

**ХИМИЯ И ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
И БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ**
**CHEMISTRY AND TECHNOLOGY OF MEDICINAL COMPOUNDS
AND BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES**

ISSN 2410-6593 (Print), ISSN 2686-7575 (Online)

<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-3-210-230>



УДК 547.78:54.057

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

**Получение производных замещенных фенолов
с потенциальной антимикробной активностью**

В.А. Сохранева, Д.А. Юсупова, В.С. Борискин, Н.В. Гроза✉

МИРЭА – Российский технологический университет (Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова), Москва, 119454 Россия

✉ *Corresponding author, e-mail: grozanv@gmail.com*

Аннотация

Цели. В связи с растущей резистентностью патогенных микроорганизмов к антибиотикам актуальной задачей является разработка новых противомикробных препаратов с уникальным механизмом действия. Немногие антимикробные препараты обладают широким спектром действия на грамположительные и грамотрицательные бактерии, плесени и дрожжи. В связи с этим, цель нашей работы – разработать способы синтеза биологически активных производных алкил-замещенных фенолов (реакций по гидроксигруппе) для исследования их биологического действия.

Методы. Синтез имидазолацетатов замещенных фенолов проводился в две стадии. На первой стадии было получено хлорацетильное производное выбранных соединений, к которому далее присоединялся имидазол. Реакции О-ацилирования на первой стадии синтеза проводились в различных условиях. Первый вариант синтеза проводили с использованием хлорацетилхлорида в качестве ацилирующего агента и высококипящего растворителя. Во втором варианте использовали хлоруксусный ангидрид, и была предпринята попытка заменить растворитель на низкокипящий. Также было синтезировано метоксипроизводное тимола по известной методике, с применением метилйодида и варьирования параметров реакции.

Результаты. Проведена оптимизация параметров хлорацетилирования и метоксилирования ароматических спиртов. Осуществлен подбор растворителей и соотношения реагентов в реакциях. Были синтезированы производные тимола (2-изопропил-5-метилфенола) и пропофола (2,6-изопропилфенола), содержащие имидазол в качестве

дополнительного фармакофора, имеющего сродство к белкам клеточных мембран микроорганизмов. Также было получено метоксипроизводное тимола – ароматический простой эфир с повышенной гидрофобностью. Синтезированные соединения были охарактеризованы методом ЯМР-спектроскопии.

Выводы. Синтез хлорацетильных производных ароматических спиртов при охлаждении реакционной массы с использованием избытка ацилирующего агента и увеличением времени реакции (по сравнению с литературными данными) является более предпочтительным. Выход хлорацетата тимола составил 75%, хлорацетата пропофола – 30%, что можно объяснить стерически затрудненным реагированием спиртовой группы пропофола, имеющего изопропильные заместители по 2 и 6 положениям бензольного кольца.

Ключевые слова: алкил-замещенные фенолы, имидазол, тимол, пропофол, хлорацетат

Для цитирования: Сохранева В.А., Юсупова Д.А., Борискин В.С., Гроза Н.В. Получение производных замещенных фенолов с потенциальной антимикробной активностью. *Тонкие химические технологии*. 2022;17(3):210–230. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-3-210-230>

RESEARCH ARTICLE

Obtaining substituted phenol derivatives with potential antimicrobial activity

Vera A. Sokhraneva, Dilyara A. Yusupova, Vladimir S. Boriskin, Nataliya V. Groza ✉

MIREA – Russian Technological University (M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies), Moscow, 119454 Russia

✉ Corresponding author, e-mail: grozanv@gmail.com

Abstract

Objectives. With the growing resistance of pathogenic microorganisms to antibiotics, the development of new antimicrobial drugs offering specific mechanisms of action becomes an urgent task. Only few antimicrobials offer a broad spectrum of activity against gram-positive and gram-negative bacteria, molds, and yeasts. In this regard, the purpose of the work was to develop methods for synthesizing biologically active derivatives of alkyl-substituted phenols (reactions at the hydroxy group) to study their biological effect.

Methods. The synthesis of imidazole acetates of substituted phenols was carried out in two stages. At the first stage, the chloroacetyl derivative of the selected compounds was obtained, to which imidazole was then added. O-acylation reactions at the first stage of the synthesis were carried out under varying conditions. The first version of the synthesis was carried out using chloroacetyl chloride as an acylating agent together with a high-boiling solvent. In the second variant, chloroacetic anhydride was used, along with an attempt to replace the solvent with a low-boiling one. A thymol methoxy derivative was additionally synthesized by a known method using methyl iodide and varying the reaction parameters.

Results. The parameters of chloroacetylation and methoxylation of aromatic alcohols were optimized with rational selection of solvents and the ratio of reagents in the reactions. Synthesized thymol (2-isopropyl-5-methylphenol) and propofol (2,6-isopropylphenol) derivatives contained

imidazole as an additional pharmacophore with affinity for microorganism cell membrane proteins. A thymol methoxy derivative comprising an aromatic ether exhibiting increased hydrophobicity was also obtained. The synthesized compounds were characterized by NMR spectroscopy.

Conclusions. Chloroacetyl derivatives of aromatic alcohols can be effectively synthesized by cooling the reaction mixture using an excess quantity of an acylating agent and increasing the reaction time (compared to literature data). The yield of thymol chloroacetate was 75%, while that of propofol chloroacetate was 30%. This can be explained by the sterically hindered reaction of the propofol alcohol group, which has isopropyl substituents at the second and sixth positions of the benzene ring.

Keywords: alkyl-substituted phenols, imidazole, thymol, propofol, chloroacetate

For citation: Sokhraneva V.A., Yusupova D.A., Boriskin V.S., Groza N.V. Obtaining substituted phenol derivatives with potential antimicrobial activity. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2022;17(3):210–230 (Russ., Eng.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2022-17-3-210-230>

ВВЕДЕНИЕ

Инфекционные заболевания являются одними из самых распространенных в мире, представляя серьезную угрозу для здоровья людей. Это связывают и с растущей резистентностью патогенных микроорганизмов к антибиотикам. Несмотря на значительные открытия в области противомикробных препаратов, их использование в терапии инфекций не получило широкого распространения, поскольку большинство из них обладают высокой токсичностью. Также стоит отметить, что немногие антимикробные препараты обладают широким спектром действия на грамположительные или грамотрицательные бактерии и грибы. Поэтому актуальной является разработка новых противомикробных препаратов с уникальным механизмом действия [1].

В настоящее время появляется все больше данных, указывающих на положительное влияние на организм человека различных диет, богатых растительными продуктами. Одними из наиболее ценных компонентов питания считаются продукты, содержащие фенольные и полифенольные соединения [2, 3]. Исследования показывают, что потребление природных замещенных фенолов позволяет снизить риск развития многих заболеваний, таких как сердечно-сосудистые, нейродегенеративные и некоторые формы рака. Также было обнаружено, что фенолы влияют на метаболизм липидов [4]. Кроме того, известно, что природные фенолы способны подавлять негативное воздействие бактериальных, вирусных и грибковых инфекций, а также могут взаимодействовать с

широким числом белков, таких как ферменты, белки тканей и мембранные рецепторы, модулируя их активность [5].

Благодаря своим антибактериальным, противовирусным, противовоспалительным, антиоксидантным и противоопухолевым свойствам, фенольные соединения становятся наиболее привлекательными в качестве потенциальных противомикробных агентов [6].

С другой стороны, уже более века представляют интерес для исследователей имидазольные соединения. Имидазолы занимают уникальное положение в химии гетероциклов, а их производные в последние годы используются в химии и фармакологии. Имидазол представляет собой азотсодержащее пятичленное гетероциклическое кольцо, имеющее биологическое и фармацевтическое значение. Имидазольное кольцо входит в состав нескольких важных природных молекул, включая пурин, гистамин, гистидин и нуклеиновую кислоту. Будучи полярным и ионизируемым ароматическим соединением, он улучшает фармакокинетические характеристики синтезируемых сложных молекул и, таким образом, используется в качестве средства для оптимизации параметров растворимости и биодоступности малорастворимых лекарственных веществ [7]. Существует несколько методов, используемых для синтеза имидазолсодержащих соединений, которые открывают огромные возможности в области медицинской химии. Производные имидазола, как и замещенные фенолы, обладают широким спектром биологической активности: антибактериальной, противораковой, противотуберкулезной и противогрибковой.

В связи с этим, целью нашей работы являлась разработка методов синтеза имидазолсодержащих производных алкил-замещенных фенолов для исследования их возможной антимикробной активности. Кроме того, есть предположения, что при гидролизе таких конъюгатов может проявляться два вида биоактивности. В данной работе исходными фенольными соединениями являлись тимол (2-изопропил-5-метилфенол) и пропофол (2,6-изопропилфенол), и были синтезированы их имидазолацетаты.

Примеры конъюгации фенолов и полифенолов с имидазолом и их биологическая активность

Имидазолы представляют собой хорошо известные и широко распространенные гетероциклические соединения (рис. 1). Как известно из многих литературных источников производные имидазолов проявляют различную биологическую активность, в том числе противоопухолевую, противогрибковую [8] и антибактериальную [9].

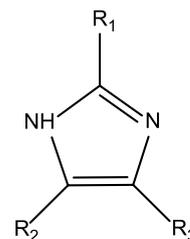


Рис. 1. Общая структура имидазолов.
Fig. 1. General structure of imidazoles.

Производные имидазола и нафимидона получены по схемам, приведенным на рис. 2 и 3, по методике, описанной в статье [10].

Соединения оценивали *in vitro* в сравнении с тремя грибами *Candida*, патогенными для людей с ослабленным иммунитетом и являющимися частыми возбудителями внутрибольничных инфекций: *Candida albicans* (ATCC 90028), *C. krusei* (ATCC 6258) и *C. parapsilosis* (ATCC 22019) [11], и против четырех условно патогенных бактерий возбудителей внутрибольничных инфекций: *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Enterococcus*

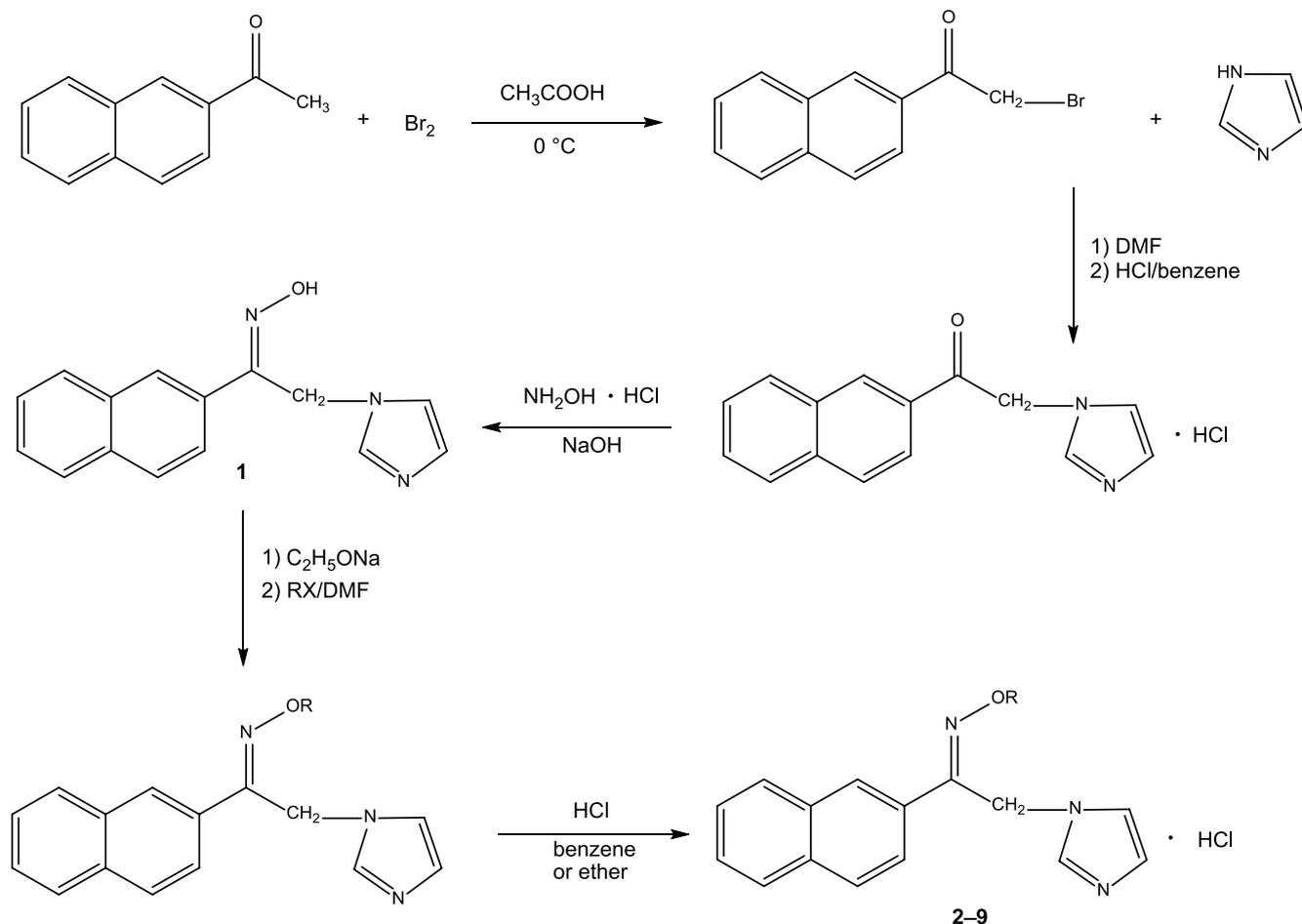


Рис. 2. Синтез оксима нафимидона и простых эфиров оксима путем *O*-алкилирования оксима алкилгалогенидом.
Fig. 2. Synthesis of nafimidone oxime and oxime ethers by *O*-alkylation of the oxime with an alkyl halide.

