

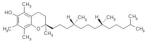


**СИНТЕЗ И АНТИРАДИКАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ  
ПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗОЛА  
СО СТЕРИЧЕСКИ ЗАТРУДНЕННЫМ  
*пара*-ГИДРОКСИАРИЛЬНЫМ ЗАМЕСТИТЕЛЕМ**

---

# Фенольные антиоксиданты

## Природные



Токоферол



Ресвератрол

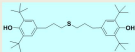


Тролокс

## Синтетические



Ионол



Тиофан (СО-3)

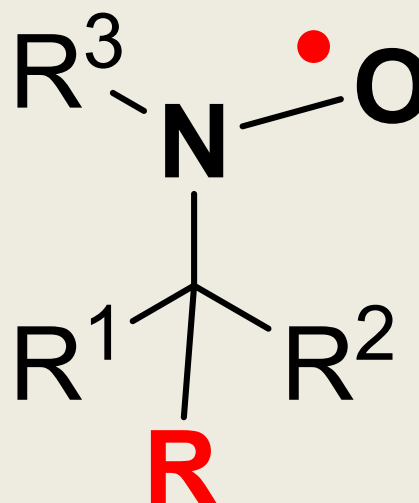
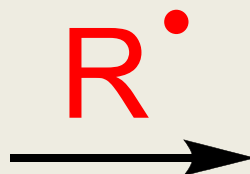
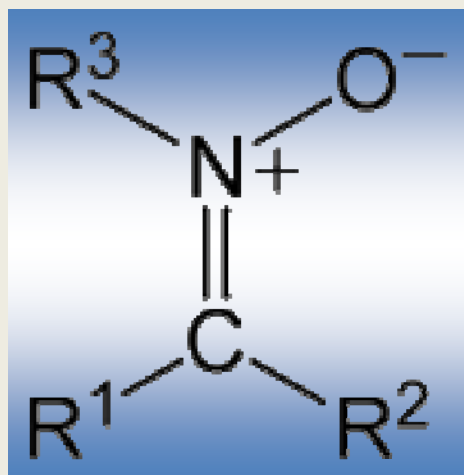


E319 (Пищевая добавка)

# **Нитроны** – «молодой, но перспективный» класс антиоксидантов

## «Антирадикальный» принцип действия нитронов

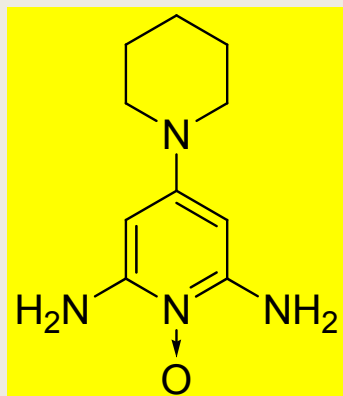
Высокореакционноспособный  
короткоживущий радикал



Долгоживущий, сравнительно  
инертный радикал

Когда один из заместителей  $R^{1,2}$  является атомом водорода, взаимодействие нитрона с короткоживущим радикалом протекает на 3-4 порядка быстрее, чем в случае, когда  $R^{1(2)}$  являются алкильными или арильными группами

# Примеры нитронов с высокой антиоксидантной активностью

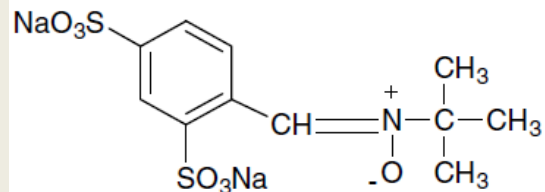


**Миноксидил** –  
антигипертензивный  
агент и периферический  
вазодилатор

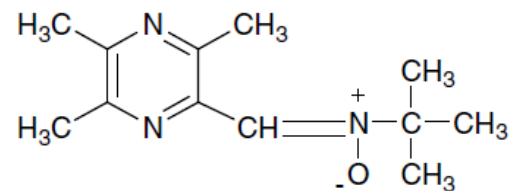
Biochimie 95 (2013) 1437

Водорастворимые  
нитроны – тромболитики и  
мощные антиоксиданты

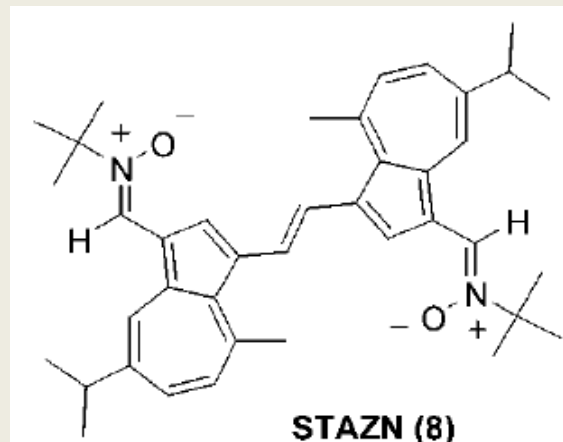
Bioorganic & Medicinal Chemistry  
16 (2008) 8868



NXY-059



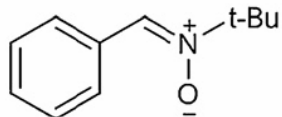
TBN



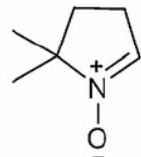
Стильбазуленилнитрон –  
антиоксидант и  
нейропротектор

