

**НЕКОТОРЫЕ ПОДХОДЫ К СИНТЕЗУ 1,2,4-ТРИЗАМЕЩЕННЫХ  
5-ИМИДАЗОЛОНОВ С ПРИМЕНЕНИЕМ СИЛИЛИРУЮЩИХ АГЕН-  
ТОВ И ИЗУЧЕНИЕ ИХ АНТИХОЛИНЭСТЕРАЗНЫХ СВОЙСТВ**

**В. О. ТОПУЗЯН<sup>1</sup>, В. М. КАЗОЯН<sup>1</sup>, Л. С. УНАНЯН<sup>2</sup>, А. А. ОГАНЕСЯН<sup>1</sup>,  
Л. Х. ГАЛСТЯН<sup>3</sup> и А. Т. МАКИЧЯН<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии  
НАН Республики Армения  
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26  
E-mail: vtop@web.am

<sup>2</sup> ГОУВПО Российско-Армянский (Славянский) университет

<sup>3</sup> Ереванский государственный университет

Поступило 14 III 2019

Исследованы различные подходы к синтезу 1,2,4-тризамещенных 5-имидазолонов взаимодействием ненасыщенных 5(4Н)-оксазолонов или амидов N-замещенных  $\alpha,\beta$ -дегидроаминокислот с такими силилирующими агентами, как триметилхлорсилан и 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазан. Установлена возможность синтеза целевых 5-имидазолонов из ненасыщенных 5(4Н)-оксазолонов объединением стадий образования соот-ветствующих амидов и процессов их дегидратаций в "одной колбе". Изучены также антихолинэстеразные свойства синтезированных амидов N-замещенных  $\alpha,\beta$ -дегидроаминокислот и соответствующих 5-имидазолонов по отношению как к ацетилхолинэстеразе (АХЭ), так и к бутирилхолинэстеразе (БуХЭ). Установлено, что исследуемые соединения в основном проявляют специфичность по отношению к БуХЭ. Приведены данные докинг-анализа некоторых 5-имидазолонов с мономерами как АХЭ, так и БуХЭ.

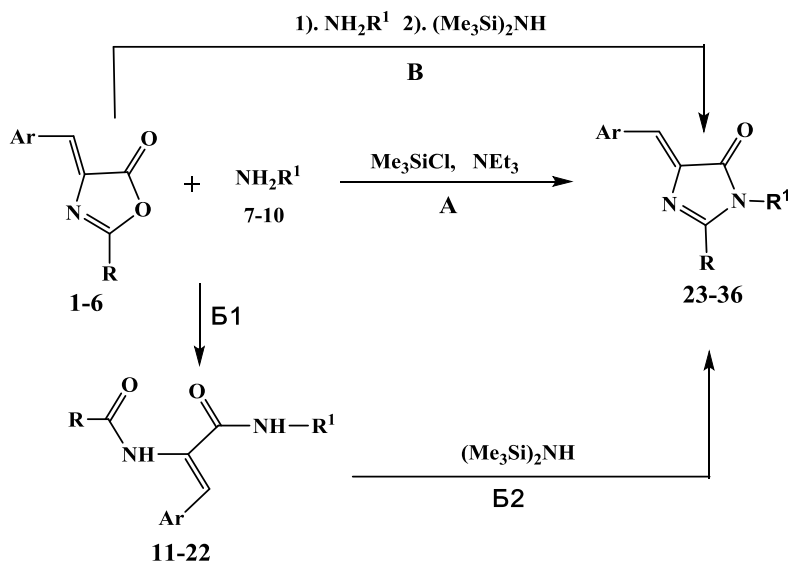
Рис. 2, табл. 3, библиографические ссылки 27.

Известно, что 1,2,4-тризамещенные 5-имидазолы представляют большой интерес в качестве физиологически активных соединений [1-3].

Ранее нами было установлено, что триметилхлорсилан (ТМХС) [4-6] и 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазан (ГМДС) [4-10] в качестве реагентов могут быть применены в синтезе 5-имидазолонов.

Настоящая работа посвящена изучению различных подходов к синтезу 1,2,4-тризамещенных 5-имидазолонов (**23-36**) реакцией ненасыщенных 5(4Н)-оксазолонов **1-6** с амидами N-замещенных  $\alpha,\beta$ -дегидроаминокислот **11-22** как с ТМХС, так и с ГМДС.

Реакции 5(4Н)-оксазолонов с ТМХС осуществляли в присутствии триэтиламина в ДМФА в условиях кипячения реакционной смеси (путь А), при этом выходы целевых продуктов колеблются в пределах 52-71%. При дегидратации же амидов N-замещенных  $\alpha,\beta$ -дегидроаминокислот **11-22** ГМДС-ом в ДМФА выходы целевых соединений составляют 62-94% (путь Б2). Отметим, что амиды **11-22** получены взаимодействием ненасыщенных 5(4Н)-оксазолонов **1-6** с соответствующими аминами **7-10** кипячением в этилацетате (путь Б1). 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).



**1,11,23:**  $\text{R}=\text{Ar}=\text{R}^1=\text{C}_6\text{H}_5$ ; **12,24:**  $\text{R}=\text{Ar}=\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{R}^1=\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3-4$ ; **13,25:**  $\text{R}=\text{Ar}=\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{R}^1=\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}-4$ ; **14,26:**  $\text{R}=\text{Ar}=\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{R}^1=\text{C}_6\text{H}_4\text{COOH}-4$ ; **15,27:**  $\text{R}=\text{Ar}=\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{R}^1=\text{C}_6\text{H}_4\text{COOC}_2\text{H}_5-4$ ; **16,28:**  $\text{R}=\text{Ar}=\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{R}^1=\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ; **2,17,29:**  $\text{R}=\text{R}^1=\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{Ar}=\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3-4$ ; **18,30:**  $\text{R}=\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{Ar}=\text{R}^1=\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3-4$ ; **19,31:**  $\text{R}=\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{Ar}=\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3-4$ ,  $\text{R}^1=\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}-4$ ; **32:**  $\text{R}=\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{Ar}=\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3-4$ ,  $\text{R}^1=\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ; **3,20,33:**  $\text{R}=\text{R}^1=\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{Ar}=\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}-4$ ; **4,21,34:**  $\text{R}=\text{4-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ ,  $\text{Ar}=\text{R}^1=\text{C}_6\text{H}_5$ ; **5,22,35:**  $\text{R}=\text{4-BrC}_6\text{H}_4$ ,  $\text{Ar}=\text{R}^1=\text{C}_6\text{H}_5$ ; **6,36:**  $\text{R}=\text{3-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$ ,  $\text{Ar}=\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{R}^1=\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ .