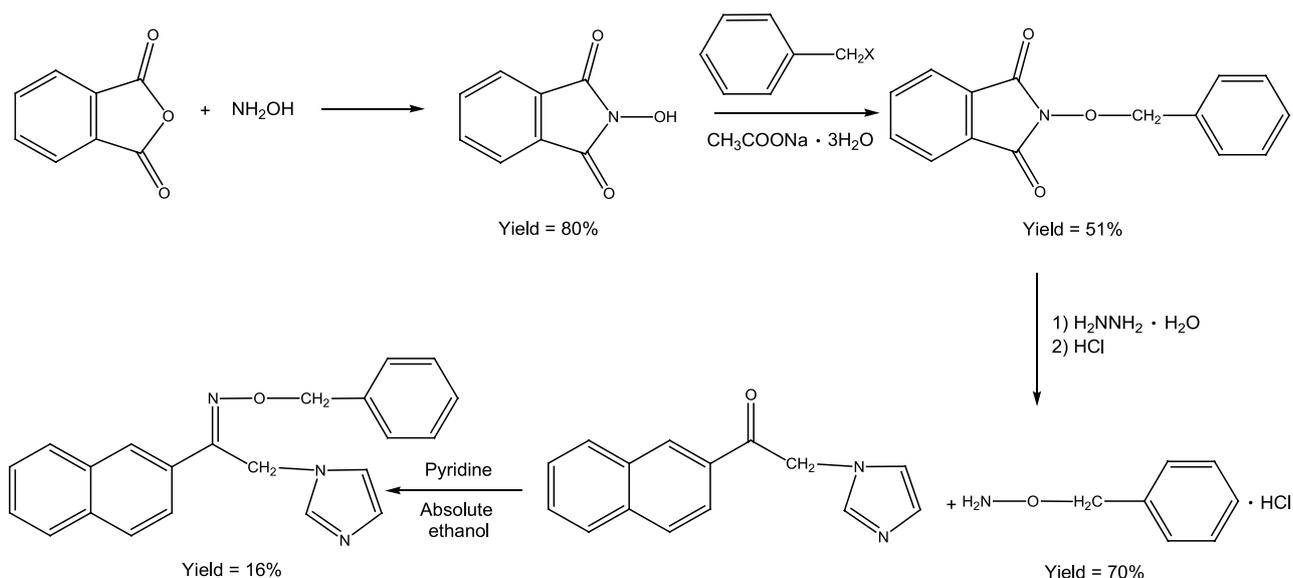


Рис. 3. Синтез нафимидона *O*-бензилоксима (7) конденсацией кетона с *O*-замещенным гидроксиламином.
Fig. 3. Synthesis of nafimidone *O*-benzyloxime (7) by condensation of a ketone with an *O*-substituted hydroxylamine.

faecalis (ATCC 29212), *Escherichia coli* (ATCC 25922) и *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853) [12] (табл. 1).

Результаты исследований показали, что только соединение **1** оказалось неактивно как против бактерий, так и против грибов. Большинство

соединений (**2**, **3a**, **3b**, **4**, **6**, **7**, **8**, **9**) оказались активны против грамположительных бактерий, особенно *S. aureus*, при низких значениях минимальной ингибирующей концентрации (МИК). Соединения **2**, **3a**, **3b**, **4**, и **9** продемонстрировали

Таблица 1. Антибактериальная и противогрибковая активность соединений (МИК в мкг/мл)
Table 1. Antibacterial and antifungal activity of compounds (MIC in $\mu\text{g/mL}$)

Соединение Compound	Бактерии (МИК мкг/мл) Bacteria (MIC $\mu\text{g/mL}$)				Грибы (МИК мкг/мл) Fungi (MIC $\mu\text{g/mL}$)		
	<i>S. aureus</i> ATCC25923	<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>C. albicans</i> ATCC 90028	<i>C. krusei</i> ATCC 6258	<i>C. parapsilosis</i> ATCC 22019
1	>64	>64	>64	>64	>64	>64	>64
2	32	16	>64	>64	64	32	64
3a	0.5	16	>64	>64	1	1	2
3b	8	16	>64	>64	2	4	4
4	8	4	>64	>64	16	32	32
5	>64	>64	>64	>64	8	16	8
6	1	>64	>64	>64	>64	>64	>64
7	0.5	>64	>64	>64	>64	>64	>64
8	0.5	>64	>64	>64	>64	>64	>64
9	2	4	32	>64	>64	>64	>64
Флуконазол Fluconazole	–	–	–	–	0.25	16	1
Амикацин Amikacin	4	64	1	2	–	–	–

активность против *E. faecalis* при концентрации 4–16 мкг/мл, тогда как эталонное вещество – амикацин – активен при концентрации 64 мкг/мл. Все производные (кроме соединения **9** против *E. coli*) были неактивны против грамотрицательных бактерий. Против грибов активность проявили только пять соединений (**2**, **3a**, **3b**, **4**, **5**). В отношении *C. krusei* соединения **3a** и **3b** проявили даже лучшую активность, чем флуконазол. Наилучшую активность, как против бактерий, так и против грибов проявило соединение **3a** (табл. 2) [13].

Общая структура оксима нафимидона и простых эфиров оксима представлена на рис. 4.

Для исследования влияния стильбенов, конъюгированных с 2-аминоимдазолом, на биопленках *P. Aeruginosa*, устойчивых ко многим известным антибиотикам, были синтезированы соединения **10**, **11**, **13a-b** (рис. 5). Биопленки выращивали в модифицированной среде М9 в 96-ти луночных микротитровых пластинах. В результате исследования было выяснено, что соединения **10** и **11** способны ингибировать рост пленки *P. aeruginosa* до 24 ч на 56% и 48% соответственно. А соединения **13a-b** не проявили антибактериальную активность [14].

Серия новых производных имидазола **17a-m** (рис. 6) была синтезирована с целью оценки их

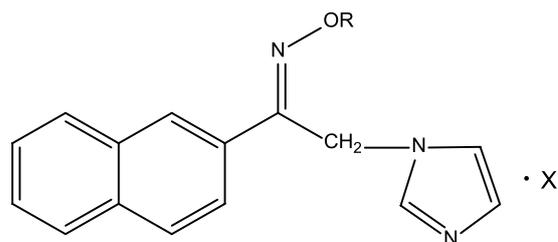


Рис. 4. Общая структура оксима нафимидона и простых эфиров оксима.

Fig. 4. General structure of nafimidone oxime and oxime ethers.

противогрибковой активности *in vitro*. Для проведения тестов были выбраны пять видов условно патогенных *Candida*, включая *Candida glabrata* 80, *Candida glabrata* 67, *Candida albicans* 135, *Candida parapsilosis* 208 и *Candida pseudotropicalis* 801 [14].

Синтез проводили в соответствии со схемой на рис. 6. Синтез промежуточных продуктов (\pm)-2-бром-1-(5-арил-3-пиридин-2-ил)-4,5-дигидропиразол-1-ил)-этанов (**16a-m**) проводили путем взаимодействия бромацетилхлорида с (\pm)-5-арил-3-(пиридин-2-ил)-4,5-дигидро-1*H*-пиразолами (**15a-m**), которые были получены из соответствующих

Таблица 2. Структуры, растворители, используемые для перекристаллизации, выходы (%) и температуры плавления ($T_{m.p.}$) соединений
Table 2. Structures, solvents used for recrystallization, yields (%) and melting points ($T_{m.p.}$) of compounds

Соединение Compound	R	X	Растворитель, используемый для перекристаллизации Solvent used for recrystallisation	Выход, % Yield, %	$T_{m.p.}$, °C $T_{m.p.}$, °C
1	-H	HCl	Метанол Methanol	82	193–196
2	-CH ₃	HCl	Метанол/Этилацетат Methanol/Ethyl acetate	47	167–168
3a (E)	-C ₂ H ₅	HCl	(1) Метанол/вода, (2) Метанол/Этилацетат (1) Methanol/water, (2) Methanol/Ethyl acetate	46	92–94
3b (Z)	-C ₂ H ₅	HCl	Метанол/Этилацетат Methanol/Ethyl acetate	33	82–84
4	-C ₃ H ₇	HCl	(1) Метанол/вода, (2) Метанол/Этилацетат (1) Methanol/water, (2) Methanol/Ethyl acetate	84	170–172
5	-CH ₂ -CH=CH ₂	HCl	Метанол/Этилацетат Methanol/Ethyl acetate	58	164–166
6	-C ₆ H ₁₁ (цикл.) -C ₆ H ₁₁ (cyclo)	HCl	(1) Этилацетат, (2) Бензол (1) Ethyl acetate, (2) Benzene	34	179–181
7	-CH ₂ C ₆ H ₅	HCl	(1) Метанол/вода, (2) Бензол (1) Methanol/water, (2) Benzene	97	158–160
8	4-CH ₂ C ₆ H ₄ Cl	HCl	(1) Метанол/вода, (2) Диоксан (1) Methanol/water, (2) Dioxane	87	188–190
9	2,4-CH ₂ C ₆ H ₃ Cl ₂	HCl	Диоксан/эфир Dioxane/ether	56	186–187

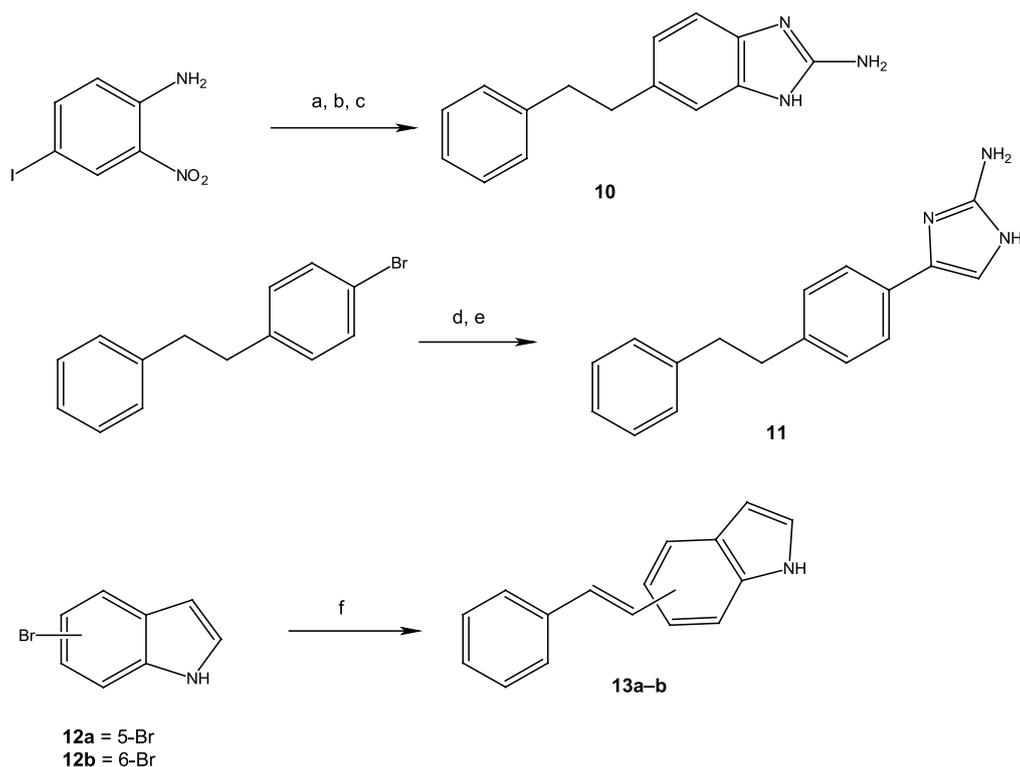


Рис. 5. Схема синтеза производных стилибена.

