

СИНТЕЗ И НЕКОТОРЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА
СОЕДИНЕНИЙ, СОДЕРЖАЩИХ В МОЛЕКУЛЕ ДВА ОСТАТКА
5-(4-ГИДРОКСИБЕНЗИЛИДЕН)-4-ИМИДАЗОЛОНА

А.Т. МАКИЧЯН

Научно-технологический центр
органической и фармацевтической химии НАН РА,
Армения, г. Ереван 0014, пр. Азатутян, 26
e-mail: ani.makichyan@rau.am

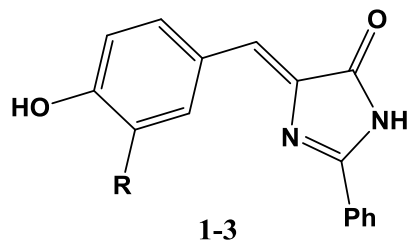
Поступило 09.09.2022

Реакцией 2-фенил-4-(4-бензоилоксиарилиден)-5(4Н)-оксазолонов с соответствующими диаминами были получены бисамиды, содержащие в молекуле два фрагмента N,O-дибензоил- α,β -дегидротирозина. Из последних O-бензоильную защитную группу удаляли N1,N1-диметилпропан-1,3-диамином. Циклизация полученных бисамидов в соответствующие бисимидазолы была проведена в диметилформамиде 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазаном. Изучены антирадикальные и антихолинэстеразные свойства синтезированных соединений.

Библ. ссылок 14, табл. 2.

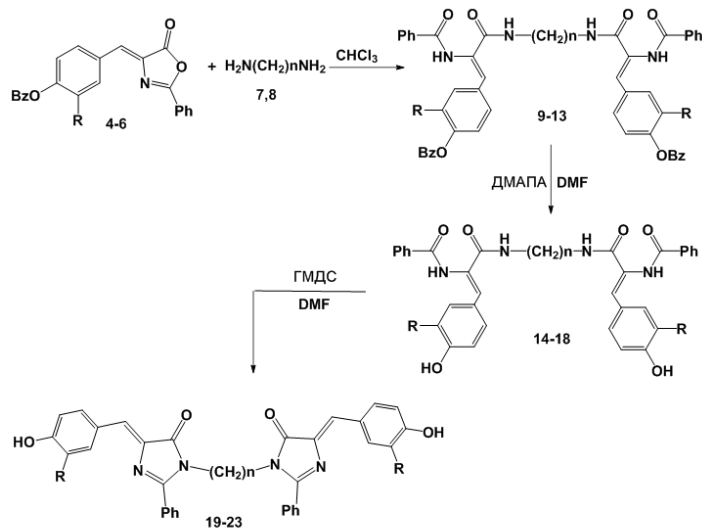
Ключевые слова: бисамиды, бисимидазолы, α,β -дегидроаминокислоты, антирадикальная активность, антихолинэстеразная активность.

Производные 4-имидазолонов представляют интерес в качестве синтонов для синтеза различных гетероциклических соединений [1-4], так и как физиологически активные вещества, проявляющие различные биологические свойства [5-10]. Ранее нами было показано, что некоторые аналоги хромофора зеленого флуоресцентного белка -5-(4-гидроксibenзилиден)-4-имидазолы **1-3** обладают выраженными антихолинэстеразными и антирадикальными свойствами [11].



1 R=H; 2 R=OMe; 3 R=OEt

С целью выяснения влияния на биологическую активность увеличения доли 5-(4-гидроксибензилиден)-4-имидазолонового остатка в молекуле, предпринят синтез бисимидазолонов. Для синтеза последних взаимодействием 4-(4-бензоилбензилиден)-5-оксазолонов **4-6** с тетраметилен-**7** или гексаметилендиаминами **8** в хлороформе при комнатной температуре с выходами 63-78 % получены бисамиды, содержащие в молекуле два остатка N,O-дibenzoил- α,β -дегидротирозина **9-13**. Из последних бензоильную O-защитную группу удаляли методом, описанным в [12], применяя четырехкратный избыток 3-(диметиламино)-1-пропиламина (ДМАПА) в диметилформамиде при комнатной температуре. При этом получены бисамиды N-бензоил- α,β -дегидротирозина **14-18** – выходами 84-95 %. Циклизация последних была осуществлена 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазаном (ГМДС), согласно методу [13]. Кипячение смеси бисамидов **14-18** и семикратного избытка ГМДС в ДМФА в течение 1.5-3 ч дает удовлетворительные выходы (37-57 %) целевых бисимидазолонов **19-23**.



