

В. С. Лобасенко, Ю. А. Барышева

СИНТЕЗ ИМИДАЗОЛИНОВ, СОДЕРЖАЩИХ 3-ФЕНОКСИФЕНИЛЬНЫЙ ФРАГМЕНТ

Волгоградский государственный технический университет, Волгоград, Россия

✉ Юлия Александровна Барышева, responsible2003@gmail.com

Аннотация. Предложен способ получения 2-(3-феноксифенил)замещенных имидазолинов, обладающих высоким уровнем потенциальной противовоспалительной активности.

Ключевые слова: имидазолин, 3-феноксibenзойная кислота, этилендиамин

Для цитирования: Лобасенко В. С., Барышева Ю. А. Синтез имидазолинов, содержащих 3-феноксифенильный фрагмент. Известия ВолгГТУ. 2025; 12(307): 51–56. DOI: 10.35211/1990-5297-2025-12-307-51-56.

Информация об авторах:

Виктория Сафиулловна Лобасенко – канд. хим. наук, доцент кафедры ТОНС ВолгГТУ.

e-mail: viktori_2008@bk.ru

Юлия Александровна Барышева – магистрант кафедры ТОНС, ВолгГТУ.

e-mail: responsible2003@gmail.com

Вклад авторов:

В. С. Лобасенко – определение цели и плана экспериментов, анализ экспериментальных данных, участие в обсуждении результатов.

Ю. А. Барышева – проведение синтеза, участие в обсуждении результатов.

Введение

Многие производные дифенилоксида являются важными объектами органического синтеза, для которых характерен целый спектр биологических активностей [1]. Представители этого ряда проявляют различные виды фармакологической активности: кардиологическую, иммуномодулирующую, антимикробную и ан-

тиаллергическую. Ценность использования соединений, содержащих феноксифенильный фрагмент, также заключается в лучшей транспортной доступности для организма, что обусловлено подвижной структурой [2].

Производные имидазолинов, в свою очередь, входят в состав широко применяемых лекарственных препаратов – нафазолин, толазо-

лин и т. д., так как обладают сосудорасширяющим, артериальным, антимикробным действием [3–4].

Разработка и синтез гетероциклических структур с дифенилоксидным фрагментом является одной из актуальных задач химикотехнолога, так как за счет строения они могут обладать более высоким уровнем фармакологической активности, ведь в настоящее время в фармацевтике все чаще используют средства с комплексным действием [5].

Экспериментальная часть

Использованы коммерчески доступные: серная кислота, 94 %, диэтиловый эфир, 96 % (все – фирмы «Лабтон»), хлорид кальция, 96,5 % (фирмы ООО «ХимСервис-Плюс»), этанол, 96 % (фирмы «Koehler Chemie»), диметилформамид, 98 % (фирмы «Волгоград-реахим»), 3-феноксибензойная кислота, 99%, этилендиамин, 99,5 %, дигидрохлорид этилендиамина, 98 % (все – фирмы «Химмед»).

Все использованные растворители предварительно осушали по известным методикам. ИК-спектры регистрировали на приборе ИК-Фурье спектрометр ФТ-801 (разрешение 4 см^{-1} 32 скана), спектральный диапазон $470\text{--}5700\text{ см}^{-1}$ в вазелиновом масле для твердых веществ.

Хромато-масс-спектрометрический анализ проводили на приборе (Varian) «Saturn 2100 T/G C3900».

Скрининг спектров потенциальной биологической активности целевых продуктов выполнен с использованием программы PASS (Predictor of Activity Spectra for Substance).

Этиловый эфир 3-феноксибензойной кислоты

В реактор загружено 10 г (0,045 моль) 3-феноксибензойной кислоты, 35 мл абсолютного этилового спирта и 1 мл серной кислоты. Реакция велась 4 часа при температуре кипения этанола ($78\text{ }^{\circ}\text{C}$). После окончания к реакционной массе добавлены сода с водой и диэтиловый эфир, и промывается эфир водой до нейтральной pH. Эфирный слой помещают над CaCl_2 и оставляют в холодильнике на ночь. Получено 10,78 г (0,044 моля) в виде прозрачной жидкости, выход 99 %, $T_{\text{кип}} 154\text{ }^{\circ}\text{C}$.