J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 4678

# Гипотетические механизмы действия нитронов как антиоксидантов

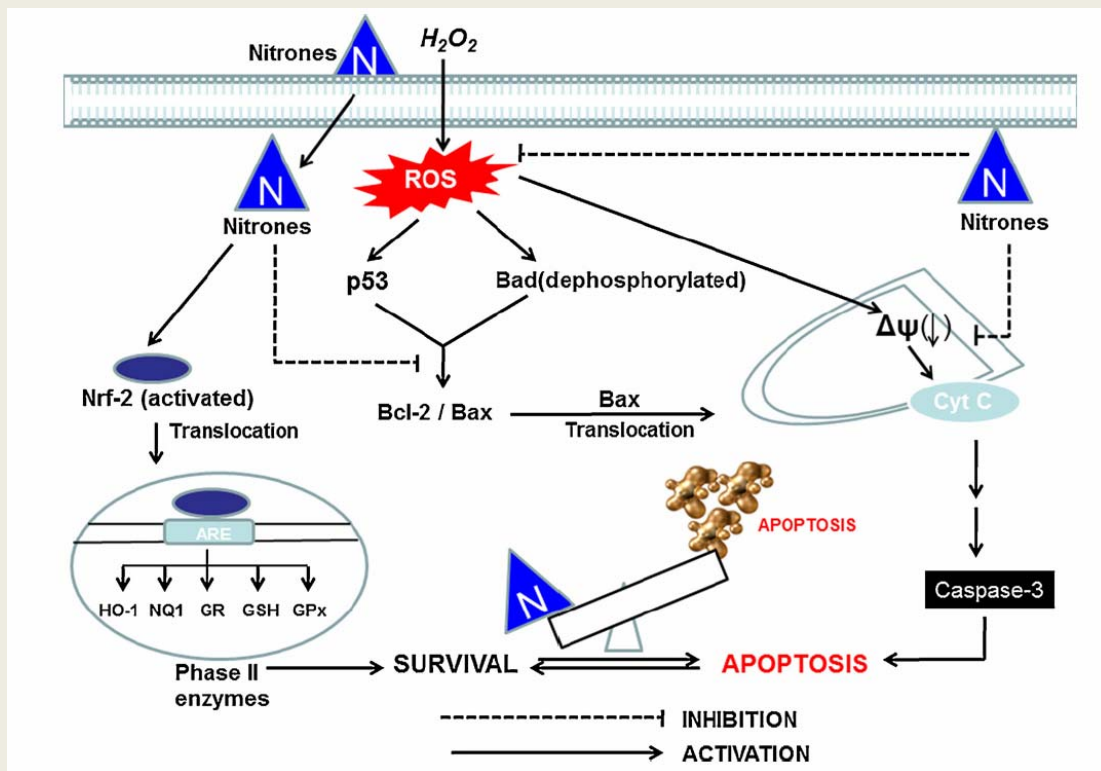


$\alpha$ -phenyl *N*-*tert*-butyl nitron (PBN)    5,5-dimethyl-pyrroline *N*-oxide (DMPO)

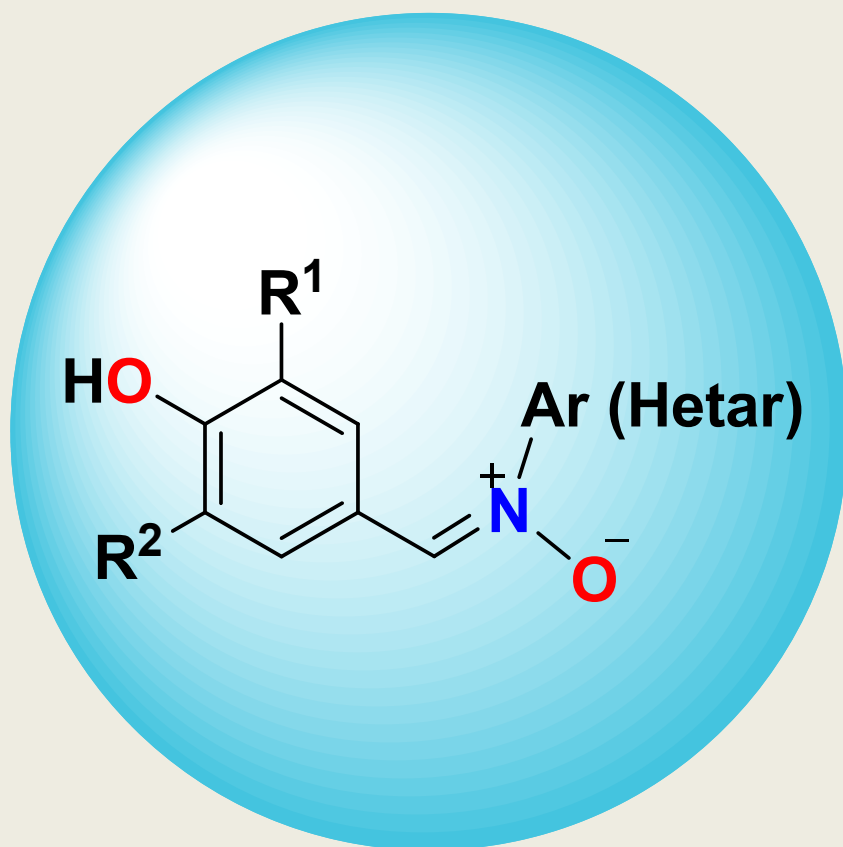


Нитроны обеспечивают защиту эндотелиальных клеток от окислительного стресса путем модуляции антиоксидантных ферментов фазы II детоксикации и дальнейшего ингибирования митохондриально зависимого каскадного апоптоза.

