

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«УФИМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НЕФТЯНОЙ
ТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

На правах рукописи

КУЛЕШИНА ГУЗЕЛЬ ЗУЛЬФАТОВНА



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

Специальность 1.4.3. Органическая химия

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата технических наук

Научный руководитель:
доктор химических наук, профессор
Султанова Римма Марсельевна

Уфа 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.....	10
1.1 Основные методы промышленного получения 2-замещенных имидазолинов.....	11
1.2 Химические трансформации 2-замещенных имидазолинов.....	15
1.3 Имидазолины как ингибиторы коррозии и солеотложения.....	19
1.4 Имидазолины как биологически активные соединения.....	27
1.5 Имидазолины в качестве присадок к топливам.....	30
Выводы по главе 1.....	31
ГЛАВА 2 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	33
2.1 Синтез 2-замещенных имидазолинов.....	33
2.2 N-алкилирование 2-замещенных имидазолинов.....	37
2.3 Синтез четвертичных аммонийных солей на основе 2-замещенных имидазолинов.....	42
2.4 Оценка биологической активности 2-замещенных имидазолинов.....	45
2.5 Исследование 2-замещенных имидазолинов в качестве ингибиторов коррозии и солеотложения.....	51
2.6 Исследование 2-замещенных имидазолинов в качестве присадок, снижающих испаряемость бензинов при хранении.....	58
2.7 Технологическая схема синтеза 2-замещенных имидазолинов.....	61
Выводы по главе 2.....	65
ГЛАВА 3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	67
3.1 Общая методика синтеза 2-замещенных имидазолинов.....	68
3.2 Методика N-алкилирования 2-замещенных имидазолинов.....	70
3.3 Методика получения четвертичных аммонийных солей на основе 2-замещенных имидазолинов.....	80

3.4 Методика определения эффективности действия ингибиторов коррозии углеродистых сталей и солеотложения на основе 2-замещенных имидазолинов.....	84
3.5 Методика определения биологической активности 2-замещенных имидазолинов.....	87
3.6 Методика исследования 2-замещенных имидазолинов в составе присадок, снижающих испарение бензина.....	89
Выводы по главе 3.....	91
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	92
СПИСОК АББРЕВИАТУР, СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	93
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	94
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	112

ВВЕДЕНИЕ

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 трудное 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, CA, 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.

ГЛАВА 1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

В литературном обзоре представлены методы синтеза имидазолинов и их производных – ключевых структурных фрагментов при создании биологически активных соединений, ингибиторов коррозионных процессов и солеотложения, а также функциональных добавок к моторным топливам.

В течение последнего десятилетия наблюдается устойчивая тенденция к интенсификации исследований, направленных на совершенствование синтетических подходов к получению имидазолиновых гетероциклов. Научный интерес охватывает как модернизацию известных методик, так и разработку принципиально новых стратегий.

Доминирующей методологией в синтезе имидазолинов остается реакция циклоприсоединения диаминов с карбонилсодержащими субстратами различной природы, что схематически представлено на Рисунке 1.1.

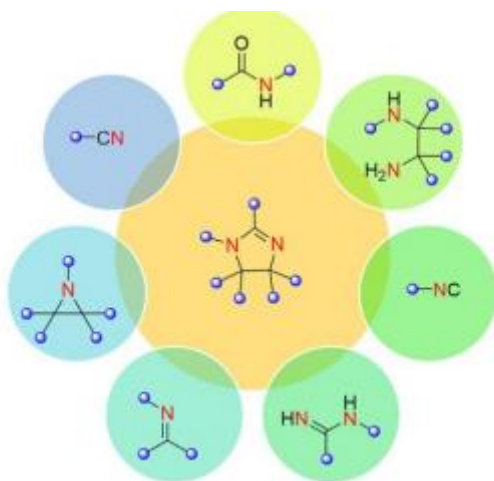


Рисунок 1.1 – Методы синтеза имидазолинов

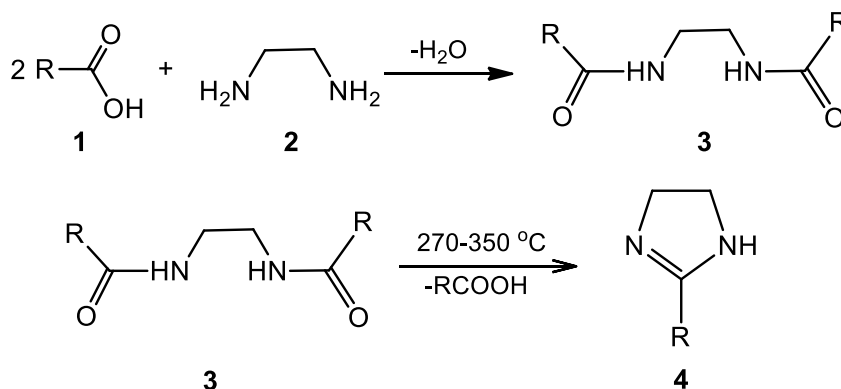
Современные достижения в области синтеза имидазолиновых производных нашли комплексное отражение в обзорных работах [1, 2].

1.1 Основные методы промышленного получения 2-замещенных имидазолинов

Среди различных методов синтеза 2-замещенных имидазолинов наибольший практический интерес вызывает конденсация полиаминов с высшими карбоновыми кислотами, а также с их эфирами.

Значительное количество научных публикаций [3, 4] посвящено исследованию процесса конденсации этилендиамина с карбоновыми кислотами, что обусловлено исторической значимостью данной методологии как первого промышленно освоенного способа получения имидазолинов.

В современной химической технологии утвердились два основных промышленных подхода к синтезу 2-замещенных имидазолинов (Рисунок 1.2). Согласно первому методу, взаимодействие карбоновых кислот **1** с этилендиамином **2** на начальной стадии приводит к образованию диамидов **3**, которые впоследствии циклизируются в целевые соединения **4**. Для катализа стадии циклизации применяются такие системы, как хлористый водород, металлы (магний, натрий, цинк) или гидрохлорид этилендиамина.

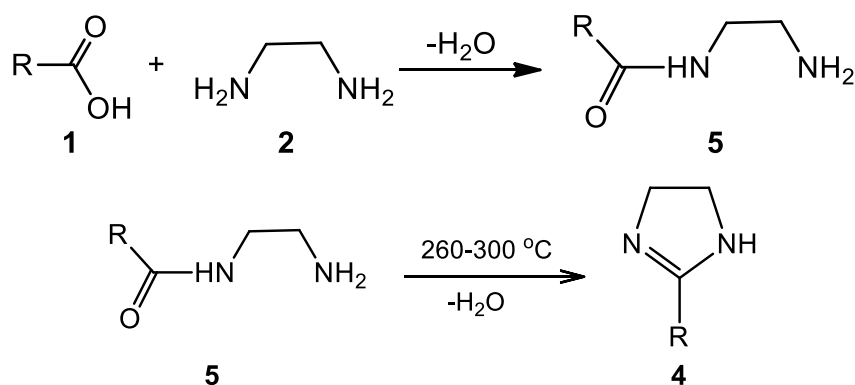


RCOOH = линейные насыщенные и ненасыщенные кислоты (C₈–C₂₄)

Рисунок 1.2 – Синтез 2-замещенных имидазолинов

Второй методологический подход (Рисунок 1.3) реализует селективное образование аминокамидных промежуточных соединений **5** с их последующей

термокаталитической циклизацией в имидазолиновые производные **4**. Наивысшие выходы целевых продуктов **4** зафиксированы при применении стехиометрического избытка этилендиамина **2** в сочетании с его гидрохлоридом [5].



RCOOH = линейные насыщенные и ненасыщенные кислоты (C₈–C₂₄)

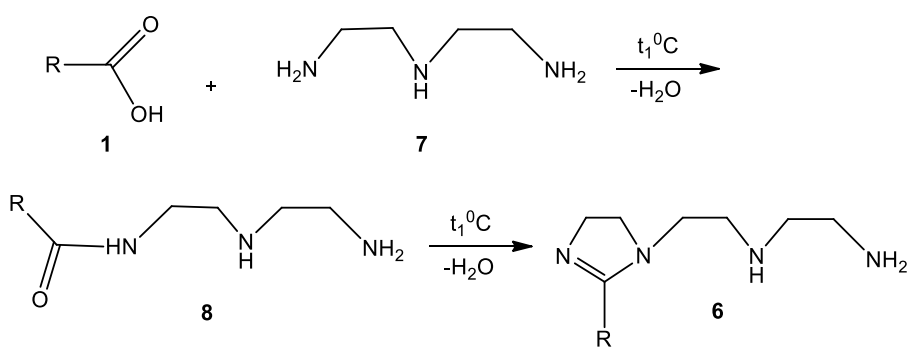
Рисунок 1.3 – Синтез 2-замещенных имидазолинов

Синтез имидазолинов **4** может быть осуществлен конденсацией сложных эфиров с этилендиаминном **2**. Соотношение данных компонентов 1:3 в пользу второго компонента **2**, при этом температура не должна быть выше 215 °С. На первой стадии образуется аминоксид, далее при повышении температуры до 225 °С происходит циклизация с образованием целевых имидазолинов **4**. На данном этапе необходимо присутствие оксида кальция.

В результате проведенных исследований были установлены ключевые кинетические и термодинамические аспекты изучаемого процесса. Анализ показал, что эфиры разветвленных карбоновых кислот вступают в реакцию образования аминоксидов с меньшей скоростью, что диктует необходимость интенсификации процесса за счет повышения температуры и удлинения его продолжительности относительно производных линейной структуры. Смещение химического равновесия в сторону образования целевых аминоксидных интермедиатов достигается применением избытка этилендиамина **2**. Установлено, что процесс циклизации протекает с более

высокой эффективностью при совместной дегидратации смесей аминокислот и диамидов, в отличие от циклизации индивидуальных аминокислот. Для аминокислот, полученных на основе ароматических кислот, характерна повышенная легкость дегидратации, которая с высоким выходом осуществляется уже в условиях стандартной перегонки при $\sim 200^\circ\text{C}$.

Синтез 1,2-дизамещенных имидазолинов **6** с высокой эффективностью осуществляется методом конденсации карбоновых кислот **1** с N-функционализированными производными этилендиамина или полиэтиленполиаминов **7**. Наибольшее практическое применение ввиду своей эффективности и доступности нашла технология, основанная на взаимодействии полиэтиленполиаминов **7** с карбоновыми кислотами **1** (Рисунок 1.4).



где R-алкил, арил или аралкил; $n=1-3$; $m=0-2$ (как правило)

Рисунок 1.4 – Синтез 2-замещенных имидазолинов

Синтез проводят путем конденсации карбоновых кислот **1** и полиэтиленполиаминов **7**, поддерживая молярное соотношение реагентов в диапазоне 1:1 – 1:3. Продолжительность процесса составляет от 12 до 20 часов, при этом температурный режим регулируется за счет изменения давления в системе. Данная реакция осуществима при использовании таких как растворителей, как ксилол или толуол. При этом вода, образованная в результате реакции, удаляется из реакционного пространства.

Выход целевых 2-замещенных имидазолинов **6**, образованных конденсацией карбоновых кислот **1** и полиаминов **7**, увеличивается при использовании кислотных катализаторов. В качестве кислотных катализаторов могут выступить хлорид алюминия, фосфорный ангидрид, сульфид фосфора, оксихлорид фосфора, а также другие соединения с кислотными свойствами. Введение каталитических добавок при температуре 200 – 300 °С позволяет существенно повысить выход целевых имидазолиновых продуктов **6** по сравнению с некатализируемыми термическими методами [6].

Особую ценность для науки и промышленности имеют исследования, проведенные Ю.Я. Богатчуком в рамках разработки технологии коррозионных ингибиторов серии ТАЛ. Широкое применение на установках первичной переработки нефти для защиты оборудования нашли имидазолиновые основания [7, 8].

Согласно экспериментальным данным, полученным Ю.Я. Богатчуком, в безрастворительном синтезе введение 10 – 20 % целевого имидазолина сокращает продолжительность процесса в 7 раз с одновременным снижением температурного режима до 160 – 200 °С. В системах с растворителями наблюдается ускорение реакции в 3 – 4 раза.

Каталитический эффект конечных продуктов объясняется комплексом факторов: во-первых, имидазолины способствуют гомогенизации реакционной среды, что особенно значимо в безрастворительных системах; во-вторых, они повышают диэлектрическую проницаемость и щелочность среды, индуцируя диссоциацию карбоновых кислот и смещая равновесие амидо-имидольной таутомерии в сторону имидольной формы, являющейся ключевым реакционноспособным интермедиатом циклизации.

Перспективным направлением является каталитический синтез имидазолинов, основанный на взаимодействии алифатических и ароматических карбоновых кислот (или их сложных эфиров) с диаминами в присутствии катионообменной смолы КУ-2-8 в H⁺-форме в качестве

кислотного катализатора [9]. Данная реакция осуществляется в присутствии таких растворителей, как ксилол, бензол, толуол не выше температуры 120°C с использованием катализатора от 20 до 30 % от общей массы сырья. Данные условия необходимы для сокращения синтеза до 8 часов. Процесс, как правило, проводится в аналогичных условиях, но без применения растворителей.

Каталитические подходы к синтезу имидазолинов характеризуются рядом технологических преимуществ, включая существенное сокращение продолжительности процесса; возможность проведения реакции в мягких температурных условиях; реализация одностадийного получения целевых продуктов.

В исследовании В.И. Исагулянца [10, 11] был предложен высокоэффективный метод синтеза замещенных имидазолинов. Данный синтез был осуществлен конденсацией полиэтиленполиаминов (диэтилентриамина и триэтилентетрамина) и карбоновых кислот (каприловой, олеиновой, пальмитиновой, стеариновой) с применением катионообменной смолы КУ-2 в H⁺-форме в среде ароматических растворителей (бензола, ксилол). Применение катализатора способствовало снижению температуры и сокращению реакции до 4 раз. При этом выход целевых имидазолинов составлял 85 – 90 %.

1.2 Химические трансформации 2-замещенных имидазолинов

Широкое применение производных имидазола в фармакотерапии объясняется их доказанной клинической эффективностью, что делает их одними из наиболее востребованных структур в медицинской химии.

Значительный прогресс в этой области достигнут благодаря интенсивной работе химиков-синтетиков, направленной на создание новых производных имидазола и скрининг их терапевтического потенциала [12].

Метод нуклеофильного замещения 2-хлорметил-2-имидазолина **9** с использованием аминов и амидов демонстрирует ограниченную эффективность для синтеза 2-аминометил-2-имидазолинов **10**. Примером служит реакция с акриданом **11**, в которой целевое соединение **10** было получено всего с 40 % выходом [13]. В то же время использование депротонированных амидов в качестве нуклеофилов значительно увеличивает выход целевых продуктов, что свидетельствует об их более высокой реакционной способности (Рисунок 1.5).

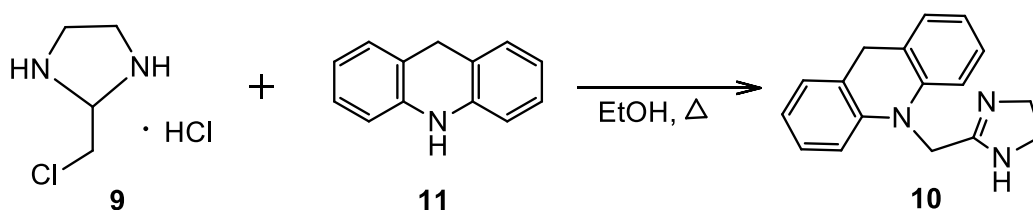


Рисунок 1.5 – Синтез 2-аминометил-2-имидазолинов

Катализируемую родием активацию C–H-связи использовали для соединения 4,4-диметилимидазолина **12** с 3,3-диметил-1-бутеном **13** с получением алкилированного 2-имидазолина **14** с умеренным выходом (Рисунок 1.6) [14]. Однако было показано, что оксазолины в этой реакции являются лучшими субстратами, чем имидазолины.

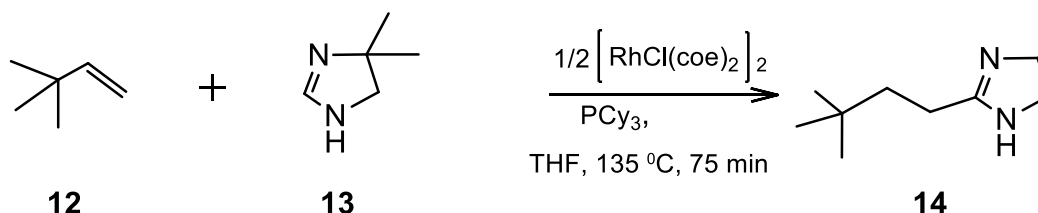


Рисунок 1.6 – Синтез 2-замещенных имидазолинов

Производные 2-фенил-2-имидазолина **15** на основании *N*-Манниха с замещенными аминами были описаны в работе [15]. Формальдегид **16**

взаимодействует с амином (4-броманилином) **17** с образованием иона имидия **18** в кислой среде. Вода выделяется в качестве единственного побочного продукта в ходе этой реакции конденсации. На втором этапе ион имидиния **18** начинает атаковать кислый фармакофор, содержащий протоны (2-фенил-2-имидазолин), что приводит к образованию основания Манниха (Рисунок 1.7).

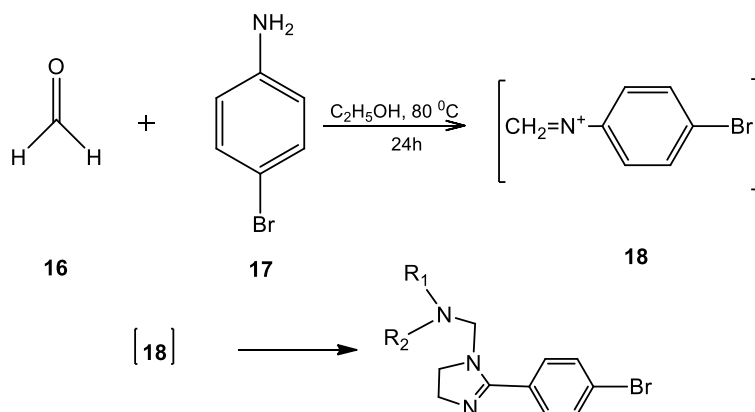
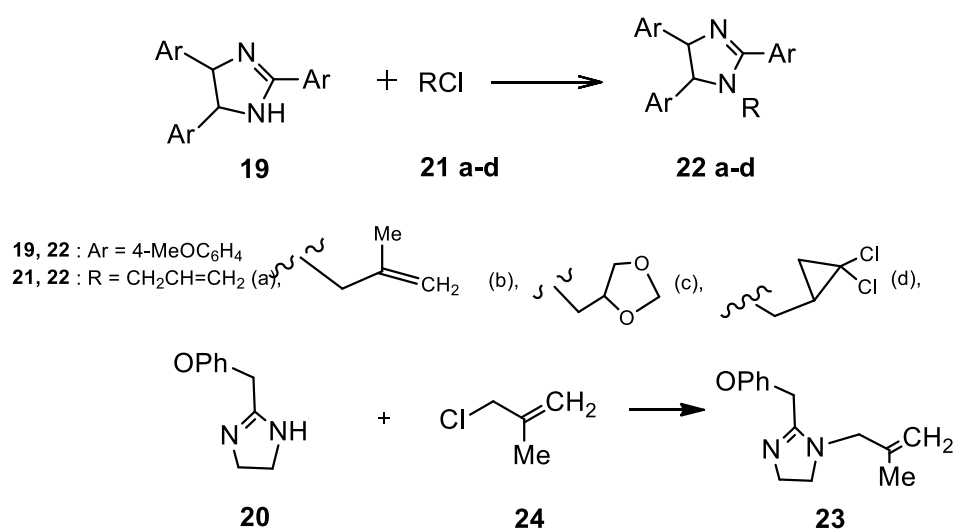


Рисунок 1.7 – Синтез основания Манниха

Реакции Манниха находят практическое применение в промышленности высокомолекулярных материалов, таких как производство кожевенной бумаги, синтетических полимеров, добавок в нефтяной промышленности, аналитических реагентов, красителей, косметики и т.д. Это также полезно при производстве химикатов, используемых в качестве регуляторов роста растений в сельскохозяйственной промышленности [16]. Однако основной вклад был сделан в области медицины и фармацевтической промышленности [17], где реакция Манниха обладает широким спектром биологической активности, такой как противоопухолевая [18], антимикробная [19], противовоспалительная [20], глистогонная [21], обезболивающая [22], противосудорожная [23].

Имидазолины **19** и **20** алкилировали хлоридами **21a-d** в ДМСО в присутствии хлорида триэтилбензиламмония и КОН в условиях микроволнового облучения (400 Вт, 20 – 25 $^{\circ}C$, 30 мин) [24]. В результате N-

2,4,5-триарилимидазолины **22a-d** и 4,5-дигидро-1*H*-имидазол **23** были получены с выходами 73 – 89 % (Рисунок 1.8).



Реагенты и условия: *i*, ДМСО, ТЭБАХ, КОН, МВИ, 400 Вт, 30 мин, 20-25 °С

Рисунок 1.8 – Синтез 2,4,5-триарилимидазолинов

При синтезе нутлинов **25-28** исследователи применяют четыре основных подхода к модификации атома азота. Одним из широко используемых методов является введение мочевиного фрагмента (Рисунок 1.9), который выступает в роли линкера, соединяющего азот имидазолинового кольца и азот заместителя [25].

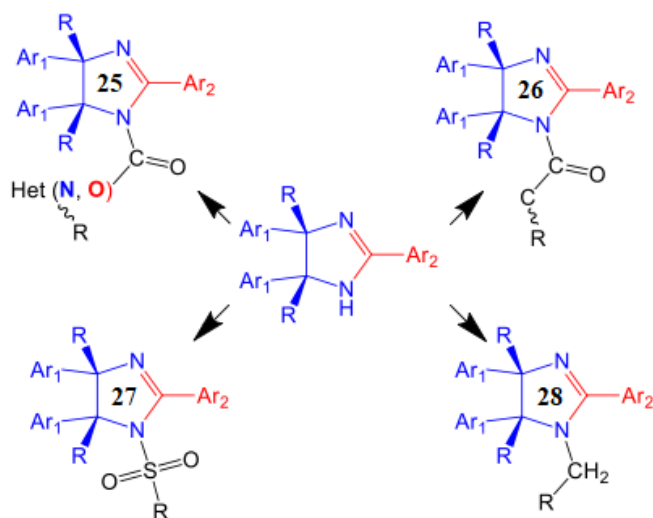


Рисунок 1.9 – Возможные модификации азота при синтезе нутлинов

В работе [26] осуществлен синтез четвертичных аммониевых солей **29** при кипячении 2-алкилимидазолинов **30** с избытком алкилгалогенидов **31** в ацетоне по схеме (Рисунок 1.10).

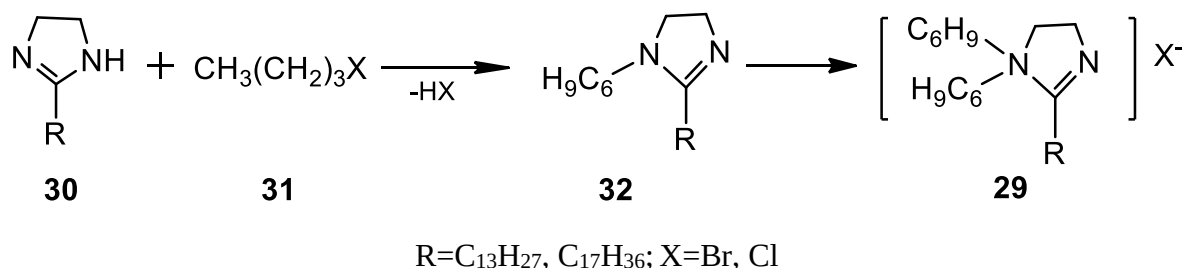


Рисунок 1.10 – Синтез четвертичных аммониевых солей

Четвертичная аммониевая соль на основе имидазолина была получена из кукурузного масла, 2-(аминоэтиламино)этанола и бензилхлорида. Модификация мочевиной и тиомочевиной позволила получить новые производные [27].

Таким образом, из литературных данных видно, что синтез и выявление новых способов получения четвертичных аммониевых соединений с различными функциональными группировками на сегодняшний день является актуальной задачей.

1.3 Имидазолины как ингибиторы коррозии и солеотложения

Имидазолины и их производные находят разнообразное практическое применение, выступая в качестве поверхностно-активных веществ, прекурсоров в синтезе фармацевтических субстанций и, что наиболее значимо, ингибиторов коррозии.

Ключевым преимуществом имидазолиновых ингибиторов является их эффективность в экстремальных условиях – при высоких температурах и давлениях, что обуславливает их преимущественное использование в агрессивных средах (углекислотных, кислотных, сероводородных). Несмотря

на широкое практическое применение, детальные молекулярные механизмы антикоррозионного действия этих соединений остаются недостаточно изученными, что подтверждается ограниченностью литературных данных [28].

Исследования показывают, что имидазолины могут образовывать защитные пленки на поверхности металла, что снижает скорость коррозии. Однако для более глубокого понимания механизмов их действия необходимы дальнейшие исследования, которые помогут оптимизировать их применение и повысить эффективность коррозионной защиты.

Имидазолины представляют собой обширный класс гетероциклических соединений, содержащих атом азота, и по своей химической природе являются катионными поверхностно-активными веществами [29].

В современной практике создания углеводородорастворимых ингибиторов коррозии ключевое технологическое значение приобрели три основных класса соединений: амиды (включая диамидамы), имидазолиновые основания, а также их комбинации. Именно эти соединения составляют основу большей части современных промышленных ингибиторов.

Ингибиторы коррозии, используемые при первичной переработке нефти, были получены конденсацией карбоновых кислот с различными полиаминами. На основе продуктов реакции были получены производные данных соединений, а также четвертичные аммонийные соли [30-34]. Для синтеза были использованы карбоновые кислоты разного строения, например, пальмитиновая, стеариновая, олеиновая, лауриновая, нафтеновые кислоты, жирные кислоты таллового масла [35-42]. Используемые в работе полиамины: аминоэтанолламин, триэтилентетрамин, дипропилентриамин, диэтилентриамин и другие.

