.пл. 193-196°C, R_f 0.65 (А). ИК спектр, γ, см⁻¹: 1645 (C=C), 1724 (СО-цикл.). ЯМР ¹Н спектр, δ, м. д.: 2.48 с (3H, CH₃), 3.84 с (3H, OCH₃), 6.92-6.97 м (2H, C₆H₄), 7.06-7.11 м (4H, Ar), 7.15 с (1H, C=CH), 7.31-7.49 м (5H, C₆H₄), 7.54-7.58 м (2H, Ar), 7.71-7.75 м (2H, C₆H₄), 8.27-8.32 м (2H, C₆H₄). ЯМР спектр ¹³С, δ, м. д.: 21.1 (CH₃), 54.8 (OCH₃), 114.0 (2xCH), 121.9 (2xCH), 125.5, 126.7, 127.7 (2xCH), 127.9 (2xCH), 128.1 (2xCH), 128.3, 128.6 (2xCH), 129.4 (2xCH), 130.8, 131.9, 133.0, 133.3 (2xCH), 138.5, 144.7, 149.8, 158.7, 160.6, 169.3. Найдено, %: С 69.07, Н 54.89, N 5.12, S 6.45. С₃₀Н₂₄Н₂О₅С. Вычислено, %: С 68.69, Н 54.61, N 5.34, S 6.11.

(Z)-1-(4-Ацилфенил)-2-фенил-4--(4-толуолсульфонилоксибензилиден)имидазол-5-он (56)



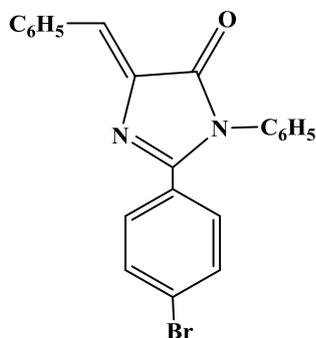
Т. пл. 203-205°C, R_f 0.58 (А). ИК спектр, γ, см⁻¹: 1646 (C=C), 1716 (СО-цикл.). ЯМР ¹Н спектр, δ, м. д.: 2.48 с (3H, CH₃), 2.60 с (3H, CH₃), 7.08-7.13 м (2H, C₆H₄), 7.22 с (1H, C=CH), 7.27-7.31 м (2H, C₆H₄), 7.34-7.44 м (4H, Ar), 7.46-7.56 м (3H, Ar), 7.71-7.76 м (2H, C₆H₄), 7.98-8.03 м (2H, C₆H₄), 8.28-8.33 м (2H, C₆H₄). ЯМР ¹³С спектр, δ, м. д.: 21.1 (CH₃), 26.0 (CH₃), 121.9 (2xCH), 126.3, 126.8, 127.9 (2xCH), 127.9 (2xCH), 128.1, 128.6 (2xCH), 128.7 (2xCH), 129.5 (2xCH), 131.0, 131.9, 132.7, 133.5, 133.8, 137.9, 138.2, 144.8, 150.0, 160.0, 168.5, 195.1. Найдено, %: С 69.70, Н 4.83, N 5.08, S 6.12. С₃₁Н₂₄Н₂О₅С. Вычислено, %: С 69.39, Н 4.51, N 5.22, S 5.98.

(Z)-1-(4-Метоксифенил)-2-фенил-4-бензилиденимидазол-5-он (57)



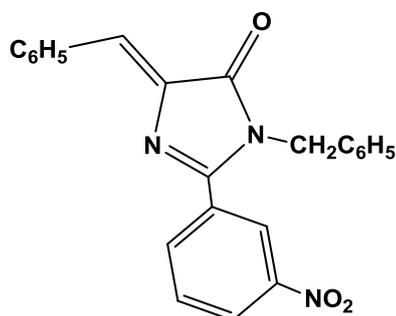
Т. пл. 180-183°C, R_f 0.81 (А). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1645 (C=C), 1714 (C=O-цикл). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.88 с (3H, OCH_3), 6.96-7.01 м (2H, C_6H_4), 7.15-7.19 м (2H, Ar), 7.17 уш. с (1H, C=CH), 7.29-7.47 м (6H, Ar), 7.50-7.55 м (2H, Ar), 8.25-8.30 м (2H, C_6H_4). Найдено, %: C 77.63, H 5.34, N 7.72. $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 77.95, H 5.12, N 7.90.

(Z)-1-(4-Бромфенил)-2-фенил-4-бензилиденимидазол-5-он (58)



Т. пл. 254-257°C, R_f 0.51 (А). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1639 (C=C), 1724 (C=O-цикл). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 7.15-7.20 м (2H, Ar), 7.18 с (1H, C=CH), 7.30-7.37 м (2H, Ar), 7.40-7.49 м (4H, Ar), 7.51-7.61 м (4H, Ar), 8.20-8.25 м (2H, Ar). Найдено, %: C 65.81, H 3.55, Br 20.04, N 7.21. $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{OBr}$. Вычислено, %: C 65.52, H 3.75, Br 19.81, N 6.95.

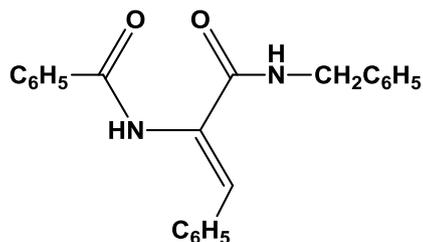
(Z)-1-Бензил-2-(3-нитрофенил)-4-бензилиденимидазол-5-он (59)



Т. пл. 180-183°C, R_f 0.85. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1644 (C=C), 1717 (C=O-цикл). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 5.00 с (2H, CH_2), 7.11-7.15 м (2H, Ar), 7.12 с (1H, C=CH), 7.22-7.31 м (4H, Ar), 7.40-7.48 м (3H, Ar), 7.74 д д (1H, J 8.2 Гц, J 7.8 Гц, 5-Н C_6H_4), 8.13 д д д (1H, J 7.8 Гц, J 1.6 Гц, J 1.1 Гц, C_6H_4), 8.23-8.28 м (2H, C_6H_5), 8.36 д д д (1H, J 8.2 Гц, J 2.2 Гц, J 1.1 Гц, C_6H_4), 8.48 д д (1H, J 2.2 Гц, J 1.6 Гц, 2-Н C_6H_4). Найдено, %: C 72.38, H 4.11, N 11.29. $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: C 72.05, H 4.47, N 10.96.

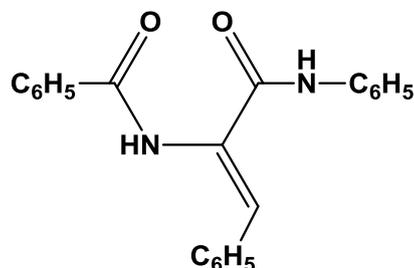
Общая методика синтеза вторичных амидов N-замещенных α,β -дегидроаминокислот (38, 60-75). Смесь 6 ммоль ненасыщенного 5(4H)-оксазолон и 6 ммоль амина в 10 мл этилацетата кипятили в колбе с обратным холодильником в течение 60-120 мин. или оставляли при комн. темп. Далее к реакционной смеси добавляли 50 мл эфира, образовавшийся осадок отфильтровывали, сушили на воздухе и перекристаллизовывали из 50%-ного этанола.

Бензиламид N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланина (38)



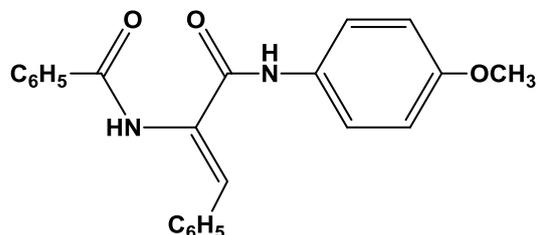
Продолжительность реакции 24 ч., при к.т., выход 86%, т. пл. 177-180°C, R_f 0.48. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1639 (C=O амидный), 3265 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 4.45 д (2H, J 6.1 Гц, CH_2), 7.16-7.38 м (8H, Ar), 7.20 с (1H, C=CH), 7.43-7.59 м (5H, Ar), 8.02-8.08 м (2H, Ar), 8.45 т (1H, J 6.1 Гц, NHCH_2), 9.76 с (1H, NH). Найдено, %: C 77.39, H 5.63, N 7.91. $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 77.18, H 5.30, N 8.18.

(Z)-Анилид N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланина (60)



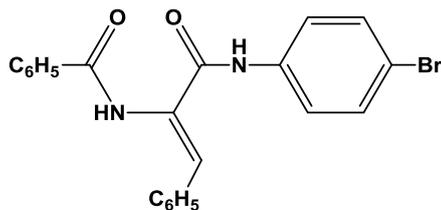
Продолжительность реакции 90 мин., выход 83%, т. пл. 273-275°C, R_f 0.73. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1648 (C=O амидный), 3274 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 7.00-7.06 м (1H, Ar), 7.10 с (1H, C=CH), 7.25-7.40 м (5H, Ar), 7.44-7.58 м (3H, Ar), 7.61-7.66 м (2H, Ar), 7.74-7.79 м (2H, Ar), 8.04-8.10 м (2H, Ar), 9.97 уш. с (1H, NH), 10.07 с (1H, NH). Найдено, %: C 77.46, H 5.70, N 8.03. $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 77.18, H 5.30, N 8.18.

(Z)-4-Метоксианилид N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланина (61)



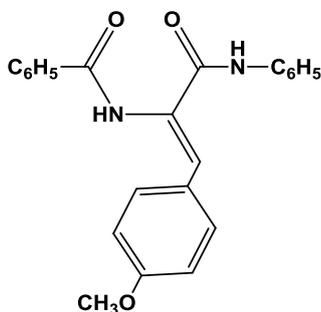
Продолжительность реакции 90 мин., выход 91%, т. пл. 210-213°C, R_f 0.70(A). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1645 (C=O амидный), 3224 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.78 с (3H, OCH_3), 6.79-6.84 м (2H, C_6H_4), 7.10 уш. с (1H, C=CH), 7.24-7.38 м (3H, Ar), 7.43-7.56 м (3H, Ar), 7.59-7.68 м (4H, Ar), 8.03-8.08 м (2H, Ar), 9.89 с (1H, NH), 9.90 уш. с (1H, NH). Найдено, %: C 74.33, H 5.26, N 7.73. $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 74.18, H 5.41, N 7.52.

(Z)-4-Броманилид N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланина (62)



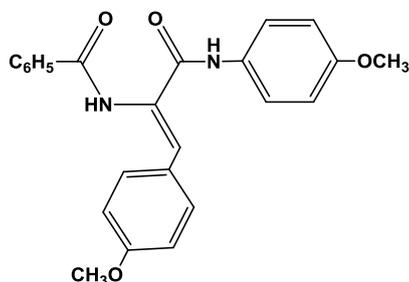
Продолжительность реакции 25 мин., выход 75%, т. пл. 245-248°C, R_f 0.51 (A). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1641 (C=O амид-ный), 3236 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 7.06 с (1H, C=CH), 7.26-7.42 м (5H), 7.43-7.57 м (3H), 7.60-7.65 м (2H), 7.72-7.77 м (2H), 8.03-8.08 м (2H, Ar-H), 9.98 уш. с (1H, NH), 10.24 уш. с (1H, NH). Найдено, %: C 62.88, H 4.29, Br 19.16, N 6.47. $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2\text{Br}$. Вычислено, %: C 62.72, H 4.07, Br 18.97, N 6.65.

(Z)-Анилид N-бензоил-O-метил- α,β -дегидротирозина (63)



Продолжительность реакции 90 мин., выход 83%, т. пл. 273-275°C, R_f 0.73 (A). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1646 (C=O амидный), 3250 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.81 с (3H, OCH₃), 6.86-6.91 м (2H, C₆H₄), 6.98-7.04 м (1H, Ar), 7.10 уш. с (1H, C=CH), 7.23-7.29 м (2H, Ar), 7.44-7.56 м (3H, Ar), 7.56-7.61 м (2H, C₆H₄), 7.72-7.76 м (2H, Ar), 8.05-8.10 м (2H, Ar), 9.87 уш. с (1H, NH), 9.95 с (1H, NH). Найдено, %: C 74.43, H 5.11, N 7.73. $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 74.18, H 5.41, N 7.52.

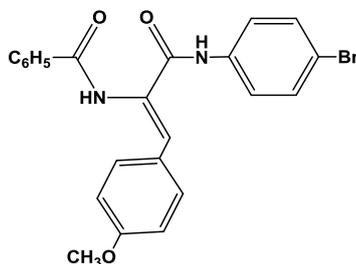
(Z)-4-Метоксианилид-N-бензоил-O-метил- α,β -дегидротирозина (64)



Продолжительность реакции 30 мин., выход 61%, т. пл. 234-237°C, R_f 0.41. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1646 (C=O амидный), 3214 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.77 с (3H, OCH₃), 3.80 с (3H, OCH₃), 6.77-6.82 м (2H, C₆H₄), 6.84-6.89 м (2H, C₆H₄), 7.11 с (1H, C=CH), 7.44-7.53 м

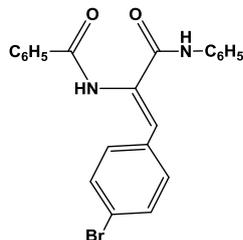
(3H, C₆H₅), 7.54-7.59 м (2H, C₆H₄), 7.60-7.65 м (2H, C₆H₄), 8.03-8.08 м (2H, орто-C₆H₅), 9.77 уш. с (1H, NH), 9.80 уш. с (1H, NH). Найдено, %: С 71.94, Н 5.29, N 7.15. C₂₄H₂₂N₂O₄.
Вычислено, %: С 71.63, Н 5.51, N 6.96.

(Z)-4-Броманилид-N-бензоил-O-метил-α,β-дегидротирозина (65)



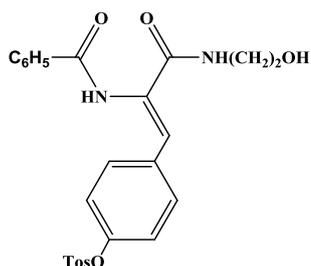
Продолжительность реакции 45 мин., выход 74%, т. пл.230-232°C, R_f0.36 (A). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1640 (C=O амидный), 3241 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 3.81 с (3H, OCH₃), 6.86-6.91 м (2H, C₆H₄OMe), 7.06 с (1H, C=CH), 7.36-7.41 м (2H, C₆H₄Br), 7.44-7.56 м (3H, мета, пара-C₆H₅), 7.56-7.61 м (2H, C₆H₄OMe), 7.70-7.75 м (2H, C₆H₄Br), 8.04-8.09 м (2H, орто-C₆H₅), 9.90 уш. с (1H, NH), 10.14 уш.с. (1H, NH). Найдено, %: С 61.44, Н 4.49, N 6.03. C₂₃H₁₉N₂O₃Br. Вычислено, %: С 61.21, Н 4.24, Br 17.70, N 6.21.

(Z)-Анилид N-бензоил-4-бром-α,β-дегидрофенилаланина (66)



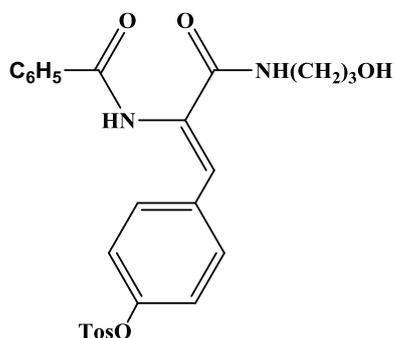
Продолжительность реакции 20 мин., выход 87%, т. пл.270-273°C, R_f0.45 (A). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1645 (C=O амидный), 3251 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 6.97-7.03 м (1H, пара-C₆H₅), 7.03 с (1H, C=CH), 7.21-7.29 м (2H, мета-C₆H₅), 7.42-7.56 м (7H, Ar), 7.70-7.75 м (2H, орто-C₆H₅), 8.00-8.05 м (2H, орто-C₆H₅), 9.93 уш. с (1H, NH), 10.06 уш. с (1H, NH). Найдено, %: С 62.98, Н 4.26, Br 19.27, N 6.43. C₂₂H₁₇N₂O₂Br. Вычислено, %: С 62.72, Н 4.07, Br 18.97, N 6.65.

(Z)-2-Гидроксиэтиламид N-бензоил-α,β-дегидро-O-толуолсульфонилтирозина (67)



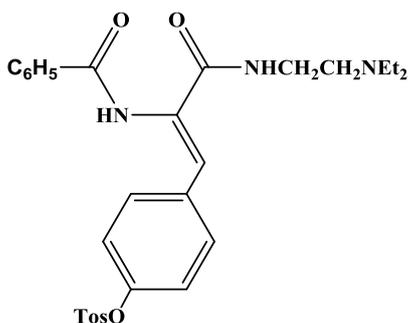
Синтез проведен в этилацетате при комнатной температуре в течение 24 ч. Выход 87.0%, т. пл. 160-163°C. R_f 0.36 (A). ИК спектр, γ , см^{-1} : 1643 (СО-амидн.), 3305, 3335 (NH). ЯМР ^1H спектр, δ , м. д.: 2.44 с (3H, CH_3), 3.30 к (2H, J 5.6 Гц, NHCH_2), 3.52 уш. т (2H, J 5.6 Гц, OCH_2), 4.30 уш. с (1H, OH), 6.91-6.96 м (2H, Ar), 7.14 с (1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.32-7.37 м (2H, Ar), 7.43-7.56 м (5H, Ar), 7.63-7.68 м (2H, Ar), 7.85 уш. т (1H, J 5.6 Гц, NHCH_2), 7.96-8.02 м (2H, Ar), 9.73 уш. с (1H, NH). ЯМР ^{13}C спектр, δ , м. д.: 21.0 (CH_3), 42.1 (NCH_2), 59.9 (OCH_2), 121.7 (2хСН), 126.6 (СН), 127.6 (2хСН), 127.7 (2хСН), 127.9 (2хСН), 129.4 (2хСН), 130.2 (2хСН), 130.7, 130.9 (СН), 131.9, 133.4, 144.7, 148.3, 164.7. Найдено, %: С 62.71, Н 5.29, N 5.36, S 6.81. $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$. Вычислено, %: С 62.49, Н 5.03, N 5.83, S 6.67.

(Z)-3-Гидроксипропиламид N-бензоил- α,β -дегидро-О-толуолсульфонилтирозина (68)



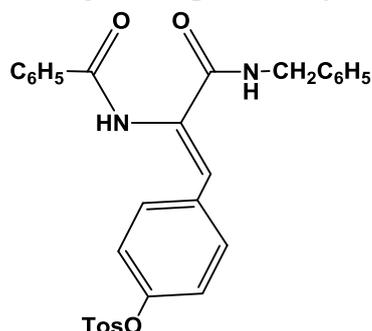
Синтез проведен в этилацетате при комнатной температуре в течение 24 ч. Выход 83.4%, т.пл. 162-165°C, R_f 0.40 (A). ИК спектр, γ , см^{-1} : 1641 (СО-амидн.), 3316 (NH). ЯМР ^1H спектр, δ , м. д.: 1.66 к (2H, J 6.2 Гц, CH_2), 2.43 с (3H, CH_3), 3.31 к (2H, J 6.2 Гц, NCH_2), 3.50 т (2H, J 6.2 Гц, OCH_2), 4.10 ш. с (1H, OH), 6.91-6.96 м (2H, Ar), 7.13 с (1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.33-7.38 м (2H, Ar), 7.43-7.57 м (5H, Ar), 7.64-7.69 м (2H, Ar), 7.96 уш. т (1H, J 6.2 Гц, NHCH_2), 7.97-8.02 м (2H, Ar), 9.70 ш. с (1H, NH). ЯМР ^{13}C спектр, δ , м. д.: 21.1 (CH_3), 31.8 (CH_2), 36.4 (NCH_2), 58.4 (OCH_2), 121.7 (2хСН), 126.6 (СН), 127.6 (2хСН), 127.8 (2хСН), 127.9 (2хСН), 129.5 (2хСН), 130.2 (2хСН), 130.9, 130.9 (СН), 131.9, 133.4, 133.5, 144.7, 148.4, 164.8, 165.4. Найдено, %: С 63.42, Н 5.51, N 5.40, S 6.11. $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$. Вычислено, %: С 63.14, Н 5.30, N 5.66, S 6.48.

(Z)-2-Диэтиламиноэтиламид N-бензоил- α,β -дегидро-О-толуолсульфонилтирозина (69)



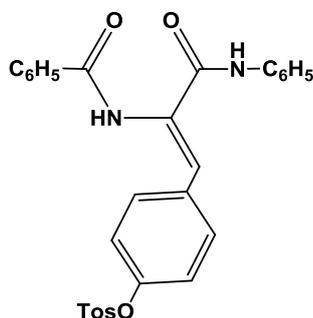
Синтез проведен в эфире при комнатной температуре в течение 1 ч. Выход 84.4%, т. пл. 98-100°C, R_f 0.27. ИК спектр, γ , см^{-1} : 1642 (СО-амидн.), 3225 (NH). ЯМР ^1H спектр, δ , м. д.: 0.94 т (6H, J 7.1 Гц, 2xCH₃), 2.44 с (3H, CH₃-Ar), 2.47 к (4H, J 7.1 Гц, N(CH₂)₂), 2.51 т (2H, J 6.6 Гц, NCH₂), 3.24 т д (2H, J 6.6 Гц, 5.8, CH₂NH), 6.91-6.96 м (2H, Ar), 7.15 с (1H, C=CH), 7.33-7.38 м (2H, Ar), 7.42-7.59 м (6H, NH и Ar), 7.63-7.68 м (2H, Ar), 7.96-8.02 м (2H, Ar), 9.76 уш. с (1H, NH). ЯМР ^{13}C спектр, δ , м. д.: 11.6 (2xCH₃), 21.0 (CH₃), 37.0 (CH₂), 46.3 (N(CH₂)₂), 51.1 (CH₂), 121.7 (2xCH), 126.9 (CH), 127.6 (2xCH), 127.7 (2xCH), 127.8 (2xCH), 129.4 (2xCH), 130.2 (2xCH), 130.7 (CH), 130.9, 131.8, 133.3, 144.7, 148.4, 164.0. Найдено, %: С 65.51, Н 6.40, N 7.55, S 6.29. C₂₉H₃₃N₃O₅S. Вычислено, %: С 65.03, Н 6.21, N 7.84, S 5.99.

(Z)-Бензиламид N-бензоил- α,β -дегидро-О-толуолсульфонилтирозина (70)



Синтез проведен в этилацетате при комнатной температуре в течение 1 ч. Выход 70.0%, т. пл. 170-172°C, R_f 0.76 (A). ИК спектр, γ , см^{-1} : 1644 (СО-амидн.), 3255, 3300 (NH) ЯМР ^1H спектр, δ , м. д.: 2.44 с (3H, CH₃), 4.43 д (2H, J 6.0 Гц, CH₂), 6.91-6.96 м (2H, C₆H₄), 7.15-7.21 м (1H, пара-C₆H₅), 7.18 с (1H, C=CH), 7.25-7.37 м (6H, Ar), 7.43-7.56 м (5H, Ar), 7.63-7.68 м (2H, C₆H₄), 7.99-8.04 м (2H, орто-C₆H₅CONH), 8.48 уш. т (1H, J 6.0, NHCH₂), 9.77 уш. с (1H, NH). Найдено, %: С 68.13, Н 5.07, N 5.18, S 5.79. C₃₀H₂₆N₂O₅S. Вычислено, %: С 68.42, Н 4.98, N 5.32, S 6.09.

