

Г. З. Кулешина (м.н.с.), Н. С. Хуснутдинова (к.х.н, м.н.с.),
Р. М. Султанова (д.х.н., проф.), М. С. Атаманов (магистрант)

ВЛИЯНИЕ МИКРОВОЛНОВОГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА NH-АЛКИЛИРОВАНИЕ 2-ЗАМЕЩЕННЫХ ИМИДАЗОЛИНОВ

Уфимский государственный нефтяной технический университет,
кафедра общей, аналитической и прикладной химии
450064, г. Уфа, ул. Космонавтов, д.1; e-mail: guzel.kuleshina@yandex.ru

G. Z. Kuleshina, N. S. Khusnutdinova, R. M. Sultanova, M. S. Atamanov

EFFECT OF MICROWAVE RADIATION ON NH-ALKYLATION OF 2-SUBSTITUTED IMIDAZOLINES

Ufa State Petroleum Technological University
1, Kosmonavtov Str., 450064, Ufa, Russia; e-mail: guzel.kuleshina@yandex.ru

Алкилированием моно- и тризамещенных имидазолинов алкилгалогенидами в условиях микроволнового излучения синтезированы новые N-замещенные производные, изучена их антикоагуляционная и анти-агрегационная активность. Показано, что микроволновое излучение позволяет сократить время реакции более чем в 10 раз и увеличить выход продуктов до 89%. Обнаружено, что введение в молекулу имидазолина аллильного фрагмента незначительно снижает скорость агрегации тромбоцитов по сравнению с ацетилсалициловой кислотой.

Ключевые слова: алкилгалогениды; алкилирование; антиагрегационная активность; имидазолины; карбоновые кислоты; конденсация; микроволновое излучение; этилендиамин

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства образования и науки РФ в сфере научной деятельности №FEUR-2022-0007 «Нефтехимические реагенты, масла и материалы для теплоэнергетики».

Производные имидазолина обладают широким спектром биологической активности, включая противоопухолевую¹⁻⁴, противогрибковую⁵, антигельминтную⁶, а также используются для коррекции гипертонии⁷ и гипергликемии⁸. Высокая гипотензивная активность выявлена у 2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазола и 2-феноксиметил-4,5-дигидро-1H-имидазола^{9,10}.

Ранее нами было показано, что некоторые 2-замещенные имидазолины, содержащие карбо- и гетероциклические фрагменты, обладают антиагрегационной активностью на уровне ацетилсалициловой кислоты¹¹.

Дата поступления 29.09.25

New N-substituted derivatives were synthesized by alkylation of mono- and trisubstituted imidazolines with alkyl halides under microwave irradiation (MRI), and their anticoagulant and antiplatelet activity was studied. Microwave irradiation was shown to reduce the reaction time by more than 10-fold and increase the product yield to 89%. The introduction of an allyl moiety into the imidazoline molecule was found to slightly reduce the rate of platelet aggregation compared to acetylsalicylic acid.

Key words: alkyl halides; alkylation; antiplatelet activity; carboxylic acids; condensation; ethylenediamine; imidazolines; microwave irradiation.

The work was carried out within the framework of the state assignment of the Ministry of Education and Science of the RF in the field of scientific activity number FEUR-2022-0007 «Petrochemical reagents, oils and materials for thermal power engineering».

В настоящей работе осуществлен синтез новых производных 4,5-дигидро-1H-имидазолов, *цис*-2,4,5-триарилимидазолинов, изучено влияние микроволнового излучения (МВИ) на протекающие реакции NH-алкилирования 2-замещенных имидазолинов и исследована антикоагуляционная и антиагрегационная активность некоторых синтезированных соединений.

Обсуждение результатов

Исходные 2-алкилимидазолины **2a-d** получали конденсацией карбоновых кислот (бензойная **1a**, феноксиуксусная **1b**, салициловая **1c**

и 4-гидроксibenзойная **1d**) с этилендиамином в присутствии катионообменной смолы КУ-2/8 в *n*-ксилоле в течение 14 ч. Целевые 2-замещенные имидазолины **2a-d** были выделены с выходами 85–92 % ^{11,12}. Имидазолин **3** синтезировали взаимодействием анисового альдегида с водным раствором аммиака с последующей электроциклизацией по известной методике ¹³. Физико-химические характеристики синтезированных соединений **2a-d** совпадают с литературными данными.

Обнаружено, что алкилирование имидазолинов **2a-d**, **3** алкилгалогенидами в условиях МВИ (ДМСО, 400 Вт, 40 °С, 30 мин, ТЭБАХ, КОН) приводит к целевым 2-замещенным имидазолинам **9a-d–14a-d** с выходами до 89% (схема 1), в то время как при проведении этой реакции в стандартных условиях (ДМСО, ТЭБАХ, КОН (тв.), 70 °С, 8 ч) выход целевых продуктов не превышал 10%.