Авторы [43] разработали способ получения ингибитора коррозии на основе окиси этилена и бисимидазолина, полученного взаимодействием тетрапропиленпентамина и олеиновой кислоты, который продемонстрировал

высокую эффективность снижения коррозии в карбонатной среде – 97 – 98 % при концентрации 30 – 50 мг/г.

Экспериментальные данные свидетельствуют, что ингибитор Олазол [44] демонстрирует высокую защитную эффективность в отношении углеродистой стали Ст10 в сероводородсодержащих средах. В модельном растворе (0,1М HCl + 0,2 г/дм³ H₂S) при 25 °С и концентрации 50 ppm степень защиты превышает 90 %. Примечательно, что с ростом температуры эффективность ингибитора увеличивается, достигая максимума 98,7% в диапазоне 40 – 60 °С. В нейтральных сероводородсодержащих средах, моделирующих пластовые воды нефтяных месторождений, показатель защиты составляет 96,7 %.

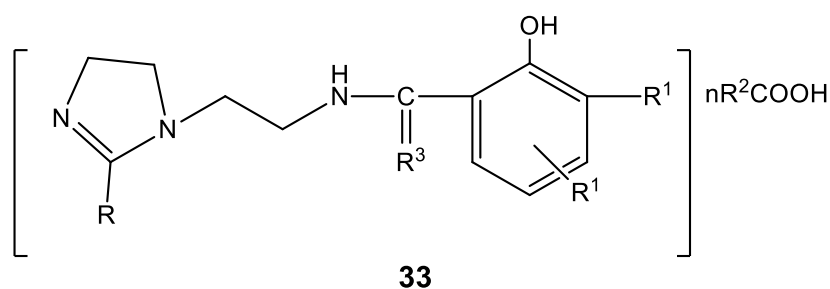
Отечественный ингибитор ИКБ-2-2, упомянутый ранее, синтезирован на основе жирных кислот таллового масла и представляет собой композицию солей амидоаминов, производных имидазолинов и жирных кислот таллового масла в эквимолярном соотношении 1 : 1. Имидазолин был получен методом конденсацией жирных кислот таллового масла с диэтилентриамином.

Проведение реакции конденсации полиэтиленполиаминов с карбоновыми кислотами приводит к образованию многокомпонентной смеси, где наряду с целевыми имидазолиновыми основаниями присутствуют побочные продукты, оказывающие существенное влияние на ингибирующие характеристики. К числу таких соединений относятся солевые формы аминов, а также моно- и диамины исходных кислот.

Экспериментальные данные свидетельствуют о более высокой эффективности композиций, содержащих комбинацию имидазолинов с амидными производными. Для оптимизации защитных и эксплуатационных свойств ингибиторов на основе имидазолинов (таких как растворимость в гидрофильных и гидрофобных средах, диспергируемость) разработаны два основных направления: модификация молекулярной структуры путем получения производных соединений либо введение дополнительных полезных добавок.

Автор [45] предложил стратегию модификации четвертичного амидоимидазолина через получение его производных с акриловой кислотой для оптимизации диспергирующих свойств в воде. Согласно исследованиям Ю.Я. Богатчука, регулирование состава фенольного компонента позволяет целенаправленно повышать термостабильность ингибиторов класса ТАЛ.

В рамках разработки [46] реализовали синтез оснований Манниха методом конденсации имидазолина с алкилфенолом (Рисунок 1.11). Хотя солевые формы имидазолинов демонстрируют в отдельных случаях значительную ингибирующую активность, их практическое применение в нефтеперерабатывающей промышленности остается ограниченным. Для синтеза таких солей традиционно используются себациновая, олеиновая, алкиларилсульфоновые и высшие жирные кислоты.



где: R – алкильный (алкиленовый) остаток жирной кислоты;

R¹– алкил C₃-C₁₂, C₁₆-C₁₈, аралкил и т.п.;

R²– алкильный (алкиленовый) остаток жирных кислот C₇-C₃₅;

R³– H, алкил C₂-C₆;

n=1,2,3.

Рисунок 1.11 – Синтез четвертичных аммониевых солей

Согласно исследованиям Р. Фишера [47], эффективный ингибитор коррозии может быть получен путем частичной нейтрализации жирных кислот таллового масла (или их ангидридов) гидроксидами аммония или калия. Автор установил, что формирующаяся на металлической поверхности

адсорбционная пленка данного ингибитора характеризуется исключительной устойчивостью.

Исследования стабильности высших 2-алкилимидазолинов ($R=C_{12}-C_{20}$) выявили склонность этих соединений к образованию аминокамидов при длительном хранении в условиях повышенной влажности [48].

Повышение эксплуатационных свойств ингибиторов на основе имидазолинов может быть достигнуто за счет введения модифицирующих добавок. Распространенным технологическим решением является регулирование реологических характеристик композиции.

В исследовании Дж. Догерти и Б. Оуд Алинка [49] проанализированы ключевые факторы, способствующие формированию смолообразных отложений, а также разработаны новые ингибиторные составы для защиты технологического оборудования при переработке высокосернистого нефтяного газа (0,2 % N_2) с повышенной агрессивностью. Газовая среда содержала 91 % H_2S , 5 % CO_2 и 3,8 % CH_4 .

На основании проведенных экспериментов авторы установили, что ингибитор коррозии **34**, синтезированный на основе олеиновой кислоты **35** и диэтилентриамина **36**, способен вступать во взаимодействие с элементарной серой выше 100 °C по следующей схеме реакции (Рисунок 1.12):

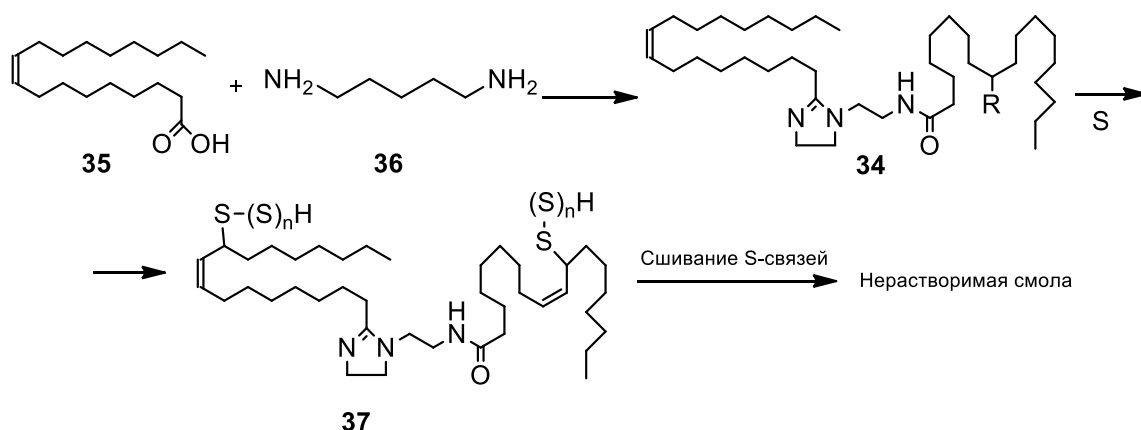


Рисунок 1.12 – Ингибитор коррозии

Промышленные испытания подтвердили интенсивный характер данной трансформации – модификации подвергается до 80% исходного имидазолинового соединения. В качестве основной гипотезы, объясняющей наблюдаемую активность, выдвинуто предположение о ключевой роли незамещенных углеводородных радикалов в структуре имидазолинового ядра.

Дж. Догерти и Б. Оуд Алинком была разработана серия новых противокоррозионных составов, полученных путем конденсации полиаминов с разветвленными карбоновыми кислотами (Рисунок 1.13).

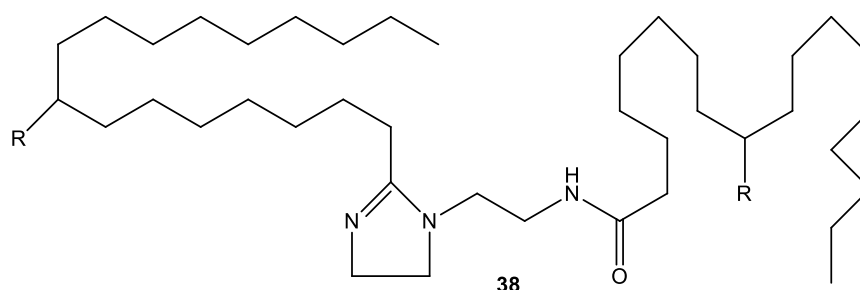


Рисунок 1.13 – Ингибитор коррозии

Разработанный состав продемонстрировал высокую защитную эффективность, при этом в процессе его применения не наблюдалось формирования нерастворимых отложений. Однако, как выявили исследования, в условиях модельного нефтепродукта при 150 °С в присутствии серы различной концентрации происходит постепенная дезактивация ингибитора **38**.

Экспериментально подтверждено, что данное явление обусловлено химическим взаимодействием (Рисунок 1.14) ингибитора **38** с серой в инертной ароматической среде, в ходе которого протекает реакция гидрогенолиза имидазолинового цикла с образованием производного имидазола следующей структуры **39**:

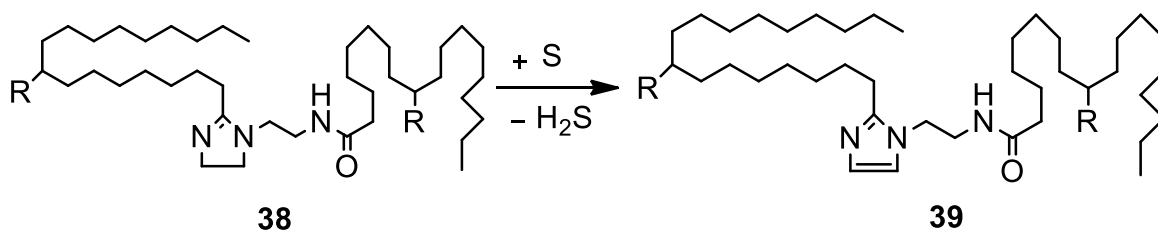


Рисунок 1.14 – Ингибитор коррозии

Многолетний производственный опыт свидетельствует о тенденции к выпадению осадков в ингибиторных составах в процессе их хранения. Детальному изучению природы данного явления посвящены исследования Дж. Мартина и Ф. Валоне [50].

В последние годы значительно активизировались исследования, направленные на установление взаимосвязи между молекулярной структурой имидазолиновых оснований и механизмом их антикоррозионного действия. Данная тенденция обусловлена потребностью в создании высокоэффективных ингибиторов нового поколения с улучшенными защитными характеристиками.

Высокая ингибиторная активность 2-аминометилбензимидазола (АМВ) и бис(бензимидазол-2-илетил)сульфида (ВВЕС) установлена в работе [51]. АМВ действует как катодный ингибитор, контролируя выделение водорода, в отличие от ВВЕС, который, являясь ингибитором смешанного типа, подавляет и растворение металла, и катодный процесс. Наличие двух бензимидазольных колец в структуре ВВЕС способствует его исключительной эффективности и образованию на поверхности металла многослойной пленки. Теоретические расчеты указывают на стабилизацию конформации АМВ и ВВЕС за счет протонирования азота гетероцикла, что создает оптимальную геометрию для покрытия значительной площади поверхности. Электронная делокализация в области связей N1-C2-N3, возникающая при протонировании, повышает прочность адсорбции.

Органическое соединение 2,2'-бис(бензимидазол) (BBI) в кислой среде подвергается протонированию с образованием катиона [52]. Адсорбция нейтральных молекул BBI на металле осуществляется за счет донорно-акцепторного взаимодействия неподеленной электронной пары атома азота с поверхностью. В случае протонированной формы координация происходит посредством хлорид-ионов, которые сначала адсорбируются на положительно заряженной поверхности металла, формируя при этом приповерхностный слой, притягивающий катионы BBI и молекулы воды. Образующийся плотный тройной слой эффективно подавляет переход ионов железа в раствор. На отрицательно заряженной поверхности протонированные молекулы BBI адсорбируются непосредственно, тогда при нейтральном заряде основную роль играет взаимодействие с участием π -электронов сопряженных систем.

Была изучена корреляция между длиной алкильного заместителя в молекуле имидазолина и ингибирующей активностью на примере соединений: 2-пентадецил- (PDI), 2-ундецил- (UDI), 2-гептадецил- (HDI) и 2-нонил-1,3-имидазолина. Структурное подтверждение синтезированных производных выполнено методами ИК-Фурье спектроскопии и ЯМР. Исследование защитной эффективности проводили с применением гравиметрического анализа, методов потенциодинамической поляризации, электрохимической импедансной спектроскопии и сканирующей электронной микроскопии [53].

Анализ литературных данных свидетельствует о выраженных ингибиторных свойствах имидазолина и его производных, независимо от степени модификации их структуры – от введения отдельных функциональных групп до значительных изменений каркаса. Это создает широкие возможности для целенаправленного дизайна соединений на основе имидазолина с заданными свойствами. Перспективным направлением является управляемый синтез, при котором варьирование природы кислоты, металла, температуры и других технологических параметров позволяет

получать специализированные ингибиторы, демонстрирующие высокую эффективность в конкретных промышленных условиях.

1.4 Имидазолины как биологически активные соединения

Имидазолиновый фрагмент входит в структуру множества природных [54, 55] и синтезированных [56-58] биологически активных соединений **40-46**, что иллюстрирует Рисунок 1.15.

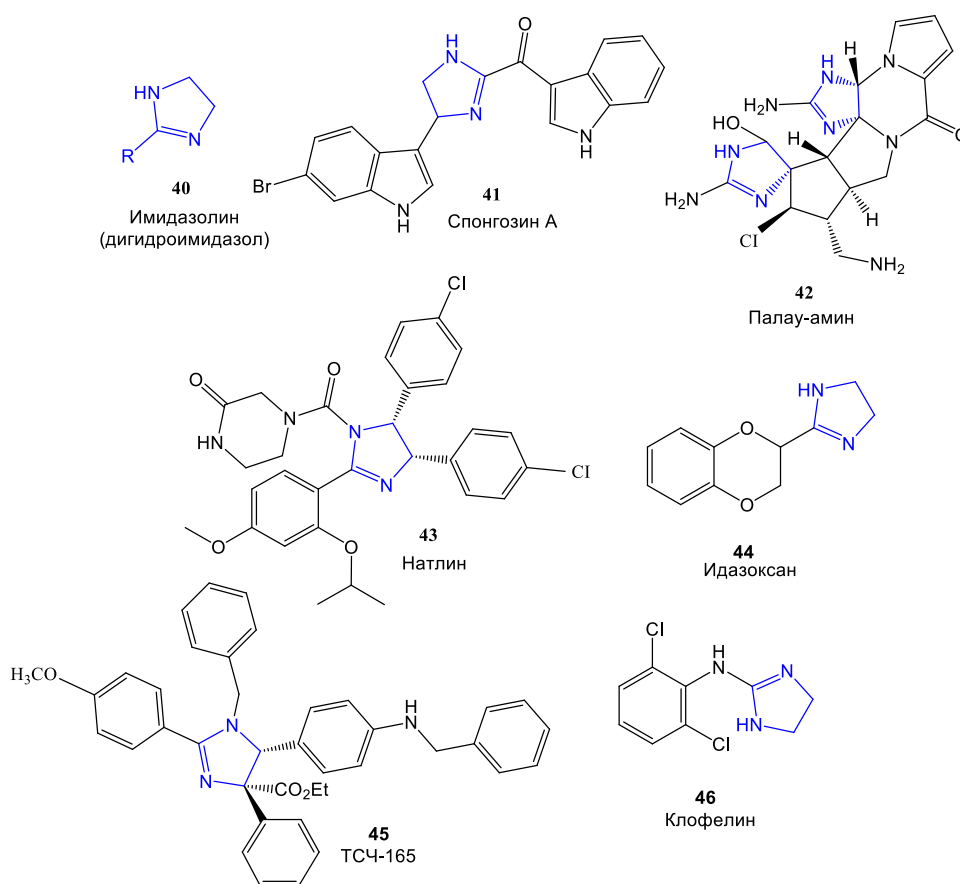


Рисунок 1.15 – Структуры биологически активных натуральных и синтетических продуктов, содержащих имидазолины

Определение участков связывания имидазолина (IBS) в 1984 году [59] дало мощный импульс разработке соединений, содержащих данный гетероциклический фрагмент.

Многочисленные производные имидазолина продемонстрировали широкий терапевтический потенциал, включая противоглистную [60], противогрибковую [61] и противоопухолевую активность [62-65], а также применение для коррекции гипертонии [66] и гипергликемии [67].

Ряд имидазолинов, в особенности 2-арилзамещенные производные, проявляют высокую биологическую активность, что обусловило их использование в фармакологии. Ярким примером служит 2-бензилимидазолин, выступающий в роли активного сосудорасширяющего средства, в то время как его 2-нафтильный аналог, напротив, демонстрирует сосудосуживающий эффект [68].

Наибольшей биологической эффективностью в различных опухолевых моделях *in vitro* (колоректальный рак, нейробластома, остеосаркома и др.) обладают *орто*- и *пара*-производные имидазолина (2,4-diMeO) [69], а также их модификации [70], в том числе сульфопроизводные [71].

В работе [72] представлен синтез и характеристика замещенных производных имидазолина **47**, **48**. Исследование фармакологической активности *in vivo* включало оценку антигипертензивных, анальгетических, антиагрессивных, а также антидепрессивных свойств, наряду с определением средней летальной дозы (LD₅₀). Среди всех пятнадцати протестированных соединений была выявлена группа потенциальных лекарственных кандидатов, проявляющих активность в отношении сердечно-сосудистой и центральной нервной системы. Показано, что по антигипертензивной, анальгетической, антиагрессивной и антидепрессивной активности синтезированные соединения превосходят референсные препараты – клонидин, морфин, диазепам и имипрамин соответственно. Для большинства из них значение LD превышало 500 мг/кг, что указывает на низкую острую токсичность.

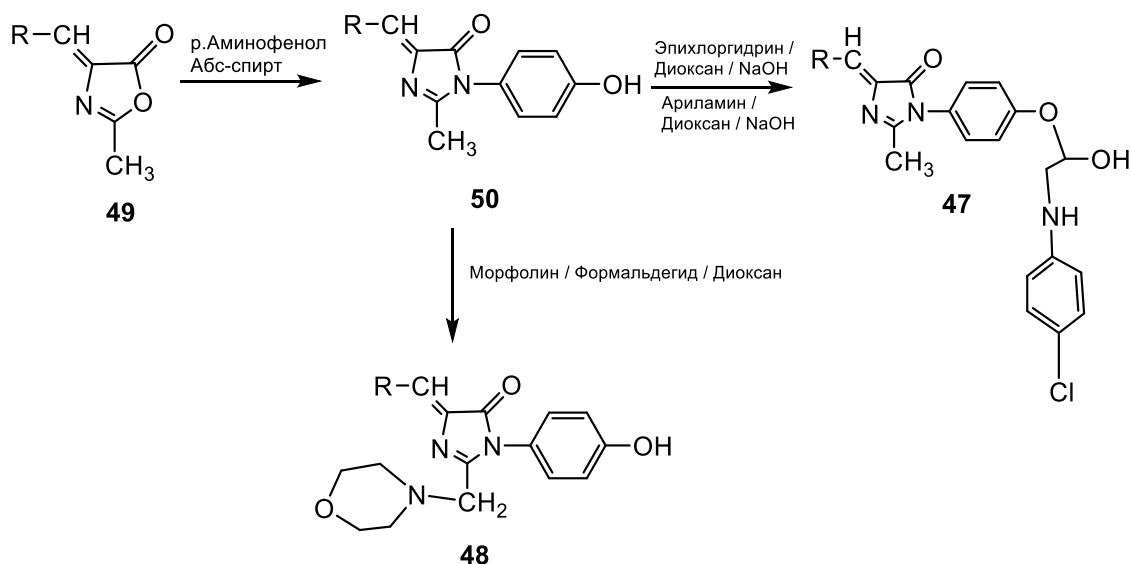


Рисунок 1.16 – Синтез производных имидазолина

Несмотря на значительный фармакологический потенциал *цис*-2,4,5-триарилимидазолинов, в частности их противоопухолевую активность, область их химической модификации остается узкой. Традиционно структурные изменения вносятся преимущественно в положения 1 и 2 гетероцикла, тогда как арильные заместители в положениях 4 и 5, как правило, консервативны и представлены галогенами [73]. Такая избирательность объясняется теоретическими представлениями о ключевой роли галофильных взаимодействий в процессе связывания с гидрофобными карманами белка MDM₂.

Важность галогенного замещения была наглядно продемонстрирована в рамках фрагментного скрининга. Показано, что даже простое соединение 2-метил-4,5-ди(4-хлорфенил)имидазолин способно ингибировать взаимодействие p53-MDM2. В то же время, его аналог, лишенный атомов хлора в бензольных кольцах, полностью утрачивает аффинность к MDM₂. При этом систематическое изучение влияния иных типов заместителей в арильных фрагментах на связывание с мишенью до сих пор не проводилось. Основным препятствием для таких исследований является низкая синтетическая доступность вицинальных эритро-1,2-диарилэтилендиаминов

с разнообразными заместителями, которые служат ключевыми прекурсорами в синтезе аналогов нутлинов.

Таким образом, помимо широко изученной противоопухолевой активности, имидазолиновый фрагмент служит основой для создания соединений с иными типами биологического действия, открывающими перспективы для лечения нейродегенеративных, инфекционных и сердечно-сосудистых заболеваний.

1.5 Имидазолины в качестве присадок к топливам

Для применения в водных средах созданы эффективные амфолитные ПАВ (например, «Амин-220»), характеризующиеся хорошей растворимостью, стабильностью в широком диапазоне pH и устойчивостью к солям жесткости. Эти соединения используются как моющие, диспергирующие и эмульгирующие агенты, часто обладающие дезинфицирующим эффектом, что делает их востребованными в производстве шампуней, в том числе «без слез». Зарубежными производителями также выпускаются специализированные имидазолиновые эмульгаторы, такие как «Кесско-168» (США).

Четвертичные аммонийные соли, полученные на основе продуктов конденсации полиаминов и карбоновых кислот, широко применяют при производстве битумных эмульсий в качестве добавок, улучшающие свойства. При других условиях имидазолины и соли на их основе выступают как эффективные дезэмульгаторы нефтяных эмульсий, одновременно проявляя антикоррозионные свойства. Кроме того, на их основе созданы флотационные реагенты и средства для смягчения тканей, например, серии «Карбозолин» [74].

Для применения в неводных средах имидазолины используются как высокоэффективные антиокислители для маловязких масел (трансформаторных, турбинных и др.), причем наибольшую активность

проявляют моноциклические производные с аминогруппами в положении. Важнейшим их качеством является противоизносные и противозадирные свойства масел [75].

Имидазолины применяются в качестве детергентно-диспергирующими присадок к моторным маслам и топливам [76], в качестве покрытий для полимеров (полиэтилен, полистирол), антистатические добавки в полиолефины, нейлон и различные смолы [77].

Таким образом, 2-замещенные имидазолины представляют большой практический интерес в различных областях в качестве многофункциональных соединений с ценными свойствами. В связи с этим, будут рассмотрены методы синтеза данных соединений и их производных [78-82].

Выводы по главе 1

1. Имидазолины представляют класс соединений с высокой химической активностью, что обуславливает их широкое применение в различных отраслях науки и производства. В фармацевтической промышленности наибольшее распространение получили имидазолины, которые применяются в качестве энантиоселективных катализаторов, лигандов переходных металлов и промежуточных продуктов органического синтеза. Кроме того, соединения данного класса используются в качестве компонентов моющих средств, основы неполярных растворителей для гидрофобизации древесины, бетона и металла, а также эффективны в составах для смягчения тканей и придания им антистатических свойств.
2. Благодаря способности создавать пленки на поверхности металла и антикоррозионным свойствам имидазолины используются в качестве ингибиторов коррозии, поэтому наблюдаемый последние два десятилетия повышенный интерес к разработке и совершенствованию

методов синтеза имидазолинов и изучению их свойств является актуальным для решения проблем предотвращения коррозии нефтепромыслового оборудования при добыче, хранении и транспортировке нефти.

3. Производные имидазола нашли применение в медицинской химии, что отражено в многочисленных литературных источниках, посвященных исследованию фармацевтической ценности соединений данного класса.
4. Анализ литературных источников по получению и применению имидазолинов показал необходимость усовершенствования известных методик для получения практически ценных производных 2-замещенных имидазолинов.

ГЛАВА 2 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Во второй главе обсуждены, рассмотрены и проанализированы результаты экспериментальных исследований синтеза 2-замещенных имидазолинов, содержащих карбо- и гетероциклические фрагменты, изучены способы их получения и подобраны условия синтеза этих соединений. Современными методами исследования (ЯМР-, ИК-спектроскопия, хроматомасс-спектрометрия) детально исследованы физико-химические свойства, а также проведена оценка практического использования 2-замещенных имидазолинов.

В разделе 2.1 описан синтез 2-замещенных имидазолинов, который был осуществлен взаимодействием карбоновых кислот с этилендиамином. В разделе 2.2 описаны реакции N-алкилирования 2-замещенных имидазолинов. В разделе 2.3 описан синтез четвертичных аммонийных солей. В разделах 2.4-2.6 представлены результаты практического использования 2-замещенных имидазолинов.

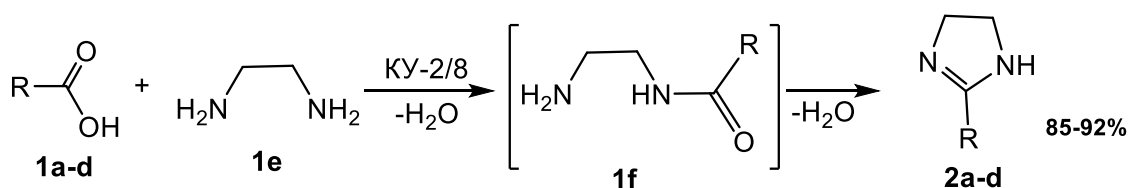
2.1 Синтез 2-замещенных имидазолинов

Имидазолины представляют собой значимый класс термически устойчивых азотсодержащих гетероциклических соединений. Производные 2-замещенных имидазолинов образуют широкую группу гетероциклических органических соединений, которые включают поверхностно-активные вещества, биологически и химически активные соединения.

