

НОВЫЙ МЕТОД СИНТЕЗА 2,3-АРИЛ-5-АРИЛИДЕНИМИДАЗОЛ-4-ОНОВ С ПРИМЕНЕНИЕМ N-ТРИМЕТИЛСИЛИЛИМИДАЗОЛА

© 2023 г. В. О. Топузян¹, С. Р. Тосунян¹, Е. Р. Алексанян¹, Э. А. Акопян¹, Н. А. Оганнесян¹,
А. Т. Макичян^{1,*}, А. А. Шахатуни¹, А. А. Оганесян¹

¹ Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии Национальной академии наук Республики Армения, пр. Азатутян 26, Ереван, 0014 Армения
*e-mail: ani.makichyan@rau.am

Поступило в редакцию 1 августа 2023 г.

После доработки 13 сентября 2023 г.

Принято к печати 15 сентября 2023 г.

Разработан новый метод синтеза 5-арилиден-2,3-дизамещенных 4*H*-имидазол-4-онов циклизацией арил-амидов N-замещенных α,β -дегидроаминокислот с N-триметилсилилимидазолом (TMSIM) в диметил-формамиде. Процесс осуществлен как конвенционным, так и микроволновым нагреванием. Целевой 4-имидазолон синтезирован также однореакторным способом взаимодействием ненасыщенного 5(4*H*)-оксазолон с ариламином и TMSIM. Изучены антихолинэстеразные и антирадикальные свойства синтезированных ариламидов и 4-имидазолонов.

Ключевые слова: α,β -дегидроаминокислота, ариламиды, 4-имидазолон, N-триметилсилилимидазол, ингибиторы холинэстераз, антирадикальная активность

DOI: 10.31857/S0044460X23100074, **EDN:** PBFCUC

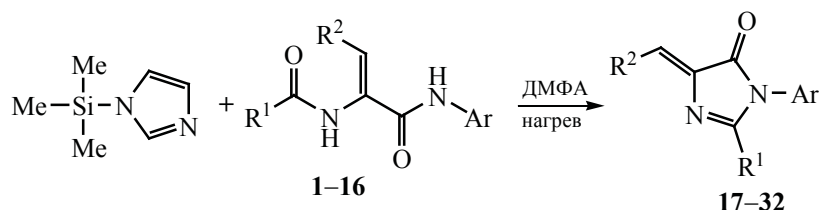
Структурные аналоги (4*H*)-имидазол-4-онов [имидазол-5(4*H*)-онов] встречаются в различных природных объектах [1–6]. Как природные, так и синтетические аналоги 4-имидазолонов проявляют широкий спектр биологической активности [7, 8]. Кроме того, многие представители 5-арилиден-4-имидазолонов представляют интерес как флуоресцентные соединения [9]. На сегодняшний день разработаны различные методы синтеза 4-имидазолонов [10, 11], в том числе с применением таких силилирующих агентов, как триметилхлорсилан [12], 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазан [8, 13], дихлордиметилсилан [14] и бистриметилсилацетамид [15].

Настоящая работа посвящена изучению возможности применения N-триметилсилилимидазола (TMSIM) для синтеза 2,3-диарил-5-арилиден-4-имидазолонов. В связи с этим мы исследовали

реакцию дегидратации анилидов N-замещенных α,β -дегидроаминокислот **1–16** с TMSIM в ДМФА двумя методами: под действием конвенционного и микроволнового нагрева реакционной смеси (схема 1). Полученные результаты приведены в табл. 1. Из них следует, что сравнительно высокий выход 2,3-дифенил-5-бензилиден-4-имидазолон (96%) наблюдается при микроволновом нагревании (MW) смеси анилида N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланина **1** с TMSIM в соотношении 1:3 при 140°C в течение 6 мин (табл. 1, оп. № 4). Имидазолон **17** получен также конвекционным методом (кипение в течение 30 мин) с выходом 81%. Аналогичный результат наблюдается также в случае других имидазолонов (табл. 1, оп. № 5–8).

В спектрах ЯМР ¹H 4-имидазолонов **17–32** протон экзоциклической двойной связи проявляется при 7.07–7.45 м. д., что, по данным работы [16],

Схема 1.



$R^1 = R^2 = Ar = Ph$ (**1**, **17**); $R^1 = R^2 = Ph$, $Ar = 4-MeOC_6H_4$ (**2**, **18**), $4-MeC_6H_4$ (**3**, **19**), $4-ClC_6H_4$ (**4**, **20**), $4-MeC(O)C_6H_4$ (**5**, **21**), 2-нафтил (**6**, **22**), $4-NO_2C_6H_4$ (**7**, **23**); $R^1 = Ph$, $R^2 = 4-iPrOC_6H_4$, $Ar = 4-MeC(O)C_6H_4$ (**8**, **24**); $R^1 = PhCH=CH$, $R^2 = Ph$, $Ar = 4-MeOC_6H_4$ (**9**, **25**), $4-MeC_6H_4$ (**10**, **26**), $4-MeC(O)C_6H_4$ (**11**, **27**), $4-EtCOOC_6H_4$ (**12**, **28**), 2-нафтил (**13**, **29**); $R^1 = 2-BrC_6H_4$, $R^2 = 4-NO_2C_6H_4$, $Ar = 4-EtCOOC_6H_4$ (**14**, **30**); $R^1 = 3-BrC_6H_4$, $R^2 = 3,4-OCH_2OC_6H_3$, $Ar = 4-MeOC_6H_4$ (**15**, **31**); $R^1 = 3-BrC_6H_4$, $R^2 = 4-NO_2C_6H_4$, $Ar = 4-MeC(O)C_6H_4$ (**16**, **32**).

свидетельствует о *Z*-конфигурации кратной связи.

Отметим, что ариламины **1–16** получены взаимодействием ненасыщенных 5(4*H*)-оксазолонов **33–38** с ариламинами **39–46** в смеси этилацетат–уксусная кислота (5:1) или бензол–уксусная кислота (2.5:1) при кипячении в течение 0.5–5 ч

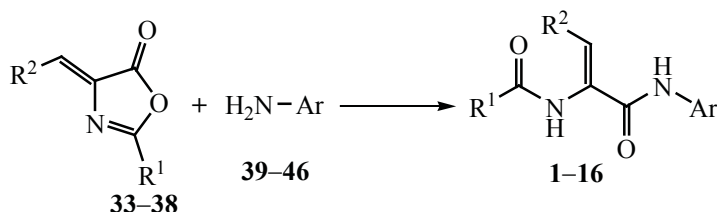
(схема 2). При этом анилиды **1–16** получены с выходом 41–93%. В спектрах ЯМР 1H амидов **1–16** синглетный сигнал протона винильной группы проявляется в интервале 6.90–7.17 м. д., что свидетельствует о *Z*-конфигурации связи $C=CH$ аминокислотного остатка [17].

 Таблица 1. Условия синтеза и выходы 4-имидазолонов **17–32**

№ опыта	Ариламид	Продукт	Соотношение амид:TMSiM	Микроволновый нагрев			Конвенционный нагрев	
				<i>t</i> , °C	τ , мин	выход, %	τ , мин	выход, %
1	1	17	1:3	100	10	70 ^a	–	–
2	1	17	1:1	140	10	12	–	–
3	1	17	1:2	140	10	59 ^a	–	–
4	1	17	1:3	140	6	96	15	81
5	2	18	1:3	140	8	95	30	83
6	3	19	1:3	140	3	96	30	75
7	4	20	1:3	140	2	97	30	88
8	5	21	1:3	140	3	97	10	70
9	6	22	1:3	140	7	97	–	–
10	7	23	1:3	140	3	88	–	–
11	8	24	1:3	–	–	–	15	96
12	9	25	1:3	–	–	–	30	79
13	10	26	1:3	–	–	–	30	76
14	11	27	1:3	–	–	–	30	85
15	12	28	1:3	–	–	–	30	79
16	13	29	1:3	–	–	–	10	81
17	14	30	1:3	140	6	69	–	–
18	15	31	1:3	140	5	84	–	–
19	16	32	1:3	140	11	65	–	–

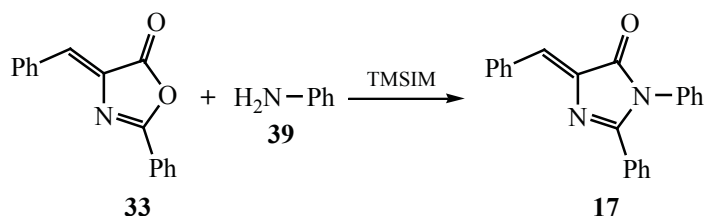
^a По данным спектроскопии ЯМР 1H .