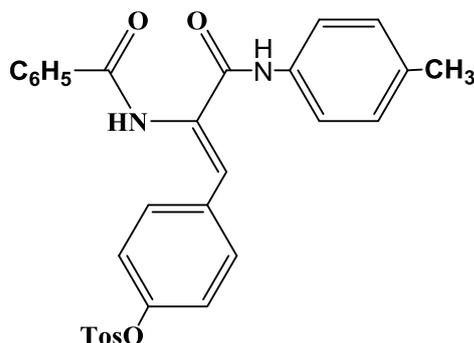
(Z)-Анилид N-бензоил- α,β -дегидро-О-толуолсульфонилтирозина (71)



Синтез проведен в этилацетате при кипячении реакционной смеси в течение 20 мин. Выход 83.3%, т.пл. 195-197°C, R_f 0.35 (A). ИК спектр, γ , см^{-1} : 1645 (СО-амидн.), 3226, 3275 (NH). ЯМР ^1H спектр, δ , м.д.: 2.45 с (3H, CH₃), 6.96-7.05 м (4H, C=CH и Ar), 7.22-7.29 м (2H, Ar), 7.35-7.39 м (2H, Ar), 7.44-7.56 м (3H, Ar), 7.56-7.61 м (2H, Ar), 7.66-7.70 м (2H, Ar), 7.71-

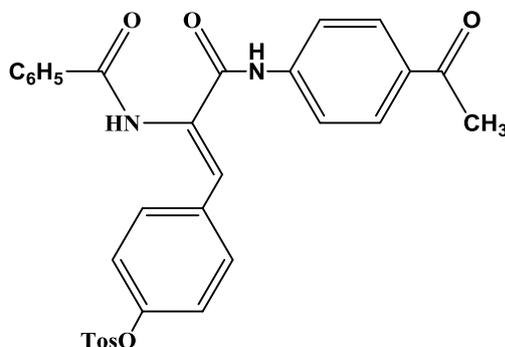
7.75 м (2H, Ar), 8.00-8.05 м (2H, Ar), 9.95 уш.с (1H, NH), 10.02 уш. с (1H, NH). Найдено, %: С 68.14, Н 4.50, N 5.73, S 6.02. C₂₉H₂₄N₂O₅S. Вычислено, %: С 67.96, Н 4.72, N 5.47, S 6.26.

(Z)-4-Метилфениламид N-бензоил-α,β-дегидро-O-толуолсульфонилтирозина (72)



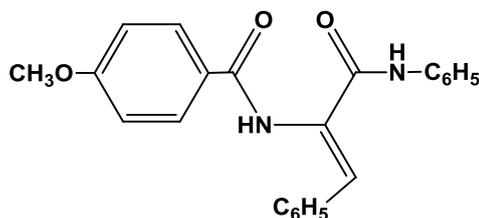
Синтез проведен в хлороформе при кипячении реакционной смеси в течение 5 ч. Выход 46.2%, т. пл. 191-193°C, R_f 0.59 (A). ИК спектр, γ, см⁻¹: 1643 (СО-амидн.), 3195, 3280 (NH). ЯМР ¹H спектр, δ, м. д.: 2.32 с (3H, CH₃), 2.45 с (3H, CH₃), 6.95-7.00 м (2H, C₆H₄), 7.03-7.08 м (2H, Ar), 7.04 с (1H, C=CH), 7.34-7.39 м (2H, Ar), 7.43-7.61 м (7H, Ar), 7.65-7.70 м (2H, C₆H₄), 7.99-8.04 м (2H, Ar), 9.91 с (1H, NH), 9.92 уш. с (1H, NH). ЯМР ¹³C спектр, δ, м. д.: 20.4 (CH₃), 21.1 (CH₃), 119.7 (2xCH), 121.8 (2xCH), 126.0 (CH), 127.6 (2xCH), 127.8 (2xCH), 127.9 (2xCH), 128.3 (2xCH), 129.4 (2xCH), 130.3 (2xCH), 130.9, 131.7, 131.7, 131.9, 133.2, 133.3 (CH), 136.5, 144.8, 148.4, 163.5, 165.5. Найдено, %: С 68.53, Н 5.48, N 4.99, S 6.32. C₃₀H₂₇N₂O₅S. Вычислено, %: С 68.29, Н 5.16, N 5.31, S 6.08.

(Z)-4-Ацетилфениламид N-бензоил-α,β-дегидро-O-толуолсульфонилтирозина (73)



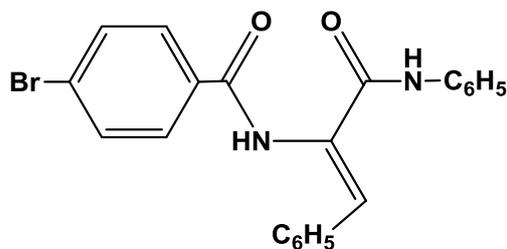
Синтез проведен в хлороформе при кипячении реакционной смеси в течение 5 ч. Выход 75.9%, т. пл. 205-208°C, R_f 0.43. ИК спектр, γ, см⁻¹: 1644 (СО-амидн.), 3254 (NH). ЯМР ¹H спектр, δ, м. д.: 2.45 с (3H, CH₃), 2.53 с (3H, CH₃), 6.97-7.02 м (2H, C₆H₄), 7.03 с (1H, C=CH), 7.36-7.40 м (2H, Ar), 7.44-7.57 м (3H, Ar), 7.58-7.63 м (2H, C₆H₄), 7.67-7.71 м (2H, C₆H₄), 7.88 с (4H, NH-C₆H₄-COMe), 8.01-8.05 м (2H, Ar), 10.03 уш. с (1H, NH), 10.41 с (1H, NH). Найдено, %: С 67.39, Н 5.18, N 5.23, S 5.54. C₃₁H₂₆N₂O₆S. Вычислено, %: С 67.13, Н 4.73, N 5.05, S 5.78.

(Z)-Анилид 4-метоксибензоил- α,β -дегидрофенилаланина (74)



Продолжительность реакции 120 мин., выход 88%, т. пл.220-223°C, R_f 0.56 (A). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1649 (C=O амидный), 3230 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.87 с (3H, OCH₃), 6.94-6.99 м (2H, C₆H₄), 6.99-7.04 м (1H, Ar), 7.05 уш. с (1H, C=CH), 7.23-7.38 м (5H, Ar), 7.59-7.64 м (2H, Ar), 7.71-7.76 м (2H, Ar), 7.99-8.04 м (2H, C₆H₄), 9.78 с (1H, NH), 10.01 с (1H, NH). Найдено, %: C 74.36, H 5.12, N 7.80. C₂₃H₂₀N₂O₃. Вычислено, %: C 74.18, H 5.41, N 7.52.

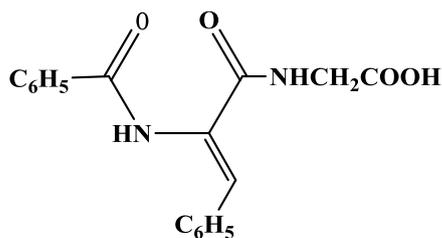
(Z)-Анилид 4-бромбензоил- α,β -дегидрофенилаланина (75)



Продолжительность реакции 25 мин., выход 72%, т. пл.237-240°C, R_f 0.32 (A). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1640 (C=O амидный), 3200 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 7.00-7.06 м (1H, пара-C₆H₅), 7.05 с (1H, C=CH), 7.24-7.31 м (2H, мета-C₆H₅), 7.44-7.58 м (7H, Ar), 7.72-7.77 м (2H, Ar), 8.01-8.07 м (2H, Ar), 9.97 уш. с (1H, NH), 10.10 уш. с (1H, NH). Найдено, %: C 62.53, H 4.33, Br 19.21, N 6.47. C₂₂H₁₇BrN₂O₂. Вычислено, %: C 62.72, H 4.07, Br 18.97, N 6.65.

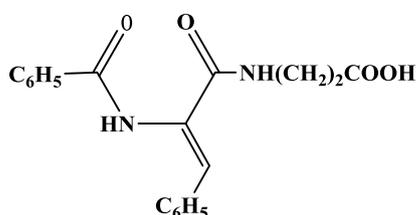
Общая методика синтеза (Z)-N-замещенных α,β -дегидродипептидов (80-98). К раствору 15 ммоль аминокислоты и 0.6 г (15 ммоль) едкого натра в 50 мл смеси вода-ацетон 1:1 добавляли 15 ммоль ненасыщенного 5(4H)-оксазолон и перемешивали при комнатной температуре в течение 12-48 ч. Реакционную смесь разбавляли 100 мл воды, выпавший непрореагировавший оксазолон отфильтровывали, раствор подкисляли соляной кислотой до pH 2. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой до нейтральной реакции, сушили и перекристаллизовывали из 50%-ного этанола.

(Z)-N-Бензоил- α,β -дегидрофенилаланилглицин (80)



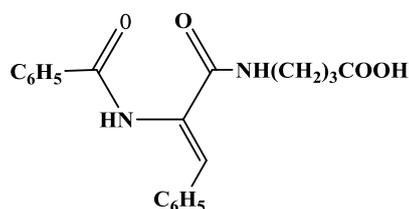
Продолжительность реакции 48 ч, выход 86.6%, т. пл. 182-184°C, R_f 0.22 (A). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1640 (C=O амидный); 1740 (CO-кисл.), 3225, 3325 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.87 д (2H, J 5.8 Гц, NCH_2), 7.21-7.34 м (3H, Ar), 7.31 с (1H, C=CH), 7.43-7.58 м (5H, Ar), 7.99-8.04 м (2H, Ar), 8.09 т (1H, J 5.7 Гц, NH), 9.77 с (1H, NH), 12.29 ш.с (1H, COOH). Найдено, %: C 66.46, H 5.07, N 8.75. $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 66.66, H 4.97, N 8.64.

(Z)-N-Бензоил- α,β -дегидрофенилал- β -аланин (81)



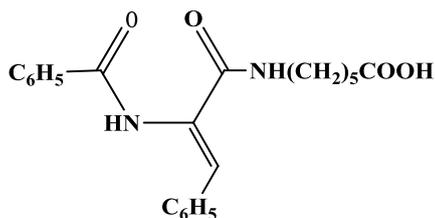
Продолжительность реакции 24 ч, выход 95.6%, т. пл. 222-224°C, R_f 0.22 (A). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1645 (CO-амидный); 1734 (CO-кисл.); 3253, 3300 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.47 т (2H, J 6.7 Гц, CH_2), 3.44 т д (2H, J 6.7 Гц, J 6.0 Гц NCH_2); 7.19 с (1H, C=CH); 7.21-7.33 м (3H, Ar); 7.42-7.55 м (5H, Ar); 7.89 т (1H, J 6.0 Гц, NH); 7.98-8.03 м (2H, Ar); 9.72 с (1H, NH); 11.90 ш. с (1H, COOH). Найдено, %: C 67.69, H 5.49, N 8.04. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 67.45, H 5.36, N 8.28.

(Z)-N-Бензоил- α,β -дегидрофенилаланил- γ -аминомасляная кислота (82)



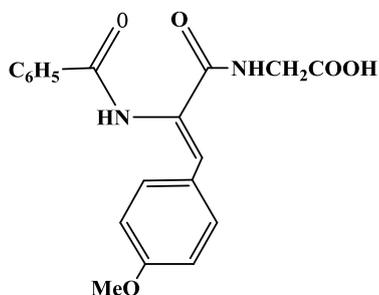
Продолжительность реакции 24 ч, выход 84.9%, т. пл. 215-218°C, R_f 0.30 (A). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1654 (CO-амидный); 1639 (CO-кисл.); 3265 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.73-1.83 м (2H CH_2), 2.28 т (2H, J 7.3 Гц, CH_2COOH), 3.22-3.29 м (2H, NHCH_2), 7.14 с (1H, C=CH), 7.20-7.33 м (3H, Ar), 7.42-7.56 м (5H, Ar), 7.96 т (1H, J 5.8 Гц, NH), 7.99-8.04 м (2H, Ar), 9.70 с (1H, NH), 11.71 ш. с (1H, COOH). Найдено, %: C 68.44, H 6.03, N 7.80. $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 68.17, H 5.72, N 7.95.

(Z)-N-Бензоил- α,β -дегидрофенилаланил- ϵ -аминокапроновая кислота (83)



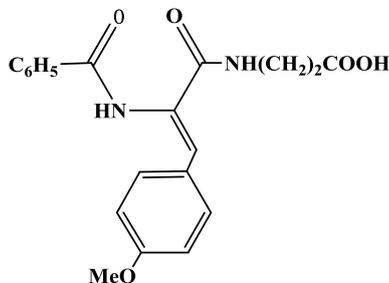
Продолжительность реакции 48 ч, выход 85.3%, т. пл. 147-149°C, R_f 0.56 (A). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1640 (СО-амидный); 1739 (СО-кисл.); 3272, 3305 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.32-1.43 м (2H, CH_2), 1.50-1.65 м (4H, 2CH_2), 2.20 т (2H, J 7.3 Гц, CH_2COOH), 3.17-3.25 м (2H, NHCH_2), 7.12 с (1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.20-7.33 м (3H, Ar), 7.42-7.56 м (5H, Ar), 7.84 т (1H, J 5.7 Гц, NHCH_2), 7.98-8.03 м (2H, Ar), 9.68 с (1H, NH), 11.63 ш. с (1H, COOH). Найдено, %: С 69.59; Н 6.70; N 7.00. $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 69.46; Н 6.36; N 7.36.

(Z)-N-Бензоил- α,β -дегидро-О-метилтирозилглицин (84)



Продолжительность реакции 48 ч, выход 65.7%, т. пл. 215-218°C, R_f 0.64 (A); ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1639 (СО-амидный); 1738 (СО-кисл.); 3232, 3305 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.78 с (3H, OCH_3), 3.86 д (2H, J 5.5 Гц, NHCH_2), 6.81-6.86 м (2H, Ar), 7.32 с (1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.43-7.55 м (5H, Ar), 7.98 т (1H, J 5.5 Гц, NHCH_2), 8.01-8.08 м (2H, Ar), 9.71 с (1H, NH), 12.17 ш. с (1H, COOH). Найдено, %: С 64.57; Н 5.30; N 8.09. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С 64.40 ; Н 5.12; N 7.90.

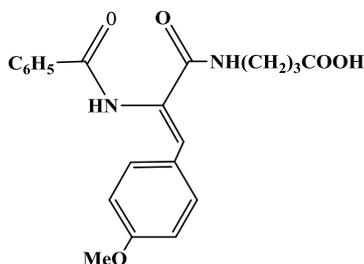
(Z)-N-Бензоил- α,β -дегидро-О-метилтирозил- β -аланин (85)



Продолжительность реакции 48 ч, выход 96.5%, т. пл. 248-250°C, R_f 0.68 (B). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1639 (СО-амидный); 1735 (СО-кисл.); 3262 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.46 т (2H, J 6.9 Гц, CH_2), 3.39-3.47 м (2H, NHCH_2), 3.78 с (3H, OCH_3), 6.80-6.86 м (2H, Ar), 7.20 с (1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.43-7.55 м (5H, Ar), 7.77 т (1H, J 5.8 Гц, NHCH_2), 7.99-8.05 м (2H, Ar), 9.65

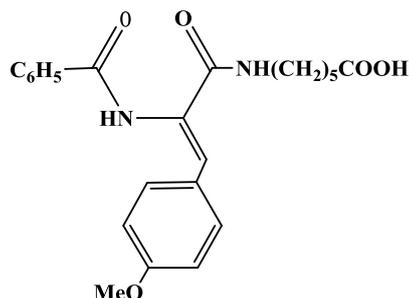
c (1H, NH), 11.90 ш. с (1H, COOH).). Найдено, %: С 65,50; Н 5.67; N 7.43. C₂₀H₂₀N₂O₅.
Вычислено, %: С 65.21; Н 5.47; N 7.60.

(Z)-N-Бензоил-α,β-дегидро-O-метилтирозил-γ-аминомасляная кислота (86)



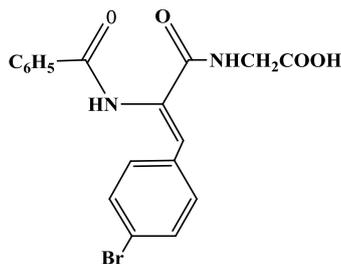
Продолжительность реакции 48 ч, выход 89.6%, т. пл. 236-239°C, R_f 0.18 (A); R_f 0.70 (B). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1641 (СО-амидный); 1733 (СО-кисл.); 3266 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.71-1.82 м (2H, CH₂), 2.27 т (2H, J 7.3 Гц, CH₂COOH), 3.20-3.28 к (2H, NHCH₂), 3.78 с (3H, OCH₃), 6.81-6.86 м (2H, Ar), 7.16 с (1H, C=CH), 7.43-7.55 м (5H, Ar), 7.86 т (1H, J 5.8 Гц, NHCH₂), 8.01-8.06 м (2H, Ar), 9.63 с (1H, NH), 11.72 ш. с (1H, COOH). Найдено, %: С 66.11; Н 5.93; N 7.10. C₂₁H₂₂N₂O₅. Вычислено, %: С 65.96; Н 5.80; N 7.32.

(Z)-N-Бензоил-α,β-дегидро-O-метилтирозил-ε-аминокапроновая кислота (87)



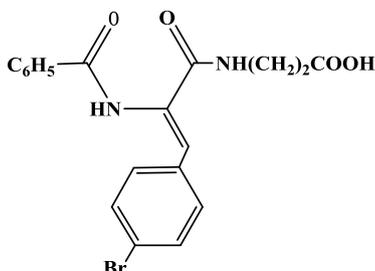
Продолжительность реакции 48 ч, выход 88.7%, т. пл. 157-159°C, R_f 0.78 (B). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1639 (СО-амидный); 1726 (СО-кисл.); 3242 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.31-1.43 м (2H, CH₂), 1.48-1.65 м (4H, 2CH₂), 2.20 т (2H, J 7.3 Гц, CH₂COOH), 3.16-3.24 м (2H, NHCH₂), 3.78 с (3H, OCH₃), 6.81-6.86 м (2H, Ar), 7.13 с (1H, C=CH), 7.43-7.56 м (5H, Ar), 7.72 т (1H, J 5.7 Гц, NHCH₂), 8.00-8.06 м (2H, Ar), 9.61 с (1H, NH), 11.64 ш. с (1H, COOH). Найдено, %: С 67.51; Н 6.62; N 7.03. C₂₃H₂₆N₂O. Вычислено, %: С 67.30; Н 6.39; N 6.82.

(Z)-N-Бензоил-α,β-дегидро-p-бромфенилаланилглицин (88)



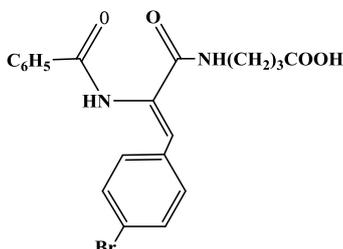
Продолжительность реакции 48 ч, выход 81.7%, т. пл. 215-217°C, R_f 0.75 (В). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1640 (СО-амидный); 1746 (СО-кисл.); 3226 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.87 д (2H, J 5.8 Гц, NCH_2), 7.27 с (1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.42-7.55 м (7H, Ar), 7.98-8.03 м (2H, Ar), 8.17 т (1H, J 5.8 Гц, NHCH_2), 9.77 с (1H, NH), 17.15 ш. с (1H, COOH). Найдено, %: С 53.36; Н 3.90; Br 19.67; N 7.17. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{BrN}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 53.62; Н 3.75; Br 19.81; N 6.95.

(Z)-N-Бензоил- α,β -дегидро-п-бромфенилаланил- β -аланин (89)



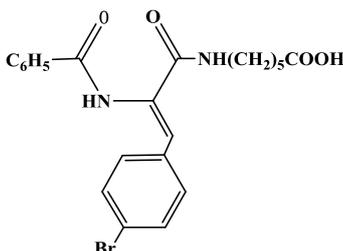
Продолжительность реакции 24 ч, выход 87.1%, т. пл. 158-161°C, R_f 0.64 (В). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1642 (СО-амидный); 1733 (СО-кисл.); 3256 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.47 т (2H, J 6.9 Гц, CH_2), 3.40-3.47 м (2H, NHCH_2), 7.14 с (1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.41-7.55 м (7H, Ar), 7.94 т (1H, J 5.6 Гц, NHCH_2), 7.95-8.01 м (2H, Ar), 9.71 с (1H, NH), 11.94 ш. с (1H, COOH). Вычислено, %: С 54.69; Н 4.11; Br 19.15; N 6.71.

(Z)-N-Бензоил- α,β -дегидро-п-бромфенилаланил- γ -аминомасляная кислота (90)



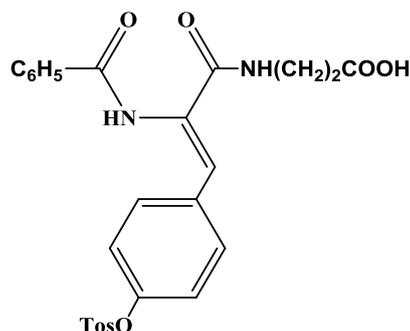
Продолжительность реакции 24 ч, выход 88.1%, т. пл. 250-252°C, R_f 0.67 (А). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1642 (СО-амидный); 1727 (СО-кисл.); 3267 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.73-1.83 м (2H, NHCH_2CH_2), 2.28 т (2H, J 7.3 Гц, CH_2COOH), 3.21-3.28 т (2H, NHCH_2), 7.10 с (1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.41-7.55 м (7H, Ar), 7.97-8.04 м (2H, Ar, 1H, NH), 9.69 с (1H, NH), 11.71 ш. с (1H, COOH). Найдено, %: С 55.91; Н 4.69; Br 18.21; N 6.63. $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 55.70; Н 4.44; Br 18.53; N 6.49.

(Z)-N-Бензоил- α,β -дегидро-п-бромфенилаланил- ε -аминокапроновая кислота (91)



Продолжительность реакции 24 ч, выход 91.7%, т. пл. 206-209°C, R_f 0.74 (B). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1639 (СО-амидный); 1732 (СО-кисл.); 3261 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.32-1.44 м (2H, CH_2), 1.49-1.66 м (4H, $2 \times \text{CH}_2$), 2.20 т (2H, J 7.3 Гц, $\underline{\text{CH}_2}\text{COOH}$), 3.17-3.24 м (2H, NHCH_2), 7.07 с (1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.41-7.55 м (7H, Ar), 7.91 т (1H, J 5.7 Гц, $\underline{\text{NHCH}_2}$), 7.96-8.02 м (2H, Ar), 9.68 с (1H, NH), 11.62 ш. с (1H, COOH). Найдено, %: С 57.78; Н 5.21; Br 17.03; N 6.28. $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{BrN}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 57.53; Н 5.05; Br 17.39; N 6.10.

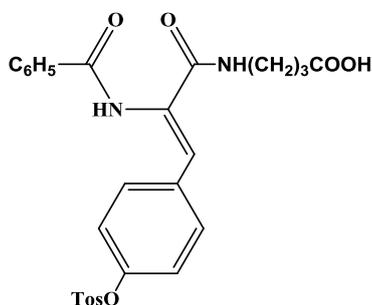
(Z)-N-бензоил- α,β -дегидро-О-(4-толуолсульфонил)тирозил- β -аланин (92)



Продолжительность реакции 12 ч, выход 82.0%, т. пл. 174-177 °C, R_f 0.34 (A). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1644 (СО-амидн.), 1733 (СО-кисл.), 3215, 3300 (NH). ЯМР ^1H спектр, δ , м. д.: 2.44 с (3H, CH_3), 2.46 т (2H, J 6.9 Гц, CH_2COO), 3.42 т д (2H, J 6.9 Гц, J 5.8 Гц, NCH_2), 6.91-6.96 м (2H, C_6H_4), 7.13 с (1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.32-7.37 м (2H, C_6H_4), 7.42-7.56 м (5H, Ar), 7.63-7.67 м (2H, Ar), 7.93 уш. т (1H, J 5.8 Гц, $\underline{\text{NHCH}_2}$), 7.95-8.00 м (2H, Ar), 9.75 с (1H, NH), 11.90 ш (1H, COOH). ЯМР ^{13}C спектр, δ , м. д.: 21.1 (CH_3), 33.5 (CH_2), 35.3 (NCH_2), 121.8 ($2 \times \text{CH}$), 126.9, 127.7 ($2 \times \text{CH}$), 127.8 ($2 \times \text{CH}$), 128.0 ($2 \times \text{CH}$), 129.5 ($2 \times \text{CH}$), 130.3 ($2 \times \text{CH}$), 130.7, 131.0, 131.9, 133.4, 133.5, 144.9, 148.5, 164.6, 165.4, 172.7. Найдено, %: С 61.83; Н 5.08; N 5.21; S 6.14. $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$. Вычислено, %: С 61.41; Н 4.76; N 5.51; S 6.31.