Известен ряд способов получения 2-алкилимидазолинов, которые получают конденсацией полиаминов и высших карбоновых кислот или их эфиров. К числу недостатков описанных методов следует отнести относительно невысокую селективность, поскольку всегда, наряду с имидазолинами, продукты реакции содержат диамины, амиды кислот и соли.

При анализе литературы выявлено несколько подходов к построению данной гетеросистемы. Мы остановили свой выбор на классическом подходе, базирующемся на реакции карбоновых кислот с этилендиамином, позволяющем вводить разнообразные заместители во второе положение имидазолинового кольца.

Для синтеза 2-алкилимидазолинов **2-d** был использован 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. Реакцию проводили нагреванием смеси до 140 °С в течение 14 часов (Рисунок 2.1, Таблица 2.1).



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

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

Рисунок 2.1 – Схема синтеза имидазолинов **2a-d**

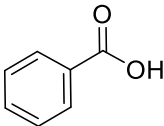
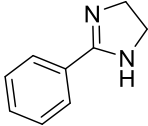
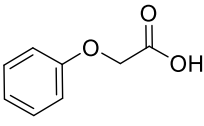
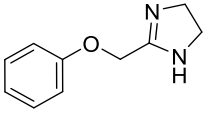
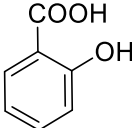
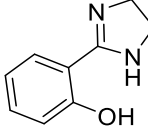
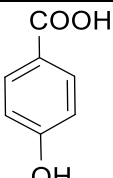
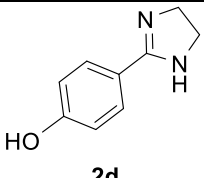
Нами было установлено, что при использовании меньшего количества этилендиамина наблюдалось образование побочного амида **1f**, который не может далее превращаться в имидазолин в применяемых условиях реакции.

Также было выявлено, что увеличение количества катализатора сверх заявленного количества не сказывается на результатах реакции и является нецелесообразным.

Мониторинг реакции методом ГЖХ и хромасс-спектрометрии показал, что через 14 часов в реакционной массе отсутствуют образующиеся на 1

стадии соответствующие моноамиды. Выход полученных имидазолинов **2a-d** представлен в Таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Получение имидазолинов взаимодействием этилендиамина с различными кислотами

№	Кислота	Имидазолин	Выход, %
1	 1a	 2a	89
2	 1b	 2b	92
3	 1c	 2c	87
4	 1d	 2d	85

Строение целевых соединений **2a-d** подтверждено данными ЯМР ^1H , ^{13}C , ИК-спектроскопии и ГЖХ-МС. ИК-спектры содержат характеристические полосы, идентифицирующие имидазолиновый цикл, в частности, валентные колебания связи $\text{C}=\text{N}$, чья точная частота зависит от структуры заместителя. На примере спектра соединения **2d** (Рисунок 2.2) видны полосы поглощения, свойственные данному классу соединений: 3443 (N-H), 2997 (O-H), 1659 ($\text{C}=\text{N}$) и 1437, 1022, 953 cm^{-1} (C-H ароматического кольца).

В спектрах ЯМР ^1H синтезированных соединений наблюдаются характерные сигналы, подтверждающие формирование имидазолинового гетероцикла: мультиплеты в области 2.8–3.8 м.д., соответствующие протонам CH_2 -групп, а также синглеты в интервале 6.4–6.8 м.д., относящиеся к протонам NH -групп (Рисунок 2.3).

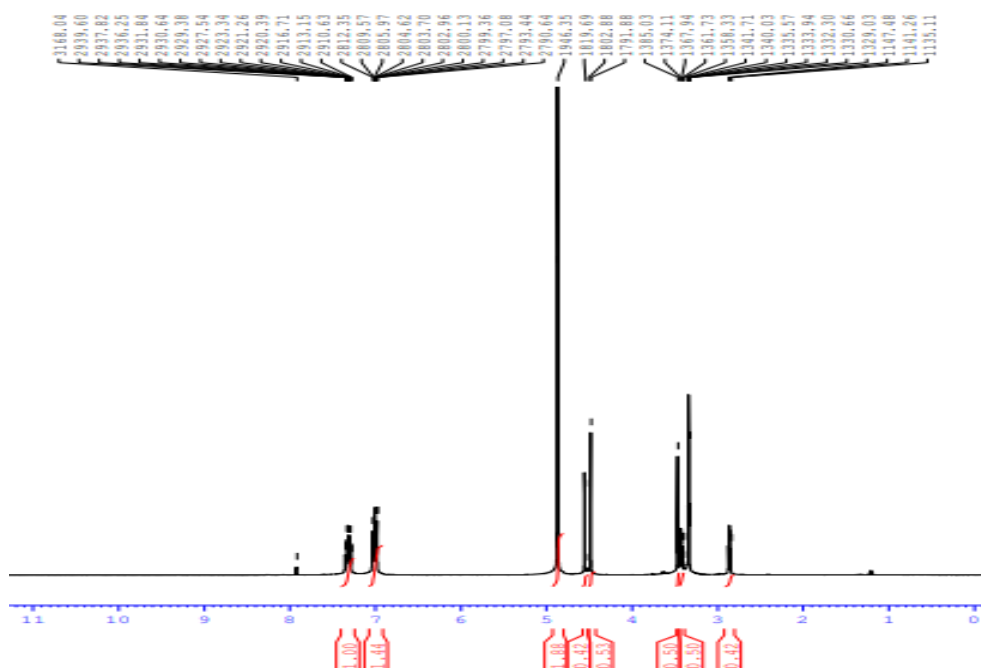


Рисунок 2.3 – ^1H ЯМР спектр 2-феноксиметил-4,5-дигидро-1H-имидазола **2b**

В спектрах ЯМР ^{13}C соединения **2b** наличие имидазолинового цикла подтверждается сигналами в области 165-166 м.д., которые соответствуют четвертичным атомам углерода в положении C(2).

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

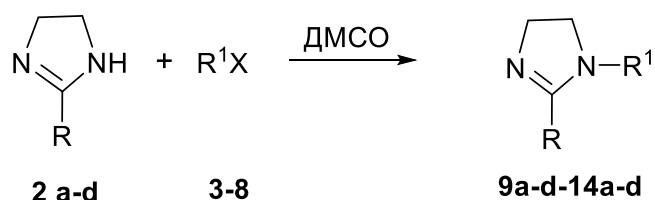
2.2 N-алкилирование 2-замещенных имидазолинов

Имидазолины являются ценными фармакофорами в разнообразных биологически активных препаратах. Они обладают значительной физиологической и биологической активностью. Особую роль занимают *гем*-дихлорциклопропановые производные аминов.

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

Известно, что проведение реакции в микроволновом реакторе позволяет осуществлять ее при температуре выше температуры кипения растворителя [83]. При этом, благодаря повышению температуры и избыточному давлению, уменьшается время протекания реакции и увеличивается выход целевого продукта. [84-85]. Последнее также связано с более селективным нагревом [86] в отличие, например, от нагревания в автоклаве.

Реакцию осуществляли двумя способами. Первый способ в ДМСО при температуре 75 °C в течение 8 ч, ТЭБАХ, КОН, второй способ в ДМСО - в условиях МВИ, 40 °C, 400 Вт, 30 мин., ТЭБАХ, КОН. Следует отметить, что выход целевых продуктов **9a-d-14a-d** зависит от условий синтеза (Рисунок 2.4, Таблица 2.2).

Рисунок 2.4 – Схема синтеза соединений **9a-d-14a-d**Таблица 2.2 – N-алкилирование имидазолинов **9a-d-14a-d** в разных условиях

№	Соединение	R	R ¹	Выход, %	
				Термический нагрев (ДМСО, 75 °С, 8 ч, ТЭБАХ, КОН)	МВИ (ДМСО, 400 Вт, 40 °С, 30 мин)
1	9a	Ph	All	10	82
2	9b	Ph-O-CH ₂		10	89
3	9c	2-(OH)C ₆ H ₄		10	73
4	9d	4-(OH)C ₆ H ₄		10	77
5	10a	Ph		10	86
6	10b	Ph-O-CH ₂	CH ₂ =C(CH ₃)CH ₂	10	82
7	10c	2-(OH)C ₆ H ₄		10	89
8	10d	4-(OH)C ₆ H ₄		10	73
9	11a	Ph	C ₅ H ₁₁	10	77
10	11b	Ph-O-CH ₂		10	86
11	11c	2-(OH)C ₆ H ₄		10	82
12	11d	4-(OH)C ₆ H ₄		10	89
13	12a	Ph	C ₆ H ₁₃	10	73
14	12b	Ph-O-CH ₂		10	77
15	12c	2-(OH)C ₆ H ₄		10	82
16	12d	4-(OH)C ₆ H ₄		10	89
17	13a	Ph		10	77
18	13b	Ph-O-CH ₂		10	86
19	13c	2-(OH)C ₆ H ₄		10	82
20	13d	4-(OH)C ₆ H ₄		10	82
21	14a	Ph		10	40
22	14b	Ph-O-CH ₂		10	42
23	14c	2-(OH)C ₆ H ₄		10	45
24	14d	4-(OH)C ₆ H ₄		10	43

Использование микроволнового излучения позволяет сократить продолжительность реакции до 30 минут и повысить выход целевых

продуктов до 89 %. Обнаружено, что природа заместителя в галоидном алкиле и имидазолиновом фрагменте не влияет на выход имидазолинов. Образования четвертичных солей в выбранных условиях не наблюдается.

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 2.2).

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, что, по-видимому, связано с влиянием диоксоланового фрагмента.

Было обнаружено, что алкилирование имидазолина **2c** дибромметаном **16** (ДМСО, 75 °С, 8 ч, ТЭБАХ, КОН) приводит к соответствующему новому N-замещенному производному **17** (Рисунок 2.5).

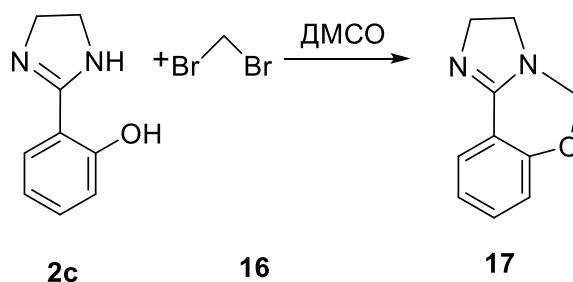


Рисунок 2.5 – Схема синтеза 6,10b-дигидро-3*H*-имидазол[1,2 *c*][2,3]бензоксазина **17**

Строение 6,10b-дигидро-3*H*-имидазол[1,2 *c*][2,3]бензоксазина **17** установили методами ЯМР-спектроскопии и хромато-масс-спектрометрии. Масс-спектр полученного соединения **17** характеризуется наличием интенсивного пика молекулярного иона m/z $[M]^+ + 18$ (Рисунок 2.6).

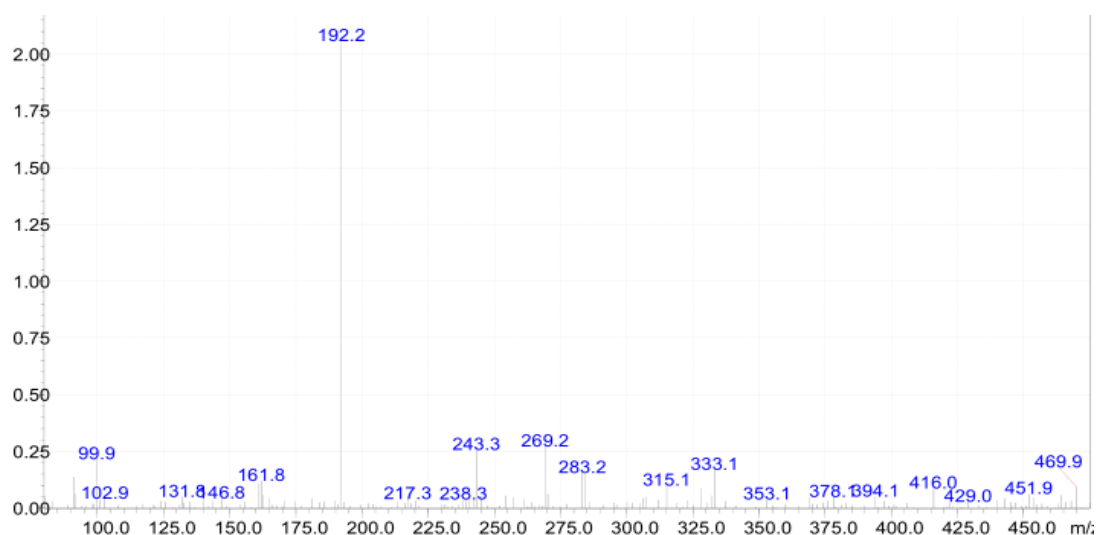


Рисунок 2.6 – Масс-спектр соединения 6,10b-дигидро-3H-имидазол[1,2 с][2,3]бензоксазин

17

Синтез гетероциклического соединения **17** является перспективным для изучения его биологической активности.

Известно, что 1,4-бензоксазепины представляют фармакологический интерес благодаря своей активности в отношении центральной нервной системы, в качестве ингибиторов ферментов, анальгетиков и противокашлевых средств [87].

Структура 1,4-оксазепина является основой таких лекарственных препаратов, как амоксапин, локсапин и синтадил [88-89]. Сообщалось, что производные 1,4-оксазепина проявляют биологическую активность в качестве ингибиторов гистондеацетилазы и противоопухолевых средств [90-91].

Привилегированные 5,6-дигидроимидазобензоксазепины и 6,7-дигидробензо[f]бензоимидазолоксазепины и аналогичные структуры обнаружены во многих соединениях, имеющих медицинское значение [92-95].

В отличие от 2-монозамещенных имидазолинов, 2,4,5-триарилимидазолин **15** получен взаимодействием анисового альдегида с водным раствором аммиака с последующей электроциклизацией по известной методике [96-98]. Данный синтетический подход успешно

применен для получения серии новых алкил-цис-2,4,5-триарилимидазолинов для сравнения их биологических свойств. Производные имидазолина, содержащие алкокси-заместители, продемонстрировали сопоставимый с галогенированными аналогами ядра нутлина уровень цитотоксической активности.

Алкилирование имидазолина **15** алкилгалогенидами хлористым аллилом **3**, металлилхлоридом **4**, бромистым пентилом **5**, хлористым гексилем **6**, 2-хлорметил-гем-дихлорциклопропаном **7**, 4-бромэтил-1,3-диоксоланом **8** (ДМСО, 75 °С, 8 ч, ТЭБАХ, КОН или в условиях МВИ 400 Вт, 40 °С, 30 мин). В результате N- 2,4,5-триарилимидазолины были получены с выходами 10 – 89 % (Рисунок 2.7, Таблица 2.3).

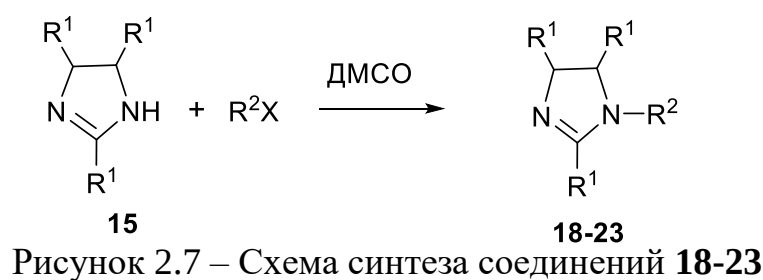
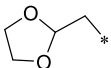


Таблица 2.3 – Условия синтеза и выход продуктов **16-21**

№	Соединение	R	R ¹	Выход, %	
				Термич. (ДМСО, 75 °С, 8 ч, ТЭБАХ, КОН)	МВИ (400 Вт, 40 °С, 30 мин)
1	18	MeOPh	All	10	82
2	19	MeOPh	CH ₂ =C(CH ₃)CH ₀ 2	10	89
3	20	MeOPh	C ₅ H ₁₁	10	73
4	21	MeOPh	C ₆ H ₁₃	10	77
5	22	MeOPh		10	78
6	23	MeOPh		10	83

Следует отметить, что применение микроволновой активации позволило существенно снизить температуру и сократить продолжительность реакции. При проведении реакции в обычных условиях (ДМСО, ТЭБАХ, КОН_{тв.}, 75 °С, 8 ч) выход целевых продуктов не превышает 10 %.

Алкилированием 2,4,5-триарилимидазолинов бромистым аллилом **3**, металлил хлоридом **4**, 2-хлорметил-гем-дихлорциклопропаном **7** и 4-хлорметил-1,3-диоксоланом **8** синтезированы соответствующие новые N-производные **18-23**.

В последние десятилетия многие соединения с мощной активностью против P13K α и NIK интенсивно изучаются в качестве потенциальных методов лечения различных видов рака, и некоторые из них недавно получили клиническое применение.

Представители класса имидазолинов, в особенности 2-арил производные, проявляют высокую биологическую активность, что обусловило их фармакологическое применение. Характерным примером служит противоположное действие на сосуды: тогда как 2-бензилимидазолин выступает в качестве сосудорасширяющего агента, его 2-нафтильный аналог, напротив, демонстрирует сосудосуживающий эффект.

2.3 Синтез четвертичных аммонийных солей на основе 2-замещенных имидазолинов

Имидазолины проявляют свойства сильных оснований ($pK_a \approx 11.1$). Их основность зависит от природы заместителей. Наблюдается обратная зависимость от длины алкильного радикала в положении 2 и прямая – от наличия электронодонорных заместителей в положении 1 цикла.

Соли 2-замещенных и 1,2-дизамещенных имидазолинов с минеральными и органическими кислотами, как правило, представляют собой жидкости, хорошо растворимые в воде и спиртах. Для повышения

липофильности и растворимости в неполярных средах (маслах, топливах) применяют стратегию увеличения длины алкильных заместителей в кольце либо используют соли на основе высокомолекулярных карбоновых кислот.

Растворимость в органических растворителях демонстрирует обратную зависимость: с ростом длины радикала в положении 2 она снижается, тогда как введение, например, аминоэтильной группы в положение 1, напротив, усиливает сродство к углеводородам.

Водные растворы имидазолинов имеют выраженную щелочную реакцию и количественно титруются минеральными кислотами. Основной характер этих соединений обусловлен способностью присоединять протон с образованием стабилизированного за счет мезомерии имидазолинииевого катиона и гидроксид-аниона (Рисунок 2.8).

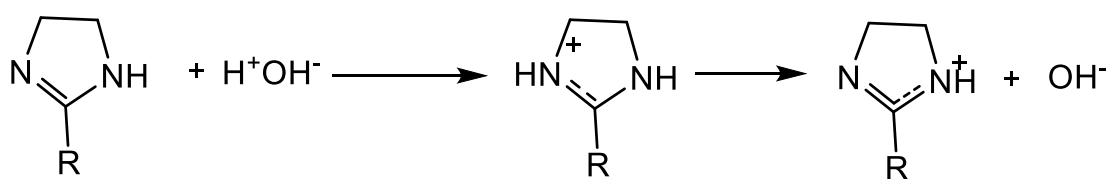
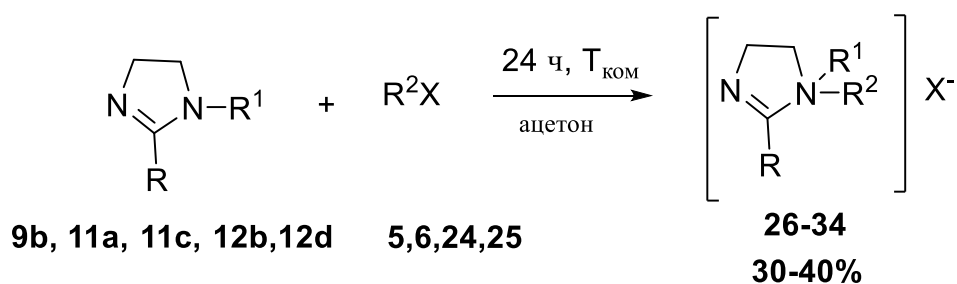


Рисунок 2.8 – Схема синтеза четвертичных аммонийных солей

Водные растворы имидазолинов являются важными представителями четвертичных оснований. Это объясняется обширной и разносторонней сферой их использования: это ингибиторы коррозии в процессах добычи, переработки и транспортировки нефти, эмульгаторы, присадки.

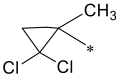
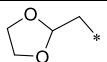
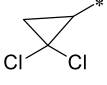
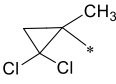
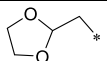
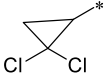
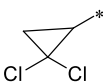
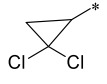
Кватернизацией N-замещенных имидазолинов **9b**, **11a**, **11c**, **12b**, **12d** бета-бромэтил-1,3-диоксоланом **24**, бромистым пентилом **5**, хлористым гексилом **6**, 2-хлорметил-гем-дихлорциклопропаном **7**, 2-метил-2-хлорметил-гем-дихлорциклопропаном **25** нами были синтезированы четвертичные соли **26-34** с умеренными выходами от 30 до 40 %. Реакция протекала при комнатной температуре около 12 часов в ацетоне (Рисунок 2.9, Таблица 2.4).



Условия реакции: ацетон, 24 ч, $T_{\text{комн.}}$

Рисунок 2.9 – Схема синтеза четвертичных аммонийных солей **26-34**

Таблица 2.4 – 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

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

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

2.4 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.

Цитотоксичность соединений **16-19, 4b** изучали с помощью МТТ-теста. Метод МТТ, который был впервые описан Mosmann более 30 лет назад, широко используется как скрининговый метод измерения выживаемости клеток и включен в большинство протоколов методов молекулярной биологии и медицины [99].

Для исследования были выбраны следующие опухолевые линии клеток: клетки опухоли молочных желез человека MCF7, нейробластомы человека T98g и аденокарциномы яичника человека SCOV3 (Таблица 2.5).

Таблица 2.5 – Значения IC_{50} соединений **16-19** и **4b** в отношении опухолевых клеток

№	Соединение	$IC_{50}/\text{мкмоль}^*\text{л}^{-1}$		
		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	4b	180 $\pm$ 10	300 $\pm$ 25	>200

Показано, что при несколько различной чувствительности клеток к исследованным соединениям наиболее цитотоксичным является N-замещенный имидазолин **19** ($IC_{50}=20\pm9$ мкмоль $\cdot$ л $^{-1}$). Активность изученных соединений снижается в ряду **16** > **17** = **18** = **19** > **4b**. Активность соединения **19** достоверно выше (t-критерий Стьюдента, $p < 0.05$) всех остальных соединений; при этом соединения **16**, **17**, **18**, **19** достоверно более активны, чем соединение **4b**. Цитотоксичность соединения **19** сопоставима с таковой препарата сравнения нутлин-16 (15 мкмоль $\cdot$ л $^{-1}$)²⁸.

Выдвинута гипотеза об эффективности модификации цис-2,4,5-триарилимидазолинов sp^3 -гибридным атомом углерода с помощью алкилхлоридов. Методом *in silico* показана возможность связывания новых соединений с белком MDM₂. Согласно результатам молекулярного моделирования, R-изомеры обладают необходимыми конформациями связывания, в отличие от S-изомеров. Показано, что синтезированные соединения обладают цитотоксичностью в микромолярном диапазоне концентраций, причем триарилимидазолины более активны, чем аналог, незамещенный по положениям 4 и 5. Таким образом, полученные цис-2,4,5-триарилимидазолины, модифицированные по атому азота N (1) фрагментами, содержащими sp^3 -гибридизованный атом углерода, обладают противоопухолевой активностью *in vitro*.

Синтезированные соединения **2a-c**, **9 b-d**, **17**, **18** были исследованы в ходе первичного биоскрининга на предмет проявления антикоагуляционной и антиагрегационной активности *in vitro*. Данные приведены в Таблице 2.6.

Таблица 2.6 – Влияние впервые синтезированных соединений 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	17	+9,8 (9,4-12,5)	–13,2 (11,4-14,3)	+13,4 (12,1–14,9)	+20,2 (18,7–22,6)
9	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)
10	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)

Первичный скрининг синтезированных соединений *in vitro* был нацелен на оценку их антикоагулянтного и антиагрегационного действия. Результаты исследования выявили избирательное влияние данных соединений на плазменный гемостаз. Все исследованные соединения проявили способность к модуляции внутреннего пути коагуляции, о чем свидетельствует статистически значимое увеличение активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ).

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 и ПВ и не изменяют показатель внутреннего пути свертывания крови АПТВ.

Полученные результаты (Таблица 2.6) указывают на то, 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**) оказалось эффективнее ацетилсалициловой кислоты и снижает скорость агрегации, у соединений **2a-c**, **18** практически не влияет на антиагрегантную активность замещенных имидазолинов. 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.

Среди тестируемых производных данного ряда наиболее выраженную антикоагуляционную активность и проагрегантный эффект проявило соединение **17**.

Полученные результаты позволяют охарактеризовать исследуемые соединения как перспективные объекты для дальнейшего изучения, включающего оценку их влияния на систему гемостаза в целом, определение острой токсичности и расчет условного терапевтического индекса.

Широкое внедрение методов *in silico* скрининга позволяет целенаправленно отбирать перспективные соединения-кандидаты, минимизируя временные и финансовые затраты. Ключевым требованием к таким молекулам является наличие фармакофорного ядра, определяющего базовую биологическую активность. Этим критериям отвечают производные сложных эфиров и амидов, служащие основой для создания новых биологически активных структур.

Ключевой стратегией модификации молекулы является направленный подбор заместителей, позволяющий оптимизировать ее физико-химические и фармакокинетические параметры без ущерба для биологической активности.

Современные вычислительные платформы (*SwissADME*, *PASS*, *ADMETlab*, *pkCSM*) позволяют прогнозировать ключевые ADMET-характеристики и виды биологической активности [100-105].

Вычислительная платформа *Drug-likeness* позволяет предсказывать, насколько молекула по своим физико-химическим свойствам похожа на известные лекарства. Обычно положительное значение указывает на более высокую вероятность того, что соединение может стать лекарством. Отрицательное значение говорит о плохом «схождении с лекарством» (Таблица 2.7).