Схема 2.



$R^1 = R^2 = Ph$ (**33**); $R^1 = Ph$, $R^2 = 4-iPrOC_6H_4$ (**34**); $R^1 = PhCH=CH$, $R^2 = Ph$ (**35**);
 $R^1 = 2-BrC_6H_4$, $R^2 = 4-NO_2C_6H_4$ (**36**); $R^1 = 3-BrC_6H_4$, $R^2 = 3,4-OCH_2OC_6H_3$ (**37**),
 $4-NO_2C_6H_3NO_2$ (**38**); $Ar = Ph$ (**39**), $4-MeOC_6H_4$ (**40**), $4-MeC_6H_4$ (**41**), $4-ClC_6H_4$ (**42**),
 $4-MeC(O)C_6H_4$ (**43**), 2-нафтил (**44**), $4-NO_2C_6H_4$ (**45**), $4-EtCOOC_6H_4$ (**46**).

Схема 3.



При взаимодействии 2-фенил-4-бензилиден-5-оксазолона **33** и анилина **39** в присутствии TMSIM в соотношении 1:1:4 соответственно в ДМФА после 1 ч кипячения реакционной смеси выход целевого 2,3-дифенил-5-бензилиден-4-имидазолона **17** составил 58% (схема 3). Очевидно, что в этом случае процесс является одnoreакторным и проходит через образование анилида **1** и исключает выделение, а также очистку последнего.

При сопоставлении результатов различных методов синтеза 4-имидазолона **17** (табл. 2) легко убедиться, что предложенный метод применения TMSIM, в основном, превосходит ранее предложенные реакции как по выходам, так и по времени проведения и не уступает ГМДС по тем же параметрам.

Исследованы антихолинэстеразные и антирадикальные свойства ариламинов **1–16** и имидазолонов **17–32** (табл. 3). Установлено, что все эти вещества обладают слабыми ингибирующими свойствами по отношению как к ацетилхолинэстеразе человека, так и к бутирилхолинэстеразе

сыворотки крови человека (Hu BChE) и лошади (Eq BChE). Ариламины **1–16** проявляют антиацетилхолинэстеразные свойства в интервале 4.8–31.0%, 4-имидазолы **17–32** – 5.3–43.6%. Из них сравнительно высокой антиацетилхолинэстеразной активностью (43.6%) обладает имидазолон **27**. В случае Hu BChE сравнительно высокими ингибирующими свойствами обладают имидазолон **30** (37.2%) и ацетанилид **11** (55.1%), а в случае Eq BChE – ацетанилид **5** (47.1%) и имидазолон **27** (56.1%).

Исследованы также антирадикальные свойства синтезированных ариламинов **1–16** и 4-имидазолонов **17–32** (табл. 3). Исследования проводили с помощью их реакции со свободным радикалом, 2,2'-дифенил-1-пикрилгидразилом (DPPH[•]) в среде метанола при 25°C и соотношении реагентов 1:1. Измерения проводили спектрофотометрическим методом. Установлено, что большинство ариламинов **1–16** лишены антирадикальных свойств, тогда как у ряда исследованных 4-имидазолонов **17–32** активность варьировалась в пределах 3.2–42.0%.

Таблица 2. Выходы 2,3-дифенил-5-бензилиден-4-имидазолон **17** при различных методах циклизации анилида N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланина **1** или рециклизации 2-фенил-4-бензилиден-5-оксазолон **33** под действием различных реагентов

Субстрат	Реагент	Время	Выход, %	Ссылка
1	Кипячение в ксилоле	13 ч	60	[18]
1	AcOH–AcONa	4 ч	70	[19]
1	POCl ₃	5 ч	80	[19]
1	Me ₃ SiCl	1 ч	80	[12]
1	(Me ₃ Si) ₂ NH	15 мин	98	[20]
1	Al ₂ O ₃ , MW	2.5 мин	94	[21]
1	Монтмориллонит K10, MW	3 мин	93	[21]
1	TMSIM, MW	6 мин	96	
1	TMSIM	15 мин	81	
33	AcOH–AcONa	10 ч	70	[22]
33	AcOH–AcOK	7 ч	38	[23]
33	Al ₂ O ₃ , MW	3 мин	94	[21]
33	Монтмориллонит K10, MW	3.5 мин	93	[21]
33	Пиридин, MW	15 мин	77	[24]
33	ZnCl ₂	1 ч	60	[25]
33	Me ₃ SiCl	1 ч	60	[12]
33	TMSIM	1 ч	57	

Изучены УФ спектры синтезированных арил-амидов N-замещенных α,β -дегидроаминокислот **1–16** и 2,3,5-тризамещенных 4-имидазолонов **17–32** (см. Дополнительные материалы). При этом установлено, что максимум поглощения анилидов **1–16** проявляется при 272–327 нм ($\lg \epsilon$ 0.28–1.69) и 218–271 нм ($\lg \epsilon$ 0.29–1.71), тогда как в случае имидазолонов **17–32** наблюдается батохромный сдвиг с гипохромным эффектом (максимум поглощения в интервале 374–411 нм, $\lg \epsilon$ 0.20–0.59 и 227–295 нм, $\lg \epsilon$ 0.19–1.18).

Таким образом, установлено, что TMSIM является высокоэффективным реагентом для дегидратации ариламинов N-замещенных α,β -дегидроаминокислот с образованием 2,3-диарил-5-арилидензамещенных 4H-имидазол-4-онов. Синтезированные амиды α,β -дегидроаминокислот и соответствующие им 4H-имидазол-4-оны проявляют антихолинэстеразные свойства как по отношению к ацетилхолинэстеразе, так и бутирилхолинэстеразе. Ариламиды, в большинстве своем, лишены антирадикальных свойств, тогда как

соответствующие имидазолы обладают данной активностью.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры снимали на приборе Nicolet Avatar 330 FT-IR в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C регистрировали на спектрометре Varian Mercury 300VX на частотах 300.088 (¹H) и 75.465 МГц (¹³C) в DMSO-*d*₆–CCl₄ (1:3). В качестве внутреннего стандарта использовали остаточные сигналы дейтерированного растворителя. УФ спектры снимали на спектрофотометре UV-VisCary 100 при концентрации исследуемых веществ в этиловом спирте 1.5×10^{–5} моль/л. Синтез микроволновым нагреванием осуществляли на реакторе Monowave EDU с частотой магнетрона 2455 МГц. Для ТСХ использовали пластины VWR TLC Aluminium Plates-Silica F-254, элюент – бензол–метанол (5:2), проявитель – УФ свет. Элементный анализ проводили на анализаторе EuroEA3000CHNS-O.

Ненасыщенные 5(4H)-оксазолон **33–38** синтезированы по методу [26].

Таблица 3. Антихолинэстеразная и антирадикальная активность соединений **1–32**

Соединение	Ингибирование, %			
	AchE	Hu BChE	Eq BChE	DPPH*
1	4.8	14.0	8.3	0
2	15.4	17.8	12.8	0
3	21.2	23.4	16.5	0
4	13.5	9.3	11.9	0
5	19.2	8.5	47.1	0
6	10.0	6.7	20.2	0
7	7.0	8.0	23.0	0
8	31.1	12.4	36.8	8.1
9	10.7	12.3	41.3	7.9
10	15.5	10.3	12.8	7.5
11	15.5	55.1	10.1	0
12	14.6	43.9	12.8	0
13	13.5	19.0	36.2	0
14	9.0	15.0	21.0	0
15	16.7	6.4	1.9	4.4
16	12.0	33.6	11.4	0
17	8.9	7.0	10.0	42.0
18	19.3	6.0	9.0	4.3
19	5.3	8.0	13.0	15.7
20	12.5	12.0	23.0	32.0
21	7.1	8.5	4.8	14.7
22	9.4	9.5	14.9	0
23	8.0	29.2	13.0	0
24	15.4	21.0	12.3	36.2
25	9.4	15.0	9.0	13.3
26	22.2	6.6	25.7	4.5
27	43.6	20.0	56.1	12.6
28	14.8	13.1	13.8	8.0
29	17.7	15.9	19.3	3.2
30	8.0	37.2	9.0	0
31	21.0	31.0	18.1	0
32	10.0	10.6	32.4	0

Общая методика синтеза ариламидов N-замещенных α,β -дегидроаминокислот 1–16. Суспензию 1 ммоль ненасыщенного 5(4*H*)-оксазолон **33–38** и 1 ммоль ариламина **39–46** в смеси бензол–уксусная кислота (5:1, 3:1 или 2.5:1) кипятили 0.25–5 ч. Осадок отфильтровывали и прекристаллизовывали из 50%-ного водного спирта.