(a) Стирол, Pd(OAc)₂, CH₃CN, DIPEA, 80 °C, 76%; (b) SnCl₂·2H₂O, EtOAc, 80 °C; (c) CNBr, MeOH/H₂O (1:1), 50 °C, 91%; (d) имидазо[1,2-а]пиримидин гидробромид, Pd(OAc)₂, PPh₃, Cs₂CO₃, 1,4-диоксан, 100 °C, 82%; (e) 20% N₂H₄/EtOH, 105 °C, 84%; (f) стирол, Pd(OAc)₂, P(*o*-толил)₃, NEt₃, 100 °C, 73–76%. DIPEA = *N,N*-диизопропилэтиламин.

Fig. 5. Scheme for the synthesis of stilbene derivatives.

(a) Styrene, Pd(OAc)₂, CH₃CN, DIPEA, 80 °C, 76%; (b) SnCl₂·2H₂O, EtOAc, 80 °C; (c) CNBr, MeOH/H₂O (1:1), 50 °C, 91%; (d) imidazo [1,2-a]pyrimidine hydrobromide, Pd(OAc)₂, PPh₃, Cs₂CO₃, 1,4-dioxane, 100 °C, 82%; (e) 20% N₂H₄/EtOH, 105 °C, 84%; (f) styrene, Pd(OAc)₂, P(*o*-tolyl)₃, NEt₃, 100 °C, 73–76%. DIPEA = *N,N*-diisopropylethylamine.

3-арил-1-(пиридин-2-ил)-пропенонов (**14a-m**) с обработкой гидразингидратом. Далее были выделены соответствующие 4,5-дигидро-1*H*-пиразолы (**15a-m**), из которых были получены соединения **16a-m**. После этого обработка соединений **16a-m** имидазолом в присутствии ацетонитрила позволила получить (±)-1-(5-арил-3-пиридин-2-ил-4,5-дигидро-пиразол-1-ил)-2-имидазол-1-ил-этаноны (**17a-m**).

Синтезированные соединения проявили разную противогрибковую активность *in vitro* в отношении тестируемых штаммов видов *Candida* (табл. 3). В качестве эталонных веществ использовались: миконазол (Mic), 5-фторурацил (5FC), амфотерицин В (AMB). Соединения **17a**, **17b**, **17e**, **17f**, **17j** были одинаково активны в отношении *C. pseudotropicalis* 801 (CPs 801) и *C. glabrata* 80 (CG 80), значения MIC составили 62.5 мкг/мл через 24 и 48 ч. При этом в отношении штамма *C. glabrata* 67 значения MIC с 62.5 мкг/мл увеличились до 125 мкг/мл и 500 мкг/мл через 24 и 48 ч соответственно. По отношению к *C. parapsilosis* 208 (CP 208) значения MIC 62.5 мкг/мл показали только соединения

17h, **17i**, **17k**. Ни одно из тестируемых соединений не продемонстрировало активность против *C. albicans* 135 [13].

Для оценки ингибирующего действия на тирозиназу грибов были синтезированы гидроксированные производные тимола **20a-e** (рис. 7). Промежуточный хлорацетильный продукт **18** получали путем этерификации гидроксильной группы тимола хлорацетилхлоридом в присутствии триэтиламина и хлористого метилена в качестве растворителя. Целевой продукт синтеза **20a-e** был получен с помощью нуклеофильного замещения в промежуточном веществе **18** гидроксизамещенными бензойными кислотами **19a-e**.

Синтез моно- и дигидроксированных производных тимола с различным положением гидроксильной группы в фенильном кольце был проведен для изучения роли множественных гидроксильных групп в ингибировании тирозиназы. В результате исследования было выяснено, что не количество гидроксильных групп является определяющим фактором ингибирующей

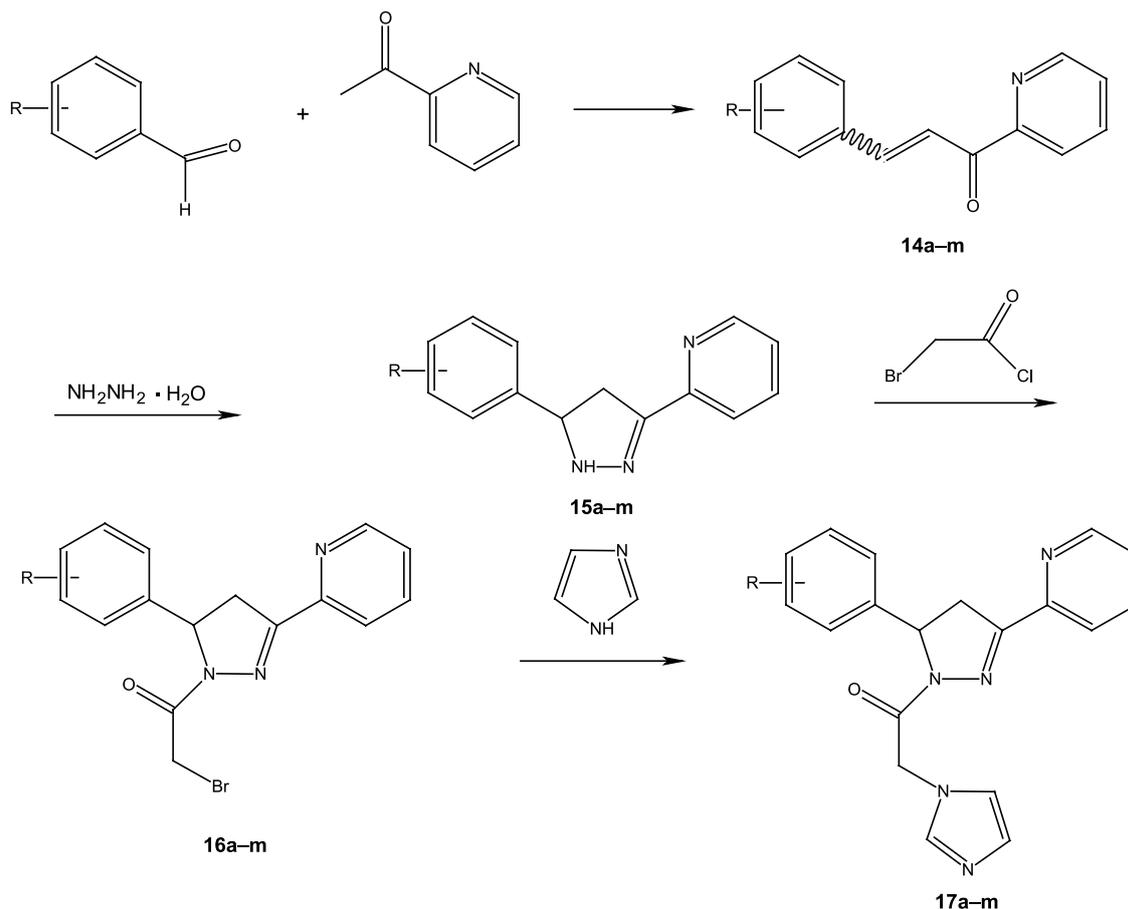


Рис. 6. Схема синтеза (±)-1-(5-арил-3-пиридин-2-ил)-4,5-дигидро-пирозол-1-ил)-2-имидазол-1-ил-этанонов (17a-m).
Fig. 6. Scheme for synthesis of (±)-1-(5-aryl-3-pyridin-2-yl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-yl)-2-imidazol-1-yl-ethanones (17a-m).

Таблица 3. Активность производных (±)-1-(5-арил-3-пиридин-2-ил)-4,5-дигидро-пирозол-1-ил)-2-имидазол-1-ил-этанонов (17) против трех штаммов *Candida*
Table 3. Activity of derivatives of (±)-1-(5-aryl-3-pyridin-2-yl)-4,5-dihydro-pyrazole-1-yl)-2-imidazole-1-yl-ethanones (17) against three strains of *Candida*

Соединение Compound	R	Выход, % Yield, %	Диапазон, мкг/мл Range, µg/mL	CP 208		CPs 801		CG 80	
				24 ч 24 h	48 ч 48 h	24 ч 24 h	48 ч 48 h	24 ч 24 h	48 ч 48 h
AMB	–	–	0.5–8	1	2	2	<0.5	2	2
Mic	–	–	5–80	<5	<5	<5	<5	<5	<5
5FC	–	–	2–32	<2	4	<2	8	<2	<2
17a	H	53	1000–16	–	–	62.5	62.5	62.5	62.5
17b	2-Cl	45	1000–16	–	–	62.5	62.5	62.5	62.5
17e	2-Br	55	1000–16	–	–	62.5	62.5	62.5	62.5
17f	3-Br	56	1000–16	–	–	62.5	62.5	62.5	62.5
17h	2-F	48	1000–62.5	62.5	62.5	–	–	–	–
17i	3-F	46	1000–16	62.5	62.5	–	–	–	–
17j	4-F	49	1000–16	–	–	62.5	62.5	62.5	62.5
17k	2-CH ₃	55	1000–16	62.5	62.5	–	–	–	–

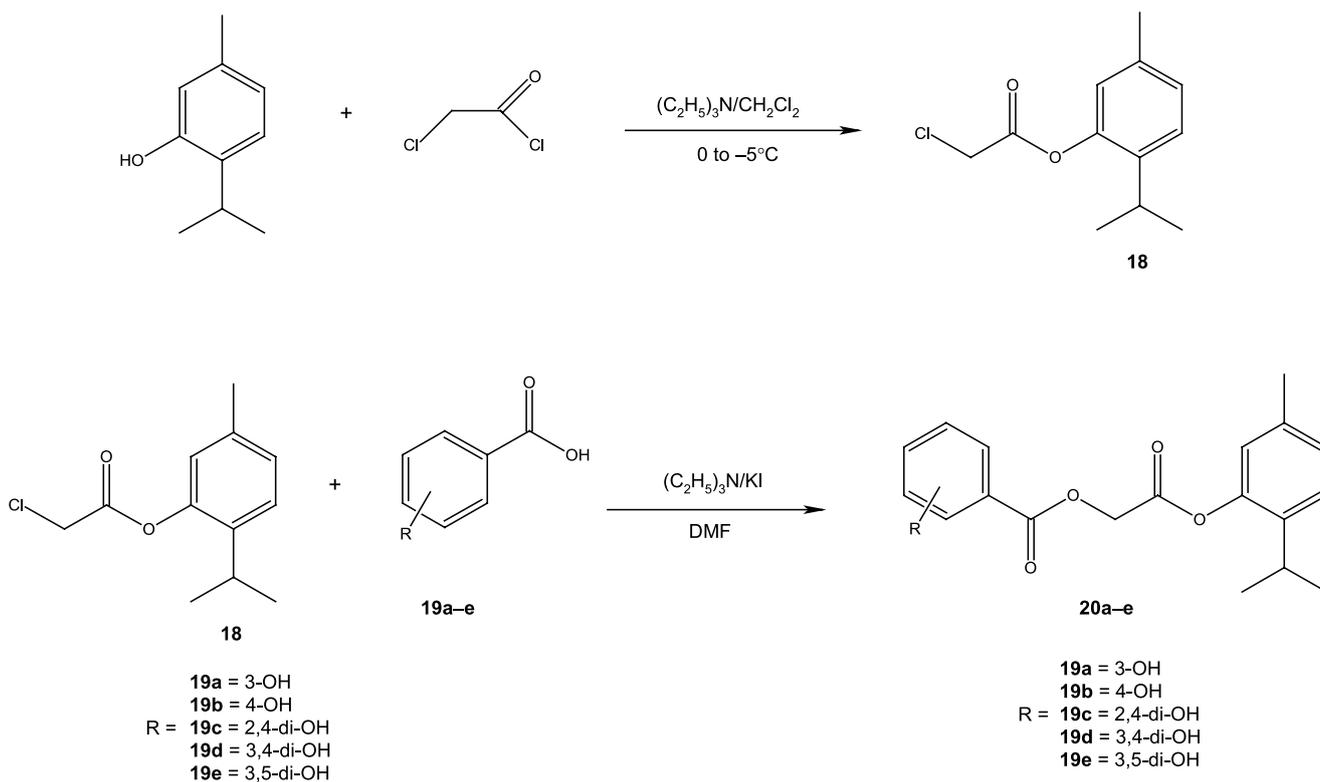


Рис. 7. Схема синтеза производных тимолола (**20a-e**).
 Fig. 7. Scheme for the synthesis of thymol derivatives (**20a-e**).

