

УДК 547.787.31 + 547.562.4`562.1

DOI: 10.35211/1990-5297-2024-5-288-57-59

В. С. Лобасенко, Ю. А. Барышева, А. И. Яковлев

СИНТЕЗ 2-(3-ФЕНОКСИФЕНИЛ)АЛКИЛИМИДАЗОЛИНОВ

Волгоградский государственный технический университет

E-mail: responsible2003@gmail.com

Получено новое производное 3-феноксibenзойной кислоты с имидазолиновым фрагментом, обладающее потенциальной противовоспалительной, анальгетической активностями.

Ключевые слова: 3-феноксibenзойная кислота, дифенилоксид, имидазолин, биологически активные соединения.

Производные дифенилоксида являются важными для органического синтеза структурами, так как представляют интерес как биологически активные соединения с высокой потенциальной фармакологической активностью: кардиологической, иммуномодулирующей, антимикробной, антиаллергической [1–2].

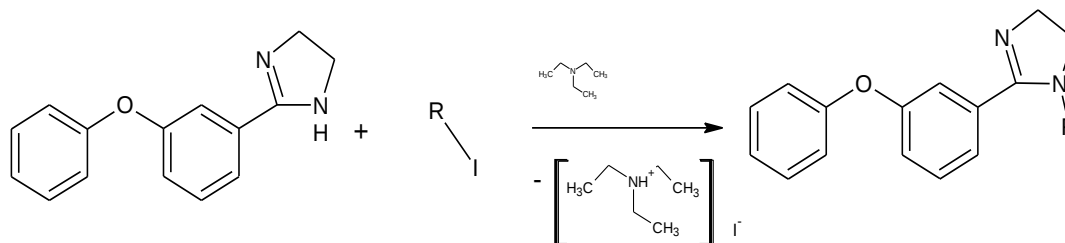
Гетероциклические структуры также играют важную роль в фармакологии. Отдельно следует отметить важность замещенных имидазолинов, использующихся в роли лекарственных препаратов: нафазолин, толазолин, ксилометазолин и другие соединения, обладающие сосудорасширяющим, артериальным, антимикробным действием [3–4].

Многие структуры, содержащие бифенильные и оксифенильные фрагменты, оказывают

ингибирующее действие на ферменты циклооксигеназы 1 и циклооксигеназы 2. В медицине широкое применение получил нимесулид, имеющий ингибирующую активность по отношению к данным ферментам, а также являющийся действующим веществом во многих противовоспалительных препаратах.

Авторами доказано наличие высокой противовоспалительной активности у синтезированного ими ранее 2-(3-феноксифенил)имидазолина [5]. В этой связи решено расширить ряд 2-(3-феноксифенил)замещенных имидазолинов для проведения дальнейших исследований.

Для получения 2-(3-феноксифенил)алкилимидазолинов были использованы ранее синтезированный 2-(3-феноксифенил)имидазолин и алкилйодиды.



$R = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_3\text{H}_7$

Оба реагента предварительно растворяются в растворителе, затем к ним добавляется триэтиламин для получения свободного имидазолина.

Меншуткин установил, что на скорость взаимодействия третичных аминов с галогеналканами влияет структура исходных реагентов. Чем больше объем заместителей у третичного амина, тем реакция будет протекать медленнее. Наглядно это представлено в ряду $\text{CH}_3 > \text{C}_2\text{H}_5 >$ высшие нормальные радикалы $> \text{изо-C}_3\text{H}_7$. Что

касается алкилгалогенидов, то на скорость реакции влияет электроотрицательность галогена: $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl} > \text{F}$.

При проведении синтеза йодистые алкилы были взяты в избытке, что позволяет увеличить степень превращения 2-(3-феноксифенил)имидазолина и повысить выход целевого продукта.

Реакцию получения четвертичных аммониевых солей по-Меншуткину обычно проводят в полярных растворителях. В данном синтезе растворителем был выбран толуол.

Синтез проводился в течении 3-х часов: сначала в течение одного часа проводили реакцию при комнатной температуре, затем нагрели смесь до температуры кипения растворителя – толуола. После завершения процесса реакционная масса охлаждается, отфильтровывается от соли аммония, далее отгоняется растворитель. Полученный 2-(3-феноксифенил)метилимидазолин перекристаллизовывается из этанола.

