

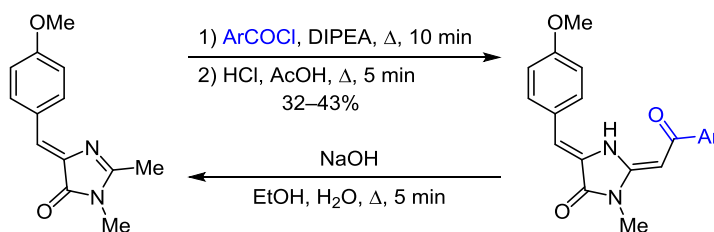
## Обратимая конденсация 4-арилиден-1,2-диметил-1*H*-имидазол-5(4*H*)-онов с хлорангидридами ароматических кислот

Светлана В. Голодухина<sup>1</sup>, Надежда С. Балеева<sup>1,2</sup>,  
Константин С. Минеев<sup>1</sup>, Михаил С. Баранов<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup> Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, ул. Миклухо-Маклая, 16/10, Москва 117997, Россия; e-mail: baranovmikes@gmail.com

<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, ул. Островитянова, 1, Москва 117997, Россия

Поступило 26.09.2015  
Принято 16.10.2015



(*Z*)-1,2-Диметил-4-(4-метоксибензилиден)-1*H*-имидазол-5(4*H*)-он вступает в реакцию конденсации с хлорангидридами ароматических кислот с образованием кетопроизводных, близких по своей структуре хромофорам красных флуоресцентных белков, а также продуктам их созревания и/или деградации. Действие водной щелочи на полученные вещества приводит к обратной реакции.

**Ключевые слова:** имидазолы, конденсация, хромофоры, флуоресцентные белки.

Различные 4-арилиден-1*H*-имидазол-5(4*H*)-оны, являющиеся основой хромофоров флуоресцентных белков, давно привлекают исследователей. С одной стороны, синтез их производных позволил разобраться в особенностях строения и свойствах флуоресцентных белков – подтвердить строение и пролить свет на механизмы созревания.<sup>1</sup> С другой стороны, их интенсивная и разнообразная окраска, небольшой размер и высокая степень гидрофильности позволили предложить прикладное использование, включающее мечение РНК,<sup>2</sup> создание двуфотонных,<sup>3</sup> а также твердофазных,<sup>4</sup> полимерных<sup>5</sup> и иных<sup>6</sup> флуоресцентных красителей.

В ходе нашей работы по изучению химии производных хромофора зеленого флуоресцентного белка мы обнаружили, что воздействие хлорангидридов карбоновых кислот на производные 4-арилиден-1*H*-имидазол-5(4*H*)-онов, содержащие метильную группу в положении 2 имидазольного цикла, приводит к конденсации с образованием кетонов. На данный момент похожее превращение с образованием енолов было продемонстрировано лишь для узкого круга производных 2-метилимидазола, включающих в пер-

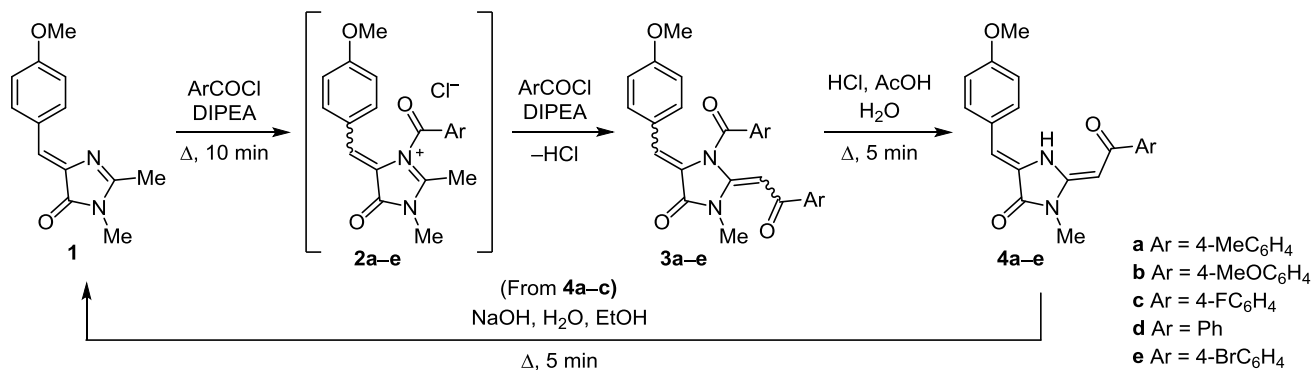
вую очередь нитропроизводные<sup>7</sup> и бензимидазолы,<sup>8</sup> а также небольшой ряд других соединений.<sup>9</sup>