4,9,14,19 R=H, n=4; 5,10,15,20 R=OCH₃, n=4;
11,16,21 R=H, n=6; 12,17,22 R=OCH₃, n=6; 6,13,18,23 R=OC₂H₅, n=6

Изучены антирадикальные и антихолинэстеразные свойства всех синтезированных соединений (табл. 1 и 2). При рассмотрении антирадикальных свойств бисамидов с О-бензоильной защитной группой **9-13** (ингибирование 16-36 %), изучение показало, что они по активности уступают бисамидам, содержащим фрагменты α,β -дегидротирозина **14-18** (ингибирование 61-82 %), что можно объяснить наличием фенольной гидроксильной группы. Бисимидазолы **19-23** по антирадикальной активности, в основном, уступают той же активности соответствующих бисамидов **14-18**. Однако в этом ряду имеется соединение – бисимидазолон **22**, который по активности превосходит как бисамид **17**, так и контрольное вещество – галловую кислоту, а также не уступает витамину С. Отметим, что по антирадикальным свойствам бисимидазолы **19-21** и **23**, также уступают имидазолам **1-3**.

Таблица 1

Данные антирадикальных свойств имидазолонов 1-23

Ингибирование, %			
№	ДФПГ	№	ДФПГ
1	78,5*	16	70.3
2	77,7*	17	61.4
3	72,2*	18	63.7
9	27.5	19	10.9
10	36.7	20	55.0
11	17.1	21	21.5; 30.1**
12	16.8	22	83.9; 85.2***
13	22.2	23	51.1
14	62.6	Витамин С	85.7
15	82.2	Галловая кислота	76.7

*Данные взяты из работы [11].

**Соотношение ДФПГ и испытуемого вещества 1:2

***Соотношение ДФПГ и испытуемого вещества 1:0.5

Данные таблицы 2 показывают, что бисимидазолы **19-23** являются слабыми ингибиторами как по отношению к ацетилхолинэстеразе, так и к бутирилхолинэстеразе, значительно уступая соответствующим 2,5-дизамещенным-4-имидазолам **1-3**.

Вероятно, при переходе от моноимидазолонов **1-3** к бисимидазолам **19-23** из-за увеличения размеров молекулы усложняется взаимодействие лиганд-фермента.

Таким образом, разработан метод синтеза веществ, содержащих в молекуле два остатка 5-(4-гидроксibenзилиден)-4-имидазолонa, соединенных между собой по положению 3 гетероцикла из четырех и шести метиленовых звеньев.

Установлено, что по антирадикальным и ахтихолинэстеразным свойствам бисимидазолонa, в основном, уступают своим моно-аналогам.

Таблица 2

Данные антихолинэстеразных свойств имидазолонов 1-3 и 19-23

№	Ингибирование, %	
	АХЭ	БуХЭ
1	90*	100*
2	91.4*	94.8*
3	79.6*	69.4*
19	18.5	31.6
20	18.0	6.0
21	0	5.3
22	52.3	0
23	27.3	0

*Данные взяты из работы [11].

Экспериментальная часть

Температуры плавления измерены на приборе Boetus (Германия). ИК спектры сняты в вазелиновом масле на спектрометре Specord M-80. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C растворов соединений сняты на спектрометре Mercury-300 (300 МГц) в ДМСO-d₆/CCl₄ в соотношении 1/3. Элементный анализ выполнен на анализаторе EuroEA3000 CHNS-O. Определение чистоты полученных соединений осуществлено методом ТСХ (на пластинках AlugramXtraSILG/UV) в системе растворителей C₆H₆ / MeOH 5 : 2, проявление - УФ лучи.

Ненасыщенные 5(4H)-оксазолонa 4-6 синтезируют по методу, описанному в [14].

Общий метод синтеза N,N'-бис(α-бензоиламинокоричноил)-полиметилендиамидов 9-13. К раствору 5.4 ммоль соответствующего ненасыщенного оксазолонa 4-6 в 60 мл хлороформа добавляют 2.7 ммоль 1,4-бутилендиамина или 1,6-гексаметилендиамина и смесь перемешивают 24 ч при комнатной температуре. Образовавшийся осадок отфильтровывают и сушат на воздухе. Перекристаллизовывают из спирта.

4,4'-(1Z,1'Z)-3,3'-(бутан-1,4-диилбис(азандиил))бис(2-бензамидо-3-оксопроп-1-ен-3,1-диил)бис(4,1-фенилен)дibenзоат (9). Выход 64.6 %, т.пл. 149-151 °C, R_f 0.84. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1654 (СО-амидн.), 1740 (СО-эфирн.), 3259 (NH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6/CCL_4), δ , м. д. (J , Гц): 1.61 (4H, м, 2x CH_2), 3.29 (4H, к, $J=4.15$, 2x CH_2N), 7.12-7.19 (4H, м, C_6H_4), 7.21 (2H, с, 2x $\text{CH}=\text{C}$), 7.39-7.69 (16H, м, C_6H_5), 8.02 (2H, т, $J=7.39$, 2x NH), 8.08-8.17 (8H, м, C_6H_5 , C_6H_4), 9.79 (2H, с, 2x NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6/CCL_4), δ , м. д.: 26.3, 38.8, 121.2, 127.1, 127.6, 127.8, 128.1, 128.8, 129.5, 130.1, 130.4, 130.8, 132.1, 133.1, 133.6, 150.0, 163.6, 164.7, 165.4. Найдено, %: C 72.13; H 5.62; N 6.28. $\text{C}_{50}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_8$. Вычислено, %: C 72.63; H 5.12; N 6.78.