способности, а их положение [15]. Так, соединение **20d**, содержащее 3,4-дигидроксизамещенную часть бензойной кислоты, показало более высокую активность ($IC_{50} = 45.0$ мкМ), чем **20c** и **20e**, для которых значение IC_{50} составило 56.1 и 220.9 мкМ соответственно. Производные **20c** и **20e** содержат 2,4- и 3,5-дигидроксизамещенные остатки бензойной кислоты соответственно. В случае соединения **20d** две гидроксигруппы присутствуют в соседних положениях фенильного кольца. Это мешает молекуле хорошо взаимодействовать с ферментом. Такая структурная особенность хорошо коррелирует с L-3,4-дигидроксибензилаланином (L-DOPA), который используется в качестве субстрата для фермента тирозиназы при проведении биоанализа. Таким образом, соединение **20d** из-за близкого структурного сходства с L-DOPA является наиболее активным среди дигидроксилированных производных тимолола. В табл. 4 представлены значения IC_{50} синтезированных аналогов тимолола. Видно, что койевая кислота проявляет лучшую активность, чем все синтезированные производные тимолола [15].

С целью поиска оптимальных условий для проведения реакции ацилирования фенольных соединений узбекскими учеными были

проведены синтезы в различных условиях, описанных в статье [16] (рис. 8, табл. 5). Реакция хлор-ацетилирования 4-гидроксиацетанилида осуществлялась в присутствии различных катализаторов и растворителей. В результате хлор-ацетилирования 4-гидроксиацетанилида в присутствии кислот Льюиса в качестве катализатора образуются два продукта: 4-*N*-ацетамино-фенилхлор-ацетат и 5-*N*-ацетамино-2-гидрокси-фенилхлорид. При проведении реакции в отсутствие катализатора преимущественно протекает реакция *O*-ацилирования, и наблюдается высокий выход 4-*N*-ацетаминофенилхлор-ацетата. Из табл. 5 видно, что наилучший выход наблюдается при использовании хлороформа в качестве растворителя [16].

В данной экспериментальной работе нами был осуществлен синтез производных тимолола (2-изопропил-5-метилфенол) и пропофола (2,6-изопропилфенол) с имидазолом через *O*-хлор-ацетаты. Также было получено метокси-производное тимолола¹.

¹ Нумерация соединений в данном и следующих разделах автономная. / The numbering of connections in this and the following sections is autonomous.

Таблица 4. Активность производных тимолола **20a-e** против тирозиназы грибов
Table 4. Activity of thymol derivatives **20a-e** against fungal tyrosinase

Соединение Compound	Активность ингибирования тирозиназы Tyrosinase inhibition activity	
	% Ингибирования, 25 мкг/мл % Inhibition, 25 µg/mL	IC ₅₀ ± SEM µM
20a	48 ± 1	79.3 ± 5.3
20b	33 ± 2	91.5 ± 9.4
20c	68 ± 2	56.1 ± 5.9
20d	55 ± 3	45.0 ± 1.5
20e	5 ± 2	220.9 ± 11.6
Койевая кислота Kojic acid	100	16.69 ± 2.8

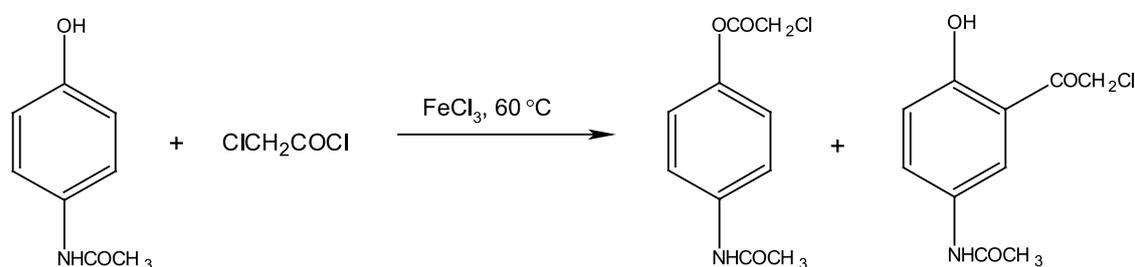


Рис. 8. Схема синтеза 4-*N*-ацетаминофенилхлорацетата и 5-*N*-ацетамино-2-гидроксифенилхлорида.
Fig. 8. Scheme for the synthesis of 4-*N*-acetaminophenylchloroacetate and 5-*N*-acetamino-2-hydroxyphenacyl chloride.

Таблица 5. Хлорацетилирование 4-гидроксиацетанилида в присутствии различных растворителей [16]
Table 5. Chloroacetylation of 4-hydroxyacetanilide in the presence of various solvents [16]

Реагенты Reagents	Соотношение реагентов Reagent ratio	Температура, °C Temperature, °C	Растворитель Solvent	Выход, % Yield, %
4-Гидроксиацетанилид / хлорацетил хлорид 4-Hydroxyacetanilide / chloroacetyl chloride	1:1	60–61	Хлороформ Chloroform	86
4-Гидроксиацетанилид / хлорацетил хлорид 4-Hydroxyacetanilide / chloroacetyl chloride	1:1	98–100	Гептан Heptane	75
4-Гидроксиацетанилид / хлорацетил хлорид 4-Hydroxyacetanilide / chloroacetyl chloride	1:1	83–84	Дихлорэтан Dichloroethane	79

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Приборы и материалы

Спектры ¹H и ¹³C ЯМР регистрировали на импульсном Фурье-спектрометре MSL-300 (Bruker, Германия) в CDCl₃ или DMSO-*d*₆ с тетраметилсиланом в качестве внутреннего стандарта. Химические сдвиги приведены в миллионных долях, константы

спин-спинового взаимодействия – в герцах. Колоночную хроматографию проводили с использованием силикагеля Kieselgel 60 (Merck, Германия, размер частиц 40–63 мкм). Для тонко-слойной хроматографии (ТСХ) полученных соединений применяли пластины SilicaGel 60 F254 (Merck). Растворители дополнительно осушали или использовали реагенты высокой степени чистоты

фирм *Merck* (Германия) и *Sigma-Aldrich* (США). Стеклопосуду перед использованием сушили при 140 °С.

Подготовка растворителей для использования в синтезе

В качестве растворителей в синтезе были использованы: хлористый метилен (CH₂Cl₂), петролейный эфир 40/70 (ПЭ), этилацетат (ЭА), ацетон, *N,N*-диметилформамид (ДМФА), тетрагидрофуран (ТГФ), изопропиловый спирт (ИПС). Осушка и перегонка растворителей осуществлялась по стандартным методикам.

Методики синтеза хлорацетильных производных замещенных фенолов и полифенолов

Синтез 2-изопропил-5-метилфенил-2-хлорацетата (1) при нагревании (рис. 9).

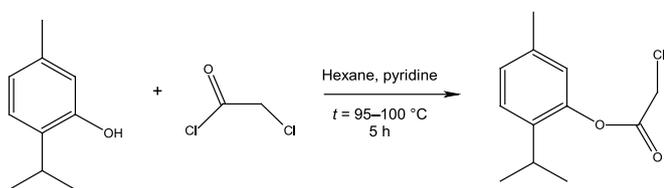


Рис. 9. Схема синтеза 2-изопропил-5-метилфенил-2-хлорацетата (1) при нагревании (методика I).

Fig. 9. Scheme for the synthesis of 2-isopropyl-5-methylphenyl-2-chloroacetate (1) by heating (method I).

Тимол (2.33 ммоль, 350 мг) растворяли в 15 мл гексана и переносили в колбу с магнитной мешалкой. К раствору тимола добавляли хлорацетилхлорид (3.26 ммоль, 0.26 мл), растворенный в 5 мл гексана, и смесь перемешивали при нагревании на песчаной бане до температуры 95–100 °С в течение 3 ч. Затем в реакционную массу вносили пиридин (0.36 ммоль, 0.2 мл) и продолжали перемешивать еще 2 ч при нагревании. Ход реакции контролировали при помощи ТСХ с использованием системы растворителей ПЭ/ЭА в соотношении 4:1. Реакционную массу отмывали от пиридина, высушивали над безводным сульфатом натрия Na₂SO₄ и очищали колоночной хроматографией (ПЭ/ЭА, 20:1→5:1). Выход 254 мг (48%), R_f = 0.77 (ПЭ/ЭА, 4:1).

Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ = 1.22–1.24 (Ar–CH–(CH₃)₂, 6H), 2.35 (Ar–CH₃, 3H), 3.01 (Ar–CH, 1H), 4.34 (–CH₂–Cl, 2H), 6.88 (Ar–H₄, 1H), 7.10 (Ar–H₁, 1H), 7.23 (Ar–H₂, 1H).

Спектр ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃): δ = 20.92 (C₆), 23.14 (C₇, C₉), 27.19 (C₈), 40.90 (C₁₂), 122.36 (C₄), 126.77 (C₁), 127.81 (C₂), 136.95 (C₃, C₅), 147.62 (C₁₀), 166.27 (C₁₄).

Синтез 2-изопропил-5-метилфенил-2-хлорацетата (2) при нагревании (рис. 10).

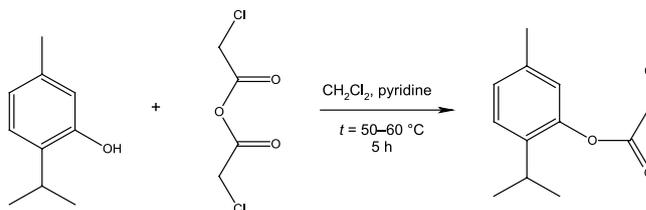


Рис. 10. Схема синтеза 2-изопропил-5-метилфенил-2-хлорацетата (2) при нагревании (методика II).

Fig. 10. Scheme for the synthesis of 2-isopropyl-5-methylphenyl-2-chloroacetate (2) by heating (method II).

Тимол (0.67 ммоль, 100 мг) растворяли в 10 мл хлористого метилена и переносили в колбу с магнитной мешалкой. К раствору тимола добавляли хлоруксусный ангидрид (1.27 ммоль, 216 мг), растворенный в 5 мл пиридина, и смесь перемешивали при нагревании на песчаной бане до температуры 50–60 °С в течение 5 ч. Ход реакции контролировали при помощи ТСХ с использованием системы растворителей ПЭ/ЭА в соотношении 10:1. Реакционную массу отмывали от пиридина, высушивали над Na₂SO₄ и очищали колоночной хроматографией (ПЭ/ЭА, 25:1→10:1). Выход 29 мг (19%), R_f = 0.67 (ПЭ/ЭА, 10:1).

Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆): δ = 1.11–1.13 (Ar–CH–(CH₃)₂, 6H), 2.27 (Ar–CH₃, 3H), 2.96 (Ar–CH, 1H), 4.72 (–CH₂–Cl, 2H), 6.90 (Ar–H₄, 1H), 7.09 (Ar–H₁, 1H), 7.25 (Ar–H₂, 1H).

Синтез 2-изопропил-5-метилфенил-2-хлорацетата (3) при охлаждении (рис. 11).

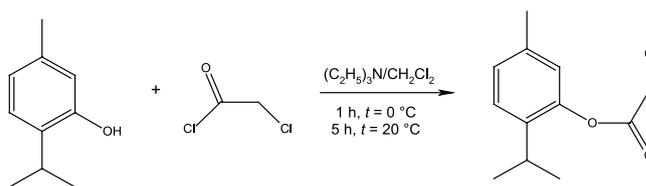


Рис. 11. Схема синтеза 2-изопропил-5-метилфенил-2-хлорацетата (3) при охлаждении (методика III).

Fig. 11. Scheme for the synthesis of 2-isopropyl-5-methylphenyl-2-chloroacetate (3) during cooling (method III).

Тимол (1.26 ммоль, 189 мг) и триэтиламин (1.26 ммоль, 0.18 мл) растворяли в 20 мл хлористого метилена и переносили в колбу с магнитной мешалкой. Смесь охлаждали на ледяной бане до 0 °С. Затем к реакционной смеси по каплям добавляли хлорацетилхлорид (1.26 ммоль, 0.1 мл) растворенный в 5 мл хлористого метилена и

продолжали охлаждать в течение 1 ч. После чего реакция продолжалась при температуре 20 °С еще 5 ч. Ход реакции контролировали при помощи ТСХ с использованием системы растворителей ПЭ/ЭА в соотношении 5:1. Реакционную массу экстрагировали 1% раствором соляной кислоты, 5% раствором щелочи, насыщенным раствором соли и высушивали над Na_2SO_4 . Далее реакционную смесь очищали колоночной хроматографией (ПЭ/ЭА, 30:1→10:1). Выход 113 мг (40%), $R_f = 0.63$ (ПЭ/ЭА, 5:1).

Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 1.11\text{--}1.13$ (Ar-CH-(CH_3)₂, 6H), 2.27 (Ar-CH₃, 3H), 2.96 (Ar-CH, 1H), 3.36 (Ar-OH, 4H), 4.72 (-CH₂-Cl, 2H), 6.90 (Ar-H4, 1H), 7.09 (Ar-H1, 1H), 7.25 (Ar-H2, 1H).