В то же время на примере (*Z*)-1,2-диметил-4-(4-метоксибензилиден)-1*H*-имидазол-5(4*H*)-она (**1**) нам удалось показать не только высокую эффективность этого процесса, но и возможное проведение обратной реакции (схема 1).

Мы установили, что взаимодействие имидазолон **1** с хлорангидридами ароматических кислот наиболее эффективно протекает при его нагревании с избытком хлорангидрида в присутствии диизопропилэтиламина (DIPEA).

Механизм подобного превращения, вероятнее всего, включает первоначальное ацилирование исходного имидазолон по атому азота N-3 с образованием четвертичных солей **2a–e**. Ранее уже было показано, что похожее взаимодействие с кислотами Льюиса делает возможной, например, конденсацию имидазолонов с ароматическими альдегидами.<sup>10,11</sup> Дальнейшее ацилирование, вероятно, приводит к образованию амидов **3a–e**, выделить которые удалось лишь в виде смеси *Z*- и *E*-изомеров. Происходящая в основных средах

Схема 1

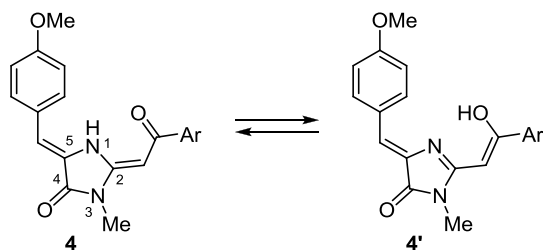


изомеризация бензильденового фрагмента аналогов имидазолон **1** уже наблюдалась ранее,<sup>1</sup> однако в представленном случае образование изомеров происходило сразу для двух кратных связей, что приводило к образованию смеси 2–4 соединений (схема 1).

Тем не менее последующее воздействие соляной кислоты привело к удалению одного ароматического фрагмента, а также изомеризации кратных связей с образованием чистых (2*E*,5*Z*)-2-(2-арил-2-оксоэтилиден)-3-метил-5-(4-метоксибензилиден)имидазолидин-4-онов **4a–e**.

Очевидно, что строение соединений **4a–e** подразумевает возможное существование нескольких форм: кетонной (структура **4**) и енольной (структура **4'**), образование которой постулировалось ранее<sup>7–9</sup> (схема 2).

Схема 2



Тем не менее оказалось что в растворах в ДМСО соединения **4a–e** существуют исключительно в кетонной форме с двойной *экзо*-связью. Такая структура на примере соединения **4a** была подтверждена с помощью двумерной спектроскопии ЯМР экспериментами <sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C COSY, <sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C HSQC, <sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C HMBC, <sup>1</sup>H–<sup>15</sup>N HSQC, <sup>1</sup>H–<sup>15</sup>N HMBC, а конфигурация двойных связей была подтверждена с помощью двумерных спектров <sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C HSQMBC (значение KCCB атома углерода 4-CO и протона =CHAr равна 5.4 Гц) и ROESY (протон =CHCOAr дает кросс-пик с протонами группы 3-CH<sub>3</sub>, но не дает кросс-пика с протоном 1-NH).