4,4'-(1Z,1'Z)-3,3'-(бутан-1,4-диилбис(азандиил))бис(2-бензамидо-3-оксопроп-1-ен-3,1-диил)бис(2-метокси-4,1-фенилен)дibenзоат (10). Выход 63.8 %, т.пл. 133-135 °C, R_f 0.77. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1650 (СО-амидн.), 1744 (СО-эфирн.), 3251 (NH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6/CCL_4), δ , м. д. (J , Гц): 1.63 (4H, м, 2x CH_2), 3.29 (4H, к, $J=6.42$, 2x CH_2N), 3.57 (6H, с, 2x CH_3O), 7.03-7.10 (2H, м, C_6H_3), 7.12-7.19 (2H, м, C_6H_3), 7.25 (2H, с, 2x $\text{CH}=\text{C}$), 7.34-7.57 (12H, м, C_6H_5), 7.64 (2H, т, $J=8.24$, 2x NH), 7.97-8.14 (10H, м, C_6H_3 , C_6H_5), 9.84 (2H, с, 2x NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6/CCL_4), δ , м. д.: 26.4, 54.9, 112.8, 122.1, 122.2, 127.6, 127.7, 127.9, 128.1, 128.8, 129.5, 130.2, 130.9, 132.9, 133.1, 133.5, 139.3, 150.4, 163.2, 164.6, 165.4. Найдено, %: C 70.92; H 5.73; N 5.82. $\text{C}_{52}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_{10}$. Вычислено, %: C 70.42; H 5.23; N 6.32.

4,4'-(1Z,1'Z)-3,3'-(гексан-1,6-диилбис(азандиил))бис(2-бензамидо-3-оксопроп-1-ен-3,1-диил)бис(4,1-фенилен)дibenзоат (11). Выход 77.5 %, т.пл. 277-229 °C, R_f 0.81. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1644 (СО-амидн.), 1740 (СО-эфирн.), 3321 (NH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6/CCL_4), δ , м. д. (J , Гц): 1.34-1.44 (4H, м, 2x CH_2), 1.56 (4H, м, 2x CH_2), 3.23 (4H, к, $J=6.31$, 2x NCH_2), 7.13-7.19 (4H, м, C_6H_4), 7.21 (2H, с, 2x $\text{CH}=\text{C}$), 7.40-7.70 (16H, м, C_6H_5), 7.96 (2H, т, $J=5.9$, 2xNH), 8.00-8.13 (8H, м, C_6H_4 , C_6H_5), 9.81 (2H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6/CCL_4), δ , м. д.: 25.8, 28.9, 38.8, 121.2, 127.6, 127.8, 128.2, 128.8, 129.5, 130.1, 130.4, 130.8, 132.1, 133.1, 133.6, 150.1, 163.7, 164.7, 165.4. Найдено, %: C 73.52; H 5.92; N 6.05. $\text{C}_{52}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_8$. Вычислено, %: C 73.05; H 5.42; N 6.55.

4,4'-(1Z,1'Z)-3,3'-(гексан-1,6-диилбис(азандиил))бис(2-бензамидо-3-оксопроп-1-ен-3,1-диил)бис(2-метокси-4,1-фенилен)дibenзоат (12). Выход 74.6 %, т.пл. 178-180 °C, R_f 0.85. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1641 (СО-амидн.), 1746 (СО-эфирн.), 3327 (NH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6/CCL_4), δ , м. д. (J , Гц): 1.41 (4H, м, 2x CH_2), 1.56 (4H, м, 2x CH_2), 3.24 (4H, к, $J=6.0$, 2x CH_2N), 3.57 (6H, с, 2x OCH_3), 7.03-7.18 (4H, м, C_6H_3), 7.22 (2H, с, 2x $\text{CH}=\text{C}$), 7.35-7.69 (12H, м, C_6H_5), 7.92 (2H, т, $J=6.01$), 8.03-8.18 (10H, м,

C_6H_3 , C_6H_5), 9.83 (2H, с, 2х NH). Найдено, %: С 70.38; Н 5.02; N 6.62. $C_{54}H_{50}N_4O_{10}$. Вычислено, %: С 70.88; Н 5.51; N 6.12.