Экспериментально обнаружено, что при проведении процесса получения алкилимидазолинов выход целевого продукта повышается при увеличении температуры реакции.

В качестве растворителей были использованы изопропиловый спирт и толуол, для сравнения синтез проводился при комнатной температуре и при температуре кипения растворителей.

В ходе экспериментов установлено, что оптимальными параметрами проведения процесса является использование толуола в качестве растворителя и поддержание температуры кипения растворителя.

Полученный продукт представляет собой

бесцветные кристаллы, которые растворимы в ДМСО, ДМФА. Перекристаллизация проводилась из этанола.

Для подтверждения состава полученных соединений проводились исследования с использованием приборов ЦКП «ФХМА» ВолГГТУ.

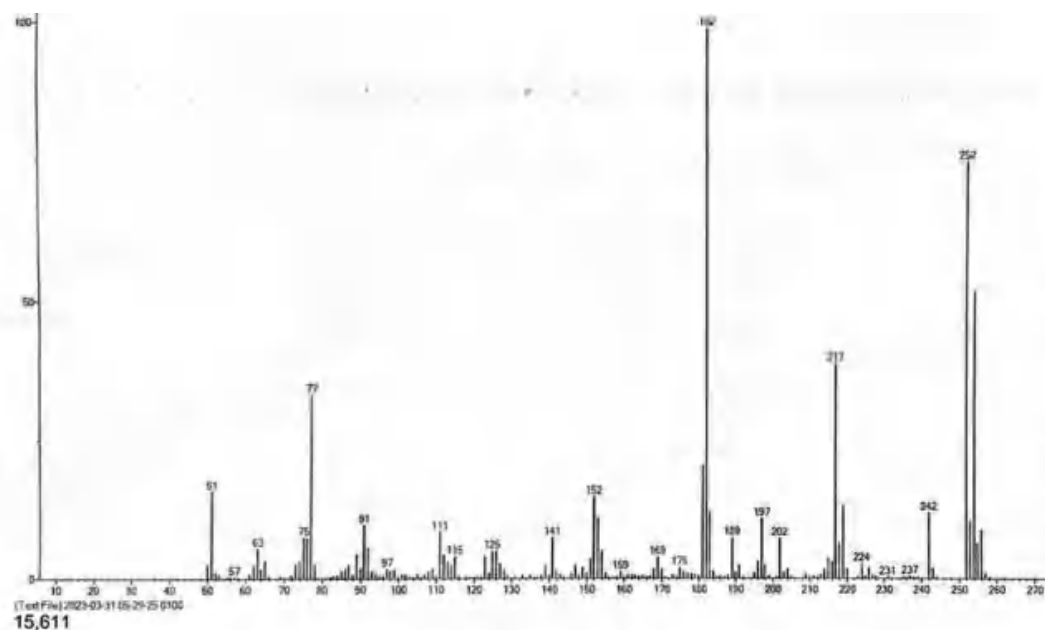
Структура и состав полученных соединений подтверждена методами хромато-масс- и ИК-спектроскопии.

ИК-спектры были зарегистрированы на приборе “SPEKORD” М 82, “PERKIN-ELMER”.

ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1612-1636 ($\text{C}=\text{N}$), 736-1078 (Ar-O-Ar).

Масс-спектры записаны на приборе “Varian MAT-11”. Спектры сняты при ионизирующем напряжении 70 эВ и токе эмиссии катода 240 мкА. Система впуска – непосредственный ввод образца в ионизационную камеру.

При хромато-масс-спектроскопическом исследовании полученного в результате синтеза продукта было обнаружено наличие молекулярного иона, совпадающего с молекулярной массой 2-(3-феноксифенил)метилимидазолина (см. рисунок).