A. Das et al. / Biochemical Pharmacology 84 (2012) 486–497



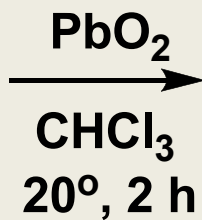
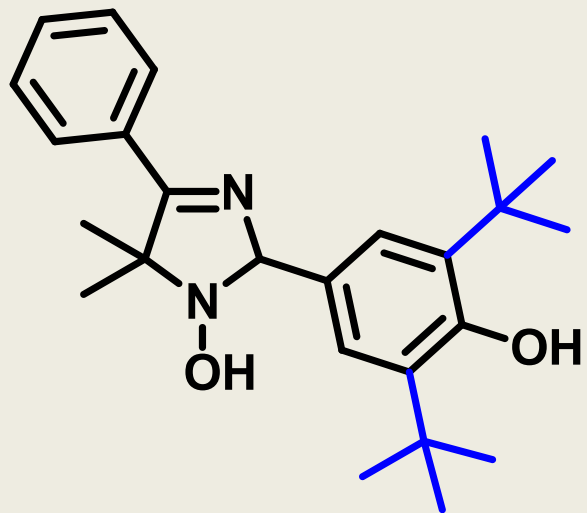
# Об идее совмещения двух классов антиоксидантов: фенолы + нитроны = ?



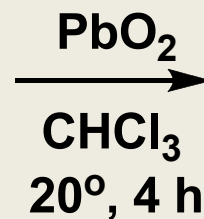
Calvarias, C.; Perez, D.I.; Perez, C.; Garcia, J.A.M.; Alonso-Gil, S.; Perez-Castillo, A.; Gil, C.; Souza, J.M.; [Porcal, W.](#) *Eur. J. Med. Chem.*, **2012**, 58, 44.

Chioua, M.; Sucunza, D.; Soriano, E.; Hadjipavlou-Litina, D.; Alcazar, A.; Ayuso, I.; Oset-Gasque, M.J.; Gonzalez, M.P.; Monjas, L.; Rodriguez-Franco, M.I.; [Marco-Contelles, J.](#); *Samadi, A. J. Med. Chem.*, **2012**, 55, 153.

# Предистория (background) настоящего исследования...



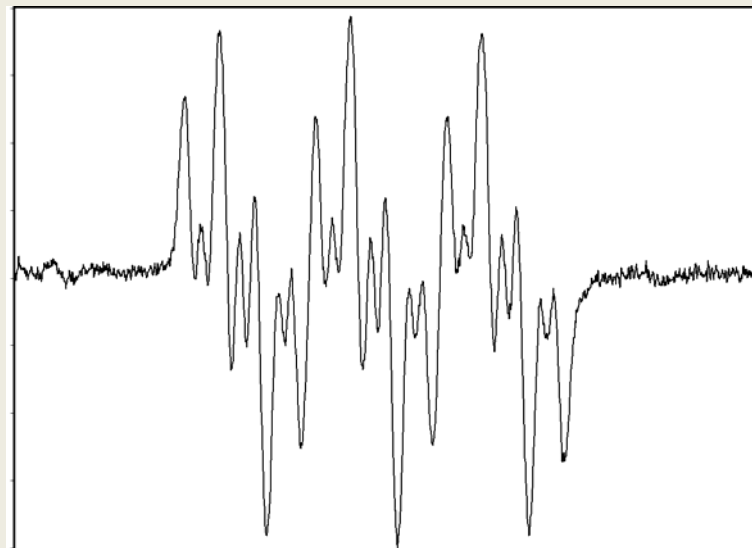
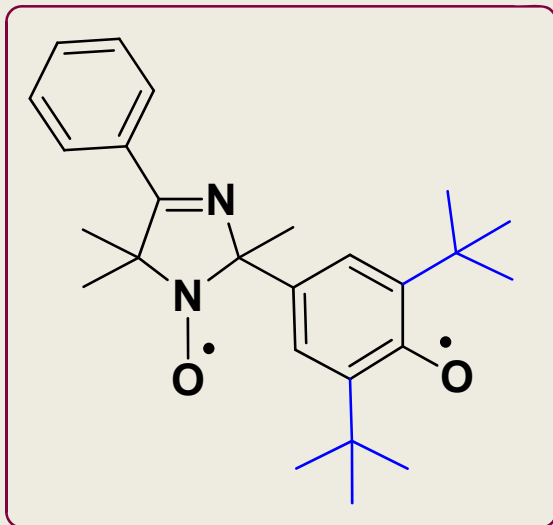
Желтое  
диамагнитное  
вещество



Зелено-  
коричневый  
парамагнетик

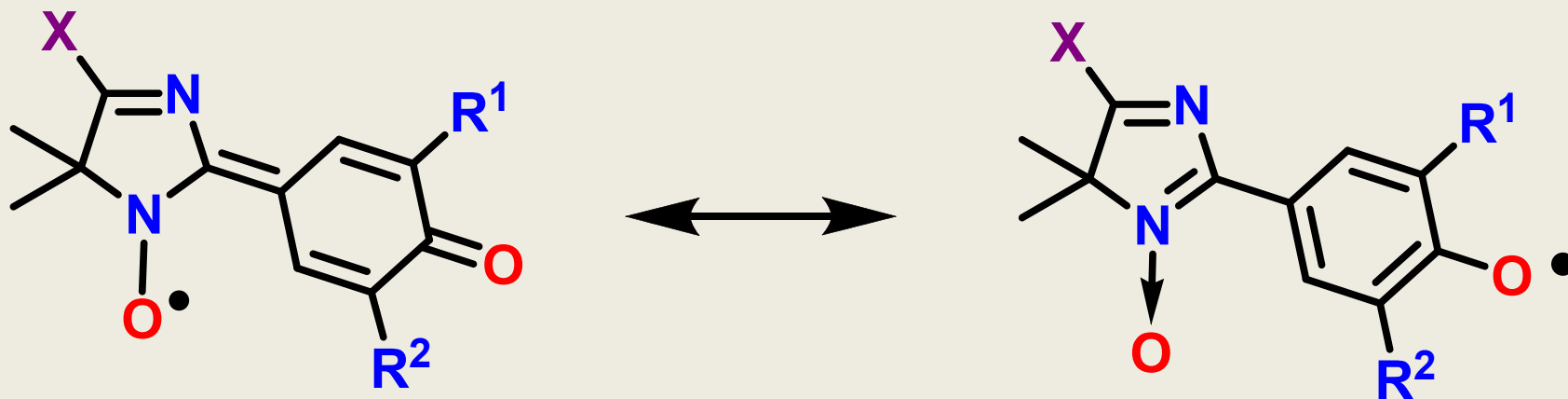


Спектр ЭПР нового  
радикала:



# Что скрывалось за глубокой окраской и сложным спектром ЭПР?

## Структура гибридного феноксил-нитроксильного радикала ряда 3-имидазолина



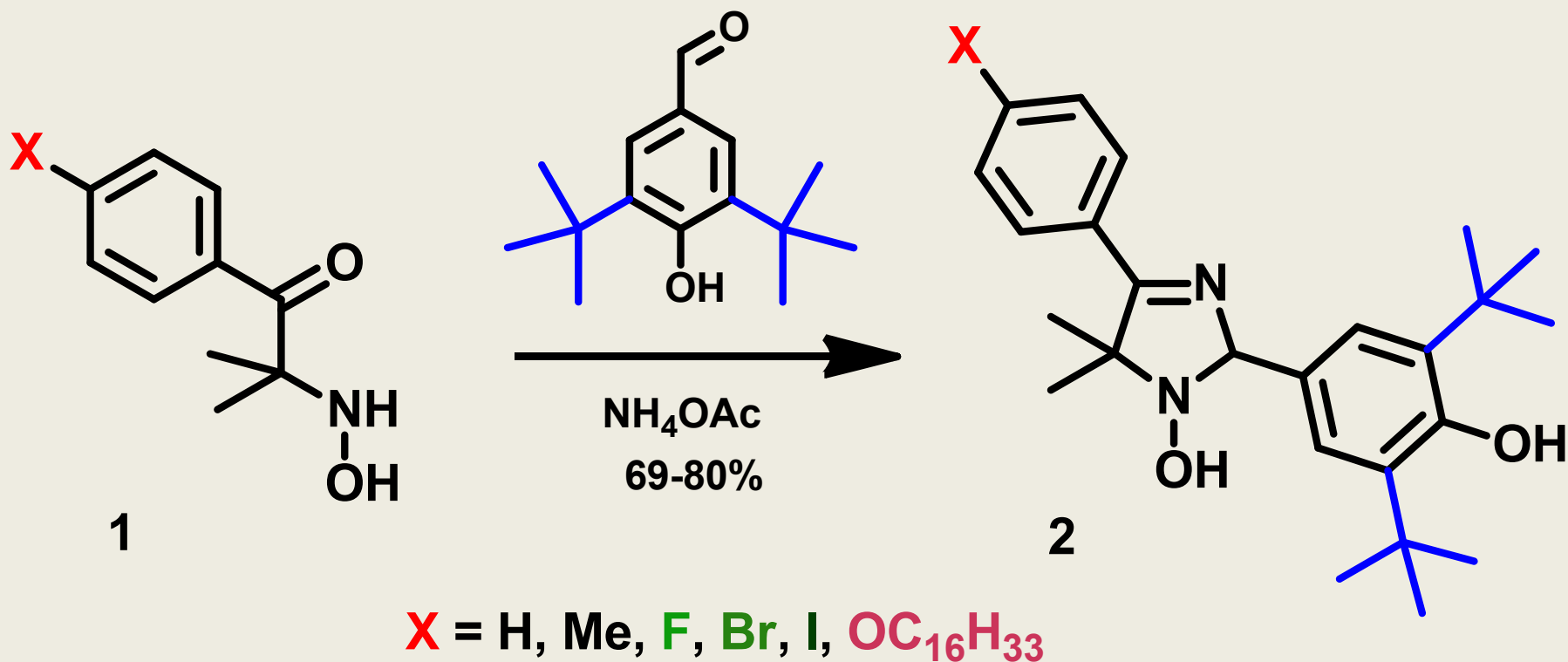
X = Ph, *p*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Me, *p*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>Hal, *p*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OAlk