4,4'-(1Z,1'Z)-3,3'-(гексан-1,6-диилбис(азандиил))бис(2-бензамидо-3-оксопроп-1-ен-3,1-диил)бис(2-этокси-4,1-фенилен)дибензоат (13). Выход 78.7 %, т.пл. 237-239 °C, R_f 0.78. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1642 (СО-амидн.), 1740 (СО-эфирн.), 3332 (NH). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 /CCL $_4$), δ , м. д. (J , Гц): 1.09 (6H, т, $J=7.1$, 2х CH $_3$), 1.40 (4H, м, 2х CH $_2$), 1.56 (4H, м, 2х CH $_2$), 3.24 (4H, к, $J=6.26$, 2х NCH $_2$), 3.77 (4H, к, $J=7.09$, 2х OCH $_2$), 7.03-7.17 (4H, м, C_6H_3), 7.23 (2H, с, 2х CH=C), 7.38-7.68 (14H, м, C_6H_3 , C_6H_5), 7.93 (2H, т, $J=5.58$, 2х NH), 8.03-8.15 (8H, м, C_6H_3 , C_6H_5), 9.83 (2H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 /CCL $_4$), δ , м. д.: 14.0, 25.8, 28.9, 63.4, 113.7, 122.1, 122.3, 127.5, 127.8, 127.9, 128.0, 128.9, 129.4, 129.5, 130.1, 130.8, 132.9, 133.4, 139.7, 149.7, 163.3, 164.5, 165.4, 165.5. Найдено, %: С 71.82; Н 5.27; N 6.44. $C_{56}H_{54}N_4O_{10}$. Вычислено, %: С 71.32; Н 5.77; N 5.94.

Общий метод получения N,N'-бис(α -бензоиламинокоричноил)-гексаметилендиаминов 14-18. К раствору 4.5 ммоль соответствующего бисамида 9-13 в 5 мл диметилформамида добавляют 0.23 мл (0.18 г, 1.8 ммоль) 3-(диметиламино)-1-пропиламина и смесь перемешивают 24 ч при комнатной температуре. После чего к реакционной смеси добавляют 50 мл разбавленного водного раствора соляной кислоты (pH $\approx$ 4). Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат на воздухе. Перекристаллизацию проводят из спирта.

N,N'-(1Z,1'Z)-3,3'-(бутан-1,4-диилбис(азандиил))бис(1-(4-гидроксифенил)-3-оксопроп-1-ен-3,2-диил)дибензамид (14). Выход 91.1%, т.пл. 176-178 °C, R_f 0.77. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1646 (СО-амидн.), 3249 (NH, OH). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 /CCL $_4$), δ , м. д. (J , Гц): 1.55 (4H, м, 2х CH $_2$), 3.22 (4H, к, $J=6.07$, 2х NCH $_2$), 7.14 (2H, с, 2х C=CH), 7.33-7.54 (12H, м, C_6H_4 , C_6H_5), 6.65-6.72 (4H, м, C_6H_4), 7.78 (2H, т, $J=5.29$, 2х NH), 7.99-8.01 (2H, м, C_6H_4), 9.59 (2H, с, NH), 8.03 (2H, с, 2OH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 /CCL $_4$), δ , м. д.: 26.4, 38.8, 115.1, 124.9, 126.8, 127.6, 127.7, 129.3, 130.8, 133.7, 157.9, 165.1, 165.3. Найдено, %: С 70.39; Н 6.04; N 8.56. $C_{36}H_{34}N_4O_6$. Вычислено, %: С 69.89; Н 5.54; N 9.06.

N,N'-(1Z,1'Z)-3,3'-(бутан-1,4-диилбис(азандиил))бис(1-(4-гидроксифенил)-3-метоксифенил)-3-оксопроп-1-ен-3,2-диил)дибензамид (15). Выход 84.2 %, т. пл. 240-242 °C, R_f 0.72. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1658 (СО-амидн.), 3243 (NH), 3417 (OH). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 /CCL $_4$), δ , м. д. (J , Гц): 1.55 (4H, м, 2х CH $_2$), 3.24 (4H, к, $J=6.07$, 2х CH $_2$ N), 3.52 (6H, с, 2х OCH $_3$), 6.66-6.73 (2H, м, C_6H_3), 6.89-6.97 (2H, м, C_6H_3), 7.13-7.18 (2H, м, C_6H_3), 7.20 (2H, с, 2х CH=C), 7.36-7.54 (6H, м, C_6H_5), 7.81 (2H, т, $J=5.53$, 2х NH), 8.00-8.11 (4H, м, C_6H_5), 8.84 (2H, ш.с, 2х OH), 9.65 (2H, с, 2х NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 /CCL $_4$), δ , м. д.: 26.5, 38.8, 54.8, 112.4, 115.0, 123.7, 125.3, 126.8, 127.7, 129.8, 130.9, 133.7, 146.9, 147.4, 164.9, 165.3. Найдено,

%, С 67.74; Н 5.14; N 8.75. $C_{38}H_{38}N_4O_8$. Вычислено, %: С 67.24; Н 5.64; N 8.25.

N,N' -(1Z,1'Z)-3,3'-(гексан-1,6-диилбис(азандиил))бис(1-(4-гидроксифенил)-3-оксопроп-1-ен-3,2-диил)добензамид (16). Выход 93.4 %, т.пл. 142-145 °С, R_f 0.75. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1641 (СО-амидн.), 3233 (NH, OH). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 /CCL $_4$), δ , м. д. (J, Гц): 1.34 (4H, м, 2хCH $_2$), 1.50 (4H, м, 2хCH $_2$), 3.18 (4H, к, $J=6.44$, 2х CH $_2$ N), 6.63-6.74 (4H, м, C $_6$ H $_4$), 7.12 (2H, с, 2х CH=C), 7.31-7.53 (10H, м, C $_6$ H $_5$), 7.70 (2H, т, $J=5.75$, 2х NH), 7.96-8.08 (4H, м, C $_6$ H $_4$), 9.42 (2H, с, 2х OH), 9.60 (2H, с, 2х NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 /CCL $_4$), δ , м. д.: 25.8, 28.9, 115.1, 124.9, 126.9, 127.7, 129.2, 130.8, 133.7, 157.9, 165.0, 165.4, 165.5. Найдено, %: С 70.07; Н 6.42; N 8.16. $C_{38}H_{38}N_4O_8$. Вычислено, %: С 70.57; Н 5.92; N 8.66.

