

КУЛЕШИНА ГУЗЕЛЬ ЗУЛЬФАТОВНА



**СИНТЕЗ, СВОЙСТВА И ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ
2-ЗАМЕЩЕННЫХ 4,5-ДИГИДРО-1H-ИМИДАЗОЛОВ**

Специальность 1.4.3. Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата технических наук

Уфа – 2025

Работа выполнена на кафедре «Общая, аналитическая и прикладная химия» федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет».

Научный руководитель доктор химических наук, профессор
Султанова Римма Марсельевна

Официальные оппоненты: **Яковлева Марина Петровна**
доктор химических наук, доцент
Уфимский институт химии – обособленное
структурное подразделение ФГБНУ УФИЦ
РАН / ведущий научный сотрудник
лаборатории биорегуляторов насекомых
Каримов Олег Хасанович
доктор технических наук
ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский
технологический университет» / доцент
кафедры физической химии имени
Я.К. Сыркина

Ведущая организация ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки
и технологий»

Защита диссертационной работы состоится «27» февраля 2026 года в 11⁰⁰ на заседании диссертационного совета 24.2.428.04 при ФГБОУ ВО «Уфимский государственный нефтяной технический университет» по адресу: 450064, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Космонавтов, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Уфимский государственный нефтяной технический университет» и на сайте www.rusoil.net.

Автореферат разослан «___» _____ 2025 года

Ученый секретарь
диссертационного совета



Шавшукова Светлана Юрьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Фрагмент имидазолина часто встречается в высокоэффективных материалах, обладающих широким спектром практически важных свойств, в том числе в биологически активных веществах. Замещенные имидазолины применяются в качестве ингибиторов коррозии, компонентов моющих средств, основы неполярных растворителей для гидрофобизации древесины, бетона, металла, антистатиков и смягчителей тканей. В биологически активных соединениях имидазольное кольцо встречается в структурах различных фармакофоров, демонстрирующих разнонаправленную биологическую активность. Например, гистамин H-рецепторные антагонисты (циметидин), α -адреномиметики (клонидин), ингибиторы MDM2-p53 (нутлины), противогельминтные препараты (левамизол) и др. В настоящее время ведутся интенсивные исследования в области разработки новых и модификации существующих способов получения этих практически важных соединений для фармацевтики, сельского хозяйства, нефтехимической промышленности.

В связи с этим усовершенствование метода и технологической схемы синтеза замещенных имидазолинов и четвертичных аммонийных соединений (ЧАС) на основе нефтехимического сырья (карбоновых кислот, диаминов, «соединений-платформ» – замещенных циклических ацеталей и гем-дихлорциклопропанов) и последующее изучение их практических свойств является важной и актуальной задачей.

Работа выполнена в рамках госзадания Минобрнауки России в сфере научной деятельности FEUR-2023-0006 «Разработка и создание малотоннажных продуктов и реагентов (ингибиторы коррозии и солеотложения, антиоксиданты, биоциды, присадки и др.) для процессов нефтегазохимии и очистки водных сред от загрязнений, замещающих импортные вещества и материалы. Теоретические и экспериментальные подходы».

Степень разработанности темы

Заявленная в диссертации тема является продолжением научных исследований в области химии и технологии карбо- и гетероциклов, основанных на химических трансформациях доступных продуктов нефтехимического синтеза, проводимых на кафедре «Общая, аналитическая и прикладная химия» ФГБОУ ВО УГНТУ, основу которых составляют работы Н.С. Зефирова, А.В. Богатского, Д.Л. Рахманкулова, С.С. Злотского, Е.А. Кантора, В.В. Кузнецова, Л.З. Рольник, В.В. Зорина, У.Б. Имашева и др.

Разработка новых доступных и селективных методов синтеза, нацеленных на построение имидазолинового фрагмента, а также оптимизация известных подходов позволят получить расширенную библиотеку соединений для всестороннего изучения их функциональных свойств, многие из которых исследованы в неполном объеме.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Тема и содержание диссертационной работы соответствуют паспорту специальности 1.4.3. «Органическая химия» ВАК РФ: п. 1 (выделение и очистка новых соединений), п. 3 (развитие рациональных путей синтеза сложных молекул).

Цели диссертационной работы

Разработка усовершенствованных методик синтеза 2-замещенных 4,5-дигидро-1*H*-имидазолов, их производных и четвертичных аммонийных солей на их основе; изучение их противоопухолевой, антиагрегационной, антикоррозионной, солеингибирующей активности; исследование полученных соединений в качестве присадок, снижающих испаряемость автомобильных бензинов.

В соответствии с целями поставлены следующие задачи:

1. Разработка методов синтеза 2-замещенных имидазолинов, *N*-замещенных 2,4,5-триарилимидазолинов и их производных. Изучение влияния микроволнового излучения на протекание реакции *NH*-алкилирования.
2. Усовершенствование технологической схемы синтеза 2-замещенных имидазолинов за счет использования катализатора в специальных термо- и химически стойких сетчатых кассетах.
3. Синтез и исследование влияния четвертичных аммонийных солей на основе 2-замещенных 4,5-дигидро-1*H*-имидазолов в качестве присадок, снижающих испаряемость автомобильных бензинов.
4. Изучение противоопухолевой, антиагрегационной, антикоррозионной, солеингибирующей активности 2-замещенных 4,5-дигидро-1*H*-имидазолов, их производных, 2,4,5-триарилимидазолинов, их производных.

Научная новизна работы

1. Усовершенствован метод синтеза *N*-замещенных имидазолинов с использованием микроволнового излучения. Показано, что использование микроволнового излучения позволяет сократить продолжительность реакции до 30 минут и позволяет повысить выход целевых продуктов до 89 %.
2. Предложена усовершенствованная технологическая схема синтеза 4,5-дигидро-1*H*-имидазолов, позволяющая загружать катализатор в

специальных термо- и химически стойких сетчатых кассетах. Данный метод позволяет использовать реактор с мешалкой в процессах, где требуется интенсивное перемешивание с хрупким или трудно отделяемым катализатором.