ИК-спектр, ν , см^{-1} : Ar-COO-R (1730), отсутствует пик OH (3400) и Ar-COOH (1695).

Гидрохлорид 2-(3-феноксифенил)-этилендиамина

В реактор загружают 2,8 г (0,023 моль) гидрохлорида этилендиамина, 1,36 г (0,023 моль)

этилендиамина и 50 мл диметилформамида. Реакцию ведут при постоянном перемешивании при температуре $90\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 30 мин. Затем к реакционной массе по каплям добавляют 7,42 г (0,031 моль) этилового эфира 3-феноксибензойной кислоты. Температуру смеси повышают до $153\text{ }^{\circ}\text{C}$ и перемешивают в течение полутора часов. По окончании реакционную массу охлаждают до комнатной температуры, отгоняют диметилформамид и этиловый эфир. Получено 7,62 г (0,022 моль) соединения в виде прозрачного масла, выход 96 %, $T_{\text{кип}} 170\text{ }^{\circ}\text{C}$.

ИК-спектр, ν , см^{-1} : Ar-O-Ar (1292), CH_2 (1480), NH_2 (3240).

Гидрохлорид 2-(3-феноксифенил)-имидазолина

В реактор загружают 2,8 г (0,023 моль) гидрохлорида этилендиамина, 1,36 г (0,023 моль) этилендиамина и 50 мл диметилформамида. Реакцию ведут при постоянном перемешивании при температуре $90\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 30 мин. Затем к реакционной массе по каплям добавляют 7,42 г (0,031 моль) этилового эфира 3-феноксибензойной кислоты. Температуру смеси повышают до $153\text{ }^{\circ}\text{C}$ и перемешивают в течение трех часов. По окончании реакционную массу охлаждают до комнатной температуры, отгоняют диметилформамид, этиловый эфир и воду. Перекристаллизовывают из этанола. Получено 7,16 г (0,022 моль) соединения в виде белого кристаллического порошка, выход 97 %, $T_{\text{пл}} 182\text{ }^{\circ}\text{C}$.

ИК-спектр, ν , см^{-1} : C=N (1659), Ar-O-Ar (1310).

2-(3-феноксифенил)-этилендиамин

В реактор загружают 2,8 г (0,023 моль) гидрохлорида этилендиамина, 1,36 г (0,023 моль) этилендиамина и 50 мл диметилформамида. Реакцию ведут при постоянном перемешивании при температуре $90\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 30 мин. Затем к реакционной массе по каплям добавляют 7,42 г (0,031 моль) этилового эфира 3-феноксибензойной кислоты. Температуру смеси повышают до $153\text{ }^{\circ}\text{C}$ и перемешивают в течение 1,5 часов. По окончании реакционную массу охлаждают до комнатной температуры, отгоняют диметилформамид и этиловый эфир. Затем к продукту добавляют 4,32 мл (0,031 моль) триэтиламина и нагревают, после охлаждения до комнатной температуры и отфильтровывают осадок, продукт перекристаллизовывают из этилового спирта. Получено 7,46 г (0,023 моль) соединения в виде белых игольчатых кристаллов, выход 94 %, $T_{\text{пл}} 192\text{ }^{\circ}\text{C}$.

ИК-спектр, ν , см^{-1} : Ar-O- Ar (1058), CH_2 (1476), NH_2 (3050).