N,N' -(1Z,1'Z)-3,3'-(гексан-1,6-диилбис(азандиил))бис(1-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-3-оксопроп-1-ен-3,2-диил)добензамид (17). Выход 87.7 %, т.пл. 134-136 °С, R_f 0.75. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1648 (СО-амидн.), 3240 (NH, OH). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 /CCL $_4$), δ , м. д. (J, Гц): 1.36 (4H, с, CH $_2$), 1.52 (4H, т, $J=6.13$, CH $_2$), 3.20 (4H, к, $J=6.36$, 2х CH $_2$ N), 3.49 (6H, с, 2х OCH $_3$), 6.66-6.72 (2H, м, C $_6$ H $_3$), 6.89-6.97 (2H, м, C $_6$ H $_3$), 7.17 (2H, с, 2х CH=C), 7.13-7.20 (2H, м, C $_6$ H $_3$), 7.37-7.54 (6H, м, C $_6$ H $_5$), 7.70 (2H, т, $J=5.85$, 2х NH), 7.97-8.12 (4H, м, C $_6$ H $_5$), 8.82 (2H, с, 2х OH), 9.63 (2H, с, 2х NH). Найдено, %: С 67.47; Н 6.49; N 7.43. $C_{40}H_{42}N_4O_8$. Вычислено, %: С 67.97; Н 5.99; N 7.93.

N,N' -(1Z,1'Z)-3,3'-(гексан-1,6-диилбис(азандиил))бис(1-(3-этокси-4-гидроксифенил)-3-оксопроп-1-ен-3,2-диил)добензамид (18). Выход 95%, т. пл. 122 -124 °С, R_f 0.79. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1647 (СО-амидн.), 3233 (NH, OH). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 /CCL $_4$), δ , м. д. (J, Гц): 1.18 (6H, т, $J=7.0$, 2х CH $_3$), 1.35 (4H, м, 2х CH $_2$), 1.51 (4H, м, 2х CH $_2$), 3.19 (4H, к, $J=6.43$, 2х CH $_2$ N), 3.70 (4H, к, $J=7.0$, 2х OCH $_2$), 6.68-6.95 (4H, м, C $_6$ H $_3$), 7.12-7.16 (2H, м, C $_6$ H $_3$), 7.17 (2H, с, 2х CH=C), 7.38-7.56 (6H, м, C $_6$ H $_5$), 7.72 (2H, т, $J=5.8$, 2х NH), 8.02-8.13 (4H, м, C $_6$ H $_5$), 8.74 (2H, с, 2х NH), 9.61 (2H, ш.с, 2х OH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 /CCL $_4$), δ , м. д.: 14.3, 25.8, 28.9, 63.2, 113.4, 114.9, 123.8, 125.2, 126.6, 127.5, 127.7, 129.8, 130.8, 133.6, 146.0, 147.6, 164.8, 165.2. Найдено, %: С 68.15; Н 6.81; N 7.12. $C_{42}H_{46}N_4O_8$. Вычислено, %: С 68.65; Н 6.31; N 7.62.

Общий метод синтеза N,N' -бис(α -бензоиламинокоричноил)-гексаметилендиаминов 19-23. К раствору 1.5 ммоль бисамида 14-18 в 5 мл диметилформамида добавляют 2.2 мл (1.69 г, 10.5 ммоль) гексаметилдисульфата и кипятят с использованием обратного холодильника 1.5-3 ч. К реакционной смеси добавляют 20 мл разбавленного водного раствора соляной кислоты (рН≈4), образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой до нейтральной рН и сушат на воздухе. Перекристаллизацию проводят из 50% раствора уксусной кислоты.

(Z)-3,3'-(бутан-1,4-диил)бис(5-((Z)-4-гидроксибензилиден)-2-фенил-3,5-дигидро-4Н-имидазол-4-он) (19). Выход 39 %, т.пл. 249-251 °С, R_f 0.88. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1683 (СО-цикл.); 3215 (NH, OH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 /CCL $_4$), δ , м. д. (J , Гц): 1.36 (4H, м, 2х CH $_2$), 3.67 (4H, т, $J=6.27$, 2х CH $_2$ N), 6.76-6.86 (4H, м, C $_6$ H $_4$), 6.99 (2H, с, 2х CH=C), 7.39-7.56 (8H, м, C $_6$ H $_5$), 7.64-7.73 (2H, м, C $_6$ H $_5$), 8.03-8.12 (4H, м, C $_6$ H $_4$), 9.79 (2H, с, 2х OH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 /CCL $_4$), δ , м. д.: 25.4, 115.2, 125.2, 127.7, 128.2, 128.3, 129.6, 130.3, 134.2, 135.6, 159.6, 159.9, 170.1. Найдено, %: С 74.71; Н 5.69; N 9.12. C $_{36}$ H $_{30}$ N $_4$ O $_4$. Вычислено, %: С 74.21; Н 5.19; N 9.62.