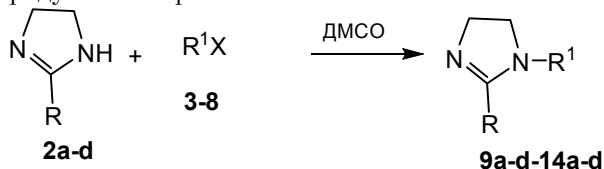


Схема 1

**НН-алкилирование имидазолинов
9a-d–14a-d в условиях МВИ
(ДМСО, 400 Вт, 40 °С, 30 мин)**

№	Шифр	R	R ¹	Выход, %
1	9a	Ph	All	82
2	9b	Ph-O-CH ₂		89
3	9c	2-(OH)C ₆ H ₄		73
4	9d	4-(OH)C ₆ H ₄		77
5	10a	Ph	CH ₂ =C(CH ₃)CH ₂	86
6	10b	Ph-O-CH ₂		82
7	10c	2-(OH)C ₆ H ₄		89
8	10d	4-(OH)C ₆ H ₄		73
9	11a	Ph	C ₅ H ₁₁	77
10	11b	Ph-O-CH ₂		86
11	11c	2-(OH)C ₆ H ₄		82
12	11d	4-(OH)C ₆ H ₄		89
13	12a	Ph	C ₆ H ₁₃	73
14	12b	Ph-O-CH ₂		77
15	12c	2-(OH)C ₆ H ₄		82
16	12d	4-(OH)C ₆ H ₄		89
17	13a	Ph		77
18	13b	Ph-O-CH ₂		86
19	13c	2-(OH)C ₆ H ₄		82
20	13d	4-(OH)C ₆ H ₄		82
21	14a	Ph		40
22	14b	Ph-O-CH ₂		42
23	14c	2-(OH)C ₆ H ₄		45
24	14d	4-(OH)C ₆ H ₄		43

Обнаружено, что введение объемных заместителей в 4 и 5 положение имидазолинового кольца не влияет на протекание НН-алкилирования (схема 2). Тризамещенные имидазолины **18-23** образуются с выходами 77–85 % (табл. 2).

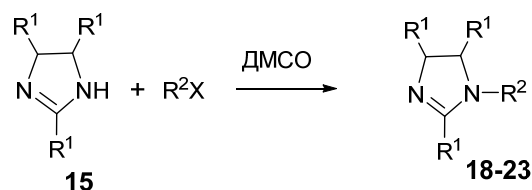


Схема 2

Таблица 2

**Условия синтеза и выход продуктов 18-23
в условиях МВИ (400 Вт, 40 °С, 30 мин)**

№	№ соед-я	R	R ¹	Выход, %
1	18	MeOPh	All	82
2	19	MeOPh	CH ₂ =C(CH ₃)CHO ₂	89
3	20	MeOPh	C ₅ H ₁₁	73
4	21	MeOPh	C ₆ H ₁₃	77
5	22	MeOPh		78
6	23	MeOPh		83

Известно, что артериальная гипертензия является одним из основных факторов риска развития атеросклероза, ишемической болезни сердца и приводит к сердечно-сосудистым осложнениям, таким как инфаркт миокарда, мозговой инсульт и хроническая сердечная недостаточность, в результате тромбообразования. В то же время известно, что 2-фенил-4,5-дигидро-1Н-имидазол (**2a**) и 2-феноксиметил-4,5-дигидро-1Н-имидазол (**2b**) ^{9,10} проявляют высокую гипотензивную (антигипертензивную) активность. В связи с этим в настоящей работе была исследована антиагрегационная и антикоагуляционная активность синтезированных 4,5-дигидро-1Н-мидазолов **2a-c**, **9b-d**, **15**, **18 in vitro**.

Измерение антикоагулянтной активности проводили с помощью общепризнанных клоттинговых тестов. Были изучены показатели активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ), протромбинового времени (ПВ) и концентрации фибриногена методом Клаусса, основанном на измерении времени, необходимого для образования нерастворимого фибрин-полимера в разведенной плазме крови после добавления большого количества тромбина ¹⁴. Было обнаружено, что соединения **2a-c**, **9b-d**, **18** не обладают антикоагулянтной активностью и в концентрации 5·10⁻⁴ г/мл не влияют на показатель концентрации фибриногена и ПВ и не изменяют показатель внутреннего пути свертывания крови АПТВ.

Исследование влияния на агрегацию тромбоцитов проводили по методу Борна ¹⁵. Определение антиагрегантной активности исследуемых соединений и препаратов сравнения проводили в конечной концентрации 10⁻³ моль/л. В качестве

индукторов агрегации использовали аденозиндифосфат (АДФ) в концентрации 20 мкг/мл и коллаген в концентрации 5 мг/мл. Проводили оценку максимальной амплитуды (МА) агрегации, скорости агрегации, времени достижения максимальной амплитуды (МА) и дезагрегации в присутствии изучаемых соединений при агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ. При коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов оценивали латентный период, во время которого происходит активация фосфолипазы С (что приводит к образованию вторичных посредников, вследствие чего развивается секреция тромбоцитарных гранул и синтез тромбоксана А₂) (табл. 3).

Влияние впервые синтезированных соединений и препаратов сравнения на систему гемостаза в условиях *in vitro*, Ме (0.25–0.75), представлены в табл. 3.