В связи с этим взаимодействие ненасыщенных 5(4Н)-оксазолонов с аминами проводили в ДМФА в условиях кипячения с последующим добавлением ГМДС к реакционной смеси. Зависимость выходов целевых

5-имидазолонов **23-36** от путей синтеза А и В и время проведения реакции приведены в табл. 1. Как видно из табл. 1, использование метода В приводит к положительным результатам в случае 1,2,4-тризамещенных 5-имидазолонов. Отметим, что при этом исключается процесс выделения амидов N-замещенных  $\alpha,\beta$ -дегидроаминокислот, что и повышает скорость выделения целевых продуктов (25-75 мин). Этот факт, а также сравнительно высокие выходы целевых 5-имидазолонов (58-89%, расчеты сделаны исходя из ненасыщенного 5(4H)-оксазолон) свидетельствуют об эффективности метода В по сравнению с методами А и Б.

В ЯМР спектрах полученных амидов **11-22** и имидазолонов **23-36** 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 **11-36** по отношению как к ацетилхолинэстеразе (АХЭ), так и к бутирилхолинэстеразе (БуХЭ). Полученные данные приведены в табл. 2. Согласно этим данным, амиды **11-22** являются слабыми ингибиторами по отношению к обоим ферментам. В этом ряду сравнительно высокую антибутирилхолинэстеразную активность проявляет 4-броманилид N-бензоил- $\alpha,\beta$ -дегидрофенилаланина (**13**). Отметим, что амид **13** проявляет слабую специфичность (1.5 раза) по отношению к БуХЭ.

Как по отношению к АХЭ, так и по отношению к БуХЭ, 1,2,3-тризамещенные 5-имидазолон (**23-36**), по сравнению с соответствующими амидами **11-22**, проявляют высокую антихолинэстеразную активность. В ряду 5-имидазолонов 1-бензил-2-фенил-4-бензилиден-5-имидазолон (**28**) и 1-бензил-2-(3-нитрофенил)-4-бензилиден-5-имидазолон (**36**) в концентрации  $8 \times 10^{-5} M$  полностью подавляют активность БуХЭ и являются специфичными (около 7 раз) по отношению к этому ферменту.

Введение метоксигруппы в структуру 2-фенил-4-бензилиден-5-имидазолон (**23**) показывает, что сравнительно высокую активность по отношению к обоим ферментам проявляет 1,2-дифенил-4-(4-метоксибензилиден)-5-имидазолон (**29**), который в концентрации  $8 \times 10^{-5} M$  подавляет активность АХЭ на 62%, БуХЭ – на 82%.

В случае бромсодержащих 5-имидазолонов (соединения **25**, **33** и **35**), по сравнению с 5-имидазолоном (**23**) по отношению к АХЭ, увеличение активности наблюдается у 1,2-дифенил-4-(4-бромбензилиден)-5-имидазолон (**33**), в то время как 1-(4-бромфенил)-2-фенил-4-бензилиден-5-имидазолон (**25**) в концентрации  $8 \times 10^{-5} M$  подавляет активность БуХЭ на 72%.

Для амида **13** и имидазолонов **23-25**, **28**, **29**, **34**, **36** нами также определялись концентрации, ингибирующие холинэстеразы на 50% ( $IC_{50}$ ) (табл. 2). Полученные данные свидетельствуют о том, что (Z)-3-бензоил-5-бензилиден-2-фенил-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-он (**28**) и (Z)-5-

(4-метоксибензилиден)-2,3-дифенил-3,5-дигидро-4*H*-имидазол-4-он (**29**) проявляют сравнительно высокую активность по отношению как к АХЭ, так и к БуХЭ. Отметим, что соединения **28** и **29** проявляют также сравнительно высокую специфичность по отношению к БуХЭ.

Таблица 1

**Зависимость выходов 1,2,4-тризамещенных 5-имидазолонов от путей синтеза А и В и время проведения реакции**

Соединение	Время реакции, мин			Выход продукта, %		
	путь А	путь В2	путь В	путь А	путь В2	путь В
<b>23</b>	40	20	40	65	93	84
<b>24</b>	60	30	–	67	84	–
<b>25</b>	60	40	40	65	94	89
<b>26</b>	–	25	–	–	91	–
<b>27</b>	60	25	–	71	83	–
<b>28</b>	–	15	30	–	80	78
<b>29</b>	100	45	75	57	89	86
<b>30</b>	–	150	–	–	83	–
<b>31</b>	–	50	–	–	52	–
<b>32</b>	–	–	75	–	–	58
<b>33</b>	40	30	–	52	79	–
<b>34</b>	120	50	–	64	89	–
<b>35</b>	40	25	–	64	90	–
<b>36</b>	–	–	25	–	–	83

Осуществлен докинг-анализ соединений **23**, **24**, **29**, **34** как с АХЭ, так и с БуХЭ.

Полученные энергетические показатели – средняя энергия Гиббса ( $\Delta G_{cp}$ ), комплексообразования конформеров исследуемых соединений свидетельствуют о том, что все соединения, кроме имидазолона **24**, проявляют сравнительно более высокие значения с БуХЭ, чем с АХЭ (табл.3). Отметим, что такая картина наблюдается также при сопоставлении данных специфичности соединений **23**, **24**, **29**, **34** (табл.2).

Для определения сродства исследуемых соединений с АХЭ и БуХЭ были рассчитаны константы связывания ( $K_c$ ) с помощью данного уравнения:

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

где  $\Delta G_{average}$  – энергия взаимодействия, R – газовая постоянная, T – абсолютная температура,  $K_c$  – константа связывания [11,12].

Полученные результаты констант связывания приведены в табл.3.