(Z)-3,3'-(бутан-1,4-диил)бис(5-((Z)-4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-2-фенил-3,5-дигидро-4Н-имидазол-4-он) (20). Выход 57.3 %, т.пл. 236-239 °С, R_f 0.79. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1688 (СО-цикл.); 3283 (NH, OH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 /CCL $_4$), δ , м. д. (J , Гц): 1.39 (4H, м, 2х CH $_2$), 3.69 (4H, т, $J=4.12$, 2х CH $_2$ N), 3.87 (6H, с, 2х OCH $_3$), 6.79-6.85 (4H, м, C $_6$ H $_3$), 7.00 (2H, с, 2х CH=C), 7.42-7.60 (8H, м, C $_6$ H $_5$), 7.67-7.75 (2H, м, C $_6$ H $_5$), 8.02-8.06 (2H, м, C $_6$ H $_3$), 9.29 (2H, с, 2х OH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 /CCL $_4$), δ , м. д.: 25.4, 55.1, 115.3, 115.4, 125.6, 127.2, 127.6, 128.2, 128.4, 129.6, 130.3, 135.6, 147.3, 149.7, 159.5, 169.9. Найдено, %: С 71.51; Н 4.83; N 8.22. C $_{38}$ H $_{34}$ N $_4$ O $_6$. Вычислено, %: С 71.01; Н 5.33; N 8.72.

(Z)-3,3'-(гексан-1,6-диил)бис(5-((Z)-4-гидроксибензилиден)-2-фенил-3,5-дигидро-4Н-имидазол-4-он) (21). Выход 42.2 %, т.пл. 298-301 °С, R_f 0.78. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1684 (СО-цикл.); 3312 (NH, OH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 /CCL $_4$), δ , м. д. (J , Гц): 1.15 (4H, м, 2х CH $_2$), 1.44 (4H, м, 2х CH $_2$), 3.66 (4H, т, $J=7.51$, 2х CH $_2$ N), 6.76-6.84 (4H, м, C $_6$ H $_4$), 7.01 (2H, с, 2х CH=C), 7.47-7.89 (10H, м, C $_6$ H $_5$), 8.03-8.12 (4H, м, C $_6$ H $_4$), 9.75 (2H, с, 2х OH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 /CCL $_4$), δ , м. д.: 25.3, 28.2, 40.5, 115.4, 125.1, 127.7, 128.1, 128.2, 129.7, 130.2, 134.1, 135.7, 159.9, 170.1. Найдено, %: С 75.24; Н 5.11; N 9.67. C $_{38}$ H $_{34}$ N $_4$ O $_4$. Вычислено, %: С 74.74; Н 5.61; N 9.17.

(Z)-3,3'-(гексан-1,6-диил)бис(5-((Z)-4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-2-фенил-3,5-дигидро-4Н-имидазол-4-он) (22). Выход 42 %, т.пл. 135-138 °С, R_f 0.82. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1749 (СО-цикл.); 3254 (NH, OH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 /CCL $_4$), δ , м. д. (J , Гц): 1.38 (4H, м, 2х CH $_2$), 1.52 (4H, м, 2х CH $_2$), 3.19 (4H, т, $J=6.11$, 2х CH $_2$ N), 3.52 (6H, с, 2х OCH $_3$), 6.65-6.99 (4H, м, C $_6$ H $_3$), 7.17 (2H, с, 2х CH=C), 7.35-8.14 (10H, м, C $_6$ H $_5$), 8.82-8.94 (2H, м, C $_6$ H $_3$), 9.64 (2H, с, 2х OH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 /CCL $_4$), δ , м. д.: 20.5, 25.8, 28.9, 54.8, 112.4, 114.9, 123.7, 125.3, 126.8, 127.6, 127.7, 129.8, 130.9, 133.6, 146.9, 147.4, 164.9, 165.3, 171.2. Найдено, %: С 72.13; Н 5.21; N 8.85. C $_{40}$ H $_{38}$ N $_4$ O $_6$. Вычислено, %: С 71.63; Н 5.71; N 8.35.