В ходе изучения депротонирования соединений **4a–e** было обнаружено, что при воздействии щелочи они легко превращаются в исходный имидазолон **1** с выходами от 56 до 76% (схема 1).

Изучение оптических свойств производных **4** показало, что все они обладают крайне низкими (менее

5%) квантовыми выходами флуоресценции, что хорошо коррелирует с данными полученными ранее для других свободных хромофоров флуоресцентных белков.<sup>1</sup> В то же время оказалось, что природа ароматического фрагмента очень слабо влияет на положение максимумов абсорбции соединений **4**. Так, в УФ спектрах соединений **4a–e** отмечается два максимума поглощения в области 300 и 430 нм, положение которых смещается не более чем на 5 нм в зависимости от ароматического заместителя.

Таким образом, нами предложен метод синтеза 2-(2-арил-2-оксоэтилиден)-3-метил-5-(4-метоксибензилиден)имидазолидин-4-онов с неожиданной структурой, содержащей кратную *экзо*-связь в положении 2 имидазолонового фрагмента, которые являются хорошей моделью для изучения физико-химических свойств флуоресцентных белков и их хромофоров.

### Экспериментальная часть

УФ спектры зарегистрированы на спектрофотометре Varian Cary 100 Bio в EtOH. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C и <sup>15</sup>N зарегистрированы на приборе Bruker Avance III (700, 175 и 70 МГц соответственно) в ДМСО-*d*<sub>6</sub>, для ядер <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C внутренний стандарт ТМС, для ядер <sup>15</sup>N внешний стандарт – жидкий аммиак (0.0 м. д.). Масс-спектры высокого разрешения зарегистрированы на приборе Thermo Scientific LTQ Orbitrap (потенциал на капилляре 2 кВ, наноспрей, температура иглы 200 °С). Температуры плавления определены на приборе SMP 30 и не исправлены. Тонкослойная хроматография проведена на пластинах Merck Kieselgel 60 F<sub>254</sub>.

Реактивы фирмы Acros Organics применены без дополнительной очистки, для проведения реакций использованы свежеперегранные растворители. Соединение **1** получено по известной методике.<sup>12</sup>

(2*E*,5*Z*)-2-(2-Арил-2-оксоэтилиден)-3-метил-5-(4-метоксибензилиден)имидазолидин-4-оны **4a–e** (общая методика). К суспензии 1.15 г (5 ммоль) имидазолон **1** в 20 мл (*i*-Pr)<sub>2</sub>NEt добавляют 20 ммоль соответствующего хлорангидрида и кипятят полученную смесь при 130 °С в течение 10 мин. Смесь упаривают на роторном испарителе, разбавляют 250 мл EtOAc и промывают 3% раствором HCl (3 × 50 мл). Органическую фазу промывают водой, раствором NaCl,

высушивают над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривают досуха. Остаток очищают флеш-хроматографией на силикагеле (элюент  $\text{CHCl}_3\text{--MeOH}$ , 20:1), собирая окрашенные фракции с  $R_f \sim 0.3$ . Полученный продукт, представляющий собой сложную смесь *Z*- и *E*-изомеров соединений **3a–e** (от 2 до 4 веществ по данным спектров ЯМР  $^1\text{H}$ ), растворяют в 10 мл  $\text{AcOH}$  и разбавляют 10 мл 10%  $\text{HCl}$ . Смесь кипятят в течение 5 мин, растворяют в 250 мл  $\text{EtOAc}$ , промывают насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  ( $3 \times 50$  мл), водой и раствором  $\text{NaCl}$ . Органическую фазу высушивают над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривают досуха. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент  $\text{CHCl}_3\text{--MeOH}$ , 50:1), собирая окрашенные фракции с  $R_f \sim 0.4$ .