2-(3-феноксифенил)имидазолин

В реактор, оборудованный механической мешалкой, обратным холодильником и термометром, помещали 2,8 г (0,023 моль) гидрохлорида этилендиамина, 1,36 г (0,023 моль) этилендиамина и 50 мл диметилформамида. Колбу помещали в баню и грели при температуре 90 °C в течение 30 мин до растворения твердых веществ. Затем при помощи капельной воронки к реакционной массе по каплям, при перемешивании, приливали 7,42 г (0,031 моль) этилового эфира 3-феноксибензойной кислоты. Температуру смеси повышали до 153 °C и перемешивали в течение трех часов. По окончании реакции реакционную массу охлаждали до комнатной температуры, отгоняли диметилформамид, этиловый эфир и воду. Продукт перекристаллизовывали из этилового спирта. Получено 7,01 г (0,021 моль) соединения в виде белых игольчатых кристаллов, выход 94 %, $T_{\text{пл}}$ 241 °C.

ИК-спектр, ν , см^{-1} : Ar-O-Ar (1224) и $\text{C}=\text{N}$ (1490), отсутствует пик $\text{C}=\text{O}$ (1640-1730). Масс-спектр, (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 238 (100) $[\text{M}]^+$, чистота 100 %.

Обсуждение результатов

Ранее на кафедре имидазолины были получены при взаимодействии гидрохлорида имидазата 3-феноксибензойной кислоты с этилендиаминами.

Минусами этого метода получения является многостадийность процесса, из-за чего значительно увеличивается время синтеза (циклизация заканчивается через пять часов). Выход имидазолинов данным методом составляет 68–75 % [6].

В ходе исследования было принято использовать в качестве исходного соединения этиловый эфир 3-феноксибензойной кислоты, вместо гидрохлорида имидазата 3-феноксибензойной кислоты, что способствовало уменьшению стадий процесса и упрощению в получении исходного соединения для получения 3-феноксифенилзамещенного имидазолина.

При использовании в качестве второго реагента этилендиамина, несмотря на его двукратный избыток, наряду с циклизацией протекает побочная реакция образования диамидов (рис. 1).

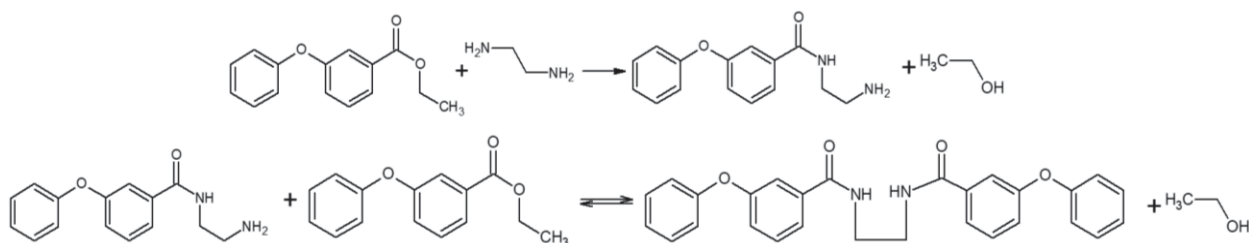


Рис. 1. Схема побочных реакций

Для подавления реакции образования диамидов в качестве амидирующего агента мы предложили использовать смесь этилендиамина и его гидрохлорида.

Реакцию проводим в три стадии: на первой стадии получаем моногидрохлорид этилендиамина, на второй стадии происходит образование 2-(3-феноксифенил)-этилендиамина; на третьей стадии получаем целевой продукт – 2-(3-феноксифенил)-имидазолин. Синтез ведут в одном реакторе без выделения промежуточных продуктов (рис. 2).

В качестве растворителя был выбран ДМФА. Изначально было предложено для ускорения циклизации вести ее при температуре

210 °C в течение двух часов, но при такой высокой температуре происходило осмоление и разложение целевого продукта.

Поэтому нами было предложено проводить циклизацию при температуре кипения растворителя – 153 °C. Циклизация заканчивается через 1,5–2 часа.

У полученного соединения в ИК-спектрах присутствуют пики Ar-O-Ar (1240-1024) и $\text{C}=\text{N}$ (1660–1490), а также отсутствует пик $\text{C}=\text{O}$ (1740–1630).