R<sup>1,2</sup> = Alk, Cycloalkyl



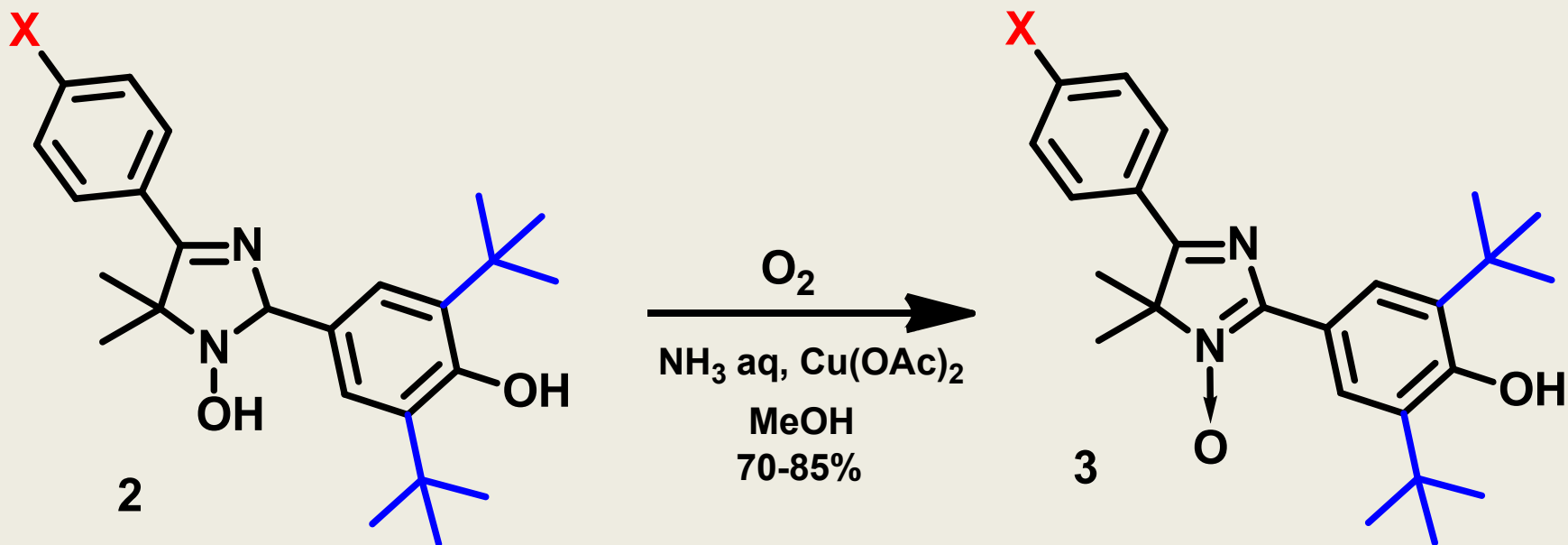
# Пошаговый синтез гибридных радикалов

## Получение циклических гидроксиламинов – 1-гидрокси-3-имидазолинов



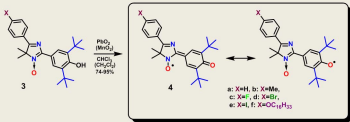
# Пошаговый синтез гибридных радикалов

Селективное окисление до циклических нитронов -  
производных 4*H*-имидазол *N*-оксидов



# Пошаговый синтез гибридных радикалов

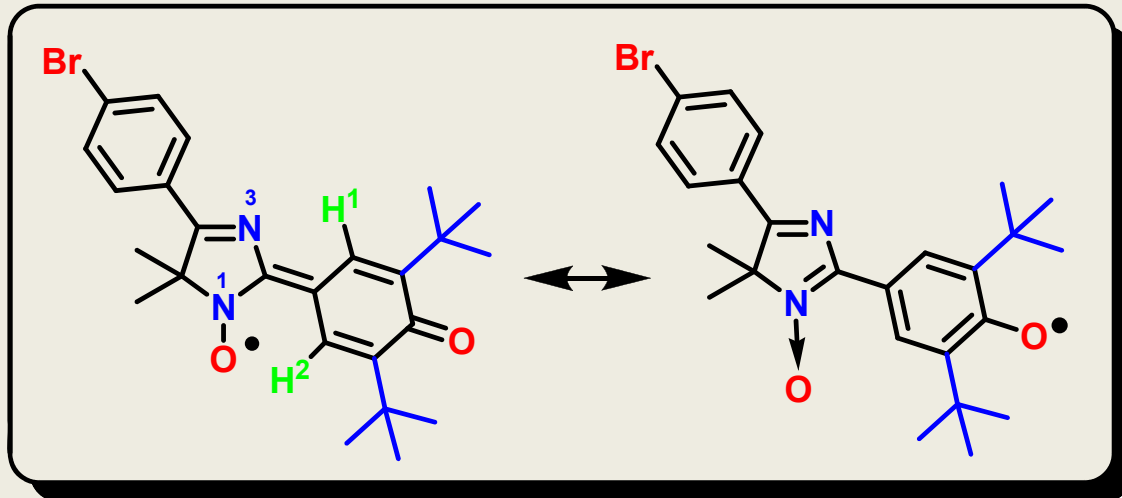
## Финальное окисление мощным гетерогенным окислителем



Полученные радикалы в кристаллическом виде представляют собой **темно-коричневые** ("ground coffee") высокоплавкие вещества (т.пл. ~ 180 – 230°C), устойчивые на воздухе при комнатной температуре в течение долгого времени