3. Впервые синтезированы с количественными выходами и высокой селективностью новые четвертичные аммонийные соли, содержащие циклоацетальный и/или *гем*-дихлорциклопропановый фрагменты.
4. Выявлены соединения, способные ингибировать коррозию углеродистых сталей Ст3 и Ст20 в модельных коррозионных средах, имитирующих оборотную воду нефтехимических предприятий. Показано, что 2-замещенные имидазолины способствуют ускорению солеотложения и выпадению в осадок кальциевых солей из модельного раствора пластовой воды. По результатам скрининга среди синтезированных соединений установлены вещества, обладающие противоопухолевой и антиагрегационной активностью. Определены соединения-лидеры для приготовления компонентов присадок, снижающих испаряемость автомобильного бензина при хранении.

Теоретическая значимость работы

Разработка научных основ получения производных 2-замещенных 4,5-дигидро-1*H*-имидазолов на основе ароматических карбоновых кислот с этилендиамином, производных 2,4,5-триарилимидазолинов.

Практическая значимость работы

1. Создание новых перспективных биологически активных соединений, ингибиторов коррозии, присадок к топливам, отвечающих экологическим требованиям.
2. Разработано технологическое решение, предусматривающее размещение катализатора КУ-2 в специальных термо- и химически стойких сетчатых кассетах с последующей их фиксацией внутри реактора. Данный метод позволяет использовать преимущества реактора с мешалкой в процессах, где требуется интенсивное перемешивание, но с хрупким или трудно отделяемым катализатором.

Методология и методы исследований

Методологическая основа построена на информационном поиске и анализе работ зарубежных и отечественных ученых в области синтеза и исследований прикладных свойств замещенных 4,5-дигидро-1*H*-имидазолов. Предложенные в диссертационной работе методы включают синтез 2-замещенных имидазолинов, их производных на основе ароматических карбоновых кислот и этилендиамина, КУ-2-8 в качестве катализатора.

Для выполнения работы применялись классические методы синтетической органической химии, для идентификации использовались современные физико-химические методы анализа, для оценки биологической активности исследуемых соединений – методы *in vitro*, для изучения ингибирующей активности использовался электрохимический метод исследования. Такой подход обеспечивает надежность и достоверность полученных данных.

Положения, выносимые на защиту

1. Новые методики синтеза производных 2-замещенных 4,5-дигидро-1*H*-имидазолов и 2,4,5-триарилимидазолинов.
2. Данные исследований по установлению основных закономерностей влияния молекулярной массы и структуры 2-замещенных 4,5-дигидро-1*H*-имидазолов, 2,4,5-триарилимидазолинов на биологическую, ингибирующую активность, на испаряемость бензина.
3. Технологическое решение, связанное со стратегией загрузки катализатора, позволяющее использовать катализатор КУ-2-8.

Степень достоверности и апробация работы

Экспериментальные работы и спектральные исследования синтезированных соединений выполнены на современном, прошедшем государственную поверку, сертифицированном оборудовании, обеспечивающем получение надежных данных. Достоверность представленных результатов обеспечивалась применением опубликованных и апробированных, а также оригинальных способов и методик эксперимента.

Основные результаты работы доложены и обсуждены на следующих научных мероприятиях: XVII Всероссийской научной интернет-конференции «Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и биотехнологии» (Уфа, 2023), Научной конференции-школы «Лучшие катализаторы для органического синтеза» (Москва, 2023), Всероссийской научной конференции «Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней» (Москва, 2023, 2024), Международной научной конференции «Актуальные проблемы защиты от коррозии нефтегазового оборудования и трубопроводов» (Уфа, 2024), Международной научной конференции «VII Международный Северо-Кавказский симпозиум по органической химии» (Ставрополь, 2024), Всероссийской молодежной конференции «Достижения молодых ученых: химические науки» (Уфа, 2024), Международной научной конференции молодых ученых и специалистов «Актуальные проблемы науки и техники-2024» (Уфа, 2024), 76-я Научно-технической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых (Уфа,

2025), VII Российской конференции (с международным участием) «Актуальные проблемы нефтехимии» (Пятигорск, 2025).

Публикации

По теме диссертационной работы опубликованы 4 статьи в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ, и в международных базах данных Scopus, SA, 12 работ опубликовано в материалах международных и всероссийских конференций.

Структура и объем работы

Диссертационная работа изложена на 112 страницах машинописного текста, состоит из введения, трех глав, приложения и списка цитируемой литературы из 135 библиографических ссылок, содержит 12 таблиц, 29 рисунков.

Выражаю глубокую благодарность проф. С.С. Злотскому, коллективу кафедры общей, аналитической и прикладной химии УГНТУ, зав. молодежной лабораторией «Нефтехимические реагенты, масла и материалы для теплоэнергетики» УГНТУ д.х.н. Г.З. Раскильдиной за внимание, участие, помощь и поддержку.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении изложена общая характеристика работы, обоснована актуальность, сформулированы цель и задачи исследования, а также раскрыты научная новизна, теоретическая и практическая ценность диссертации.

В первой главе диссертации обобщены и систематизированы литературные сведения об актуальных методах синтеза, превращениях и применении 2-замещенных 4,5-дигидро-1H-имидазолов, 2,4,5-триарилимидазолинов.

Имидазолины составляют обширную группу гетероциклических органических соединений, включающую биологически активные, химически активные и поверхностно-активные вещества, которые находят применение в различных сферах человеческой деятельности. Они используются как лекарственные средства, хиральные органокатализаторы или лиганды металлокомплексных катализаторов органических реакций, эмульгаторы, детергенты, флокулянты, смягчители и антистатики тканей, ингибиторы коррозии металлов. Поэтому наблюдаемый последние два десятилетия повышенный интерес к разработке и совершенствованию методов синтеза имидазолинов и изучению их свойств является вполне закономерным.

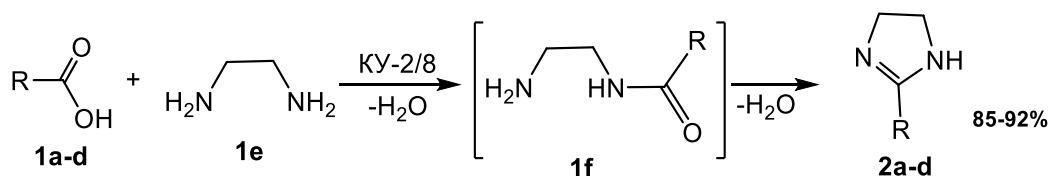
В диссертационной работе синтезирован ряд 2-алкилимидазолинов и их производных, содержащих фрагменты фармакозначимых кислот, производных 2,4,5-триарилимидазолинов.