Полученные результаты (табл. 1) показали, что, в отличие от ацетилсалициловой кислоты, соединения **2a-c**, **15**, **9b-d**, **18** статистически увеличивают латентный период, что соответствует реакции высвобождения тромбоцитов при коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов. В то же время при агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ, имидазолины **2a-c**, **9b-d**, **15**, **18** снижают МА агрегации тромбоцитов и не уступают по своей активности широко используемому препарату – ацетилсалициловой кислоте. Следует отметить, что введение в молекулу имидазолина аллильного фрагмента (соединения **9b-d**) незначительно снижает скорость агрегации тромбоцитов по сравнению с ацетилсалициловой кислотой. Среди тестируемых производных данного ряда наиболее выраженную антикоагуляционную активность и проагрегантный эффект проявило соединение **15**, которое усиливало агрегацию тромбоцитов. При этом наблюдалось пролонгирование реакции высвобождения тромбоцитов, увеличение скорости агрегации тромбоцитов и сокращение времени достижения МА тромбоцитов (табл. 3).

Экспериментальная часть

Спектры ¹H и ¹³C ЯМР регистрировали на спектрометрах «Bruker AM-300» с рабочими частотами 300.13 и 75.47 МГц соответственно, внутренний стандарт – Me₄Si. ИК-спектры регистрировали на приборе «IR Prestige-21 Shimadzu» в тонком слое. Исследования методом ГЖХ проводили на приборе «Chrom-5» (длина колонки 1.2 м, неподвижная фаза – силикон SE-30 (5%) на Chromaton N-AW-DMCS (0.16–0.20 мм), рабочая температура 50–300 °С), газ-носитель – гелий. Хромато-масс-спектры (ГХ/МС) регистрировали на приборе «Кристалл-5000 М» с масс-спектрометрическим детектором «Finnigan DSQ II» при ионизирующем напряжении 70 эВ. Температура ионного источника 200 °С. Разделение на компоненты осуществляли на колонке фирмы «Thermo Scientific» TRACE® TR-5MS (длина 30 м, внутренний диаметр 0.25 мм, толщина неподвижной жидкой фазы 0.25 мкм), скорость потока через колонку 0.7 мл/мин, газ-носитель – гелий. Используемые в работе растворители (толуол, гексан, этилацетат, метил-*трет*-бутиловый эфир) очищали по стандартным методикам ¹⁶, **2a-d**, **18-23**, **9b**, **14a-14b**, **13a-c** были получены по известной методике ¹⁰⁻¹³.

НН-Алкилирование имидазолинов (общая методика).

К раствору имидазолина **2a-d**, **3** (2 ммоль) и соответствующего галогенида **3-8** (2 ммоль) в 20 мл ДМСО добавляли 0.025 г (0.1 ммоль) ТЭБАХ и 0.1 г (2 ммоль) твердого КОН. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре 10 мин, затем подвергали микроволновому облучению в течение 30 мин (400 Вт, 20–25 °С). Образование продукта контролировали методом ТСХ (метанол-хлористый метилен, 9 : 1). После окончания реакции смесь охлаждали до комнатной температуры, промывали водой (2×40 мл) и экстрагировали метил-*трет*-бутиловым эфиром (2×25 мл). Объединенные органические слои промывали 15%-ным водным раствором NaOH, затем водой до

Таблица 3

Влияние впервые синтезированных соединений и препаратов сравнения на систему гемостаза в условиях *in vitro*, Ме (0.25–0.75)

№	Шифр	Латентный период, % к контролю	A _{max} , % к контролю	Скорость агрегации, % к контролю	Время достижения МА, % к контролю
1	2a	+9.2(8.1–12.3)	–15.6 (12.4–17.9)	–15.8(12.6–18.4)	+13.5 (11.9–15.6)
2	2b	+5.4(4.3–9.2)	–15.3(11.5–16.7)	–8.4(6.2–11.3)	+19.3(17.2–23.2)
3	2c	+5.2(4.3–8.6)	–18.3(15.7–20.4)	–14.7(11.5–16.4)	+17.6(15.4–20.2)
4	9b	+5.2 (4.8–7.3)	–12.9 (10.5–14.6)	–17.5 (12.7–19.3)	–13.5 (10.4–14.2)
5	9c	+4.7 (4.2–7.3)	–11.4 (9.6–14.5)	–12.1 (10.8–13.2)	+11.5 (10.3–14.2)
6	9d	+10.4 (8.6–13.1)	–9.5 (8.7–11.9)	–11.6 (9.5–13.8)	–16.2 (16.1–18.3)
7	15	+6.5 (3.4–7.1)	–10.5 (8.1–12.4)	+15.3 (14.2–19.1)	–11.4 (10.2–15.4)
8	18	+18.5 (16.7–20.4)	–19.3 (15.7–22.6)	–21.4 (18.5–24.7)	+11.3 (10.2–14.5)
9	Ацетилсалициловая кислота	–2.1 (1.1–2.6)	–13.7 (10.8–16.4)	–10.5 (7.6–12.3)	+10.5 (8.7–13.4)

нейтральной реакции, сушили безводным CaCl_2 , растворитель удаляли при пониженном давлении. Целевой продукт выделяли колоночной хроматографией (элюент – метанол-хлороформ, 9 : 1).