Таблица 2

**Данные антихолинэстеразных свойств амидов N-замещенных  $\alpha,\beta$ -дегидроаминокислот (11-22) и 1,2,3-тризамещенных 5-имидазолонов (23-36) при концентрации  $8 \times 10^{-5} M$**

Соединение	Ингибирование АХЭ, %	Ингибирование БуХЭ, %	IC <sub>50</sub> , nM, АХЭ (А)	IC <sub>50</sub> , nM, БуХЭ (Б)	А/Б или Б/А*
11	25	5	–	–	–
12	9	1	–	–	–
13	48	69	1900±100	1229±31	1.55-БуХЭ
14	34	9	–	–	–
15	35	8	–	–	–
16	5	6	–	–	–
17	30	22	–	–	–
18	38	14	–	–	–
19	19	19	–	–	–
20	40	20	–	–	–
21	45	2	–	–	–
22	2	7	–	–	–
23	34	39	6913±230	6417±20	1.1-Бу-ХЭ
24	29	21	5278±278	6870±203	1.3-АХЭ
25	31	72	3814±110	1593±74	2.4-Бу-ХЭ
26	34	4	–	–	–
27	25	4	–	–	–
28	40	100	565±39	77±2	7-БуХЭ
29	62	86	698±71	63±12	11-Бу-ХЭ
30	47	35	–	–	–
31	38	42	–	–	–
32	31	35	–	–	–
33	45	30	–	–	–
34	31	43	8070±260	2012±345	4.01-БуХЭ
35	10	15	–	–	–
36	50	100	6110±110	926±74	6.6- Бу-ХЭ

\*специфичность

**Биофизические показатели ( $\Delta G_{\text{ср.}}$  – средняя энергия Гиббса (ккал/моль);  $K_c$  -константа связывания) взаимодействия соединений **23,24,29,34** с активными центрами ацетилхолинэстеразы и бутирилхолинэстеразы**

Фермент	Биофиз. данные	Соединения			
		<b>23</b>	<b>24</b>	<b>29</b>	<b>34</b>
АХЭ	$\Delta G_{\text{ср.}}$	-8.67±0.43	-7.84±0.39	-8.1±0.40	-7.28±0.36
	$K_c$	1.5X10 <sup>6</sup>	6.3X10 <sup>5</sup>	1.8X10 <sup>5</sup>	4.3X10 <sup>5</sup>
БуХЭ	$\Delta G_{\text{ср.}}$	-9.2±0.46	-7.78±0.39	-9.12±0.45	-10.14±0.50
	$K_c$	5.0×10 <sup>6</sup>	4.7×10 <sup>5</sup>	4.4×10 <sup>6</sup>	2.4×10 <sup>7</sup>

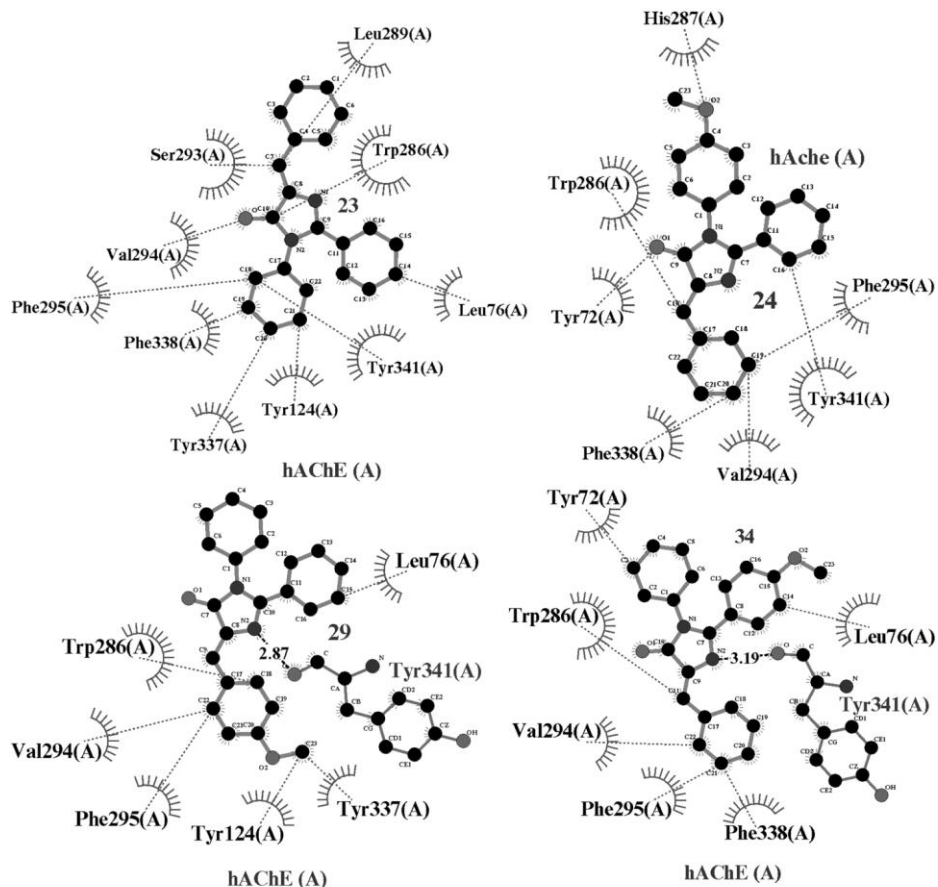
Для выявления типов связывания исследуемых соединений с АХЭ и БуХЭ был проведен конформационный анализ, результаты которого приведены на рис. 1 и 2.

Необходимо отметить, что комплексообразование носит, в основном, гидрофобный характер, хотя для АХЭ у соединений **29** и **34** наблюдаются единичные водородные связи с консервативным аминокислотным остатком Trp341. Для АХЭ было идентифицировано 4 аминокислотных остатка, которые вовлечены в процесс комплексообразования. Такими являются Trp341, Trp286, Phe295 и Val294. Все перечисленные аминокислотные остатки входят в состав активного центра АХЭ, о чем свидетельствуют также литературные данные [13,14].

Полученные результаты конформационного анализа БуХЭ свидетельствуют о том, что, по сравнению с АХЭ, у БуХЭ водородные связи не обнаружены (рис.2.). Комплексообразование происходит за счет образования гидрофобных взаимодействий. В процесс взаимодействия соединений **23, 24, 29, 34** вовлечены аминокислотные остатки Trp82, Trp332, Leu286.