Во второй главе приведены, проанализированы и обсуждены результаты проведенных нами исследований.

Синтез 2-замещенных имидазолинов

Поиск новых методов синтеза *N*-замещенных-4,5-дигидро-1*H*-имидазолов, которые относятся к перспективным и интересным в плане антикоррозионной, солиингибирующей, а также биологической активности соединениям – актуальная задача органической химии. Конденсация карбоновых кислот с этилендиамином и последующее *NH*-алкилирование являются удобным и эффективным методом получения *N*-замещенных-4,5-дигидро-1*H*-имидазолов, содержащих несколько функциональных групп.

Для синтеза 2-алкилимидазолинов **2-d** был применен каталитический метод, заключающийся в конденсации карбоновых кислот (бензойная **1a**, феноксисукусная **1b**, салициловая **1c**, 4-гидроксibenзойная **1d**) с этилендиамином **1e**. В качестве катализатора использовали катионообменную смолу (КУ-2-8). Экспериментально было найдено, что для осуществления синтеза удобно использовать 30 % КУ-2-8 при соотношении кислота : этилендиамин 1 : 3 (Рисунок 1).



R = Ph (**1a**, **2a**), Ph-O-CH₂ (**1b**, **2b**), 2-(OH)Ph (**1c**, **2c**), 4-(OH)Ph (**1d**, **2d**)

Условия реакции: *n*-ксилол, 140 °C, 14 ч

Рисунок 1 – Схема синтеза имидазолинов **2a-d**

Мониторинг реакции методом ГЖХ и хромасс-спектрометрии показал, что через 14 часов в реакционной массе отсутствуют образующиеся на первой стадии, соответствующие моноамиды.

Строение синтезированных имидазолинов **2a-d** подтверждено данными ЯМР ¹H, ¹³C и ИК-спектроскопии, также хроматомасс-спектрометрии (ГЖХ-МС).

ИК-спектры полученных имидазолинов **2a-d** содержат характеристические полосы, идентифицирующие имидазолиновый цикл, в частности, валентные колебания связи C=N, чья точная частота зависит от структуры заместителя. На примере спектра соединения **2d** видны полосы поглощения, свойственные данному классу соединений: 3443 (N-H), 2997 (O-H), 1659 (C=N) и 1437, 1022, 953 см^{-1} (C-H ароматического кольца).

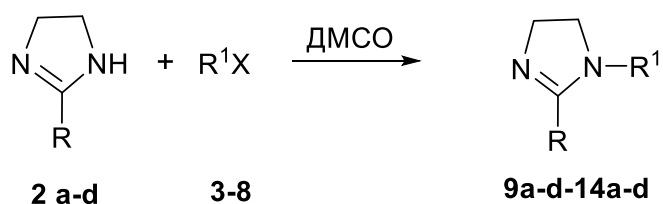
Таким образом, были получены четыре замещенных имидазолина **2a-d**, на основании которых были проведены дальнейшие трансформации.

N-алкилирование имидазолинов

Имидазолины являются ценными фармакофорами в разнообразных биологически активных препаратах. Они обладают значительной физиологической и биологической активностью.

Проведено *NH*-алкилирование имидазолинов **2a-d** алкилгалогенидами (хлористым аллилом **3**, метиллихлоридом **4**, бромистым амилом **5**, хлористым гексилем **6**, 2-хлорметил-*гем*-дихлорциклопропаном **7**, 4-бромэтил-1,3-диоксоланом **8**).

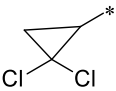
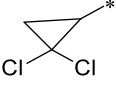
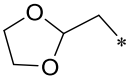
Реакцию осуществляли двумя способами. По первому способу синтез осуществлялся в ДМСО при температуре 75 °С в течение 8 ч, в присутствии межфазного катализатора $\text{Et}_3\text{BnN}^+\text{Cl}^-$, KOH; по второму способу использовали микроволновое излучение (МВИ, 400 Вт, 40 °С, 30 мин) в ДМСО в присутствии межфазного катализатора $\text{Et}_3\text{BnN}^+\text{Cl}^-$, KOH. Было обнаружено, что выход целевых продуктов **9a-d** – **14a-d** зависит от условий синтеза (Рисунок 2, Таблица 1).



Условия реакции: 1 способ: ДМСО, 75 °С, 8 ч, $\text{Et}_3\text{BnN}^+\text{Cl}^-$, KOH;
2 способ: ДМСО, МВИ, 400 Вт, 40 °С, 30 мин, $\text{Et}_3\text{BnN}^+\text{Cl}^-$, KOH

Рисунок 2 – Схема синтеза соединений **9a-d** – **14a-d**

Таблица 1 – N-алкилирование имидазолинов **9a-d** – **14a-d** в различных условиях

№	Соединение	R	R ¹	Выход, %	
				Термический нагрев (ДМСО, 75 °С, 8 ч, Et ₃ BnN ⁺ Cl ⁻ , KOH)	МВИ (ДМСО, 400 Вт, 40 °С, 30 мин, Et ₃ BnN ⁺ Cl ⁻ , KOH)
1	9a	Ph	All	10	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	10	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	10	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	10	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		10	77
18	13b	Ph-O-CH ₂			86
19	13c	2-(OH)C ₆ H ₄		10	82
20	13d	4-(OH)C ₆ H ₄			82
21	14a	Ph		10	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

Использование МВИ позволило сократить продолжительность реакции до 30 минут и повысить выход целевых продуктов до 89 %. Оказалось, что природа заместителя в галоидном алкиле и имидазолиновом фрагменте не

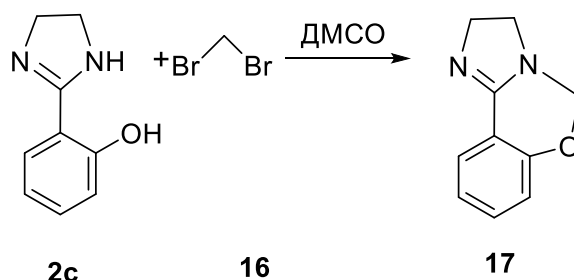
влияет на выход имидазолинов. Образования четвертичных солей в выбранных условиях не наблюдалось.