Аниlid (Z)-N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланина (1). Растворитель – этилацетат–уксусная кислота (5:1), время реакции – 0.5 ч. Выход 91%,

т. пл. 249–252°C (т. пл. 247–249°C [27]), R_f 0.69. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1648 (CO-амид), 3275 (NH-амид). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 6.99–7.05 м (1H, C_6H_5), 7.09 с (1H, =CH), 7.24–7.39 м (5H, C_6H_5), 7.43–7.57 м (3H, C_6H_5), 7.60–7.65 м (2H, C_6H_5), 7.73–7.78 м (2H, C_6H_5), 8.03–8.09 м (2H, C_6H_5), 9.95 с (1H, NH), 10.05 с (1H, NH). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, δ_{C} , м. д.: 119.7 (2CH=), 122.7 (2CH=), 127.7 (2CH=), 127.85 (2CH=), 127.89 (=CH), 127.90 (2CH=), 127.95 (=CH), 128.00 (2CH=), 129.3 (2CH=), 131.0 (=CH),

131.1, 133.4 (=CH), 134.2, 139.2, 164.1, 165.7. Найдено, %: С 77.01; Н 5.41; N 8.47. $C_{22}H_{18}N_2O_2$. Вычислено, %: С 77.17; Н 5.30; N 8.18.

4-Метоксианилид (Z)-N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланина (2). Растворитель – этилацетат–уксусная кислота (5:1), время реакции – 0.5 ч. Выход 79%, т. пл. 197–200°C (т. пл. 200°C [28]), R_f 0.64. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1637 (СО-амид), 3225 (NH-амид). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 3.80 с (3H, OCH₃), 6.81–6.86 м (2H, C₆H₄O), 7.11 с (1H, =CH), 7.26–7.40 м (3H, C₆H₅), 7.44–7.58 м (3H, C₆H₅), 7.60–7.70 м (4H, Ar), 8.05–8.11 м (2H, C₆H₅), 9.94 уш. с (2H, NH). Спектр ЯМР $^{13}C\{^1H\}$, δ_C , м. д.: 54.7 (OCH₃), 113.1 (2CH=), 121.2 (2CH=), 127.7 (2CH=), 127.75, 127.80, 127.84 (2CH=), 127.9 (2CH=), 129.2 (2CH=), 130.9, 131.1, 132.3, 133.4, 134.3, 155.2, 163.7, 165.6. Найдено, %: С 74.22; Н 5.13; N 7.35. $C_{23}H_{20}N_2O_3$. Вычислено, %: С 74.18; Н 5.41; N 7.52.

4-Метиланилид (Z)-N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланина (3). Растворитель – этилацетат–уксусная кислота (5:1), время реакции – 0.5 ч. Выход 77%, т. пл. 200°C, R_f 0.63. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1638 (СО-амид), 3229 (NH-амид). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 2.33 с (3H, CH₃), 7.04–7.09 м (2H, C₆H₄), 7.09 с (1H, =CH), 7.24–7.38 м (3H, C₆H₅), 7.43–7.56 м (3H, C₆H₅), 7.59–7.64 м (4H, Ar), 8.02–8.07 м (2H, C₆H₅), 9.91 с (1H, NH), 9.92 с (1H, NH). Спектр ЯМР $^{13}C\{^1H\}$, δ_C , м. д.: 20.5 (CH₃), 119.8 (2CH=), 127.7 (2CH=), 127.90 (2CH=), 127.92, 128.0 (2CH=), 128.4 (2CH=), 129.2 (2CH=), 131.0 (=CH), 131.1, 131.7, 133.4, 134.2, 136.7, 163.9, 165.7. Найдено, %: С 77.31; Н 5.41; N 7.55. $C_{23}H_{20}N_2O_2$. Вычислено, %: С 77.51; Н 5.66; N 7.86.

4-Хлоранилид (Z)-бензоил- α,β -дегидрофенилаланина (4). Растворитель – этилацетат–уксусная кислота (5:1), время реакции – 0.5 ч. Выход 93%, т. пл. 261–264°C (т. пл. 261°C [28]), R_f 0.70. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1641 (СО-амид), 3233 (NH-амид). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 7.06 с (1H, =CH), 7.23–7.28 м (2H, C₆H₄Cl), 7.29–7.39 м (3H, C₆H₅), 7.44–7.56 м (3H, C₆H₅), 7.60–7.65 м (2H, C₆H₅), 7.76–7.81 м (2H, C₆H₄Cl), 8.03–8.08 м (2H, C₆H₅), 9.98 с (1H, NH), 10.23 с (1H, NH). Спектр ЯМР $^{13}C\{^1H\}$, δ_C , м. д.: 121.1 (2CH=), 127.1, 127.7 (2CH=), 127.8 (2CH=), 127.85 (2CH=), 127.9, 127.92, 128.0 (2CH=), 129.3 (2CH=), 131.0, 131.02, 133.3, 134.1, 138.1, 164.3, 165.7. Найдено, %: С

70.01; Н 4.41; N 7.30. $C_{22}H_{17}ClN_2O_2$. Вычислено, %: С 70.12; Н 4.55; N 7.43.

4-Ацетиланилид (Z)-N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланина (5). Растворитель – этилацетат–уксусная кислота (5:1), время реакции – 2 ч. Выход 55%, т. пл. 209–211°C, R_f 0.67. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1641 (СО-амид), 1688 (СО-кетон), 3270, 3330, (NH-амид). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 2.54 с (3H, CH₃), 7.08 с (1H, =CH), 7.27–7.40 м (3H, C₆H₅), 7.44–7.57 м (3H, C₆H₅), 7.61–7.67 м (2H, C₆H₅), 7.86–7.93 м (4H, C₆H₄), 8.03–8.08 м (2H, C₆H₅), 10.02 с (1H, NH), 10.44 с (1H, NH). Спектр ЯМР $^{13}C\{^1H\}$, δ_C , м. д.: 25.7 (CH₃), 118.8 (2CH=), 127.6 (2CH=), 127.8 (2CH=), 127.95 (2CH=), 128.00 (=CH), 128.05, 128.6 (2CH=), 129.2 (2CH=), 130.9, 131.0 (=CH), 131.5, 133.2, 134.0, 143.6, 164.4, 165.6, 194.8. Найдено, %: С 75.22; Н 5.65; N 7.58. $C_{24}H_{20}N_2O_3$. Вычислено, %: С 74.98; Н 5.24; N 7.29.

Нафтиламид (Z)-N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланина (6). Растворитель – этилацетат–уксусная кислота (5:1), время реакции – 0.25 ч. Выход 80%, т. пл. 213–215°C, R_f 0.70. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1644 (СО-амид), 3233 (NH-амид). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 7.17 с (1H, =CH), 7.28–7.58 м (8H, Ar), 7.64–7.69 м (2H, Ar), 7.75–7.85 м (4H, Ar), 8.06–8.13 м (2H, Ar), 8.42–8.44 м (1H, Ar), 10.03 с (1H, NH), 10.30 с (1H, NH). Спектр ЯМР $^{13}C\{^1H\}$, δ_C , м. д.: 116.0, 120.4, 123.8, 125.5, 126.9, 127.0, 127.4, 127.6 (2CH=), 127.8 (2CH=), 127.89, 127.91, 127.94 (2CH=), 129.2 (2CH=), 129.7, 130.9, 131.1, 133.3, 133.4, 134.2, 136.8, 164.3, 165.6. Найдено, %: С 79.36; Н 5.30; N 7.27. $C_{26}H_{20}N_2O_2$. Вычислено, %: С 79.57; Н 5.14; N 7.14.

4-Нитроанилид (Z)-N-бензоил- α,β -дегидрофенилаланина (7). Растворитель – бензол–уксусная кислота (2.5:1), время реакции – 1 ч. Выход 73%, т. пл. 291–293°C, R_f 0.65. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1334, 1508 (C–NO₂), 1643 (СО-амид), 3230 (NH-амид). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д.: 7.07 с (1H, =CH), 7.28–7.41 м (3H, C₆H₅), 7.44–7.58 м (3H, C₆H₅), 7.63–7.68 м (2H, C₆H₅), 8.01–8.09 м (4H, Ar), 8.14–8.20 м (2H, C₆H₄), 10.09 с (1H, NH), 10.76 с (1H, NH). Спектр ЯМР $^{13}C\{^1H\}$, δ_C , м. д.: 119.1 (2CH=), 124.0 (2CH=), 127.7 (2CH=), 127.9 (2CH=), 128.0 (2CH=), 128.2 (=CH), 128.25 (=CH), 129.3 (2CH=), 130.8, 131.1 (=CH), 133.1, 133.8, 142.1, 145.5, 164.8, 165.7. Найдено, %: С 68.47; Н 4.23; N

11.03. $C_{22}H_{17}N_3O_4$. Вычислено, %: С 68.21; Н 4.42; N 10.85.