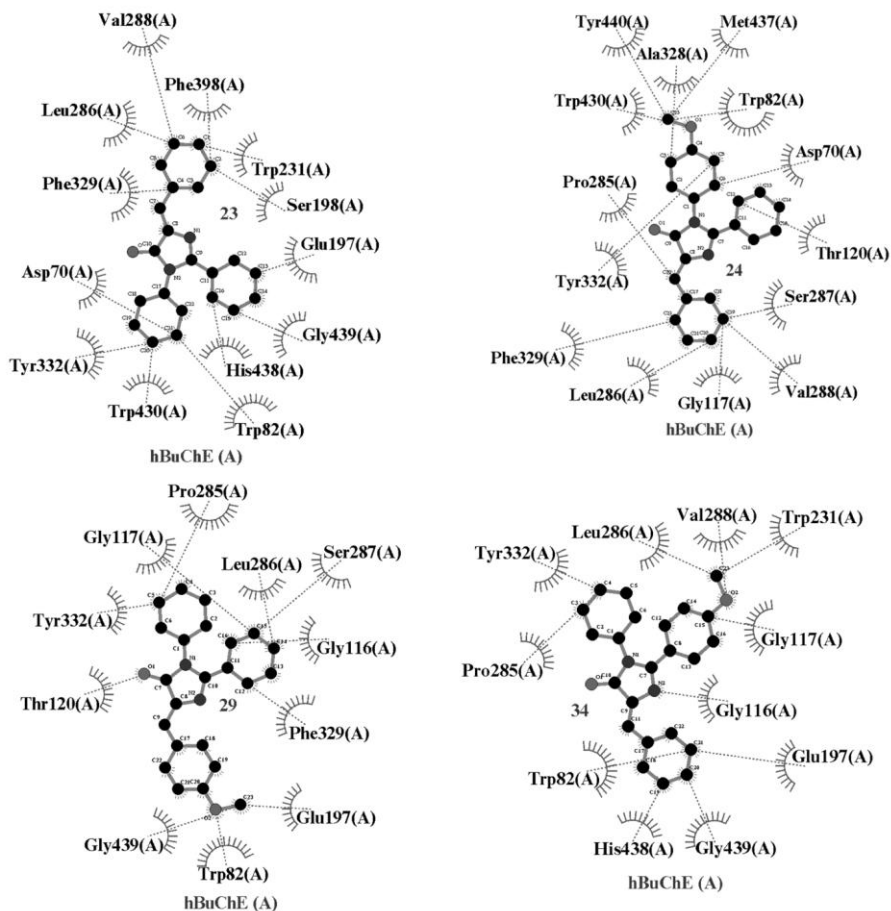
Известно, что Trp82 является одним из ключевых остатков, образующих “холинсвязывающую часть” каталитического центра сайта связывания для БуХЭ. Trp332 находится в периферийной зоне “горловины” активного центра. Он образует с другими аминокислотными остатками “периферийную анионную часть” и вовлечен в процесс идентификации нативного лиганда. Leu286 является одним из остатков “ацилсвязывающей части” каталитического центра БуХЭ [15-17].

Таким образом, согласно результатам докинг-анализа, все четыре соединения взаимодействуют с активным центром нативного лиганда мономеров АХЭ и БуХЭ.



N/ amino acid	Leu289	Trp286	Leu76	Tyr341	Tyr124	Tyr337	Phe338	Phe295	Val294	Ser293	Tyr72	His287
23	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
24	-	+	-	+	-	-	+	+	+	-	+	+
29	-	+	+	+	-	-	+	+	+	-	+	-
34	-	+	+	+	+	+	-	+	+	-	-	-

Рис. 1. Визуализация взаимодействия аминокислотных остатков сайта связывания АХЭ с исследуемыми соединениями **23**, **24**, **29**, **34**: серые пунктиры – гидрофобные взаимодействия, черные – водородные (в таблице серым обозначены аминокислотные остатки, вовлеченные в процесс комплексообразования).



N/ amino acid	Val1288	Phe398	Ser198	Trp231	Glu197	Gly439	His438	Trp82	Trp430	Tyr332	Asp70	Phe329	Leu286	Pro285	Gly117	Ser287	Trp120	Ala328	Tyr440	Met437	Gly116	
23	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
24	+	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-
29	+	-	-	+	+	+	+	+	-	+	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	+
34	-	-	-	-	+	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+

Рис.2. Визуализация взаимодействия аминокислотных остатков сайта связывания БУХЭ с исследуемыми соединениями **23**, **24**, **29**, **34**: серые пунктиры – гидрофобные взаимодействия (в таблице серым обозначены аминокислотные остатки, вовлеченные в процесс комплексообразования).

Кандидаты **29** и **34** проявляют высокое сродство при комплексообразовании с БУХЭ. Результаты конформационного анализа свидетельствуют о том, что аминокислотные остатки, вовлеченные в процесс комплексообразования, имеют критические значения при взаимодействии с нативным лигандом.



## Экспериментальная часть

ИК-спектры соединений зарегистрированы на спектрометре “Nicolet Avatar 330” в вазелиновом масле. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  получены на приборе Varian “Mercury 300” с рабочей частотой 300 МГц в растворе  $\text{DMSO-d}_6$ . Химические сдвиги в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  приведены относительно сигнала внутреннего стандарта – ТМС. Контроль за ходом реакций и определение чистоты полученных соединений осуществлены методом ТСХ (на пластинках “AlugramXtraSILG/UV”) в системе растворителей бензол–метанол, 5:2, проявление – УФ лучи. Температуры плавления определены на микростоліке “Voetius”.

Оксазолонь 1-6 с экзоциклической двойной связью получены по методу [18].

**Анилиды N-замещенных  $\alpha,\beta$ -дегидроаминокислот (11-13, 16-21).** К раствору 6 ммоль ненасыщенного 5(4Н)-оксазолонь в 10 мл этилацетата добавляли 6 ммоль амина и кипятили с обратным холодильником в течение 60-120 мин. Далее к реакционной смеси добавляли 50 мл эфира, образовавшийся осадок отфильтровывали, сушили на воздухе и перекристаллизовывали из 50% этанола.

**Анилид N-бензоил- $\alpha,\beta$ -дегидрофенилаланина (11).** Продолжительность реакции 60 мин, выход 81%, т. пл. 257-258°C,  $R_f$  0.80. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1648 (C=O амидный), 3274 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , 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.

**4-Метоксианилид N-бензоил- $\alpha,\beta$ -дегидрофенилаланина (12).** Продолжительность реакции 90 мин, выход 91%, т. пл. 210-213°C,  $R_f$  0.70. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1645 (C=O амидный), 3274 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 3.78 с (3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.79-6.84 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 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.

**4-Броманилид N-бензоил- $\alpha,\beta$ -дегидрофенилаланина (13).** Продолжительность реакции 25 мин, выход 75%, т. пл. 245-248°C,  $R_f$  0.51. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1641 (C=O амидный), 3236 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 7.06 с (1H, =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.