Алкилирование имидазолинов **2a-d** 2-хлорметил-гем-дихлорциклопропаном **7** в аналогичных условиях протекает легче и приводит к образованию соответствующих дихлорциклопропилзамещенных 4,5-дигидро-1*H*-имидазолов **13a-d** с выходами 77 – 82 % (Таблица 2).

Взаимодействие 4-бромэтил-1,3-диоксолана **8** с имидазолинами **2a-d** протекает в выбранных условиях с образованием соответствующих третичных аминов с умеренными выходами 40 и 45 % соответственно. По-видимому, это связано с влиянием дезактивирующего диоксоланового фрагмента.

Строение полученных соединений **13a-d** подтверждено методами ЯМР ^1H , ^{13}C и ИК-спектроскопии.

Аналогично двумя методами было осуществлено алкилирование имидазолина **2c** дибромметаном **16**. При кипячении в ДМСО в присутствии $\text{Et}_3\text{BnN}^+\text{Cl}^-$, KOH в течение 8 ч 2,3-дигидро-5*H*-бензо[е]имидазо[1,2-с]-[1,3]оксазин **17** образовывался с выходом, не превышающим 10 %. Проведение синтеза в условиях МВИ позволило увеличить выход соединения **17** до 92 % (Рисунок 3).



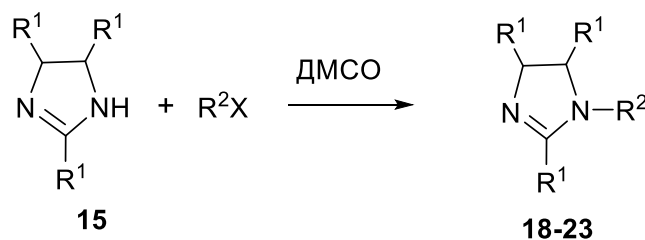
Условия реакции: 1 способ: ДМСО, 75 °С, 8 ч, $\text{Et}_3\text{BnN}^+\text{Cl}^-$, KOH;
2 способ: ДМСО, МВИ, 400 Вт, 40 °С, 30 мин., $\text{Et}_3\text{BnN}^+\text{Cl}^-$, KOH

Рисунок 3 – Схема синтеза соединения **17**

Строение 2,3-дигидро-5*H*-бензо[е]имидазо[1,2-с][1,3]оксазина **17** подтверждено методами ЯМР-спектроскопии и хромато-масс-спектрометрии.

Данный синтетический подход успешно применен для получения серии новых *N*-алкилзамещенных *цис*-2,4,5-триарилимидазолинов. 2,4,5-Триарилимидазолин **15**, полученный взаимодействием анисового альдегида с водным раствором аммиака с последующей электроциклизацией, алкилировали хлористым аллилом **3**, металлилхлоридом **4**, бромистый пентилом **5**, хлористым гексилом **6**, 2-хлорметил-гем-дихлорциклопропаном **7**, 4-бромэтил-1,3-диоксоланом **8** в ДМСО в присутствии $\text{Et}_3\text{BnN}^+\text{Cl}^-$, KOH. В результате

получены соответствующие *N*-замещенные 2,4,5-триарилимидазолины **18-23** (Рисунок 4, Таблица 2).



Условия реакции: 1 способ: ДМСО, 75 °С, 8 ч, Et₃BnN⁺Cl⁻, КОН;
 2 способ: ДМСО, МВИ, 400 Вт, 40 °С, 30 мин, Et₃BnN⁺Cl⁻, КОН

Рисунок 4 – Схема синтеза соединений **18-23**

Таблица 2 – N-алкилирование имидазолина **15** в различных условиях

№	Соединение	R ¹	R ²	Выход, %	
				Термический нагрев (ДМСО, 75 °С, 8 ч, Et ₃ BnN ⁺ Cl ⁻ , КОН)	МВИ (ДМСО, 400 Вт, 40 °С, 30 мин, Et ₃ BnN ⁺ Cl ⁻ X, КОН)
1	18	4-MeOC ₆ H ₄	All	10	82
2	19		CH ₂ =C(CH ₃)CH ₂		89
3	20				77
4	21				73
5	22		C ₅ H ₁₁		78
6	23		C ₆ H ₁₃		83

Как и в случае монозамещенных 4,5-дигидро-1*H*-имидазолов **2a-d** применение микроволновой активации для NH-алкилирования стерически загруженного имидазолина **15** позволило снизить температуру до 40 °С, сократить продолжительность реакции и увеличить выход целевых продуктов до 89 % (Таблица 2).

Таким образом, алкилированием моно- и тризамещенных имидазолинов алкилгалогенидами в условиях микроволнового излучения синтезированы новые *N*-замещенные производные. Обнаружено, что в выбранных условиях заместители в имидазолиниевом цикле не влияют на реакционную способность исходных 4,5-дигидро-1*H*-имидазолов.

Синтез четвертичных аммонийных солей

Четвертичные аммонийные соли используются в качестве присадок в различных областях промышленности. Эти соединения относятся к группе катионных поверхностно-активных веществ (ПАВ), обладают полезными свойствами и применяются в разных сферах.

Кватернизацией *N*-замещенных имидазолинов **9b**, **11a**, **11c**, **12b**, **12d** 2-бетта-бромэтил-1,3-диоксоланом **24**, бромистым пентилом **5**, хлористым гексилом **6**, 2-хлорметил-гем-дихлорциклопропаном **7**, 2-метил-2-хлорметил-гем-дихлорциклопропаном **25** были синтезированы четвертичные соли **26-34** с умеренными выходами от 30 до 40 %. Реакция протекала при комнатной температуре около 12 ч в ацетоне (Рисунок 5, Таблица 3).