Синтез 2-изопропил-5-метилфенил-2-хлорацетата (4) при охлаждении (рис. 12).

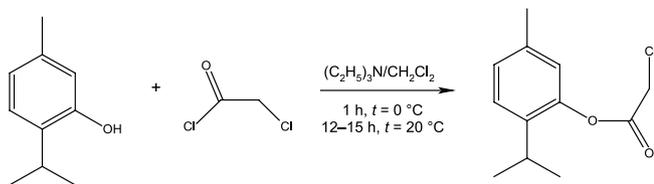


Рис. 12. Схема синтеза 2-изопропил-5-метилфенил-2-хлорацетата (ТХАХ) (4) при охлаждении (методика IV).

Fig. 12. Scheme for the synthesis of 2-isopropyl-5-methylphenyl-2-chloroacetate (4) during cooling (method IV).

Тимол (2.66 ммоль, 400 мг) и триэтиламин (5.32 ммоль, 0.74 мл) растворяли в 10 мл хлористого метилена и переносили в колбу с магнитной мешалкой. Смесь охлаждали на ледяной бане до 0 °С. Затем к реакционной смеси по каплям добавляли хлорацетилхлорид (13.32 ммоль, 1.06 мл), растворенный в 7 мл хлористого метилена и продолжали охлаждать в течение 1 ч. После чего реакция продолжалась при комнатной температуре еще 12–15 ч. Ход реакции контролировали при помощи ТСХ с использованием системы растворителей ПЭ/ЭА в соотношении 10:1. Реакционную массу экстрагировали 1% раствором соляной кислоты, 5% раствором щелочи, насыщенным раствором соли и высушивали над Na_2SO_4 . Далее реакционную смесь очищали колоночной хроматографией (ПЭ/ЭА, 30:1→10:1). Выход 450 мг (75%), $R_f = 0.57$ (ПЭ/ЭА, 10:1).

Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): $\delta = 1.22\text{--}1.24$ (Ar-CH-(CH_3)₂, 6H), 2.35 (Ar-CH₃, 3H), 3.01 (Ar-CH, 1H), 4.34 (-CH₂-Cl, 2H), 6.88 (Ar-H4, 1H), 7.10 (Ar-H1, 1H), 7.23 (Ar-H2, 1H).

Синтез 2,6-диизопропилфенилхлорацетата (5) при температуре 20 °С (рис. 13).

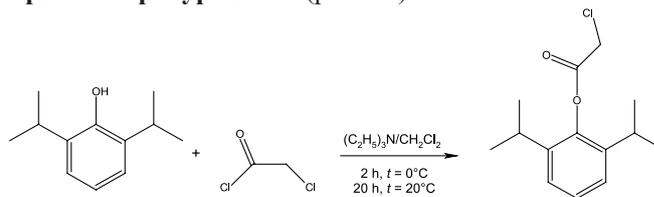


Рис. 13. Схема синтеза

2,6-диизопропилфенилхлорацетата при охлаждении (методика IV).

Fig. 13. Scheme for the synthesis of 2,6-diisopropylphenylchloroacetate (5) during cooling (method IV).

Смесь пропрофола (1) (0.799 ммоль), триэтиламина (0.799 ммоль) в безводном дихлорметане (25 мл) охлаждали в смеси ледяной соли до 0–5 °С. К этой реакционной смеси добавляли хлорацетилхлорид (2) (0.799 ммоль) в сухом дихлорметане по каплям при постоянном перемешивании в течение 2 ч, поддерживая постоянную температуру. Затем реакционную смесь перемешивали при температуре 20 °С и оставляли на ночь, промывали 1% HCl и 5% раствором гидроксида натрия. Органический слой промывали насыщенным водным NaCl, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Ход реакции контролировали при помощи ТСХ в системе растворителей ПЭ/ЭА в соотношении 10:1. Смесь очищали колоночной хроматографией (ПЭ, ПЭ/ЭА, 15:1, 12:1, 10:1, 8:1, 6:1). Выход 43 мг (30.3%). $R_f = 0.72$ (ПЭ/ЭА, 10:1).

Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 1.64\text{--}1.69$ (Ar-CH-(CH_3)₂, 6H), 3.42–3.44 (Ar-CH, 1H), 5.33 (-CH₂-Cl), 7.73 (Ar-H3, 1H), 7.74 (Ar-H5, 1H), 7.76 (Ar-H4, 1H).

Методики синтеза имидазольных производных замещенных фенолов и полифенолов

Синтез 2-изопропил-5-метилфенил-2-(1H-имидазол-1-ил)ацетата (6) при температуре 20 °С (рис. 14).

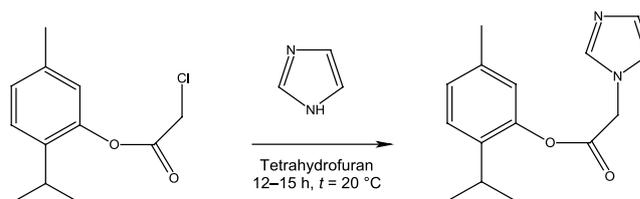


Рис. 14. Схема синтеза 2-изопропил-5-метилфенил-2-(1H-имидазол-1-ил)ацетата (6) при 20 °С (методика V).

Fig. 14. Scheme for the synthesis of 2-isopropyl-5-methylphenyl-2-(1H-imidazol-1-yl)acetate (6) at 20 °С (method V).

Имидазол (21.83 ммоль, 1486 мг) и 2-изопропил-5-метилфенил 2-хлорацетат (1.98 ммоль, 450 мг) растворяли в 7 мл ТГФ и переносили в колбу с магнитной мешалкой. Смесь непрерывно перемешивали при температуре 20 °С 12–15 ч. Ход реакции контролировали при помощи ТСХ с использованием системы растворителей ИПС/CH₂Cl₂ в соотношении 3:2. Реакционную массу промывали водой и высушивали над Na₂SO₄. Далее реакционную смесь очищали колоночной хроматографией (ИПС/CH₂Cl₂, 2:3→3:1). Выход 20 мг (4%), R_f = 0.85 (ИПС/CH₂Cl₂, 3:2).

Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ = 0.85–0.89 (Ar-CH-(CH₃)₂, 6H), 2.27 (Ar-CH₃, 3H), 2.91 (Ar-CH, 1H), 4.57–4.71 (-CH₂-N, 2H), 6.55 (Ar-H4, 1H), 6.70 (-N-CH=CH-, 1H), 6.72 (=CH-N-, 1H), 6.80 (Ar-H1, 1H), 6.95 (-N=CH-N-, 1H), 7.02 (Ar-H2, 1H).

Синтез 2-изопропил-5-метилфенил-2-(1H-имидазол-1-ил)ацетата (7) при пониженной температуре (рис. 15).

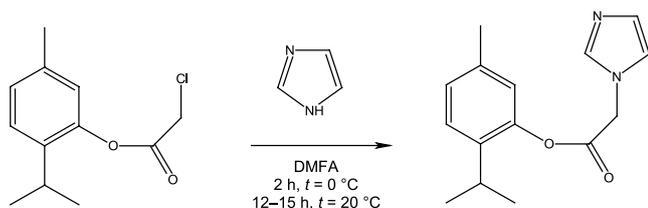


Рис. 15. Схема синтеза 2-изопропил-5-метилфенил-2-(1H-имидазол-1-ил)ацетата (7) при охлаждении (методика VI).

Fig. 15. Scheme for the synthesis of 2-isopropyl-5-methylphenyl-2-(1H-imidazol-1-yl) acetate (7) during cooling (method VI).

Имидазол (4.4 ммоль, 300 мг) и 2-изопропил-5-метилфенил 2-хлорацетат (0.44 ммоль, 100 мг) растворяли в 3 мл ДМФА и переносили в колбу с магнитной мешалкой и охлаждали на ледяной бане до 0 °С в течение 2 ч. После чего реакция продолжалась при температуре 20 °С еще 12–15 ч. Ход реакции контролировали при помощи ТСХ с использованием системы растворителей ИПС/CH₂Cl₂ в соотношении 3:2. Реакционную массу разбавляли водой и экстрагировали CH₂Cl₂, затем высушивали над Na₂SO₄ и упаривали с помощью роторного испарителя. После удаления растворителя вещество закристаллизовалось. Выход 64 мг (57%), R_f = 0.85 (ИПС/CH₂Cl₂, 3:2).

Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ = 0.85–0.89 (Ar-CH-(CH₃)₂, 6H), 2.27 (Ar-CH₃, 3H), 2.91 (Ar-CH, 1H), 4.57–4.71 (-CH₂-N, 2H), 6.55 (Ar-H4, 1H), 6.70 (-N-CH=CH-, 1H), 6.72 (=CH-N-, 1H), 6.80 (Ar-H1, 1H), 6.95 (-N=CH-N-, 1H), 7.02 (Ar-H2, 1H).

Синтез 2,6-диизопропилфенилимидазолацетата (8) при температуре 20 °С (рис. 16).

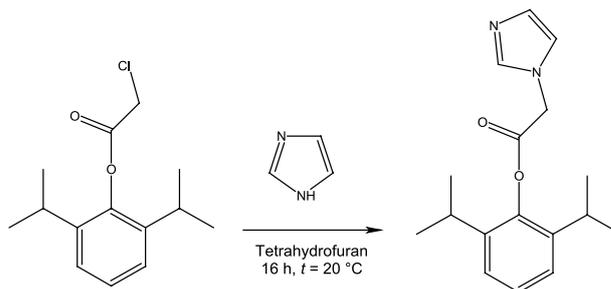


Рис. 16. Схема синтеза 2,6-диизопропилфенилимидазолацетата (8) при 20 °С.

Fig. 16. Scheme for the synthesis of 2,6-diisopropylphenylimidazole acetate (8) at 20 °C.

Сложный эфир пропрофола и хлорацетилхлорида (130 мг, 0.51 ммоль) и имидазол (521 мг, 7.65 ммоль) растворяли в 10 мл ТГФ и перенесли в круглодонную колбу с магнитной мешалкой. Реакцию поместили в тень, из-за того, что под воздействием света ТГФ может образовывать пероксиды. Реакцию оставили на ночь. Затем упарили ТГФ на роторном испарителе и вещество перерастворили в CH₂Cl₂. После этого реакционную смесь дважды промыли водой и сушили над Na₂SO₄. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ в системе растворителей изопропанол/CH₂Cl₂ в соотношении 4:1. Смесь очищали колоночной хроматографией (CH₂Cl₂, отношение изопропанол/CH₂Cl₂ было 2:3, 1:1, 3:2, 2:1, 3:1). Выход 32 мг (23.3%). R_f = 0.80 (Изопропанол/CH₂Cl₂, 4:1).

Спектр ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ = 1.31–1.35 (Ar-CH-CH₃)₂, 6H), 3.09–3.11 (Ar-CH, 1H), 5.62 (-CH₂-Im), 7.40 (Ar-H3, 1H), 7.41 (Ar-H5, 1H), 7.42 (Ar-H4, 1H), 7.15 (Im-H5, 1H), 7.17 (Im-H4, 1H), 7.45 (Im-2H, 1H).

Методика синтеза метоксипроизводных замещенных фенолов

Синтез метокситимола (1-изопропил-2-метокси-4-метилбензола) (9) (рис. 17).

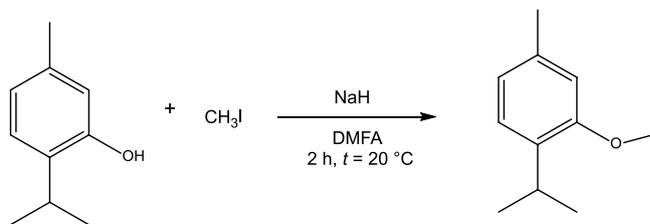


Рис. 17. Схема синтеза метокситимола (1-изопропил-2-метокси-4-метилбензола) (9).

Fig. 17. Scheme for the synthesis of methoxythymol (1-isopropyl-2-methoxy-4-methylbenzene) (9).

К тимолу (0.8 ммоль, 120 мг) растворенному в 1 мл ДМФА и помещенному в колбу с магнитной мешалкой, добавляли суспензию NaH (1.58 ммоль, 38 мг) в ДМФА. Смесь перемешивали в течение 45 мин при температуре 20 °С. Затем к реакционной смеси по каплям добавляли CH_3I (2.4 ммоль, 0.15 мл) и выдерживали еще 1 ч при температуре 20 °С. Ход реакции контролировали при помощи ТСХ с использованием системы растворителей ПЭ/ЭА в соотношении 3:1. Реакционную массу разлагали водой, подкисляли 1% раствором соляной кислоты до pH 4.0, экстрагировали хлористым метиленом и высушивали над Na_2SO_4 . Далее реакционную смесь очищали колоночной хроматографией (ПЭ/ЭА, 15:1→4:1). Выход 60 мг (46%), $R_f = 0.69$ (ПЭ/ЭА, 3:1).