4-Ацетанилид (Z)-N-бензоил- α,β -дегидро-О-изопропилтирозина (8). Растворитель – бензол–уксусная кислота (2.5:1), время реакции – 1.5 ч. Выход 56%, т. пл. 212–214°C, R_f 0.69. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1645 (СО-амид), 1673 (СО-кетон), 3239 (NH-амид). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.33 д [6H, $CH(CH_3)_2$, 3J 6.0], 2.52 с (3H, CH_3), 4.60 септет [6H, $CH(CH_3)_2$, 3J 6.0], 6.82–6.88 м (2H, C_6H_4O), 7.08 с (1H, =CH), 7.44–7.60 м (5H, Ar), 7.84–7.92 м (4H, C_6H_4N), 8.03–8.10 м (2H, C_6H_5), 9.90 с (1H, NH), 10.32 с (1H, NH). Спектр ЯМР $^{13}C\{^1H\}$, δ_C , м. д.: 21.6 (2 CH_3), 25.7 (CH_3), 68.3 (OCH), 114.9 (2CH=), 118.7 (2CH=), 126.0, 127.6 (2CH=), 127.8 (2CH=), 128.4, 128.6 (2CH=), 128.68, 128.71, 130.9 (2CH=), 131.4, 133.4, 143.7, 157.7, 164.6, 165.5, 194.7. Найдено, %: С 73.05; Н 6.14; N 6.56. $C_{27}H_{26}N_2O_4$. Вычислено, %: С 73.28; Н 5.92; N 6.33.

4-Метоксанилид (Z)-N-циннамоил- α,β -дегидрофенилаланина (9). Растворитель – этилацетат–уксусная кислота (5:1), время реакции – 5 ч. Выход 51%, т. пл. 205–208°C, R_f 0.60. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1628 (C=C), 1652 (СО-амид), 3220 (NH-амид). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.78 с (3H, OCH $_3$), 6.79–6.84 м (2H, C_6H_4), 6.89 д (1H, =CH, 3J 15.9), 6.92 с (1H, =CH), 7.25–7.43 м (6H, Ar), 7.53 д (1H, =CH, 3J 15.9), 7.54–7.62 м (4H, C_6H_5), 7.63–7.69 м (2H, C_6H_4), 9.75 с (1H, NH), 9.90 с (1H, NH). Спектр ЯМР $^{13}C\{^1H\}$, δ_C , м. д.: 54.6 (OCH $_3$), 113.1 (2CH=), 121.11, 121.13 (2CH=), 125.8 (=CH), 127.4 (2CH=), 127.7 (=CH), 127.9 (2CH=), 128.3 (2CH=), 128.9 (=CH), 129.2 (2CH=), 131.0 (=CH), 132.3, 134.2, 134.8, 140.1 (=CH), 155.1, 163.5, 164.3. Найдено, %: С 75.43; Н 5.12; N 7.36. $C_{25}H_{22}N_2O_3$. Вычислено, %: С 75.36; Н 5.57; N 7.03.

4-Метиланилид (Z)-N-циннамоил- α,β -дегидрофенилаланина (10). Растворитель – этилацетат–уксусная кислота (5:1), время реакции – 5 ч. Выход 58%, т. пл. 237–239°C, R_f 0.75. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1627 (C=C), 1655 (СО-амид), 3240 (NH-амид). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.33 с (3H, CH_3), 6.89 д (1H, =CH, 3J 15.9), 6.91 с (1H, =CH), 7.04–7.09 м (2H, C_6H_4), 7.25–7.42 м (6H, Ar), 7.53 д (1H, =CH, 3J 15.9), 7.56–7.65 м (6H, Ar), 9.75 с (1H, NH), 9.92 с (1H, NH). Спектр ЯМР $^{13}C\{^1H\}$, δ_C , м. д.: 20.4 (CH_3), 119.7 (2CH=), 121.1, 125.8 (=CH),

127.4 (2CH=), 127.7 (=CH), 127.9 (2CH=), 128.2 (2CH=), 128.3 (2CH=), 128.9 (=CH), 129.1 (2CH=), 131.0, 131.5, 134.1, 134.8, 136.6, 140.1 (=CH), 163.6, 164.3. Найдено, %: С 78.64; Н 5.73; N 7.51. $C_{25}H_{22}N_2O_2$. Вычислено, %: С 78.51; Н 5.80; N 7.32.

4-Ацетанилид (Z)-N-циннамоил- α,β -дегидрофенилаланина (11). Растворитель – этилацетат–уксусная кислота (5:1), время реакции – 5 ч. Выход 56%, т. пл. 176–179°C, R_f 0.74. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1626 (C=C), 1656 (СО-амид), 1679 (СО-кетон), 3233 (NH-амид). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.53 с (3H, CH_3), 6.89 д (1H, =CH, 3J 15.9), 6.90 с (1H, =CH), 7.27–7.43 м (6H, C_6H_5), 7.53 д (1H, =CH, 3J 15.9), 7.54–7.64 м (4H, C_6H_5), 7.85–7.93 м (4H, C_6H_4), 9.84 с (1H, NH), 10.41 с (1H, NH). Спектр ЯМР $^{13}C\{^1H\}$, δ_C , м. д.: 25.7 (CH_3), 118.7 (2CH=), 120.9 (=CH), 126.0, 127.4 (2CH=), 127.9 (=CH), 128.0 (2CH=), 128.3 (2CH=), 128.6 (2CH=), 128.9 (=CH), 129.2 (2CH=), 130.9, 131.5, 133.9, 134.7, 140.3 (=CH), 143.6, 164.2, 164.3, 194.8. Найдено, %: С 76.16; Н 5.79; N 6.24. $C_{26}H_{22}N_2O_3$. Вычислено, %: С 76.08; Н 5.40; N 6.82.

Этиловый эфир (Z)-N-циннамоил- α,β -дегидрофенилаланил-*n*-аминобензойной кислоты (12). Растворитель этилацетат–уксусная кислота (5:1), время реакции – 5 ч. Выход 42%, т. пл. 200–202°C, R_f 0.66. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1632 (C=C), 1652 (СО-амид), 1705 (СО-эфир), 3190 (NH-амид). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.40 т (3H, CH_3 , 3J 7.1), 4.32 к (2H, OCH $_2$, 3J 7.1), 6.89 д (1H, =CH, 3J 15.9), 6.90 с (1H, =CH), 7.27–7.43 м (6H, Ar), 7.54 д (1H, =CH, 3J 15.9), 7.55–7.64 м (4H, Ar), 7.85–7.94 м (4H, C_6H_4), 9.81 с (1H, NH), 10.38 с (1H, NH). Спектр ЯМР $^{13}C\{^1H\}$, δ_C , м. д.: 14.0 (CH_3), 59.6 (OCH $_2$), 118.6 (2CH=), 120.9 (CH=), 124.1, 126.0 (=CH), 127.4 (2CH=), 127.9 (=CH), 128.0 (2CH=), 128.2 (2CH), 128.9 (=CH), 129.2 (2CH=), 129.5 (2CH), 130.9, 133.9, 134.7, 140.2 (CH=), 143.5, 164.2, 164.3, 164.8. Найдено, %: С 73.84; Н 5.73; N 6.08. $C_{27}H_{24}N_2O_4$. Вычислено, %: С 73.62; Н 5.49; N 6.36.

2-Нафтиламид (Z)-N-циннамоил- α,β -дегидрофенилаланина (13). Растворитель – этилацетат–уксусная кислота (5:1), время реакции – 5 ч. Выход 75%, т. пл. 222–225°C, R_f 0.77. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1633 (C=C), 1650 (СО-амид), 3231 (NH-амид). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 6.93 д (1H, =CH, 3J 15.9), 6.98 с (1H, =CH), 7.27–7.45 м (8H, Ar), 7.56 д

(1H, =CH, 3J 15.9), 7.56–7.67 м (4H, Ar), 7.74–7.85 м (4H, Ar), 8.41–8.43 м (1H, Ar), 9.85 с (1H, NH), 10.27 с (1H, NH). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, δ_{C} , м. д.: 115.9, 120.4 (=CH), 121.0, 123.8 (=CH), 125.5, 126.0 (=CH), 126.9 (=CH), 127.0 (=CH), 127.40 (2CH=), 127.38, 127.8, 128.0 (2CH=), 128.3 (2CH=), 128.9 (=CH), 129.2 (2CH=), 129.7, 131.0, 133.3, 134.1, 134.8, 136.8, 140.2 (=CH), 164.1, 164.4. Найдено, %: C 80.16; H 5.46; N 6.31. $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 80.36; H 5.30; N 6.69.