(Z)-N-Бензоил- α,β -дегидро-О-(4-толуолсульфонил)тирозил- γ -аминомасляная кислота

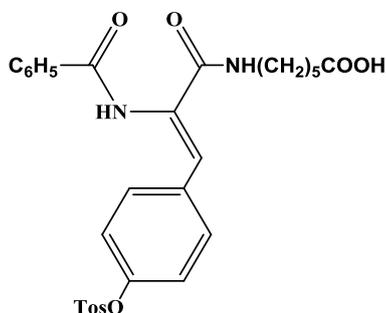
(93)



Продолжительность реакции 24 ч, выход 80.8%, т. пл. 146-148°C, R_f 0.37(A). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1670 (СО-амидн.), 1726 (СО-кисл.), 3349, 3435 (NH). ЯМР ^1H спектр, δ , м. д.: 1.71-1.81 м (2H, CH_2), 2.27 т (2H, J 7.3 Гц, $\underline{\text{CH}_2}\text{COOH}$), 2.44 с (3H, CH_3), 3.24 т д (2H, J 6.7 Гц, J 6.0 Гц, NCH_2), 6.90-6.95 м (2H, Ar), 7.09 с (1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.32-7.37 м (2H, Ar), 7.42-7.56 м (5H, Ar),

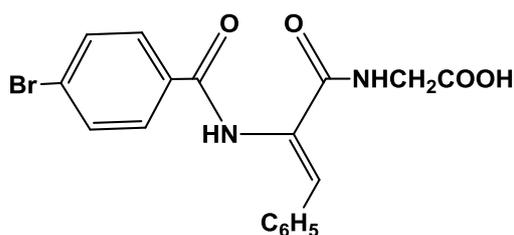
7.62-7.67 м (2H, Ar), 7.95-8.00 м (3H, NH и Ar), 9.70 уш. с (1H, NH), 11.50 ш. с (1H, COOH).
Найдено, %: С 62.40; Н 5.29; N 5.11; S 6.39. C₂₇H₂₆N₂O₇S. Вычислено, %: С 62.06; Н 5.02; N 5.36; S 6.14.

(Z)-N-Бензоил-α,β-дегидро-O-(4-толуолсульфонил)тирозил-ε-аминокапроновая кислота (94)



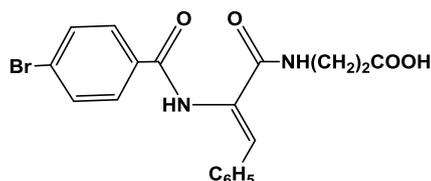
Продолжительность реакции 24 ч, выход 88.4%, т. пл. 87-90°C, R_f 0.22 (A). ИК спектр, γ, см⁻¹: 1649 (СО-амидн.), 1709 (СО-кисл.), 3226, 3345 (NH). ЯМР ¹H спектр, δ, м. д.: 1.31-1.42 м (2H, CH₂), 1.48-1.64 м (4H, 2xCH₂), 2.20 т (2H, J 7.3 Гц, CH₂COO), 2.44 с (3H, CH₃), 3.19 т д (2H, J 7.1 Гц, J 5.8 Гц, NCH₂), 6.90-6.95 м (2H, Ar), 7.06 с (1H, C=CH), 7.32-7.37 м (2H, Ar), 7.43-7.56 м (5H, Ar), 7.62-7.67 м (2H, Ar), 7.88 т (1H, J 5.8 Гц, NHCH₂), 7.96-8.01 м (2H, Ar), 9.70 уш (1H, NH), 11.60 ш. с (1H, COOH). ЯМР ¹³C спектр, δ, м. д.: 21.0 (CH₃), 24.1 (CH₂), 25.9 (CH₂), 28.6 (CH₂), 33.5 (CH₂), 38.9 (CH₂), 121.7 (2xCH), 126.2 (CH), 127.6 (2xCH), 127.7 (2xCH), 127.9 (2xCH), 129.4 (2xCH), 130.2 (2xCH), 130.9 (CH), 131.1, 131.9, 133.5, 144.7, 148.3, 164.5, 165.2, 173.9. Найдено, %: С 63.51; Н 5.72; N 4.95; S 6.07. C₂₉H₃₀N₂O₇S. Вычислено, %: С 63.26; Н 5.49; N 5.09; S 5.82.

(Z)-N-Бромбензоил-α,β-дегидрофенилаланилглицин (95)



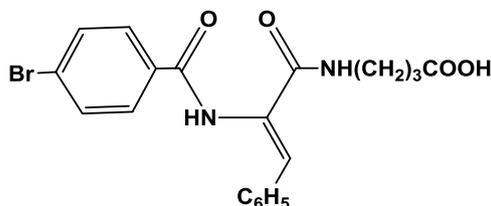
Продолжительность реакции 48 ч, выход 69.5%, т. пл. 135-138°C, R_f 0.71 (B). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1638 (СО-амидный); 1739 (СО-кисл.); 3235, 3342 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 3.87 д (2H, J 5.8 Гц, NHCH₂), 7.22-7.34 м (4H, Ar), 7.51-7.55 м (2H, Ar), 7.58-7.64 м (2H, Ar), 7.93-7.99 м (2H, Ar), 8.14 т (1H, J 5.8 Гц, NHCH₂), 9.85 с (1H, NH), 11.97 ш. с (1H, COOH). Найдено, %: С 53.90; Н 4.03; Br 19.60; N 7.09. C₁₈H₁₅BrN₂O₄. Вычислено, %: С 53.62; Н 3.75; Br 19.81; N 6.95.

(Z)-N-Бромбензоил- α,β -дегидрофенилаланил- β -аланин (96)



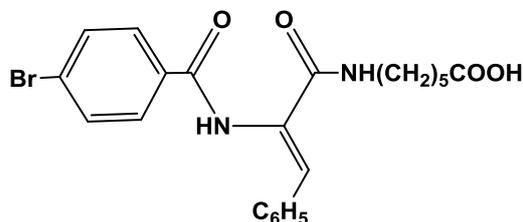
Продолжительность реакции 24 ч, выход 84.2%, т. пл. 177-180°C, R_f 0.67 (В). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1640 (СО-амидный); 1733 (СО-кисл.); 3249, 3390 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2,47 т (2H, J 6.9 Гц, CH_2), 3.40-3.47 м (2H, NHCH_2), 7.14 с (1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.41-7.55 м (7H, Ar), 7.94 т (1H, J 5.6 Гц, NHCH_2), 7.95-8.01 м (2H, Ar), 9.71 с (1H, NH), 11.94 ш. с (1H, COOH). Найдено, %: С 54.86; Н 4.33; Br 19.35; N 6.53. $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 54.69; Н 4.11; Br 19.15; N 6.71.

(Z)-N-Бромбензоил- α,β -дегидрофенилаланил- γ -аминомасляная кислота (97)



Продолжительность реакции 24 ч, выход 75.9%, т. пл. 175-178°C, R_f 0.73 (В). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1647 (СО-амидный), 1735 (СО-кисл.), 3227 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.73-1.83 м (2H, CH_2), 2.78 т (2H, J 7.3 Гц, CH_2COOH), 3.21-3.29 м (2H, NHCH_2), 7.14 с (1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.20-7.33 м (3H, Ar), 7.42-7.57 м (2H, Ar), 7.58-7.63 м (2H, Ar), 7.92-8.04 м (2H, Ar, 1H, NH), 9.69-9.78 с (1H, NH), 11.80 ш. с (1H, COOH). Найдено, %: С 55.91; Н 4.67; Br 18.42; N 6.30. $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 55.70; Н 4.44; Br 18.53; N 6.49.

(Z)-N-Бромбензоил- α,β -дегидрофенилаланил- ϵ -аминокапроновая кислота (98)

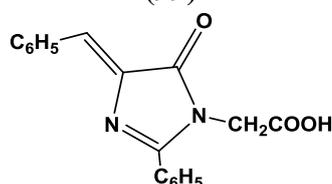


Продолжительность реакции 24 ч, выход 87.5%, т. пл. 168-170°C, R_f 0.79 (В). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1639 (СО-амидный), 1727 (СО-кисл.), 3238 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.32-1.43 м (2H, CH_2), 1.49-1.66 м (4H, $2 \times \text{CH}_2$), 2.20 т (2H, J 7.3 Гц, CH_2COOH), 3.16-3.24 м (2H, NHCH_2), 7.11 с (1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.20-7.33 м (3H, Ar), 7.49-7.54 м (2H, Ar), 7.58-7.63 м (2H, Ar), 7.87 т (1H, J 5.6 Гц, NHCH_2), 7.92-7.99 м (2H, Ar), 9.77 с (1H, NH), 11.63 ш. с (1H, COOH).

Найдено, %: С 57.82; Н 5.29; Вг 17.02; N 6.34. $C_{22}H_{23}BrN_2O_4$. Вычислено, %: С 57.53; Н 5.05; Вг 17.39; N 6.10.

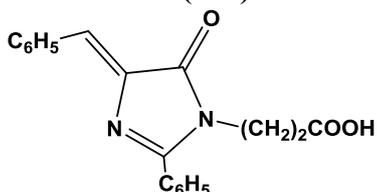
Общая методика синтеза (Z)-(4-арилиден-5-оксо-2-арил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-карбоновых кислот (99-117). Смесь 3.1 ммоль (Z)-N-замещенного α,β -дегидропептида и 1.45 г (1.87 мл, 9 ммоль) ГМДС в 10 мл ДМФА кипятили в колбе с обратным холодильником в течение 10-90 мин. После охлаждения реакционную смесь разбавляли 60 мл воды, подкисляли соляной кислотой до pH 2, отфильтровывали и сушили на воздухе. Перекристаллизовывали из этилацетата.

(Z)-2-(4-Бензилиден-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)уксусная кислота (99)



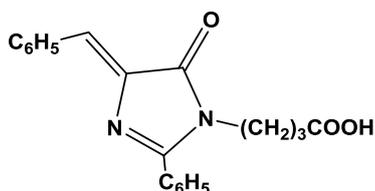
Продолжительность реакции 60 мин, выход 97.0 %, т. пл. 198-201°C, R_f 0,37 (А). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1637 (C=C), 1675 (CO-цикл), 1740 (CO-кисл.). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. 4.41 с (2H, NCH_2), 7.15 с (1H, C=CH), 7.34-7.45 м (3H, Ar), 7.52-7.61 м (3H, Ar), 7.78-7.83 м (2H, Ar), 8.23-8.27 м (2H, Ar), 12.94 ш.с (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 42.5 (NCH_2), 127.3 (CH), 127.9 (2xCH), 128.0 (2xCH), 128.3 (2xCH), 129.0, 129.5 (CH), 130.7 (CH), 132.0 (2xCH), 133.9, 138.2, 161.6, 168.6, 169.9. Найдено, %: С 70,81; Н 4.93; N 9.01. $C_{18}H_{14}N_2O_3$. Вычислено, %: С 70.58; Н 4.61; N 9.14.

(Z)-3-(4-Бензилиден-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)пропионовая кислота (100)



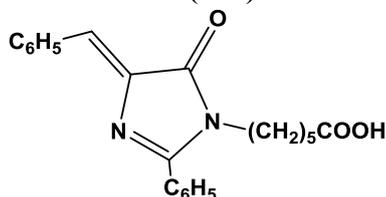
Продолжительность реакции 10 мин, выход 81 %, т. пл. 200-203°C, R_f 0,40 (А). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1645 (C=C), 1681 (CO-цикл), 1739 (CO-кисл.). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 2.53-2.58 м (2H, CH_2CO), 3.94-4.00 м (2H, NCH_2), 7.10 с (1H, C=CH), 7.32-7.44 м (3H, Ar), 7.50-7.62 м (3H, Ar), 7.81-7.87 м (2H, Ar), 8.18-8.26 м (2H, Ar), 12.11 ш. с (1H, COOH). Найдено, %: С 71.45; Н 5.31; N 8.53. $C_{19}H_{16}N_2O_3$. Вычислено, %: С 71.24; Н 5.04; N 8.74.

(Z)-4-(4-Бензилиден-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)масляная кислота (101)



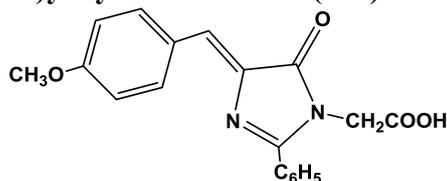
Продолжительность реакции 70 мин, выход 91 %, т. пл. 148-150°C, R_f 0,47 (А). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1645 (C=C), 1702 (СО-цикл), 1720 (СО-кисл.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.79-1.89 м (2H, CH_2), 2.22 т (2H, J 7.0 Гц, CH_2CO), 3.78-3.83 м (2H, NCH_2), 7.09 с (1H, C=CH), 7.32-7.43 м (3H, Ar), 7.53-7.61 м (3H, Ar), 7.86-7.92 м (2H, Ar), 8.20-8.25 м (2H, Ar), 11.87 уш. с (1H, COOH). Найдено, %: С 72.05; Н 5.33; N 8.42. $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 71.84; Н 5.43; N 8.38.

(Z)-6-(4-Бензилиден-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)капроновая кислота (102)



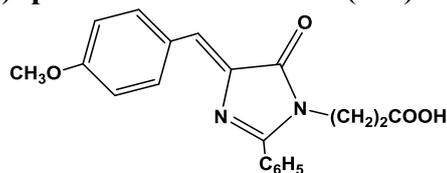
Продолжительность реакции 90 мин, выход 94 %, т. пл. 140-142°C, R_f 0,53 (А). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1641 (C=C); 1682 (СО-цикл); 1720 (СО-кисл.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.21-1.32 м (2H, CH_2), 1.45-1.59 м (4H, 2xCH_2), 2.11 т (2H, J 7.3 Гц, CH_2CO), 3.72-3.77 м (2H, NCH_2), 7.09 с (1H, C=CH), 7.32-7.43 м (3H, Ar), 7.53-7.62 м (3H, Ar), 7.79-7.84 м (2H, Ar), 8.19-8.24 м (2H, Ar), 11.63 уш. с (1H, COOH). Найдено, %: С 73,07; Н 6,311; N 7.54. $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 72.91; Н 6.12; N 7.73.

(Z)-2-(4-(4-Метоксибензилиден)-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)уксусная кислота (103)



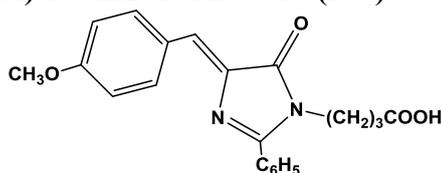
Продолжительность реакции 30 мин, выход 92 %, т. пл. 216-218°C, R_f 0,22 (А). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1633 (C=C), 1678 (СО-цикл), 1733 (СО-кисл.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.86 с (3H, OCH_3), 4.39 с (2H, NCH_2), 6.92-6.97 м (2H, Ar), 7.11 с (1H, C=CH), 7.50-7.59 м (3H, Ar), 7.76-7.82 м (2H, Ar), 8.20-8.25 м (2H, Ar), 11.90 ш. с (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 42.5 (NCH_2), 54.7 (OCH_3), 113.7 (2xCH), 126.7, 127.6 (CH), 127.8 (2xCH), 128.2 (2xCH), 129.2, 130.4 (CH), 134.0 (2xCH), 136.3, 160.1, 160.8, 168.8, 169.8. Найдено, %: С 67.45; Н 4.39; N 8.51. $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 67.85; Н 4.80; N 8.33.

(Z)-3-(4-(4-Метоксибензилиден)-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)пропионовая кислота (104)



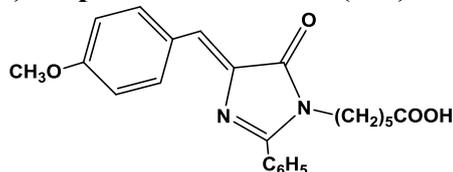
Продолжительность реакции 35 мин, выход 81 %, т. пл. 238-241°C, R_f 0,25 (А). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1640 (C=C), 1703 (СО-цикл), 1735 (СО-кисл.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.52-2.57 м (2H, CH_2CO), 3.85 с (3H, OCH_3), 3.93-3.99 м (2H, NCH_2), 6.91-6.96 м (2H, Ar), 7.07 с (1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.53-7.59 м (3H, Ar), 7.79-7.85 м (2H, Ar), 8.17-8.22 м (2H, Ar), 12.09 уш. с (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. 32.4 (CH_2), 37.2 (NCH_2), 54.6 (OCH_3), 113.7 (2xCH), 126.8, 127.2 (CH), 127.9 (2xCH), 128.2 (2xCH), 129.4, 130.4 (CH), 133.9 (2xCH), 136.5, 138.5, 160.4, 160.7, 170.1, 171.1. Найдено, %: С 68.79; Н 5.34; N 8.21. $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 68.56; Н 5.18; N 7.99.

(Z)-4-(4-(4-Метоксибензилиден)-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)масляная кислота (105)



Продолжительность реакции 45 мин, выход 87 %, т. пл. 171-174°C, R_f 0,50 (А). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1641 (C=C), 1703 (СО-цикл), 1730 (СО-кисл.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.78-1.88 м (2H, CH_2), 2.21 т (2H, J 7.0 Гц, CH_2CO), 3.76-3.82 м (2H, NCH_2), 3.85 с (3H, OCH_3), 6.91-6.96 м (2H, Ar), 7.06 с (1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.51-7.60 м (3H, Ar), 7.84-7.90 м (2H, Ar), 8.18-8.23 м (2H, Ar), 11.80 ш. с (1H, COOH). Найдено, %: С 69.56; Н 5.72; N 7.49. $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 69.25; Н 5.53; N 7.69.

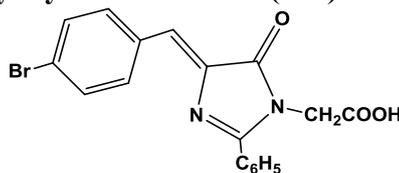
(Z)-6-(4-(4-Метоксибензилиден)-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)капроновая кислота (106)



Продолжительность реакции 45 мин, выход 88 %, т. пл. 126-127°C, R_f 0,55 (А). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1633 (C=C), 1706 (СО-цикл), 1735 (СО-кисл.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.20-1.31 м (2H, CH_2), 1.45-1.58 м (4H, 2x CH_2), 2.11 т (2H, J 7.3 Гц CH_2CO), 3.71-3.76 м (2H, NCH_2), 3.85 с (3H, OCH_3), 6.91-6.96 м (2H, Ar), 7.06 с (1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.53-7.58 м (3H, Ar), 7.77-7.83 м (2H, Ar), 8.17-8.22 м (2H, Ar), 11.62 уш. с (1H, COOH). Найдено, %: С 70.51; Н 6.24; N 7.30.

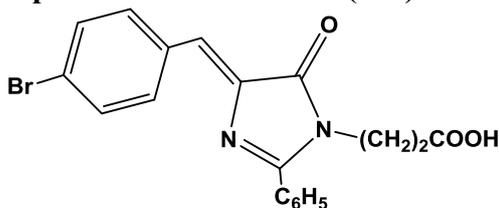
C₂₃H₂₄N₂O₄. Вычислено, %: С 70.39; Н 6.16; N 7.14.

(Z)-2-(4-(4-Бромбензилиден)-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-уксусная кислота (107)



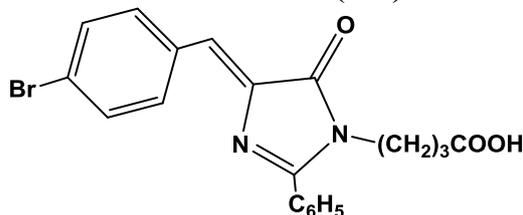
Продолжительность реакции 25 мин, выход 93 %, т. пл. 251-254°C, R_f 0,24 (А). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1640 (C=C), 1688 (СО-цикл), 1738 (СО-кисл.). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 4.41 с (2H, CH₂), 7.12 с (1H, C=CH), 7.52-7.62 м (5H, Ar), 7.77-7.82 м (2H, Ar), 8.16-8.21 м (2H, Ar), 12.97 уш. с (1H, COOH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 42.5 (CH₂), 123.7, 125.8 (CH), 127.9 (2xCH), 128.3 (2xCH), 128.8, 130.9 (CH), 131.2 (2xCH), 133.0, 133.5 (2xCH), 138.6, 162.0, 168.6, 169.7. Найдено, %: С 56.41; Н 3.55; Br 20.62; N 7.14. C₁₈H₁₃N₂O₃Br. Вычислено, %: С 56.13; Н 3.40; Br 20.74; N 7.27.

(Z)-3-(4-(4-Бромбензилиден)-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-пропионовая кислота (108)



Продолжительность реакции 30 мин, выход 65 %, т. пл. 220-223°C, R_f 0,34 (А). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1644 (C=C), 1692 (СО-цикл), 1734 (СО-кисл.). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.52-2.57 м (2H, CH₂CO), 3.94-3.99 м (2H, NCH₂), 7.07 с (1H, C=CH), 7.51-7.63 м (5H, Ar), 7.80-7.86 м (2H, Ar), 8.13-8.18 м (2H, Ar), 12.11 уш. с (1H, COOH). Найдено, %: С 57.42; Н 3.91; Br 19.84; N 7.31. C₁₉H₁₅N₂O₃Br. Вычислено, %: С 57.16; Н 3.79; Br 20.01; N 7.02.

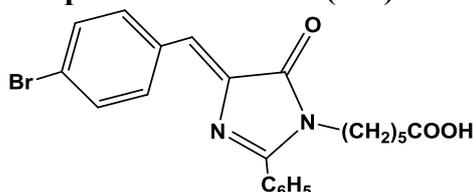
(Z)-4-(4-(4-Бромбензилиден)-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-масляная кислота (109)



Продолжительность реакции 30 мин, выход 61 %, т. пл. 190-192°C, R_f 0,50 (А). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1636 (C=C), 1691 (СО-цикл), 1741 (СО-кисл.). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.78-1.88 м (2H, CH₂), 2.22 т (2H, J 7.0 Гц, CH₂CO), 3.77-3.82 м (2H, NCH₂), 7.07 с (1H, C=CH), 7.52-7.62 м (5H, Ar), 7.86-7.91 м (2H, Ar), 8.14-8.19 м (2H, Ar), 11.82 уш. с (1H, COOH). Найдено,

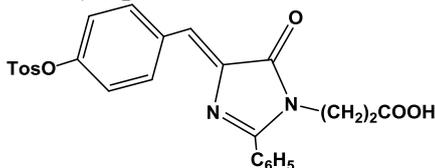
%, C 58.39; H 4.42; Br 19.04; N 6.53. C₂₀H₁₇N₂O₃Br. Вычислено, %: C 58.13; H 4.15; Br 19.33; N 6.78.

(Z)-6-(4-(4-Бромбензилиден)-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-капроновая кислота (110)



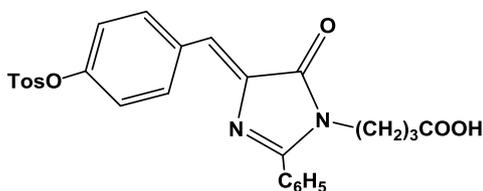
Продолжительность реакции 30 мин, выход 88 %, т. пл. 151-154°C, R_f 0,44 (А). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1640 (C=C), 1695 (СО-цикл), 1709 (СО-кисл.). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.21-1.31 м (2H, CH₂), 1.45-1.59 м (4H, 2xCH₂), 2.11 т (2H, J 7.3 Гц, CH₂CO), 3.72-3.77 м (2H, NCH₂), 7.07 с (1H, C=CH), 7.52-7.63 м (5H, Ar), 7.78-7.83 м (2H, Ar), 8.13-8.18 м (2H, Ar), 11.62 уш. с (1H, COOH). Найдено, %: C 60.03; H 5.07; Br 18.00; N 6.19. C₂₂H₂₁N₂O₃Br. Вычислено, %: C 59.87; H 4.80; Br 18.10; N 6.35.

(Z)-3-(5-Оксо-2-фенил-4-(4-(толуолсульфонилокси)бензилиден)-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-пропионовая кислота (111)



Продолжительность реакции 15 мин, выход 51.0 %, т. пл. 154-157°C, R_f 0,58 (А). ИК спектр, γ, см⁻¹: 1649 (C=C), 1696 (СО-цикл.), 1733 (СО-кисл.). ЯМР ¹H спектр, δ, м. д.: 2.47 с (3H, CH₃), 2.51-2.56 м (2H, CH₂), 3.93-3.99 м (2H, NCH₂), 7.01-7.06 м (2H, Ar), 7.07 с (1H, C=CH), 7.36-7.40 м (2H, Ar), 7.53-7.62 м (3H, Ar), 7.68-7.73 м (2H, Ar), 7.80-7.84 м (2H, Ar), 8.20-8.25 м (2H, Ar), 12.10 ш. с (1H, COOH). Найдено, %: C 63.40; H 4.76; N 5.43; S 6.19. C₂₆H₂₂N₂O₆S. Вычислено, %: C 63.66; H 4.52; N 5.71; S 6.54.