Спектр ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 1.11\text{--}1.13$ (Ar-CH-(CH_3)₂, 6H), 2.26 (Ar-CH₃, 3H), 3.15–3.18 (Ar-CH-, 1H), 3.76 (–O-CH₃), 6.74 (Ar-H₆, 1H), 6.77 (Ar-H₄, 1H), 7.03 (Ar-H₃, 1H).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Получение хлорацетильных производных замещенных фенолов и полифенолов

Синтез имидазольных производных алкил-замещенных фенолов проводился в две стадии (рис. 18). На первой стадии синтеза получали *O*-хлорацетильные производные выбранных спиртов – тимолола и пропофола, к которым далее присоединяли имидазол.

Хлорацетильные производные ароматических спиртов были получены с помощью нескольких методик, описанных в литературных источниках. В частности, использовались синтезы, проводимые при нагревании [16] и при охлаждении [15] реакционной массы.

Для получения хлорацетильного производного тимолола с использованием нагревания было проведено два синтеза при различных условиях (рис. 9, 10). Первый синтез (методика I) проводили с использованием хлорацетилхлорида в качестве

ацилирующего агента, и высококипящего растворителя – *n*-гексана. Во втором случае (методика II) использовали хлоруксусный ангидрид, и была предпринята попытка заменить растворитель на низкокипящий – хлористый метилен. В результате были получены следующие выходы продукта: для соединения 1 (методика I) выход составил 48%, тогда как для соединения 2 (методика II) – 19%. Из чего следует, что изменение условий проведения синтеза не привело к лучшему результату.

Также мы исследовали возможности улучшения методик синтеза при использовании пониженной (0 °С) и комнатной температуры (20 °С) на примере двух методик с хлорацетилхлоридом в качестве *O*-ацилирующего реагента, которые отличались временем проведения реакции и соотношениями реагентов (рис. 11, 12). Хлорацетильные производные тимолола были получены с выходами 40% (методика III) и 75% (методика IV) для соединений 3 и 4 соответственно. Следовательно, синтез при охлаждении реакционной массы с использованием избытка ацилирующего агента и увеличением времени реакции является более предпочтительным при получении хлорацетильных производных ароматических спиртов. Результаты представлены в табл. 6.

Реакция *O*-ацилирования пропофола протекала аналогично реакции с тимололом, но время реакции увеличилось из-за стерических затруднений присоединения хлорацетатного фрагмента к пропофолу (рис. 13). Выход продукта составил 30%.

Получение имидазольных хлорацетильных производных алкил-замещенных фенолов

Мы провели синтетическое исследование по получению имидазольных производных 2-изопропил-5-метилфенил-2-хлорацетата. В ходе исследования были проведены два синтеза по методикам, описанным в литературных источниках [15, 16], в которых использовались различные температуры и растворители (рис. 15, 16), а также мы увеличили время проведения реакции, в сравнении с использованными литературными

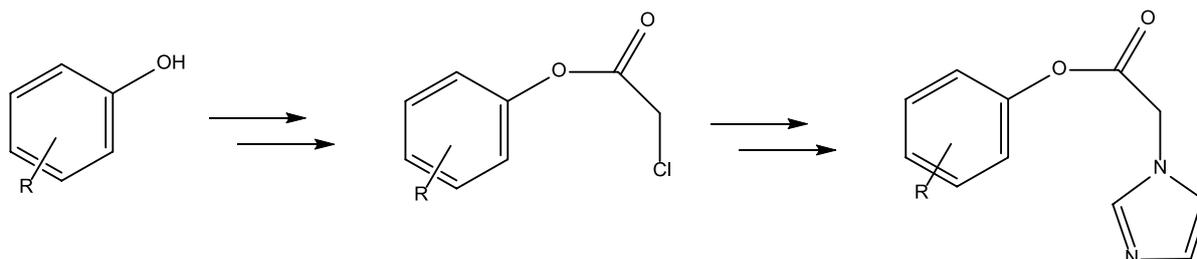


Рис. 18. Общая схема синтеза имидазольных производных замещенных фенолов и полифенолов.

Fig. 18. General scheme for the synthesis of imidazole derivatives of substituted phenols and polyphenols.

Таблица 6. Хлорацетилование тимола в присутствии различных растворителей
Table 6. Chloroacetylation of thymol in the presence of various solvents

Реагенты Reagents	Соотношение реагентов Reagent ratio	Температура, °C Temperature, °C	Растворитель Solvent	Выход, % Yield, %
Тимол/хлорацетилхлорид Thymol/Chloroacetyl chloride	1:1	95–100	Гексан Hexane	48
Тимол/хлоруксусный ангидрид Thymol/Chloroacetic anhydride	1:1.9	50–60	Хлористый метилен Methylene chloride	19
Тимол/хлорацетилхлорид Thymol/Chloroacetyl chloride	1:2	0–5	Хлористый метилен Methylene chloride	40
Тимол/хлорацетилхлорид Thymol/Chloroacetyl chloride	1:4	0–5	Хлористый метилен Methylene chloride	75

источниками. При проведении синтеза при комнатной температуре и с использованием ТГФ в качестве реакционной среды (методика V), выход продукта 6 составил 4%, что не является удовлетворительным результатом. С целью увеличения выхода продукта был проведен синтез при использовании ДМФА в качестве растворителя, а также пониженной и комнатной температур (методика VI), выход продукта 7 составил 57%.

Реакцию 2,6-изопропилфенилхлорацетата с имидазолом проводили по методике V аналогично реакции с производным тимола выход составил 23%. Результаты представлены в табл. 7.

Получение метоксипроизводных замещенных фенолов

Метоксипроизводное тимола было синтезировано по методике [17] с увеличением времени реакции из-за стерических затруднений присоединения метильного остатка (рис. 17). При этом был получен метокситимол (1-изопропил-2-метокси-4-метилбензол) (9) с выходом 46%.

Подтверждение структуры полученных соединений

Структуры полученных соединений подтверждали методами ^1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопии.

Спектр ^1H ЯМР 2-изопропил-5-метилфенил-2-хлорацетата (рис. 19). Метильные протоны изопропильной цепи кольца наблюдались при $\delta = 1.22\text{--}1.24$ м.д. Сигнал, принадлежащий Ar-CH_3 , регистрировался при $\delta = 2.35$ м.д. Протон Ar-CH дает мультиплет при 3.01 м.д. Также спектр показал сигнал при $\delta = 4.34$ м.д., что говорит о присутствии $-\text{CH}_2\text{-Cl}$. Ароматические протоны проявились в характерном диапазоне от 6.88 до 7.23 м.д.

Спектр ^{13}C ЯМР 2-изопропил-5-метилфенил-2-хлорацетата (рис. 20). Метильный углерод кольца (Ar-CH_3) давал сигнал при 20.92 м.д. Метильные углероды изопропильных цепей кольца присутствовали при $\delta = 23.14$ м.д. Углерод, соответствующий Ar-CH резонировал при $\delta = 27.19$ м.д. Присутствие хлорацетата

Таблица 7. Получение имидазольных хлорацетиловых производных алкил-замещенных фенолов в присутствии различных растворителей

Table 7. Preparation of imidazole chloroacetyl derivatives of alkyl-substituted phenols in the presence of various solvents

Реагенты Reagents	Соотношение реагентов Reagent ratio	Температура, °C Temperature, °C	Растворитель Solvent	Выход, % Yield, %
Тимол хлорацетилхлорид / имидазол Thymol chloroacetyl chloride / imidazole	1:3	20	ТГФ THF	4
Тимол хлорацетилхлорид / имидазол Thymol chloroacetyl chloride / imidazole	1:10	0–5	ДМФА DMFA	57
Пропофол хлорацетилхлорид / имидазол Propofol chloroacetyl chloride / imidazole	1:10	0–5	ДМФА DMFA	23

Примечание: THF – tetrahydrofuran; DMFA – *N,N*-dimethylformamide.

Note: THF is tetrahydrofuran; DMFA is *N,N*-dimethylformamide.

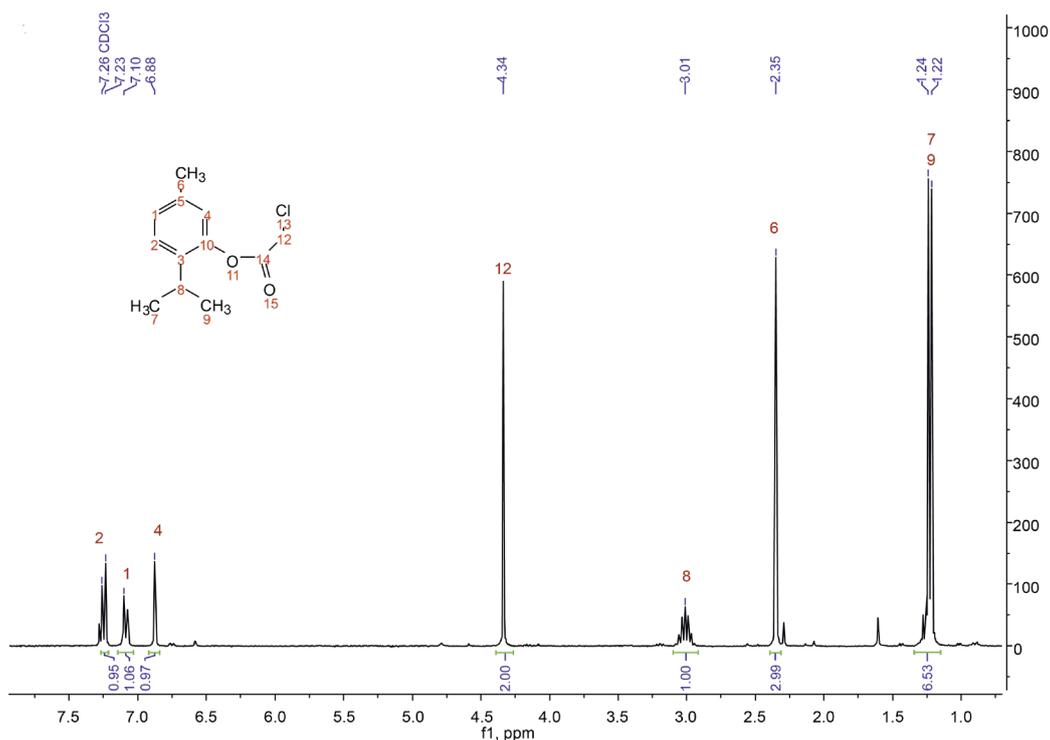


Рис. 19. ^1H ЯМР спектр 2-изопропил-5-метилфенил-2-хлорацетата.
 Fig. 19. ^1H NMR spectrum of 2-isopropyl-5-methylphenyl-2-chloroacetate.

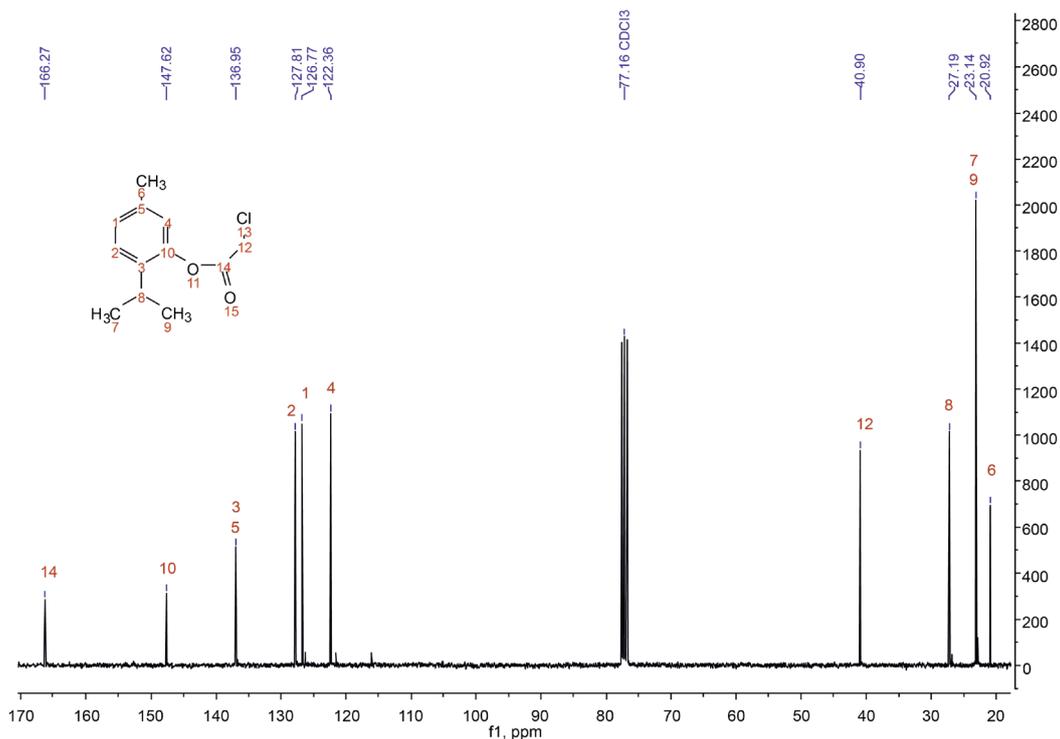


Рис. 20. ^{13}C ЯМР спектр 2-изопропил-5-метилфенил 2-хлорацетата.
 Fig. 20. ^{13}C NMR spectrum of 2-isopropyl-5-methylphenyl-2-chloroacetate.