**N-Бензоил- $\alpha,\beta$ -дегидрофенилаланил-п-аминобензойная кислота (14).** Синтез осуществлен согласно [9]. Выход 85%, т. пл. 214-217°C,  $R_f$

0.31. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1693 (C=O амидный), 3303 и 3383 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , 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,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 8.03-8.09 м (2H, Ar), 10.00 с (1H, NH), 10.37 с (1H, NH), 12.23 ш (1H, COOH). Найдено, %: C 71.64; H 4.81; N 7.46.  $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ . Вычислено, %: C 71.49; H 4.69; N 7.25.

**Этиловый эфир N-бензоил- $\alpha,\beta$ -дегидрофенилаланил-п аминокислоты (15).** Синтез осуществлен согласно [9]. Выход 82%, т. пл. 204-207°C,  $R_f$  0.42. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1642 (C=O амидный), 3255 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д., Гц: 1.41 т (3H, J= 7.1,  $\text{CH}_3$ ), 4.33 к (2H, J=7.1, OCH<sub>2</sub>), 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,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 8.04-8.09 м (2H, Ar), 10.02 с (1H, NH), 10.43 с (1H, NH). Найдено, %: C 72.13; H 5.61; N 6.84.  $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ . Вычислено, %: C 72.45; H 5.35; N 6.76.

**Бензиламид N-бензоил- $\alpha,\beta$ -дегидрофенилаланина (16)** получен при комнатной температуре. Продолжительность реакции 24 ч, выход 86%, т. пл. 177-180°C,  $R_f$  0.48. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1639 (C=O амидный), 3265 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д., Гц: 4.45 д (2H, J= 6.1,  $\text{CH}_2$ ), 7.16-7.38 м (8H, Ar), 7.20 с (1H, CH=C), 7.43-7.59 м (5H, Ar), 8.02-8.08 м (2H, Ar), 8.45 т (1H, J=6.1,  $\text{NHCH}_2$ ), 9.76 с (1H, NH). Найдено, %: C 77.24; H 5.49; N 7.93.  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 77.51; H 5.66; N 7.86.

**Анилид N-бензоил-O-метил- $\alpha,\beta$ -дегидротирозина (17).** Продолжительность реакции 90 мин, выход 83%, т. пл. 273-275°C,  $R_f$  0.73. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1646 (C=O амидный), 3250 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 3.81 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 6.86-6.91 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 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,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 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.

**4-Метоксианилид-N-бензоил-O-метил- $\alpha,\beta$ -дегидротирозина (18).** Продолжительность реакции 30 мин, выход 61%, т. пл. 234-237°C,  $R_f$  0.41. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1646 (C=O амидный), 3214 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 3.77 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.80 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 6.77-6.82 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 6.84-6.89 м (1H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.11 с (1H, C=CH), 7.44-7.53 м (3H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.54-7.59 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 7.60-7.65 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ), 8.03-8.08 м (2H, *орто*- $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 9.77 уш. с (1H, NH), 9.80 уш. с (1H, NH). Найдено, %: C 71.94; H 5.29; N 7.15.  $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ . Вычислено, %: C 71.63; H 5.51; N 6.96.

**4-Броманилид-N-бензоил-O-метил- $\alpha,\beta$ -дегидротирозина (19).** Продолжительность реакции 45 мин, выход 74%, т. пл. 230-232°C,  $R_f$  0.36. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1640 (C=O амидный), 3241 (NH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 3.81 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 6.86-6.91 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$ ), 7.06 с (1H, C=CH), 7.36-7.41 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$ ), 7.44-7.56 м (3H, *мета*, *пара*- $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.56-7.61 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}$ ), 7.70-7.75 м (2H,  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Br}$ ), 8.04-8.09 м (2H,

*орто*-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 9.90 уш. с (1H, NH), 10.14 уш. с (1H, NH). Найдено, %: C 61.44; H 4.49; Br 17.96; N 6.03. C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Br. Вычислено, %: C 61.21; H 4.24; Br 17.70; N 6.21

**Аниlid N-бензоил-4-бром- $\alpha,\beta$ -дегидрофенилаланина (20).** Продолжительность реакции 20 мин, выход 87%, т. пл. 270-273°C, R<sub>f</sub> 0.45. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1645 (C=O амидный), 3251 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д.: 6.97-7.03 м (1H, *para*-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.03 с (1H, =CH), 7.21-7.29 м (2H, *meta*-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.42-7.56 м (7H, Ar), 7.70-7.75 м (2H, *орто*-Ar), 8.00-8.05 м (2H, *орто*-Ar), 9.93 уш. с (1H, NH), 10.06 уш. с (1H, NH). Найдено, %: C 62.98; H 4.26; Br 19.27; N 6.43. C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Br. Вычислено, %: C 62.72; H 4.07; Br 18.97; N 6.65.

**Аниlid 4-метоксибензоил- $\alpha,\beta$ -дегидрофенилаланина (21).** Продолжительность реакции 120 мин, выход 88%, т. пл. 220-223°C, R<sub>f</sub> 0.56. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1669 (C=O амидный), 3230 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д.: 3.87 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 6.94-6.99 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 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, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 9.78 с (1H, NH), 10.01 с (1H, NH). Найдено, %: C 74.36; H 5.12; N 7.80. C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 74.18; H 5.41; N 7.52.

**Аниlid 4-бромбензоил- $\alpha,\beta$ -дегидрофенилаланина (22).** Продолжительность реакции 25 мин, выход 72%, т. пл. 237-240°C, R<sub>f</sub> 0.32. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1640 (C=O амидный), 3200 (NH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д.: 7.00-7.06 м (1H, *para*-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.05 с (1H, =CH), 7.24-7.31 м (2H, *meta*-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 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. C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 62.72; H 4.07; Br 18.97; N 6.65.

**1,2,4-Тризамещенные имидазол-5-оны.** А) К раствору 2 ммоль не насыщенного 5(4H)-оксазолонa в 10 мл ДМФА добавляли 2 ммоль амина, 0.65 г (0.76 мл, 6 ммоль) ТМХС и 0.20 г (0.30 мл, 2 ммоль) триэтиламина и кипятили 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) К раствору 3 ммоль анилида в 10 мл ДМФА добавляли 1.45 г (1.85 мл, 9 ммоль) ГМДС и кипятили 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) К раствору 2 ммоль не насыщенного 5(4H)-оксазолонa в 10 мл ДМФА добавляли 2 ммоль амина, кипятили 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 3 ч, образовавшийся осадок отфильтровывали и сушили на воздухе.