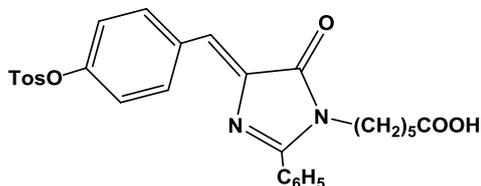
(Z)-3-(5-Оксо-2-фенил-4-(4-(толуолсульфонилокси)бензилиден)-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)масляная кислота (112)



Продолжительность реакции 25 мин, выход 90.0 %, т. пл. 145-148°C, R_f 0,45 (А). ИК спектр, γ, см⁻¹: 1639 (C=C), 1724 (СО-цикл.), 1742 (СО-кисл.). ЯМР ¹H спектр, δ, м. д.: 1.76-1.87 м (2H, CH₂), 2.20 т (2H, J 6.9 Гц, CH₂COO), 2.47 с (3H, CH₃), 3.79 т (2H, J 7.3 Гц, NCH₂), 7.01-7.06 м (2H, Ar), 7.07 с (1H, C=CH), 7.36-7.41 м (2H, Ar), 7.52-7.62 м (3H, Ar), 7.68-7.73 м

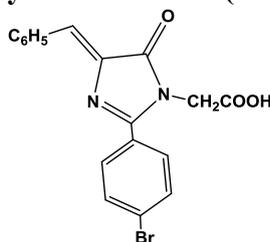
(2H, Ar), 7.84-7.89 м (2H, Ar), 8.20-8.25 м (2H, Ar), 11.80 ш (1H, COOH). Найдено, %: С 64.50; Н 5.03; N 5.11; S 6.03. C₂₇H₂₄N₂O₆S. Вычислено, %: С 64.27; Н 4.79; N 5.55; S 6.36.

(Z)-3-(5-Оксо-2-фенил-4-(4-(толуолсульфонилокси)бензилиден)-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)капроновая кислота (113)



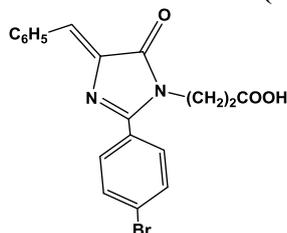
Продолжительность реакции 30 мин, выход 82.4 %, т. пл. 125-127°C, R_f 0,46 (А). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1648 (C=C), 1708 (СО-цикл.), 1732 (СО-кисл.). ЯМР ¹H спектр, δ , м. д.: 1.19-1.29 м (2H, CH₂), 1.44-1.57 м (4H, 2xCH₂), 2.10 т (2H, J 7.3 Гц, CH₂COO), 2.46 с (3H, CH₃), 3.74 т (2H, J 7.3 Гц, NCH₂), 7.01-7.06 м (2H, C₆H₄), 7.07 с (1H, C=CH), 7.36-7.41 м (2H, C₆H₄), 7.52-7.62 м (3H, Ar), 7.68-7.73 м (2H, C₆H₄), 7.77-7.81 м (2H, орто-C₆H₅), 8.20-8.25 м (2H, C₆H₄), 11.62 уш (1H, COOH). ЯМР ¹³C спектр, δ , м. д.: 21.1 (CH₃), 23.6 (CH₂), 25.3 (CH₂), 28.0 (CH₂), 33.1 (CH₂), 40.7 (NCH₂), 121.8 (2xCH), 125.1, 127.8 (4xCH), 128.3 (2xCH), 129.2, 129.4 (2xCH), 130.8, 131.9, 132.9, 133.2 (2xCH), 138.8, 144.7, 149.7, 162.6, 170.0, 173.5. Найдено, %: С 65.83; Н 5.61; N 5.42; S 6.28. C₂₉H₂₈N₂O₆S. Вычислено, %: С 65.40; Н 5.30; N 5.26; S 6.02.

(Z)-2-(4-Бензилиден-2-(4-бромфенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)уксусная кислота (114)



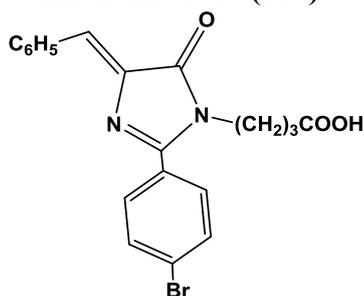
Продолжительность реакции 25 мин, выход 83 %, т. пл. 202-205°C, R_f 0,25 (А). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1643 (C=C), 1697 (СО-цикл), 1741 (СО-кисл.). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 4.43 с (2H, CH₂), 7.16 с (1H, C=CH), 7.35-7.45 м (3H, Ar), 7.68-7.78 м (4H, Ar), 8.21-8.26 м (2H, Ar), 12.80 ш. с (1H, COOH). Найдено, %: С 56.32; Н 3.67; Br 20.48; N 7.39. C₁₈H₁₃N₂O₃Br. Вычислено, %: С 56.13; Н 3.40; Br 20.74; N 7.27.

(Z)-3-(4-Бензилиден-2-(4-бромфенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)пропионовая кислота (115)



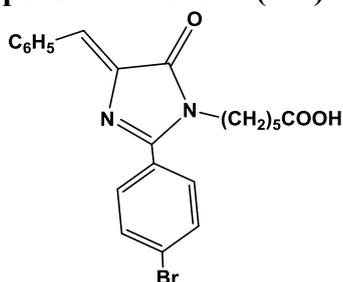
Продолжительность реакции 35 мин, выход 58 %, т. пл. 214-217°C, R_f 0,39 (А). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1641 (C=C), 1685 (СО-цикл), 1730 (СО-кисл.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.54-2.60 м (2H, CH_2CO), 3.93-3.99 м (2H, NCH_2), 7.11 с (1H, C=CH), 7.33-7.44 м (3H, Ar), 7.69-7.74 м (2H) и 7.77-7.82 м (2H, Ar), 8.18-8.23 м (2H, Ar), 12.15 ш. с (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 32.3 (CH_2), 37.4 (NCH_2), 125.1, 127.4 (CH), 128.0 (2xCH), 128.2, 129.6 (CH), 130.0 (2xCH), 131.5 (2xCH), 132.0 (2xCH), 133.9, 138.3, 161.2, 170.1, 171.2. Найдено, %: С 57.32; Н 3.99; Br 19.63; N 7.24. $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3\text{Br}$. Вычислено, %: С 57.16; Н 3.79; Br 20.01; N 7.02.

(Z)-4-(4-Бензилиден-2-(4-бромфенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-масляная кислота (116)



Продолжительность реакции 40 мин, выход 98 %, т. пл. 155-158°C, R_f 0,55 (А). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1642 (C=C), 1688 (СО-цикл), 1726 (СО-кисл.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.78-1.89 м (2H, CH_2), 2.24 т (2H, J 6.8 Гц, CH_2CO), 3.76-3.82 м (2H, NCH_2), 7.11 с (1H, C=CH), 7.33-7.44 м (3H, Ar), 7.69-7.74 м (2H, Ar), 7.83-7.88 м (2H, Ar), 8.19-8.23 м (2H, Ar), 11.85 ш. с (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 23.7 (CH_2), 30.4 (CH_2), 40.6 (NCH_2), 125.1, 127.3 (CH), 128.0 (2xCH), 128.1, 129.6 (CH), 130.0 (2xCH), 131.5 (2xCH), 132.0 (2xCH), 134.0, 138.3, 161.1, 170.2, 173.0. Найдено, %: С 58.40; Н 4.26; Br 19.10; N 6.59. $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3\text{Br}$. Вычислено, %: С 58.13; Н 4.15; Br 19.33; N 6.78.

(Z)-6-(4-Бензилиден-2-(4-бромфенил)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-капроновая кислота (117)



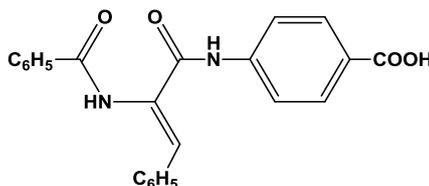
Продолжительность реакции 20 мин, выход 97 %, т. пл. 147-149°C, R_f 0,62 (А). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1638 (C=C), 1690 (СО-цикл), 1713 (СО-кисл.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.21-1.33 м (2H, CH_2), 1.47-1.59 м (4H, 2x CH_2), 2.13 т (2H, J 7.3 Гц, CH_2CO), 3.74 т (2H, J 7.5 Гц, NCH_2), 7.11 с (1H, C=CH), 7.33-7.43 м (3H, Ar), 7.69-7.80 м (4H, Ar), 8.18-8.23 м (2H, Ar), 11.65 уш. с (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 23.7 (CH_2), 25.4 (CH_2), 28.3 (CH_2), 33.1

(CH₂), 40.8 (CH₂), 125.1, 127.4 (CH), 128.0 (2xCH), 128.3, 129.5 (CH), 129.7 (2xCH), 131.5 (2xCH), 132.0 (2xCH), 133.9, 138.3, 161.1, 170.0, 173.5. Найдено, %: С 60.03; Н 5.12 ; Br 17.96; N 6.17. C₂₂H₂₁N₂O₃Br. Вычислено, %: С 59.87; Н 4.80; Br 18.10; N 6.35.

Общая методика синтеза (Z)-N-замещенных α,β-дегидродипептидов (118-121).

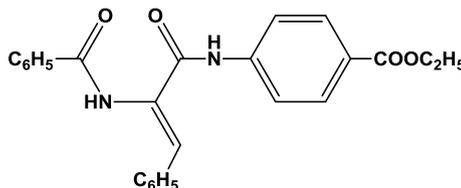
Смесь 0.001 моля оксазолонa **1** или **9** и 0.001 моля производного п-аминобензойной кислоты в смеси бензол – уксусная кислота (3:1) кипятили в течение 1 ч. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры образовавшийся осадок отфильтровывали и сушили на воздухе. Перекристаллизацию проводили из 80% этанола.

(Z)-N-Бензоил-α,β-дегидрофенилаланил-п-аминобензойная кислота (118)



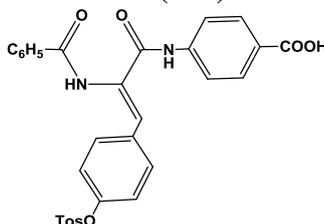
Выход 85 %, т. пл. 214-217°C, R_f 0.31 (А). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1647 (C=O амидный), 1693 (СО-кисл.), 3303 и 3383 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 7.09 уш. с (1H, C=CH), 7.26-7.40 м (3H, Ar), 7.44-7.57 м (3H, Ar), 7.61-7.66 м (2H, Ar), 7.84-7.94 м (4H, C₆H₄), 8.03-8.09 м (2H, Ar), 10.00 с (1H, NH), 10.37 с (1H, NH), 12.23 ш (1H, COOH). Найдено, %: С 71.64, Н 4.81, N 7.46. C₂₃H₁₈N₂O₄. Вычислено, %: С 71.49, Н 4.69, N 7.25.

(Z)-Этиловый эфир N-бензоил-α,β-дегидрофенилаланил-п-аминобензойной кислоты (119)



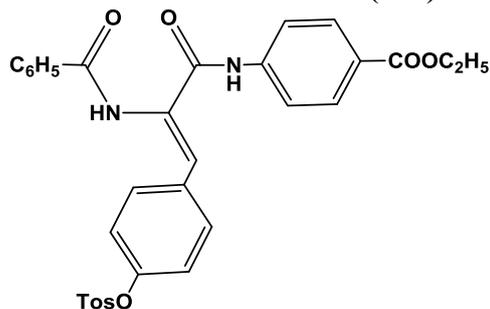
Выход 82%, т. пл. 204-207°C, R_f 0.42 (А). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1642 (C=O амидный), 1713 (СО-эфир.), 3255 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.41 т (3H, J 7.1 Гц, CH₃), 4.33 к (2H, J 7.1 Гц, OCH₂), 7.08 уш. с (1H, C=CH), 7.27-7.40 м (3H, Ar), 7.44-7.57 м (3H, Ar), 7.62-7.67 м (2H, Ar), 7.87-7.95 м (4H, C₆H₄), 8.04-8.09 м (2H, Ar), 10.02 с (1H, NH), 10.43 с (1H, NH). Найдено, %: С 72.13, Н 5.61, N 6.84. C₂₅H₂₂N₂O₄. Вычислено, %: С 72.45, Н 5.35, N 6.76.

(Z)-N-Бензоил-α,β-дегидро-O-(4-толуолсульфонил)тирозил-п-аминобензойная кислота (120)



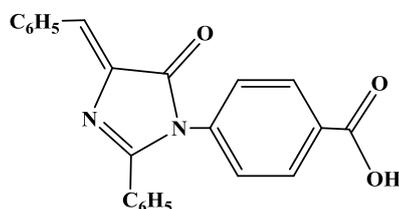
Выход 76.7%, т. пл. 241-243°C. R_f 0.46 (A). ИК спектр, γ , см^{-1} : 1641 (СО-амидн.), 1700 (СО-кисл.), 3205, 3250 (NH). ЯМР ^1H спектр, δ , м.д.: 2.45 с (3H, CH_3), 6.97-7.02 м (2H, C_6H_4), 7.04 с (1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.35-7.40 м (2H, C_6H_4), 7.44-7.57 м (3H, Ar), 7.58-7.63 м (2H, C_6H_4), 7.66-7.71 м (2H, C_6H_4), 7.81-7.86 м (2H) и 7.88-7.93 м (2H, $\text{NHC}_6\text{H}_4\text{COOH}$), 8.01-8.06 м (2H, орто- C_6H_5), 10.01 уш. с (1H, NH), 10.35 с (1H, NH), 12.24 ш. с (1H, COOH). Найдено, %: С 64.91, Н 3.03, N 5.28, S 5.59. $\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$. Вычислено, %: С 64.74, Н 4.35, N 5.03, S 5.76.

(Z)-Этиловый эфир N-бензоил- α,β -дегидро-O-(4-толуолсульфонил)тирозил-п-аминобензойной кислоты (121)



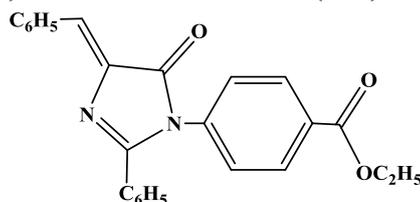
Выход 75.0%, т. пл. 213-216°C, R_f 0.45. ИК спектр, γ , см^{-1} : 1642 (СО-амидн.), 1716 (СО-эфир.), 3200, 3355 (NH). ЯМР ^1H спектр, δ , м.д.: 1.40 т (3H, J 7.1 Гц, CH_3CH_2), 2.46 с (3H, CH_3 -Ar), 4.31 к (2H, J 7.1 Гц, OCH_2), 6.97-7.02 м (2H, Ar), 7.03 с (1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.36-7.40 м (2H, Ar), 7.44-7.57 м (3H, Ar), 7.58-7.63 м (2H, Ar), 7.67-7.71 м (2H, Ar), 7.84-7.94 м (4H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{Et}$), 8.01-8.06 м (2H, Ar), 10.02 уш. с (1H, NH), 10.40 уш. с (1H, NH). ЯМР ^{13}C спектр, δ , м.д.: 14.0 (CH_3), 21.0 (CH_3 -Ar), 59.6 (OCH_2), 118.7 (2xCH), 121.8 (2xCH), 124.2, 126.4 (CH), 127.6 (2xCH), 127.8 (2xCH), 127.9 (2xCH), 129.4 (2xCH), 129.6 (2xCH), 130.4 (2xCH), 131.0 (CH), 131.6, 131.9, 133.1, 143.4, 144.8, 148.5, 164.1, 164.7, 165.5. Найдено, %: С 66.03, Н 4.61, N 4.40, S 5.72. $\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_7\text{S}$. Вычислено, %: С 65.74, Н 4.83, N 4.79, S 5.49.

(Z)-4-(4-Бензилиден-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)бензойная кислота (122)



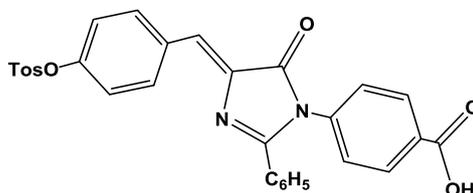
Продолжительность реакции 25мин., выход 91%. Т. пл. 195-196°C, R_f 0.41. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1639 ($\text{C}=\text{C}$), 1713 ($\text{C}=\text{O}$ -цикл), 1724 (СО-кисл.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 7.23 уш. с (1H, $\text{C}=\text{CH}$), 7.23-7.28 м (2H, C_6H_4), 7.33-7.50 м (6H, Ar), 7.53-7.57 м (2H, Ar), 8.02-8.06 м (2H, C_6H_4), 8.27-8.32 м (2H, Ar), 12.54 ш (1H, COOH). Найдено, %: С 74.61, Н 4.55, N 7.83. $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 74.99, Н 4.38, N 7.60.

Этиловый эфир (Z)-4-(4-бензилиден-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)бензойной кислоты (123)



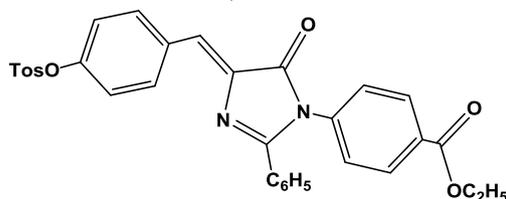
Продолжительность реакции 25мин., выход 83%. Т. пл. 165-167°C, R_f 0.85. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1644 (C=C), 1709 (C=O-цикл), 1716 (CO-эфир.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.40 т (3H, J 7.1 Гц, CH_3), 4.36 к (2H, J 7.1 Гц, OCH_2), 7.23 уш. с (1H, C=CH), 7.26-7.30 м (2H, C_6H_4), 7.33-7.51 м (6H, Ar), 7.52-7.57 м (2H, Ar), 8.03-8.07 м (2H, C_6H_4), 8.27-8.32 м (2H, Ar). Найдено, %: C 75.93, H 5.26, N 6.95. $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C 75.74, H 5.09, N 7.07.

(Z)-4-(5-Оксо-2-фенил-4-(4-толуолсульфонилоксибензилиден)имидазол-1-ил)бензойная кислота (124)



Продолжительность реакции 20мин., выход 91%. Т. пл. 242-245°C, R_f 0.78. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1641 (C=C), 1720 (CO-цикл.), 1714 (CO-кисл.). ЯМР ^1H спектр, δ , м. д.: 2.48 с (3H, CH_3), 7.07-7.12 м (2H, C_6H_4), 7.21 с (1H, C=CH), 7.22-7.27 м (2H, C_6H_4), 7.33-7.42 м (4H, Ar), 7.45-7.55 м (1H, Ar), 7.71-7.75 м (2H, C_6H_4), 8.01-8.05 м (2H, C_6H_4), 8.28-8.33 м (2H, C_6H_4), 12.71 ш. с (1H, COOH). ЯМР ^{13}C спектр, δ , м.д.: 21.1 (CH_3), 121.9 (2xCH), 126.2, 126.5 (2xCH), 127.8 (2xCH), 127.9 (2xCH), 128.1, 128.6 (2xCH), 129.5 (2xCH), 130.0 (2xCH), 130.5, 131.0, 131.9, 132.8, 133.4 (2xCH), 137.6, 138.3, 144.8, 150.1, 160.1, 166.0, 168.5. Найдено, %: C 67.23, H 4.48, N 5.01, S 6.19. $\text{C}_{30}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$. Вычислено, %: C 66.90, H 4.12, N 5.20, S 5.95.

Этиловый эфир (Z)-4-(5-оксо-2-фенил-4-(4-толуолсульфонилокси)бензилиден)-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)бензойной кислоты (125)

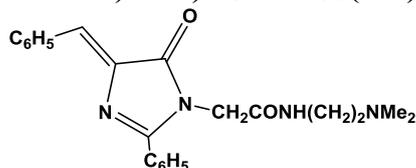


Продолжительность реакции 25мин., выход 90%. Т. пл. 192-194°C, R_f 0.77. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1647 (C=C), 1714 (CO-цикл.), 1734 (CO-эфирн.). ЯМР ^1H спектр, δ , м. д.: 1.40 т (3H, J 7.1 Гц, CH_3), 2.48 с (3H, CH_3 -Ar), 4.35 к (2H, J 7.1 Гц, OCH_2), 7.07-7.12 м (2H, C_6H_4), 7.21 с (1H, C=CH), 7.24-7.29 м (2H, C_6H_4), 7.33-7.42 м (4H, Ar), 7.45-7.54 м (3H, Ar), 7.71-7.75

м (2H, C₆H₄), 8.02-8.06 м (2H, C₆H₄), 8.28-8.33 м (2H, C₆H₄). ЯМР ¹³C спектр, δ, м. д.: 13.9 (CH₃CH₂O), 21.1 (CH₃), 60.2 (OCH₂), 102.3, 121.9 (2xCH), 126.3, 126.6 (2xCH), 127.8 (2xCH), 127.8 (2xCH), 128.0, 128.6 (2xCH), 129.3, 129.4 (2xCH), 129.7 (2xCH), 131.0, 131.9, 132.7, 133.4 (2xCH), 137.9, 138.2, 144.8, 150.0, 159.9, 164.1, 168.4. Найдено, %: С 68.09, Н 4.30, N 4.57, S 5.91. C₃₂H₂₆N₂O₆S. Вычислено, %: С 67.83, Н 4.63, N 4.94, S 5.66.

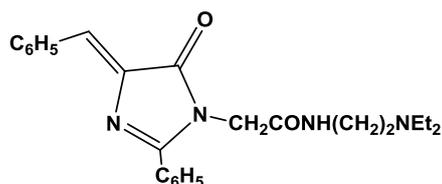
Общая методика синтеза диалкиламиноалкиламидов (Z)-(4-арилиден-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)карбоновых кислот (128-132). Смесь 3.3 ммоль кислоты, 3.3 ммоль триэтиламина и 3.3 ммоль 1-(о-нитрофенилсульфонилокси)бензотриазола в 20 мл ацетонитрила оставляли при комнатной температуре на 1.5 ч. После этого добавляли 3.3 ммоль диалкиламиноалкиламина и реакцию смесь оставляли при той же температуре на 24 ч. Ацетонитрил удаляли на ротонном испарителе, к остатку добавляли 20 мл 3%-ного раствора карбоната калия и смесь экстрагировали 50 мл этилацетата (3 раза по 30 мл). Объединенные органические вытяжки промывали водой и сушили сульфатом натрия. После удаления растворителя при пониженном давлении остаток перекристаллизовывали из смеси этилацетат-гексан (1:1).

(Z)-2-(4-Бензилиден-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-N-(2-(диметиламино)этил)ацетамид (128)



Выход 64.4%, т. пл. 151-154°C, R_f 0.40 (В). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1645 (C=O амидн.), 1720 (C=O цикл.), 3305 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.19 с (6H, CH₃), 2.29 т (2H, J 6.5 Гц, CH₂), 3.19 т д (2H, J 6.5 Гц, J 5.5 Гц, CH₂), 4.28 с (2H, CH₂), 7.11 с (1H, C=CH), 7.33-7.45 м (3H, C₆H₅), 7.48-7.59 м (3H, C₆H₅), 7.84- 7.88 м (2H, C₆H₅), 7.96 уш. т (1H, J 5.5 Гц, NH), 8.23-8.27 м (2H, C₆H₅). Найдено, %: С 70.42; Н 6.14; N 15.02. C₂₂H₂₄N₄O₂. Вычислено, %: С 70.19; Н 6.43; N 14.8.

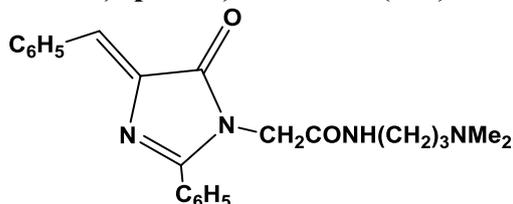
(Z)-2-(4-Бензилиден-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-N-(2-(диэтиламино)этил)ацетамид (129)



Выход 64.1%, т. пл. 141-143°C, R_f 0.45 (В). ИК-спектр, ν, см⁻¹:1646 (C=O-амидн.), 1722

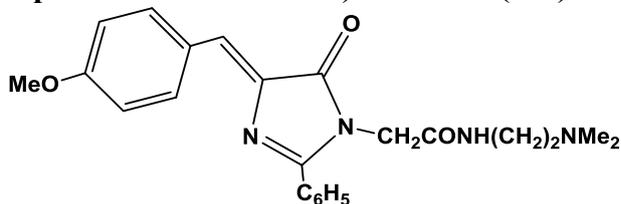
(C=O цикл.), 3287 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0.98 т (6H, J 7.1 Гц, CH_3), 2.40 т (2H, J 6.9 Гц, CH_2), 2.49 к (4H, J 7.1 Гц, CH_2), 3.15 т д (2H, J 6.9 Гц, J 5.6 Гц, CH_2), 4.26 с (2H, CH_2), 7.11 с (1H, C=CH), 7.33-7.45 м (3H, C_6H_5), 7.48-7.59 м (3H, C_6H_5), 7.83-7.88 м (2H, C_6H_5), 7.88 уш. т (1H, J 5.6 Гц, NH), 8.23-8.27 м (2H, C_6H_5). Найдено, %: C 70.91; H 7.09; N 13.47. $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: C 71.26; H 6.98; N 13.85.