Масс-спектр 2-(3-феноксифенил)метилимидазолина.
2-(3-феноксифенил)метилимидазолин

В реактор загружают 1,52 г (0,00636 моль) 2-(3-феноксифенил)-имидазолина и 15 мл абсолютного толуола. Реактор нагревают, при этом по каплям добавляют 1,08 г (0,00763 моль) йодистого метила и 15 мл абсолютного толуола. Добавляют непосредственно в реактор триэтиламин 0,642 г (0,00636 моль). Реакцию ведут при перемешивании 3 часа, сначала при темпе-

ратуре 25–30 °С в течение 1 часа, а затем при 110 °С оставшиеся 2 часа. Реакционную смесь оставляют на ночь в холодильнике, отфильтровывают выпавшие кристаллы. Очистку проводят перекристаллизацией из этанола. Выход составил 93 %.

Авторами был проведен компьютерный прогноз с помощью программы Pass, разрабо-

танной институтом НИИ биомедицинской химии им. В. Н. Ореховича РАМН. Точность прогноза составляет более 95 %.

Соединения данного ряда по данным скрининга являются агонистами имидазолинового рецептора P_2 , которые способны уменьшать частоту сердечных сокращений и применяются для лечения артериальной гипертензии – при повышенном артериальном давлении. Также наблюдается высокая фибринолитическая активность, которая отвечает за свертываемость крови.

Заключение

Таким образом, авторами был разработан технологический способ получения новых 2-(3-феноксифенил)алкилимидазолинов, обладающих потенциальной фармакологической активностью.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Зефирова, О. Н. Об истории возникновения и развития концепции биоизостеризма [Текст] / О. Н. Зефирова, Н. С. Зефиров // Вестник Московского Университета. СЕР. 2. ХИМИЯ. – 2002. – Т. 43, № 4. – С. 251–256.
2. Spasov, A. A. Synthesis and Pharmacological Activity of 3-Phenoxybenzoic. – С. 26–29.

3. Блохин, И. В. и др. Биологическая активность производных бензоксазола // Известия Тульского государственного университета. Естественные науки. – 2018 г. – С. 3–20.

4. O'Shaughnessy Kevin M. Arterial hypertension, angina pectoris, myocardial infarction and heart failure. - [б.м.] : Clinical Pharmacology (Eleventh Edition), 2012 г.

5. Пат. 2813694 Российская Федерация, МПК C07D 233/06, A61K 31/4164, A61P 29/00 2-(3-Феноксифенил)-имидазолин, обладающий ингибирующей активностью в отношении циклооксигеназы / Ю. В. Попов, А. А. Спасов, В. С. Лобасенко, Д. С. Яковлев, А. К. Новикова; ФГБОУ ВО ВолгГТУ. – 2024.

REFERENCES

1. Zefirova, O. N. Ob istorii vozniknovenija i razvitija koncepcii bioizosterizma [Tekst] / O. N. Zefirova, N. S. Zefirov // Vestnik Moskovskogo Universiteta. SER. 2. HIMIJA. – 2002. – T. 43, № 4. – S. 251–256
2. Spasov, A. A. Synthesis and Pharmacological Activity of 3-Phenoxybenzoic. – S. 26–29.
3. Blohin, I. V. i dr. Biologicheskaja aktivnost' proizvodnyh benzoksazola // Izvestija Tul'skogo gosudarstvennogo universiteta. Estestvennye nauki. – 2018 g. – S. 3–20.
4. O'Shaughnessy Kevin M. Arterial hypertension, angina pectoris, myocardial infarction and heart failure. - [b.m.] : Clinical Pharmacology (Eleventh Edition), 2012 g.
5. Pat. 2813694 Rossijskaja Federacija, MPK C07D 233/06, A61K 31/4164, A61P 29/00 2-(3-Fenoksifenil)imidazolin, obladajushhij ingibirujushhej aktivnost'ju v otnoshenii ciklooksigenazy / Ju.V. Popov, A.A. Spasov, V.S. Lobasenko, D.S. Jakovlev, A.K. Novikova; FGBOU VO VolgGTU. – 2024.

V. S. Lobasenko, Yu. A. Barysheva, A. I. Yakovlev

SYNTHESIS OF 2-(3-PHENOXYPHENYL)ALKYLYLIMIDAZOLINES

Volgograd State Technical University

Abstract. A new derivative of 3-phenoxybenzoic acid with an imidazoline fragment has been obtained, which has potential anti-inflammatory and analgesic activities.

Keywords: 3-phenoxybenzoic acid, diphenyloxide, imidazoline, biologically active compounds.