($-\text{CH}_2-\text{Cl}$) подтверждает сигнал при $\delta = 40.90$ м.д. Наличие ароматического кольца подтверждают сигналы в диапазоне от 122.36 до 136.95 м.д. Сигнал при $\delta = 147.62$ м.д. соответствует углероду, через который посредством кислорода образуется сложноэфирная связь. Также спектр показал

сигнал при $\delta = 166.27$ м.д., характерный для атома карбоксильной группы ($\text{C}=\text{O}$).

Спектр ^1H ЯМР 2,6-диизопропилфенилхлорацетата (рис. 21). Мультиплет, соответствующий метильным протонам изопропильных цепей

кольца, наблюдался при $\delta = 1.64\text{--}1.69$ м.д. Протон Ar–CH– дает мультиплет при $\delta = 3.42\text{--}3.44$. Протонам –CH₂–Cl соответствовал сигнал $\delta = 5.33$ м.д. Протоны ароматического кольца проявились в диапазоне 7.73–7.76 м.д.

Спектр ¹H ЯМР 2-изопропил-5-метилфенил-2-(1H-имидазол-1-ил)ацетата (рис. 22). Метильные протоны изопропильной цепи кольца наблюдались при $\delta = 0.85\text{--}0.89$ м.д. Сигнал, принадлежащий Ar–CH₃, регистрировался при $\delta = 2.27$ м.д. Протон

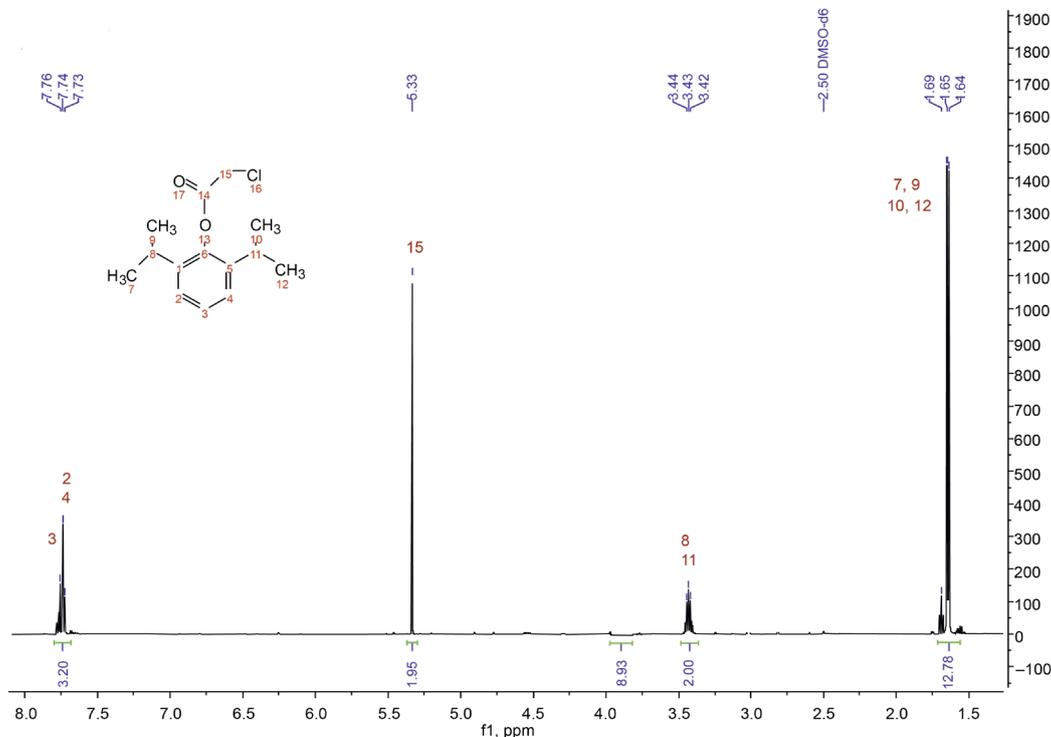


Рис. 21. ¹H ЯМР спектр 2,6-диизопропилфенилхлорацетата.
Fig. 21. ¹H NMR spectrum of 2,6-diisopropylphenylchloroacetate.

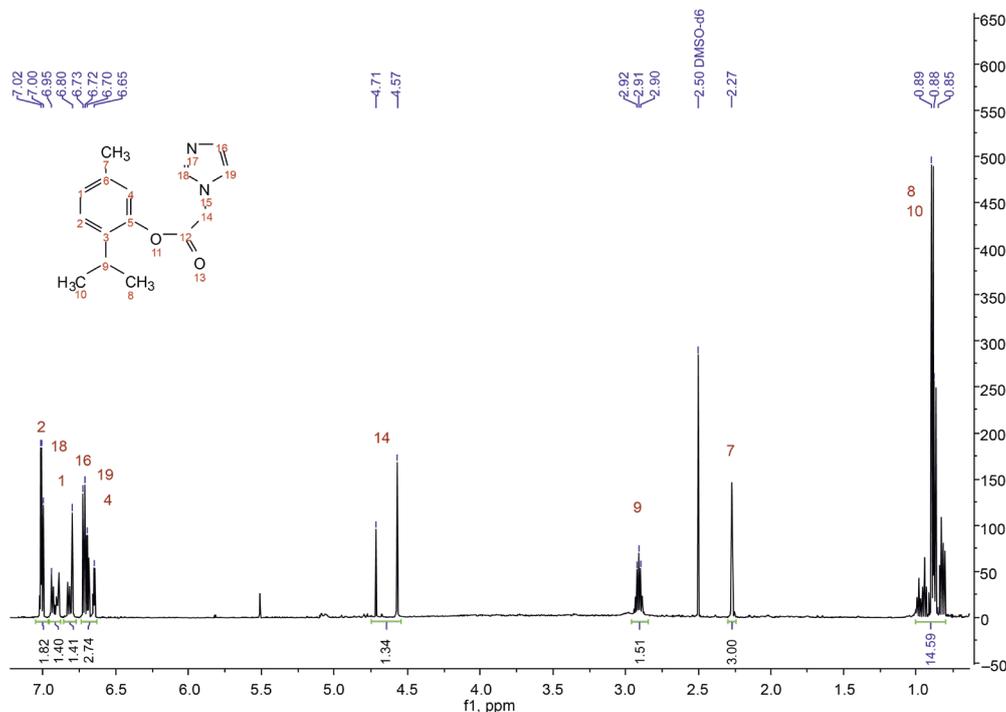


Рис. 22. ¹H ЯМР спектр 2-изопропил-5-метилфенил-2-(1H-имидазол-1-ил)ацетата.
Fig. 22. ¹H NMR spectrum of 2-isopropyl-5-methylphenyl-2-(1H-imidazol-1-yl) acetate.

Ar–CH– дает мультиплет при 2.91 м.д. Также спектр показал сигналы при $\delta = 4.57\text{--}4.71$ м.д., что свидетельствует о расщеплении протонов $-\text{CH}_2-$ группы, расположенной между $-\text{N}-$ и $-\text{C}=\text{O}$ группами.

Это можно объяснить флексимерностью структуры данной молекулы, которая подтверждается данными 3D моделирования (рис. 23). Ароматические протоны проявились в характерном диапазоне от 6.65 до 7.02 м.д. Протоны имидазольного фрагмента наблюдались в диапазоне от 6.70 до 7.00 м.д. Расщепленный сигнал протона $-\text{CH}-$ между двумя атомами азота ($\delta = 7.00$ м.д.), также свидетельствует в пользу образования флексимерного аналога.

Спектр ^1H ЯМР 2,6-диизопропилфенилимидазолацетата (рис. 24). Мультиплет, соответствующий

метильным протонам изопропильных цепей кольца, наблюдался при $\delta = 1.31\text{--}1.35$ м.д. Протон Ar–CH– дает мультиплет при $\delta = 3.09\text{--}3.11$ м.д. Протонам $-\text{CH}_2-\text{Im}$ соответствовал сигнал $\delta = 5.62$ м.д. Протоны ароматического кольца проявились в диапазоне 7.40–7.42 м.д., а протоны имидазольного кольца в диапазоне 7.15–7.45 м.д.

Спектр ^1H ЯМР метокситимола (рис. 25). Дуплет, соответствующий метильным протонам изопропильной цепи кольца, наблюдался при $\delta = 1.11\text{--}1.13$ м.д. При $\delta = 2.26$ м.д. регистрировался сигнал, соответствующий Ar–CH₃. Протон Ar–CH– дает мультиплет при $\delta = 3.15\text{--}3.18$ м.д. Протонам $-\text{O}-\text{CH}_3$ соответствовал сигнал $\delta = 3.76$ м.д. Протоны ароматического кольца проявились в диапазоне 6.74–7.03 м.д.

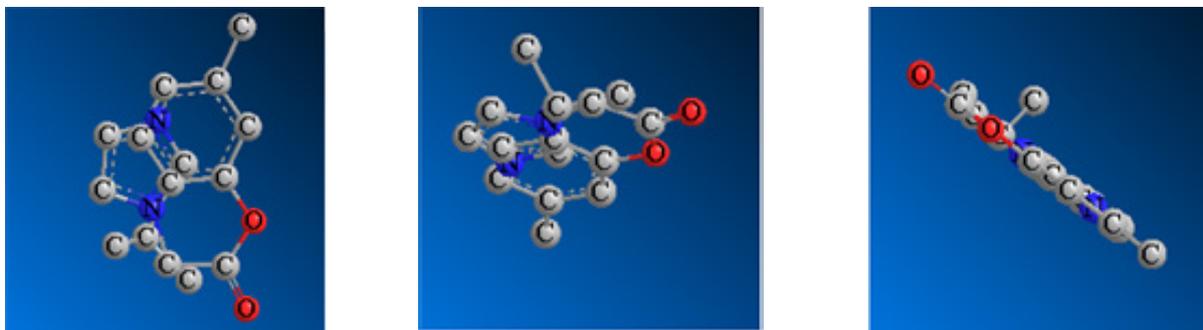


Рис. 23. 3D модель 2-изопропил-5-метилфенил-2-(1H-имидазол-1-ил)ацетата.

Fig. 23. 3D model of 2-isopropyl-5-methylphenyl-2-(1H-imidazol-1-yl) acetate.

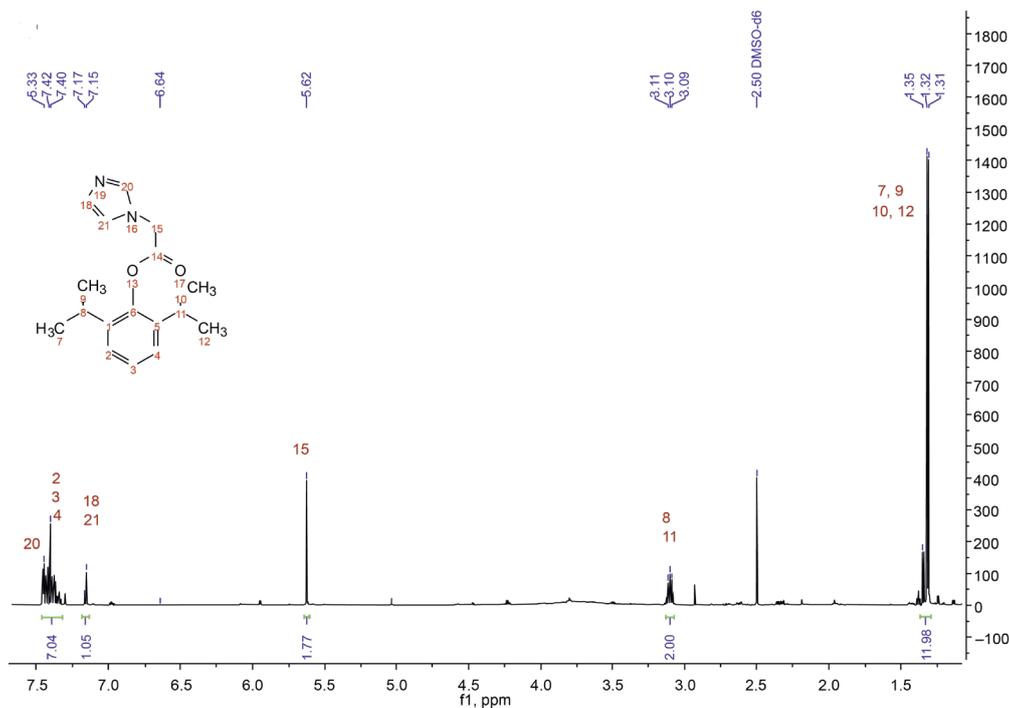


Рис. 24. ^1H ЯМР 2,6-диизопропилфенилимидазолацетата.