(Z)-2-(4-Бензилиден-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-N-(3-(диметиламино)пропил)ацетамид (130)



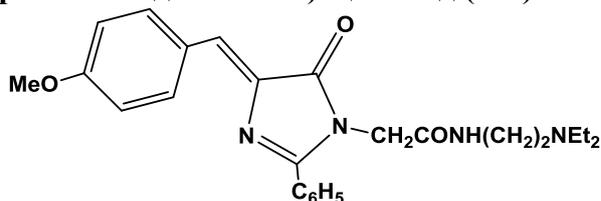
Выход 33.4%, т. пл. 160-163°C, R_f 0.39 (В). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1643 (C=O амидн.), 1721 (C=O цикл.), 3296 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.53 к (2H, J 6.9 Гц, CH_2), 2.12 с (6H, CH_3), 2.20 т (2H, J 6.9 Гц, CH_2), 3.13 т д (2H, J 6.9 Гц, J 5.6 Гц, CH_2), 4.26 с (2H, CH_2), 7.12 с (1H, C=CH), 7.34-7.45 м (3H, C_6H_5), 7.49-7.60 м (3H, C_6H_5), 7.82-7.87 м (2H, C_6H_5), 8.09 уш. т (1H, J 5.6 Гц, NH), 8.23-8.27 м (2H, C_6H_5). Найдено, %: C 70.53; H 6.99; N 14.03. $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: C 70.74; H 6.71; N 14.34.

(Z)-N-(2-Диметиламино)этил)-2-(4-(4-метоксибензилиден)-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)ацетамид (131)



Выход 49.2%, т. пл. 187-190°C, R_f 0.37(В). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1645 (C=O амидн.), 1714 (C=O цикл.), 3300 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.19 с (6H, CH_3), 2.28 т (2H, J 6.5 Гц, CH_2), 3.19 т д (2H, J 6.5 Гц, J 5.5 Гц, CH_2), 3.86 с (3H, OCH_3), 4.26 с (2H, CH_2), 6.92-6.97 м (2H, C_6H_4), 7.08 с (1H, C=CH), 7.47-7.57 м (3H, C_6H_5), 7.82-7.86 м (2H, C_6H_5), 7.95 уш. т (1H, J 5.5 Гц, NH), 8.20-8.25 м (2H, C_6H_4). Найдено, %: C 68.07; H 6.59; N 13.56. $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, %: C 67.96; H 6.45; N 13.78.

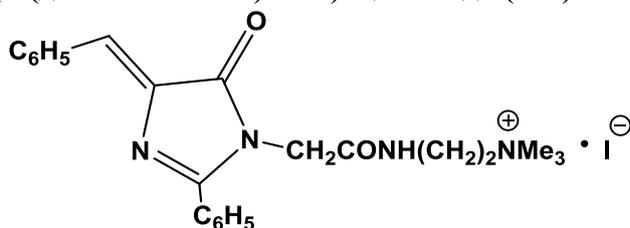
(Z)-N-(2-Диэтиламино)этил)-2-(4-(4-метоксибензилиден)-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)ацетамид (132)



Выход 70.6%, т. пл. 190-192°C, R_f 0.35 (В). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1641 (C=O амидн.), 1716 (C=O цикл.), 3297 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0.98 т (6H, J 7.1 Гц, CH_3), 2.41 т (2H, J 6.8 Гц, CH_2), 2.49 к (4H, J 7.1 Гц, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$), 3.15 т д (2H, J 6.8 Гц, J 5.6 Гц, CH_2), 3.86 с (3H, OCH_3), 4.25 с (2H, CH_2), 6.93-6.98 м (2H, C_6H_4), 7.08 с (1H, C=CH), 7.47-7.57 м (3H, C_6H_5), 7.82-7.87 м (2H, C_6H_5), 7.87 уш. т (1H, J 5.6 Гц, NH), 8.20-8.25 м (2H, C_6H_4).

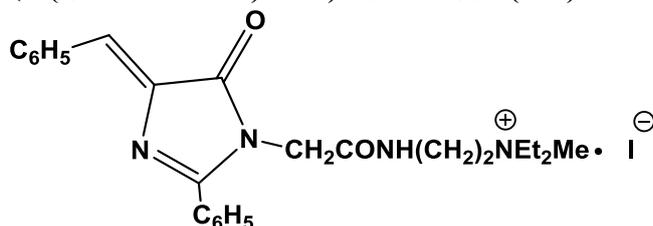
Общая методика синтеза йодметилатов диалкиламиноалкиламидов (Z)-(4-арилиден-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)карбоновых кислот (133-137). Смесь 1 ммолья диалкиламиноалкиламида и 0.2 г (0.09 мл, 1.5 ммольей) йодистого метила в 10 мл абсолютного ацетона оставляли при комнатной температуре на 24 ч. Затем добавляли 20 мл диэтилового эфира и оставляли при комнатной температуре 3 ч. Образовавшийся остаток отфильтровывали и сушили на воздухе.

Йодметилат (Z)-2-(4-бензилиден-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-N-(2-(диметиламино)этил)ацетамида (133)



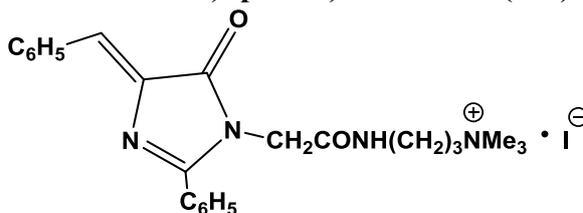
Выход 98.2%, т. пл. 154-157°C, R_f 0.82. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1641 (C=O амидн.), 1706 (C=O цикл.), 3233 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.19 с (9H, NMe_3), 3.47-3.52 м (2H, CH_2), 3.55-3.62 м (2H, CH_2), 4.40 уш. с (2H, CH_2), 7.13 с (1H, C=CH), 7.35-7.45 м (3H, Ar), 7.53-7.62 м (3H, Ar), 7.82-7.87 м (2H, Ar), 8.23-8.28 м (2H, Ar), 8.64 уш. т (1H, J 5.4 Гц, NH). Найдено, %: J 24.71. $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_2\text{J}$. Вычислено, %: J 24.48.

Йодметилат (Z)-2-(4-бензилиден-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-N-(2-(диэтиламино)этил)ацетамида (134)



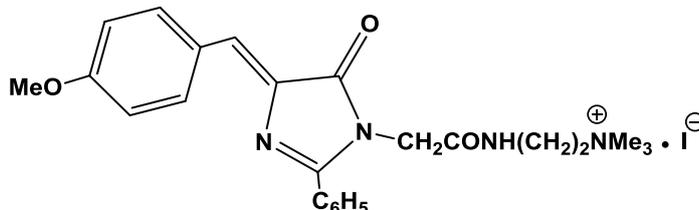
Выход 90.9%, т. пл. 130-133°C, R_f 0.76 (В). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1644 (C=O амидн.), 1716 (C=O цикл.), 3350 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.28 т (6H, J 7.1 Гц, CH_3), 3.02 с (3H, CH_3), 3.30 т (2H, J 6.8 Гц, CH_2), 3.40 к (2H, J 7.7 Гц, CH_2), 3.52 т д (2H, J 6.9 Гц, J 5.6 Гц, CH_2), 4.20 с (2H, CH_2), 7.12 с (1H, C=CH), 7.38-7.44 м (3H, C_6H_5), 7.50-7.60 м (3H, C_6H_5), 7.80-7.88 м (2H, C_6H_5), 8.22-8.30 м (2H, C_6H_5), 8.62 уш. т (1H, J 5.6 Гц, NH). Найдено, %: J 23.59. $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_2\text{J}$. Вычислено, %: J 23.22.

Йодметилат (Z)-2-(4-бензилиден-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)-N-(3-(диметиламино)пропил)ацетамида (135)



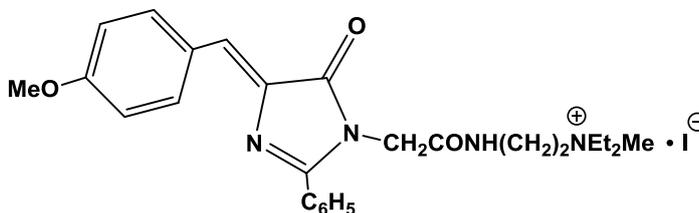
Выход 46.9%, т. пл. 240-243°C, R_f 0.80 (В). ИК- спектр, ν , см^{-1} : 1642 (C=O амидн.), 1712 (C=O цикл.), 3204 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.90 к (2H, J 6.9 Гц, CH_2), 3.12 с (9H, NMe_3), 3.20 т (2H, J 6.9 Гц, CH_2), 3.40 т д (2H, J 6.9 Гц, J 5.6 Гц, CH_2), 4.38 с (2H, CH_2), 7.12 с (1H, C=CH), 7.36-7.45 м (3H, C_6H_5), 7.52-7.60 м (3H, C_6H_5), 7.84-7.86 м (2H, C_6H_5), 8.14-8.30 м (2H, C_6H_5), 8.40 уш. т (1H, J 5.6 Гц, NH). Найдено, %: J 24.18. $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_2\text{J}$. Вычислено, %: J 23.83.

Йодметилат (Z)-N-(2-(диметиламино)этил)-2-(4-(4-метоксибензилиден)-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)ацетамида (136)



Выход 91.2%, т. пл. 135-138°C, R_f 0.82 (В). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1640 (C=O амидн.), 1703 (C=O цикл.), 3400 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.20 с (9H, NMe_3), 3.50 т (2H, J 6.5 Гц, J 5.5 Гц, CH_2), 3.60 к (2H, CH_2), 3.85 с (3H, OMe), 4.35 с (2H, CH_2), 6.92-7.00 д (2H, C_6H_4), 7.10 с (1H, C=CH), 7.47-7.57 м (3H, C_6H_5), 7.82-7.86 м (2H, C_6H_5), 8.20-8.25 д (2H, C_6H_4), 8.63 т (1H, NH). Найдено, %: J 23.61. $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_3\text{J}$. Вычислено, %: J 23.14.

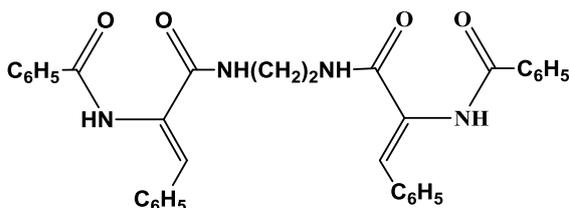
Йодметилат (Z)-N-(2-(диэтиламино)этил)-2-(4-(4-метоксибензилиден)-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)ацетамида (137)



Выход 79.9%, т. пл. 140-143°C, R_f 0.25. ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1642 (C=O амидн.), 1707 (C=O цикл.), 3282 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.30 т (6H, J 7.1 Гц, CH_3), 3.03 с (3H, NCH_3), 3.28 т (2H, J 6.6 Гц, CH_2), 3.43 к (4H, J 7.1 Гц, CH_2), 3.53 т д (2H, J 6.6 Гц, J 5.5 Гц, CH_2), 3.85 с (3H, OCH₃), 4.38 с (2H, CH_2), 6.93-6.98 м (2H, C_6H_4), 7.10 с (1H, C=CH), 7.52-7.61 м (3H, C_6H_5), 7.80-7.85 м (2H, C_6H_5), 8.21-8.26 м (2H, C_6H_4), 8.58 уш. т (1H, J 5.5 Гц, NH). Найдено, %: J 22.39. $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_3\text{J}$. Вычислено, %: J 22.01.

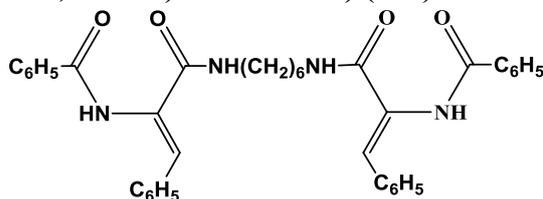
Общая методика синтеза (N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланил)бисалкиламидов (140-150). Смесь 8 ммоль ненасыщенного 5(4H)-оксазолона и 4 ммоль диамина в 15 мл этилацетата кипятили в колбе с обратным холодильником в течение 10-30 мин. После охлаждения образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали эфиром и сушили на воздухе. Перекристаллизацию проводили из этанола. Выходы и физико-химические данные соединений **140-150** приведены в табл. 10.

N,N'-(1Z,1'Z)-3,3'-(Этан-1,2-диилбис(азанедиил))бис(3-оксо-1-фенилпроп-1-ен-3,2-диил)добензамид (140)



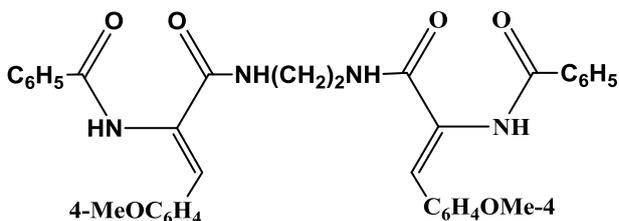
ИК спектр, ν , см^{-1} : 1646 (C=O амидный), 3264 и 3322 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.38-3.44 м (4H, CH_2), 7.18 с (2H, C=CH), 7.23-7.33 м (6H, Ar), 7.34-7.41 м (4H, Ar), 7.44-7.54 м (6H, Ar), 7.95-8.01 м (4H, Ar), 8.06 т (2H, J 4.9 Гц, NHCH_2), 9.76 ш (2H, NH). Найдено, %: C 73.42, H 5.60, N 9.76. $\text{C}_{34}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: C 73.10, H 5.41, N 10.03.

N,N'-(1Z,1'Z)-3,3'-(Гексан-1,6-диилбис(азанедиил))бис(3-оксо-1-фенилпроп-1-ен-3,2-диил)добензамид (141)



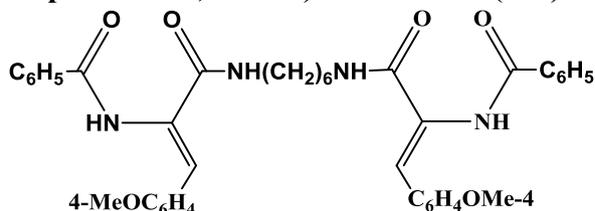
ИК спектр, ν , см^{-1} : 1642 (C=O амидный), 3159 и 3242 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.34-1.45 м (4H, CH_2), 1.49-1.60 м (4H, CH_2), 3.17-3.25 м (4H, NCH_2), 7.14 с (2H, C=CH), 7.20-7.32 м (6H, Ar), 7.41-7.55 м (10H, Ar), 7.86 т (2H, J 5.8 Гц, NHCH_2), 7.97-8.03 м (4H, Ar), 9.69 ш (2H, NH). Найдено, %: C 79.00, H 5.69, N 9.55. $\text{C}_{38}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: C 78.87, H 5.92, N 9.68.

N,N'-(1Z,1'Z)-3,3'-(Этан-1,2-диилбис(азанедиил))бис(1-(4-метоксифенил)-3-оксопроп-1-ен-3,2-диил)добензамид (142)



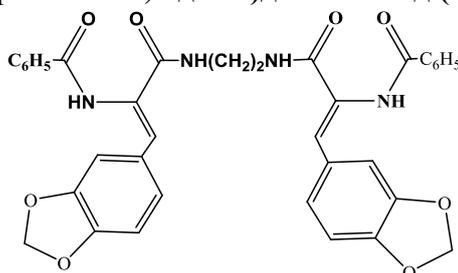
ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1643 (C=O амидный), 3292 и 3371(NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.36-3.42 м (4H, CH_2), 3.79 с (6H, OCH_3), 6.80-6.86 м (4H, Ar), 7.18 с (2H, C=CH), 7.36-7.43 м (4H, Ar), 7.44-7.52 м (6H, Ar), 7.97-8.05 м (6H, Ar и NHCH_2), 9.69 ш (2H, NH). Найдено, %: C 70.03, H 5.41, N 9.14. $\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_6$. Вычислено, %: C 69.89, H 5.54, N 9.06.

N,N'-(1Z,1'Z)-3,3'-(Гексан-1,6-диилбис(азанедиил))бис(1-(4-метоксифенил)-3-оксопроп-1-ен-3,2-диил)добензамид (143)



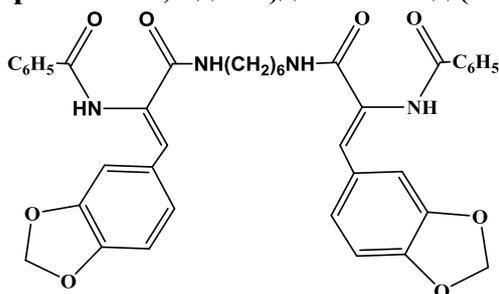
ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1642 (C=O амидный), 3253 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.31-1.44 м (4H, CH_2), 1.46-1.58 м (4H, CH_2), 3.15-3.24 м (4H, NCH_2), 3.77 с (6H, OCH_3), 6.79-6.85 м (4H, C_6H_4), 7.15 с (2H, C=CH), 7.42-7.54 м (10H, Ar), 7.75 т (2H, J 5.8 Гц, NHCH_2), 7.99-8.06 м (4H, Ar), 9.62 ш (2H, NH). Найдено, %: C 71.36, H 6.39, N 8.19. $\text{C}_{40}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_6$. Вычислено, %: C 71.20, H 6.27, N 8.30.

N,N'-(1Z,1'Z)-3,3'-(Этан-1,2-диилбис(азанедиил))бис(1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-3-оксопроп-1-ен-3,2-диил)добензамид (144)



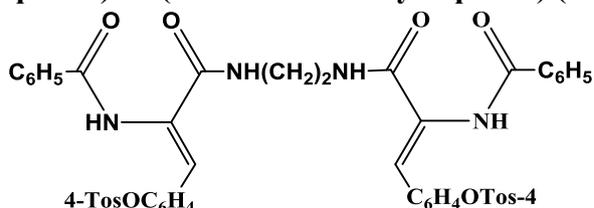
ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1651 (C=O амидный), 3261 и 3441 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.34-3.41 м (4H, CH_2), 5.97 с (4H, OCH_2), 6.76 д (2H, J 8.1 Гц, C=CH), 7.00 д д (2H, J 8.1 Гц, J 1.6 Гц, C=CH), 7.08 д (2H, J 1.6 Гц, C=CH), 7.13 с (2H, C=CH), 7.37-7.44 м (4H, C_6H_5), 7.45-7.52 м (2H, C_6H_5), 7.97-8.04 м (6H, C_6H_5 и NH), 9.69 ш (2H, NH). Найдено, %: C 66.49, H 4.77, N 8.51. $\text{C}_{36}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_8$. Вычислено, %: C 66.86, H 4.68, N 8.66.

N,N'-(1Z,1'Z)-3,3'-(Гексан-1,6-диилбис(азанедиил))бис(1-бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)-3-оксопроп-1-ен-3,2-диил)добензамид (145)



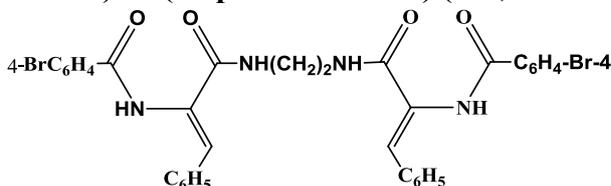
ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1642 (C=O амидный), 3166 и 3247 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.31-1.42 м (4H, CH_2), 1.46-1.58 м (4H, CH_2), 3.14-3.24 м (4H, NCH_2), 5.96 с (4H, OCH_2), 6.76 д (2H, J 8.1 Гц, C=CH), 7.02 д д (2H, J 8.1 Гц, J 1.6 Гц, C=CH), 7.10 д (2H, J 1.6 Гц, C=CH), 7.11 с (2H, C=CH), 7.42-7.54 м (6H, C_6H_4), 7.78 т (2H, J 5.8 Гц, NH), 7.98-8.05 м (4H, C_6H_5), 9.61 ш (2H, NH). Найдено, %: C 68.54, H 5.26, N 8.14. $\text{C}_{40}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: C 68.36, H 5.45, N 7.97.

(1Z,1'Z)-(Этан-1,2-диилбис(азанедиил)бис(2-бензамидо-3-оксопроп-1-ен-3,1-диил))-бис(4,1-фенил)бис(4-метилбензолсульфонат) (146)



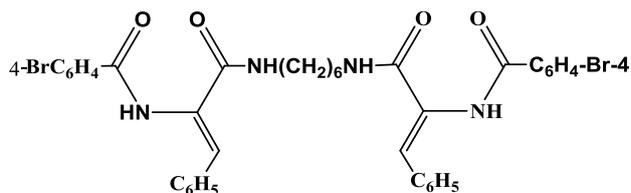
ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1640 (CO-амидн.), 3233 (NH). ЯМР ^1H спектр, δ , м. д.: 2.44 с (6H, CH_3), 3.39 уш. с (4H, CH_2), 6.90-6.95 м (4H, C_6H_4), 7.10 с (2H, C=CH), 7.33-7.40 м (8H, Ar), 7.44-7.50 м (6H, Ar), 7.64-7.69 м (4H, C_6H_4), 7.91-7.97 м (4H, Ar), 8.06 уш. т (2H, J 5.5 Гц, NHCH_2), 9.78 с (2H, NH). Найдено, %: C 64.61, H 4.48, N 5.99, S 7.52. $\text{C}_{48}\text{H}_{41}\text{N}_4\text{O}_{10}\text{S}_2$. Вычислено, %: C 64.13, H 4.71, N 6.23, S 7.13.

N,N'-(1Z,1'Z)-3,3'-(Этан-1,2-диилбис(азанедиил))бис(3-оксо-1-фенилпроп-1-ен-3,2-диил)бис(4-бромобензамид) (147)



ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1651 (C=O амидный), 3216 и 3401 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.37-3.44 м (4H, CH_2), 7.16 с (2H, C=CH), 7.22-7.34 м (6H, Ar), 7.45-7.54 м (8H, Ar), 7.87-7.94 м (4H, Ar), 8.08 т (2H, J 4.9 Гц, NHCH_2), 9.84 ш (2H, NH). Найдено, %: C 57.18, H 4.06, Br 22.49, N 7.61. $\text{C}_{34}\text{H}_{28}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: C 57.00, H 3.94, Br 22.31, N 7.82.

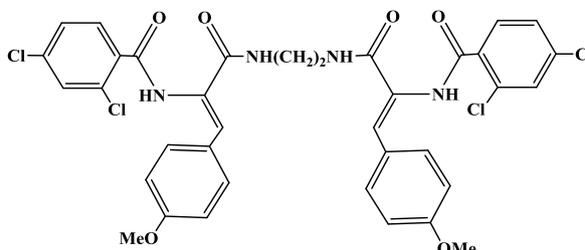
N,N'-(1Z,1'Z)-3,3'-(Гексан-1,6-диилбис(азанедиил))бис(3-оксо-1-фенилпроп-1-ен-3,2-диил)бис(4-бромобензамид) (148)



ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1641 (C=O амидный), 3256 и 3339 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.34-1.44 м (4H, CH_2), 1.47-1.60 м (4H, CH_2), 3.16-3.26 м (4H, NCH_2), 7.13 с (2H, C=CH), 7.20-

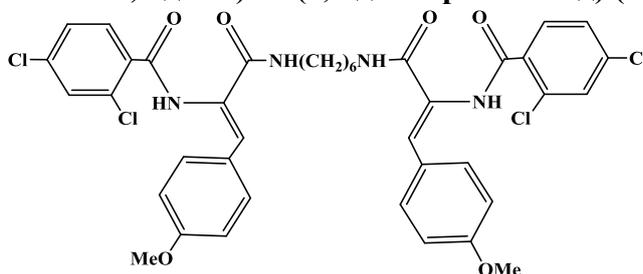
7.32 м (6H, Ar), 7.48-7.53 м (4H, Ar), 7.56-7.63 м (4H, C₆H₄Br), 7.88-7.98 м (6H, C₆H₄Br и NHCH₂), 9.76 ш (2H, NH). Найдено, %: С 59.26, Н 4.85, Br 20.43, N 7.36. C₃₈H₃₆Br₂N₄O₄. Вычислено, %: С 59.08, Н 4.70, Br 20.69, N 7.25.