1-аллил-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол (9a). Масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 3.15 (с, 2H, CH_2); 3.60 (д, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $J = 6.2$); 3.75 (с, 2H, CH_2); 4.55 (д, 1H, CH , $J = 7.0$); 4.60 (д, 1H, CH , $J = 7.0$); 4.85 (д.д, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $J = 10.2$, $J = 2.1$); 7.45-7.80 (м, 5H, 5CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 46.8 (2CH_2), 52.2 (2CH_2), 53.2 (2CH_2), 117.8 (2CH_2), 127.3 (2CH_{Ar}), 126.3 (C_{Ar}), 128.2 (2CH_{Ar}), 131.0 (CH), 133.0 (C_{Ar}), 166.1 (C).

1-аллил-2-(феноксиметил)-4,5-дигидро-1H-имидазол (9b). Масло. Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD , δ , м.д.): 3.49 (с, 2H, CH_2); 3.60 (д, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $J = 6.2$); 3.67 (с, 2H, CH_2); 4.5 (с, 2H, OCH_2); 4.65 (д.д, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $J = 10.2$, $J = 2.1$); 5.56 (д, 1H, CH , $J = 7.0$); 6.80-7.00 (м, 3H, 3CH_{Ar}); 7.25-7.35 (м, 3H, 2CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (CD_3OD , δ , м.д.): 50.3 (CH_2), 51.4 (CH_2), 53.7 (CH_2), 62.2 (CH_2), 115.7 (2CH_{Ar}), 121.5 (CH_{Ar}), 126.3 (C_{Ar}), 129.3 (2CH_{Ar}), 133.0 (C), 157.7 (C_{Ar}).

2-(1-аллил-4,5-дигидро-1H-имидазол-2)-фенол (9c). Масло. Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD , δ , м.д.): 3.20 (с, 2H, CH_2); 3.52 (д, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $J = 6.2$); 3.81 (с, 2H, CH_2); 4.85 (д.д, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $J = 10.2$, $J = 2.1$); 4.96 (д, 1H, CH , $J = 7.0$); 5.76 (д, 1H, CH , $J = 7.0$); 6.77-6.86 (м, 3H, 3CH_{Ar}); 7.28-7.34 (м, 2H, 2CH_{Ar}), 11.28 (с, H, OH, $J = 6.1$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CD_3OD , δ , м.д.): 52.3 (CH_2), 52.4 (CH_2), 55.7 (CH_2), 114.0 (CH), 117.8 (CH_{Ar}), 120.7 (2CH_{Ar}), 126.3 (C_{Ar}), 130.3 (CH), 132.7 (CH_{Ar}), 161.3 (C), 166.9 (C_{Ar}).

4-(1-аллил-4,5-дигидро-1H-имидазол)фенол (9d). Масло. Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD , δ , м.д.): 3.12 (с, 2H, CH_2); 3.52 (д, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $J = 6.2$); 3.76 (с, 2H, CH_2); 4.76 (д.д, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $J = 10.2$, $J = 2.1$); 4.96 (д, 1H, CH , $J = 7.0$); 5.76 (д, 1H, CH , $J = 7.0$); 6.79-6.82 (м, 3H, 3CH_{Ar}); 7.29-7.36 (м, 2H, 2CH_{Ar}), 10.28 (с, H, OH, $J = 6.1$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CD_3OD , δ , м.д.): 52.1 (CH_2), 52.4 (CH_2), 55.1 (CH_2), 116.0 (CH_2), 117.8 (2CH_{Ar}), 126.3 (C_{Ar}), 130.3 (CH), 132.7 (2CH_{Ar}), 161.3 (C), 166.9 (C_{Ar}).

1-(2-метилаллил)-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол (10a). Масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.81 (с, 3H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$); 3.16 (с, 2H, CH_2); 3.75 (с, 2H, CH_2); 3.95 (д, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $J = 6.2$); 4.85 (д, 1H, CH , $J = 7.0$); 4.95 (д, 1H, CH , $J = 7.0$); 7.43-7.80 (м, 5H, 5CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 20.8 (CH_3), 49.8 (2CH_2), 52.9 (2CH_2), 53.6 (2CH_2), 111.8 (CH_2), 126.3 (C_{Ar}), 127.3 (2CH_{Ar}), 128.2 (2CH_{Ar}), 129.0 (CH), 132.6 (C_{Ar}), 138.1 (C), 162.6 (C).

2-(1-(2-метилаллил)-4,5-дигидро-1H-имидазол-2)фенол (10c). Масло. Спектр ЯМР ^1H

(CD_3OD , δ , м.д.): 1.82 (с, 3H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$); 3.25 (с, 2H, CH_2); 3.55 (д, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $J = 6.2$); 3.96 (с, 2H, CH_2); 5.10 (д.д, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $J = 10.2$, $J = 2.1$); 5.15 (д, 1H, CH , $J = 7.0$); 6.78-6.87 (м, 3H, 3CH_{Ar}), 8.29-8.35 (м, H, CH_{Ar}), 11.28 (с, H, OH, $J = 6.1$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CD_3OD , δ , м.д.): 20.2 (CH_3), 52.4 (CH_2), 52.5 (CH_2), 55.8 (CH_2), 111.0 (CH_2), 114.3 (C_{Ar}), 117.3 (CH_{Ar}), 121.7 (2CH_{Ar}), 130.3 (CH_{Ar}), 138.7 (C), 159.3 (C_{Ar}), 166.9 (C).