Этиловый эфир (Z)-N-2-бромбензоил- α,β -дегидро-4-нитрофенилаланил-*l*-аминобензойной кислоты (14). Растворитель – этилацетат–уксусная кислота (5:1), время реакции – 2.5 ч. Выход 93%, т. пл. 257–259°C, R_f 0.67. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1344, 1528 (C–NO₂), 1655 (CO-амид), 1721 (CO-эфир), 3201 (NH-амид). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.40 т (3H, CH₃, 3J 7.1), 4.33 к (2H, OCH₂, 3J 7.1), 7.10 с (1H, =CH), 7.33–7.40 м (1H, C₆H₄Br), 7.43–7.49 м (1H, C₆H₄Br), 7.59–7.66 м (2H, C₆H₄Br), 7.86–7.97 м (6H, Ar), 8.20–8.26 м (2H, C₆H₄NO₂), 10.26 с (1H, NH), 10.51 с (1H, NH). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, δ_{C} , м. д.: 14.0 (CH₃), 59.7 (OCH₂), 118.7 (2CH=), 118.9, 123.0 (2CH=), 124.5, 124.8, 126.8, 129.0, 129.8 (2CH=), 130.1 (2CH=), 130.6, 132.4, 133.2, 137.6, 140.6, 143.2, 146.5, 163.4, 164.8, 166.3. Найдено, %: C 55.86; H 4.01; N 7.65. $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{BrN}_3\text{O}_6$. Вычислено, %: C 55.78; H 3.74; N 7.81.

4-Метоксианилид (Z)-N-3-бромбензоил- α,β -3,4-диоксиметиленфенил-аланина (15). Растворитель – этилацетат–уксусная кислота (3:1), время реакции – 5 ч. Выход 64%, т. пл. 224–226°C, R_f 0.68. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1647 (CO-амид), 3226 (NH-амид). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.76 с (3H, OCH₃), 5.97 с (2H, OCH₂), 6.76–6.81 м (3H, Ar), 7.03–7.08 м (1H, Ar), 7.06 с (1H, =CH), 7.13–7.15 м (1H, C₆H₅), 7.35–7.42 м (1H, C₆H₄Br), 7.57–7.67 м (3H, Ar), 7.99–8.05 м (1H, C₆H₄Br), 8.21–8.24 м (1H, Ar), 9.80 с (1H, NH), 9.94 с (1H, NH). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, δ_{C} , м. д.: 54.6 (OCH₃), 100.7 (OCH₂), 107.7, 108.5, 113.0 (2CH=), 121.2 (2CH=), 121.5, 124.4, 126.6, 128.0, 128.4, 128.8, 129.5, 130.8, 132.2, 133.6, 135.6, 147.2, 147.3, 155.1, 163.4, 164.0. Найдено, %: C 58.47; H 4.13; N 5.58. $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: C 58.20; H 3.87; N 5.66.

4-Ацетиланилид (Z)-N-(3-бромбензоил)- α,β -дегидро-4-нитрофенилаланина (16). Растворитель – этилацетат–уксусная кислота (5:1),

время реакции – 5 ч. Выход 66%, т. пл. 248–250°C, R_f 0.62. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1343, 1516 (C–NO₂), 1643 (CO-амид), 1677 (CO-кетон), 3230 (NH-амид). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.54 с (3H, CH₃), 7.16 с (1H, =CH), 7.38–7.46 м (1H, C₆H₄Br), 7.67–7.72 м (1H, C₆H₄Br), 7.80–7.86 м (2H, C₆H₄NO₂), 7.86–7.92 м (4H, C₆H₄N), 7.99–8.04 м (1H, C₆H₄Br), 8.18–8.24 м (3H, Ar), 10.30 с (1H, NH), 10.54 с (1H, NH). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, δ_{C} , м. д.: 25.7 (CH₃), 118.9 (2CH=), 121.6, 123.0 (2CH=), 125.3, 126.7, 128.6 (2CH=), 129.6, 129.8 (2CH=), 130.8, 131.8, 133.5, 134.0, 135.0, 140.8, 143.2, 146.4, 163.6, 164.1, 194.7. Найдено, %: C 56.51; H 3.44; N 8.53. $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{BrN}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: C 56.71; H 3.57; N 8.27.

Общая методика синтеза 5-арилиден-4-имидазолонов 17–32. а. Смесь 1 ммоль анилида N-замещенной аминокислоты и 3 ммоль N-триметилсилилимидазола в 10 мл ДМФА кипятили 10–30 мин (табл. 1). После охлаждения в реакционную смесь добавляли 50 мл воды и подкисляли ее до pH 5. Образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали водой. Перекристаллизацию проводили из этанола.

б. Смесь 1 ммоль анилида N-замещенной аминокислоты и 3 ммоль N-триметилсилилимидазола в 5 мл ДМФА нагревали при микроволновом излучении при 100–140°C в герметичном сосуде 2–11 мин (табл. 1). Обработку реакционной смеси осуществляли, как описано в методе а. Выходы указаны в табл. 1.

(Z)-5-Бензилиден-2,3-дифенил-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-он (17). Т. пл. 182–184°C (т. пл. 176–178°C [23]), R_f 0.86. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1714 (CO-цикл. амид). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 7.15–7.21 м (2H, C₆H₅), 7.20 с (1H, =CH), 7.30–7.48 м (9H, C₆H₅), 7.52–7.56 м (2H, C₆H₅), 8.27–8.32 м (2H, C₆H₅). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, δ_{C} , м. д.: 126.9 (2CH=), 127.58 (=CH), 127.62 (2CH=), 128.0 (2CH=), 128.4, 128.58 (2CH=), 128.62 (2CH=), 129.6 (=CH), 130.7 (=CH), 132.0 (2CH=), 133.9, 134.3, 138.1, 159.8, 169.0. Найдено, %: C 81.33; H 4.75; N 8.72. $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 81.46; H 4.97; N 8.64.

(Z)-5-Бензилиден-3-(4-метоксифенил)-2-фенил-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-он (18). Т. пл. 161–163°C (т. пл. 179°C [28]), R_f 0.88. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1718 (CO-цикл. амид). Спектр ЯМР ^1H , δ ,

м. д.: 3.84 с (3H, OCH₃), 6.92–6.98 м (2H, C₆H₄), 7.07–7.12 м (2H, C₆H₄), 7.19 с (1H, =CH), 7.32–7.49 м (6H, C₆H₅), 7.57–7.61 м (2H, C₆H₅), 8.27–8.33 м (2H, C₆H₅). Спектр ЯМР ¹³C{¹H}, δ_C, м. д.: 54.7 (OCH₃), 114.0 (2CH=), 126.8, 127.3 (=CH), 127.6 (2CH=), 128.0 (2CH=), 128.2 (=CH), 128.5, 128.6 (2CH=), 129.5 (=CH), 130.6 (=CH), 132.0 (2CH=), 134.0, 138.2, 158.7, 160.0, 169.4. Найдено, %: С 77.82; Н 5.43; N 7.78. C₂₃H₁₈N₂O₂. Вычислено, %: С 77.95; Н 5.12; N 7.90.

(Z)-5-Бензилиден-2-фенил-3-(*n*-толил)-3,5-дигидро-4*H*-имидазол-4-он (19). Т. пл. 186–188°C, R_f 0.85. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1721 (СО-цикл. амид). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.43 с (3H, CH₃), 7.03–7.09 м (2H, C₆H₄), 7.19 с (1H, =CH), 7.20–7.26 м (2H, C₆H₄), 7.31–7.49 м (6H, C₆H₅), 7.55–7.60 м (2H, C₆H₅), 8.27–8.33 м (2H, C₆H₅). Спектр ЯМР ¹³C{¹H}, δ_C, м. д.: 20.6 (CH₃), 126.7 (2CH=), 127.5 (=CH), 127.6 (2CH=), 128.0 (2CH=), 128.5, 128.6 (2CH=), 129.2 (2CH=), 129.6 (=CH), 130.6 (=CH), 131.7, 132.0 (2CH=), 134.0, 137.2, 138.1, 159.9, 169.1. Найдено, %: С 81.41; Н 5.55; N 8.52. C₂₃H₁₈N₂O. Вычислено, %: С 81.63; Н 5.36; N 8.28.