N,N'-(1Z,1'Z)-3,3'-(Этан-1,2-диилбис(азанедиил))бис(1-(4-метоксифенил)-3-оксопроп-1-ен-3,2-диил)бис(2,4-дихлорбензамид) (149)



ИК спектр, ν , см⁻¹: 1648 (C=O амидный), 3229, 3356 и (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 3.43-3.48 м (4H, CH₂), 3.81 с (6H, OCH₃), 6.81-6.87 м (4H, C₆H₄), 7.12 с (2H, C=CH); 7.31 д д (2H, J 8.3 Гц, J 1.8 Гц, C=CH), 7.42 д (2H, J 1.8 Гц, C=CH); 7.48-7.53 м (4H, C₆H₄), 7.72 д (2H, J 8.3 Гц, C=CH), 7.86 уш. с (2H, NHCH₂), 9.76 уш. с (2H, NH). Найдено, %: С 57.33, Н 4.26, Cl 18.90, N 7.24. C₃₆H₃₀Cl₄N₄O₆. Вычислено, %: С 57.16, Н 4.00, Cl 18.75, N 7.41.

N,N'-(1Z,1'Z)-3,3'-(Гексан—1,6-диилбис(азанедиил))бис(1-(4-метоксифенил)-3-оксопроп-1-ен-3,2-диил)бис(2,4-дихлорбензамид) (150)

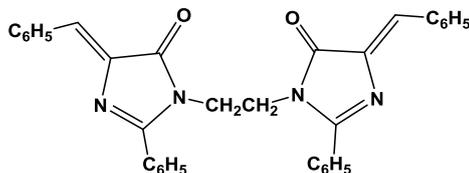


ИК спектр, ν , см⁻¹: 1644 (C=O амидный), 3231 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.35-1.48 м (4H, CH₂), 1.49-1.62 м (4H, CH₂), 3.21-3.29 м (4H, NCH₂), 3.81 с (6H, OCH₃), 6.84-6.90 м (4H, C₆H₄), 7.11 с (2H, C=CH), 7.40 д д (2H, J 8.3 Гц, J 1.9 Гц, C=CH), 7.48 д (2H, J 1.9 Гц, C=CH), 7.51-7.57 м (4H, C₆H₄), 7.66 д (2H, J 8.3 Гц, C=CH), 7.66 уш. с (2H, NH), 9.69 ш (2H, NH). Найдено, %: С 59.31, Н 4.65, Cl 17.59, N 6.61. C₄₀H₃₈Cl₄N₄O₆. Вычислено, %: С 59.12, Н 4.71, Cl 17.45, N 6.90.

Общая методика синтеза (4Z,4'Z)-1,1'-(алкил-1,2-диил)бис(4-арилиден-2-арил-1H-имидазол-5(4H)-онов (151-161). Смесь 18 ммоль бис-амида и 1.9 мл (90 ммоль) ГМДС в 10 мл ДМФА кипятили в колбе с обратным холодильником 10-45 мин. После охлаждения к реакционной смеси прибавляли 60 мл разбавленного раствора хлористого водорода, выпав-

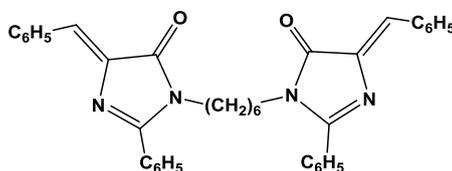
ший осадок отфильтровывали и сушили на воздухе. Перекристаллизацию проводили из бензола. Выходы и физико-химические данные соединений **151-161** приведены в табл. 11.

(4Z,4'Z)-1,1'-(Этан-1,2-диил)бис(4-бензилиден-2-фенил-1H-имидазол-5-он) (151)



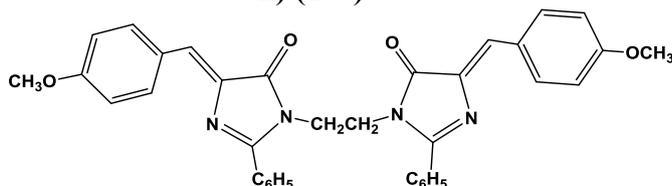
ИК спектр, ν , см^{-1} : 1644 (C=C), 1716 (CO-цикл). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.99 с (4H, NCH₂), 6.92 с (2H, C=CH), 7.35-7.52 м (12H, C₆H₅), 7.66-7.72 м (4H, C₆H₅), 8.15-8.21 м (4H, C₆H₅). Найдено, %: С 78.37, Н 5.21, N 10.60. C₃₄H₂₆N₄O₂. Вычислено, %: С 78.14, Н 5.02, N 10.72.

(4Z,4'Z)-1,1'-(Гексан-1,6-диил)бис(4-бензилиден-2-фенил-1H-имидазол-5-он) (152)



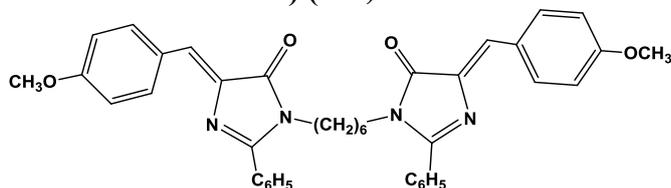
ИК спектр, ν , см^{-1} : 1643 (C=C), 1715 (CO-цикл). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.15-1.22 м (4H, CH₂), 1.41-1.52 м (4H, CH₂), 3.66-3.73 м (4H, NCH₂), 7.09 с (2H, C=CH), 7.32-7.43 м (6H, C₆H₅), 7.50-7.60 м (6H, C₆H₅), 7.76-7.81 м (4H, C₆H₅), 8.19-8.24 м (4H, C₆H₅). Найдено, %: С 79.03, Н 5.80, N 9.79. C₃₈H₃₄N₄O₂. Вычислено, %: С 78.87, Н 5.92, N 9.68.

(4Z,4'Z)-1,1'-(Этан-1,2-диил)бис(4-(4-метоксибензилиден)-2-фенил-1H-имидазол-5-он) (153)



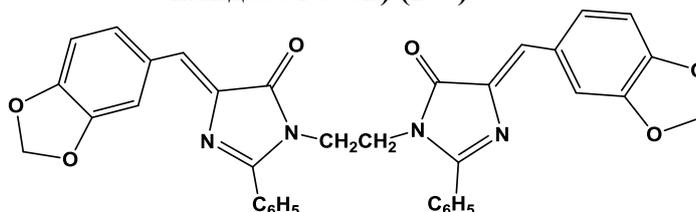
ИК спектр, ν , см^{-1} : 1644 (C=C), 1706 (CO-цикл). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.87 с (6H, OCH₃), 3.97 с (4H, CH₂), 6.90 с (2H, C=CH), 6.92-6.97 м (4H, Ar), 7.35-7.42 м (4H, Ar), 7.44-7.50 м (2H, Ar), 7.64-7.68 м (4H, Ar), 8.14-8.19 м (4H, Ar). Найдено, %: С 74.44, Н 5.03, N 9.85. C₃₆H₃₀N₄O₄. Вычислено, %: С 74.21, Н 5.19, N 9.62.

(4Z,4'Z)-1,1'-(Гексан-1,6-диил)бис(4-(4-метоксибензилиден)-2-фенил-1H-имидазол-5-он) (154)



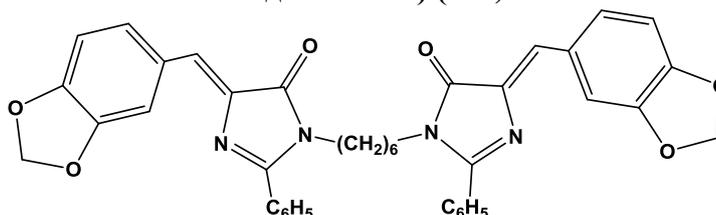
ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1643 (C=C), 1708 (CO-цикл). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.12-1.23 м (4H, CH_2), 1.39-1.51 м (4H, CH_2), 3.64-3.71 м (4H, NCH_2), 3.85 с (6H, OCH_3), 6.90-6.96 м (4H, C_6H_4), 7.05 уш. с (2H, C=CH), 7.50-7.57 уш. с (6H, Ar), 7.74-7.79 м (4H, Ar), 8.17-8.22 м (4H, C_6H_4). Найдено, %: C 75.59, H 6.31, N 8.56. $\text{C}_{40}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: C 75.21, H 6.00, N 8.77.

(4Z,4'Z)-1,1'-(Этан-1,2-диил)бис(4-(бензо[d][1,3]диоксол-5-илметилен)-2-фенил-1H-имидазол-5-он) (155)



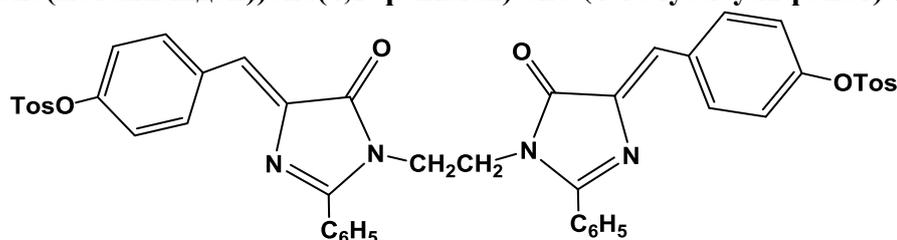
ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1645 (C=C), 1703 (CO-цикл). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: не растворяется в этой концентрации для получения ЯМР спектра. Найдено, %: C 80.09, H 4.06, N 9.37. $\text{C}_{36}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_6$. Вычислено, %: C 70.80, H 4.29, N 9.17.

(4Z,4'Z)-1,1'-(Гексан-1,6-диил)бис(4-(бензо[d][1,3]диоксол-5-илметилен)-2-фенил-1H-имидазол-5-он) (156)



ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1641 (C=C), 1707 (CO-цикл). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.12-1.21 м (4H, CH_2); 1.39-1.50 м (4H, CH_2); 3.64-3.71 м (4H, NCH_2); 6.05 с (4H, OCH_2); 6.85 д (2H, J 8.1 Гц, C=CH); 7.02 уш. с (2H, C=CH); 7.50-7.57 м (8H, Ar); 7.74-7.79 м (4H, C_6H_5); 8.07 д (2H, J 1.6 Гц, C=CH). Найдено, %: C 72.51, H 5.03, N 8.64. $\text{C}_{40}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, %: C 72.05, H 5.14, N 8.40.

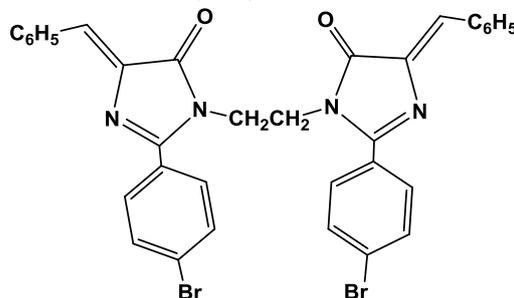
((1Z,1'Z)-1,1'-(Этан-1,2-диил)бис(5-оксо-2-фенил-1,5-дигидро-4H-имидазол-1-ил-4-илиден)бис(метанилиден)бис(4,1-фенилен) бис-(4-толуолсульфонат) (157)



ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1638 (C=C), 1713 (CO-цикл). ЯМР ^1H спектр, δ , м.д.: 2.47 с (6H, 2x CH_3), 3.95 с (4H, 2x CH_2), 6.92 с (2H, 2x C=CH), 7.02-7.07 м (4H, Ar), 7.38-7.42 м (8H, Ar),

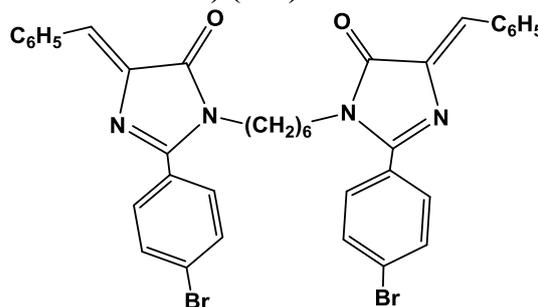
7.49 т т (2H, J 7.4 Гц, J 1.3 Гц, 2х пара-Ph), 7.62-7.66 м (4H, Ar), 7.71-7.76 м (4H, Ar), 8.15-8.20 м (4H, Ar). Найдено, %: С 65.81, Н 4.93, N 6.01, S 7.63. C₄₈H₄₀N₄O₉S₂. Вычислено, %: С 65.44, Н 4.56, N 6.36, S 7.28.

(4Z,4'Z)-1,1'-(Этан-1,2-диил)бис(4-бензилиден-2-(4-бромофенил)-1H-имидазол-5-он) (158)



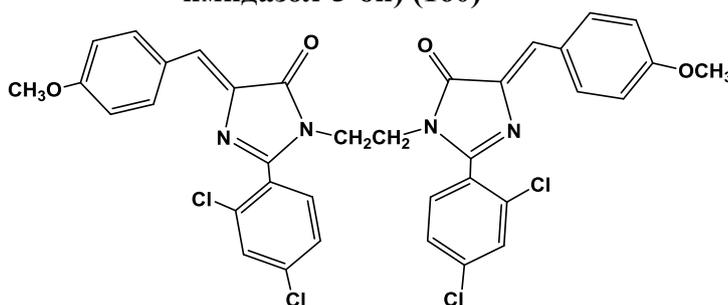
ИК спектр, ν , см⁻¹: 1641 (C=C), 1707 (CO-цикл). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 3.94 с (4H, NCH₂), 6.98 с (2H, C=CH), 7.44-7.50 м (6H, C₆H₅), 7.51-7.57 м (4H, C₆H₄), 7.61-7.65 м (4H, C₆H₄), 8.18-8.23 м (4H, C₆H₅). Найдено, %: С 60.29, Н 3.34, Br 23.63, N 8.40. C₃₄H₂₄Br₂N₄O₂. Вычислено, %: С 60.02, Н 3.56, Br 23.49, N 8.24.

(4Z,4'Z)-1,1'-(Гексан-1,6-диил)бис(4-бензилиден-2-(4-бромофенил)-1H-имидазол-5-он) (159)



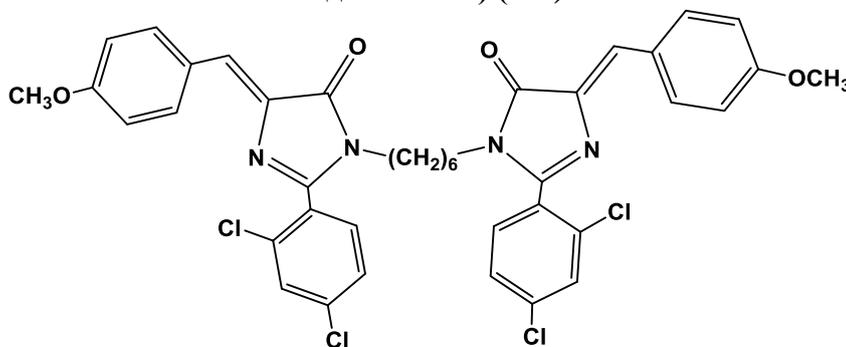
ИК спектр, ν , см⁻¹: 1637 (C=C), 1714 (CO-цикл). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 1.17-1.28 м (4H, CH₂), 1.41-1.54 м (4H, CH₂), 3.67-3.74 м (4H, NCH₂), 7.11 с (2H, C=CH), 7.34-7.43 м (6H, C₆H₅), 7.69-7.79 м (8H, C₆H₄), 8.17-8.23 м (4H, C₆H₅). Найдено, %: С 62.15, Н 4.16, Br 21.88, N 7.83. C₃₈H₃₂Br₂N₄O₂. Вычислено, %: С 61.97, Н 4.38, Br 21.70, N 7.61.

(4Z,4'Z)-1,1'-(Этан-1,2-диил)бис(2-(2,4-дихлорофенил)-4-(4-метоксибензилиден)-1H-имидазол-5-он) (160)



ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1639 (C=C), 1713 (CO-цикл). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.58 с (4H, CH_2), 3.86 с (6H, OCH_3), 6.90-6.96 м (4H, Ar), 7.29 д д (2H, J 8.3 Гц, J 1.9 Гц, C=CH), 7.49 д (2H, J 8.3 Гц, C=CH) 7.58 д (2H, J 1.9 Гц, C=CH), 8.11-8.17 м (4H, Ar). Найдено, %: C 60.37, H 3.49, Cl 19.93, N 7.87. $\text{C}_{36}\text{H}_{24}\text{Cl}_4\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: C 60.19, H 3.37, Cl 19.74, N 7.80.

(4Z,4'Z)-1,1'-(Гексан-1,6-диил)бис(2-(2,4-дихлорофенил)-4-(4-метоксибензилиден)-1H-имидазол-5-он) (161)



ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1643 (C=C), 1707 (CO-цикл). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.00-1.09 м (4H, CH_2), 1.26-1.38 м (4H, CH_2), 3.38 т (4H, J 7.0 Гц, NCH_2), 3.85 с (6H, OCH_3), 6.88-6.94 м (4H, C_6H_4), 7.13 с (2H, C=CH), 7.53 д д (2H, J 8.3 Гц, J 1.9 Гц, C=CH), 7.61 д (2H, J 1.9 Гц, C=CH), 7.62 д (2H, J 8.3 Гц, C=CH), 8.11-8.17 м (4H, C_6H_4). Найдено, %: C 62.07, H 4.23, Cl 18.51, N 7.42. $\text{C}_{40}\text{H}_{34}\text{Cl}_4\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: C 61.86, H 4.41, Cl 18.26, N 7.21.

Исследование реакции бензиламида N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланина (38) с силилирующими агентами. К 0.5 г (0.0014 моль) бензиламида N-замещенной α,β -дегидрофенилаланина в соответствующем растворителе (диметилформамид, ацетамид, диметилацетамид, ацетонитрил, формамид, диоксан, пиридин), добавляли силилирующий агент (диметилдихлорсилан, триметилхлорсилан, гексаметилдисилазан), в некоторых также добавки (пиридин, триэтиламин, имидазол, N-метилморфолин) и кипятили или подвергали микроволновому облучению в течение 10-90 мин. После охлаждения к реакционной смеси добавляли 45 мл воды, HCl до pH 2, оставляли на 3 ч, отфильтровывали и сушили на воздухе. Полученный сухой осадок растворяли в этаноле с расчетом 0,1 мг/мл. В ячейке устройства Thermo Electron Corporation "Helios Y" измеряли интенсивность полученного раствора при 371 нм (максимум поглощения имидазолонна **39**). Выход полученного имидазолонна **39** рассчитывали по следующей формуле:

$$\text{Выход, \%} = \frac{I_x \cdot 100\%}{I_0}$$

Где I_x -интенсивность поглощения соединения **39** в растворе данного опыта, I_0 - интенсивность спектра соединения **39** в растворе.

Определение антихолинэстеразных свойств синтезированных соединений. В работе были использованы ферментные препараты АХЭ и БуХЭ, выделенные и очищенные соответственно из эритроцитов и плазмы крови человека. Все использованные ферментные препараты хранились при 20⁰С, а их рабочие растворы при +4⁰С. В работе также использованы ацетилтиохолин (АТХ) – “Lachema-Chemipol” (Чехия), реактив Элмана-5,5'-дитиобис-2-нитробензойная кислота (ДТНБ) – “SIGMA” (США), K₂HPO₄, KH₂PO₄, NaOH, ДМСО соответствовали марки «х.ч.». Активности ХЭ определяли методом Элмана /178/.

Измерения проводились в термостатируемой ячейке спектрофотометра “Specord UV-Vis” при 412 нм. В опытах реакционная среда в 2.5 мл конечного объема содержала реагенты в следующих количествах: дистиллированная вода- 1.25 мл, фосфатный буфер 0.1 М – 1 мл, рН 7.6±0.1, 5,5'-дитиобис-(2-нитробензойная кислота) (ДТНБ) 0.005 М-0.02 мл, ацетилтиохолин (АТХ) 0.005 М – 0.005 мл, соответствующий фермент- 0.01мл и исследуемое вещество 0.01 М (в ДМСО) - 0.02 мл. Для контрольных опытов раствор, содержащий фермент и ДТНБ, инкубировали 10 мин при 25⁰С, измеряли поглощение, после чего добавляли АТХ, смесь инкубировали 20 мин при 25⁰С и повторно измеряли поглощение раствора. Тестовые опыты проводили аналогично, изначально в присутствии исследуемого соединения. Ингибирующую активность соединения определяли следующей формулой:

$$\text{Ингибирование \%} = \frac{\text{Конт} - \text{Тест}}{\text{Конт}} \times 100$$

Где Конт– разница поглощений двух измерений контрольного опыта.

Тест - разница поглощений двух измерений тестового опыта.

Количественная оценка антихолинэстеразных свойств ингибиторов проведена с помощью как процентных величин, так и значениями IC₅₀ (концентрация исследуемого соединения, при которой наблюдается 50% торможение скорости холинэстеразного гидролиза).

В проведенных нами опытах с ХЭ, реакционная среда в 2,5 мл конечного объема содержала реагенты в следующих концентрациях: фосфатный буфер 0,1 М, рН 7.6±0,1, ДТНБ 0,4 mM, АТХ 0,05-0,5 mM и фермент в необходимом количестве. Реакцию проводили в термостатируемой ячейке спектрофотометра “ Specord UV-Vis” (ГДР) при температуре 25⁰С.

Процентное значение ингибирования активности фермента определяли по формуле:

$$A\% = \frac{I_0 - I_a}{I_0} \times 100$$

где $A\%$ - процентное значение подавления активности фермента.

I_0 – интенсивность поглощения раствора фермента и АТХ в буфере, I_a – интенсивность поглощения раствора фермента и АТХ в буфере в присутствии 8×10^{-5} М ингибитора.

Эксперименты по определению IC_{50} проведены в условиях постоянной концентрации субстрата – АТХ, равной 0,1мМ, при вариации концентраций ингибиторов. Остальные параметры реакционной среды идентичны приведенным выше. Величины значений IC_{50} определяли как из графиков зависимостей подавления скорости ферментативного гидролиза АТХ от концентраций исследованных ингибиторов в реакционной среде.

Докинг-анализ. Для проведения докинг-анализа использовали программные пакеты Auto Dock Vina и AutoDock Tools /179/. Докинг анализ проводился с использованием метода “слепой способ”. Статистическая достоверность результатов докинга обеспечивалась 10-кратной повторяемостью 20-и начальных конформаций, для каждого соединения с размерами виртуального бокса 60x70x54 и объемом пространственного поиска, не превышающий 27000 \AA^3 . Значение континума исчислений равно 500.

Конформационный анализ. Для выявления типов связывания при комплексообразовании исследуемых соединений с АХЭ и БуХЭ использовалась программа LigPlotplus версии v.2.1. Данная программа применяется для анализа и визуализации водородных и/или гидрофобных типов взаимодействий между лигандом и мишенью /180/.

Статистический анализ результатов. Кластерный анализ полученных пространственных и энергетических значений комплексообразования лиганд-мишень проводился методом k-средних с использованием онлайн инструмента ClastVis /181/.

Статистический анализ результатов исследования проводился на основе комплексного применения стандартных статистических методов, включающие вычисления стандартных отклонений, средних значений, стандартных средних ошибок.