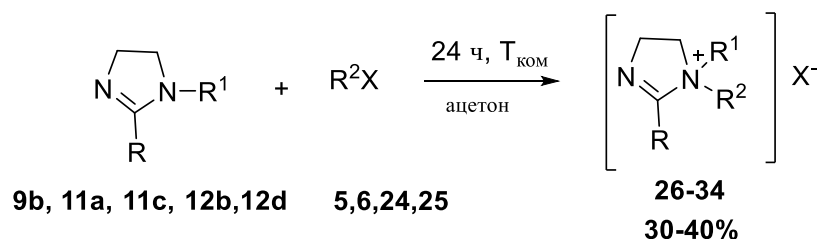
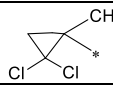
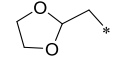
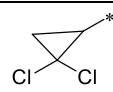
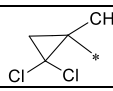
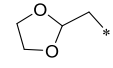
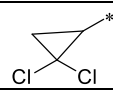
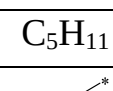


Рисунок 5 – Схема синтеза четвертичных аммонийных солей **26-34**

Таблица 3 – Условия синтеза и выход продуктов **26-34**

№	Соединение	R	R ¹	R ²	Выход, %
1	26	Ph-O-CH ₂	C ₆ H ₁₃		32
2	27	Ph-O-CH ₂	C ₆ H ₁₃		34
3	28	4-(OH)C ₆ H ₄	C ₆ H ₁₃		41
4	29	4-(OH)C ₆ H ₄	C ₆ H ₁₃		37
5	30	4-(OH)C ₆ H ₄	C ₆ H ₁₃		39
6	31	2-(OH)C ₆ H ₄	C ₅ H ₁₁		41
7	32	Ph	C ₅ H ₁₁		35
8	33	Ph-O-CH ₂	All	C ₅ H ₁₁	40
9	34	4-(OH)C ₆ H ₄	C ₆ H ₁₃		35

Синтезированные четвертичные аммонийные соли **26-32** были исследованы в качестве компонентов присадки, снижающей испаряемость бензинов.

Оценка биологической активности 2-замещенных имидазолинов*

Производные имидазолина обладают широким спектром биологической активности, включая противоопухолевую, противогрибковую, антигельминтную, а также используются для коррекции гипертонии и гипергликемии. В связи с этим была исследована антикоагуляционная и антиагрегационная активность некоторых синтезированных соединений.

Было обнаружено, что соединения **2a-c**, **9b-d**, **18** не обладают антикоагулянтной активностью и в концентрации $5 \cdot 10^{-4} \text{ г} \cdot \text{мл}^{-1}$ не влияют на показатель концентрации фибриногена, протромбиновое время (ПВ) и активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ) (Таблица 4).

Таблица 4 – Влияние синтезированных соединений **2a-c**, **9b-d**, **15**, **18** и препаратов сравнения на систему гемостаза в условиях *in vitro*, Ме (0,25-0,75)

№	Соединение	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)

Полученные результаты указывают на то, что, в отличие от ацетилсалициловой кислоты, соединения **2a-c**, **9b-d**, **15**, **18** статистически

*Выражаю благодарность д.м.н. А.В. Самородову (ЦНИЛ ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России) и к.б.н. Е.В. Свирщевской (институт биоорганической химии РАН) за оценку биологической активности синтезированных соединений

увеличивают латентный период, что соответствует реакции высвобождения тромбоцитов при коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов. В то же время при агрегации тромбоцитов, индуцированной аденозиндифосфатом (АДФ), имидазолины **2a-c**, **9b-d**, **15**, **18** снижали максимальная амплитуду (МА) агрегации тромбоцитов и не уступали по своей активности широко используемому препарату – ацетилсалициловой кислоте.

Введение в молекулу имидазолина аллильного фрагмента (соединения **9b-d**) незначительно снижает скорость агрегации тромбоцитов по сравнению с аспирином. 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 их агрегации и сокращение времени достижения максимальной амплитуды тромбоцитов.

Цитотоксичность соединений **10b**, **18-21** изучали с помощью МТТ-теста, скринингового метода измерения выживаемости клеток опухоли молочных желез человека (MCF7), нейробластомы человека (T98g) и аденокарциномы яичника человека (SCOV3) (Таблица 5).

Таблица 5 – Значения IC_{50} соединений **10b**, **18-21** в отношении опухолевых клеток

№	Соединение	$IC_{50}/\text{мкмоль} \cdot \text{л}^{-1}$		
		MCF7	T98g	SCOV3
1	18	25 $\pm$ 3	30 $\pm$ 2	70 $\pm$ 6
2	19	30 $\pm$ 3	60 $\pm$ 5	40 $\pm$ 4
3	20	50 $\pm$ 4	20 $\pm$ 4	80 $\pm$ 6
4	21	30 $\pm$ 4	15 $\pm$ 6	15 $\pm$ 7
5	10b	180 $\pm$ 10	300 $\pm$ 25	>200

Показано, что при несколько различной чувствительности клеток к исследованным соединениям наиболее цитотоксичным является *N*-замещенный имидазолин **21** ($IC_{50}=20\pm9$ мкмоль $\cdot$ л $^{-1}$). Активность изученных соединений снижается в ряду **21** > **18** = **19** = **20** > **10b**.

Цитотоксичность соединения **21** сопоставима с цитотоксичностью препарата сравнения нутлин-16 (15 мкмоль $\cdot$ л $^{-1}$).

Исследование 2-замещенных имидазолинов в качестве ингибиторов коррозии и солеотложения

Коррозия и солеотложение являются одной из ключевых проблем нефтегазовой отрасли, в связи с чем разработка новых реагентов и компаундов, проявляющих антикоррозийные и солеингибирующие свойства, ведется интенсивными методами.

Первый этап испытаний исследуемых соединений **2a-d** заключался в определении их ингибирующей эффективности по отношению к углеродистой стали в минерализованных водных средах нефтехимических предприятий.

Испытания проводили в модельном растворе № 2 (ГОСТ 9.502-82), имитирующем оборотную воду большинства нефтехимических предприятий.

Результаты испытания представлены в Таблице 6.