Таблица 2.7 – Результаты анализа Drug-likeness синтезированных производных 2-замещенных имидазолинов

№	Соединение	Drug-likeness	Мутагенность	Канцерогенность	Репродуктивная функция	Раздражающий эффект
1	9a	1,958	-	-	-	-
2	9b	0,935	-	-	-	-
3	9c	0,88	-	-	-	-
4	9d	1,174	±	-	-	-
5	10a	-4,007	-	-	-	-
6	10b	-4,962	-	-	-	-
7	10c	-5,041	-	-	-	-
8	10d	-4,751	±	-	-	-
9	11a	-0,686	-	-	-	-
10	11b	-1,571	-	-	-	-
11	11c	-1,681	-	-	-	-
12	11d	-1,393	±	-	-	-
13	12a	-5,106	-	-	-	-
14	12b	-5,991	-	-	-	-
15	12c	-6,101	-	-	-	-
16	12d	-5,813	±	-	-	-
17	13a	4,354	+	±	+	+
18	13b	3,534	+	±	+	+
19	13c	3,394	+	±	+	+
20	13d	3,681	+	±	+	+
21	14a	-1,849	-	-	-	-
22	14b	-2,386	-	-	-	-
23	14c	-2,735	-	-	-	-
26	14d	-2,451	±	-	-	-
27	17	3,57	-	-	-	-
28	18	-0,052	-	-	+	-
29	19	-5,92	-	-	+	-
30	20	-2,23	±	-	-	-
31	21	-6,65	±	-	-	-

(-)-риск отсутствует; (±)-средняя степень риска; (+)-высокая степень риска

Анализ лекарственного сходства, представленный в Таблице 2.7, демонстрирует неоднородный профиль исследуемых соединений. Соединение **17** сочетает высокий Drug-likeness и полное отсутствие прогнозируемой токсичности. Соединения **9a-d** имеют приемлемый Drug-likeness и чистый профиль безопасности. Соединения **13a-d, 21** химически интересны (высокий Drug-likeness), но их токсикологический профиль

неприемлем для лекарства. Они могут служить отправной точкой для медицинской химии с целью создания безопасных аналогов. Все остальные соединения являются неперспективными, в основном из-за очень низкого Drug-likeness, что делает их плохими кандидатами для разработки лекарств.

2.5 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.

К наиболее перспективным соединениям в этой области относятся органические ингибиторы коррозии, содержащие гетероатомы: кислород, азот, серу, которые способствуют адсорбции ингибитора на поверхности металла. К их числу относятся амиды, аминспирты, имидазолины, имидазолы и др.

Для синтезированных соединений **2a-d** определяли способность ингибировать коррозию электрохимическим методом с помощью прибора «Монитор-2М» по известной методике в течение 120 минут при комнатной температуре [106].

Оборотные и сточные воды нефтехимических производств обладают выраженной коррозионной активностью. Высокое содержание солевых ионов (хлоридов, сульфатов, карбонатов) создает в системе благоприятные условия для протекания электрохимических коррозионных процессов. Существенным отягчающим фактором выступает риск значительного подкисления технологической среды (до pH 4–5) вследствие проникновения в водооборотный контур побочных продуктов основного производства.

Эксперимент по определению скорости коррозии выполняли в следующей последовательности:

1. Подготовку стальных образцов осуществляли механическим способом с последовательной шлифовкой и полировкой абразивными материалами.

2. Подготовленные образцы помещали в экспериментальную ячейку, содержащую исследуемый раствор.

3. Перемешивание раствора обеспечивали с помощью магнитной мешалки для создания динамических условий.

4. Мониторинг коррозионных процессов выполняли с регулярностью 30 минут в течение двухчасового интервала с применением прибора «Монитор-2М». К финальной стадии испытаний фиксировали стабилизацию скорости коррозии, соответствующую установившемуся значению.

По завершении эксперимента на основе полученных данных устанавливали значение установившейся скорости коррозии, рассчитывали коэффициент торможения и показатель степени защиты.

Первым этапом испытаний исследуемых соединений **2a-d** заключался в определении их ингибирующей эффективности по отношению к углеродистой стали в минерализованных водных средах нефтехимических предприятий [107, 108].

Коррозионные испытания проводили в модельном растворе №2, регламентированном ГОСТ 9.502-82. Состав данного раствора репрезентативен для оборотных вод нефтехимических производств [109].

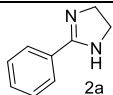
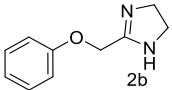
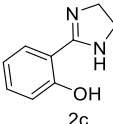
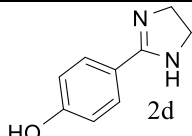
Все рабочие растворы готовили на основе дистиллированной воды. Первоначальное значение pH модельной среды, определенное с помощью pH-метра «Mettler Tolloedo MA-130», составляло 7,021. Для комплексной оценки эффективности ингибиторов испытания проводили в широком диапазоне кислотности [110]: в исходном растворе ($\text{pH} = 7$), а также в средах, подкисленных HCl до $\text{pH} = 4$ и $\text{pH} = 0$.

Скорость коррозии определяли методом поляризационного сопротивления с применением измерителя «Монитор-2М». В качестве

рабочих электродов применяли цилиндрические образцы из стали 20, предварительно прошедшие механическую обработку абразивными материалами и обезжиривание ацетоном.

В подготовленный модельный раствор вводили исследуемые соединения в концентрациях 0,05 и 0,1 г/л. После размещения образцов в экспериментальной ячейке создавали динамические условия с помощью магнитной мешалки. Мониторинг коррозионных параметров осуществляли непрерывно в течение 2 часов. Полученные экспериментальные данные представлены в Таблице 2.8.

Таблица 2.8 – 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	-
	 2d	pH=7	0,3	26
		pH=3	0,373	46
		pH=10	1,115	-

Обнаружено, что имидазолины **2a-d** проявляют защитный эффект только в нейтральной и кислой среде. В щелочной среде наблюдается ускорение коррозионных процессов. Например, соединение **2d** ускоряет 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, способные 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 [111-113]. Таким образом, соединения **2a-d** в щелочной среде становятся промоторами коррозии.

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

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

Для изучения антикоррозионных свойств соединений применяли электрохимическую методику с использованием анализатора «Монитор-2М». Измерительная система прибора включала два рабочих электрода из стали Ст3.

Подготовку поверхности электродов проводили последовательной шлифовкой абразивными материалами (сначала № 180, затем № 240) вдоль продольной оси с последующим обезжириванием ацетоном. Непосредственно перед испытаниями выполняли активацию электродов методом трехкратной промывки.

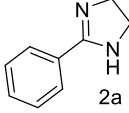
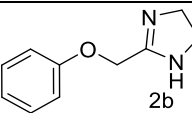
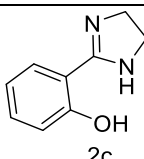
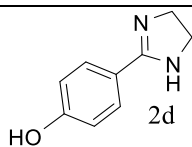
Исследуемые соединения **2a-d** предварительно растворяли в 25 мл этанола. Лабораторные цилиндрические ячейки заполняли расчетным объемом 3% раствора хлорида натрия и деаэрировали в течение 30 минут

барботированием азота. После подготовки среды вводили расчетное количество сероводородной воды и 1,25 мл спиртового раствора ингибитора.

Электроды помещали в ячейки с тестовой средой и проводили мониторинг скорости коррозии в течение 60 минут. Для обеспечения статистической достоверности результатов параллельно тестировали две идентичные ячейки, а конечные значения скорости коррозии рассчитывали как среднее арифметическое полученных данных.

Результаты испытания синтезированных соединений **2a-d** в сероводородсодержащей среде представлены в Таблице 2.9.

Таблица 2.9 – 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-

1Н-имидазол **2a**, степень защиты которого составила 78%. Обнаружено, что защитный эффект 4,5-дигидро-1Н-имидазолола **2a-c** зависит от строения заместителя во 2-ом положении гетероцикла. Так, введение фенольной группы в ароматическое кольцо (Таблица 2.9) приводит к снижению антикоррозионной активности до 1,7 раза.

Полученные результаты коррелируют с имеющимися в литературе данными о том, что повышение эффекта ингибирования органических соединений [114], имеет значение от способности веществ к хемосорбции на поверхности металлических изделий и способствованию увеличения гидрофильности и процесса растворимости в коррозионной среде проявляя антикоррозионную активность соединений.

На сегодняшний день наиболее эффективным способом предотвращения образования неорганических солей на оборудовании скважин признана ингибиторная защита [115, 116]. Данный метод считается экономически оптимальным, особенно в условиях, где применение механических способов очистки невозможно. Однако существенным ограничением химической обработки является ее потенциальное негативное влияние на экологию [117].

Эффективность подавления кристаллизации карбоната кальция даже одним и тем же реагентом сильно варьируется в зависимости от степени насыщения им минерализованной воды. В связи с этим, для каждого конкретного месторождения необходим индивидуальный подбор марки ингибитора и его рабочей концентрации [115].

К реагентам-ингибиторам предъявляется ряд ключевых требований, включая [118]: высокую эффективность при минимальных дозировках; экологическую безопасность; совместимость с технологическими процессами добычи и подготовки нефти; отсутствие коррозионной активности и стабильность при хранении и транспортировке; совместимость с пластовыми и нагнетаемыми водами в широком температурном диапазоне.

Существующие ингибиторы солеотложения классифицируют на однокомпонентные (индивидуальные химические соединения) и многокомпонентные (композитные смеси). Однокомпонентные реагенты, в свою очередь, делятся на две основные группы.

Первую группу образуют анионные ингибиторы: производные фосфорфосфоновой и фосфиновой кислот (фосфонаты, аминфосфонаты, эфиры), производные карбоновых кислот (полиакрилаты, сополимеры малеинового ангидрида); производные сульфокислот (поливинилсульфонат); полиоксипроизводные (олиго- и полисахариды) неорганические соединения (полифосфаты, ферроцианиды) [119].

Вторую группу представляют катионные ингибиторы: полиалкиленамины, моноамины; четвертичные аммониевые основания; полиэтоксифирированные амины.

Исследование солеингибирующей активности имидазолинов **2a-d** показало, что они ускоряют солеотложение и способствуют выпадению в осадок солей Ca^{2+} из модельного раствора пластовой воды. Результаты испытания представлены на Рисунке 2.10.

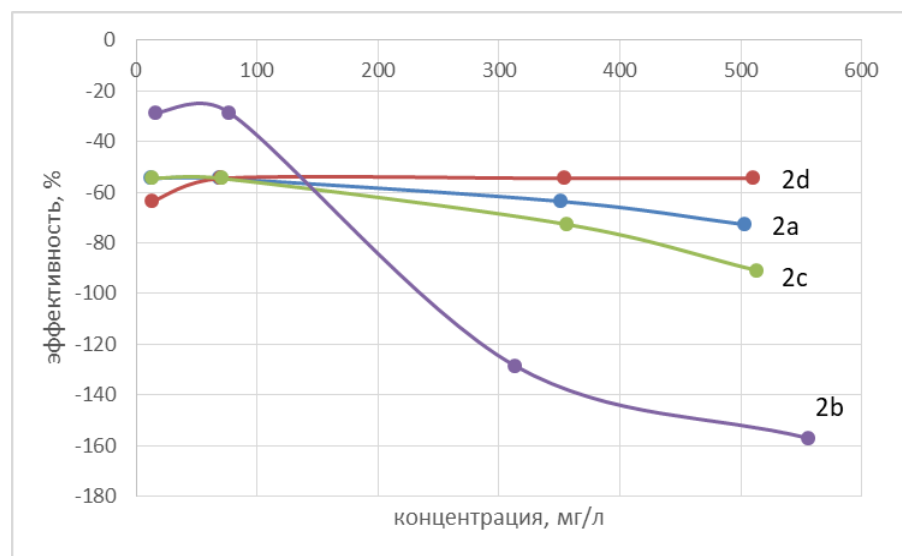


Рисунок 2.10 – Степень эффективности соединений **2a-d** в качестве ингибиторов солеотложения

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

В настоящее время органические четвертичные аммонийные соли (ЧАС) применяют как бактерициды [120], эмульгаторы для приготовления водо-битумных эмульсий [121], ингибиторы коррозии в условиях минерализованных пластовых сред нефтяных месторождений [122], экстрагенты цветных металлов [123], деэмульгаторы нефтяных эмульсий для обезвоживания нефтей [124]. На основе органических ЧАС разработаны синтетические присадки, защищающие топливо от испарения при хранении в резервуарах на нефтебазах [125].

Известно, что соединения, содержащие *гем*-дихлорциклопропановый и циклоацетальный фрагмент, представляют значительный интерес как промежуточные продукты тонкого органического синтеза, растворители, присадки, компоненты лакокрасочных материалов и др. [126-129].

В настоящее время в качестве средств, уменьшающих испарение бензинов и загрязнение окружающей среды, в резервуарах применяются диски–отражатели, газовые обвязки, газоуравнительные системы, понтоны [130]. Хорошие перспективы имеет применение химических присадок, снижающих потери за счет образования на поверхности нефтепродукта слоя, препятствующего испарению.

В этой связи, целью данной работы являлся синтез ЧАС, в молекулах которых присутствуют *гем*-дихлорциклопропановый или 1,3-диоксациклоалкановый фрагменты, и исследование их свойств в качестве присадок для снижения испаряемости бензинов.

Следующим этапом экспериментальных исследований стало получение присадок с поверхностно-активными веществами на основе ЧАС **26-32**.

В исследовании применяли катионные и неионогенные поверхностно-активные вещества. Среди катионных ПАВ в составе присадок использовали

четвертичные аммонийные соли, растворенные в диэтиленгликоле марки ДЭГ200. Для гомогенизации всех компонентов присадки и облегчения ее введения в бензин применяли бутанол (Рисунок 2.11).

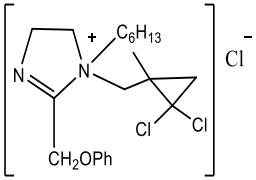
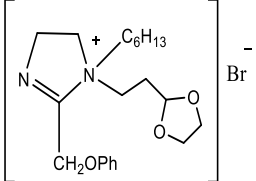
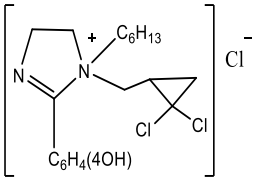
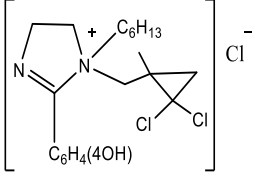
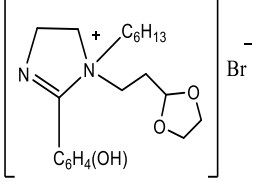
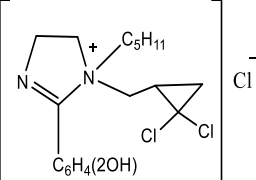
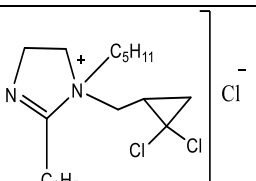


Рисунок 2.11 – Компоненты присадок

Для приготовления присадки 0, 15 г ЧАС **26-32** растворяли в 0, 75 г диэтиленгликоля, в полученную смесь добавляли 0, 6 г бутанола и перемешивали до однородной массы. В мерные стеклянные стаканы объемом 150 мл с площадью испарения 16 см² заполняли 100 мл бензина АИ-95. Приготовленные присадки распыляли по поверхности бензина и выдерживали 24 часа при 18 – 20 °С.

Эффективность действия присадок (образцы **26-32**) определяли по количеству испарившегося бензина в течение суток при 18 – 20 °С. Результаты испытаний присадок представлены в Таблице 2.10 и на Рисунке 2.12.

Таблица 2.10 – Потери бензина АИ-95 от испарения в присутствии присадок на основе ЧАС 26-32 (18-20 °С) продолжительностью 24 часа

№	Соединение	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

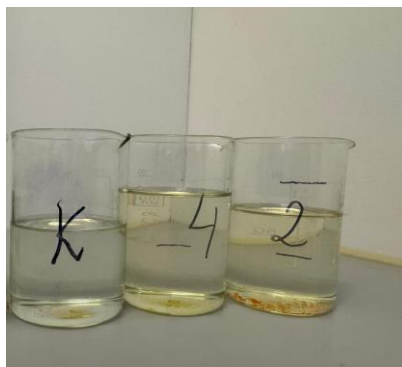


Рисунок 2.12 – Результаты испытаний

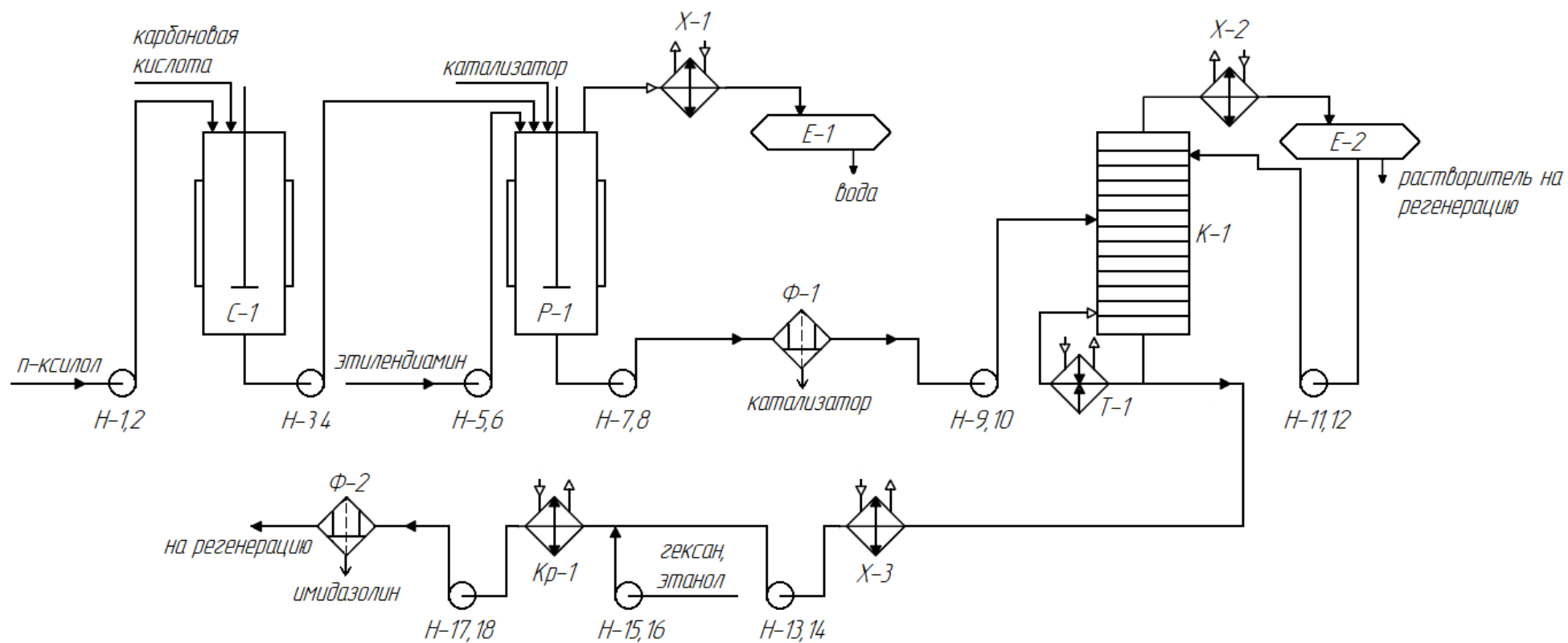
Из полученных данных следует, что наиболее эффективными реагентами, снижающими потери от испарения на 20 – 40 %, являются соли на основе салициловой кислоты, содержащие *гем*-дихлорциклопропановую группу (соединения **29** и **31**).

При замене карбоциклического фрагмента на 1,3-диоксолановый фрагмент (ЧАС **27** и **30**) способность снизить испаряемость падает. Производные бензойной, 4-гидроксibenзойной, феноксиуксусной кислот на процессы испарения влияния не оказывают. Замена Cl⁻ на Br⁻ на эффективность присадки не влияет.

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

2.7 Технологическая схема синтеза 2-замещенных имидазолинов

Оптимизированный технологический процесс синтеза 2-замещенных имидазолинов, характеризующийся одностадийностью, был масштабирован на основе апробированной лабораторной методики. Разработанная схема получения целевых продуктов представлена на Рисунке 2.13.



C-1 – смеситель с перемешивающим устройством и обогревом; P-1 – реактор с перемешивающим устройством и обогревом;

E-1-2 – емкость горизонтальная с обогревом; H-1-18 – насосы; X-1 – 3 – холодильники-конденсаторы; Ф-1-2 – фильтры;

T-1 – теплообменник, Кр-1 – кристаллизатор

Рисунок 2.13 – Технологическая схема получения 2-замещенных имидазолинов

В смеситель С-1 с мешалкой загружают карбоновую кислоту и закачивают насосом Н-1 п-ксилол. Полученный раствор насосом Н-3 подается в реактор Р-1, туда же через насос Н-5 поступает этилендиамин. Завершающим этапом загрузки сырья является внесение катализатора в реактор Р-1. Пары воды, образовавшиеся в процессе синтеза, конденсировались в холодильнике-конденсаторе Х-1, который охлаждался циркулирующей смесью воды с п-ксилолом. Вода собиралась в сборниках Е-1, откуда откачивалась по мере наполнения.

Окончание синтеза контролировалось по отбору проб для анализа на ГЖХ реакционной массы и по окончанию удаления реакционной воды (изменению веса в реакторах).

Реакционная масса, откачиваясь насосом Н-7, поступает на фильтр Ф-1 для удаления катализатора и побочных продуктов, не вступивших в реакцию. Далее подается насосом Н-9 в колонну ректификации К-1 для отгонки растворителя. Из нижней части колонны после охлаждения в холодильнике Х-3 имидазолин в виде масла смешивается с гексаном и этанолом и поступает в кристаллизатор К-1 и фильтр Ф-2 для выделения кристаллов. Полученный имидазолин анализировался на соответствие техническим требованиям.

На стадии конденсации раствор карбоновой кислоты в *n*-ксилоле, подготовленный в смесителе С-1, и этилендиамин дозированно подавались в реактор Р-1. Инициирование процесса циклизации проводили введением гетерогенного катализатора. В ходе экзотермической реакции, сопровождающейся образованием воды, паровоздушная фаза конденсировалась в холодильнике-конденсаторе Х-1 с рециркулирующим хладагентом. Конденсат (вода) непрерывно сепарировалась и выводилась из системы.

Мониторинг кинетики процесса осуществляли методом газожидкостной хроматографии (ГЖХ) и гравиметрически – по динамике выделения реакционной воды.

По достижению заданной степени конверсии ($\geq 98\%$) реакционную массу направляли на стадию очистки. Первичное отделение катализатора и не прореагировавших примесей проводили фильтрацией на установке Ф-1. Последующая дистилляция в колонне К-1 позволяла регенерировать растворитель (*n*-ксилол) с эффективностью $> 95\%$.

Целевой продукт, отбираемый с куба колонны, подвергали кристаллизации из гексано-этанольной системы в аппарате К-1. Выделенные кристаллы отфильтровывали на Ф-2 и анализировали на соответствие спецификациям.

Материальный баланс установки получения продуктов реакции на основе карбоновых кислот и этилендиамина приведен в Таблице 2.11.

Таблица 2.11 – Материальный баланс установки получения продуктов реакции основе карбоновых кислот и этилендиамина

Взято	% масс.
Карбоновая кислота	34
Этилендиамин	66
Всего	100
Получено:	
Продукт реакции	90
Вода	9
Потери	1
Всего	100

На основании расчета материального баланса установлено, что синтез целевого имидазолина протекает с высоким практическим выходом, составляющим 90 %. Низкая величина потерь (1 %) свидетельствует о корректно выбранных и оптимизированных условиях процесса, его воспроизводимости и пригодности для масштабирования. Состав

материального баланса подтверждает эффективность предлагаемой методики синтеза.

Таким образом, предложена технологическая схема получения 2-замещенных имидазолинов, перспективных в качестве ингибиторов коррозии для нефтегазовой промышленности, биологически активных соединений в фармацевтической промышленности.

Выводы по главе 2

1. В результате проведенных исследований разработан эффективный синтез библиотеки соединений на основе фармакологически значимых кислот, структурно относящихся к классу имидазолинов. Для синтезированных производных выполнена комплексная оценка функциональных свойств, включая коррозионную активность, влияние на солеотложение, потенциал применения в качестве топливных присадок и биологическую активность.
2. Установлена корреляционная зависимость ингибирующей эффективности 2-замещенных 4,5-дигидро-1*H*-имидазолов в отношении углеродистой стали от кислотности модельной коррозионной среды и структурных особенностей заместителя в положении 2 гетероциклического ядра.
3. Выявлено, что синтезированные имидазолины индуцируют кристаллизацию и осаждение солей кальция из модельного раствора пластовой воды, демонстрируя свойства промоторов солеотложения.
4. В рамках фармакологического скрининга исследовано влияние алкильных заместителей при атоме азота имидазолинового фрагмента на цитотоксическую активность в отношении клеточных линий карциномы и бластомы. Показано, что значения IC_{50} для наиболее активных соединений находятся в микромолярном диапазоне. Методами

молекулярного докинга оценена способность производных к образованию комплексов с онкобелком MDM₂.

5. В ходе испытаний в качестве модификаторов топлив установлено, что отдельные представители четвертичных аммониевых солей проявляют свойства депрессоров испаряемости бензинов.
6. Разработана принципиальная схема синтеза 2-замещенных имидазолинов на основе карбоновых кислот и этилендиамина.

ГЛАВА 3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записывали на спектрометре «BrukerAVANCE–500» с рабочими частотами 400,13 и 75,47 МГц соответственно, растворителями служили CDCl_3 или $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$. Химические сдвиги приведены по шкале δ (м. д.) относительно внутреннего стандарта. Константы спин-спинового взаимодействия (J) приведены в Гц.

Состав реакционных смесей и чистоту продуктов анализировали методом газожидкостной хроматографии на хроматографе «Кристалл-2000М» (Россия) с детектором по теплопроводности. Использовали колонку (2 м × 5 мм) с 5% SE-30 на носителе Chromaton N-AW, газ-носитель — гелий марки А. Температурный режим: от 60 до 230 °С (скорость нагрева 20 °С/мин), температура испарителя и детектора – 250 °С.