ВЫВОДЫ

1. Осуществлен синтез новых 1,2,4-тризамещенных имидазол-5-онов реакцией ненасыщенных 5(4Н)-оксазолонов с 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазаном «в одной колбе».
2. Установлено, что реакция дегидратации N-замещенных α,β -дегидропептидов, содержащих остаток β -аланина с 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазаном протекает с отщеплением акриловой кислоты.
3. Показано, что синтезированные 2,4-ди- и 1,2,4-тризамещенные имидазол-5-оны проявляют ингибирующие свойства как по отношению к ацетилхолинэстеразе, так и бутирилхолинэстеразе.
4. Установлено, что функционально замещенные имидазол-5-оны по отношению к АХЭ и БуХЭ проявляют сравнительно высокую ингибирующую активность по сравнению с соответствующими амидами или пептидами.
5. Выявлено, что в ряду 2,4-дизамещенных имидазол-5-онов 2-фенил-4-(4-толуолсульфонилоксибензилиден)имидазол-5-он является высокоэффективным и высокоселективным ингибитором по отношению к бутирилхолинэстеразе.
6. На основании докинг-анализа установлены некоторые закономерности взаимодействия 2,4-дизамещенных и 1,2,4-тризамещенных имидазол-5-онов с ацетилхолинэстеразой и бутирилхолинэстеразой, свидетельствующие о том, что накопление новых данных в этом направлении может способствовать конструированию высокоэффективных антихолинэстеразных соединений в ряду имидазол-5-онов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Prasher DC, Eckenrode VK, Ward WW, Prendergast FG, Cormier MJ. Primary structure of the *Aequorea victoria* green-fluorescent protein. *Gene* 111: 229-233, 1992.
2. Quillin ML, Anstrom DM, Shu X, O'Leary S, Kallio K, Chudakov DM, Remington SJ. Kindling fluorescent protein from *Anemonia sulcata*: dark-state structure at 1.38 Å resolution. *Biochemistry* 44: 5774-5787, 2005.
3. Xiong Fu, John R. Barnes, Trang Do, and Francis J. Schmitz. New Imidazole Alkaloids from the Sponge *Leucetta chagosensis*. // *Nat. Prod.* 1997, v. 60, p. 497-498.
4. Koswatta P.B., Structure and synthesis of 2- aminoimidazole alkaloids from *Leucetta* and *Clathrina* sponges. // *J. Nat.Product Rep*, 2011; v. 28: p. 511.
5. Chan, G. W.; Mong, S.; Hemling, M. E.; Freyer, A. J.; Offen, P. M.; De Brosse, C. W.; Sarau, H. M.; Westley, J. W. New leukotriene B₄ receptor antagonist: leucettamine A and related imidazole alkaloids from the marine sponge *Leucetta microraphis*. // *J. Nat. Prod.* 1993, v. 56, p. 116–121.
6. Казанджян М.М., Создание эффективного метода синтеза и изучение свойств 1,2-дизамещенных 4-арилденимидазол-5-онов // Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук, Ереван, 2009г., 125 с.
7. Chawla A., Sharma A., Sharma A.K. Review: A convenient approach for the synthesis of imidazole derivatives using microwaves. // *Der Pharma Chemica*, 2012, v.4, №1, p.116-140.
8. El-Mekabaty A., Erlenmeyer azlactones: synthesis, reactions and biological activity, *International Journal of Modern Organic Chemistry*, 2013, v. 2, № 1, p. 40-66.
9. Baranov M. S., Lukyanov K. A., Yampolsky I. V., Synthesis of the chromophores of fluorescent proteins and their analogs. // *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2013, v. 39, № 3, p. 223-244.
10. Walker Ch. L., Lukyanov K. A., Yampolsky I. V., Mishin A. S., Bommarius A. S., Duraj-Thatte A. M., Azizi B., Tolbert L. M., Solnsev K. M., Fluorescence imaging using synthetic GFP chromophores. // *Current opinion of chemical biology*, 2015, v. 27, p. 64-74.
11. Funger H. Eimwirkung von imidoathern auf aminoeste. // *J. Prakt. Chemie*, 1907, bd.76, p.93-97.
12. Patel N. B., Patel H. R., Design and synthesis of new imidazolinone derivatives as potential antifungal agents. // *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 2011, v. 48, p. 373-380.
13. Ajeesh Kumar A. K., Bodke Y. D., Gowda A. N., Sambasivam G., Bhat K. G., Design, synthesis, and evaluation of the anticancer properties of a novel series of imidazolone fused pyrazolo[1,5-a]pyrimidine derivatives. // *J. Heterocyclic Chem.*, 2017, v. 54, № 12, p. 1904-1924.

14. Raghavendra P., Veena G., Arun Kumar G., Raj Kumar E., Sangeetha N., Sirivennela B., Smarani S., Praneeth Kumar H., Suthakaran R., Microwave synthesis and anti-inflammatory evaluation of some new imidazoloquinoline analogs. // *Rasayan J. Chem.*, 2011, v. 4, N. 1, p. 91-102.
15. Hassanein H. H., Khalifa M. M., El-Samaloty O. N., El-Rahim M. A., A Taha R., Magda, Ismail M. F., Synthesis and biological evaluation of novel imidazolone derivatives as potential COX-2 Inhibitors // *Arch Pharm Res*, 2008, v. 31, № 5, p. 562-568.
16. Petkova I., Dobrikov G., Banerji N., Duvanel G., Perez R., Dimitrov V., Nikolov P., Vaulthey E., Tuning the excited-state dynamic of GFP-inspired imidazolone derivatives. // *J. Phys. Chem.*, 2010, v. 114, p. 10-20.
17. Sarala Devi T., Rajitha G., Bharathi K., Synthesis and evaluation of substituted imidazolones for antiinflammatory and antioxidant activities. // *Asian Journal of Chemistry*, 2010, v. 22, № 7, p. 5271-5276.
18. Mohamed M. S., Mahmoud R. K., Sayed A. I., El-Araby M. E., Potent anticonvulsant 1H-imidazol-5(4H)-one derivatives with low neurotoxicity. // *Open Journal of Medicinal Chemistry*, 2012, v. 2, p. 24-29.
19. Habib O. M. O., Hassan H. M., Moawad E. B., El-Mekabaty A., Synthetic approaches and biological evaluation of some new sulfonate ester-containing imidazolone derivatives. // *American Journal of Organic Chemistry*, 2012, v. 2, № 4, p. 79-86.
20. El-Mekabaty A., Habib O. M. O., Hassan H. M., Moawad E. B., Synthesis and evaluation of some new oxazolones and imidazolones as antioxidant additives for Egyptian lubricating oils. // *Pet. Sci.*, 2012, v. 9, p. 389-399.
21. El-Araby M., Omar A., Hassanein H. H., El-Helby A-Gh. H., Abdel-Rahman A. A., Design, synthesis and in vivo anti-inflammatory activities of 2,4-diaryl-5-4H-imidazolone derivatives. // *Molecules*, 2012, v. 17, p. 12262-12275.
22. Awadallah F. M., El-Walei T. A., Hanna M. M., Abbas S. E., Ceruso M., Oz B. E., Guler O. O., Supuran C. T., Synthesis, carbonic anhydrase inhibition and cytotoxic activity of novel chromone-based sulfonamide derivatives. // *Eur. J. Med. Chem.*, 2015, v. 96, p. 425-435.
23. Snehalatha P., Subhashini N. J. P., Synthesis, characterization and biological evaluation of novel imidazolones derived from azlactones. // *Journal of Applicable Chemistry*, 2015, v. 4, № 5, p. 1456-1461.
24. Abdellatif Kh. R. A., Fadaly W. A. A., New 1,2-diaryl-4-substituted-benzylidene-5-4H-imidazolone derivatives: design, synthesis and biological evaluation as potential anti-inflammatory and analgetic Agents. // *Bioorganic Chemistry*, 2017, v. 72, p. 123-129.

25. Lamie Ph. F., Philoppes J. N., Rarova L., Design, synthesis and biological evaluation of novel 1,2-diaryl-4-substituted-benzylidene-5-(4H)-imidazolone derivatives as cytotoxic agents and COX-2/LOX inhibitors. // Arch Pharm, 2018, v. , p. 1-11.
26. Hassanein H. H., Maha, Khalifa M., El-Samaloty O. N.El-Rahim M. A.,Taha R. A., Magda, Ismail M. F., Synthesis and biological evaluation of novel imidazolone derivatives as potential COX-2 inhibitors. // Arch Pharm Res, 2008, v. 31, № 5, p. 562-568.
27. Petkova I., Dobrikov G., Banerji N., Duvanel G., Perez R., Dimitrov V., Nikolov P., Vauthey E., Tuning the excited-state dynamics of GFP-inspired imidazolone derivatives. // J. Phys. Chem. A, 2010, v. 114, p. 10-20.
28. Dobrikov G. H., Dobrikov G. M., Alexandrova M., Synthesis and electronic spectra of new low-molecular weight compounds with possible application in electroluminescent layers. // Cent. Eur. J. Chem., 2011, v. 9, № 6, p. 1126-1132.
29. Khalifa M. M., Abdelbaky N. A., Synthesis of new imidazolyl acetic acid derivatives with anti-inflammatory and analgetic activities. // Arch Pharm Res, 2008, v. 31, № 4, p. 419-423.
30. Abu-Melha S., Synthesis, antimicrobial evaluation and spectroscopic characterization of novel imidazolone, triazole and triazinone derivatives. //Spectrochimia Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 2012, v. 96, p. 898-905.
31. Husain A., Ahmad A., Al-Abbasi F., Khan Sh. A., Synthesis and anticonvulsant activity of indolo-imidazolone hybrid molecules. // Research & Reviews: Journal of Medicinal & Organic Chemistry, 2015, v. 1, № 1, p. 23-28.
32. Youssef A. S. A., Kandeel K. A., Abou-Elmagd W. S. I., Haneen D. S. A., Action of some nitrogen and carbon nucleophils on 4-arylidene-1,3-oxazolones. // J. Heterocyclic Chem., 2016, v. 53, № 1, p. 175-182.
33. Rajbongshi B. K., Nair N. N., Nethaji M., Ramanathan G., Segregation into chiral enantiomeric conformations of an achiral molecule by concomitant polymorphism. // Cryst. Growth Des., 2012, v. 12, p. 1823-1829.
34. Moorthy H. N., Saxena V., Karthikeyan C., Trivedi P., Synthesis, in silico metabolic and toxicity prediction of some novel imidazolinones derivatives as potent anticonvulsant agents. // Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry, 2012, v. 27, № 2, p. 201-207.
35. Solankee A., Solankee P., Patel H., Synthesis and antibacterial screening of some novel imidazolin-5-ones. // Int. J. Chem. Sci., 2008, v. 6, № 2, p. 1106-1110.
36. Patel A. V., Malik G. M., Synthesis and characterization of some novel biphenyl-4-carboxylic acid (4-benzylidene-5-oxo-2-substituted phenyl-4,5-dihydro-imidazol-1-yl)amide. // Asian Journal of Chemistry, 2009, v. 21, № 7, p. 5155-5159.

37. Patel P. S., Shah R. A., Trivedi D. K., Vyas P. J., Synthesis and characterization of 4-{4-(2-methyl-4-benzylidene-5-oxo-imidazol-1-yl)phenyl}-6-(substitutedphenyl)-5,6-dihydropyrimidin-2-one and study of their antimicrobial activities. // *Oriental Journal of Chemistry*, 2010, v. 26, № 1, p. 159-162.
38. Patel P. S., Shah R. A., Trivedi D. K., Vyas P. J., Synthesis, spectral and microbial studies of 3-{4-[2-methyl-4-(4-methoxybenzilidene)-5-oxo-imidazol-1-yl]phenyl}-2-(substituted phenyl)-1,3-thiazolidin-4-one. // *Organic Chemistry An Indian Journal*, 2010, v. 6, № 1, p. 66-69.
39. Hebash K. A., Studies on imidazolones: synthesis and biological evaluation of some new imidazolone derivatives. // *Journal of American Science*, 2012, v. 8, № 8, p. 111-117.
40. El-Saghier A. M., Alwedi E. F., Fawzy N. M., Synthesis and antibacterial activity of certain fused azoles and oxazinones. // *J. Heterocyclic Chem.*, 2012, v. 49, p. 664-668.
41. Chen Yi-Hui, Lo Wei-Jen, Sung K., Synthesis, photophysical properties and application of o- and p- amino green fluorescence protein synthetic chromophores. // *J. Org. Chem.*, 2013, v. 78, № 2, p. 301-310.
42. Solankee A., Patel R., Potential antimicrobial agents of 5-imidazolones. // *Archives of Applied Research*, 2013, v. 5, № 2, p. 287-290.
43. Lokhandwala S., Parekh N. M., Synthesis and microbial studies of imidazolone based azetidinone analogues. // *Der PharmaChemica* 2014, v. 6, № 6, p. 139-142.
44. Patel K., Jayachandran E., Shah R., Javali V., Sreenivasa G. M., Synthesis, characterization and anthelmintic activity (peritumaposthuma) of new oxadiazole incorporated with imidazole and pyrazole. // *Medicinal Chemistry*, 2010, v. 1, № 3, p. 1-13.
45. Kachroo M., Rao G. K., Rajasekaran S., Sanjay Pai P. N., Hemalatha Y. R., Synthesis, antibacterial and antioxidant activity of N-[(4E)-arylidene-5-oxo-2-phenyl-4,5-dihydro-1H-imidazol-1-yl]-2-(2-methyl-1,3-thiazol-4-yl) acetamide. // *Der PharmaChemica*, 2011, v. 3, № 3, p. 241-245.
46. Chopra B., Dhingra A. K., Kapoor R. P., Parsad D. N., Microwave assisted synthesis of some 5-substituted imidazolone analogs as a new class of non purine xanthine oxidase inhibitors. // *Der PharmaChemica*, 2015, v. 7, № 9, p. 145-152.
47. Khan Kh. M., Mughal U. R., Khan S., Khan S., Perveen Sh., Choudhary M. I., Synthesis and antibacterial and antifungal activity of 5-substituted imidazolones. // *Letters in Drug Design & Discovery*, 2009, v. 6, p. 69-77.
48. Shah R. A., Patel P. S., Trivedi D. K., Vyas P. J., Synthesis, characterization and antimicrobial activities of 4-benzylidene-1-{4-[3-(substituted phenyl)prop-2-enoyl]phenyl}-2-phenyl-imidazol-5-one. // *Der PharmaChemica*, 2010, v. 2, № 1, p. 117-120.
49. Sadula A., Subhashini N. J. P., Zeolite catalyzed synthesis of novel chalcone linked arylidene-

- imidazolones as potential antimicrobial and antioxidant agents. // *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*, 2014, v. 4, № 6, p. 3067-3076.
50. Sadula A., Peddaboina U. R., Subhashini N. J. P., Synthesis and characterization of novel arylidenechalcone linked imidazolones as potent antioxidants and cytotoxic agents. // *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*, 2015, v. 5, № 6, p. 2276-2283.
51. Chandrashekarachar D., Chaitramallu M., Rekha N. D., Kesagudu D., Ranjini P., Synthesis, characterization of novel furan based imidazolones and their biological studies. // *British Journal of Pharmaceutical Research*, 2016, v. 11, № 4, p. 1-7.
52. Voosala Ch., Yarla N. S., Nakka M. R., Vidavaluri S., Facile synthesis of 1-(substituted phenyl)-2-phenyl-4-(substituted benzyldene)-imidazole-5-ones and antifungal activity studies against phytopathogens. // *Med. Chem.*, 2013, v. 4, № 1, p. 303-305.
53. Sadula A., Peddaboina U. R., Subhashini P. N. J., Synthesis and characterization of novel chalcone linked imidazolones as potential antimicrobial and antioxidant agents. // *Med Chem Res*, 2015, v. 24, p. 851-859.
54. Voosala Ch., Yellajyosula L. N. M., Uppuleti V. Pr., Kilaru P. S., Efficient synthesis of 5(4H)-imidazolones and in vitro antifungal activity studies against selected phytopathogens. // *Asian Journal of Chemistry*, 2014, v. 26, № 10, p. 2873-2876.
55. Jia R., Yan Shu, Jiand Bo, Shi F., Tu Shu-J., Extension of a cascade reaction: microwave-assisted synthesis of the GFP chromophore derivatives. // *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 2010, v. 47, p. 354-357.
56. Fozooni S., Tikdari A. M., Microwave-assisted graphite-support synthesis of imidazolones. // *Catal.Lett.*, 2008, v. 120, p. 303-306.
57. Fozooni S., Khoshdast H., Hassani H., Hamidian H., Synthesis of oxazolone and imidazolone derivatives in presence of H₂O₂ promoted fly ash as a novel and efficient catalyst. // *Journal of Sciences, Islamic Republic of Iran*, 2017, v. 28, № 3, p. 221-230.
58. Youssef A. S. A., El-Mariah F. A., Abd-Elmottaleb F. T., Hashem H. E., Utility of 4-benzyldene-2-phenyl-5(4H)-oxazolone in synthesis of triazine, oxadiazole and imidazole derivatives of anticipated biological activity. // *J. Heterocyclic Chem.*, 2015, v. 52, № 5, p. 1467-1473.
59. Katritzky A. R., Yoshioka-Tarver M., El-Gendy B. E-D. M., Hall C. D., Synthesis and photochemistry of pH-sensitive GFP chromophore analogs. // *Tetrahedron Lett.*, 2011, v. 52, p. 2224-2227.
60. Huang G-Jh., Yang J-Sh., The N-arylamino conjugation effect in the photochemistry of fluorescent protein chromophores and aminostilbenes. // *Chem. Asian J.*, 2010, v. 5, p. 2075-2085.

61. Deng H., Zhu Q., Wang D., Tu Ch., Zhu B., Zhu X., GFP-inspired fluorescent polymer. // *Polym. Chem.*, 2012, v. 3, p. 1975-1977.
62. Kang J., Zhao G., Xu J., Yang W., A synthesized GFP analogue emits via a hydrogen-bonding system. // *Chem. Commun.*, 2010, v. 46, p. 2868-2870.
63. Huang G-Jh., Ho J-Hs., Prabhakar Ch., Liu Y-H., Peng Sh.-M., Yang J-Sh., Site-selective hydrogen-bonding-induced fluorescence quenching of highly solvatofluorochromic GFP-like chromophores. // *Organic Letters*, 2012, v. 14, № 19, p. 5034-5037.
64. Chuang Wei-Ti, Hsieh Ch-Ch., Lai Ch-H., Shih Ch-W., Chen K-Y., Hung W-Y., Hsu Y-H., Chou P-T., Excited-state intramolecular proton transfer molecules bearing o-hydroxy analogues of green fluorescent protein chromophore. // *J. Org. Chem.*, 2011, v. 76, p. 8189-8202.
65. Voliani V., Bizzarri R., Nifosi R., Abbruzzetti St., Grandi El., Viappiani Cr., Beltram F., Cis-trans photoisomerization of fluorescent-protein chromophores. // *J. Phys. Chem. B* 2008, v. 112, p. 10714-10722.
66. Ermoli A., Bargiotti A., Brasca M. G., et all, Cell division cycle 7 kinase inhibitors: 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridines, synthesis and structure-activity relationships. // *J. Med. Chem.*, 2009, v. 52, p. 4380-4390.
67. Ямпольский И. В., Лукьянов К. А., Баранов М. С., Борсодержащие 5-арилиден-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-оны. // US Patent, 2014, № WO 2014031021A1.
68. Abbas S. E., Barsoum F. F., Georgey H. H., Mohammed E. R., Synthesis and antitumor activity of certain 2,3,6-trisubstituted quinazolin-4(3H)-one derivatives. // *Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University*, 2013, v. 51, p. 273-282.
69. Suthakaran R., Kavimani S., Venkaiaiah P., Suganthi K., Synthesis and antimicrobial activity of 3-(2-(4Z)-4-substituted benzylidene-4,5-dihydro-5-oxo-2-phenyl iminazol-1-yl)ethyl)-6,8-un/dibromo substituted-2-substituted quinazoline-(3H)-one. // *Rasayan Journal Of Chemistry*, 2008, v. 1, № 1, p. 22-29.
70. Wenge U., Wagenknecht H-A., Synthetic GFP chromophore and control of excited-state proton transfer in DNA: an alternative concept for fluorescent DNA labels with large apparent stokes' shifts. // *Synthesis*, 2011, № 3, p. 502-508.
71. Durdagi S., Aksoydan B., Erol Ism., Kantarcioglu Is., et all, Integration of multi-scale molecular modeling approaches with experiments for the in silico guided design and discovery of novel hERG-Neutral antihypertensive oxazalone and imidazolone derivatives and analysis of their potential restrictive effects on cell proliferation. // *Europ. J. Med. Chem.*, 2018, v. 145, p. 273-290.
72. Kedar R. M., Deshmukh S. A., Zeolite catalysed synthesis of 1-(4-aminophenyl)-2-phenyl-4-(4-substituted benzylidene)-5-imidazolones. // *Int. J. Pharm. Bio Sci.*, 2016, v. 7, № 3, p. 181-184.

73. Kedar R. M., Deshmukh S. A., Patil S. D., Ukesh C. S., Agrawal N. K., Synthesis and antibacterial activity of 1-(4-methyl phenyl)-2-(3-bromo phenyl)-4-(4-substituted benzylidene)-5-imidazolones. // *Int. Res. J. of Science and Engineering*, 2017, v. 5, № 5, p.76-80.
74. Kedar R. M., Deshmukh S. A., Synthesis of 5-imidazolones from 2-methyl-4-(4-substituted benzylidene)-5-oxazolones. // *International Journal of Scientific Research in Science and Technology*, 2018, v. 1, № 4, p. 243-246.
75. Lincke K., Solling Th., Andersen L. H., Klaerke B., Rahbek D. B., Rajput J., Oehlenschlaeger Chr. B., Petersen M. Axm., Nielsen M. Br., On the absorption of the phenolatechromophore in the green fluorescent protein-role of individual interactions. // *Chem. Comm.*, 2010, v. 46, p. 734-736.
76. Christensen M. A., Jennum K., Abrahamsen P. B., Pia E. A. D., Lincke K., Broman S. L., Nygaard D. B., Bond A. D., Nielsen M. B., Highly fluorescent benzofuran derivatives of the GFP chromophore. // *The Royal Society of Chemistry*, 2012, v. 2, p. 8243-8249.
77. Mesaik M. A., Khan K. M., Rahat S., Zia-Ullah, Choundhary M. I., Murad S., Abdullah N. R., Ismail Z., Atta-ur-Rahman, Ahmad A., Siddiqui R. A., Immunomodulatory properties of synthetic imidazolone derivatives. // *Letters in Drug Design and Discovery*, 2005, v. 2, p. 490-496.
78. Abdel-Motaleb R. M., Bakeer H. M., Tamam G. H., Arafa W. A. A., A simple and convenient synthesis of 4-ylidene-5(4H)oxazolone derivatives: oxazolone ring transformation leading to other heterocyclic structures. // *J. Heterocyclic Chem.*, 2012, v. 49, p. 1071-1076.
79. Sah Pr., Saraswat N., Seth M., Synthesis of phthalyl substituted imidazolones and Schiff bases as antimicrobial agents. // *E-Journal of chemistry*, 2011, v. 8, № 1, p. 427-434.
80. Lee C-Y., Chen Y-C., Lin H-C., Jhong Y., Chang C-W., Tsai C-H., Kao C-L., Chien T-C., Facile synthesis of 4-arylidene-5-imidazolinones as synthetic analogs of fluorescent protein chromophore. // *Tetrahedron*, 2012, v. 68, p. 5898-5907.
81. Chatterjee S., Karuso P., An efficient and concise method to synthesize locked GFP chromophore analogues. // *Tetrahedron Lett.*, 2016, v. 57, p. 5197-5200.
82. Baranov M. S., Lukyanov K. A., Ivashkin P. E., Yampolsky I. V., An efficient synthetic approach to fluorescent oxazole-4-carboxylate derivatives. // *Synth. Comm.*, 2013, v. 43, p. 2337-2342.
83. Топузьян В. О., Казанджян М. М., Оганесян А. А., Новый способ синтеза 1-арил(гетерил)-2,4-дизамещенных имидазол-5-онов. // *Хим. Ж. Армении*, 2008, т. 61, № 3-4, с. 441-447.
84. Тосунян С. Р., Синтез 4-арилиден-2-арил-1(тиазол-2-ил)-1H-имидазол-5(4H)-онов, *Хим. Ж. Армении*, 2013, т. 66, № 2, стр. 316-320.
85. Bozhanova N. G., Baranov M. S., Sarkisyan K. S., Gritcenko R., et all, Yellow and orange fluorescent with tryptophan-based chromophores. // *ACS Chem. Biol.*, 2017, v. 12, p. 1867-1873.
86. Yampolsky I. V., Balashova T. A., Lukyanov K. A., Synthesis and spectral and chemical pro-

- properties of the yellow fluorescent protein zFP538 chromophore. // *Biochemistry*, 2009, v. 48, p. 8077-8082.
87. Ivashkin P. E., Lukyanov K. A., Lukyanov S., Yampolsky I. V., A synthetic GFP-like chromophore undergoes base-catalysed autoxidation into acylimine red form. // *J. Org. Chem.*, 2011, v. 76, p. 2782-2791.
88. Youssef Ahm. S. A., Kandeel K. A., Abou-Elmagd W. S. I., Haneen D. S. A., Synthesis of novel heterocycles derived from 4-arylmethylene-2-phenyl-1,3-oxazole-5(4H)-ones. // *J. Heterocyclic Chem.*, 2016, v. 53, p. 809-816.
89. Djukanovic D., Petrovic M., Simic M., Jovanovic P., Tasic G., Savic V., Synthesis of 2-unsubstituted imidazolones from bisamides via a one-pot, domino dehydration/base promoted cyclisation process. // *Tetrahedron Letters*, 2018, v. 59, p. 914-917.
90. Muselli M., Colombeau L., Hedouin J., Hoarau Ch., Bischoff L., Mild, efficient, one-pot synthesis of imidazolones promoted by N, O-bis(trimethylsilyl)acetamide (BSA), *Synlett*, 2016, v. 27, p. 2819-2825.
91. Bao X., Zhu W., Yuan W., Zhu X., Yan Y., Tang H., Chen Zh., Design, synthesis and evaluation of novel potent angiotensin II receptor 1 antagonists. // *Europ. J. Med. Chem.*, 2016, v. 123, p. 115-127.
92. Wang Y., Xie H., Pan Y-R, Ding M-W., Facile synthesis of 4-arylidene-1H-imidazol-5(4H)-ones by an ugi-aza-wittig sequence. // *Synthesis*, 2014, v. 46, p. 336-342.
93. Baranov M. S., Solntsev K. M., Lukyanov K. A., Yampolsky I. V., A synthetic approach to GFP chromophore analogs from 3-azidocinnamates. Role of methyl rotors in chromophore photophysics. // *The Royal Society of Chemistry*, 2013, v. 20, p. 1-9.
94. Gumus M. K., Elemen Y., Eco-friendly synthesis of novel thiohydantoin-type sulfur-containing Imidazolinone derivatives from glycine ester. // *Chem. Heteroc. Comp.*, 2018, v. 54, № 2, p. 153-157.
95. Gong X., Yang H., Liu H., Jiang Y., Zhao Y., Fu H., Simple and efficient copper-catalyzed approach to 2,4-disubstituted imidazolones. // *Organic Lett.*, 2010, v. 12, № 14, p. 3128-3131.
96. Gabillet S., Loreau O., Specklin S., Rasalofonjatovo E., Taran F., A phosphine-catalyzed preparation of 4-arylidene-5-imidazolones. // *J. Org. Chem.*, 2014, v. 79, № 20, p. 9894-9898.
97. Зорина А. В., Столповская Н. Б., Шихалиев Х. С., Перегудова А. С., Ивонин В. А., Реакции рециклизации N-арилмалеимидов с полинуклеофильными соединениями. // *ХГС*, 2014, № 11, с. 1677-1683.