(Z)-5-Бензилиден-3-(4-хлорфенил)-2-фенил-3,5-дигидро-4*H*-имидазол-4-он (20). Т. пл. 186–189°C (т. пл. 181°C [28]), R_f 0.85. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1725 (СО-цикл. амид). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 7.16–7.21 м (2H, C₆H₄), 7.21 с (1H, =CH), 7.34–7.51 м (8H, Ar), 7.54–7.58 м (2H, C₆H₅), 8.27–8.31 м (2H, C₆H₅). Спектр ЯМР ¹³C{¹H}, δ_C, м. д.: 127.8 (2CH=), 128.0 (=CH), 128.1 (2CH=), 128.2, 128.4 (2CH=), 128.6 (2CH=), 128.8 (2CH=), 129.8 (=CH), 130.8 (=CH), 132.1 (2CH=), 132.9, 133.0, 133.8, 137.9, 159.4, 168.8. Найдено, %: С 73.43; Н 4.55; Cl 9.68; N 8.72. C₂₂H₁₅ClN₂O. Вычислено, %: С 73.64; Н 4.21; N 8.85.

(Z)-3-(4-Ацетилфенил)-5-бензилиден-2-фенил-3,5-дигидро-4*H*-имидазол-4-он (21). Т. пл. 216–219°C, R_f 0.84. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1719 (СО-цикл. амид). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.60 с (3H, CH₃), 7.24 с (1H, =CH), 7.27–7.32 м (2H, C₆H₄), 7.34–7.51 м (6H, C₆H₅), 7.53–7.58 м (2H, C₆H₅), 7.98–8.03 м (2H, C₆H₄), 8.28–8.33 м (2H, C₆H₅). Спектр ЯМР ¹³C{¹H}, δ_C, м. д.: 26.0 (CH₃), 126.7 (2CH=), 127.8 (2CH=), 128.1 (2CH=), 128.2 (=CH), 128.3, 128.6 (2CH=), 128.7 (2CH=), 129.8 (=CH), 130.9 (=CH), 132.1 (2CH=), 133.8, 135.7, 137.8, 138.0, 159.4, 195.0. Найдено, %: С 78.43; Н 4.71; N

7.71. C₂₄H₁₈N₂O₂. Вычислено, %: С 78.67; Н 4.95; N 7.65.

(Z)-5-Бензилиден-3-(нафталин-2-ил)-2-фенил-3,5-дигидро-4*H*-имидазол-4-он (22). Т. пл. 120–122°C, R_f 0.89. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1725 (СО-цикл. амид). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 7.21 д. д (1H, Ar, J₁ 8.6, J₂ 2.1), 7.25 с (1H, =CH), 7.28–7.35 м (2H, C₆H₅), 7.39–7.62 м (8H, Ar), 7.78 д (1H, J 2.1, Ar), 7.85–7.93 м (3H, Ar), 8.30–8.35 м (2H, Ar). Спектр ЯМР ¹³C{¹H}, δ_C, м. д.: 124.7 (=CH), 125.6 (=CH), 126.21 (=CH), 126.25 (=CH), 127.3 (=CH), 127.6 (=CH), 127.77, 127.8 (2CH=), 128.1 (2CH=), 128.46, 128.5, 128.6 (2CH=), 129.7, 130.8, 131.6, 131.9, 132.1 (2CH=), 132.6, 134.0, 138.1, 159.8, 169.2. Найдено, %: С 82.22; Н 5.05; N 7.25. C₂₆H₁₈N₂O. Вычислено, %: С 83.40; Н 4.85; N 7.48.

(Z)-5-Бензилиден-3-(4-нитрофенил)-2-фенил-3,5-дигидро-4*H*-имидазол-4-он (23). Т. пл. 233–236°C, R_f 0.86. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1345, 1519 (C–NO₂), 1712 (СО-цикл. амид). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 7.26 с (1H, =CH), 7.36–7.56 м (10H, Ar), 8.25–8.32 м (4H, Ar). Спектр ЯМР ¹³C{¹H}, δ_C, м. д.: 123.8 (2CH=), 127.5 (2CH=), 127.9 (2CH=), 128.1, 128.14 (2CH=), 128.6 (2CH=), 128.7 (=CH), 130.0 (=CH), 131.0 (=CH), 132.2 (2CH=), 133.7, 137.6, 139.7, 146.1, 159.0, 168.2. Найдено, %: С 71.83; Н 4.25; N 11.55. C₂₂H₁₅N₃O₃. Вычислено, %: С 71.54; Н 4.09; N 11.38.

(Z)-3-(4-Ацетилфенил)-5-(4-изопропоксибензилиден)-2-фенил-3,5-дигидро-4*H*-имидазол-4-он (24). Т. пл. 209–213°C, R_f 0.85. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1716 (СО-цикл. амид). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.38 д [6H, CH(C₆H₅)₂, ³J 6.0], 2.60 с (3H, CH₃), 4.69 септет [6H, CH(C₆H₅)₂, ³J 6.0], 6.91–6.96 м (2H, C₆H₄O), 7.19 с (1H, =CH), 7.25–7.30 м (2H, C₆H₄N), 7.32–7.39 м (2H, C₆H₅), 7.43–7.49 м (1H, C₆H₅), 7.51–7.56 м (2H, C₆H₅), 7.98–8.03 м (2H, C₆H₄N), 8.22–8.27 м (2H, C₆H₄O). Спектр ЯМР ¹³C{¹H}, δ_C, м. д.: 21.5 (2CH₃), 26.1 (CH₃), 69.1 (OCH), 115.1 (2CH=), 126.2, 126.7 (2CH=), 127.8 (2CH=), 128.46 (2CH=), 128.52, 128.6 (2CH=), 128.7, 130.6, 134.2 (2CH=), 135.6, 135.7, 138.3, 157.8, 159.5, 168.5, 195.2. Найдено, %: С 76.53; Н 5.51; N 6.51. C₂₇H₂₄N₂O₃. Вычислено, %: С 76.40; Н 5.70; N 6.60.

5-(Z)-Бензилиден-3-(4-метоксифенил)-2-(E)-стирил-3,5-дигидро-4*H*-имидазол-4-он (25).

Т. пл. 202–204°C, R_f 0.85. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1709 (СО-цикл. амид). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.89 с (3H, OCH_3), 6.59 д (1H, $=\text{CH}$, 3J 15.9), 7.04–7.10 м (2H, C_6H_4), 7.07 с (1H, $=\text{CH}$), 7.22–7.27 м (2H, C_6H_4), 7.33–7.49 м (6H, C_6H_5), 7.51–7.56 м (2H, C_6H_5), 7.98 д (1H, $=\text{CH}$, 3J 15.9), 8.26–8.31 м (2H, C_6H_5). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, δ_{C} , м. д.: 54.8 (OCH_3), 113.3, 114.3 (2CH=), 125.3, 125.8 (=CH), 127.5 (2CH=), 128.0 (2CH=), 128.29 (2CH=), 128.32 (2CH=), 129.2, 129.5, 131.9 (2CH=), 134.3, 134.5, 138.6, 140.2 (=CH), 158.6, 159.0, 168.8. Найдено, %: С 78.81; Н 5.45; N 7.51. $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 78.93; Н 5.30; N 7.36.

5-(Z)-Бензилиден-2-(E)-стирил-3-(*n*-толил)-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-он (26). Т. пл. 191–193°C, R_f 0.87. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1711 (СО-цикл. амид). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.48 с (3H, CH_3), 6.60 д (1H, $=\text{CH}$, 3J 15.9), 7.07 с (1H, $=\text{CH}$), 7.19–7.24 м (2H, C_6H_4), 7.33–7.49 м (8H, Ar), 7.50–7.55 м (2H, C_6H_5), 7.99 д (1H, $=\text{CH}$, 3J 15.9), 8.26–8.31 м (2H, C_6H_5). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, δ_{C} , м. д.: 20.7 (CH_3), 113.3, 125.9, 126.9 (2CH=), 127.5 (2CH=), 128.0 (2CH=), 128.3 (2CH=), 129.3, 129.5, 129.6 (2CH=), 130.3, 131.9 (2CH=), 134.3, 134.5, 137.6, 138.5, 140.2 (=CH), 158.3, 168.6. Найдено, %: С 82.11; Н 5.64; N 7.76. $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 82.39; Н 5.53; N 7.69.