Таблица 6 – Показатели степени защиты стали Ст20 от коррозии в модельной коррозионной среде (ГОСТ 9.502-82) при различных значениях pH в присутствии соединений **2a-d**

№	Соединение	Среда	Скорость, мм/год	Степень защиты Z, %
1	Контрольное измерение	pH=7	0,408	-
2	Контрольное измерение	pH=3	0,683	-
3	Контрольное измерение	pH=10	0,475	-
4	2a	pH=7	0,2	51
		pH=3	0,446	35
		pH=10	1,015	-
5	2b	pH=7	0,378	7
		pH=3	0,403	41
		pH=10	0,796	-
6	2c	pH=7	0,357	13
		pH=3	0,433	9
		pH=10	1,153	-
7	2d	pH=7	0,3	26
		pH=3	0,373	46
		pH=10	1,115	-

Обнаружено, что замещенные имидазолины **2a-d** проявляют защитный эффект только в нейтральной и кислой среде. В щелочной среде наблюдалось

ускорение коррозионных процессов. Например, соединение **2d** ускоряло коррозию по сравнению с контролем более чем в 2 раза. Полученные результаты подтверждают имеющееся в научной литературе утверждения о хорошей адсорбции соединений в кислых растворах на металлических поверхностях, конкретно: азотсодержащие гетероциклические соединения, способны к образованию пленки кислотным ингибитором коррозии. При увеличении значений pH (щелочная среда) продукты коррозии, которые образуются на поверхности стальных образцов, замедляют диффузию данных соединений к поверхности, уменьшая эффективность их применения. Таким образом, соединения **2a-d** в щелочной среде становились промоторами коррозии.

В нейтральной среде среди образцов **2a-d** только соединение **2a** обладало удовлетворительной степенью защиты, превышающей 50 %.

Второй этап испытаний исследуемых соединений **2a-d** заключался в определении их ингибирующей эффективности по отношению к углеродистой стали в сероводородсодержащей среде.

Результаты испытания синтезированных соединений **2a-d** в сероводородсодержащей среде представлены в Таблице 7.

Таблица 7 – Значения степени защиты стали Ст3 от коррозии в сероводородсодержащей среде в присутствии соединений **2a-d**

№	Соединение	Скорость коррозии, мм/год	Степень защиты Z, %
1	Контрольное измерение	1,034	-
2	2a	0,234	78
3	2b	0,365	65
4	2c	0,584	44
5	2d	0,445	57

Согласно полученным результатам синтезированные имидазолины **2a-c** показали эффективность защиты стали Ст3 в интервале от 44 до 78 %. Наибольшую антикоррозионную активность проявил 2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол **2a**, степень защиты которого составила 78 %. Обнаружено, что защитный эффект 4,5-дигидро-1H-имидазола **2a-c** зависит от строения заместителя во втором положении гетероцикла. Так, введение фенольной группы в ароматическое кольцо приводит к снижению антикоррозионной активности до 1,7 раза.

Исследование солеингибирующей активности имидазолинов **2a-d** показало, что они ускоряют солеотложение и способствуют выпадению в осадок солей кальция из модельного раствора пластовой воды.

Исследование 2-замещенных имидазолинов в качестве присадок, снижающих испаряемость бензинов при хранении

В настоящее время органические четвертичные аммонийные соли (ЧАС) применяют как бактерициды, эмульгаторы для приготовления водо-битумных эмульсий, ингибиторы коррозии в условиях минерализованных пластовых сред нефтяных месторождений, экстрагенты цветных металлов, деэмульгаторы нефтяных эмульсий для обезвоживания нефтей. На основе органических ЧАС разработаны синтетические присадки, защищающие топливо от испарения при хранении в резервуарах на нефтебазах.

Эффективность действия присадок (образцы **26-32**) определяли по количеству испарившегося бензина в течение суток при 18 – 20 °С. Результаты испытаний присадок представлены в Таблице 8.

Таблица 8 – Потери бензина АИ-95 от испарения в присутствии присадок на основе ЧАС **26-32** (18 – 20 °С) продолжительностью 24 часа

№	Соединения	Потеря бензина, мл	Эффективность присадок (ЭП), %
	Без присадки	10	нет
1	26	9	10
2	27	9	10
3	28	9	10
4	29	8	20
5	30	9	10
6	31	6	40
7	32	9	10

Исследования на испаряемость бензинов были проведены в стеклянных химических стаканах с площадью испарения 16 см².

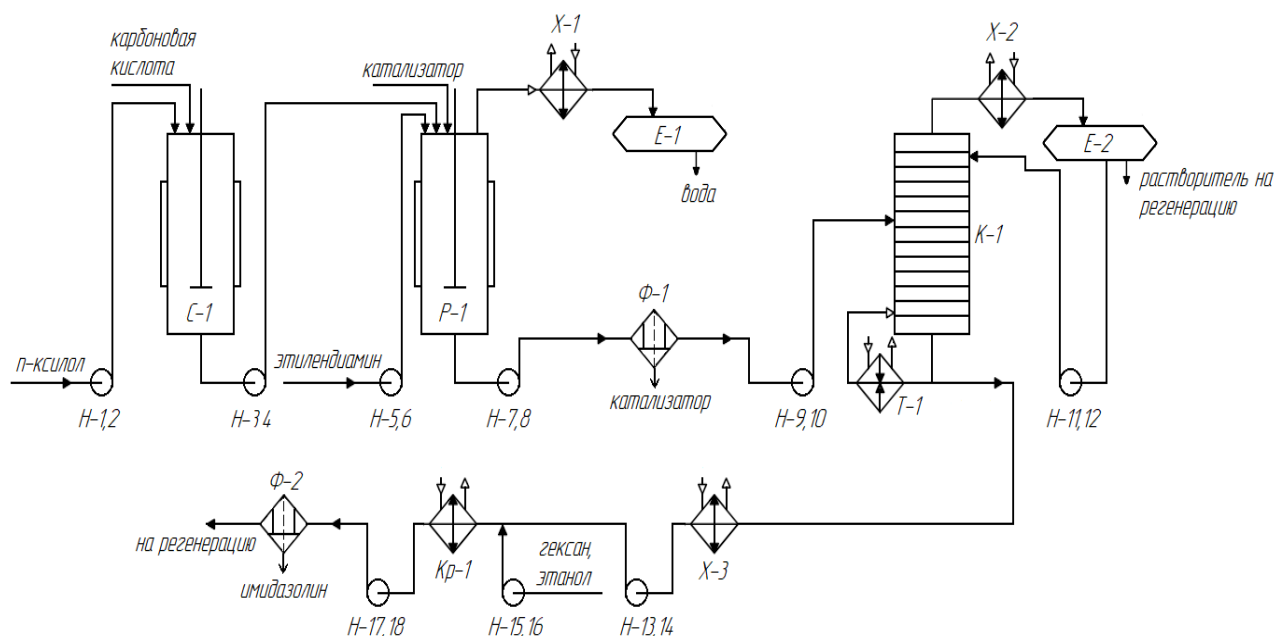
Из полученных данных следует, что наиболее эффективными реагентами, снижающими потери от испарения на 20 – 40 %, являются имидазолиновые соли, содержащие 2-гидрокси- или 4-гидроксифенил и гем-дихлорциклопропановый фрагменты (соединения **29** и **31**).