Контроль за ходом реакций и предварительный анализ проводили методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинах Sorbfil. Для визуализации пятен использовали пары йода, 20% водный раствор KMnO_4 , а также анисовый альдегид с последующим нагреванием. Препаративное выделение индивидуальных соединений выполняли колоночной хроматографией на силикагеле КСКГ 63–200.

Хромато-масс-спектры регистрировали на приборе Кристалл-5000 М с масс-спектрометрическим детектором FinniganDSQII при ионизирующем напряжении 70 эВ. Температура ионного источника 200°С. Разделение на компоненты осуществляли на колонке фирмы ThermoTR-5MS длиной 30 м с внутренним диаметром 0.25 мм и толщиной неподвижной жидкой фазы 0,25 мкм при потоке через колонку 0,7 мл/мин. Газ-носитель – гелий марки А (Оренбург). Температура испарителя 250°С. Программирование температуры термостата колонки проводилось с 50°С до 270°С со скоростью 10 град/мин. Масс-спектры электронного удара химических соединений регистрировались при энергии ионизирующих электронов 70 эВ и температуре ионизационной камеры 200°С.

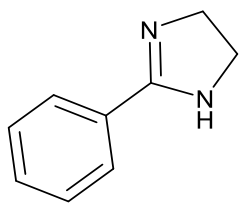
Для проведения реакций применялись растворители марки «осч», «хч». Для работы использовались 2-бромметил-1,3-диоксолан производства фирмы «Aldrich» чистотой более 98 %; 4-гидроксibenзойная кислота, бензойная кислота, салициловая кислота, феноксиуксусная кислота, аминоэтилэтаноламин, этилендиамин производства фирм «ТехРесурс», «Реактив» и «Реторта». Используемые в работе растворители (ацетон, хлороформ, этанол, бензол, толуол, ДМСО, гексан, ксилол) очищали и абсолютировали по стандартным методикам [131]. Все применяемые в экспериментах растворители и реактивы после очистки обладали характеристиками, соответствующими литературным данным.

Синтез исходных регентов: 2-хлорметил-гем-дихлорциклопропана и 2-хлорметил-1,3-диоксолана осуществляли по известным методикам [132].

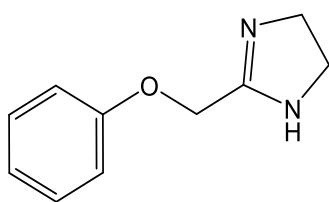
3.1 Общая методика синтеза 2-замещенных имидазолинов

В трехгорлую круглодонную колбу, оснащенную обратным холодильником с насадкой Дина-Старка, термометром и механической мешалкой, загружали карбоновую кислоту (3 г (0.024 моль) бензойной кислоты, 5 г (0.035 моль) салициловой кислоты, 3 г (0.02 моль) феноксиуксусной кислоты, 5 г (0.035 моль) 4-гидроксibenзойной с этилендиамином в мольном соотношении 1 : 3. Реакцию нагревали в п-ксилоле с использованием катализатора КУ-2-8 в 30 % количестве от массы исходного сырья при 140 °С в течение 14 часов. После окончания реакции КУ-2-8 отфильтровали, растворитель упаривали при пониженном давлении, используя колоночную хроматографию извлекали конечный продукт.

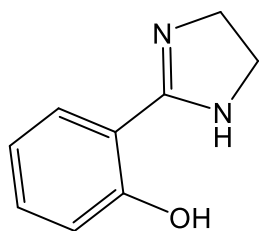
По данной методике получены:

2-Фенил-4,5-дигидро-1Н-имидазол (2a).

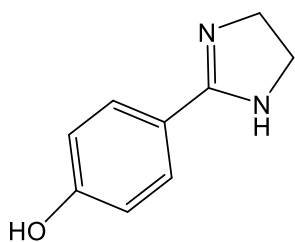
Выделен методом КХ элюент гексан-этанол. Выход 89%. Масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 3.86 с (4H, 2CH_2), 7.35 уш.с (1H, NH), 7.94-7.99 м (4H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 41.3 (C_4, C_5), 127.5 (Ph, C_1), 128.4 (Ar, C_3), 128.8 (Ph, $\text{C}_2, \text{C}_3, \text{C}_5, \text{C}_6$), 137.5 (Ar, C_4), 174.1 (C_2). ГХ/МС m/z (Ютн, %): 146 $[\text{M}]^+$.

2-(Феноксиметил)-4,5-дигидро-1Н-имидазол (2b).

Выделен методом КХ элюент гексан-этанол. Выход 92%. Масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 3.45 с (4H, 2CH_2), 4.49 с (2H, CH_2), 6.94-7.05 м (3H, Ph), 7.27-7.35 м (2H, Ph), 8.0 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 42.2 (C_4, C_5), 67.4 (C_2'), 115.1 (Ph, C_2, C_6), 121.6 (Ph, C_4), 129.9 (Ph, C_3, C_5), 158.1 (Ph, C_1), 168.1 (C_2). ГХ/МС m/z (Ютн, %): 176 $[\text{M}]^+$.

2-(4,5-Дигидро-1Н-имидазол-2-ил) фенол (2c).

Выделен методом КХ элюент гексан-этанол. Выход 87%. Масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 3.81 с (4H, 2CH_2), 6.69 уш.с (1H, NH), 6.89-6.96 м (4H, Ph), 7.19-7.25 м (1H, Ph), 10.11 уш.с. (OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 45.1 (C_4, C_5), 115.6 (Ar, C_1), 116.5 (Ar, C_3), 118.9 (Ar, C_5), 132.6 (Ar, C_6), 135.6 (Ar, C_4), 162.9 (Ar, C_2), 164.1 (C_2). ГХ/МС m/z (Ютн, %): 162 $[\text{M}]^+$.

4-(4,5-Дигидро-1Н-имидазол-2-ил)фенол (2d).

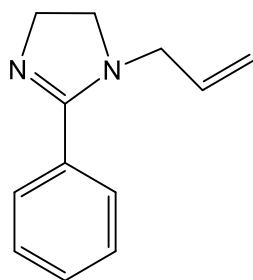
Выделен методом КХ элюент гексан-этанол. Выход 85%. Масло. Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD , δ , м.д.): 3.30 и 3.45 (оба т, 4 H, $\text{C}(4)\text{H}_2, \text{C}(5)\text{H}_2$, $J = 6.1$ Гц); 6.59 (уш.с, 1 H, NH); 7.12—7.19 (м, 2H, Ar); 7.28—7.31 (м, 2H, Ar); 10.10 (уш.с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CD_3OD , δ , м.д.): 39.8 (CH_2), 40.2 (CH_2), 114.4 (2CH_{ar}), 121.4 (C_{ar}), 129.2 (2CH_{ar}), 157.7 (C). Масс-спектр, m/z (Ютн (%)): 162 $[\text{M}]^+$.

3.2 Методика N-алкилирования 2-замещенных имидазолинов

Смесь 0,003 моль вторичного амина (0.5 г 2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол **2a**, или 1 г 2-(4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)фенол **2c**, или 1 г 2-(феноксиметил)-4,5-дигидро-1H-имидазол **2b**), или 1 г 4-(4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)фенол **2d**, или 0,003 моль соответствующего галогеналкилпроизводного 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 °C). 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 нейтральной реакции, сушили безводным CaCl₂, растворитель удаляли при пониженном давлении. Целевой продукт выделяли колоночной хроматографией (элюент – метанол–хлороформ, 9 : 1).

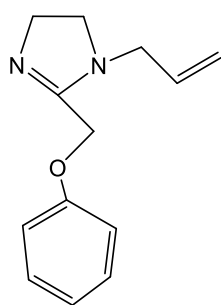
По данной методике получены:

1-аллил-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол (**9a**).

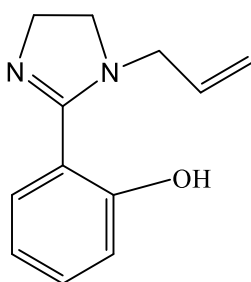


Масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.): 3.15 (с, 2H, CH₂); 3.60 (д, 2 H, CH₂CH=CH₂, *J* = 6.2); 3.75 (с, 2H, CH₂); 4.55 (д, 1H, CH, *J* = 7.0); 4.60 (д, 1H, CH, *J* = 7.0); 4.85 (д.д, 2 H, CH₂CH=CH₂, *J* = 10.2, *J* = 2.1); 7.45—7.80 (м, 5H, 5CH_{ar}).

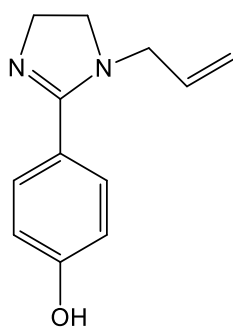
Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 46.8 (2CH₂), 52.2 (2CH₂), 53.2 (2CH₂), 117.8 (2CH₂), 127.3 (2CH_{ar}), 126.3 (C_{ar}), 128.2 (2CH_{ar}), 131.0 (CH), 133.0 (C_{ar}), 166.1 (C).

1-аллил-2-(феноксиметил)-4,5-дигидро-1H-имидазол (9b).

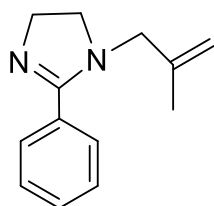
Масло. Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD , δ , м.д.): 3.49 (с, 2H, CH_2); 3.60 (д, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $J = 6.2$); 3.67 (с, 2H, CH_2); 4.5 (с, 2H, OCH_2); 4.65 (д.д, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $J = 10.2$, $J = 2.1$), 5.56 (д, 1H, CH, $J = 7.0$); 6.80—7.00 (м, 3H, 3CH_{ar}); 7.25—7.35 (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, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $J = 6.2$); 3.81 (с, 2H, CH_2); 4.85 (д.д, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $J = 10.2$, $J = 2.1$), 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).

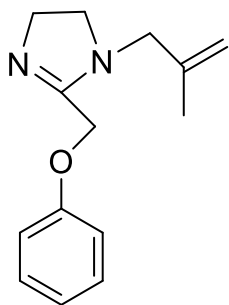
Масло. Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD , δ , м.д.): 3.12 (с, 2H, CH_2); 3.52 (д, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $J = 6.2$); 3.76 (с, 2H, CH_2); 4.76 (д.д, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $J = 10.2$, $J = 2.1$), 4.96 (д, 1H, CH, $J = 7.0$); 5.76 (д, 1H, CH, $J = 7.0$); 6.79—6.82 (м, 3H, 3CH_{ar}), 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

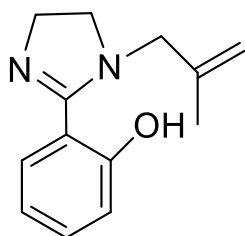
(CDCl₃, δ, м.д.): 20.8 (CH₃), 49.8 (2CH₂), 52.9 (2CH₂), 53.6 (2CH₂), 111.8 (CH₂), 126.3 (C_{ar}), 127.3 (2CH_{ar}), 128.2 (2CH_{ar}), 129.0 (CH), 132.6 (C_{ar}), 138.1 (C), 162.6 (C).

1-(2-Метилпроп-2-ен-1-ил)-2-феноксиметил-4,5-дигидро-1H-имидазол (10b).



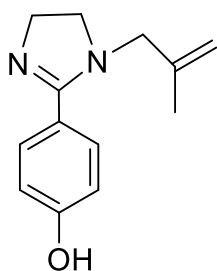
Выход 86%. Масло. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 1646 (C=CH₂), 1605 (C=N), 1543 (C—N), 1270 (Ph—O—CH₂), 1475, 860 (C—H). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.): 1.79 (с, 3 H, CH₂C(CH₃)=CH₂); 3.60 (с, 4 H, C(4)H₂, C(5)H₂); 3.96 (с, 2H, CH₂C(CH₃)=CH₂); 5.12 и 5.23 (оба д, по 1H, CH₂C(CH₃)=CH₂, $J=2.1$ Гц); 4.93 (с, 2H, OCH₂); 7.0—7.30 (м, 5H, 5CH_{ar}). Спектр ЯМР¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 20.1 (CH₃); 24.3 (CH); 42.5 (CH₂); 45.3 (CH₂); 51.0 (CH₂); 56.8 (CH₂); 114.3 (CH₂); 121.3 (CH); 121.7 (2 CH_{ar}); 124.3 (2CH_{ar}); 151.8 (CH_{ar}); 157.8 (C). Найдено (%): C, 73.00; H, 7.87; N, 12.15. C₁₄ H₁₈N₂O. Вычислено (%): C, 73.01; H, 7.88; N, 12.16.

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



Масло. Спектр ЯМР ¹H (CD₃OD, δ, м.д.): 1.82 (с, 3H, CH₂C(CH₃)=CH₂); 3.25 (с, 2H, CH₂); 3.55 (д, 2 H, CH₂CH=CH₂, $J = 6.2$); 3.96 (с, 2H, CH₂); 5.10 (д.д, 2 H, CH₂CH=CH₂, $J = 10.2$, $J = 2.1$), 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 ¹³C (CD₃OD, δ, м.д.): 20.2 (CH₃), 52.4 (CH₂), 52.5 (CH₂), 55.8 (CH₂), 111.0 (CH₂), 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).

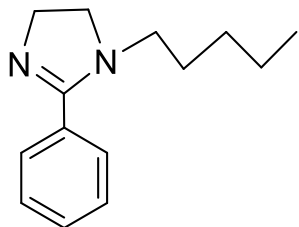
4-(1-(2-метилаллил)-4,5-дигидро-1H-имидазол-2)фенол (10d).



Масло. Спектр ЯМР ¹H (CD₃OD, δ, м.д.): 1.82 (с, 3H, CH₂C(CH₃)=CH₂); 3.16 (с, 2H, CH₂); 3.75 (д, 2 H, CH₂CH=CH₂, $J = 6.2$); 3.96 (с, 2H, CH₂); 5.10 (д.д, 2 H, CH₂CH=CH₂, $J = 10.2$, $J = 2.1$), 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).

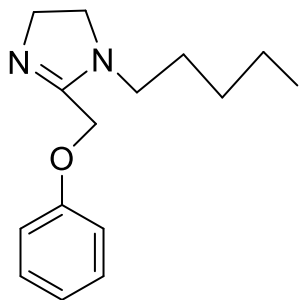
1-пентил-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол (11a).



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).

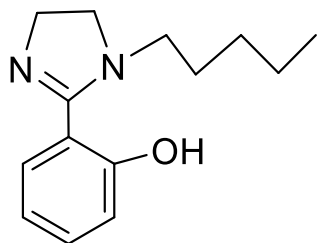
1-пентил-2-(феноксиметил)-4,5-дигидро-1H-имидазол (11b).



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}).

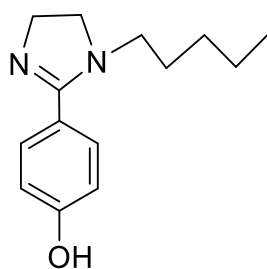
2-(1-пентил-4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил) фенол (11c).



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).

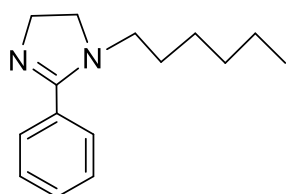
Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 14.0 (CH_3), 22.3 (CH_2), 28.8 (CH_2), 28.9 (CH_2), 47.2 (CH_2), 52.9 (CH_2), 62.3 (CH_2), 114.3 (CH_{ar}), 120.9 (CH_{ar}), 130.5 (CH_{ar}), 131.0 (CH_{ar}), 131.6 (CH_{ar}), 156.9 (C_{ar}), 164.0 (C).

4-(1-пентил-4,5-дигидро-1H-имидазол-2)фенол (11d).



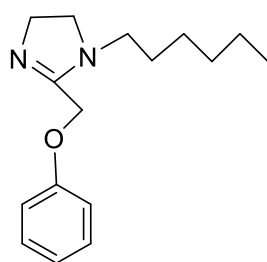
Масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.9 (т, 3H, CH_3 , $J = 7.1$ Гц), 1.20—1.38 (м, 4H, 2CH_2), 1.80—1.85 (м, 2H, CH_2), 3.43—3.47 (м, 2H, CH_2), 3.56 (с, 2H, CH_2); 3.69 (с, 2H, CH_2); 6.70—6.84 (м, 2H, 2CH_{Ar}); 7.30—7.40 (м, 2H, 2CH_{Ar}), 10.17 (уш.с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 13.8 (CH_3), 22.3 (CH_2), 28.8 (CH_2), 28.9 (CH_2), 48.2 (CH_2), 53.9 (CH_2), 62.3 (CH_2), 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).



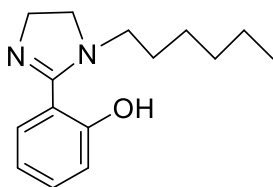
Масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.9 (т, 3H, CH_3 , $J = 7.1$ Гц), 1.25—1.50 (м, 4H, 2CH_2), 1.70—1.85 (м, 2H, CH_2), 3.35—3.40 (м, 4H, 2CH_2), 3.68—3.84 (м, 2H, CH_2); 6.89—7.08 (м, 3H, 3CH_{Ar}); 7.28—7.38 (м, 2H, 2CH_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 13.9 (CH_3), 22.4 (CH_2), 28.9 (CH_2), 29.2 (CH_2), 47.7 (CH_2), 51.3 (CH_2), 52.7 (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-гексил-2-(феноксиметил)-4,5-дигидро-1H-имидазол (12b).



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), 52.9 (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-гексил-4,5-дигидро-1H-имидазол-2)фенол

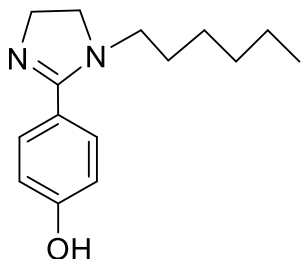


(12c).

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),

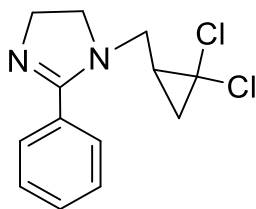
3.43—3.47 (м, 4H, 2CH₂), 3.56 (с, 2H, CH₂); 3.69 (с, 2H, CH₂); 6.70—6.84 (м, 2H, CH_{Ar}); 7.30—7.40 (м, 2H, 2CH_{Ar}), 8.10—8.16 (м, 1H, CH_{Ar}), 11.67 (уш.с, 1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 14.0 (CH₃), 22.3 (CH₂), 28.8 (CH₂), 28.9 (CH₂), 47.2 (CH₂), 52.9 (CH₂), 60.4 (CH₂), 62.3 (CH₂), 114.3 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).



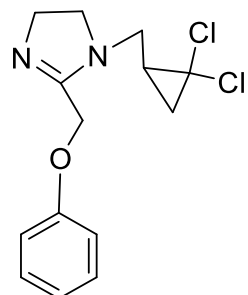
Масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.): 0.9 (т, 3H, CH₃, $J = 7.1$ Гц), 1.20—1.38 (м, 4H, 2CH₂), 1.80—1.85 (м, 2H, CH₂), 3.43—3.47 (м, 2H, CH₂), 3.56 (с, 2H, CH₂); 3.69 (с, 2H, CH₂); 6.70—6.84 (м, 2H, 2CH_{Ar}); 7.30—7.40 (м, 2H, 2CH_{Ar}), 10.17 (уш.с, 1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 13.8 (CH₃), 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).

1-(2,2-Дихлорциклопропил)метил)-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол (13a).



Выход 60%. Масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.): 1.32—1.39 (м, 1H, CH₂); 1.7—1.75 (м, 1H, CH₂); 2.22—2.75 (м, 1H, CH); 3.15—3.20 (м, 1H, CH₂); 3.45—3.50 (м, 1H, CH₂); 3.75—3.78 (м, 2H, CH₂); 5.93—6.0 (м, 2H, CH₂); 7.50—7.85 (м, 5H, 5CH_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 20.3 (CH₂), 24.6 (CH), 45.9 (CH₂), 48.7 (CH₂), 54.2 (CH₂), 56.6 (C), 125.21 (2 CH_{ar}), 128.40 (2 CH_{ar}), 131.3 (CH_{ar}), 133.5 (C_{ar}), 160.1 (C).

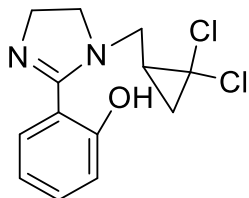
1-(2,2-Дихлорциклопропил)метил)-2-фенокси-4,5-дигидро-1H-имидазол (13b).



Выход 50%. Масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.): 1.32—1.39 (м, 1H, CH₂); 1.8—1.95 (м, 1H, CH₂); 2.23—2.28 (м, 1H, CH); 3.15—3.20 (м, 1H, CH₂); 3.45—3.50 (м, 1H, CH₂); 3.72—3.75 (м, 2H, CH₂); 5.90—6.0 (м, 2H, CH₂); 7.0—7.25 (м, 5H, 5CH_{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 20.3 (CH₂),

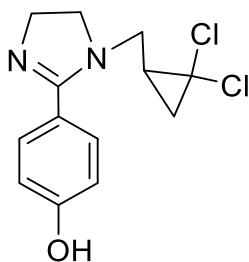
24.5 (CH), 42.6 (CH₂), 45.5 (CH₂), 51.3 (CH₂), 56.9 (C), 121.5 (CH_{ar}), 121.9 (2 CH_{ar}), 130.6 (2 CH_{ar}), 151.9 (C_{ar}), 157.7 (C).

2-(1-(2,2-Дихлорциклопропил)метил)-4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)фенол (13c).



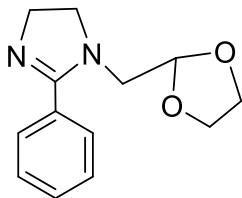
Выход 40%. Масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.): 1.32—1.39 (м, 1H, CH₂); 1.62—1.67 (м, 1H, CH₂); 2.21—2.23 (м, 1H, CH), 3.12—3.15 (м, 1H, CH₂); 3.45—3.50 (м, 1H, CH₂), 3.72—3.74 (м, 2H, CH₂); 5.93—6.0 (м, 2H, CH₂); 6.92—7.06 (м, 4H, 4CH_{ar}); 7.35—7.40 (м, 1H, CH_{ar}); 10.25 (уш.с, 1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 20.8 (CH₂), 24.6 (CH), 45.9 (CH₂), 48.6 (CH₂), 54.6 (CH₂), 56.7 (C), 112.5 (C_{ar}), 117.9 (CH_{ar}), 121.3 (CH_{ar}), 128.5 (CH_{ar}), 132.3 (CH_{ar}), 158.7 (CH_{ar}), 157.7 (C).

4-(1-((2,2-дихлорциклопропил)метил)-4,5-дигидро-1H-имидазол-2)фенол (13d).



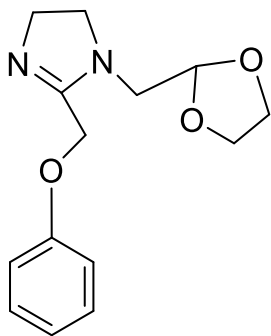
Масло. Спектр ЯМР ¹H(CDCl₃, δ, м.д.): 3.35—3.37 (м, 1H, CH₂); 3.63—3.65(м, 1H, CH₂); 3.70—3.72 (м, 4H, 2CH₂); 5.65—6.0 (м, 1H, CH); 7.45—7.80 (м, 4H, 4CH_{ar}). Спектр ЯМР ¹³C(CDCl₃, δ, м.д.): 46.1 (CH₂), 51.3 (CH₂), 52.8 (CH), 55.6(CH₂), 57.3 (CH₂), 58.7 (C), 125.6 (2CH_{ar}), 131.0 (2CH_{ar}), 153.0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

1-(1,3-Диоксолан-2-ил)метил)-2-фенил-4,5-дигидро-1H-имидазол (14a).



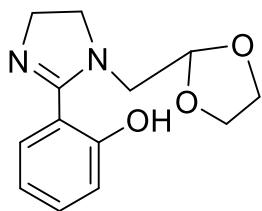
Выход 30%. Масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.): 3.63—3.66 (м, 2H, CH₂); 3.70—3.72 (м, 2H, CH₂); 3.86—3.89 (м, 2H, CH₂, CH₂); 3.99—4.14 (м, 2H, 2CH₂); 5.53 (т, 1H, CH, J = 7.2 Гц); 5.96—6.1 (м, 2H, CH₂); 7.50—7.80 (м, 5H, 5CH_{ar}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 48.8 (CH₂) 49.9 (CH₂), 54.5 (CH₂), 64.7 (2CH₂), 104.8 (CH), 125.3 (2CH_{ar}), 128.44 (2CH_{ar}), 131.4 (CH_{ar}), 132.0 (C_{ar}), 157.8 (C).

1-(1,3-Диоксолан-2-ил)метил)-2-феноксиметил-4,5-дигидро-1H-имидазол (14b).



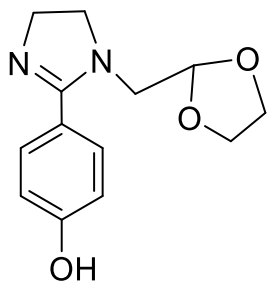
Выход 35%. Масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 3.73—3.76 (м, 2H, CH_2); 3.62—3.66 (м, 2H, CH_2); 3.72—3.75 (м, 2H, CH_2); 3.89—3.90 (м, 2H, 2CH_2); 3.99—4.2 (м, 2H, 2CH_2); 5.53 (т, 1H, CH, $J = 7.2$ Гц); 7.50—7.80 (м, 5H, 5CH_{ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 45.4 (CH_2) 46.5 (CH_2), 51.3 (CH_2), 64.6 (2CH_2), 104.8 (CH), 121.9 (2CH_{ar}), 130.3 (2CH_{ar}), 121.4 (CH_{ar}), 151.9 (C_{ar}), 157.9 (C).

2-(1-((1,3-диоксолан-2)метил)-4,5-дигидро-1H-имидазол-2)фенол (14c).



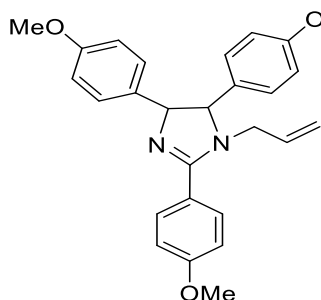
Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 3.20—3.36 (м, 2 H, CH_2); 3.70—3.72 (м, 2 H, CH_2); 3.80—3.85 (м, 2H, CH_2); 3.98—4.1 (м, 2 H, CH_2); 5.11 (т, 1H, CH, $J = 7.1$ Гц); 6.95—6.0 (м, 2H, 2CH_{ar}); 7.45—7.80 (м, 2H, 2CH_{ar}), 10.65 (уш.с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 48.6 (CH_2) 49.7 (CH_2), 54.3 (CH_2), 64.7 (2CH_2), 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).