3-(4-Ацетилфенил)-5-(Z)-бензилиден-2-(E)-стирил-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-он (27). Т. пл. 256–259°C, R_f 0.84. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1723 (СО-цикл. амид). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.66 с (3H, CH_3), 6.67 д (1H, $=\text{CH}$, 3J 15.9), 7.12 с (1H, $=\text{CH}$), 7.34–7.52 м (8H, Ar), 7.55–7.59 м (2H, C_6H_5), 8.03 д (1H, $=\text{CH}$, 3J 15.9), 8.12–8.17 м (2H, C_6H_4), 8.27–8.32 м (2H, C_6H_5). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, δ_{C} , м. д.: 26.1 (CH_3), 113.1, 126.5, 126.9 (2CH=), 127.6 (2CH=), 128.1 (2CH=), 128.3 (2CH=), 129.0 (2CH=), 129.5, 129.6, 132.0 (2CH=), 134.1, 134.4, 136.1, 136.8, 138.2, 140.6 (=CH), 157.5, 168.1, 195.1. Найдено, %: С 79.35; Н 5.31; N 7.26. $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 79.57; Н 5.14; N 7.14.

Этиловый эфир 4-[4-(Z)-бензилиден-5-оксо-2-(E)-стирил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил]-бензойной кислоты (28). Т. пл. 207–210°C, R_f 0.87. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1709 (СО-цикл. амид). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.43 т (3H, CH_3 , 3J 7.1), 4.39 к (2H, OCH_2 , 3J 7.1), 6.66 д (1H, $=\text{CH}$, 3J 15.9), 7.12 с (1H, $=\text{CH}$), 7.34–7.51 м (8H, Ar), 7.54–7.59 м

(2H, C_6H_5), 8.02 д (1H, $=\text{CH}$, 3J 15.9), 8.16–8.21 м (2H, C_6H_4), 8.27–8.32 м (2H, C_6H_5). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, δ_{C} , м. д.: 13.9 (CH_3), 60.3 (OCH_2), 113.1, 126.5 (CH=), 126.7 (2CH=), 127.6 (2CH=), 128.1 (2CH=), 128.3 (2CH=), 129.5, 129.6 (=CH), 129.63, 130.1 (2CH=), 132.0 (2CH=), 134.1, 134.4, 136.8, 138.1, 140.6 (=CH), 157.5, 164.2, 168.1. Найдено, %: С 76.83; Н 5.55; N 6.35. $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 76.76; Н 5.25; N 6.63.

5-(Z)-Бензилиден-3-(нафт-2-ил)-2-(E)-стирил-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-он (29). Т. пл. 241–244°C, R_f 0.87. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1706 (СО-цикл. амид). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 6.66 д (1H, $=\text{CH}$, 3J 15.9), 7.14 с (1H, $=\text{CH}$), 7.29–7.35 м (3H, Ar), 7.37–7.62 м (8H, Ar), 7.88–7.91 м (1H, Ar), 7.94–8.08 м (4H, Ar), 8.30–8.35 м (2H, Ar). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, δ_{C} , м. д.: 113.4, 124.7, 125.9 (=CH), 126.1, 126.28 (CH=), 126.31 (=CH), 127.4, 127.5 (2CH=), 127.7, 128.0 (2CH=), 128.3 (2CH=), 128.9, 129.4 (=CH), 129.5, 130.3, 132.0 (2CH=), 132.2, 132.9, 134.3, 134.5, 138.5, 140.4 (=CH), 158.2, 168.7. Найдено, %: С 84.22; Н 5.25; N 7.25. $\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 83.98; Н 5.03; N 7.00.

Этиловый эфир (Z)-4-[2-(2-бромфенил)-4-(4-нитробензилиден)-5-оксо-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил]бензойной кислоты (30). Т. пл. 230–232°C, R_f 0.84. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1728 (СО-цикл. амид). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.37 т (3H, 3J 7.1, CH_3), 4.31 к (2H, 3J 7.1, OCH_2), 7.18–7.24 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}$), 7.38–7.52 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 7.45 с (1H, $=\text{CH}$), 7.57–7.68 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 7.91–7.96 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{N}$), 8.21–8.28 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$), 8.49–8.54 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, δ_{C} , м. д.: 13.8 (CH_3), 60.2 (OCH_2), 121.1, 123.0 (2CH=), 125.8 (2CH=), 126.1 (=CH), 127.2 (=CH), 129.1, 129.4 (2CH=), 130.5, 131.3 (=CH), 131.9 (=CH), 132.5 (=CH), 132.8 (2CH=), 136.6, 139.6, 140.0, 147.5, 162.0, 164.1, 167.4. Найдено, %: С 76.83; Н 5.55; N 6.35. $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{BrN}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: С 57.71; Н 3.49; N 8.08.

(Z)-5-(Бензо[d][1,3]диоксол-5-илметил)-2-(3-бромфенил)-3-(4-метоксифенил)-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-он (31). Т. пл. 194–198°C, R_f 0.85. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1705 (СО-цикл. амид). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.85 с (3H, OCH_3), 6.09 с (2H, OCH_2), 6.87–7.00 м (3H, Ar), 7.05–7.12 м (2H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{O}$), 7.14 с (1H, $=\text{CH}$), 7.19–7.27 м (1H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 7.34–7.41 м (1H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$), 7.54–7.61 м

(2H, Ar), 7.74–7.79 м (1H, Ar), 8.10–8.13 м (1H, Ar). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, δ_{C} , м. д.: 54.8 (OCH₃), 101.1 (OCH₂), 107.9 (=CH), 110.8 (=CH), 114.0 (2CH=), 121.5, 126.5, 127.0 (=CH), 128.2 (2CH=), 128.3, 128.5, 128.6, 129.3 (=CH), 130.7, 131.2 (=CH), 133.2 (=CH), 136.1, 147.6, 149.3, 157.3, 158.8, 169.0. Найдено, %: С 58.52; Н 3.20; N 7.25. C₂₄H₁₇BrN₂O₄. Вычислено, %: С 60.39; Н 3.59; N 5.87.

(Z)-3-(4-Ацетилфенил)-2-(3-бромфенил)-5-(4-нитробензилиден)-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-он (32). Т. пл. 219–223°C, R_f 0.82. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1731 (СО-цикл. амид). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.62 с (3H, CH₃), 7.25–7.36 м (4H, Ar), 7.39 с (1H, =CH), 7.66 д. д. (1H, C₆H₄Br, J_1 7.7, J_2 2.0, J_3 1.3), 7.84–7.86 м (1H, C₆H₄Br), 8.01–8.06 м (2H, C₆H₄N), 8.28–8.33 м (2H, C₆H₄NO₂), 8.52–8.57 м (2H, C₆H₄NO₂). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, δ_{C} , м. д.: 26.0 (CH₃), 121.8, 123.1 (2CH=), 125.4, 126.9 (2CH=), 127.3 (=CH), 128.8 (2CH=), 129.6 (=CH), 129.9, 131.4 (=CH), 132.7 (2CH=), 134.2, 136.2, 137.3, 139.7, 140.1, 147.4, 160.4, 168.2, 195.0. Найдено, %: С 58.52; Н 3.20; N 7.25. C₂₄H₁₆BrN₃O₄. Вычислено, %: С 58.79; Н 3.29; N 8.57.

Определение антихолинэстеразных свойств соединений 1–32. Антихолинэстеразные свойства синтезированных соединений определяли с применением метода, описанного в работе [29]. В исследованиях применяли эритроцитарную ацетилхолинэстеразу и плазменную бутирилхолинэстеразу человека, а также бутирилхолинэстеразу сыворотки крови лошади. Измерения проводили 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, 0.1 М. фосфатный буфер (pH 7.6±0.1) – 1 мл, 0.005 М. 5,5'-дителибис(2-нитробензойная кислота) – 0.02 мл, 0.005 М. ацетилтиохолин – 0.05 мл, соответствующий фермент – 0.01 мл, исследуемое вещество (0.01 М. раствор в ДМСО) – 0.02 мл. Для контрольных опытов раствор, содержащий фермент и 5,5'-дителибис(2-нитробензойную кислоту), инкубировали 10 мин при 25°C, измеряли поглощение, после чего добавляли ацетилтиохолин, смесь инкубировали 20 мин при 25°C и повторно измеряли поглощение раствора. Тестовые опыты проводили аналогично, изначально в присутствии исследуемого соединения. Инги-

бирующую активность соединения (%) определяли по формуле (1).

$$\text{Ингибирование} = \frac{\text{Контроль} - \text{Тест}}{\text{Контроль}} \times 100, \quad (1)$$

где Контроль – значение поглощения измерений контрольного опыта, Тест – значение поглощения измерений тестового опыта через 20 мин.