(Z)-3,3'-(гексан-1,6-диил)бис(5-((Z)-3-этокси-4-гидроксибензилиден)-2-фенил-3,5-дигидро-4Н-имидазол-4-он) (23). Выход 37.1 %, т.пл. 217-219 °С, R_f 0.85. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1695 (СО-цикл.); 3315 (NH, OH). Спектр ЯМР

^1H (DMCO- d_6 /CCL $_4$), δ , м. д. (J , Гц): 1.16 (4H, м, 2x CH $_2$), 1.44 (10H, м, 2x CH $_2$, 2x CH $_3$), 3.68 (4H, т, $J=6.11$, 2x CH $_2$ N), 4.10 (4H, к, $J=6.74$, 2x CH $_2$ O), 6.75-6.86 (2H, м, C $_6$ H $_3$), 7.00 (2H, с, 2x CH=C), 7.41-7.63 (8H, м, C $_6$ H $_5$), 7.69-7.87 (4H, м, C $_6$ H $_3$, C $_6$ H $_5$), 7.97-8.08 (2H, м, C $_6$ H $_3$), 9.14 (2H, с, 2x OH). Спектр ЯМР ^{13}C (DMCO- d_6 /CCL $_4$), δ , м. д.: 14.4, 25.3, 28.2, 63.5, 115.3, 116.6, 125.6, 127.1, 127.7, 128.2, 128.3, 129.8, 130.3, 135.7, 146.3, 149.8, 159.7, 170.0. Найдено, %: C 72.69; H 5.56; N 8.52. C $_{42}$ H $_{42}$ N $_4$ O $_6$. Вычислено, %: C 72.19; H 6.06; N 8.02.

Антирадикальные и антихолинэстеразные свойства соединений 9-23 определяют по методам, описанным в [11].

ՄՈԼԵԿՈՒԼՈՒՄ ԵՐԿՈՒ 5-(4-ՀԻԴՐՈՔՍԻԲԵՆԶԻԼԻԴԵՆ)-4-ԻՄԻԴԱԶՈԼՈՆԻ

ՄՆԱՑՈՐԴ ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ՄԻԱՑՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՄԻՆԹԵԶԸ ԵՎ

ՈՐՈՇ ԿԵՆՍԱԲԱՆԱԿԱՆ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐ

Ա.Տ. ՄԱԿԻՉՅԱՆ

2-Ֆենիլ-4-(4-բենզոյլօքսիարիլիդեն)-5(4H)-օքսազոլոնների փոխազդեցությամբ 1,4-տետրամեթիլեն- և 1,6-հեքսամեթիլենդիամինների հետ սինթեզվել են իրենց մոլեկուլում երկու N,O- դիբենզոյլ - α,β - դեհիդրոթրոպինի մնացորդ պարունակող բիսամիդներ: Վերջիններից N^1,N^1 -դիմեթիլպրոպան-1,3-դիամինով հեռացվել է Օ-բենզոյլ պաշտպանող խումբը: Ստացված դիամիդների ցիկլումը համապատասխան բիսիմիդազոլոնների իրականացվել է դիմեթիլֆորմամիդում 1,1,1,3,3,3-հեքսամեթիլդիսիլազանի միջոցով: Ուսումնասիրվել են սինթեզված միացությունների հակառադիկալային և հակախոլինէսթերազային հատկությունները:

SYNTHESIS AND SOME BIOLOGICAL PROPERTIES OF COMPOUNDS CONTAINING TWO 5-(4-HYDROXYBENZYLIDENE)-4-IMIDAZOLONE RESIDUES IN THE MOLECULE

A.T. MAKICHYAN

The Scientific Technological Center of Organic and
Pharmaceutical Chemistry NAS RA
26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia
E-mail: ani.makichyan@rau.am