4-(1-(2-метилаллил)-4,5-дигидро-1H-имидазол-2)фенол (10d). Масло. Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD , δ , м.д.): 1.82 (с, 3H, $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$); 3.16 (с, 2H, CH_2); 3.75 (д, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $J = 6.2$); 3.96 (с, 2H, CH_2); 5.10 (д.д, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $J = 10.2$, $J = 2.1$); 5.06 (д, 1H, CH , $J = 7.0$); 6.83-6.87 (м, 3H, 2CH_{Ar}), 8.29-8.35 (м, H, 2CH_{Ar}), 10.28 (с, H, OH, $J = 6.1$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CD_3OD , δ , м.д.): 20.3 (CH_3), 52.5 (CH_2), 52.6 (CH_2), 55.7 (CH_2), 111.5 (CH_2), 115.3 (C_{Ar}), 118.3 (2CH_{Ar}), 126.7 (C_{Ar}), 130.3 (2CH_{Ar}), 138.7 (C), 159.3 (C_{Ar}), 166.9 (C).

1-пентил-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол (11a). Масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.9 (т, 3H, CH_3 , $J = 7.1$ Гц), 1.25-1.50 (м, 4H, 2CH_2), 1.70-1.85 (м, 2H, CH_2), 3.35-3.40 (м, 4H, 2CH_2), 3.68-3.84 (м, 2H, CH_2); 6.89-7.08 (м, 3H, 3CH_{Ar}); 7.28-7.38 (м, 2H, 2CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 13.9 (CH_3), 22.4 (CH_2), 28.9 (CH_2), 29.2 (CH_2), 47.7 (CH_2), 51.3 (CH_2), 55.3 (CH_2), 127.8 (2CH_{Ar}), 128.3 (2CH_{Ar}), 129.7 (CH_{Ar}), 136.2 (C_{Ar}), 168.4 (C).

1-пентил-2-(феноксиметил)-4,5-дигидро-1H-имидазол (11b). Масло. Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD , δ , м.д.): 1.1 (т, 3H, CH_3 , $J = 7.1$ Гц), 1.35-1.45 (м, 4H, 2CH_2), 1.75-1.80 (м, 2H, CH_2), 3.35-3.40 (м, 4H, 2CH_2), 3.49 (с, 2H, CH_2); 3.67 (с, 2H, CH_2); 4.5 (с, 2H, OCH_2); 6.90-7.00 (м, 2H, Ph); 7.25-7.35 (м, 3H, 3Ph); 7.35-7.50 (м, 3H, 3CH_{Ar}); 7.95-8.00 (м, 2H, 2CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (CD_3OD , δ , м.д.): 13.8 (CH_3), 22.5 (CH_2), 29.1 (CH_2), 29.2 (CH_2), 47.8 (CH_2), 51.3 (CH_2), 55.3 (CH_2), 64.3 (CH_2), 117.8 (2CH_{Ar}), 116.3 (CH_{Ar}), 129.7 (2CH_{Ar}), 154.2 (C), 158.4 (C_{Ar}).

2-(1-пентил-4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)фенол (11c). Масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.0 (т, 3H, CH_3 , $J = 7.1$ Гц), 1.40-1.48 (м, 4H, 2CH_2), 1.80-1.85 (м, 2H, CH_2), 3.43-3.47 (м, 4H, 2CH_2), 3.56 (с, 2H, CH_2); 3.69 (с, 2H, CH_2); 6.70-6.84 (м, 2H, CH_{Ar}); 7.30-7.40 (м, 2H, 2CH_{Ar}), 8.10-8.16 (м, 1H, CH_{Ar}), 11.67 (уш.с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 14.0 (CH_3), 22.3 (CH_2), 28.8 (CH_2), 28.9 (CH_2), 47.2 (CH_2), 52.9 (CH_2), 62.3 (CH_2), 114.3 (CH_{Ar}), 120.9 (CH_{Ar}), 130.5 (CH_{Ar}), 131.0 (CH_{Ar}), 131.6 (CH_{Ar}), 156.9 (C_{Ar}), 164.0 (C).

4-(1-пентил-4,5-дигидро-1H-имидазол-2)фенол (11d). Масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.9 (т, 3H, CH_3 , $J = 7.1$ Гц), 1.20-1.38 (м, 4H,

2CH₂), 1.80-1.85 (м, 2H, CH₂), 3.43-3.47 (м, 2H, CH₂), 3.56 (с, 2H, CH₂); 3.69 (с, 2H, CH₂); 6.70-6.84 (м, 2H, 2CH_{Ar}); 7.30-7.40 (м, 2H, 2CH_{Ar}), 10.17 (уш.с, 1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 13.8 (CH₃), 22.3 (CH₂), 28.8 (CH₂), 28.9 (CH₂), 48.2 (CH₂), 53.9 (CH₂), 62.3 (CH₂), 113.3 C_{Ar}), 118.9 (CH_{Ar}), 126.5 (CH_{Ar}), 131.0 (CH_{Ar}), 131.6 (CH_{Ar}), 159.9 (C_{Ar}), 168.0 (C).