**(2E,5Z)-3-Метил-2-[2-(4-метилфенил)-2-оксоэтилиден]-5-(4-метоксибензилиден)имидазолидин-4-он (4a)**. Выход 750 мг (43%), \* желтый порошок, т. пл. 191–193 °С. УФ спектр,  $\lambda_{\text{max}}$ , нм (lg  $\epsilon$ ): 301 (4.26), 431 (4.43). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 2.38 (3H, с,  $\text{ArCH}_3$ ); 3.23 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ); 3.84 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 6.19 (1H, с,  $=\text{CHCOAr}$ ); 6.66 (1H, с,  $=\text{CHAr}$ ); 7.15 (2H, д,  $^3J = 8.7$ , H-3,5  $\text{CHAr}$ ); 7.32 (2H, д,  $^3J = 7.9$ , H-3,5  $\text{COAr}$ ); 7.59 (2H, д,  $^3J = 8.6$ , H-2,6  $\text{CHAr}$ ); 7.97 (2H, д,  $^3J = 7.9$ , H-2,6  $\text{COAr}$ ); 12.35 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 21.0 ( $\text{ArCH}_3$ ); 25.9 ( $\text{NCH}_3$ ); 55.3 ( $\text{OCH}_3$ ); 77.3 ( $=\text{CHCOAr}$ ); 110.3 ( $=\text{CHAr}$ ); 114.9 (C-3,5  $\text{CHAr}$ ); 124.4 (C-5); 126.0 (C-1  $\text{CHAr}$ ); 127.2 (C-2,6  $\text{COAr}$ ); 129.0 (C-3,5  $\text{COAr}$ ); 130.3 (C-2,6  $\text{CHAr}$ ); 136.1 (C-1  $\text{COAr}$ ); 141.7 (C-4  $\text{COAr}$ ); 154.6 (C-2); 159.8 (C-4  $\text{CHAr}$ ); 163.1 (4-CO); 187.1 ( $=\text{CHCOAr}$ ). Спектр ЯМР  $^{15}\text{N}$ ,  $\delta$ , м. д.: 109.0 (N-1); 135.5 (N-3). Найдено, *m/z*: 349.1547 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ .  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3$ . Вычислено, *m/z*: 349.1552.

**(2E,5Z)-3-Метил-5-(4-метоксибензилиден)-2-[2-(4-метоксифенил)-2-оксоэтилиден]имидазолидин-4-он (4b)**. Выход 580 мг (32%), желтый порошок, т. пл. 176–179 °С. УФ спектр,  $\lambda_{\text{max}}$ , нм (lg  $\epsilon$ ): 299 (4.29), 434 (4.41). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 3.23 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ); 3.84 (6H, с,  $2\text{OCH}_3$ ); 6.16 (1H, с,  $=\text{CHCOAr}$ ); 6.63 (1H, с,  $=\text{CHAr}$ ); 7.04 (2H, д,  $^3J = 8.9$ , H-3,5  $\text{CHAr}$ ); 7.15 (2H, д,  $^3J = 8.8$ , H-3,5  $\text{COAr}$ ); 7.57 (2H, д,  $^3J = 8.8$ , H-2,6  $\text{CHAr}$ ); 8.05 (2H, д,  $^3J = 8.8$ , H-2,6  $\text{COAr}$ ); 12.25 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 25.9; 55.3; 55.4; 77.1; 109.9; 113.6; 115.0; 124.5; 126.1; 129.3; 130.3; 131.4; 154.3; 159.8; 162.1; 163.1; 186.6. Найдено, *m/z*: 365.1495 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ .  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4$ . Вычислено, *m/z*: 365.1501.

**(2E,5Z)-3-Метил-5-(4-метоксибензилиден)-2-[2-оксо-2-(4-фторфенил)этилиден]имидазолидин-4-он (4c)**. Выход 650 мг (37%), желтый порошок, т. пл. 184–186 °С. УФ спектр,  $\lambda_{\text{max}}$ , нм (lg  $\epsilon$ ): 302 (4.27), 427 (4.42). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 3.23 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ); 3.84 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 6.20 (1H, с,  $=\text{CHCOAr}$ ); 6.67 (1H, с,  $=\text{CHAr}$ ); 7.14 (2H, д,  $^3J = 8.7$ , H-3,5  $\text{CHAr}$ ); 7.32 (2H, уш. т,  $^3J = 8.7$ , H-3,5  $\text{COAr}$ ); 7.58 (2H, д,  $^3J = 8.8$ , H-2,6  $\text{CHAr}$ ); 8.13 (2H, д,  $^3J = 8.6$ ,  $^4J_{\text{HF}} = 5.7$ , H-2,6  $\text{COAr}$ ); 12.25 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 26.0; 55.4; 77.3; 110.7; 115.0; 115.3 (д,  $^2J_{\text{CF}} = 21.6$ , C-3,5