98. Rudenko R. V., Komykhov S. A., Desenko S. M., Musatov V. I. Shishkin O. V., Konovalova I. S., Vashchenko E. V., Chebanov V. A., Diverse directions of heterocycliations involving derivatives of 5-aminopyrazoles and N-arylmaleimides. // *Synthesis*, 2011, № 5, p. 783-793.
99. El-Dahshan A., Nazir S., Ahsanullah, Ansari F. L., Rademann J., Peptide-heterocycle chimera: new classes of more drug-like peptidomimetics by ligations of peptide-bis(electrophiles) with various bis(nucleophiles). // *Eur. J. Org. Chem.*, 2011, p. 730-739.
100. Clark T.B., Orr M.E., Flynn D.C., Goodson T. Synthesis and optical Properties of two-photon absorbing GFP-type probes. // *J. Phys. Chem.*, 2011, v. 115, p. 7331-7338.
101. Lee J.-S., Baldrige A., Feng S., SiQiang Y., Kim Y.K., Tolbert L.M., Chang Y.-T. Fluorescence response profiling for small molecule sensors utilizing the Green fluorescent protein chromophore and its derivatives. // *ACS Combin. Sci.*, 2011, v. 13, № 1, p. 32-38.
102. Baldrige A., Kowalik J., Tolbert L. M., Efficient synthesis of new 4-arylideneimidazolin-5-ones related to the GFP chromophore by 2+3 cyclocondensation of arylideneimines with imidateylides. // *Synthesis*, 2010, № 14, p. 2424-2436.
103. Chi Y., Xu L., Du S., Yan H., Zhang W-X., Xi Z., Synthesis and mechanistic study of cyclic oxoguanidines via Zn(OTf)-catalyzed guanylation/amidation from readily available amino acid esters and carbodiimides. // *Chem. Eur. J.*, 2015, v. 21, p. 10369-10378.
104. Xu S-Z., Wu J., Cao M-H., Ding M-W., Efficient synthesis of benzothieno[3,2-d]-imidazo[1,2-a]pyrimidine-2,5-(1H, 3H)-diones via a tandem aza-wittig/ heterocumulene-mediated annulations. // *J. Heterocyclic Chem.*, 2010, v. 47, p. 68-71.
105. Gesu A., Pozzoli C., Torre E., Aprile S., Pirali T., Transition-metal-free synthesis of 2-arylimidazolones via cascade reaction between arynes and α,α' -disubstituted α -isocyanoacetamides. // *Org. Lett.*, 2016, v. 18, № 9, p. 1992-1995.
106. Clemenceau A., Wang Q., Zhu J., Silver nitrate-catalyzed isocyanide insertion/lactamization sequence to imidazolones and quinazolin-4-ones: development and application in natural product synthesis. // *Org. Lett.*, 2017, v. 19, p. 4872-4875.
107. Clemenceau A., Wang Q., Zhu J., Cooperative Pd/Cu catalysis: multicomponent synthesis of tetrasubstitutedimidazolones from methyl α -isocyanoacetates, primary amines, and aryl (vinyl) iodides. // *Org. Lett.*, 2018, v. 20, p. 126-129.
108. DiPoto M.C., Wu J. Synthesis of 2-aminoimidazolones and imidazolones by (3+2) annulation of azaoxyallyl cations. // *Org Lett*, 2018, v. 20 № 3, p. 499–501.
109. Nematpour M., Koohi S. R., Abedi E., Lotfi M., A green, one-pot formation of imidazolone and pyrimidinone derivatives containing a sulfonyl group. // *J. Chem. Res.*, 2016, v. 40, p. 652-654.

110. Топузян В. О., Казанджян М. М., Пароникян Р. В., Исследование реакции N-алкилирования 2,4-дизамещенных 5-имидазолонов. // Хим. Ж. Армении, 2008, т. 61, № 1, с. 73-78.
111. Muselli M., Baudequin Ch., Hoarau Ch., Biscoff L., Pd-catalyzed direct C-H functionalization of imidazolones with aryl- and alkenyl halides. // ChemComm, 2015, v. 51, p. 745-749.
112. Zhao H., Wang R., Chen P., Gregg B. T., Hsia M. M., Zhang W., Palladium-catalyzed direct arylation of imidazolone N-oxides with aryl bromides and its application in the synthesis of GSK 2137305. // Organic Letters, 2012, v. 14, № 7, p.1872-1875.
113. Muselli M., Baudequin C., Perrio C., Hoarau Ch., Biscoff L., Pd(0)-catalyzed direct C-H functionalization of 2-H-4-benzylidene imidazolones: friendly and large-scale access to GFP and kaede protein fluorophores. // Chem. Eur. J., 2016, v. 22, p. 5520-5524.
114. Baldrige A., Solntsev K. M., Song C., Tanioka T., Kowalik J., Hardcastle K., Tolbert L. M., Inhibition of twisting of a green fluorescent protein-like chromophore by metal complexation. // Chem. Comm., 2010, v. 46, p. 5686-5688.
115. Hsu Y-H., Chen Y-A., Tseng H-W., Zhang Zh., Shen J-Y., Chuang W-T., Lin T-Ch., Lee Ch-Sh., Hung W-Y., Hong B-Ch., Liu Sh-H., Chou P-T., Locked ortho- and paracore chromophores of green fluorescent protein; dramatic emission enhancement via structural constraint. // J. Am. Chem. Soc., 2014, v. 136, p. 11805-11812.
116. Davis R. A., Baron P. S., Neve J. E., Cullinane C., A microwave-assisted stereoselective synthesis of polyandrocaramines A and B. // Tetrahedron Letters, 2009, v. 50, p. 880-882.
117. Saleem R. S. Z., Tepe J. J., A concise total synthesis of hymenialdisine. // Tetrahedron Lett., 2015, v. 56, № 23, p. 3011-3013.
118. Debdab M., Carreaux F., Renault S., Soundararajan M., et al, Leucettines, a class of potent inhibitors of cdc2-like kinases and dual specificity, tyrosine phosphorylation regulated kinases derived from the marine sponge leucettamine B: modulation of alternative pre-RNA splicing. // J. Med. Chem., 2011, v. 54, p. 4172-4186.
119. Baleeva N. S., Myannik K. A., Yampolsky I. V., Baranov M. S., Bioinspired fluorescent dyes based on a conformationally locked chromophore of the fluorescent protein kaede. // Eur. J. Org. Chem., 2015, p. 5716-5721.
120. Al-Tamamy H. A., Fattah M. E. A., Synthesis and antibacterial activity of some new imidazole, imidazo[2,1-c]triazole and imidazo[1,2-e]tetrazole derivatives. // Oriental Journal of Chemistry, 2010, v. 26, № 2, p. 421-427.
121. Khodair A. I., Elbadawi M. M., Elsaady M. T., AbdellatifKh. R. A., Design, synthesis, molecular docking and cytotoxicity evaluation of some novel 5-arylidene-3-(substituted phenyl)-2-(p-tolylamino)-4-imidazolones. // Journal of Applied Pharmaceutical Science, v. 7, № 9, p. 58-68.

122. Тищенко К. И., Новые производные 2-тиоксо-тетрагидро-4H-имидазол-4-онов и их медьсодержащие комплексы. // Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук, Москва, 2017, 131 с.
123. Красновская О. О., Синтез и физико-химическое исследование координационных соединений Co(II), Cu(II), Cu(I) на основе имидазолин-4-онов для биомедицинского применения. // Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук, 2016.
124. Subtel'na I., Atamanyuk D., Szymanska E., Kiec-Kononowicz K., et all, Synthesis of 5-arylidene-2-amino-4-azolones and evaluation of their anticancer activity. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2010, v. 18, p. 5090-5102.
125. Ermoli A., Bargiotti A., Brasca M. G., Ciavoletta A., Cell division cycle 7 kinase inhibitors: 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridines, synthesis and structure-activity relationships. // *J. Med. Chem.*, 2009, v. 52, p. 4380-4390.
126. Муратова М.Е., Тищенко К.И., Проскурнин М.А., Белоглазкина Е.К., Мажуга А.Г., Зык Н. В. Изучение координационных соединений меди (II) с органическими лигандами 2-тиоксотетрагидро-4H-имидазол-4-она. // I Всероссийская молодёжная школа-конференция “Успехи синтеза и комплексообразования”, Москва, Российский университет дружбы народов, Россия, 25-28 апреля 2016, с.154
127. Gosling S., Rollin P., Tatibouet A., Thiohydantoin: selective N- and S-functionalization for Liebeskind-Srogl reaction study. // *Synthesis*, 2011, v. № 22, p. 3649-3660.
128. Pat. Fr. Франсуа К., Жан-Пьер Б., Стевен Р., Лоран М., Оливье Л., Производные имидазолонов, способ получения и биологические применения. // Патент, опубликовано: 27.08.2013, Бюл. № 24.
129. Debdab M., Renault S., Eid S., Lozach O., Meijer L., Carreaux F., Bazureau J. P., An efficient Method for the preparation of new analogs of leucettamine B under solvent-free microwave irradiation, // *Heterocycles*, 2009, v. 78, № 5, p. 1191-1203.
130. Khan Sh., Tyagi V., Mahar R., Vajpai V., Kumar B., Chauhan P. M. S., Expedient base-mediated desulfitativetrimethylamination, oxidation, or etherification of 2-(methylsulfanyl)-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one scaffolds. // *Synthesis*, 2013, v. 45, p. 2405-2412.
131. Смирнова А.В., Рамш С.М., Раннуг У. Имидазолы – Новые селективные ингибиторы человеческой моноаминоксидазы MAO-A. // Первая Российская конференция по медицинской химии (MedChemRussia-2013) с международным участием. 8-12 сентября. Тезисы докладов, Москва 2013, с. 143.

132. Burgy G., Limanton E., Carreaux F., Durieu E., Meijer L., Bazureau J-P., Exploring the synthesis of new 1-(4-substitutedphenylamino)imidazo[1,5-a]indol-3-one derivatives as cyclized analogs of leucettines. // *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 2014, v. 4, № 6, p. 25-32.
133. Talab S., Taha K. Kh., Lugtenburg J., Preparation of 2'-¹³C-L-histidine starting from ¹³C-thiocyanate: synthetic access to any site-directed stable isotope enriched L-histidine. // *Molecules*, 2014, v. 19, p. 1023-1033.
134. Guchhait S. K., Priyadarshani G, Hura N., α,β -epoxy esters in multiple C-O/C-N bond-breaking/formation with 2-aminopyridines; synthesis of biologically relevant (Z)-2-methyleneimidazo[1,2-a]pyridin-3-ones. // *Synlett*, 2014, v. 25, p. 1692-1696.
135. Newhouse T., Lewis Ch. A., Baran P. S., Enantiospecific total syntheses of kapakahines B and F. // *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, v. 131, p. 6360-6361.
136. Newhouse T., Lewis Ch. A., Eastman K. J., Baran P. S., Scalable total syntheses of N-linked tryptamine dimers by direct indole-aniline coupling: psychotrimine and kapakahines B and F. // *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, v. 132, p. 7119-7137.
137. Espejo V. R., Rainier J. D., Total synthesis of kapakahine E and F. // *Organic Lett.*, 2010, v. 12, № 9, p. 2154-2157.
138. El-Aal E. A., Fattah H. A., Osman N., Seliem I., Synthesis of novel derivatives of imidazo[2,1-c][1,2,4]triazine from biologically active 4-arylidene-2-hydrazino-1-phenyl-1H-imidazol-5(4H)-ones and evaluation of their antimicrobial activity. // *J. Chem. Res.*, 2016, v. 40, p. 47-52.
139. Baleeva N. S., Gorbachev D. A., Baranov M. S., The role of C2-substituents in the imidazolone ring in the degradation of GFP chromophore derivatives. // *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2018, v. 44, № 3, p. 354-357.
140. Baleeva N. S., Baranov M. S., The sonogashira reaction as a new method for the modification of borated analogues of the green fluorescence protein chromophore. // *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2017, v. 43, № 5, p. 612-615.
141. Frizler M., Yampolsky I. V., Baranov M. S., Stirnberg M., Gutschow M., Chemical introduction of the green fluorescence: imaging of cysteine cathepsins by an irreversibly locked GFP fluorophore. // *Org. Biomol. Chem.*, 2013, v. 11, p. 5913-5921.
142. Sadula A., Subhashini N. J. P., Synthesis, characterization and biological evaluation of novel chalcone derivatives of imidazolones, *Int. J. Pharm. Bio Sci.* v. 5, № 2, p. 433-442.
143. Chuang W-T., Chen B-S., Chen K-Y., et. all, Fluorescent protein red Kaedechromophore; one-step, high-yield synthesis and potential application for solar cells. // *Chem. Comm.*, 2009, p. 6982-6984.

144. Салиева Л. Н., Сливка Н. Ю., Мельник Д. А., Русанов Э. Б., Васькевич Р. И., Вовк М. В., Синтез производных спиро[имидазо[2,1-b][1,3]тиазол-6,3'-пирролидина]. // ХГС, 2018, т. 54, № 2, с. 130-137.
145. Kumar D. Mariappan G., Husain A., Monga J., Kumar S., Design, synthesis and cytotoxic evaluation of novel imidazolone fused quinazolinonederivates. // Arabian Journal of Chemistry, 2017, v. 10, № 3, p. 344-350.
146. Tahtouh T., Elkins J. M., Filippakopoulos P., et all, Selectivity, cocrystal structures, and neuro-protective properties of leucettines, a family of protein kinase inhibitors derived from the marine sponge alkaloid leucettamine B. // J. Med. Chem., 2012, v. 55, № 21, p. 9312–9330
147. Saleem R. Sh. Z., Lansdell Th. A., Tepe J. J., Synthesis and evaluation of debromohymenial-disine-derived Chk2 inhibitors. // Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2012, v. 20, p. 1475-1481.
148. Appleton D.R., Page M.J., Lambert G., Berridge M.V., Copp B.R. Kottamides A-D: Novel bioactive imidazolone-containing alkaloids from the New Zealand Ascidian Pycnoclavella Kottae. // J. Org. Chem., 2002, v. 77, № 15, p. 5402-5404.
149. Sato H., Tsuda M., Watanabe K., Kobayashi J. Rhopaladines A-D, new indole alkaloids from marine tunicate Rhopalaea sp. // Tetrahedron, 1998, v. 54, № 30, p. 8687-8690.
150. Баранов М.С., Лукьянов Р.А., Ямпольский И.В. Синтез хромофоров флуоресцентных белков и их аналогов. // Биоорган. химия, 2013, т. 39, с. 255-276.
151. Топузян В.О., Казоян В.М. 2,4-Дизамещенные 5(4Н)-имидазолонь: новый класс ингибиторов холинэстераз. // Доклады НАН РА, 2018, т. 118, № 3, с. 268-272.
152. Топузян В.О., Арутюнян Л.Г., Оганесян А.А., Производные α,β -дегидроаминокислот. III. Исследование реакции ненасыщенных 5(4Н)-оксазолонов с 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазанам. // ЖОрХ, 2007, т. 43, вып. 6, с. 870-873.
153. Luo W., Yu Q.-sh., Kulkarni S.S., et all. Inhibition of human acetyl- and butyrylcholinesterase by novel carbamates of (-) and (+) tetrahydrofurobnzofuran and methanobenzodioxepine. // J. Med. Chem., 2006, v.49, № 7, p. 2174-2185.
154. Izumi M., Fukase K., Kusumoto Sh. TMSCl as a mild and effective source of acidic catalysis in Fischer glycosidation and use of propargil glycoside for anomeric protectuion. // Biosci. Biotechnol. Biochem., 2002, v. 66, № 1, p. 211-214.
155. Jordi E.J., Francisca V.T., Ramon C.G., Chlorotrimethylsilane, a suitable reagent for the esterification of diverse functionalized carboxylic acids. // Revista Tumbagu, 2007, v. 2, p. 85-89.
156. Ryabukhin S.V., Plaskon A.S., Ostapchuk E.M., et all, N-Substituted ureas and thioureas in Biginelli reaction promoted by chlorotrimethylsilane: Convenient synthesis of N1-, N3-dialkyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-(thi)ones. // Synthesis, 2007, № 3, p. 417-427.

157. Reddy P.Y., Kondo S., Toru T., Ueno Y., Lewis acid and hexamethyldisilazane-promoted efficient synthesis of N-alkyl- and N-arylimide derivatives. // *J. Org. Chem.*, 1997, v. 62, p. 2652-2654.
158. Uchida H., Yoshiyama H., et al., The synthesis of metal-free phthalocyanines from phthalonitriles with hexamethyldisilazane. // *Bull. Chem. Soc. Japan*, 2004, v. 77, p. 1401-1404.
159. Топузьян В.О., Оганесян А.А., Паносян Г.А., Производные α,β -дегидроаминокислот. I. Синтез 1-арил-2,4-дизамещенных имидазол-5-онов из ариламидов N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланина и триметилхлорсилана. // *ЖОрХ*, 2004, ò.40, № 11, с. 1692-1694.
160. Topuzyan V.O., Novhannesyanyan A.A., Mkrtchyan M.V., Novsepyan M.S., Harutyunyan L.H., Khazanjan M.M. A new synthesis of 1,2-substituted 4-arylidene-5-imidazolones. // *Proceedings of the international conference «Advanced biotechnology: perspectives of development in Armenia» Republic of Armenia, Tsakhkadzor, July 12-14 2006. Yerevan, 2006*, p. 60.
161. Топузьян В.О., Арутюнян Л.Г., Оганесян А.А., Паносян Г.А. Производные α,β -дегидроаминокислот. Новый способ синтеза 1-амино-2,4-дизамещенных имидазол-4-онов из гидразидов N-замещенных α,β -дегидроаминокислот. // *ЖОрХ*, 2007, т. 43, № 6, с. 936-937.
162. Топузьян В.О., Арутюнян Л.Г., Оганесян А.А., Паносян Г.А. Производные α,β -дегидроаминокислот. Синтез 2-арил-5-арилиден-3-арилметиленамино-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-онов по реакции арилметиленидгидразидов N-замещенных α,β -дегидроаминокислот с 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазаном. // *ЖОрХ*, 2008, т. 44, вып. 3, с. 474-476.
163. Топузьян В.О., Оганесян А.А., Мкртчян М.В., Арутюнян Л.Г., Казанчян М.М., Овсепян М.С., Новый способ синтеза 1,2-дизамещенных-4-арилиден-5-имидазолонов. // *Международная конференция по химии гетероциклических соединений, посвященная 90-летию со дня рождения Алексея Николаевича Коста. Москва, 17-21 октября, 2005. Сборник тезисов*, с. 40.
164. Topuzyan V.O., Ghazoyan V.M., Novhannisyanyan G.Sh., Novhannisyanyan A.A. Evaluation of the dehydrating properties of some silylating agents in the synthesis of imidazole-5-one. // *Chem. J. Arm.*, 2018, v. 71, № 4, p. 551-558.
165. Топузьян В.О., Казоян В.М., Унанян Л.С., Оганесян А.А., Галстян Л.Х., Мкртчян А.Т. Некоторые подходы к синтезу 1,2,4-тризамещенных 5-имидазолонов с применением силилирующих агентов и изучение их антихолинэстеразных свойств. // *Хим. ж. Арм.*, 2019, т. 72, № 1-2, с. 159-175.
166. Топузьян В.О., Оганесян А.А., Казоян В.М., Алексанян Е.Р. Синтез и антихолинэстеразные свойства (Z)-1-замещенных-2-фенил-4-(п-толуолсульфонилоксибензилиден)-5-имидазолонов. // *Доклады НАН РА*, 2019, т.119, № 2, с. 162-170.
167. Медведева С.М., Шихалиев Х.С. Гибридные молекулы на основе 6-гидрокси-2,2,4-

- триметилгидрохинонов. // Вестник ВГУ, Серия химия, биология, фармация 2015, № 2, с. 29-34.
168. Топузьян В.О., Казоян В.М., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г., Галстян Л.Х. Синтез и антихолинэстеразные свойства [(4Z)-2-арил-4-арилиден-5-оксо-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил]карбоновых кислот. ЖОрХ, 2018, т. 54, вып. 9, с. 1355-1363.
169. Казоян В.М., Топузьян В.О., Галстян Л.Х., Манвелян А.Р. Синтез (Z)-(4-арилиден-5-оксо-2-арил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)алкилкарбоновых кислот. // V Научная конференция Армянского химического общества (с международным участием) АХО-5. «Актуальные задачи фундаментальной и прикладной химии». Ереван 2017, с. 125.
170. Топузьян В.О., Акопян А.З., Дургарян Л.К., Власенко Э.В., Пароникян Р.Г., Пароникян Р.В., Тер-Захарян Ю.З. Синтез и биологические свойства N-замещенных α,β -дегидропептидов. // Хим.-Фарм. ж., 1995, т. 29, № 3, с. 42-44.
171. Казоян В.М., Синтез и исследование антихолинэстеразных свойств бис-(4-арилиден-2-арил-1H-имидазол-5(4H)-онов. // Хим. ж. Арм., 2019, т. 72, № 1-2, с. 86-95.
172. Базаров И. Термодинамика, М., Высшая школа, 1991, 376 с.
173. Ландау Л., Лифшиц Е. Статистическая физика. Часть 1, М., Наука, 1976, 584 с.
174. Bajda M., Wieckowska A., Hebda M. Structure-based search for new inhibitors of cholinesterases. // Int. J. Mol. Sci., 2013, v. 14, p. 5608-5632.
175. Lockridge O. Review of human butyrylcholinesterase structure, function, genetic variants, history of use in the clinic and potential therapeutic uses. // Pharmacology and therapeutics, 2015, v. 148, p. 34-46.
176. Millard C.B. et al. Crystal structures of aged phosphonylated acetylcholinesterase: nerve agent reaction products at the atomic level. Biochemistry, 1999, v. 38, № 22, p. 7032-7039.
177. Топузьян В.О., Тосунян С.Р. Синтез 5(4H)-оксазолонов, катализируемый ацетатом цинка. Хим. ж. Армении 2012, т. 65, № 3, с. 369-373.
178. Ellman G.L., Coutney K.D., Andres V.Jr., Feather-Stone R.M. A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. // Biochem. Pharm., 1961, v. 7, p. 88-95.
179. Trott O., Olson A. AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function optimization and multithreading. // J Comput Chem., 2010, v. 31, № 2, p. 455-461.
180. Laskowski R., Swindells M. LigPlot t: Multiple ligand-protein interaction diagrams for drug discovery. // J. Chem. Inf. Model., 2011, v. 51, № 10, p. 2778-2786.
181. Metsalu T. and Vilo J. ClustVis: a web tool for visualizing clustering of multivariate data

using principal component analysis and heatmap. //Nucleic Acids Research, 2015, v. 43, № W1, p. W566-W570.