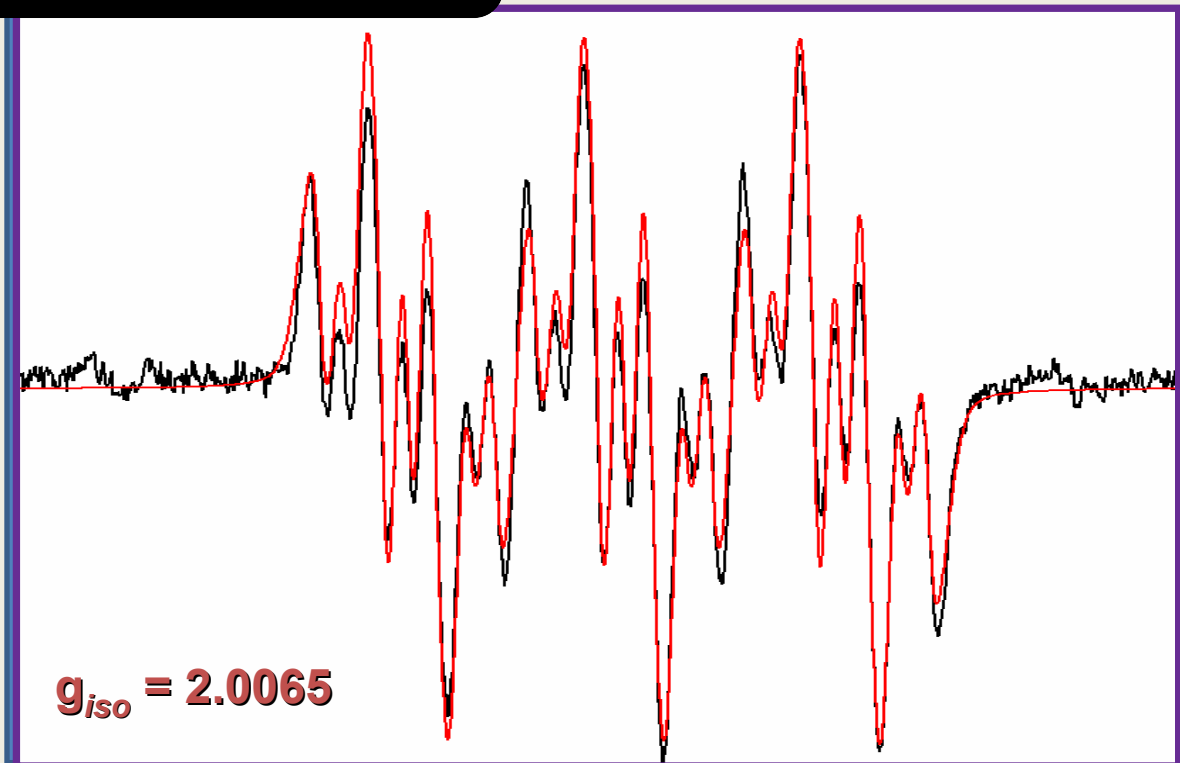


# ЭПР спектр 4-Br-фенил замещенного радикала

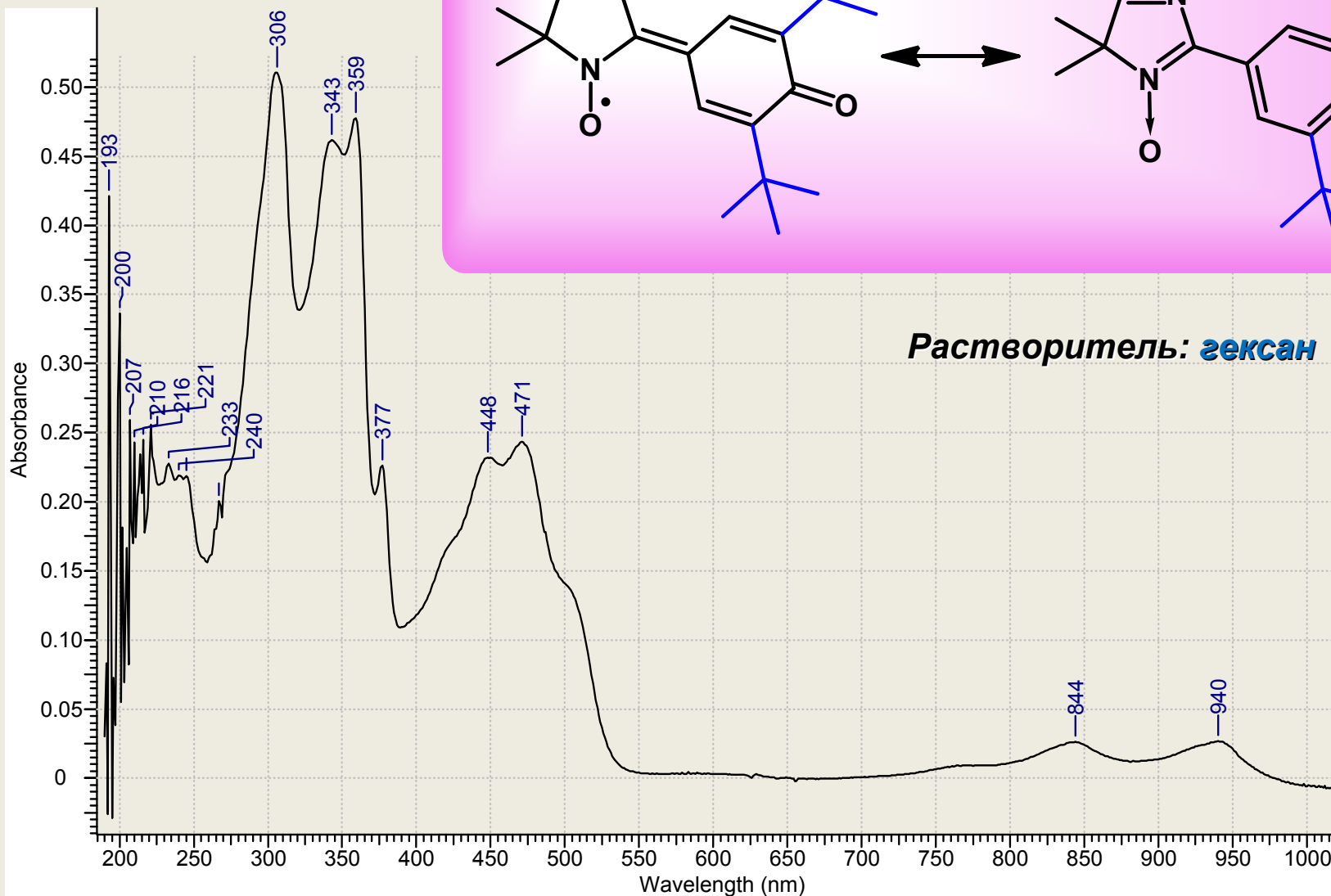
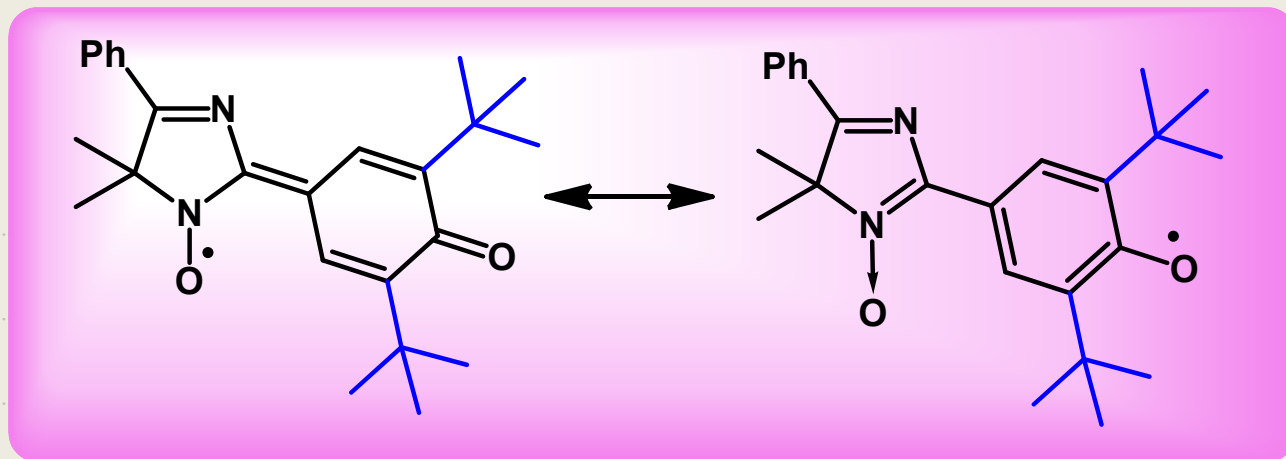