The reaction of 2-phenyl-4-(4-benzoyloxyarylidene)-5(4H)-oxazolones with the corresponding 1,4-tetramethylene- and 1,6-hexamethylenediamines gave bisamides containing two fragments of N,O-dibenzoyl- α,β -dehydrotyrosine in the molecule. The O-benzoyl protecting group was removed from the latter with N^1,N^1 -dimethylpropane-1,3-diamine. Cyclization of the obtained bis-amides to the corresponding bisimidazolones was carried out in dimethylformamide with 1,1,1,3,3,3-hexamethyldisilazane. Antiradical and anticholinesterase properties of the synthesized compounds were studied.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Мельник Д.А., Русанов Э.Б., Васильевич Р.И., Вовк М.В. - Синтез производных спиро [имидазо [2,1-б] [1,3] тиазол- 6,3'-пирролидина] // Chem. Heterocycl. Compd, 2018, т. 54, № 2, с.с.130-137.
- [2] Khan Sh., Tyagi V., Mahar R., Bajpai V., Kumar B., Chauhan P.M.S. - Expedient base-mediated desulfativedimethylamination, oxidation, or etherification of 2- (methylsulfanyl)- 3,5-dihydro-4H-imidazol-4-one scaffolds // Synthesis, 2013, v. 45. p.p. 2405-2412.
- [3] DOI: 10.1055/s-0033-1338499 .
- [4] Allimony H.A., Saad H.A., El-Mariah F.A.A.- Synthesis and antimicrobial activity of some nitrogen heterobicyclic systems: Part I // Indian J. Chem., Sect B: Org Chem. Incl. Med. Chem., 1999, v. 38, p.p.445-451 .
- [5] Argyropoulos N.G., Coutouli-Argyropoulou E., Siacavara C. - 1,3- Dipolar cycloaddition reactions of 4-arylidene-2-phenyl-1,4-dihydroimidazol-5-ones with nitrile oxides // J. Heterocycl. Chem., 1990, v. 27, p.p. 2097-2100. DOI:10.1002/jhet.5570270745 .
- [6] Meurer L.C., Finke P.E., Owens K.A., Tsou N.N., Ball R.G., Mills S.G., MacCoss M., Sadowski S., Cascieri M.A., Tsao K.L., Chicchi G.G., Egger L.A., Luell S., Metzger J.M., MacIntyre D.E., Rupniak N.M.J., Williams A.R., Hargreaves R. - Cyclopentane-based human NK1 antagonists. Part 1: Discovery and initial SAR // Bioorg. Med. Chem. Lett., 2006, v. 16, p.p. 4497-4503. DOI:10.1016/j.bmcl.2006.06.035
- [7] Burgey C.S., Stump C.A., Nguyen D.N., Deng J.Z., Quigley A.G., Norton B.R., Bell I.M., Mosser S.D., Salvatore C.A., Rutledge R.Z., Kane S.A., Koblan K.S., Vacca J.P., Graham S.L., Williams T.M. - Benzodiazepine calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor antagonists: Optimization of the 4-substituted piperidine // Bioorg. Med. Chem. Lett., 2006, v. 16, p.p. 5052-5056. DOI:10.1016/j.bmcl.2006.07.044
- [8] Carling R.W., Moore K.W., Moyes C.R., Jones E.A., Bonner K., Emms F., Marwood R., Patel S., Fletcher A.E., Beer M., Sohal B., Pike A., Leeson P.D. -1-(3-Cyanobenzyl)piperidin-4-yl)-5-methyl-4-phenyl-1, 3-dihydroimidazol-2-one: a selective high-affinity antagonist for the human dopamine D(4) receptor with excellent selectivity over ion channels // J. Med. Chem., 1999, v. 42, p.p. 2706-2715. DOI:10.1021/jm991029k .
- [9] Reitz D.B., Garland D.J., Norton M.B., Collins J.T., Reinhard E.J., Manning R.E., Olins G.M., Chen S.T., Palomo M.A., McMahon E.G. - N₁-sterically hindered 2H-imidazol-2-one angiotensin II receptor antagonists: The conversion of surmountable antagonists to insurmountable antagonists // Bioorg. Med. Chem. Lett., 1993, v. 3, p.p. 1055-1060. DOI:10.1016/S0960-894X(00)80286-3.
- [10] Naylor E.M., Parmee E.R., Colandrea V.J., Perkins L., Brockunier L., Candelore M.R., Cascieri M.A., Colwell L.F., Deng L., Feeney W.P., Forrest M.J., Hom G.J., MacIntyre D.E., Starader C.D., Tota L., Wang P.R., Wyvratt M.J., Fisher M.H., Weber A.E. - Human β_3 adrenergic receptor agonists containing imidazolidinone and imidazole-nitrobenzenesulfonamides // Bioorg. Med. Chem. Lett., 1999, v.9, p.p.755-758. DOI:10.1016/S0960-894X(99)00072-4 .
- [11] Andre's J.I., Alonso J.M., Diaz A., Fernandez J., Iturrino L., Martinez P., Matesanz E., Freyne E.J., Deroose F., Boeckx G., Petit D., Diels G., Megens A., Somers M., Wauwe J.V., Stoppie P., Cools M., Clerck F.D., Peeters D., Chaffoy D.D.- Synthesis and biological evaluation of imidazol-2-one and 2-cyanoiminoimidazole derivatives: novel series of PDE4 inhibitors // Bioorg. Med. Chem. Lett., 2002, v. 12, p.p. 653-658. DOI:10.1016/S0960-894X(01)00817-4 .
- [12] Топузян В.О., Оганесян А.А., Макичян А.Т., Унанян Л.С. - Синтез и антихолиэстеразная активность некоторых 2,5-дизамещенных имидазол-4-онов - производных

хромофора зеленого флуоресцентного белка// ЖОрХ, 2022, т. 58, №7, с.с. 706-717. DOI:10.31857/S0514749222070035 .

- [13] *Топузян В.О., Оганесян А.А., Макичян А.Т., Унанян Л.С., Галстян Л.Х.* - Применение бензоильной О-защитной группы при синтезе α,β -дегидротирозинсодержащих амидов и имидазолонов // ЖОрХ, 2022, т. 58, №2, с.с. 200-209. DOI:10.31857/S0514749222020112 .
- [14] *Топузян 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, № 9, с. 1355-1363. DOI:10.7868/S0514749218090170 .
- [15] *Abdel-Galil E., Moawad E.B., El-Mekabaty A., Said G.E.* - Synthesis and biological evaluation of new multifunctional oxazolone scaffolds incorporating phenyl benzoate moiety // J. Heterocyclic Chem., 2018, v. 55, p.p. 1092-1100. DOI:10.1002/jhet.3139.