Fig. 24. ^1H NMR spectrum of 2,6-diisopropylphenylimidazole acetate.

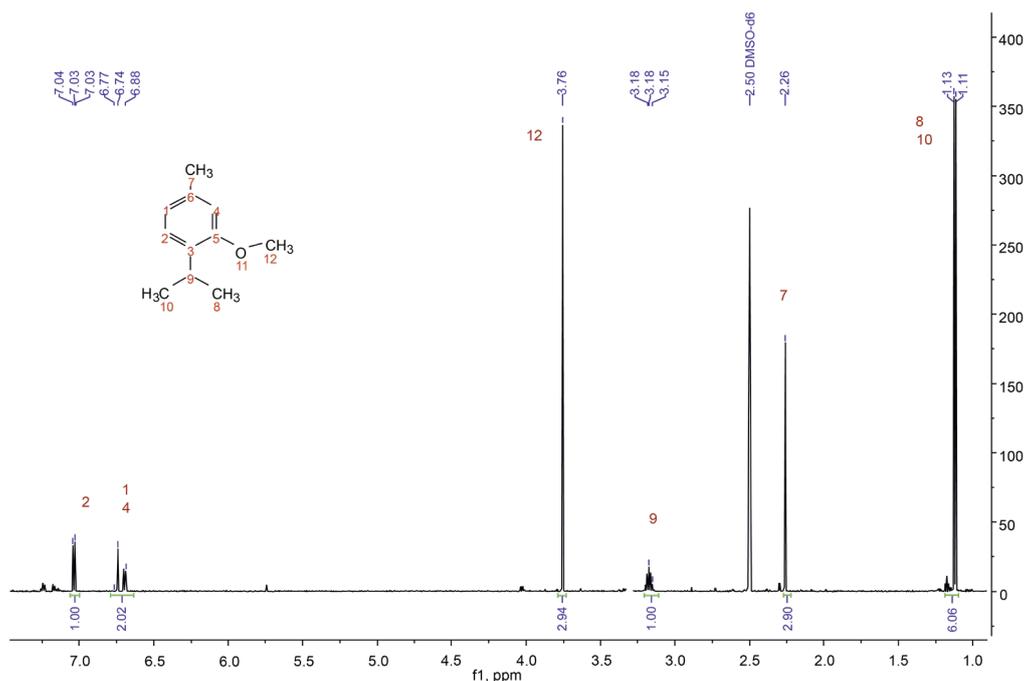


Рис. 25. ^1H ЯМР спектр метокситимола.
Fig. 25. ^1H NMR spectrum of methoxythymol.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При изучении различных подходов для *O*-ацилирования тимола и пропофола было выявлено, что проведение синтеза при охлаждении реакционной массы с использованием избытка хлорацетилхлорида в дихлорметане в присутствии триэтиламина, дает наибольший выход и позволяет контролировать конверсию исходного реагента. Для стадии введения фармакафора (гетероцикла) была отработана реакция с имидазолом в тетрагидрофуране при комнатной температуре. Структура соединений была подтверждена методом ЯМР спектроскопии. Образцы полученных соединений были переданы для биологических исследований на модельных штаммах дрожжей.

Данные методы с большой долей вероятности могут быть применены для получения ряда гидрофобных производных ароматических спиртов.

Благодарности

Работа выполнена при поддержке гранта Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (проект № 0706-2020-0019) с использованием оборудования ЦКП РТУ МИРЭА.

Acknowledgments

The work was supported by a grant from the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (project No. 0706-2020-0019) using the equipment of the RTU MIREA Center for Collective Use.

Вклад авторов

В.А. Сохранева – проведение экспериментов по синтезу конъюгатов тимола с имидазолом, обработка материала, написание текста статьи;

Д.А. Юсупова – проведение экспериментов по синтезу конъюгатов тимола с имидазолом, синтез метоксипроизводного тимола;

В.С. Борискин – проведение экспериментов по синтезу конъюгатов пропофола с имидазолом;

Н.В. Гроза – разработка концепции исследования, научное руководство на всех этапах работы.

Authors' contributions

V.A. Sokhraneva – conducting experiments on the synthesis of thymol–imidazole conjugates, processing the material, and writing the text of the article;

D.A. Yusupova – conducting experiments on the synthesis of thymol–imidazole conjugates, synthesis of thymol methoxy derivative;

V.S. Boriskin – conducting experiments on the synthesis of conjugates of propofol with imidazole;

N.V. Groza – development of the research concept, scientific guidance at all stages of the study.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Hoq M.I., Mitsuno K., Tsujino Y., Aoki T., Ibrahim, H.R. Triclosan-lysozyme complex as novel antimicrobial macromolecule: a new potential of lysozyme as phenolic drug-targeting molecule. *Int. J. Biol. Macromol.* 2008;42(5):468–477. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2008.03.003>
- Kumar N., Goel N. Phenolic acids: natural versatile molecules with promising therapeutic applications. *Biotechnol. Rep.* 2019;24:e00370. <https://doi.org/10.1016/j.btre.2019.e00370>
- Gligor O., Mocan A., Moldovan C., Locatelli M., Crişan G., Ferreira I.C. Enzyme-assisted extractions of polyphenols – a comprehensive review. *Trends in Food Science and Technology.* 2019;88:302–315. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2019.03.029>
- Соловьева Н.Л., Сокуренько М.С. Технологии повышения стабильности полифенольных соединений в лекарственных препаратах (обзор). *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2016;4(17):82–91. [Solovieva N.L., Sokurenko M.S. Technologies to improve the stability of polyphenolic compounds in drug discovery (review). *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug Development & Registration.* 2016;4(17):82–91 (in Russ.).]
- Lima M.C., Paiva de Sousa C., Fernandez-Prada C., Harel J., Dubreuil J.D., de Souza E.L. A review of the current evidence of fruit phenolic compounds as potential antimicrobials against pathogenic bacteria. *Microb. Pathog.* 2019;130:259–270. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.03.025>
- Cai Y.-Z., Mei Sun, Jie Xing, Luo Q., Corke H. Structure-radical scavenging activity relationships of phenolic compounds from traditional Chinese medicinal plants. *Life Sciences.* 2006;78(25):2872–2888. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2005.11.004>
- Rossi R., Ciofalo M. An Updated Review on the Synthesis and Antibacterial Activity of Molecular Hybrids and Conjugates Bearing Imidazole Moiety. *Molecules.* 2020;25(21):5133. <https://doi.org/10.3390/molecules25215133>
- Verma A., Joshi S., Singh D. Imidazole: having versatile biological activities. *J. Chem.* 2013;2013:329412. <https://doi.org/10.1155/2013/329412>
- Walker K.A.M., Wallach M.B., Hirschfeld D.R. 1-(Naphthylalkyl)-1H-imidazole derivatives, a new class of anticonvulsant agents. *J. Med. Chem.* 1981;24(1):67–74. <https://doi.org/10.1021/jm00133a015>
- Karakurt A., Dalkara S., Özalp M., Özbey S., Kendi E., Stables J.P. Synthesis of some 1-(2-naphthyl)-2-(imidazole-1-yl)ethanone oxime and oxime ether derivatives and their anticonvulsant and antimicrobial activities. *Eur. J. Med. Chem.* 2001;36(5):421–433. [https://doi.org/10.1016/s0223-5234\(01\)01223-5](https://doi.org/10.1016/s0223-5234(01)01223-5)
- Ksiezopolska E., Gabaldón T. Evolutionary Emergence of Drug Resistance in Candida Opportunistic Pathogens. *Genes.* 2018;9(9):461. <https://doi.org/10.3390/genes9090461>
- Tosi M., Roat E., De Biasi S., Munari E., Venturelli S., Coloretti I., Biagioni E., Cossarizza A., Girardis M. Multidrug resistant bacteria in critically ill patients: a step further antibiotic therapy. *J. Emerg. Crit. Care Med.* 2018;2:103. <https://doi.org/10.21037/JECCM.2018.11.08>
- Frei R., Breitbach A.S., Blackwell H.E. 2-Aminobenzimidazole derivatives strongly inhibit and disperse *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2012;51(21):5226–5229. <https://doi.org/10.1002/anie.201109258>
- Mamolo M.G., Zampieri D., Falagiani V., Vio L., Banfi E. Synthesis and antifungal activity of (±)-1-(5-aryl-3-pyridin-2-yl-4,5-dihydro-pyrazol-1-yl)-2-imidazol-1-yl-ethanone derivatives. *Il Farmaco.* 2003;58(4):315–322. [https://doi.org/10.1016/s0014-827x\(02\)00006-x](https://doi.org/10.1016/s0014-827x(02)00006-x)
- Ashraf Z., Rafiq M., Seo S.-Y., Kwon K.S., Babar M.M., Sadaf Zaidi N.-S. Kinetic and in silico studies of novel hydroxy-based thymol analogues as inhibitors of mushroom tyrosinase. *Eur. J. Med. Chem.* 2015;98:203–211. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.05.031>
- Абдушукуров А.К., Юсуфов М.С., Хуррамов Э.Н., Шахриев Х. Хлорацетилирование 4-гидроксиацетанилида. *Universum: Технические науки.* 2018;5(50). URL: <http://7universum.com/ru/tech/archive/item/5915> [Abdushukurov A.K., Yusufov M.S., Khurramov E.N., Shakhriev H. Chlorocetylation of 4-hydroxyacetanilide. *Universum: Tekhnicheskie nauki = Universum: Eng. Sci.* 2018;5(50). URL: <http://7universum.com/ru/tech/archive/item/5915>]
- Horne G., Mills S.J., Potter B.V. First derivatives of myo-inositol 1,4,6-trisphosphate modified at positions 2 and 3: structural analogues of D-myo-inositol 1,4,5-trisphosphate. *Carbohydr. Res.* 2004;339(1):51–65. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2003.09.008>

Об авторах:

Сохранева Вера Александровна, студент кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н.А. Преображенского Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: sokhraneva.v@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-0930-5604>

Юсупова Диляра Ахметовна, магистрант кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н.А. Преображенского Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: dilyara.yus1997@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-6822-5383>

Борискин Владимир Сергеевич, студент кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н.А. Преображенского Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: vladimir.boriskin@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0001-6474-7005>

Гроза Наталья Викторовна, к.х.н., доцент кафедры химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии им. Н.А. Преображенского Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: grozanv@gmail.com. Scopus Author ID 6602326980, ResearcherID I-6156-2016, SPIN-код РИНЦ 7210-6410, <https://orcid.org/0000-0002-6699-5907>

About the authors:

Vera A. Sokhraneva, Student, N.A. Preobrazhensky Department of Chemistry and Technology of Biologically Active Compounds, Medicinal and Organic Chemistry, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: sokhraneva.v@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-0930-5604>

Dilyara A. Yusupova, Master Student, N.A. Preobrazhensky Department of Chemistry and Technology of Biologically Active Compounds, Medicinal and Organic Chemistry, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: dilyara.yus1997@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-6822-5383>

Vladimir S. Boriskin, Student, N.A. Preobrazhensky Department of Chemistry and Technology of Biologically Active Compounds, Medicinal and Organic Chemistry, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: vladimir.boriskin@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0001-6474-7005>

Nataliya V. Groza, Cand. Sci. (Chem.), Associate Professor, N.A. Preobrazhensky Department of Chemistry and Technology of Biologically Active Compounds, Medical and Organic Chemistry, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: grozanv@gmail.com. Scopus Author ID 6602326980, ResearcherID I-6156-2016, RSCI SPIN-code 7210-6410, <https://orcid.org/0000-0002-6699-5907>

*Поступила: 21.12.2021; получена после доработки: 10.03.2022; принята к опубликованию: 17.06.2022.
The article was submitted: December 21, 2021; approved after reviewing: March 10, 2022; accepted for publication: June 17, 2022.*