$$\begin{aligned} a_{N1} &= 5.27 \text{ G}; \\ a_{N3} &= 0.63 \text{ G}; \\ a_{H1} &= a_{H2} = 1.52 \text{ G} \end{aligned}$$

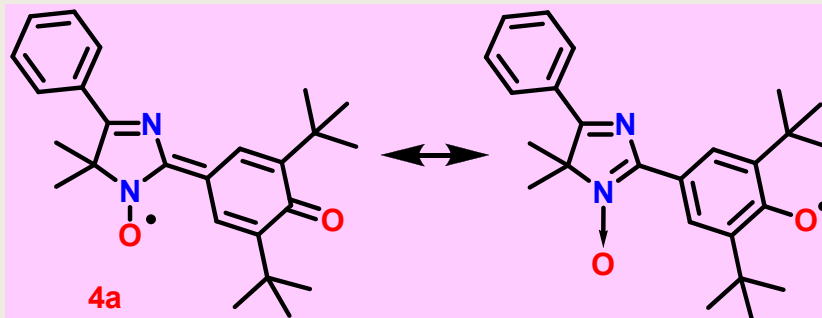
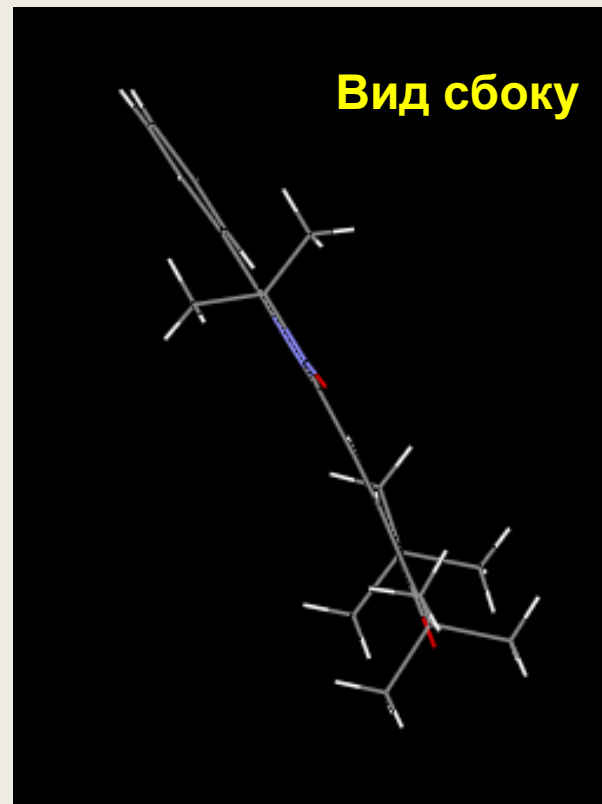
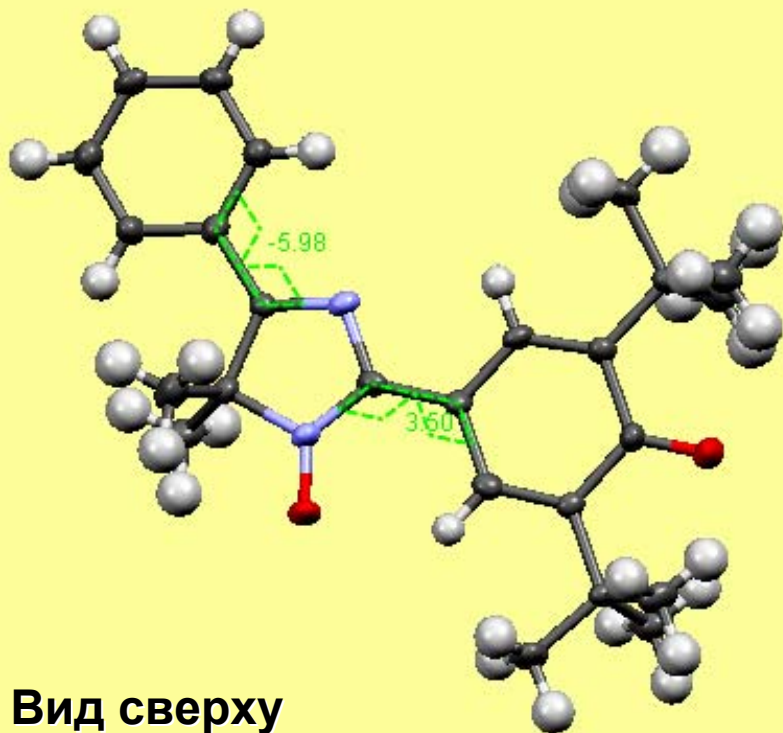
Растворитель –  
дегазированный *толуол*