1-гексил-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол (12a). Масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.): 0.9 (т, 3H, CH₃, J = 7.1 Гц), 1.25-1.50 (м, 4H, 2CH₂), 1.70-1.85 (м, 2H, CH₂), 3.35-3.40 (м, 4H, 2CH₂), 3.68-3.84 (м, 2H, CH₂); 6.89-7.08 (м, 3H, 3CH_{Ar}); 7.28-7.38 (м, 2H, 2CH_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 13.9 (CH₃), 22.4 (CH₂), 28.9 (CH₂), 29.2 (CH₂), 47.7 (CH₂), 51.3 (CH₂), 52.7 (CH₂), 55.3 (CH₂), 127.8 (2CH_{Ar}), 128.3 (2CH_{Ar}), 129.7 (CH_{Ar}), 136.2 (C_{Ar}), 168.4 (C).

1-гексил-2-(феноксиметил)-4,5-дигидро-1H-имидазол (12b). Масло. Спектр ЯМР ¹H (CD₃OD, δ, м.д.): 1.1 (т, 3H, CH₃, J = 7.1 Гц), 1.35-1.45 (м, 4H, 2CH₂), 1.75-1.80 (м, 2H, CH₂), 3.35-3.40 (м, 4H, 2CH₂), 3.49 (с, 2H, CH₂); 3.67 (с, 2H, CH₂); 4.5 (с, 2H, OCH₂); 6.90-7.00 (м, 2H, Ph); 7.25-7.35 (м, 3H, 3Ph). 7.35-7.50 (м, 3H, 3CH_{Ar}), 7.95-8.00 (м, 2H, 2CH_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C (CD₃OD, δ, м.д.): 13.8 (CH₃), 22.5 (CH₂), 29.1 (CH₂), 29.2 (CH₂), 47.8 (CH₂), 51.3 (CH₂), 52.9 (CH₂), 55.3 (CH₂), 64.3 (CH₂), 117.8 (2CH_{Ar}), 116.3 (CH_{Ar}), 129.7 (2CH_{Ar}), 154.2 (C), 158.4 (C_{Ar}).

2-(1-гексил-4,5-дигидро-1H-имидазол-2)phenol (12c). Масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.): 1.0 (т, 3H, CH₃, J = 7.1 Гц), 1.40-1.48 (м, 4H, 2CH₂), 1.80-1.85 (м, 2H, CH₂), 3.43-3.47 (м, 4H, 2CH₂), 3.56 (с, 2H, CH₂); 3.69 (с, 2H, CH₂); 6.70-6.84 (м, 2H, CH_{Ar}); 7.30-7.40 (м, 2H, 2CH_{Ar}), 8.10-8.16 (м, 1H, CH_{Ar}), 11.67 (уш.с, 1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 14.0 (CH₃), 22.3 (CH₂), 28.8 (CH₂), 28.9 (CH₂), 47.2 (CH₂), 52.9 (CH₂), 60.4 (CH₂), 62.3 (CH₂), 114.3 CH_{Ar}), 120.9 (CH_{Ar}), 130.5 (CH_{Ar}), 131.0 (CH_{Ar}), 131.6 (CH_{Ar}), 156.9 (C_{Ar}), 164.0 (C).

4-(1-гексил-4,5-дигидро-1H-имидазол-2)фенол (12d). Масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ,

м.д.): 0.9 (т, 3H, CH₃, J = 7.1 Гц), 1.20-1.38 (м, 4H, 2CH₂), 1.80-1.85 (м, 2H, CH₂), 3.43-3.47 (м, 2H, CH₂), 3.56 (с, 2H, CH₂); 3.69 (с, 2H, CH₂); 6.70-6.84 (м, 2H, 2CH_{Ar}); 7.30-7.40 (м, 2H, 2CH_{Ar}), 10.17 (уш.с, 1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 13.8 (CH₃), 22.3 (CH₂), 28.8 (CH₂), 28.9 (CH₂), 48.2 (CH₂), 52.4 (CH₂), 53.9 (CH₂), 62.3 (CH₂), 113.3 C_{Ar}), 118.9 (CH_{Ar}), 126.5 (CH_{Ar}), 131.0 (CH_{Ar}), 131.6 (CH_{Ar}), 159.9 (C_{Ar}), 168.0 (C).

4-(1-((2,2-дихлорциклопропил)метил)-4,5-дигидро-1H-имидазол-2)фенол (13d). Масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.): 3.35-3.37 (м, 1H, CH₂); 3.63-3.65 (м, 1H, CH₂); 3.70-3.72 (м, 4H, 2CH₂); 5.65-6.0 (м, 1H, CH); 7.45-7.80 (м, 4H, 4CH_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 46.1 (CH₂), 51.3 (CH₂), 52.8 (CH), 55.6 (CH₂), 57.3 (CH₂), 58.7 (C), 125.6 (2CH_{Ar}), 131.0 (2CH_{Ar}), 153.0 (C_{Ar}), 157.9 (C).