После перекристаллизации имидазолина в этаноле получили вещество с чистотой 100 %, в анализе полностью отсутствовали побочные продукты (рис. 3).

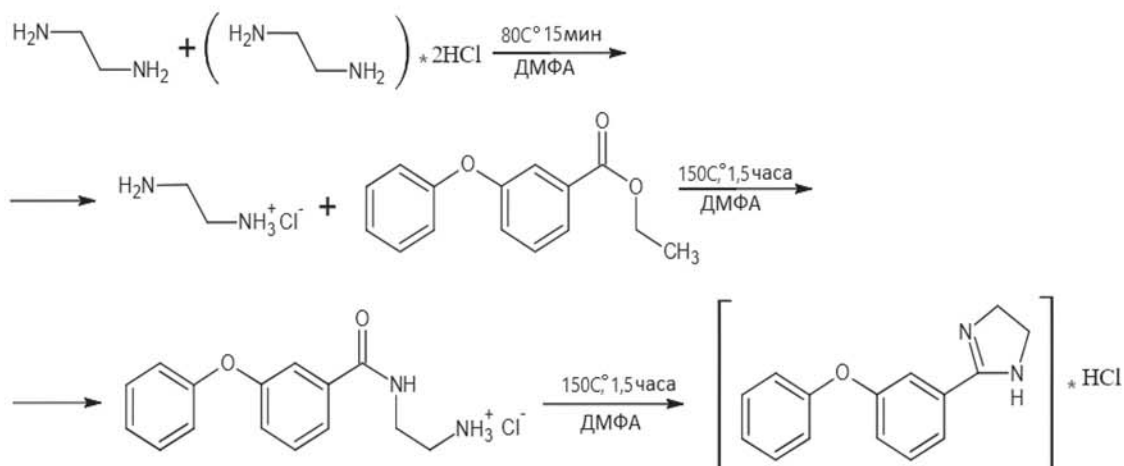
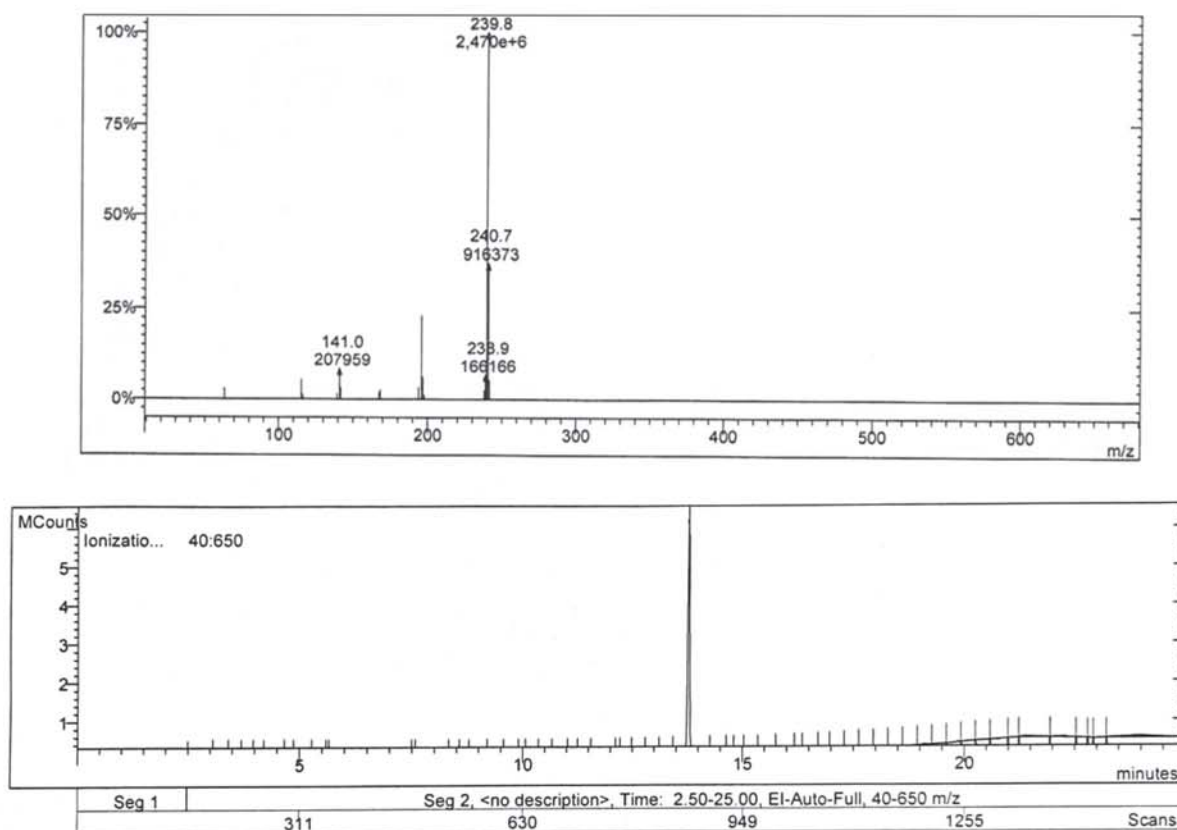