Определение антирадикальных свойств соединений 1–32 проводили с применением метода, описанного в работе [30]. Взаимодействие амидов и имидазолонов, витамина С и галловой кислоты с DPPH• при 25°C исследовали на спектрофотометре Specord UV-VIS (Германия) по изменению оптической плотности DPPH• во времени при 520 нм. Исходные концентрации: DPPH• – 0.025×10⁻⁵ моль/л, соединений 1–32 – 1.25×10⁻⁵ моль/л. К 2.0 мл раствора DPPH• в абсолютном метаноле добавляли 0.04 мл метанольного раствора исследуемого вещества и после перемешивания измеряли оптическую плотность смеси через 40 мин. Антирадикальную активность (АРА, %) определяли по формуле (2).

$$\text{АРА} = \frac{\text{Контроль} - \text{Тест}}{\text{Контроль}} \times 100, \quad (2)$$

где Контроль – значение поглощения измерений контрольного опыта, Тест – значение поглощения измерений тестового опыта через 40 мин.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Топузьян Виген Оникович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1721-1993>

Тосунян Сюзанна Рудиковна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6641-4420>

Акопян Эдвард Акопович ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2409-1894>

Макичян Ани Тиграновна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0615-2542>

Шахатуни Астхик Алексановна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1848-5256>

Оганесян Армен Арамович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0879-6800>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S0044460X23100074 для авторизованных пользователей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sato H., Tsuda M., Watanabe K., Kobayashi J. // Tetrahedron. 1998. Vol. 54. N 30. P. 8687. doi 10.1016/S0040-4020(98)00470-0
2. Chan G.W., Mong S., Hemling M.E., Freyer A.J., Offen P.H., DeBrosse C.W., Sarau H.M., Westley J.W. // J. Nat. Prod. 1993. Vol. 56. N 1. P. 116. doi 10.1021/np50091a016
3. Edrada R.A., Stessman C.C., Crews P. // J. Nat. Prod. 2003. Vol. 66. N 7. P. 939. doi 10.1021/np020503d
4. Loukaci A., Guyot M., Chiaroni A., Riche C. // J. Nat. Prod. 1998. Vol. 61. N 4. P. 519. doi 10.1021/np970019o
5. Guyot M., Meyer M. // Tetrahedron Lett. 1986. Vol. 27. N 23. P. 2621. doi 10.1016/S0040-4039(00)84600-6
6. Cody C.W., Prasher D.C., Westler W.M., Prendergast F.G., Ward W.W. // Biochemistry. 1993. Vol. 32. N 5. P. 1212. doi 10.1021/bi00056a003
7. Kortiwala N., Patel J., Desai V.A. // J. Chem. Chem. Sci. 2016. Vol. 6. N 1. P. 25.
8. Топузян В.О., Казоян В.М. // Докл. НАН Республики Армения. 2018. Т. 118. № 3. С. 268.
9. Gutiérrez S., Martínez-López D., Morón M., Sucunza D., Sampedro D., Domingo A., Salgado A., Vaquero J.J. // Chem. Eur. J. 2015. Vol. 21. N 51. P. 18758. doi 10.1002/chem.201502929
10. Keel K.L., Tepe J.J. // Org. Chem. Front. 2020. Vol. 7. N 20. P. 3284. doi 10.1039/D0QO00764A.
11. Баранов М.С., Балеева Н.С. // ХГС. 2016. Т. 52. № 7. С. 444; Baleeva N.S., Baranov M.S. // Chem. Heterocycl. Compd. 2016. Vol. 52. N 7. P. 444. doi 10.1007/s10593-016-1909-4
12. Топузян В.О., Оганесян А.А., Паносян Г.А. // ЖОрХ. 2004. Т. 40. Вып. 11, С. 1692; Topuzyan V.O., Oganessian A.A., Panosyan G.A. // Russ. J. Org. Chem. 2004. Vol. 40. N 11. P. 1644. doi 10.1007/s11178-005-0072-7
13. Топузян В.О., Казоян В.М., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г., Галстян Л.Х. // ЖОрХ. 2018. Т. 54. Вып. 9. С. 1355; Topuzyan V.O., Kazoyan V.M., Tamazyan R.A., Aivazyan A.G., Galstyan L.Kh. // Russ. J. Org. Chem. 2018. Vol. 54. N 9. P. 1369. doi 10.1134/S1070428018090178
14. Topuzyan V.O., Ghazoyan V.M., Hovhannisyanyan G.Sh., Hovhannisyanyan A.A. // Chem. J. Armenia. 2018. N 4. P. 551.
15. Muselli M., Colombeau L., Hedouin J., Hoarau Ch., Bischoff L. // Synlett. 2016. Vol. 27. N 20. P. 2819. doi 10.1055/s-0035-1562524
16. Топузян В.О., Оганесян А.А., Тосунян С.Р., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г., Макичян А.Т. // ЖОХ. 2022. Т. 92. № 9. С. 1356. doi 10.31857/S0044460X22090049; Topuzyan V.O., Hovhannisyanyan A.A., Tosunyan S.R., Tamazyan R.A., Aivazyan A.G., Makichyan A.T. // Russ. J. Gen. Chem. 2022. Vol. 92. P. 1610. doi 10.1134/S1070363222090043
17. Hoshina H., Tsuru H., Kubo K., Igarashi T., Sakurai T. // Heterocycles. 2000. Vol. 53. N 10. P. 2261. doi 10.3987/COM-00-8999
18. Tripathy P.K., Mukerjee A.K. // Synthesis. 1985. N 3. P. 285. doi 10.1055/s-1985-31179
19. Cativiela C., Diaz de Villegas M.D., Mayoral J.A., Melendez E. // J. Org. Chem. 1984. Vol. 49. N 8. P. 1436. doi 10.1021/jo00182a024.
20. Казанджян М.М. // Автореф. дис. ... к.х.н. Ереван, 2009. 17 с.
21. Kidwai M., Mohan R. // J. Chin. Chem. Soc. 2003. Vol. 50. N 5. P. 1075. doi 10.1002/jccs.200300152
22. Abdallah M.A., Zayed M.E., Shawali A.S. // Indian J. Chem. 2001. Vol. 40B. N 3. P.187.
23. Petkova I., Dobrikov G., Banerji N., Duvanel G., Perez R., Dimitrov V., Nikolov P., Vauthey E. // J. Phys. Chem. (A). 2010. Vol. 114. N 1. P. 10. doi 10.1021/jp903900b
24. Khan K.M., Mughal U.R., Khan S., Perveen S., Choudhary M.I. // Lett. Drug Design Discov. 2009. Vol. 6. N 1. P. 69. doi 10.2174/157018009787158553
25. Bhattacharjya G., Savitha G., Ramanathan G. // J. Mol. Struct. 2005. Vol. 752. N 1–3. P. 98. doi 10.1016/j.molstruc.2005.05.044
26. Топузян В.О., Тосунян С.Р. // Хим. ж. Арм. 2012. Т. 65. № 3. С. 369.
27. Tu S., Zhang J., Jia R., Zhang Y., Jiang B., Shi F. // Synthesis. 2007. N 4. P. 558. doi 10.1055/s-2007-965898
28. Bird C.W., Twibell J.D. // J Chem. Soc. 1971. P. 3155. doi 10.1039/j39710003155
29. Ellman G.L., Courtney K.D., Andres jr. V., Featherstone R.M. // Biochem. Pharm. 1961. Vol. 7. N 2. P. 88. doi 10.1016/0006-2952(61)90145-9
30. Топузян В.О., Халатян М.М., Оганесян А.А., Галстян Л.Х., Манвелян А.Р. // Хим. ж. Арм. 2017. Т. 70. № 3. С. 357.

A New Method for the Synthesis of 2,3-Aryl-5-arylideneimidazol-4-ones using *N*-Trimethylsilylimidazole

V. O. Topuzyan^a, S. R. Tosunyan^a, E. R. Aleksanyan^a, E. A. Hakobyan^a, N. A. Hovhannisyan^a,
A. T. Makichyan^{a,*}, A. A. Shahkhatuni^a, and A. A. Hovhannisyan^a

^a *Scientific Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry of the National Academy of Sciences of the Republic of Armenia, Yerevan, 0014 Armenia*

**e-mail: ani.makichyan@rau.am*

Received August 1, 2023; revised September 13, 2023; accepted September 15, 2023

A new method was developed for the synthesis of 5-arylidene-2,3-disubstituted 4*H*-imidazol-4-ones by cyclization of *N*-substituted α,β -dehydroamino acid arylamides with *N*-trimethylsilylimidazole (TMSIM) in dimethylformamide. The process was carried out by both conventional and microwave heating. Target imidazol-4-one was also synthesized by a one-pot method based on the reaction of unsaturated 5(4*H*)-oxazolone, arylamine, and TMSIM. The anticholinesterase and antiradical properties of synthesized both arylamides and 4-imidazolones were studied.

Keywords: α,β -dehydroamino acid, arylamides, 4*H*-imidazol-4-ones, *N*-trimethylsilylimidazole, cholinesterase inhibitors, antiradical activity