2-(1-((1,3-диоксолан-2)метил)-4,5-дигидро-1H-имидазол-2)фенол (14c). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.): 3.20-3.36 (м, 2H, CH₂); 3.70-3.72 (м, 2H, CH₂); 3.80-3.85 (м, 2H, CH₂); 3.98-4.1 (м, 2H, CH₂); 5.11 (т, 1H, CH, J = 7.1 Гц); 6.95-6.0 (м, 2H, 2CH_{Ar}); 7.45-7.80 (м, 2H, 2CH_{Ar}), 10.65 (уш.с, 1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 48.6 (CH₂), 49.7 (CH₂), 54.3 (CH₂), 64.7 (2CH₂), 105.7 (CH), 113.0 (C_{Ar}), 120.1 (2CH_{Ar}), 130.8 (2CH_{Ar}), 153.0 (C_{Ar}), 160.9 (C).

4-(1-((1,3-диоксолан-2)метил)-4,5-дигидро-1H-имидазол-2)фенол (14d). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.): 3.20-3.36 (м, 2H, CH₂); 3.70-3.72 (м, 2H, CH₂); 3.80-3.85 (м, 2H, CH₂); 3.98-4.1 (м, 2H, CH₂); 5.11 (т, 1H, CH, J = 7.1 Гц); 6.95-6.0 (м, 2H, 2CH_{Ar}); 7.45-7.80 (м, 2H, 2CH_{Ar}), 10.65 (уш.с, 1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 48.6 (CH₂), 52.7 (CH₂), 54.3 (CH₂), 64.7 (2CH₂), 106.7 (CH), 117.0 (2CH_{Ar}), 124.1 (C_{Ar}), 132.8 (2CH_{Ar}), 160.0 (C_{Ar}), 164.5 (C).

Все полученные соединения перспективны в плане дальнейших биологических исследований и изучения их гипотензивной активности, острой токсичности и расчета условного терапевтического индекса.

Литература

1. Zhou Z., Staropoli I., Brelot A., Suzanne P., Lesnard A. et.al. Discovery of Bis-Imidazoline Derivatives as New CXCR4 Ligands // *Molecules*. – 2023. – V.28, №3. – P.1156.
2. Sharma V., Hupp C., Tepe J. J. Enhancement of chemotherapeutic efficacy by small molecule inhibition of NF-κB and checkpoint kinases // *Curr. Med. Chem.* – 2007. – V.14, №10. – Pp.1061-1074.
3. Sharma V., Lansdell T.A., Peddibhotla S., Tepe J.J. Sensitization of tumor cells toward chemotherapy: enhancing the efficacy of camptothecin with imidazolines // *Chem. Biol.* – 2004. – V.11, №12. – Pp.1689-1699.

References

1. Zhou Z., Staropoli I., Brelot A., Suzanne P., Lesnard A. et.al. [Discovery of Bis-Imidazoline Derivatives as New CXCR4 Ligands]. *Molecules*, 2023, vol.28, no.3, p.1156.
2. Sharma V., Hupp C., Tepe J.J. [Enhancement of chemotherapeutic efficacy by small molecule inhibition of NF-κB and checkpoint kinases]. *Curr. Med. Chem.*, 2007, vol.14, no.10, pp.1061-1074.
3. Sharma V., Lansdell T.A., Peddibhotla S., Tepe J.J. [Sensitization of tumor cells toward chemotherapy: enhancing the efficacy of camptothecin with imidazolines]. *Chem. Biol.*, 2004, vol.11, no.12, pp.1689-1699.