Рис. 2. Схема получения 2-(3-феноксифенил)имидазолина



Unidentified Peaks

Quan Ions:
RF Used:

RIC
None

Spectrum Match Type:
Match Thresh:

N/A
N/A

#	RT	Peak Name
1	13,788	No Search

Res Type	Area
Unk.	1,972e+7

Amount
100,000

R.Match
N/A

Рис. 3. Хромато-масс-спектр 2-(3-феноксифенил)имидазолина

Нам удалось доказать, что реакция образования 2-(3-феноксифенил)-имидазолина протекает через образование промежуточного соединения 2-(3-феноксифенил)-этилендиамина, ко-

торое удалось выделить из реакционной массы через полтора часа после начала синтеза. Наличие промежуточного соединения доказано масс-спектрометрией (рис. 4).

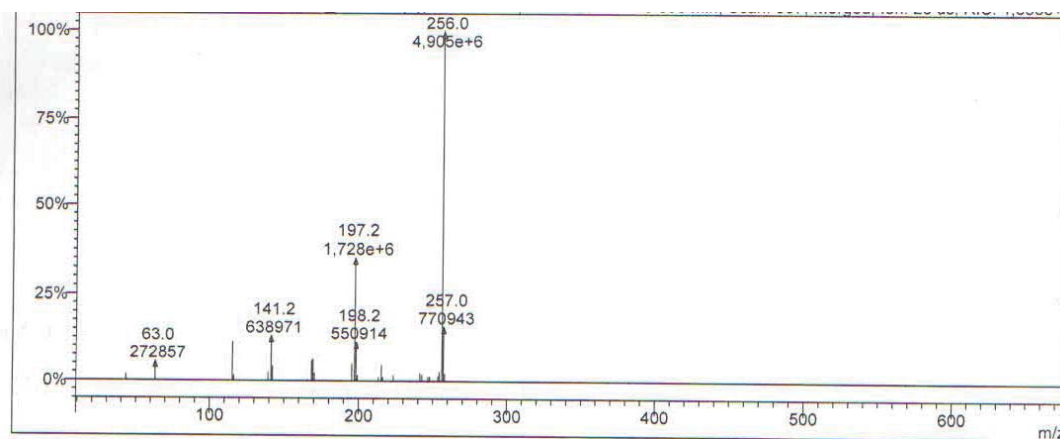
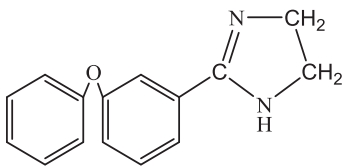


Рис. 4. Масс-спектр 2-(3-феноксифенил) этилендиамина

Синтезированные соединения обладают высокой потенциальной биологической активностью и могут быть использованы в фармаколо-

гии, о чем говорят данные компьютерной программы Pass.