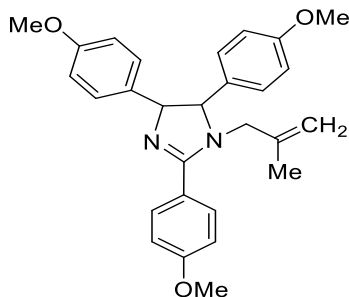
Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 3.20—3.36 (м, 2 H, CH_2); 3.70—3.72 (м, 2 H, CH_2); 3.80—3.85 (м, 2H, CH_2); 3.98—4.1 (м, 2 H, CH_2); 5.11 (т, 1H, CH, $J = 7.1$ Гц); 6.95—6.0 (м, 2H, 2CH_{ar}); 7.45—7.80 (м, 2H, 2CH_{ar}), 10.65 (уш.с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 48.6 (CH_2) 52.7 (CH_2), 54.3 (CH_2), 64.7 (2CH_2), 106.7 (CH), 117.0 (2CH_{ar}), 124.1 (C_{ar}), 132.8 (2CH_{ar}), 160.0 (C_{ar}), 164.5 (C).

1-Аллил-2,4,5-трис(4-метоксифенил)-4,5-дигидро1H-имидазол (18).



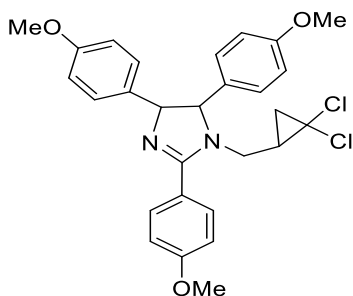
Выход 82%. Масло. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 2851 (Ar—O—CH₃), 1645 (CH=CH₂), 1605 (C=N), 1543 (C—N), 1475, 860 (C—H). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 3.67, 3.87 (оба с, 9 H, 3 OMe); 3.96 (д, 2 H, CH₂CH=CH₂, J = 6.2); 4.60 (д, 1H, C(5)H, J = 7.0); 4.55 (д, 1H, C(4)H, J = 7.0); 4.85 (д.д, 2H, CH₂CH=CH₂, J = 10.2, J = 2.1); 6.60—6.80 (м, 1H, CH₂CH=CH₂); 6.80—6.85 (м, 4H, CH_{ar}); 6.90—6.98 (м, 4H, CH_{ar}); 7.15—7.18 (м, 4 H, CH_{ar}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ , м.д.): 49.5 (CH₂); 53.5 (OCH₃); 55.1 (OCH₃); 55.2 (OCH₃); 76.8 (CH); 77.1 (CH); 113.9 (2CH); 114.0 (2CH); 114.3 (2CH); 114.4 (CH₂); 127.5 (C); 129.3 (2CH); 129.9 (2CH); 130.6 (2CH); 130.3 (CH); 131.5 (2C); 159.0 (C); 159.8 (C); 163.0 (C); 164.0 (C). Найдено (%): C, 75.66; H, 6.57; N, 6.53. C₂₇H₂₈N₂O₃. Вычислено (%): C, 75.68; H, 6.59; N, 6.54.

1-(2-Метилпроп-2-ен-1-ил)-2,4,5-трис(4-метоксифенил)-4,5-дигидро-1H-имидазол (19).



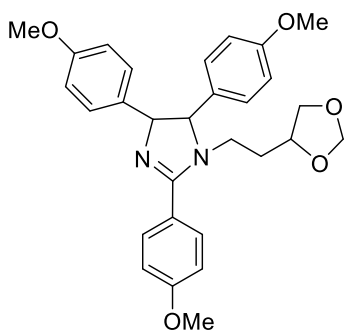
Выход 89%. Масло. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 2845 (Ar—O—CH₃), 1660 (C=CH₂), 1600 (C=N), 1545 (C—N), 1471, 863 (C—H). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 1.72 (с, 3H, CH₂C(CH₃)=CH₂); 3.70, 3.80 (оба с, 9 H, 3 OMe); 3.75 (с, 2 H, CH₂C(CH₃)=CH₂); 4.60 (с, 1 H, C(4)H); 4.65 (с, 1 H, C(5)H); 4.75, 4.95 (оба д, 2 H, CH₂C(CH₃)=CH₂, J = 2.1); 6.75—6.80 (м, 4 H, CH_{ar}); 6.85—6.95 (м, 4 H, CH_{ar}); 7.05—7.10 (м, 4 H, CH_{ar}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ , м.д.): 20.2 (CH₃); 53.4 (CH₂); 55.1 (OCH₃); 55.2 (OCH₃); 55.5 (OCH₃); 69.0 (CH); 72.3 (CH); 112.7 (CH₂); 113.2 (2 CH); 113.9 (CH); 114.0 (2 CH); 114.2 (CH); 128.1 (C); 128.9 (2 CH); 129.1 (2 CH); 129.2 (2 CH); 130.1 (C); 130.3 (C); 131.5 (C); 158.4 (C); 161.9 (C); 163.8 (2 C). Найдено (%): C, 75.95; H, 6.82; N, 6.33. C₂₈H₃₀N₂O₃. Вычислено (%): C, 75.99; H, 6.83; N, 6.33.

1-[(2,2-Дихлорциклопропил)метил]-2,4,5-трис(4-метоксифенил)-4,5-дигидро-1H-имидазол (22).



Выход 73%. Масло. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3040 (cyclo-CH₂), 2850 (Ar—O—CH₃), 1603 (C=N), 1545 (C—N), 1472, 862 (C—H), 808 (C—Cl). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д.): 1.30—1.40 (м, 2 H, cyclo-CH₂); 2.19—2.24 (м, 1 H, cyclo-CH); 3.20 (с, 2 H, CH₂); 3.70 и 3.91 (оба с, 9 H, OMe); 4.18 (д, 1 H, C(4)H, $J = 7.0$ Гц); 4.41 (д, 1 H, C(5)H, $J = 7.0$ Гц); 6.60—6.90 (м, 4 H, CH_{ar}); 6.90—7.00 (м, 4 H, CH_{ar}); 7.20—7.40 (м, 4 H, CH_{ar}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ , м.д.): 20.0 (CH₂); 24.6 (CH); 43.5 (CH₂); 53.4 (OCH₃); 55.1 (OCH₃); 55.4 (OCH₃); 66.0 (C); 66.1 (CH); 68.1 (CH); 112.9 (2 CH); 113.3 (2 CH); 114.0 (2 CH); 122.8 (C); 128.2 (2 CH); 128.8 (2 CH); 129.0 (2 CH); 131.5 (2 C); 158.1 (C); 158.6 (C); 163.8 (C); 169.0 (C). Найдено (%): C, 65.75; H, 5.50; N, 5.49. C₂₈H₂₈Cl₂N₂O₃. Вычислено (%): C, 65.76; H, 5.52; N, 5.48.

1-[(1,3-Диоксолан-4-ил)метил]-2,4,5-трис(4-метоксифенил)-4,5-дигидро-1H-имидазол (23).



Выход 77%. Масло. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 2850 (Ar—O—CH₃), 1603 (C=N), 1543 (C—N), 1475, 1250 (C—O—C—O—C), 860 (C—H). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, δ , м.д.): 2.99—3.23 (м, 2 H, NCH₂CH); 3.56 и 3.73 (оба с, 9 H, OMe); 3.83—4.05 (м, 1 H, CHCH₂O); 4.15—4.20 (м, 2 H, CHCH₂O); 4.56 (д, 1 H, C(5)H, $J = 7.0$ Гц); 4.67 (д, 2 H, C(4)H, $J = 7.0$ Гц); 5.40 и 5.50 (оба с по 1 H, OCH₂O); 6.60—6.65 (м, 2 H, CH_{ar}); 6.83—6.90 (м, 2 H, CH_{ar}); 6.95—7.05 (м, 4 H, CH_{ar}); 7.30—7.34 (м, 4 H, CH_{ar}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ , м.д.): 44.0 (CH₂), 53.4 (OCH₃); 55.1 (OCH₃); 55.4 (OCH₃); 66.0 (CH); 66.1 (CH); 68.12 (CH); 74.4 (CH₂); 97.7 (CH); 95.78 (CH₂); 113.0 (2 CH); 113.3 (2 CH); 114.0 (2 CH); 122.8 (C); 128.2 (2 CH); 128.8 (2 CH); 129.0 (2 CH); 131.5 (2 C); 158.1 (C); 158.6 (C); 163.8 (C); 169.0 (C).

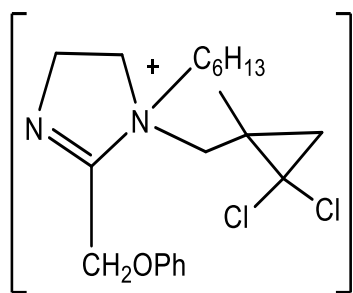
Найдено (%): С, 70.86; Н, 6.35; N, 5.88. $C_{28}H_{30}N_2O_5$. Вычислено (%): С, 70.87; Н, 6.37; N, 5.90.

3.3 Методика получения четвертичных аммонийных солей на основе 2-замещенных имидазолинов

Смесь 0.5 г (0.003 моль) третичного амина **5a,b**, **6a,b**, 0.3 г (0.003 моль) 2-(хлорметил) *гем*-дихлорциклопропана **7a**, либо 0.4 г (0.003 моль) 2-метил-2-хлорметил-*гем*-дихлорциклопропана **7b**, либо 0.4 г (0.003 моль) 2-бетта-бромэтил-1,3-диоксолана **7e** интенсивно перемешивали в ацетоне в течение 24 часа при комнатной температуре. Продукт, первоначально выпавший в виде масла, полностью закристаллизовывался. Смесь отфильтровывали, остаток на фильтре промывали бензолом (2×100 мл) и сушили под вакуумом.

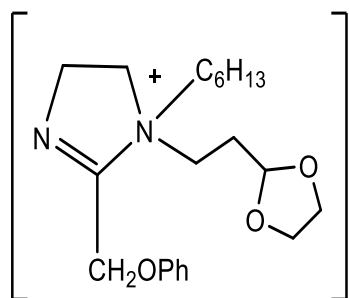
По данной методике получены:

1-((2,2-дихлор-1-метилциклопропил)метил)-1-гексил-2(феноксиметил)-4,5-дигидро-1H-имидазол-1 хлорид (**26**).



Белый порошок, выход 40%. $T_{пл}$ 88°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. ($CDCl_3$, δ , м.д.): 0.87 (т, 3H, CH_3 , $J = 7$ Гц), 1.16—1.22 (м, 2H, CH_2), 1.21—1.44 (м, 6H, 3 CH_2), 1.65 (с, 3H, CH_3), 1.69 (кв, 2H, CH_2 , $J = 6.88$ Гц), 3.39 (д, 1H, CH^a , $J = 10.9$ Гц), 3.59 (д, 1H, CH^b , $J = 10.0$ Гц), 3.89 (д, 2H, CH_2 , $J = 6$ Гц), 3.92 (д, 2H, CH_2 , $J = 8$ Гц), 4.29 (дд, 2H, CH_2 , $J = 8$ Гц), 5.10 (с, 2H, OCH_2), 6.92—7.00 (м, 2H, 2 CH_{ar}), 7.79—8.03 (м, 3H, 3 CH_{ar}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.3 (CH_3), 22.3 (CH_2), 22.6 (CH_2), 24.3 (C), 28.5 (CH_3), 31.3 (CH_2), 45.0 (CH_2), 45.2 (CH_2), 45.2 (CH_2), 53.8 (CH_2), 61.4 (C), 65.6 (CH_2), 67.1 (CH_2), 116.2 (2 CH_{ar}), 116.5 (C_{ar}), 120.6 (2 CH_{ar}), 158.5 (C_{ar}), 160.7 (C), 169.5 (C).

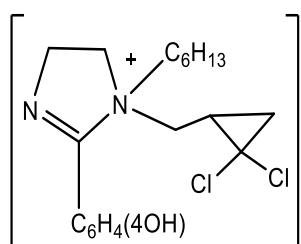
1-(2-(1,3-диоксолан-2-ил)метил)-1-гексил-2-(феноксиметил)-4,5-



дигидро-1H-имидазол-1 бромид (27).

- Белый порошок, выход 30%. $T_{пл}$ 87°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. ($CDCl_3$, δ , м.д.): 0.87 (т, 3H, CH_3 , $J = 6.56$ Гц), 1.16—1.18 (м, 2H, CH_2), 1.21—1.44 (м, 8H, 4 CH_2), 1.69 (кв, 2H, CH_2 , $J = 6.88$ Гц), 3.89 (д, 2H, CH_2 , $J = 6$ Гц), 3.92 (д, 2H, CH_2 , $J = 13$ Гц), 4.01 (дд, 2H, CH_2 , $J = 8$ Гц), 4.29 (дд, 2H, CH_2 , $J = 8$ Гц), 5.00 (с, 2H, OCH_2), 5.45—5.49 (м, H, CH), 6.92—7.01 (м, 2H, 2 CH_{ar}), 7.79—8.01 (м, 3H, 3 CH_{ar}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.3 (CH_3), 22.3 (CH_2), 22.6 (CH_2), 31.3 (CH_2), 45.0 (CH_2), 45.2 (CH_2), 45.2 (CH_2), 53.8 (CH_2), 61.4 (C), 65.6 (CH_2), 116.2 (2 CH_{ar}), 116.5 (C_{ar}), 120.6 (2 CH_{ar}), 160.7 (C), 169.5 (C).

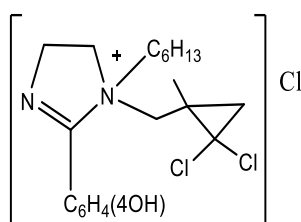
1-((2,2-дихлорциклопропил)метил)-1-гексил-2-(4-гидроксифенил)-



4,5-дигидро-1H-имидазол-1 хлорид (28).

- Белый порошок, выход 32%. $T_{пл}$ 89°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. ($CDCl_3$, δ , м.д.): 0.87 (т, 3H, CH_3 , $J = 6.56$ Гц), 1.16—1.20 (м, 2H, CH_2), 1.21—1.44 (м, 8H, 4 CH_2), 1.5—1.6 (м, H, CH), 1.69 (кв, 2H, CH_2 , $J = 6.88$ Гц), 3.89 (д, 2H, CH_2 , $J = 6$ Гц), 3.92 (д, 2H, CH_2 , $J = 7$ Гц), 4.29 дд (2H, CH_2 , $J = 8$ Гц), 6.45—6.49 (м, H, CH_{ar}), 6.92 (д, 2H, 2 CH_{ar} , $J = 8$ Гц), 7.79 (д, 2H, 2 CH_{ar} , $J = 8$ Гц), 10.10 (уш.с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.3 (CH_3), 21.8 (CH), 22.3 (CH_2), 22.6 (CH_2), 31.3 (CH_2), 45.0 (CH_2), 45.2 (CH_2), 45.2 (CH_2), 53.8 (CH_2), 61.4 (C), 65.6 (CH_2), 68.6 (CH_2), 116.2 (2 CH_{ar}), 116.5 (C_{ar}), 120.6 (2 CH_{ar}), 160.7 (C), 169.5 (C).

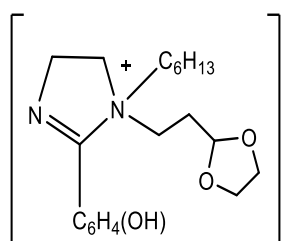
1-((2,2-дихлор-1-метилциклопропил)метил)-1-гексил-2-(4-гидроксифенил)-4,5-дигидро-1H-имидазол-1 хлорид (29).



Белый порошок, выход 39%. $T_{пл}$ 83°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. ($CDCl_3$, δ , м.д.): 0.89 (т, 3H, CH_3 , $J = 6.56$ Гц), 0.94 (т, 3H, CH_3 , $J = 6.54$ Гц), 1.21—1.44 (м, 8H, 4 CH_2), 1.73 (кв, 2H, CH_2 , $J = 6.88$ Гц), 3.30 (д, 1H, CH^a , $J = 10.9$

Гц), 3.60 (д, 1H, CH^b, $J = 10.0$ Гц), 3.80 (д, 2H, CH₂, $J = 6$ Гц), 3.90 (д, 2H, CH₂, $J = 7.8$ Гц), 4.42 (дд, 2H, CH₂, $J = 8$ Гц), 6.78 (д, 2H, 2CH_{ar}, $J = 8$ Гц), 7.81 (д, 2H, 2CH_{ar}, $J = 8$ Гц), 10.10 (уш.с, 1H, OH). Спектр ЯМР¹³C, δ , м. д.: 14.28 (CH₃), 17.68 (CH₃), 22.38 (CH₂), 24.65 (C), 25.53 (CH₂), 26.78 (CH₂), 28.42 (CH₃), 40.44 (CH₂), 40.64 (CH₂), 51.44 (CH₂), 53.91 (CH₂), 65.62 (C), 65.64 (CH₂), 116.26 (C_{ar}), 116.70 (2CH_{ar}), 119.13 (2CH_{ar}), 160.81 (C), 169.51 (C).

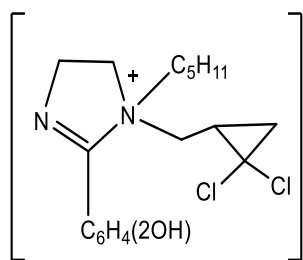
1-((1,3-диоксолан-2)метил)-1-гексил-2-(4-гидроксифенил)-4,5-



дигидро-1H-имидазол-1 бромид (30).

- Белый порошок, выход 40%. $T_{пл}$ 86°C. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (CDCl₃, δ , м.д.): 0.81 (т, 3H, CH₃, $J = 6.58$ Гц), 1.15—1.18 (м, 4H, 2CH₂), 1.31—1.40 (м, 4H, 2CH₂), 3.89—4.01 (м, 6H, 3CH₂), 3.92 (д, 2H, CH₂, $J = 13$ Гц), 4.19 (дд, 2H, CH₂, $J = 8$ Гц), 4.45-4.49 (м, H, CH), 6.40—6.80 (м, 1H, 2CH_{ar}), 6.89-7.00 (м, 2H, 2CH_{ar}, $J = 8$ Гц), 9.90 (уш.с, 1H, OH). Спектр ЯМР¹³C, δ , м. д.: 13.8 (CH₃), 22.3 (CH₂), 23.4 (CH₂), 26.3 (CH₂), 30.4 (CH₂), 31.2 (CH₂), 55.0 (CH₂), 57.2 (CH₂), 58.2 (CH₂), 62.4 (C), 64.6 (CH₂), 102.5 (C_{ar}), 114.5 (C_{ar}), 116.6 (2CH_{ar}), 125.6 (2CH_{ar}), 161.7 (C), 169.5 (C).

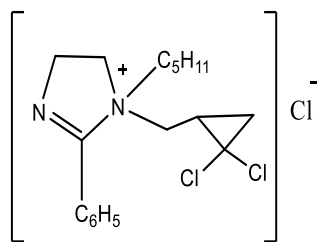
1-((2,2-дигидроциклопропил)метил)-1-пентил-2-фенил-4,5-дигидро-



1H-имидазол-1 хлорид (31).

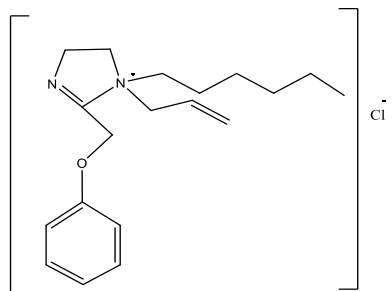
Белый порошок, выход 38%. $T_{пл}$ 91°C. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (CDCl₃, δ , м.д.): 0.87 (т, 3H, CH₃, $J = 6.56$ Гц), 0.90—0.97 (м, 2H, CH₂), 1.41—1.44 (м, 4H, 2CH₂), 1.89 (кв, 2H, CH₂, $J = 6.88$ Гц), 3.60 (д, 1H, CH, $J = 10.3$ Гц), 3.79 (д, 2H, CH₂, $J = 6$ Гц), 3.92 (д, 2H, CH₂, $J = 13$ Гц), 4.40—4.51 (м, 4H, 2CH₂), 5.90—5.95 (м, 1H, CH), 7.35 (д, 2H, 2CH_{ar}, $J = 8$ Гц), 7.50 (д, 2H, 2CH_{ar}, $J = 8$ Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 14.3 (CH₃), 22.3 (CH₂), 22.6 (CH), 31.3 (CH₂), 45.0 (CH₂), 45.2 (CH₂), 45.2 (CH₂), 53.8 (2CH₂), 61.4 (C), 65.6 (CH₂), 116.2 (2CH_{ar}), 116.5 (C_{ar}), 120.6 (2CH_{ar}), 160.7 (C), 169.5 (C).

1-((2,2-дихлорциклопропил)метил)-2-(2-гидроксифнил)-1-пентил-4,5-дигидро-1Н-имидазол-1 хлорид (32).



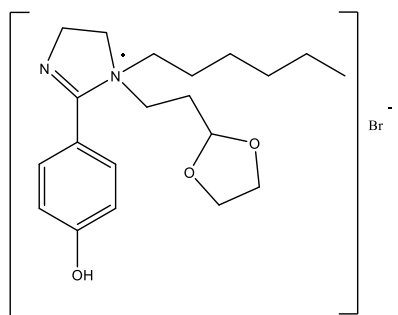
Белый порошок, выход 40%. $T_{пл}$ 85°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.85 (т, 3H, CH_3 , $J = 6.56$ Гц), 1.29—1.43 (м, 8H, 4 CH_2), 1.89 (кв, 2H, CH_2 , $J = 6.88$ Гц), 3.90 (д, 2H, CH_2 , $J = 6$ Гц), 3.95 (д, 2H, CH_2 , $J = 13$ Гц), 4.28 (дд, 2H, CH_2 , $J = 8$ Гц), 2.25—2.31 (м, H, CH), 7.10 (д, 2H, 2 $\text{CH}_{ар}$, $J = 8$ Гц), 8.43 (д, 3H, 3 $\text{CH}_{ар}$, $J = 8$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.3 (CH_3), 22.1 (CH), 22.3 (CH_2), 22.6 (CH_2), 31.3 (CH_2), 45.0 (CH_2), 45.2 (2 CH_2), 53.8 (CH_2), 61.4 (C), 65.6 (CH_2), 116.2 (2 $\text{CH}_{ар}$), 116.5 ($\text{C}_{ар}$), 120.6 (2 $\text{CH}_{ар}$), 160.7 (C), 169.5 (C).

1-аллил-1-гексил-2-феноксиметил-4,5-дигидро-1Н-имидазол-1 хлорид (33).



Белый порошок, выход 38%. $T_{пл}$ 91°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.87 (т, 3H, CH_3 , $J = 6.56$ Гц), 0.90—0.97 (м, 2H, CH_2), 1.41—1.44 (м, 4H, 2 CH_2), 1.89 (кв, 2H, CH_2 , $J = 6.88$ Гц), 3.60 (д, 1H, CH, $J = 10.3$ Гц), 3.79 (д, 2H, CH_2 , $J = 6$ Гц), 3.92 (д, 2H, CH_2 , $J = 13$ Гц), 4.40—4.51 (м, 4H, 2 CH_2), 5.90—5.95 (м, 1H, CH), 7.35 (д, 2H, 2 $\text{CH}_{ар}$, $J = 8$ Гц), 7.50 (д, 2H, 2 $\text{CH}_{ар}$, $J = 8$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.3 (CH_3), 22.3 (CH_2), 22.6 (CH), 31.3 (CH_2), 45.0 (CH_2), 45.2 (CH_2), 45.2 (CH_2), 53.8 (2 CH_2), 61.4 (C), 65.6 (CH_2), 116.2 (2 $\text{CH}_{ар}$), 116.5 ($\text{C}_{ар}$), 120.6 (2 $\text{CH}_{ар}$), 160.7 (C), 169.5 (C).

1-(2-(1,3-диоксолан-2-ил)этил)-1-гексил-2-(4-гидроксифенил)-4,5-дигидро-1Н-имидазол-1 бромид (34).



Белый порошок, выход 30%. $T_{пл}$ 87°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (CDCl_3 , δ , м.д.): 0.87 (т, 3H, CH_3 , $J = 6.56$ Гц), 1.16—1.18 (м, 2H, CH_2), 1.21—1.44 (м, 8H, 4 CH_2), 1.69 (кв, 2H, CH_2 , $J = 6.88$ Гц), 3.89 (д, 2H, CH_2 , $J = 6$ Гц), 3.92 (д, 2H, CH_2 , $J = 13$ Гц), 4.01 (дд, 2H, CH_2 , $J = 8$ Гц), 4.29 (дд, 2H, CH_2 , $J = 8$ Гц), 5.00 (с, 2H, OCH_2), 5.45—5.49 (м, H, CH), 6.92—7.01 (м, 2H, 2 $\text{CH}_{ар}$), 7.79—8.01 (м, 3H, 3 $\text{CH}_{ар}$). Спектр

ЯМР¹³C, δ , м. д.: 14.3 (CH₃), 22.3 (CH₂), 22.6 (CH₂), 31.3 (CH₂), 45.0 (CH₂), 45.2 (CH₂), 45.2 (CH₂), 53.8 (CH₂), 61.4 (C), 65.6 (CH₂), 116.2 (2CH_{ar}), 116.5 (C_{ar}), 120.6 (2CH_{ar}), 160.7 (C), 169.5 (C).

3.4 Методика определения эффективности действия ингибиторов коррозии углеродистых сталей и солеотложения на основе 2-замещенных имидазолинов

Методика определения антикоррозионной активности веществ в отношении к углеродистой стали в модельной коррозионной среде выполнялась по ГОСТ 9.502-82.