4. Sharma V., Peddibhotla S., Tepe J.J. Sensitization of cancer cells to DNA damaging agents by imidazolines // *J. Am. Chem. Soc.*– 2006.– V.128, №28.– Pp.9137-9143.
5. Sharma V., Hupp C.D., Tepe J.J. Enhancement of chemotherapeutic efficacy by small molecule inhibition of NF- κ B and checkpoint kinases // *Curr. Med. Chem.*– 2007.– V.14, №10.– Pp.1061-1074.
6. Kahlon D. K., Lansdell T.A., Fisk J.S., Hupp C.D. et.al. Nuclear factor- κ B mediated inhibition of cytokine production by imidazoline scaffolds // *J. Med. Chem.*– 2009.– V.52, №5.– Pp.1302-1309.
7. Kahlon D.K., Lansdell T.A., Fisk J.S., Tepe J.J. Structural-activity relationship study of highly-functionalized imidazolines as potent inhibitors of nuclear transcription factor- κ B mediated IL-6 production // *Biorg. Med. Chem.*– 2009.– V.17, №8.– Pp.3093-3103.
8. Azevedo L.M., Lansdell T.A., Ludwig J.R., Mosey R.A. et.al. Inhibition of the human proteasome by imidazoline scaffolds // *J. Med. Chem.*– 2013.– V.56, №14.– Pp.5974-5978.
9. Gentili F., Bousquet P., Brasili L., Dontenwill M., Feldman J. et.al. Imidazoline Binding Sites (IBS) Profile Modulation: Key Role of the Bridge in Determining I1-IBS or I2-IBS Selectivity within a Series of 2-Phenoxymethylimidazoline Analogues // *J. Med. Chem.*– 2003.– V.46, №11.– Pp.2169-2176.
10. Anastassiadou M., Danoun S., Crane L., Baziard-Mouysset G., Payard M. D.-H. et.al. Sensitization of tumor cells toward chemotherapy: enhancing the efficacy of camptothecin with imidazolines // *Biorg. Med. Chem.*– 2001.– V.9.– Pp.585-590.
11. Султанова Р. М., Хуснутдинова Н. С., Борисова Ю. Г., Раскильдина Г. З., Мещерякова С. А., Самородов А. В., Злотский С. С. Синтез и антиагрегационная активность 2-замещенных имидазолинов // *Известия Академии наук. Сер. хим.*– 2023.– Т.72, №7.– С.1-6.
12. Кулешина Г.З., Борисова Ю.Г., Раскильдина Г.З., Злотский С.С., Султанова Р. М. Получение 2-замещенных 4,5-дигидро-1Н-имидазолов и определение их активности как ингибиторов солеотложения и коррозии // *НефтеГазоХимия.*– 2025.– №1-2.– С.10-13.
13. Султанова Р. М., Базанов Д. Р., Кулешина Г. З., Лозинская Н. А., Свирщевская Е. В., Злотский С. С. Новые N-замещенные 2,4,5-триарилимидазолины: синтез и противоопухолевая активность // *Известия Академии наук. Сер. хим.*– 2024.– Т.73, №12.– С.3732-3739.
14. Clauss A. Gerinnungs physiologische Schnellmethode zur Bestimmung des Fibrinogens // *Acta Haematol.*– 1957.– V.17.– Pp.237-246.
15. Born G. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal // *Nature.*– 1962.– V.194.– Pp.927-929.
16. Гордон А. Дж., Форд Р. А. Спутник химика.– М.: Мир, 1976.– 589 с.
4. Sharma V., Peddibhotla S., Tepe J.J. [Sensitization of cancer cells to DNA damaging agents by imidazolines]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, vol.128, no.28, pp.9137-9143.
5. Sharma V., Hupp C.D., Tepe J.J. [Enhancement of chemotherapeutic efficacy by small molecule inhibition of NF- κ B and checkpoint kinases]. *Curr. Med. Chem.*, 2007, vol.14, no.10, pp.1061-1074.
6. Kahlon D. K., Lansdell T.A., Fisk J.S., Hupp C.D. et.al. [Nuclear factor- κ B mediated inhibition of cytokine production by imidazoline scaffolds]. *J. Med. Chem.*, 2009, vol.52, no.5, pp.1302-1309.
7. Kahlon D.K., Lansdell T.A., Fisk J.S., Tepe J.J. [Structural-activity relationship study of highly-functionalized imidazolines as potent inhibitors of nuclear transcription factor- κ B mediated IL-6 production]. *Biorg. Med. Chem.*, 2009, vol.17, no.8, pp.3093-3103.
8. Azevedo L.M., Lansdell T.A., Ludwig J.R., Mosey R.A. et.al. [Inhibition of the human proteasome by imidazoline scaffolds]. *J. Med. Chem.*, 2013, vol.56, no.14, pp.5974-5978.
9. Gentili F., Bousquet P., Brasili L., Dontenwill M., Feldman J. et.al. [Imidazoline Binding Sites (IBS) Profile Modulation: Key Role of the Bridge in Determining I1-IBS or I2-IBS Selectivity within a Series of 2-Phenoxymethylimidazoline Analogues]. *J. Med. Chem.*, 2003, vol.46, no.11, pp.2169-2176.
10. Anastassiadou M., Danoun S., Crane L., Baziard-Mouysset G., Payard M. D.-H. et.al. [Sensitization of tumor cells toward chemotherapy: enhancing the efficacy of camptothecin with imidazolines]. *Biorg. Med. Chem.*, 2001, vol.9, pp.585-590.
11. Sultanova R.M., Khusnutdinova N.S., Borisova Yu.G., Raskil'dina G.Z., Meshcheryakova S.A., Samorodov A.V., Zlotskii S.S. [Synthesis and antiaggregation activity of 2-substituted imidazolines]. *Russian Chemical Bulletin*, 2023, vol.72, no.7, pp.1504-1509.
12. Kuleshina G. Z., Borisova Yu. G., Raskil'dina G. Z., Zlotskii S. S., Sultanova R. M. *Poluchenie 2-zameshchennykh 4,5-digidro-1N-imidazolov i opredelenie ikh aktivnosti kak ingibitorov soleotlozheniya i korrozii* [Preparation of 2-substituted 4,5-dihydro-1H-imidazoles and evaluation of their activity as scale and corrosion inhibitors]. *NefteGazokhimiya* [Petroleum & Gas Chemistry], 2025, no. 1-2, pp.10-13.
13. Sultanova R. M., Bazanov D. R., Kuleshina G. Z., Lozinskaya N. A., Svirshchevskaya E. V., Zlotskii S. S. *Novye N-zameshchennye 2,4,5-triarilimidazoliny: sintez i protivopukholevaya aktivnost'* [New N-substituted 2,4,5-triarylimidazolines: synthesis and antitumor activity]. *Russian Chemical Bulletin*, 2024, vol.73, no.12, pp.2732-2739.
14. Clauss A. [Gerinnungs physiologische Schnellmethode zur Bestimmung des Fibrinogens]. *Acta Haematol.*, 1957, vol.17, pp.237-246.
15. Born G. [Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal]. *Nature*, 1962, vol.194, pp.927-929.
16. Gordon A. J., Ford R. A. *Sputnik khimika* [The Chemist's Companion]. Moscow, Mir Publ., 1976, 589 pp.