**(Z)-5-Бензилиден-3,2-дифенил-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-он**

(23). А) Продолжительность реакции 40 мин, выход 65%. Б2). Продолжительность реакции 20 мин, выход 93%. В). Продолжительность реакции 40 (20+20) мин, выход 84%. Т. пл. 190-193°C, R<sub>f</sub> 0.82. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1717 (C=O-цикл). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, 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, %: C 81.63; H 4.77; N 8.47. C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O. Вычислено, %: C 81.46; H 4.97; N 8.63.

**(Z)-5-Бензилиден-3-(4-метоксифенил)-2-фенил-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-он (24).** А) Продолжительность реакции 60 мин, выход 67%. Б2). Продолжительность реакции 30 мин, выход 84%, т. пл. 187-190°C, R<sub>f</sub> 0.62. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1721 (C=O-цикл). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 3.84 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 6.92-6.98 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.07-7.12 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 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, %: C 78.17; H 5.36; N 7.64. C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 77.95; H 5.12; N 7.90.

**(Z)-5-Бензилиден-3-(4-бромфенил)-2-фенил-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-он (25).** А) Продолжительность реакции 60 мин, выход 65%. Б2). Продолжительность реакции 40 мин, выход 94%. В). Продолжительность реакции 40 (20+20) мин, выход 89%. Т. пл. 192-195°C, R<sub>f</sub> 0.78. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1733 (C=O-цикл). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 7.10-7.15 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>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. C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>OBr. Вычислено, %: C 65.52; H 3.75; Br 19.81; N 6.95.

**(Z)-4-(4-Бензилиден-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)бензойная кислота (26).** Б2) Продолжительность реакции 25 мин, выход 91%. Т. пл. 295-296°C, R<sub>f</sub> 0.41. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1723 (C=O-цикл). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 7.23 уш. с (1H, C=CH), 7.23-7.28 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.33-7.50 м (6H, Ar), 7.53-7.57 м (2H, Ar), 8.02-8.06 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 8.27-8.32 м (2H, Ar), 12.54 ш (1H, COOH). Найдено, %: C 74.61; H 4.55; N 7.83. C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 74.99; H 4.38; N 7.60.

**Этиловый эфир (Z)-4-(4-бензилиден-5-оксо-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол-1-ил)бензойной кислоты (27).** А) Продолжительность реакции 60 мин, выход 71%. Б2) Продолжительность реакции 25 мин, выход 83%. Т.пл. 165-167°C, R<sub>f</sub> 0.85. ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1709 (C=O-цикл). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д., Гц: 1.40 т (3H, J=7.1, CH<sub>3</sub>), 4.36 к (2H, J=7.1, OCH<sub>2</sub>), 7.23 уш. с (1H, C=CH), 7.26-7.30 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 7.33-7.51 м (6H, Ar), 7.52-7.57 м (2H, Ar), 8.03-8.07 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 8.27-8.32 м

(2H, Ar). Найдено, %: С 75.93; Н 5.26; N 6.95.  $C_{25}H_{20}N_2O_3$ . Вычислено, %: С 75.74; Н 5.09; N 7.07.

**(Z)-3-Бензил-5-бензилиден-2-фенил-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-он (28).** Б2) Продолжительность реакции 15 мин, выход 80%, В). Продолжительность реакции 30 (15+15) мин, выход 78%. Т. пл. 147-149°C,  $R_f$  0.91. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1716 (C=O-цикл). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , 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 5.61; N 8.02.  $C_{23}H_{18}N_2O$ . Вычислено, %: С 81.63; Н 5.36; N 8.28.

**(Z)-5-(4-Метоксибензилиден)-2,3-дифенил-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-он (29).** А) Продолжительность реакции 100 мин, выход 57%. Б2) Продолжительность реакции 45 мин, выход 89%. В) Продолжительность реакции 75 (45+30) мин, выход 86%. Т. пл. 160-163°C,  $R_f$  0.90. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1713 (C=O-цикл). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , 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, %: С 77.69; Н 5.34; N 7.55.  $C_{23}H_{18}N_2O_2$ . Вычислено, %: С 77.95; Н 5.12; N 7.90.

**(Z)-5-(4-Метоксибензилиден)-3-(4-метоксифенил)-2-фенил-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-он (30).** Б2) Продолжительность реакции 150 мин, выход 83%. Т. пл. 195-198°C,  $R_f$  0.84. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1710 (C=O-цикл). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.: 3.84 с (3H,  $OCH_3$ ), 3.88 с (3H,  $OCH_3$ ), 6.91-7.00 м (4H,  $C_6H_4OMe$ ), 7.05-7.10 м (2H,  $C_6H_4OMe$ ), 7.14 с (1H, C=CH), 7.30-7.36 м (2H, *мета*- $C_6H_5$ ), 7.40-7.46 м (2H, *пара*- $C_6H_5$ ), 7.54-7.58 м (2H, *орто*- $C_6H_5$ ), 8.24-8.29 м (2H,  $C_6H_4OMe$ ). Найдено, %: С 75.23; Н 5.60; N 7.03.  $C_{24}H_{20}N_2O_3$ . Вычислено, %: С 74.98; Н 5.24; N 7.29.

**(Z)-3-(4-Бромфенил)-5-(4-метоксибензилиден)-2-фенил-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-он (31).** Б2) Продолжительность реакции 50 мин, выход 52%. Т. пл. 190-193°C,  $R_f$  0.51. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1716 (C=O-цикл). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.: 3.88 с (3H,  $OCH_3$ ), 6.96-7.01 м (2H,  $C_6H_4OMe$ ), 7.08-7.13 м (2H,  $C_6H_4Br$ ), 7.18 с (1H, C=CH), 7.33-7.40 м (2H, Ar), 7.43-7.49 м (1H, *пара*- $C_6H_5$ ), 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)-3-Бензил-5-(4-метоксибензилиден)-2-фенил-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-он (32).** В) Продолжительность реакции 75 (45+30) мин, выход 48%. Т. пл. 150-152°C,  $R_f$  0.76. ИК-спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1709 (C=O-цикл). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , 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, %: С 78.41; Н 5.63; N 7.35.  $C_{24}H_{20}N_2O_2$ . Вычислено, %: С 78.24; Н 5.47; N 7.60.