Оценку антикоррозионных свойств исследованных соединений выполняли электрохимическим методом с применением коррозионного индикатора «Монитор-2М». В качестве модельной среды использовали раствор №2 по ГОСТ 9.502-82, репрезентативно воспроизводящий состав оборотных вод нефтехимических производств. Концентрации компонентов рабочего раствора соответствовали значениям, приведенным в Таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Химический состав модельного раствора №2 по ГОСТ 9.502-82

Компонент	Массовая концентрация компонента, мг/дм³
NaCl	914,0
MgSO ₄	250,0
Na ₂ SO ₄	1924,0
NaHCO ₃	361,0
CaCl ₂	237,0

В работе использовали цилиндрические образцы из стали 20. Исследования выполняли в модельном растворе №2 при различных

значениях pH: исходном (pH = 7), подкисленном HCl до pH = 3 и подщелоченном до pH = 10.

Все компоненты растворяли в дистиллированной воде. Первоначальное значение pH среды, определенное на pH-метре «MettlerTolledo MA-130», составляло 7.021.

Перед началом испытаний поверхность образцов подвергали механической обработке абразивными материалами с последующим обезжириванием ацетоном. В подготовленный модельный раствор вводили соединения **2a-d** в концентрациях 0.05 и 0.1 г/л.

Образцы помещали в экспериментальную ячейку и выдерживали в течение 60 минут в условиях динамического режима, создаваемого магнитной мешалкой. По окончании экспозиции измеряли скорость коррозии и рассчитывали степень защиты согласно методике [97].

Оценка антикоррозионной эффективности исследованных соединений в сероводородсодержащей среде выполнялась электрохимическим методом с применением анализатора коррозии «Монитор-2М». Измерительная система включала два рабочих электрода из конструкционной стали Ст3.

Подготовка электродов заключалась в последовательной механической обработке поверхности абразивными материалами (шлифовальная бумага №180 с последующим переходом на № 240) вдоль продольной оси образцов. Непосредственно перед испытаниями проводили обезжиривание поверхности ацетоном и активацию электродов методом трехкратной промывки.

Исследуемые соединения предварительно растворяли в этиловом спирте из расчета 0,25 мл вещества на 25 мл растворителя. В цилиндрические электрохимические ячейки вносили расчетный объем 3%-го раствора хлорида натрия с последующей 30-минутной деаэрацией азотной продувкой. В подготовленную среду добавляли сероводородную воду и 1,25 мл спиртового раствора соединений **2a-d**.

После погружения электродов в тестовый раствор проводили непрерывный мониторинг кинетики коррозионных процессов в течение 60 минут. Для обеспечения статистической достоверности результатов выполняли параллельные эксперименты в двух идентичных ячейках, а итоговые значения скорости коррозии представляли в виде среднего арифметического.

Эффективности солеотложения была оценена по следующей методике. Были приготовлены рабочие растворы ингибиторов и вспомогательные растворы А и Б. Основной раствор ингибиторов солеотложения **2a-d** получали растворением 500 мг вещества в дистиллированной воде с последующим доведением объема до 100 мл в мерной колбе.

Раствор Б готовили в конической колбе (200 – 250 мл), куда вносили 5 мл 0.1 Н раствора сульфата магния, 90 – 95 мл дистиллированной воды, 10 мл аммиачного буферного раствора и 0.1 г индикаторной смеси хромоген черный ЕТ-00 с хлоридом натрия.

Раствор А получали добавлением к 5 мл рабочего раствора ингибитора 45 мл дистиллированной воды, 2.5 мл 20%-го раствора гидроксида натрия и индикатора мурексида.

В термостатируемые колбы объемом 250 мл вносили по 50 мл растворов А и Б, добавляли раствор ингибитора, герметизировали полимерной пленкой и выдерживали при 90 °С в течение 4 часов. После термостатирования пробы охлаждали и фильтровали через плотный фильтр.

Для количественного определения ионов кальция аликвоту фильтрата (10 мл) смешивали с 40 мл дистиллированной воды, 2.5 мл 20 % раствора гидроксида натрия и индикаторной смесью мурексида с хлоридом натрия. Титриметрическое определение проводили раствором трилона Б с последующим расчетом концентрации ионов кальция по установленной формуле:

$$X = \frac{V_T \cdot N_T \cdot 20,04 \cdot 1000}{10},$$

где: V_T – объем трилона Б, пошедшего на титрование, мл;

N_T – молярная концентрация эквивалента раствора трилона Б, моль/дм³ эквивалента;

10 – объем, взятый для титрования;

20,04 – молярная масса эквивалента иона кальция, г/моль.

3.5 Методика оценки биологической активности 2-замещенных имидазолинов

В работе использовали клеточные линии человека из Коллекции клеточных культур для биотехнологических и биомедицинских исследований общепромышленного и биомедицинского направления Института биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова Российской академии наук. Клеточные линии человека рака молочной железы MCF7, аденокарциномы яичника SKOV3 и нейробластомы T98g культивировали в среде RPMI-1640 с добавлением 10% фетальной телячьей сыворотки (FCS), антибиотиков и L-глутамина (все «PanEco», Российская Федерация). Клетки пассировали путем трипсинизации с использованием раствора трипсин/ЭДТА («PanEco», Российская Федерация) два раза в неделю. В лунки 96-луночных планшетов («Costar», США) вносили по 100 мкл растворов исследуемых соединений в культурной среде в концентрациях от 200 до 0.064 мкмоль·л⁻¹ и высевали клетки по 104 клеток на лунку в 100 мкл культуральной среды. Планшеты инкубировали 72 ч. Эксперимент проводили трижды для каждой концентрации. Затем в каждую лунку добавляли по 10 мкл раствора МТТ-реагента (МТТ – бромид 3-(4,5-диметил-2-тиазолил)-2,5-дифенил-2Н-тетразолия, «Sigma») с концентрацией 250 мкг·мл⁻¹ и инкубировали 3 ч, питательную среду удаляли и в каждую лунку добавляли по 100 мкл ДМСО. Планшеты инкубировали при встряхивании 15 мин для растворения образовавшегося формазана. Оптическую плотность измеряли на спектрофотометре «Titertek»

(Великобритания) при 540 нм. Результаты анализировали с помощью программы Excel («Microsoft»). Ингибирование пролиферации (индекс цитотоксичности) рассчитывали как $1 - (OD_{exp}/OD_{control})$, где OD_{exp} и $OD_{control}$ – оптическая плотность в опытных и контрольных лунках. Контролем служили клетки без добавления препаратов.

Все расчеты проводили с использованием программного комплекса Schrodinger (2023.1). Результаты получены методом оценки «индуцированного соответствия». Использовали структуру 4 IPA из базы данных PDB и применяли стандартный протокол оптимизации белка. Центр ячейки (центроид лиганда рабочей области) A: 201, размер ячейки 30 Å. Оптимизацию молекулярной динамикой (MD) проводили с использованием модуля Desmond. Во всех исследованиях *in silico* для стыковки использовали силовое поле OPLS3e, для моделирования взаимодействия с молекулами воды использовали потенциал TIP4PD. Время в моделировании MD составляла 5 нс.

Оценку агрегационной функции тромбоцитов выполняли на агрегометре «АТ-02» (НПФ «Медтех», Россия) по методу Борна с использованием аденозиндифосфата (20 мкг/мл) и коллагена (5 мг/мл) в качестве индукторов («Технология-Стандарт», Россия). При АДФ-индуцированной агрегации анализировали максимальную амплитуду, скорость процесса, время достижения максимума и выраженность дезагрегации. Для коллаген-индуцированной агрегации определяли латентный период, характеризующий активацию фосфолипазы C с последующим каскадом реакций образования вторичных мессенджеров, секреции гранул и синтеза тромбксана А.

Статистическую обработку данных выполняли в пакете Statistica 10.0 (StatSoft Inc, США). После подтверждения ненормального распределения критерием Шапиро-Уилка применяли непараметрические методы: данные представлены как медиана [133, 134], для сравнения групп использовали

критерии Краскела-Уоллиса, Манна-Уитни и Фридмена. Уровень статистической значимости установлен при $p < 0,05$.

Коагулологический профиль исследовали на автоматизированном анализаторе АСКа 2-01-«Астра» (НПЦ «Астра», Россия) с определением активированного парциального тромбопластинового времени, протромбинового времени и концентрации фибриногена по Клауссу с использованием реагентов «Технология-Стандарт» (Россия). Изучение антиагрегационных свойств проводили при концентрации соединений 2×10^{-3} М/л, антикоагуляционную активность гепарина натрия оценивали при 5×10^4 г/мл. Статистическую обработку данных выполняли в пакете Statistica 10.0 (StatSoft Inc, США). После подтверждения ненормального распределения критерием Шапиро-Уилка применяли непараметрические методы: данные представлены как медиана, для сравнения групп использовали критерии Краскела-Уоллиса, Манна-Уитни и Фридмена. Уровень статистической значимости установлен при $p < 0,05$ [133, 134].

С помощью «Osiris property explorer» был оценён фармацевтический потенциал молекул с использованием алгоритма «подобия лекарству» («drug-likeness») и спрогнозированы их общетоксические свойства: мутагенность, канцерогенность, раздражающее действие и репродуктивная токсичность. Объединённый показатель «drug score», рассчитанный на основе показателей токсических рисков и показателей подобия лекарству (молекулярная масса и «drug-likeness»), позволил сделать общий вывод о фармацевтическом потенциале оценённых соединений.

3.6 Методика исследования 2-замещенных имидазолинов в составе присадок, снижающих испарение бензина

Для приготовления присадки 0,15 г ЧАС **8-14** растворяли в 0,75 г диэтиленгликоля, в полученную смесь добавляли 0,6 г бутанола и перемешивали до однородной массы. В мерные стеклянные стаканы объемом

150 мл с площадью испарения 16 см² заполняли 100 мл бензина АИ-95. Приготовленные присадки распыляли по поверхности бензина и выдерживали 24 часа при 18 – 20 °С.

Композиция присадки включала поверхностно-активные вещества катионного и неионогенного типов. Катионный компонент был представлен четвертичными аммонийными солями [135], а неионогенный – диэтиленгликолем. В качестве растворителя для четвертичных аммонийных солей применяли диэтиленгликоль, бутанол – для обеспечения гомогенности композиции и улучшения ее совместимости с бензином.

Присадку вводили в топливо распылением. Эффективность действия присадки оценивалась по количеству испарившегося топлива при хранении в статических условиях в течение двух суток относительно топлива без присадки.

Эффективность действия присадок также оценивалась по снижению испарения топлив при повторном использовании композиций, распыленных на поверхности топлива – при осушении и последующем заполнении емкости топливом.

Выводы по главе 3

1. Структура всех синтезированных соединений подтверждена современными физико-химическими методами анализа (ГЖХ, данными ИК-, ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии).
2. 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 ингибирующей активности использовался электрохимический метод исследования.

3. Приведены результаты исследований присадок на основе синтезированных соединений, направленных на снижение испаряемости бензинов при хранении в резервуарах. Полученные из доступного сырья карбо- и гетероциклические аммонийные соли не оказывали отрицательного влияния на качество бензинов.

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.

СПИСОК АББРЕВИАТУР, СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

AMB – Аминометилбензимидазол

BBES – *Бис*(бензимидазол-2-илетил)сульфид

ВВІ – 2,2'-*бис*(бензимидазол)

HDI – 2-гептадецил-1,3-имидазолин

MDM₂ – (Mouse double minute 2 homolog) – Убиквитин – протеинлигаза E3, являющаяся негативным регулятором белка p53

MCF-7 – клеточная линия аденокарциномы протоков молочной железы человека

UDI – 2-ундецил-1,3-имидазолин

ГЖХ – газожидкостная хроматография

ЯМР – ядерный магнитный резонанс

ДМСО – диметилсульфоксид

МВИ – микроволновое излучение

ТЭБАХ – триэтилбензиламмоний хлорид

ПАВ – поверхностно-активные вещества

ЧАС – четвертичные аммонийные соли

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Abbasov, V. M. Hydroxy- and Aminoethyl Imidazolines of Cottonseed Oil Fatty Acids as Additives for Diesel Fuels / V. M. Abbasov, T. A. Mamedova, Kh. H. Kasamanli // Open Journal of Synthesis. Theory and Applications. – 2015. – Vol. 4, № 2. – P. 4236–4241.
2. Abbasov, V. M. Synthesis of imidazolines of fatty acids and their study as additives to diesel / V. M. Abbasov, T. A. Mamedova, Kh. H. Kasamanli // Azerbaijani Chemical Journal. – 2014. – № 2. – P. 21–26.
3. Белов, П. С. Новые поверхностно-активные вещества на основе замещенных имидазолинов / П. С. Белов, В. И. Фролов, Б. Е. Чистяков. – Москва: ЦНИИТЭНефтехим, 1975. – 56 с.
4. Shaabani A. Recent Advances in the Synthesis of 2-Imidazolines / A. Shaabani, R. Ghadari // Synthesis. – 2020. – Vol. 52, № 19. – P. 2827–2848.
5. Aiad, I. A. Some imidazoline derivatives as corrosion inhibitors / I. A. Aiad, S. M. Shaban, A. A. El-Sukkary, E. A. Soliman, M. Y. El-Awady // Journal of Surfactants and Detergents. – 2010. – Vol. 13, No. 3. – P. 247–254.
6. Абутков, А. В. Синтез производных 1,2-имидазолина – активной основы ингибиторов коррозии. Комплексный подход к анализу имидазолинов на примере полученных соединений / А. В. Абутков, И. Ф. Садретдинов, А. С. Алябьев, А. К. Арсланов // Нефтегазовое дело. – 2012. – Т. 10, № 1. – С. 180–184.
7. Mehedi, S. Recent advances in the synthesis of imidazolines (2009–2020) / S. Mehedi, J. J. Tepe // Advanced Synthesis & Catalysis. – 2020. – Vol. 362, № 20. – P. 4189–4225.
8. Рой, К. Основания Манниха: современное состояние и перспективы применения в органическом синтезе / К. Рой, С. К. Ратх // Успехи химии. – 2020. – Т. 89, № 5. – С. 450–489.
9. Бадикова, А. Д. Разработка технологии получения имидазолинов – ингибиторов коррозии / А. Д. Бадикова, А. А. Галяутдинова, С. Р.

- Кашаева, Ф. Х. Кудашева, М. А. Цадкин, Е. С. Мортиков // Нефтехимия. – 2016. – Т. 56, № 4. – С. 419–424.
10. Alinezhad, H. Efficient one-pot room-temperature synthesis of 2-imidazolines from nitriles / H. Alinezhad, K. Nemati, M. Zar // *Izvestiya po Khimiyi. Bulgarska Akademiya Nauk.* – 2015. – Vol. 47, № 3. – P. 804–808.
 11. Zhang, W. Cobalt-Catalyzed Aerobic Oxidative Synthesis of 2-Imidazolines from Ethylenediamines and Nitriles / W. Zhang, Y. Li // *The Journal of Organic Chemistry.* – 2018. – Vol. 83, № 15. – P. 8644–8652.
 12. Nasr-Esfahani, M. Efficient catalytic synthesis of 2-imidazolines and bis-imidazolines with silica supported tungstosilicic acid / M. Nasr-Esfahani, M. Montazerzohori, M. Moghadam, P. Akhlaghi // *Arkivoc.* – 2010. – Vol. 2010. – P. 97–109.
 13. Shah, P. Imidazoline: A Versatile Heterocycle with Diverse Biological Activities / P. Shah, A. R. Trivedi // *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research.* – 2015. – Vol. 7, № 9. – P. 242–255.
 14. Herse, C. The imidazoline as a pseudo-amide bond replacement: an overview / C. Herse, J.-L. Schmitt // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* – 2023. – Vol. 93. – P. 129411.
 15. Wiedemann, S. H. Highly diastereoselective synthesis of substituted imidazolines by a three-component-coupling reaction / S. H. Wiedemann, R. G. Bergman, J. A. Ellman // *Organic Letters.* – 2004. – Vol. 6, № 10. – P. 1685–1687.
 16. Aljamali, N. M. Review in Mannich Bases and Biological Activity / N. M. Aljamali, S. M. Jwad, R. A. A. Gafel // *International Journal of Advanced Research in Chemical Science.* – 2015. – Vol. 2, № 5. – P. 1–11.
 17. Overmann, L. Intramolecular Mannich reactions / L. Overmann, D. Ricca // *Comprehensive Organic Synthesis: in 9 vol. / ed. by B. M. Trost, I. Fleming.* – Oxford: Pergamon Press, 1991. – Vol. 2. – P. 1007–1046.
 18. Xu, T. Semisynthesis of novel magnolol-based Mannich base derivatives that suppress cancer cells via inducing autophagy / T. Xu, Z. Zheng, Y. Guo, L.-P.

- Bai // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2020. – Vol. 205. – P. 112663.
19. Prakash, C. R. Synthesis, characterization and in vitro antimicrobial activity of some novel 5-substituted Schiff and Mannich base of isatin derivatives / C. R. Prakash, S. Raja // Journal of Saudi Chemical Society. – 2013. – Vol. 17, № 3. – P. 337–344.
 20. Sivakumar, K. K. Conventional and microwave assisted synthesis of pyrazolone Mannich bases possessing anti-inflammatory, analgesic, ulcerogenic effect and antimicrobial properties / K. K. Sivakumar, A. Rajasekaran, P. Senthilkumar, P. P. Wattamwar // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2014. – Vol. 24, № 14. – P. 2940–2944.
 21. Bannela, R. Synthesis and Characterization of some N-Mannich bases as potential antimicrobial, anthelmintic and insecticidal agents / R. Bannela, S. Shrivastava // Chemical Science Transactions. – 2012. – Vol. 1, № 2. – P. 431–439.
 22. Köksal, M. Analgesic and antiinflammatory activities of some new Mannich bases of 5-nitro-2-benzoxazolinones / M. Köksal, N. Gökhan, E. Küpeli, E. Yesilada, H. Erdogan // Archives of Pharmacal Research. – 2007. – Vol. 30, № 4. – P. 419–424.
 23. Czopek, A. Design, synthesis, anticonvulsant, and antiarrhythmic properties of novel N-Mannich base and amide derivatives of β -tetralinohydantoin / A. Czopek, H. Byrtus, A. Zagórska, A. Siwek, G. Kazek, M. Bednarski, J. Sapa, M. Pawłowski // Pharmacological Reports. – 2016. – Vol. 68, № 5. – P. 886–893.
 24. Султанова, Р. М. Новые N- 2,4,5-триарилимидазолины: синтез и противоопухолевая активность / Р. М. Султанова, Д. Р. Базанов, Г. З. Кулешина, Н. А. Лозинская, Е. В. Свирцевская, С. С. Злотский // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2024. – Т. 73, № 12. – С. 3732–3739.

25. Bazanov, D. R. Sulfonamide derivatives of cis-imidazolines as potent p53-MDM2/MDMX protein-protein interaction inhibitors / D. R. Bazanov, N. V. Pervushin, E. V. Savin, M. D. Tsymliakov, A. I. Maksutova, S. E. Sosonyuk, G. S. Kopeina, N. A. Lozinskaya // *Medicinal Chemistry Research*. – 2021. – Vol. 30, № 12. – P. 2216–2227.
26. Веролайнен, Н. В. Противокоррозионные свойства поверхностно-активных веществ на основе замещенного имидазолина / Н. В. Веролайнен, В. Е. Петрова, С. А. Темникова, И. Ю. Егорова, Л. И. Ворончихина // *Вестник Тверского государственного университета. Серия: Химия*. – 2014. – № 2. – С. 48–57.
27. Hegazy, M. A. A novel Schiff base-based cationic gemini surfactants: Synthesis and effect on corrosion inhibition of carbon steel in hydrochloric acid solution / M. A. Hegazy, A. M. Badawi, S. S. Abd El Rehim, W. M. Kamel // *Corrosion Science*. – 2013. – Vol. 69. – P. 110–122.
28. Verma, C. B. Recent developments in sustainable corrosion inhibitors: design, performance and industrial scale applications / C. B. Verma, E. E. Ebenso, M. A. Quraishi // *Materials Advances*. – 2021. – Vol. 2, № 12. – P. 3806–3850.
29. Heydari, M. Corrosion inhibition and adsorption behaviour of an amido-imidazoline derivative on API 5L X52 steel in CO₂-saturated solution and synergistic effect of iodide ions / M. Heydari, M. Javidi // *Corrosion Science*. – 2012. – Vol. 61. – P. 148–155.
30. Frenier, W. Corrosion inhibitors for oil and gas production / W. Frenier // *Proceedings of the 9th European Symposium on Corrosion Inhibitors (9SEIC) : Ferrara, Italy, September 4-8, 2000*. – Ferrara: University of Ferrara, 2000. – P. 14–19.
31. Борисов, Д. Н. Четвертичные аммониевые соединения на основе нефтехимического сырья: α -олефинов и оксиэтилированных нонилфенолов: дисс. канд. техн. наук. – Казань, 2008. – 195 с.
32. Хайдарова, Г. Р. Разработка и испытание свойств ингибиторов коррозии на основе четвертичных аммониевых соединений / Г. Р. Хайдарова, А. С.

- Тюсенков, Д. Е. Бугай, Г. З. Раскильдина, А. А. Исламутдинова, Г. М. Сидоров // Известия вузов. Химия и химическая технология. – 2018. – Т. 61, № 7. – С. 130–136.
33. Лаптев, А.Б. Ингибирующая способность консервационного состава на основе имидазолинов в кислых водных средах. / А. Б. Лаптев, А. Е. Спивак, С. Е. Черепашкин, О. Ю. Цыпышев, Д. Е. Бугай, Р. Ж. Ахияров, В. Н. Рябухина // Проблемы сбора, подготовки и транспорта нефти и нефтепродуктов. – 2015. – Т. 102, № 4. – С. 139-150.
 34. Wysocka, J., Cieslik, M., Krakowiak, S., Ryl, J. Carboxylic acids as efficient corrosion inhibitors of aluminium alloys in alkaline media / J. Wysocka, M. Cieslik, S. Krakowiak, Ryl J. // *Electrochimica Acta*. – 2018. – Vol. 289. – P. 175-192. DOI: 10.1016/j.electacta.2018.08.070
 35. Jing-Mao, Zhao, Feng, Gu, Tong, Zhao, Rui-Jing, Jiang. Corrosion inhibition performance of imidazoline derivatives with different pedant chains under three flow rates in high-pressure CO₂ environment / Zhao Jing-Mao, Gu Feng, Zhao Tong, Jiang Rui-Jing // *Research on Chemical Intermediates*. – 2016. – Vol. 42. – Is. 6. – P. 5753-5764. DOI: 10.1007/s11164-015-2401-y
 36. Чудакова, М. В. Ингибиторы углекислотной коррозии: современное состояние исследований и разработок / М. В. Чудакова, К. А. Овчинников, Д. Н. Ульянов, А. М. Кунакова, Л. Р. Сайфутдинова, А. А. Пименов, А. Л. Максимов // Записки Горного института. – 2025. – Т. 271. – № 15984. – С.3 – 21.
 37. Edwards, A. Study of the Mechanism of the oleic imidazoline corrosion inhibitor / A. Edwards, C. Osborne, S. Webster [et al.] // *Corrosion Science*. – 1994. – Vol. 36, № 2. – P. 315–325.
 38. Wenchang, Z., Wang, X., Wenyu, Z. Imidazoline Gemini Surfactants as Corrosion Inhibitors for Carbon Steel X70 in NaCl Solution / Z. Wenchang, X. Wang, Z. Wenyu // *ACS Omega*. – 2021. – Vol. 6, – № 6. – pp. 5653-5660.

39. Yang J., Lin X., Shuai J. A Highly Effective Corrosion Inhibitor Based on Gemini Imidazoline / J. Yang, X. Lin, J. Shuai // SPE Journal. – 2015. – Vol. 2, № 5. – Pp. 981-987.
40. Cheng, X-Y. Study on the Synergistic Inhibition Effect of Imidazoline and Mercaptoethanol on the Corrosion of Carbon Steel in Tarim Oil field / X-Y. Chang, Y. Shuang, L. 37 Yong, I. Ping // 2-nd International Conference on Ebergy and Power Engineering. – 2018. – pp. 94- 99
41. Патент № 2769118 РФ. Ингибитор коррозии / А. И. Захаров, А. О. Демьянченко, А. А. Шевнин. Оpubл 28.03.2022. Бюл. № 10.
42. Rahavn, D. Microwave-assisted synthesis of organic corrosion inhibitor based imidazoline-stearic / D. Rahavn // IOP Conference Series Materials Science and Engineering. – 2020. – Vol. 920, № 1. – pp. 23029 -23033
43. Патент № 2756210 РФ. Способ получения ингибитора коррозии на основе полипропиленполиамиона и карбоновой кислоты для нефтепромысловых, минерализованных и сероводородсодержащих сред / Р. Н. Загидуллин, А. Г. Мустафин, К. Г. Хусаинова, Т. Т. Садыков. Оpubл. 28.09.2021. Бюл. № 28.
44. Frolov, V. I. Imidazoline-Based Corrosion Inhibitors for Oilfield Applications: Laboratory and Field Studies / V. I. Frolov, S. V. Ivanov // Corrosion Science. – 2008. – Vol. 50, № 5. – P. 1450–1455.
45. Пат. 2670452 РФ, МПК C09K 8/54, C07D 233/16. Способ получения алкенилсукцинцианэтилимидов 1,2-дизамещенных имидазолина / А. Д. Бадикова, В. С. Иванов, П. Т. Сидоров, М. К. Петрова; заявитель и патентообладатель ПАО «АНК «Башнефть». – № 2017103416; заявл. 01.02.2017; опубл. 27.10.2018. Бюл. № 30.
46. Леонтьева, М. Е. Ингибиторы коррозии для защиты технологического оборудования нефтепромышленности, эксплуатируемого в сероводородсодержащих средах / М. Е. Леонтьева, М. О. Агаркова, Ю. В. Демидова, П. А. Демидов, С. В. Дронов // Известия вузов. Химия и химическая технология. – 2025. – Т. 68, Вып. 7. – С. 6–19.