Исследование потенциальной биологической активности 2-(3-феноксифенил)имидазолина

Соединение	Pa	Pi	Активность
	0,908	0,001	Агонист имидазолинового рецептора II
	0,788	0,013	Агонист никотинового рецептора alpha6beta3beta4alpha5
	0,762	0,001	Антипротозойный
	0,738	0,005	Инсулиновый промотор
	0,698	0,010	Стимулятор функции почек
	0,705	0,018	Агонист целостности мембран

Известно, что замещенные имидазолины и соединения, сходные с ними, обладают высоким селективным сродством к имидазолиновым рецепторам первого типа II, ингибируя центральное симпатическое влияние на периферический кровоток в области продолговатого мозга, стимулируют секрецию тропных гормонов гипофиза, участвуют в регуляции уровня гликемии крови. Данные факторы являются перспективными при поиске новых лекарственных препаратов для лечения артериальной гипертензии, диабета 2 типа и связанного с ним метаболического синдрома.

При моделировании биологической активности проводили анализ способности к подавлению гиперактивности симпатической нервной системы, а также возможности влиять на секрецию инсулина.

Анализируя полученные результаты, можно отметить, что целевой продукт с вероятностью $P_a = 0,908$ является селективным агонистом имидазолинового рецептора II, способным к активации нейроцитоклиновых рецепторов,

способен селективно снижать плазменные уровни катехоламинов и активность ренина, не воздействуя на кортикальные альфа-1-адренорецепторы, стимулирование которых способно вызывать побочные эффекты в виде седативного действия, угнетения желудочно-кишечного тракта и почек. Преимуществами агонистов имидазолиновых рецепторов являются их хорошая переносимость, удобный режим дозирования и отсутствие негативного влияния на биохимические показатели крови. Также может **связываться с никотиновыми ацетилхолиновыми рецепторами и активировать их, улучшая** клеточную выживаемость и пролиферацию, поддержание окислительно-восстановительного баланса, а также осуществлять контроль воспалительных процессов в организме с вероятностью $P_a = 0,788$. Оказывает влияние на экспрессию гена инсулина, обладая регуляторным действием на метаболические процессы с участием глюкозы с вероятностью $P_a = 0,738$. Таким образом, исследуемое соединение может оказаться перспективным полупродуктом для

синтеза лекарственных препаратов для лечения нарушений артериального давления, углеводного обмена в организме.

Закключение

В ходе исследований был разработан технологичный способ получения новых производных имидазолина с дифенилоксидным фрагментом, у данного ряда соединений спрогнозирован высокий уровень противовоспалительной активности. Для данного способа получения нами опубликован патент [6].

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Спасов, А. А. Синтез и фармакологическая активность производных 3-феноксибензойной кислоты / А. А. Спасов, В. С. Лобасенко, В. А. Косолапов [и др.] // Химико-фармацевтический журнал : Ежемесячный научно-технический и производственный журнал. – М. 2020. – № 3. – С. 20–26. DOI:10.30906/0023-1134-2020-54-3-19-26.
2. Гетероциклические соединения : сборник научных трудов / под ред. Р. Эльдерфилд, Ю. К. Юрьева ; пер. с англ. И. Ф. Луценко, Н. К. Кочеткова [и др.]. – М. : Издательство иностранной литературы, 1953. – Том 1. – 556 с.
3. Riebsomer, J. L. The Synthesis of Imidazolines from 1,2-Diamines and Carboxylic Acids // J. Amer. Chem. Soc. – 1948. – Vol. 70, N 4. – P. 1629–1632. DOI: <https://doi.org/10.1021/ja01184a095>.
4. Hiromichi, F., Kenichi M., Kubo O. One-pot synthesis of imidazolines from aldehydes: detailed study about solvents and substrates // Tetrahedron. – 2007. – Vol. 63, N 3. – P. 638–643. DOI:10.1002/chin.200719129.
5. Shafaat, M., Mehedi A., Tepe J. Recent Advances in the Synthesis of Imidazolines (2009– 2020) // Advanced Syn-

thesis and Catalysis. – 2020. – Vol. 362, N 20. – P. 4189–4225. DOI:10.1002/adsc.202000709.