$\text{COAr}$ ); 124.2; 125.9; 129.9 (д,  $^3J_{\text{CF}} = 8.8$ , C-2,6  $\text{COAr}$ ); 130.4; 135.4; 154.8; 159.9; 163.1; 164.2 (д,  $^1J_{\text{CF}} = 249.9$ , C-4  $\text{COAr}$ ); 186.0. Найдено, *m/z*: 353.1295 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ .  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{FN}_2\text{O}_3$ . Вычислено, *m/z*: 353.1301.

**(2E,5Z)-3-Метил-5-(4-метоксибензилиден)-2-(2-оксо-2-фенилэтилиден)имидазолидин-4-он (4d)**. Выход 580 мг (35%), желтый порошок, т. пл. 188–190 °С. УФ спектр,  $\lambda_{\text{max}}$ , нм (lg  $\epsilon$ ): 300 (4.25), 431 (4.39). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 3.24 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ); 3.85 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 6.18 (1H, с,  $=\text{CHCOAr}$ ); 6.67 (1H, с,  $=\text{CHAr}$ ); 7.15 (2H, д,  $^3J = 8.8$ , H-3,5  $\text{CHAr}$ ); 7.51 (2H, т,  $^3J = 7.5$ , H-3,5  $\text{COPh}$ ); 7.55 (1H, т,  $^3J = 7.5$ , H-4  $\text{COPh}$ ); 7.59 (2H, д,  $^3J = 8.8$ , H-2,6  $\text{CHAr}$ ); 8.05 (2H, д,  $^3J = 7.5$ , H-2,6  $\text{COPh}$ ); 12.31 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 25.8; 55.2; 77.3; 110.6; 114.9; 124.3; 125.9; 126.9; 128.2; 130.2; 131.4; 138.7; 154.7; 159.8; 163.0; 187.2. Найдено, *m/z*: 335.1385 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ .  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3$ . Вычислено, *m/z*: 335.1396.

**(2E,5Z)-2-[2-(4-Бромфенил)-2-оксоэтилиден]-3-метил-5-(4-метоксибензилиден)имидазолидин-4-он (4e)**. Выход 660 мг (32%), желтый порошок, т. пл. 175–178 °С. УФ спектр,  $\lambda_{\text{max}}$ , нм (lg  $\epsilon$ ): 307 (4.31), 433 (4.42). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 3.22 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ); 3.84 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 6.19 (1H, с,  $=\text{CHCOAr}$ ); 6.67 (1H, с,  $=\text{CHAr}$ ); 7.13 (2H, д,  $^3J = 8.8$ , H-3,5  $\text{CHAr}$ ); 7.57 (2H, д,  $^3J = 8.8$ , H-2,6  $\text{CHAr}$ ); 7.69 (2H, д,  $^3J = 8.3$ , H-3,5  $\text{COAr}$ ); 8.00 (2H, д,  $^3J = 8.3$ , H-2,6  $\text{COAr}$ ); 12.26 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 25.8; 55.2; 77.2; 110.9; 114.9; 124.1; 125.2; 125.8; 129.0; 130.3; 131.2; 137.8; 154.9; 159.8; 162.9; 185.9. Найдено, *m/z*: 413.0498 [ $\text{M}^{(79)\text{Br}}+\text{H}$ ] $^+$ , 415.0476 [ $\text{M}^{(81)\text{Br}}+\text{H}$ ] $^+$ .  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{BrN}_2\text{O}_3$ . Вычислено, *m/z*: 413.0501, 415.0480.