47. Kesavan, D. A Comprehensive Review on Corrosion Inhibitors for Oil and Gas Industry / D. Kesavan, M. Gopiran, A. S. Fathima, S. Rajendran // Journal of Bio- and Tribo-Corrosion. – 2019. – Vol. 5, № 3. – P. 1–15.
48. Воронина, В. В. Имидазолины как многофункциональные ингибиторы коррозии и поверхностно-активные вещества / В. В. Воронина, Ю. И. Кузнецов // Успехи химии. – 2015. – Т. 84, № 7. – С. 707–731.
49. Sun, W. A. Mechanistic Model of H₂S Corrosion of Mild Steel / W. Sun, S. Nesic // Corrosion. – 2007. – Vol. 63, № 9. – P. 812–826.
50. Finsgar, M. Application of corrosion inhibitors for steels in acidic media for the oil and gas industry: A review / M. Finsgar, J. Jackson // Corrosion Science. – 2014. – Vol. 86. – P. 17–41.
51. Ившин, Я. В. Ингибиторы коррозии на основе гетероциклических аминов. Влияние структуры молекулы на защитные свойства / Я. В. Ившин, О. В. Угрюмов, О. А. Варнавская // Вестник технического университета. – 2015. – Т. 18, № 2. – С. 77–80.
52. Cruz, J. DFT analysis: Fe₄ cluster and Fe (110) surface interaction studies with pyrrole, furan, thiophene, and selenophene molecules / J. Cruz, T. Pandiyan, E. Garcia-Ochoa // Structural Chemistry. – 2014. – Vol. 25. – P. 115–126.
53. Фахретдинов, П. С. Новые имидазолиновые соединения на основе оксиэтилированных алкилфенолов – ингибиторы кислотной коррозии / П. С. Фахретдинов, И. Ю. Голубев, Р. Ф. Хамидуллин, Г. В. Романов // Вестник Казанского технологического университета. – 2010. – № 1. – С. 280–287.
54. Kinnel, R. B. Palau'amine and its congeners: a family of bioactive bisguanidines from the marine sponge *Stylotella aurantium* / R. B. Kinnel, H.-P. Gehrken, R. Swali, G. Skoropowski, P. J. Scheuer // The Journal of Organic Chemistry. – 1998. – Vol. 63, № 10. – P. 3281–3286.

55. Murai, K. Concise total synthesis of spongotone A / K. Murai, M. Morishita, R. Nakatani, O. Kubo, H. Fujioka, Y. Kita // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2007. – Vol. 72, № 23. – P. 8947–8949.
56. Vassilev, L. T. In vivo activation of the p53 pathway by small-molecule antagonists of MDM2 / L. T. Vassilev // *Science*. – 2004. – Vol. 303, № 5659. – P. 844–848.
57. Clarke, R. W. RX 821002 as a Tool for Physiological Investigation of α 2-Adrenoceptors / R. W. Clarke, J. Harris // *CNS Drug Reviews*. – 2006. – Vol. 8, № 2. – P. 177–192.
58. Njomen, E. Small molecule modulation of proteasome assembly / E. Njomen, P. A. Osmulski, C. L. Jones, M. Gaczynska, J. J. Tepe // *Biochemistry*. – 2018. – Vol. 57, № 28. – P. 4214–4224.
59. Bousquet, P. Central cardiovascular effects of alpha-adrenergic drugs: differences between catecholamines and imidazolines / P. Bousquet, J. Feldman, J. Schwartz // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. – 1984. – Vol. 230, № 1. – P. 232–236.
60. Brewer, M. D. Isothiourea derivatives of 6-phenyl-2,3,5,6-tetrahydroimidazo[2,1-b]thiazole with broad-spectrum anthelmintic activity / M. D. Brewer, R. J. J. Dorgan, B. R. Manger, P. Mamalis, R. A. B. Webster // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 1987. – Vol. 30, № 10. – P. 1848–1853.
61. Sztanke, K. Synthesis of imidazoline and imidazo[2,1-c][1,2,4]triazole aryl derivatives containing the methylthio group as possible antibacterial agents / K. Sztanke, K. Pasternak, A. Sidor-Wójtowicz, J. Truchlińska, K. Jóźwiak // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2006. – Vol. 14, № 11. – P. 3635–3642.
62. Sharma, V. Sensitization of tumor cells toward chemotherapy: enhancing the efficacy of camptothecin with imidazolines / V. Sharma, T. A. Lansdell, S. Peddibhotla, J. J. Tepe // *Chemistry & Biology*. – 2004. – Vol. 11, № 12. – P. 1689–1699.

63. Sharma, V. Sensitization of cancer cells to DNA damaging agents by imidazolines / V. Sharma, S. Peddibhotla, J. J. Tepe // *Journal of the American Chemical Society*. – 2006. – Vol. 128, № 28. – P. 9137–9143.
64. Sharma, V. Enhancement of chemotherapeutic efficacy by small molecule inhibition of NF- κ B and checkpoint kinases / V. Sharma, C. Hupp, J. J. Tepe // *Current Medicinal Chemistry*. – 2007. – Vol. 14, № 10. – P. 1061–1074.
65. Kahlon, D. K. Nuclear factor- κ B mediated inhibition of cytokine production by imidazoline scaffolds / D. K. Kahlon, T. A. Lansdell, J. S. Fisk, C. D. Hupp, T. L. Friebe, S. Hovde, A. D. Jones, R. D. Dyer, R. W. Henry, J. J. Tepe // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2009. – Vol. 52, № 5. – P. 1302–1309.
66. Kahlon, D. K. Structural-activity relationship study of highly-functionalized imidazolines as potent inhibitors of nuclear transcription factor-kappaB mediated IL-6 production / D. K. Kahlon, T. A. Lansdell, J. S. Fisk, J. J. Tepe // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2009. – Vol. 17, № 8. – P. 3093–3103.
67. Azevedo, L. M. Inhibition of the human proteasome by imidazoline scaffolds / L. M. Azevedo, T. A. Lansdell, J. R. Ludwig, R. A. Mosey, D. K. Woloch, D. P. Cogan, G. P. Patten, M. R. Kuszpit, J. S. Fisk, J. J. Tepe // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2013. – Vol. 56, № 14. – P. 5974–5978.
68. Ibrahim, H. A. Universal mechanisms of action of 2-substituted benzimidazoles in targeted cancer therapy / H. A. Ibrahim, H. M. Refaat // *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2020. – Vol. 6. – P. 41.
69. Bazanov, D. R. Sulfonamide derivatives of cis-imidazolines as potent p53-MDM2/MDMX protein-protein interaction inhibitors / D. R. Bazanov, N. V. Pervushin, E. V. Savin, M. D. Tsymliakov, A. I. Maksutova, S. E. Sosonyuk, G. S. Kopeina, N. A. Lozinskaya // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2019. – Vol. 29. – P. 2364–2368.
70. Bazanov, D. R. Discovery of cis-imidazolines as potent p53-MDM2/MDMX protein-protein interaction inhibitors / D. R. Bazanov, N. V. Pervushin, E. V.

- Savin, M. D. Tsymliakov, A. I. Maksutova, S. E. Sosonyuk, G. S. Kopeina, N. A. Lozinskaya // *Pharmaceuticals*. – 2022. – Vol. 15. – P. 444.
71. Bazanov, D. R. Sulfonamide derivatives of cis-imidazolines as potent p53-MDM2/MDMX protein-protein interaction inhibitors / D. R. Bazanov, N. V. Pervushin, E. V. Savin, M. D. Tsymliakov, A. I. Maksutova, S. E. Sosonyuk, G. S. Kopeina, N. A. Lozinskaya // *Medicinal Chemistry Research*. – 2021. – Vol. 30. – P. 2216–2227.
72. Bon, R. Multicomponent Synthesis of 2-Imidazolines / R. Bon, B. Vilet, N. Sprenkels // *The Journal of Organic Chemistry*. – 2005. – Vol. 70, № 9. – P. 3542–3553.
73. Fry, D. C. Deconstruction of a Nutlin: Dissecting the Binding Determinants of a Potent Protein–Protein Interaction Inhibitor / D. C. Fry, C. Wartchow, B. Graves, C. Janson, C. Lukacs, U. Kammlott, C. Belunis, S. Palme, C. Klein, B. Vu // *ACS Medicinal Chemistry Letters*. – 2013. – Vol. 4, № 7. – P. 660–665.
74. Воронина, В. В. Имидазолины как многофункциональные ингибиторы коррозии и поверхностно-активные вещества / В. В. Воронина, Ю. И. Кузнецов // *Успехи химии*. – 2015. – Т. 84, № 7. – С. 707–731.
75. Холоденко, А. М. Поверхностно-активные вещества: синтез, свойства, анализ, применение / А. М. Холоденко, В. А. Линецкий. – Санкт-Петербург: Профессия, 2020. – 576 с.
76. Kumar, R. Recent advances in the synthesis of imidazolines: A versatile pharmacophore / R. Kumar, S. Verma, G. S. Singh // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 2021. – Vol. 58, № 3. – P. 685–715.
77. Розен, М. Д. Поверхностно-активные вещества и межфазные явления / М. Д. Розен, Д. Т. Кунаппули; пер. с англ. 4-го изд. – Москва: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2019. – 576 с.
78. Mehedi, Sh. Recent advances in the synthesis of imidazolines (2009–2020) / Sh. Mehedi, J. Tepe // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2020. – Vol. 362, № 20. – P. 4189–4225.

79. Liu, H. Recent advances in the synthesis of 2-imidazolines and their applications in homogeneous catalysis / H. Liu, D. Du // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2009. – Vol. 351, № 4. – P. 489–519.
80. Bajpai, D. Fatty imidazolines: chemistry, synthesis, properties and their industrial applications / D. Bajpai, V. K. Tyagi // *Journal of Oleo Science*. – 2006. – Vol. 55, № 7. – P. 319–329.
81. Jawich, M. W. S. Heptadecyl-tailed mono- and bis-imidazolines: A study of the newly synthesized compounds on the inhibition of mild steel corrosion in a carbon dioxide-saturated saline medium / M. W. S. Jawich, G. A. Oweimreen, Sh. A. Ali // *Corrosion Science*. – 2012. – Vol. 65. – P. 104–112.
82. Бадикова, А. Д. Разработка технологии получения имидазолинов – ингибиторов коррозии / А. Д. Бадикова, А. А. Галяутдинова, С. Р. Кашаева, Ф. Х. Кудашева, М. А. Цадкин, Е. С. Мортиков // *Нефтехимия*. – 2016. – Т. 56, № 4. – С. 419–424.
83. de la Hoz, A. Microwaves in organic synthesis. Thermal and non-thermal microwave effects / A. de la Hoz, A. Díaz-Ortiz, A. Moreno // *Chemical Society Reviews*. – 2005. – Vol. 34. – P. 164–178.
84. Ondruschka, B. Microwaves in Organic Synthesis / B. Ondruschka, W. Bonrath, D. Stuerge; eds. A. de la Hoz, A. Loupy. – Weinheim: Wiley-VCH Verlag and Co, 2012. – Vol. 1. – P. 65–137.
85. Ashok, D. Synthesis and biological evaluation of some novel imidazoline derivatives / D. Ashok, S. Ravi, B. V. Lakshmi, A. Ganesh, S. Adam // *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. – 2016. – Vol. 42. – P. 323–329.
86. Deb, S. Synthesis and evaluation of novel imidazoline-based steroids / S. Deb, K. Wähälä // *Steroids*. – 2010. – Vol. 75. – P. 740–749.
87. Grunewald, G. L. Synthesis and evaluation of 2-substituted benzimidazole analogues as potential inhibitors / G. L. Grunewald, V. H. Dahanukar, P. Ching, K. R. Criscione // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 1996. – Vol. 39. – P. 3539–3546.

88. Kapur, S. 2-Substituted imidazolines as potential antipsychotic agents: a preliminary study / S. Kapur, R. Cho, C. Jones, G. McKay, R. B. Zipursky // *Biological Psychiatry*. – 1999. – Vol. 45. – P. 1217–1220.
89. Klunder, J. M. Synthesis and biological activity of 2-aryl-2-imidazolines / J. M. Klunder, K. D. Hargrave, M. West, E. Cullen, K. Pal, M. L. Behnke, S. R. Kapadia, D. W. McNeil, J. C. Wu, G. C. Chow // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 1992. – Vol. 35. – P. 1887–1897.
90. Fu, P. Concise synthesis of 2-imidazolines via a microwave-assisted multicomponent reaction / P. Fu, M. Jamison, S. La, J. B. MacMillan // *Organic Letters*. – 2014. – Vol. 16. – P. 5656–5659.
91. Yoo, C. B. Epigenetic therapy of cancer: past, present and future / C. B. Yoo, P. A. Jones // *Nature Reviews Drug Discovery*. – 2006. – Vol. 5, № 1. – P. 37–50.
92. Ndubaku, C. O. Discovery of 2-{3-[2-(1-Isopropyl-3-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl]-1H-pyrazol-1-yl}-2-methylpropanamide (GDC-0941), a Potent and Selective Inhibitor of Class I PI3 Kinase for Cancer Treatment / C. O. Ndubaku, T. P. Heffron, S. T. Staben, J. J. Crawford, J. Zhou, M. J. La, Z. Zhu, M. S. Malek, S. Y. Xiao, L. S. Friedman // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2013. – Vol. 56, № 11. – P. 4597–4610.
93. Safina, B. S. Discovery of 4-((3'R,4'S,5'R)-6"-Chloro-4'-(3-chloro-2-fluorophenyl)-1'-ethyl-2"-oxodispiro[cyclohexane-1,2'-pyrrolidine-3',3"-indoline]-5'-carboxamido)bicyclo[2.2.2]octane-1-carboxylic Acid (AA-115/APG-115): A Potent and Orally Active Murine Double Minute 2 (MDM2) Inhibitor in Clinical Development / B. S. Safina, R. L. Elliott, A. K. Forrest [et al.] // *ACS Medicinal Chemistry Letters*. – 2017. – Vol. 8, № 9. – P. 936–941.
94. Castanedo, G. M. Structure-Based Design of Tricyclic NF- κ B Inducing Kinase (NIK) Inhibitors That Have High Selectivity over Phosphoinositide-3-

- kinase (PI3K) / G. M. Castanedo, N. Blaquiere, M. Beresini [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. – 2017. – Vol. 60, № 2. – P. 627–640.
95. Yin, Y. Structure-based design and synthesis of imidazoline-2,4-dione derivatives as novel Brd4 inhibitors / Y. Yin, Y. Q. Zhang, B. Jin [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2015. – Vol. 23, № 6. – P. 1231–1238.
 96. Bazanov, D. R. Sulfonamide derivatives of cis-imidazolines as potent p53-MDM2/MDMX protein-protein interaction inhibitors / D. R. Bazanov, N. V. Pervushin, V. Y. Savitskaya, L. V. Anikina, M. V. Proskurnina, N. A. Lozinskaya, G. S. Kopeina // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2019. – Vol. 29, № 17. – P. 2364–2368.
 97. Bazanov, D. R. Sulfonamide derivatives of cis-imidazolines as potent p53-MDM2/MDMX protein-protein interaction inhibitors / D. R. Bazanov, N. V. Pervushin, E. V. Savin, M. D. Tsymliakov, A. I. Maksutova, S. E. Sosonyuk, G. S. Kopeina, N. A. Lozinskaya // Medicinal Chemistry Research. – 2021. – Vol. 30, № 12. – P. 2216–2227.
 98. Bazanov, D. R. Synthesis and anticancer activity of sulfonamide derivatives of cis-imidazolines / D. R. Bazanov, V. Yu. Savitskaya, N. A. Maximova, V. Yu. Tyurin, Y. A. Gracheva, N. B. Chesnokova, O. V. Beznos, S. E. Sosonyuk, N. A. Lozinskaya // Mendeleev Communications. – 2022. – Vol. 32, № 5. – P. 680–682. – DOI: 10.1016/j.mencom.2022.09.038.
 99. Аникина, Л. В. Сравнительное определение жизнеспособности клеток с помощью МТТ и ресазурина / Л. В. Аникина, С. А. Пухов, Е. С. Дубровская, С. В. Афанасьева, С. Г. Клочков // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 12-7. – С. 1423–1427.
 100. Раскильдина, Г. З. Селективная функционализация первичной гидроксильной группы в триолах / Г. З. Раскильдина, В. Ф. Валиев, Р. М. Султанова, С. С. Злотский // Журнал прикладной химии. – 2015. – Т. 88, № 10. – С. 1414–1419.
 101. Васильев, П. М. Прогноз *in silico* токсикологических и фармакокинетических характеристик лекарственных соединений / П. М.

- Васильев, А. В. Голубева, А. Р. Королева, М. А. Перфильев, А. Н. Кочетков // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2023. – Т. 11, № 4. – С. 390–408.
102. Daina, A. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules / A. Daina, O. Michielin, V. Zoete // Scientific Reports. – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 42717. – DOI: 10.1038/srep42717.
103. Poroikov, V. V. Robustness of Biological Activity Spectra Predicting by Computer Program PASS for Noncongeneric Sets of Chemical Compounds / V. V. Poroikov, D. A. Filimonov, Y. V. Borodina, A. A. Lagunin, A. Kos // Journal of Chemical Information and Computer Sciences. – 2000. – Vol. 40, № 6. – P. 1349–1355.
104. Dong, J. ADMETlab: a platform for systematic ADMET evaluation based on a comprehensively collected ADMET database / J. Dong, N.-N. Wang, Z.-J. Yao, L. Zhang, Y. Cheng, D. Ouyang, A.-P. Lu, D.-S. Cao // Journal of Cheminformatics. – 2018. – Vol. 10, № 1. – P. 29. – DOI: 10.1186/s13321-018-0283-x.
105. Pires, D. E. V. pkCSM: Predicting Small-Molecule Pharmacokinetic and Toxicity Properties Using Graph-Based Signatures / D. E. V. Pires, T. L. Blundell, D. B. Ascher // Journal of Medicinal Chemistry. – 2015. – Vol. 58, № 9. – P. 4066–4072.
106. Кулешина, Г. З. Получение 2-замещенных 4,5-дигидро-1*H*-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. – С. 45–52.
107. Методика определения степени защиты сталей ингибиторами от коррозионно-механического разрушения в сероводородсодержащих минерализованных средах: РД 39-0147103-324-88. – Уфа: ВНИИСПТнефть, 1989. – 25 с.

108. Ikeda, A. Stress corrosion cracking of low and high-strength steels in wet hydrogen sulfide environment / A. Ikeda, M. Komaka // Chemical Economy & Engineering Review. – 1978. – Vol. 10, № 5. – P. 12–22.
109. Абдуллин, И. Г. Коррозия нефтегазового и нефтегазопромыслового оборудования: учебное пособие / И. Г. Абдуллин, С. Н. Давыдов, М. А. Худяков, М. В. Кузнецов. – Уфа: Изд-во УНИ, 1990. – 72 с.
110. Польшина, Е. Ю. Коррозионное и электрохимическое поведение алюминия в серной кислоте / Е. Ю. Польшина, С. П. Шавкунов // Ползуновский вестник. – 2008. – № 3. – С. 181–185.
111. Azhugin, F. F. Corrosion cracking and protection of high-strength steels / F. F. Azhugin. – Moscow: Metallurgy, 1974. – 256 p.
112. Моисеева, Л.С. Влияние величины pH на коррозионное поведение стали в водных средах, содержащих CO₂ / Л.С. Моисеева, Н.С. Рашевская // Журнал прикладной химии. – 2002. – Т. 75. – Вып. 10. – С. 1659.
113. Гутман, Э. М. Защита газопроводов нефтяных месторождений от сероводородной коррозии / Э. М. Гутман, М. Д. Гетманский, О. В. Клапчук, Л. Е. Кригман. – Москва: Недра, 1988. – 200 с.
114. Verma, C. Recent developments in sustainable corrosion inhibitors: design, performance and industrial scale applications / C. Verma, E. E. Ebenso, M. A. Quraishi, C. M. Hussain // Materials Advances. – 2021. – Vol. 2, № 12. – P. 3806–3850.
115. Кащавцев, В. Е. Роль пластовых вод в процессе осадкообразования солей при добыче нефти / В. Е. Кащавцев // Нефть, газ и бизнес. – 2004. – № 1. – С. 42–45.
116. Гиматутдинов, Ш. К. Развитие методов борьбы с образованием солевых осадков в нефтепромысловом оборудовании / Ш. К. Гиматутдинов, Л. Х. Ибрагимов, З. И. Сюняев // Реферативные доклады. – Москва, 1981. – № 4. – С. 136–137.

117. Pečnik, B. Scale deposit removal by means of ultrasonic cavitation / B. Pečnik, M. Hočevar, B. Širok, B. Bizjan // *Wear*. – 2016. – Vol. 356-357. – P. 45–52.
118. Камалетдинов, Р. С. Обзор существующих методов предупреждения и борьбы с солеотложениями в погружном оборудовании / Р. С. Камалетдинов // *Инженерная практика. Пилотный выпуск*. – 2009. – С. 12–14.
119. Волошин, А. И. Предотвращение отложений парафина, солей и гидратов / А. И. Волошин, В. Н. Гусаков, А. В. Фахреева, В. А. Докичев // *Нефтепромысловое дело*. – 2018. – № 11. – С. 60–72.
120. Раскильдина, Г. З. Биологическая активность четвертичных аммониевых солей, содержащих 1,3-диоксациклоалкановый или гем-дихлорциклопропановый фрагмент / Г. З. Раскильдина, Ю. Г. Борисова, А. Н. Верещагин, Е. В. Детушева, Р. М. Султанова, С. С. Злотский // *Башкирский химический журнал*. – 2023. – Т. 30, № 1. – С. 7–12.
121. Бабаев, В. М. Разработка составов эмульгаторов водо-битумных эмульсий / В. М. Бабаев, Г. Ю. Климентова, В. Ю. Маврин // *Вестник Казанского технологического университета*. – 2011. – Т. 14, № 9. – С. 217–219.
122. Хайдарова, Г. Р. Разработка и испытание свойств ингибиторов коррозии на основе четвертичных аммониевых соединений / Г. Р. Хайдарова, А. С. Тюсенков, Д. Е. Бугай, Г. З. Раскильдина, А. А. Исламутдинова, Г. М. Сидоров // *Известия вузов. Химия и химическая технология*. – 2018. – Т. 61, Вып. 7. – С. 130–136.
123. Межов, Э. А. Экстракция аминами, солями аминов и четвертичных аммониевых оснований / Э. А. Межов // *Справочник по экстракции*. – Москва: Атомиздат, 1977. – Т. 2. – С. 304.
124. Фаррахова, Л. И. Испытания катионных ПАВ в процессах деэмульгирования нефтей / Л. И. Фаррахова, А. А. Елпидинский, А. А.

- Гречухина, Л. И. Хамидуллин // Вестник Казанского технологического университета. – 2011. – Т. 14, № 2. – С. 39–42.
125. Патент РФ № 2393204. Присадка к автомобильным бензинам / Сергеев С. М., Середа В. А., Квашнин А. Б., Рудакова А. А. Опубл. 27.06.2010. Бюл. № 18.
126. Панкратов, В. А. Синтез и свойства новых поверхностно-активных четвертичных аммониевых солей / В. А. Панкратов, О. А. Сдобникова, Н. С. Шмакова // Известия высших учебных заведений. Серия: Химия и химическая технология. – 2013. – Т. 56, № 12. – С. 101–105.
127. Абрамзон, А. А. Поверхностно-активные вещества. Синтез, анализ, свойства, применение / А. А. Абрамзон, Л. П. Зайченко, С. И. Файнгольд. – Ленинград: Химия, 1988. – 200 с.
128. Fedorynski, M. Syntheses of gem-dihalocyclopropanes and their use in organic synthesis / M. Fedorynski // Chemical Reviews. – 2003. – Vol. 103, № 4. – P. 1099–1132.
129. Богомазова, А. А. Успехи химии гем-дихлорциклопропанов / А. А. Богомазова, Н. Н. Михайлова, С. С. Злотский. – Саарбрюккен: LAP LAMBERT Academic Publishing, 2011. – 89 с.
130. Коршак, А. А. Малокапиталоемкая система улавливания паров бензина / А. А. Коршак // Территория нефтегаз. – 2008. – № 3. – С. 58–61.
131. Gordon, A. J. The Chemist's Companion: A Handbook of Practical Data, Techniques, and References / A. J. Gordon, R. A. Ford. – New York: Wiley-Interscience Publication, 1972. – 537 p.
132. Валиев, В.Ф. Синтез третичных аминов, содержащих гем-дихлорциклопропановый и циклоацетальный фрагменты / В. Ф. Валиев, Г. З. Раскильдина, С. С. Злотский // Журнал прикладной химии. – 2016. – Т. 89. – Вып. 5. – С. 619–623.
133. Born, G. V. R. Aggregation of Blood Platelets by Adenosine Diphosphate and its Reversal / G. V. R. Born // Nature. – 1962. – Vol. 194, № 4832. – P. 927–929.

134. Султанова, Р. М. Селективный синтез сложных эфиров карбоновых кислот / Р. М. Султанова, Н. С. Хуснутдинова, Ю. Г. Борисова, Г. З. Раскильдина, С. А. Мещерякова, А. В. Самородов, С. С. Злотский // Журнал общей химии. – 2023. – Т. 93, № 1. – С. 1–7.
135. Кузьминская, А. М. Современные методы снижения испарения и обеспечения безопасности при хранении нефтепродуктов в резервуаре / А. М. Кузьминская, М. В. Бузаева, О. В. Агеева // Технологии техносферной безопасности. – 2021. – Т. 4, № 94. – С. 65–75.

Приложение
(справочное)

Акт о внедрении результатов диссертационного исследования

Акт
практического использования результатов диссертационного
исследования
Кулешиной Гузель Зульфатовны

На тему: «Синтез, свойства и практическое применение 2-замещённых 4,5-дигидро-1*H*-имидазолов»

Настоящим актом подтверждается практическая ценность и значимость результатов диссертационного исследования Кулешиной Г.З. на тему: «Синтез, свойства и практическое применение 2-замещённых 4,5-дигидро-1*H*-имидазолов».

На основе материалов данной работы в 2026-2027 гг. ООО «Синтез ТНП» (г. Уфа, Республика Башкортостан) планирует освоить и осуществить промышленное производство 2-замещённых имидазолинов на основе карбоновых кислот и этилендиамина, для их использования в качестве ингибиторов коррозии и присадок для снижения испаряемости бензинов.

По результатам опытно-промышленных исследований, при введении в состав бензинов данных присадок наблюдается снижение испаряемости от 30% до 40%, торможение кислотной коррозии конструкционных сталей на 70%-80%.

Заместитель директора

М.П.



Гумиров Т.Р.

21.10.2025г