**(Z)-5-(4-Бромбензилиден)-2,3-дифенил-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-он (33).** А) Продолжительность реакции 40 мин, выход 52%. Б2) Продолжительность реакции 30 мин, выход 79%. Т. пл. 188-191°C, R<sub>f</sub> 0.76. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1724 (C=O-цикл). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д.: 7.16-7.20 м (2H, Ar), 7.18 с (1H, =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<sub>22</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>2</sub>O. Вычислено, %: С 65.52; Н 3.75; Br 19.81; N 6.95.

**(Z)-5-Бензилиден-2-(4-метоксифенил)-3-фенил-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-он (34).** А) Продолжительность реакции 120 мин, выход 64% , Б2) Продолжительность реакции 50 мин, выход 89%. Т. пл. 180-183°C, R<sub>f</sub> 0.81. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1714 (C=O-цикл). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д.: 3.88 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 6.96-7.01 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 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<sub>6</sub>H<sub>4</sub>). Найдено, %: С 77.63; Н 5.34; N 7.72. C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 77.95; Н 5.12; N 7.90.

**(Z)-5-Бензилиден-2-(4-бромфенил)-3-фенил-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-он (35).** А) Продолжительность реакции 40 мин, выход 64%. Б2) Продолжительность реакции 25 мин, выход 90%. Т. пл. 254-257°C, R<sub>f</sub> 0.51. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1724 (C=O-цикл). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д.: 7.15-7.20 м (2H, Ar), 7.18 с (1H, =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, %: С 65.81; Н 3.55; Br 20.04; N 7.21. C<sub>22</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>OBr. Вычислено, %: С 65.52; Н 3.75; Br 19.81; N 6.95.

**(Z)-3-Бензил-5-бензилиден-2-(3-нитрофенил)-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-он (36).** В) Продолжительность реакции 25 (10+15) мин, выход 83%. Т. пл. 180-183°C, R<sub>f</sub> 0.85. ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1717 (C=O-цикл). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д.,  $\Gamma\zeta$ : 5.00 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.11с (1H, CH=C), 7.15 с (1H, Ar), 7.22-7.31 м (4H, Ar), 7.40-7.48 м (3H, Ar), 7.74 д д (1H, J=8.2, J=7.8, 5-НС<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 8.13 д д д (1H, J=7.8, J=1.6, J=1.1, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 8.23-8.28 м (2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 8.36 ддд (1H, J=8.2, J=2.2, J=1.1, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 8.48 д д (1H, J=2.2, J=1.6, 2-НС<sub>6</sub>H<sub>4</sub>). Найдено, %: С 72.38; Н 4.11; N 11.29. C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 72.05; Н 4.47; N 10.96.

**Определение антихолинэстеразных свойств соединений (11-36).** Антихолинэстеразные свойства синтезированных соединений определяли с применением метода, описанного в работе [19]. В исследованиях применяли эритроцитарную АХЭ и плазменную БуХЭ человека. 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 0.1M – 1 мл, рН 7.6±0.1, 5,5'-дитиобис-(2-нитробензойная кислота) (ДТНБ) 0.005M – 0.02 мл, ацетилтихолин (АТХ) 0.005 M – 0.005 мл, соответствующий фермент –

0.01 мл и исследуемое вещество 0.01 М (в ДМСО) – 0.02 мл. Для контрольных опытов раствор, содержащий фермент и ДТНБ, инкубировали 10 мин при 25°C, измеряли поглощение, после чего добавляли АТХ и смесь инкубирования 20 мин при 25°C 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 контроль – разница поглощений двух измерений контрольного опыта; тест – разница поглощений двух измерений тестового опыта.

Значения концентраций некоторых амидов N-замещенных  $\alpha,\beta$ -дигидроаминокислот и 4-имидазолонов, ингибирующие холинэстеразы на 50% ( $IC_{50\%}$ ), определены по методу [18].

**Молекулярные модели.** Для создания молекулярных 3D моделей исследуемых соединений была использована программа MarvinSketch версии 15.2.2.0 [20]. Пространственная оптимизация моделей проводилась с учетом симметрии  $C_{(II)}$  кольца [21]. Для нормализации и стабилизации 3D структур был использован программный пакет UCSF Chimera [22]. *Insilico* прогноз биологической активности, на основе анализа структура–активность, проводили с помощью онлайн платформы Passonline [23].

Молекулярные модели мономеров АХЭ и БуХЭ были взяты из банка данных RCSB с идентификационными номерами [PDBID:4PQE] и [PDBID:1P0I], соответственно [24].

**Докинг-анализ.** Для проведения докинг-анализа использовали программные пакеты AutoDock Vina и AutoDock Tools [25]. Докинг-анализ проводился с использованием метода “слепой способ”. Статистическая достоверность результатов докинга обеспечивалась 10-кратной повторяемостью 20 начальных конформаций, для каждого соединения с размерами виртуального бокса  $60 \times 70 \times 54$  и объемом пространственного поиска, не превышающим  $27000 \text{ \AA}^3$ . 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 [26].

**Статистический анализ результатов.** Кластерный анализ полученных пространственных и энергетических значений комплексообразования лиганд-мишень проводился методом k-средних с использованием онлайн инструмента ClastVis [27].

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

**ՄԻԻԼԱՅՆՈՂ ԱԳԵՆՏՆԵՐԻ ՕԳՏԱԳՈՐԾՄԱՄԲ 1,2,4-ԵՌՏԵՂԱԿԱՎԱԾ  
5-ԻՄԻԴԱԶՈՆՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶԻ ՈՐՈՇ ՄՈՏԵՑՈՒՄՆԵՐԸ ԵՎ ՆՐԱՆՅ  
ՆԱԿԱՍՈՒԻՆԷՍԹԵՐԱԶԱՅԻՆ ԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒՄԸ**