При замене карбоциклического фрагмента в синтезированных ЧАС на 1,3-диоксолановый (соединения **27** и **30**) способность снижать испаряемость бензина падает. При замене аниона Cl^- на Br^- (ЧАС **26-32**) эффективность присадки не изменяется.

Таким образом, в ряду полученных ЧАС **26-32**, две соли **29** и **31**, содержащие гем-дихлорциклопропановый фрагмент, способны снижать испаряемость бензинов и представляют интерес для дальнейших исследований.

Технологическая схема получения 2-замещенных имидазолинов*

На основе лабораторной методики была разработана принципиальная технологическая схема получения 2-замещенных имидазолинов **2a-d** для опытно-промышленного производства (Рисунок 6).



C-1 – смеситель с перемешивающим устройством и обогревом; P-1 – реактор с перемешивающим устройством и обогревом; E-1-2 – емкость горизонтальная с обогревом; H-1–12 – насосы; X-1 – 3 – холодильники-конденсаторы; Φ-1-2 – фильтры; T-1 – теплообменник, Kp-1 – кристаллизатор

Рисунок 6 – Технологическая схема получения 2-замещенных имидазолинов

* Выражаю благодарность главному технологу ООО «Синтез ТНП» к.т.н. К.С. Нелькенбауму за помощь в проведении технологических работ

В смеситель С-1 с мешалкой загружали карбоновую кислоту **1a-d** и закачивали п-ксилол насосом Н-1. Полученный раствор подавали насосом Н-3 в реактор Р-1, туда же через насос Н-5 поступал этилендиамин **1e**. Катализатор КУ-2-8 размещался в термо- и химически стойких сетчатых корзинах (кассетах).

Пары воды, образовавшиеся в процессе синтеза, конденсировались в холодильнике-конденсаторе Х-1, который охлаждался циркуляцией смесью воды с *n*-ксилолом. Вода собиралась в сборниках Е-1, откуда откачивалась по мере наполнения.

Целевой продукт, отбираемый из куба колонны, подвергали кристаллизации из гексано-этанольной смеси в аппарате К-1. Выделенные кристаллы отфильтровывали на фильтре Ф-2 и анализировали на соответствие спецификациям. Материальный баланс на примере конденсации феноксиуксусной кислоты **1b** и этилендиамина **1e** приведен в Таблице 9.

Таблица 9 – Материальный баланс получения имидазолина **2b** конденсацией феноксиуксусной кислоты **1b** с этилендиамином **1e** (14 ч, 140 °С, объем реактора 1 м³, растворитель – *n*-ксилол (300 л), катализатор КУ-2-8 (50 кг в термо-и химически стойких сетчатых кассетах)

<i>Взято:</i>	<i>кг</i>
Феноксиуксусная кислота 1b	152
Этилендиамин 1e	180
Всего	332
<i>Получено:</i>	
Имидазолин 2b	130*
Вода	33
Непрореагировавший этилендиамин 1e	120
Потери (смолы)	49
Всего	332

Из полученных данных (Таблица 9) следует, что синтез целевого имидазолина **2b** протекает с высоким выходом (90 %), что свидетельствует о корректно выбранных условиях процесса, его воспроизводимости и пригодности для масштабирования.

Таким образом, предложена технологическая схема получения 2-замещенных имидазолинов **2a-d**, перспективных в качестве ингибиторов коррозии для нефтегазовой промышленности.

В третьей главе (экспериментальная часть) представлены методики синтеза исходных веществ; методы, использованные при установлении структур продуктов реакций; приведены прописи синтеза, выделения, очистки новых соединений, их физико-химические и спектральные характеристики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Усовершенствован метод синтеза 2-замещенных имидазолинов на основе ароматических карбоновых кислот и этилендиамина в присутствии КУ-2-8. Предложена технологическая схема их получения с использованием катализатора в специальных термо- и химически стойких сетчатых кассетах.
2. Установлено, что микроволновое излучение позволяет существенно снизить температуру и сократить продолжительность реакции *NH*-алкилирования 2-замещенных 4,5-дигидро-1*H*-имидазолов, 2,4,5-триарилимидазолинов более, чем в 10 раз.
3. Синтезированы новые четвертичные аммонийные соли (ЧАС) на основе 2-замещенных 4,5-дигидро-1*H*-имидазолов. Обнаружено, что 1-((2,2-дигидроциклопропил)метил)-1-пентил-2-фенил-4,5-дигидро-1*H*-имидазол-1 хлорид, 1-((2,2-дигидроциклопропил)метил)-1-пентил-2-фенил-4,5-дигидро-1*H*-имидазол-1 хлорид способны снижать испаряемость бензинов до 40 %.
4. Показано, что 2-фенил-4,5-дигидро-1*H*-имидазол обладает антикоррозионной активностью, степень защиты соединения составила 78 %. Показано, что 2-4,5-дигидро-1*H*-имидазолы ускоряют солеотложение и способствуют выпадению в осадок кальциевых солей из модельного раствора пластовой воды.
5. Исследована антиагрегационная, антикоагуляционная и цитотоксическая активность 2-замещенных 4,5-дигидро-1*H*-имидазолов. Найдено, что синтезированные соединения обладают антиагрегационной активностью на уровне ацетилсалициловой кислоты. Обнаружено, что 1-[(2,2-дихлорциклопропил)метил]-2,4,5-*трис*(4-метоксифенил)-4,5-дигидро-1*H*-имидазол проявляет цитотоксичность в отношении трех опухолевых линий клеток и обладает противоопухолевой активностью.

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем

Результаты диссертационной работы опубликованы 16 трудах, в том числе: 4 статьи – в ведущих рецензируемых научных журналах,

рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ, и в международных базах данных Scopus и CA.