**Получение (Z)-1,2-диметил-4-(4-метоксибензилиден)-1H-имидазол-5(4H)-она (1) гидролизом имидазолидинонов 4a–c**. К раствору 1 ммоль имидазолидинона **4a–c** в 20 мл  $\text{EtOH}$  добавляют 10 мл (10 ммоль) 1 н. водного раствора  $\text{NaOH}$ . Полученную смесь кипятят в течение 5 мин, охлаждают до комнатной температуры, продукт экстрагируют  $\text{CHCl}_3$  ( $3 \times 30$  мл). Органическую фазу высушивают над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривают досуха. Остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (элюент  $\text{CHCl}_3\text{--MeOH}$ , 10:1), собирая фракцию с  $R_f$  0.40. Выход 155 мг (67%, из соединения **4a**), 130 мг (56%, из соединения **4b**), 175 мг (76%, из соединения **4c**), желтый порошок, т. пл. 126–128 °С (т. пл. 128–129 °С $^{12}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 2.34 (3H, с, 2- $\text{CH}_3$ ); 3.09 (3H, с, 1- $\text{CH}_3$ ); 3.81 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 6.93 (1H, с,  $=\text{CHAr}$ ); 7.01 (2H, д,  $^3J = 8.8$ , H Ar); 8.19 (2H, д,  $^3J = 8.8$ , H Ar).

*Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда, проект № 14-50-00131. Исследования частично выполнены на оборудовании ЦКП ИБХ.*

#### Список литературы

1. Ивашкин, П. Е.; Ямпольский, И. В.; Лукьянов, К. А. *Биоорганическая химия*. 2009, 35, 726.
2. Song, W.; Strack, R. L.; Jaffrey, S. R. *Nat. Methods* 2013, 10, 873.
3. Yuan, L.; Lin, W.; Chen, H.; Zhu, S.; He, L. *Angew. Chem.* 2013, 125, 10202.

\* Здесь и далее для соединений **4a–e** приведен суммарный выход двух стадий в расчете на исходный имидазолон **1**.

4. Fery-Forgues, S.; Veesler, S.; Brett Fellows, W.; Tolbert, L. M.; Solntsev, K. M. *Langmuir* **2013**, 29, 14718.
5. Deng, H.; Zhu, Q.; Wang, D.; Tu, C.; Zhu, B.; Zhu, X. *Polym. Chem.* **2012**, 3, 1975.
6. Baranov, M. S.; Lukyanov, K. A.; Borissova, A. O.; Shamir, J.; Kosenkov, D.; Slipchenko, L. V.; Tolbert, L. M.; Yampolsky, I. V.; Solntsev, K. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 6025.
7. Da Silva, R. B.; Loback, V. B.; Salomão, K.; de Castro, S. L.; Wardell, J. L.; Wardell, S. M. S. V.; Costa, T. E. M. M.; Penido, C.; de Henriques, M. G. M. O.; Carvalho, S. A.; da Silva, E. F.; Fraga, C. A. M. *Molecules* **2013**, 18, 3445.
8. Dzvinchuk, I. B.; Gutov, O. V.; Chernega, A. N.; Lozinskii, M. O. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2010**, 46, 684. [*Химия гетероцикл. соединений* **2010**, 852.]
9. (a) Cozzi, P.; Pillan, A. *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, 23, 1693. (b) Macco, A. A.; Godefroi, E. F.; Drouen, J. J. M. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 252.
10. Chuang, W.-T.; Chen, B.-S.; Chen, K.-Y.; Hsieh, C.-C.; Chou, P.-T. *Chem. Comm.* **2009**, 6982.
11. Baleeva, N. S.; Myannik, K. A.; Yampolsky, I. V.; Baranov, M. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 26, 5716.
12. Dong, J.; Solntsev, K. M.; Tolbert, L. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 12038.