6. 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. Synthesis and pharmacological activity of 3-phenoxybenzoic acid derivatives / A. A. Spasov, V. S. Lobasenko, V. A. Kosolapov [et al.] // Pharmaceutical chemistry journal. – 2020. – No. 3. P. 229–235. DOI:10.30906/0023-1134-2020-54-3-19-26.
2. Geterociklicheskie soedineniya : sbornik nauchnykh trudov / pod red. R. El'derfild, Yu. K. Yur'eva ; per. s angl. I. F. Lucenko, N. K. Kochetkova [i dr.]. – Moskva : Izdatel'stvo inostrannoj literatury, 1953. – Tom 1. – 556 s.
3. Riebsomer, J. L. The Synthesis of Imidazolines from 1,2-Diamines and Carboxylic Acids // J. Amer. Chem. Soc. 1948. Vol. 70, N 4. P. 1629–1632. – DOI: <https://doi.org/10.1021/ja01184a095>.
4. Hiromichi, F., Kenichi M., Kubo O. One-pot synthesis of imidazolines from aldehydes: detailed study about solvents and substrates // Tetrahedron. – 2007. – Vol. 63, N 3. – P. 638–643. – DOI:10.1002/chin.200719129.
5. Shafaat, M., Mehedi A., Tepe J. Recent Advances in the Synthesis of Imidazolines (2009– 2020) // Advanced Synthesis and Catalysis. – 2020. – Vol. 362, N 20. – P. 4189–4225. – DOI:10.1002/adsc.202000709.
6. Пат. 2813694 Rossijskaja Federacija, MPK C07D 233/06, A61K 31/4164, A61P 29/00 2-(3-Fenoksifenil)-imidazolin, obladaushhij ingibirujushhej aktivnost'ju v otnoshenii ciklooksigenazy / Ju.V. Popov, A. A. Spasov, V. S. Lobasenko, D. S. Jakovlev, A. K. Novikova; FGBOU VO VSTU. – 2024.

V. S. Lobasenko, Yu. A. Barysheva

SYNTHESIS OF IMIDAZOLINES CONTAINING A 3-PHENOXYBENZYL FRAGMENT

Volgograd State Technical University, Volgograd, Russia

✉ Yulia A. Barysheva, responsible2003@gmail.com

Abstract: A method for the preparation of 2-(3-phenoxybenzyl)substituted imidazolines with a high level of potential anti-inflammatory activity is proposed.

Keywords: imidazoline, 3-phenoxybenzoic acid, ethylenediamine

For citation: Lobasenko V.S., Barysheva Yu.A. Synthesis of imidazolines containing a 3-phenoxyphenyl fragment. Izvestiya VSTU. 2025; 12(307): 51–56. DOI: 10.35211/1990-5297-2025-12-307-51-56.

Information about the authors:

Victoria S. Lobasenko – PhD in Chemistry, Associate Professor of the Department of Organic and Petrochemical Synthesis Technology, VSTU.

e-mail: viktori_2008@bk.ru

Yulia A. Barysheva – Master's student of the Department of Organic and Petrochemical Synthesis Technology, VSTU.

e-mail: responsible2003@gmail.com

Contribution of the authors:

Victoria S. Lobasenko - determination of the purpose and plan of experiments, analysis of experimental data, participation in the discussion of the results.

Yulia A. Barysheva - synthesis, participation in the discussion of the results.

Статья поступила в редакцию 21.10.2025, доработана 13.11.2025, подписана в печать 03.12.2025

The article was submitted 21.10.2025, revised 13.11.2025, accepted for publication 03.12.2025