1. Кулешина, Г. З. Получение 2-замещенных 4,5-дигидро-1Н-имидазолов и определение их активности как ингибиторов солеотложения и коррозии / Г. З. Кулешина, Ю. Г. Борисова, Г. З. Раскильдина, С. С. Злотский, Р. М. Султанова // Нефтегазохимия. – 2025. – № 1-2. – С. 10–13.
2. Кулешина, Г. З. Применение новых карбо- и гетероциклических четвертичных аммонийных солей для снижения испаряемости бензинов / Г. З. Кулешина, Ю. Г. Борисова, Р. М. Султанова, А. Ф. Ахметов, С. С. Злотский // Химия и технология топлив и масел. – 2025. – № 6. – С. 8–12.
3. Кулешина, Г. З. Влияние микроволнового излучения на NH-алкилирование 2-замещенных имидазолинов / Г. З. Кулешина, Н. С. Хуснутдинова, Р. М. Султанова, М.С.Атаманов // Башкирский химический журнал. – 2025. – Т. 32, № 4. – С. 12–17.
4. Султанова, Р. М. Новые N-замещенные 2,4,5-триарилимидазолины: синтез и противоопухолевая активность / Р. М. Султанова, Д. Р. Базанов, Г. З. Кулешина, Лозинская Н. А., Свирщевская Е. В., Злотский С. С. // Известия Российской академии наук. Серия химическая. – 2024. – Т. 73, № 12. – С. 3732–3739.

12 работ опубликовано в материалах международных и всероссийских конференций:

1. Кулешина, Г. З. Влияние микроволнового излучения на реакцию NH-алкилирования 2-замещенных имидазолинов / Г. З. Кулешина, Н. С. Хуснутдинова, Р. М. Султанова // Достижения молодых учёных: химические науки: тез. докл. Всерос. молод. конф. – Уфа: РИЦ УУНиТ, 2024. – С. 61.
2. Кулешина, Г. З. Изучение ингибирующей активности диэтилфосфонатов, содержащих имидазолиновый фрагмент, в процессах солеотложения / Г. З. Кулешина, Д. С. Султанова, Р. М. Султанова // Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней: тез. докл. Всерос. науч. школы-конф. – Москва: МГУ им. М. В. Ломоносова, 2024. – С. 129.
3. Кулешина, Г. З. Синтез 2-замещенных имидазолинов и их исследование антикоррозионной активности и ингибирующего эффекта солеотложения / Г. З. Кулешина, Н. И. Медведева, Д. С. Султанова, Р. М. Султанова // Актуальные проблемы защиты от коррозии нефтегазового оборудования и

- трубопроводов (Коррозия-2024): тез. докл. II Междунар. науч. конф. – Уфа: УГНТУ, 2024. – С. 63–65.
4. Султанова, Р. М. Замещенные имидазолины в синтезе практически важных соединений / Р. М. Султанова, Г. З. Кулешина, Н. С. Хуснутдинова, Ю. Г. Борисова, С. С. Злотский // VII Международный Северо-Кавказский симпозиум по органической химии: тез. докл. Междунар. науч. конф. – Ставрополь: СКФУ, 2024. – С. 111.
 5. Кулешина, Г. З. Применение новых карбо- и гетероциклических четвертичных аммонийных солей для снижения испаряемости бензинов / Г. З. Кулешина, Р. М. Султанова, С. С. Злотский // Актуальные проблемы нефтехимии: тез. докл. VII Рос. конф. с междунар. участием. – Пятигорск: Пятигорский институт (филиал Северо-Кавказского федерального университета), 2025. – С. 206.
 6. Kuleshina G.Z. Application of new carbo- and heterocyclic quaternary ammonium salts to reduce the evaporation of gasolines / G.Z. Kuleshina, R. M. Sultanova, S. S. Zlotsky // Proceedings of the I International Conference on Current Problems in Engineering and Applied Sciences. – Baku, Azerbaijan, 2025. – P. 123.
 7. Кулешина, Г. З. Разработка присадок на основе карбо- и гетероциклических четвертичных аммонийных солей для снижения испаряемости бензинов / Г. З. Кулешина, Р. М. Султанова // 76-я научно-техническая конференция студентов, аспирантов и молодых ученых УГНТУ: тез. докл. – Уфа: УГНТУ, 2025. – С. 195.
 8. Джумаев, Ш. Ш. Антикоррозионная активность простых эфиров 1,4-бутендиола-2 / Ш.Ш. Джумаев, Г.З. Кулешина, М.С. Икромов, М.Х. Шарифов // Актуальные проблемы защиты от коррозии нефтегазового оборудования и трубопроводов (КОРРОЗИЯ-2024): тез. докл. II Междунар. науч.-тех. конф. – Уфа: УГНТУ, 2024. – С. 57–58.
 9. Джумаев, Ш. Ш. Антикоррозионные свойства циклических ацеталей 1,4-бутендиола-2 / Ш. Ш. Джумаев, Ю. Г. Борисова, Г. З. Кулешина, Г. З. Раскильдина // Актуальные проблемы науки и техники-2024: тез. докл. XVII Междунар. науч.-практ. конф. молодых ученых и специалистов. – Уфа: УГНТУ, 2024. – С. 102.
 10. Кулешина, Г. З. Синтез N-алкилзамещенных 2,4,5-триарилимидазолинов и изучение ингибирующей активности в процессах солеотложения // Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и биотехнологии: тез. докл. XVII Всероссийской научной интернет-конференции. – Уфа: УГНТУ, 2023. – С. 23–24.

11. Кулешина, Г. З. Синтез и биологическая активность новых производных моно- и тризамещенных имидазолинов / Г. З. Кулешина, Р. М. Султанова, Ю. Г. Борисова, Г. З. Раскильдина, С. С. Злотский // Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней. Школа-конф. молодых ученых «Органическая химия: традиции и современность»: тез. докл. Всерос. науч. конф. – Домбай, 2023. – С. 80.
12. Хуснутдинова, Н.С. Синтез и антиагрегационная активность 2-замещенных имидазолинов. / Р.М. Султанова, Г.З. Кулешина, Ю.Г. Борисова, С.А. Мещерякова // Лучшие катализаторы для органического синтеза (Best in Catalysis: Representative OrgSyn Achievement): тез. докл. Всерос. науч. школы-конференции. – Москва, 2023. – С. 99.