**Վ. Օ. ԹՈՓՈՒԶՅԱՆ, Վ. Մ. ՂԱԶՈՅԱՆ, Լ. Ս. ՆՈՒՆԱՆՅԱՆ, Ա. Ա. ՆՈՎՆԱՆՆԻՍՅԱՆ,  
Լ. Խ. ԳԱԼՍՏՅԱՆ և Ա. Տ. ՄԱԿԻՉՅԱՆ**

*Ուսումնասիրված են 1,2,4-եռտեղակալված 5-իմիդազոլոնների սինթեզի տարբեր մոտեցումների չհազեցած 5(4H)-օքսազոլոնների կամ N-տեղակալված  $\alpha,\beta$ -դեհիդրոամինաթթուների փոխազդեցությամբ այնպիսի սիլիլացնող ագենտների հետ, ինչպիսիք են եռմեթիլքլորոսիլանը կամ 1,1,1,3,3,3-հեքսամեթիլքլորոսիլանը: Ցույց է տրված նպատակային 5-իմիդազոլոնների սինթեզի հնարավորությունը չհազեցած 5(4H)-օքսազոլոններից համապատասխան ամիդի առաջացմամբ և վերջինիս դեհիդրատացմամբ մեկ փորձանոթի մեջ: Ուսումնասիրված են սինթեզված N-տեղակալված  $\alpha,\beta$ -դեհիդրոամինաթթուների ամիդների և համապատասխան իմիդազոլոնների հակախոլինէսթերազային հատկությունները ինչպես ացեթիլխոլինէսթերազի (ԱՆԷ), այնպես էլ բուտիրիլխոլինէսթերազի (ԲուՆԷ) հանդեպ: Ցույց է տրված, որ հետազոտվող միացությունները հիմնականում ցուցաբերում են ընտրողականություն ԲուՆԷ-ի հանդեպ: Բերված են որոշ 5-իմիդազոլոնների դոկլինգ-անալիզի արդյունքները ինչպես ԱՆԷ-ի, այնպես էլ ԲուՆԷ-ի մոնոմերների հետ:*

**SOME SYNTHESIS APPROACHES OF 1,2,4-TRISUBSTITUTED 5-  
IMIDAZOLONES WITH APPLICATION OF SILILATING AGENTS  
AND INVESTIGATION OF THEIR ANTICHOLINESTERASE ACTIVITY**

**V. O. TOPUZYAN, V. M. GHAZOYAN, L. S. HUNANYAN, A. A. HOVHANNISYAN,  
L. Kh. GALSTYAN and A. T. MAKICHYAN**

The Scientific technological center of organic and pharmaceutical chemistry NAS RA  
26, Azatutyun Ave., Yerevan, 0014, Armenia

E-mail: vtop@web.am

Russian-Armenian (Slavonic) University

Yerevan State University

There were explored different synthesis approaches of 1,2,3-trisubstituted 5-imidazolones by interaction of unsaturated 5(4H)-oxazolones or amides of N-substituted  $\alpha,\beta$ -dehydroamino acids with sililating agents as trimethylchlorosilane and 1,1,1,3,3,3-hexamethyldisilazane. There was installed opportunity of synthesis of target 5-imidazolones from unsaturated 5(4H)-oxazolones by implementation of the formation stage of the corresponding amide and the process of its dehydration “one pot”. There were explored anticholinesterase properties of synthesised amides of N-substituted  $\alpha,\beta$ -dehydroaminoacids and corresponding 5-imidazolones by acetylcholinesterase (AChE) and butyrylcholinesterase (BuChE). There was determined, that explored compounds



basically show specificity to BuChE. There were given datas of docking-analysis of some 5-imidazolones with the monomers of AChE and BuChE.

#### ЛИТЕРАТУРА

- [1] *El-Aal E.A., Fattah H.A., Osman N., Seliem I.* // J. Chem.Pes., 2016, v.40, p. 47.
- [2] *Chopra B., Dhingra A.K., Kapoor R.P., Parsad D.N.* // Der PharmaChemica, 2015, v.7, p.145.
- [3] *Sadula A., Peddaboina U.R., Subhashini P.N.J.* // Med Chem Res., 2015, v.24, p. 851.
- [4] *El-Saghier A.M., Alwedi E.F., Fawzy N.M.* // J. Heteroc.Chem., 2012, v.49, p.664.
- [5] *Топузян В.О., Оганесян А.А., Паносян Г.А.* // ЖОрХ, 2004, т. 40, с.1692.
- [6] *Топузян В.О., Казоян В.М., Тамазян Р.А., Айвазян А.Г., Галстян Л.Х.* // ЖОрХ, 2018, т. 54, с.1355.
- [7] *Торпузян В.О., Ghazoyan V.M., Novhannisyuan G.Sh., Novhannisyuan A.A.* // Chem. J. of Armenia, 2018, v.71, N4, p. 551.
- [8] *Топузян В.О., Арутюнян Л.Г., Оганесян А.А.* // ЖОрХ, 2007, т. 43, с. 870.
- [9] *Топузян В.О., Арутюнян Л.Г., Оганесян А.А., Паносян Г.А.* // ЖОрХ, 2007, т. 43, с. 936.
- [10] *Топузян В.О., Арутюнян Л.Г., Оганесян А.А., Паносян Г.А.* // ЖОрХ, 2008, т. 44, с. 474.
- [11] *Базаров И.* Термодинамика. М., Высшая школа, 1991, 376 с.
- [12] *Ландау Л., Лифшиц Е.* Статистическая физика. Часть 1. Издание 3-е, дополненное. М., Наука, 1976. -584 с.
- [13] *Ordentlich A., Barak D., Kronman C.* // J. Biol Chem., 1996, v.271, p. 11953.
- [14] *Dvira H., Silmanb I., Harela M.* // Chemico-Biological Interactions, 2010, v.187, p. 10.
- [15] *Bajda M., Więckowska A., Hebda M.* // Int. J. Mol. Sci., 2013, v.14, p. 5608.
- [16] *Lockridge O.* // Pharmacology & Therapeutics, 2015, v. 148, p.34.
- [17] *Bernardi A., Kirschner K., Faller R.* // Biophysical Journal, 2018,v. 114, p.47.
- [18] *Топузян В.О., Тосунян С.Р.* // Хим. ж. Армении, 2012, т. 65, с.369.
- [19] *Ellman G., Courtney K., Andres V.Jr., Feather-Stone R.* // Biochem. Pharm., 1961. v.7, p.88.
- [20] *Evans M., Moore J.* // J. Chem. Educ., 2011, v.88 (6), p.764.
- [21] *Petrich J., Gordon M., Cagle M.* // J. Phys. Chem., 1998, v. 102, p. 1647.
- [22] *Pettersen E., Goddard T., Huang C.* // J Comput Chem., 2004, v.25, p.1605. Doi:10.1002/jcc.2008
- [23] *Filimonov D., Lagunin A., Glorizova T.* // Chem Heterocycl., Comp 2014, v. 50, p. 444.
- [24] [www.rcsb.org](http://www.rcsb.org)
- [25] *Trott O., Olson A.* // J Comput Chem.,2010, v.31, p. 455.
- [26] *Laskowski R., Swindells M.* // J. Chem. Inf. Model., 2011, v. 51, p. 2778.
- [27] *Metsalu T., Vilo J.* // Nucleic Acids Research, 2015, v. 43, p.566.