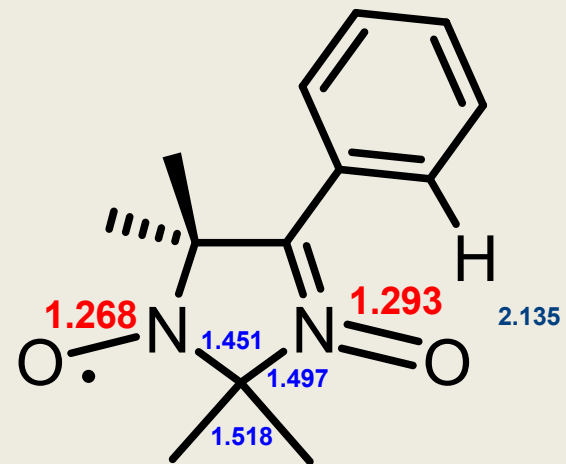
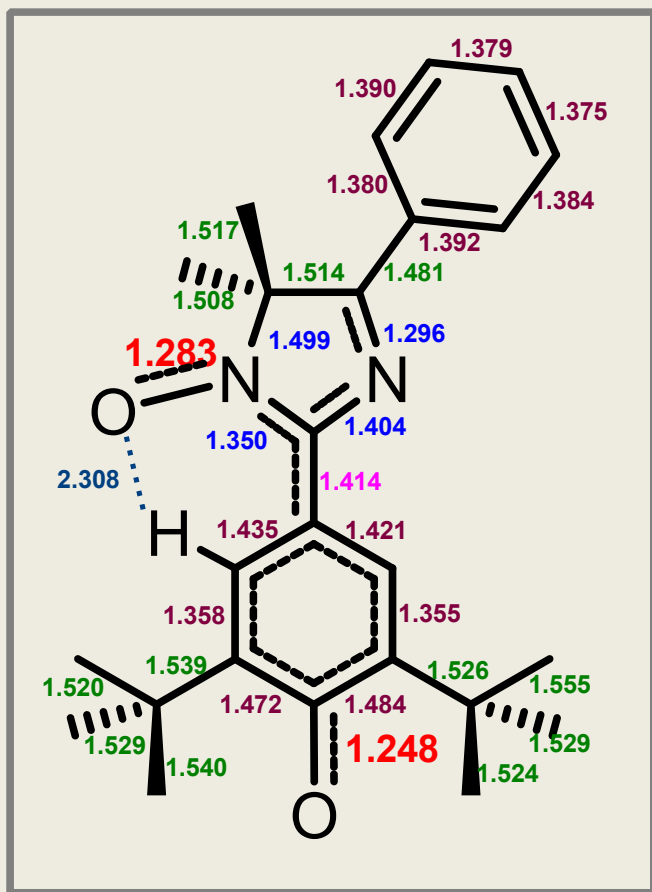
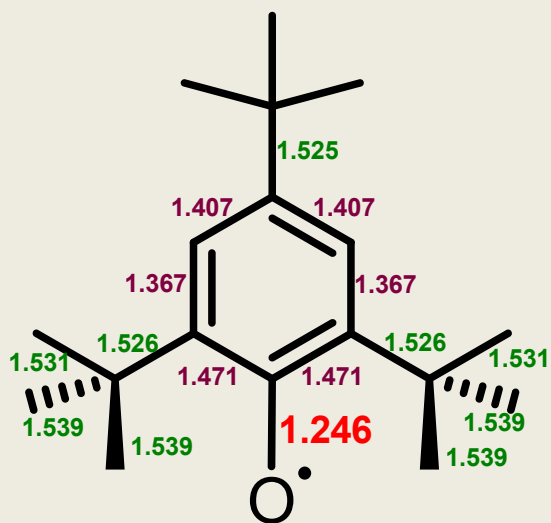
# УФ-спектр гибридного радикала



# РСА гибридного радикала



# Сравнение длин связей в полученном гибридном радикале с длинами связей в известных 2,4,6-три-*tert*-бутилфеноксиле и 4-фенил-3-имидазолин 3-оксиде



V.W. Manner, T.F. Markle *et al.*  
*Chem. Commun.*, **2008**, 257

*Imidazoline Nitroxides: Synthesis and Properties v. 1* Eds. Volodarsky L.B., Grigor'ev CRC Press, **1988**, 232 p.

Исследование относительной устойчивости **гибридных** радикалов в зависимости от стерических особенностей заместителей  $R^{1,2}$  в фенольном цикле



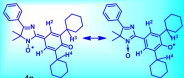
$X = H, Br$

$R^1 = R^2 = i\text{-Pr}; R^1 = R^2 = Cy; R^1 = R^2 = Me;$

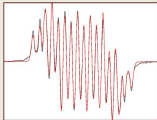
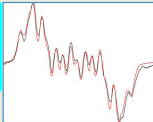
$R^1 = Me, R^2 = Cy; R^1 = Me, R^2 = i\text{-Pr}$



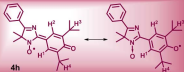
# ЭПР-спектры персистентных радикалов с циклогексильными и изо-пропильными группами



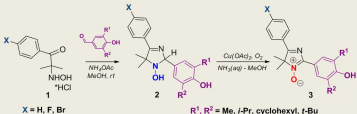
$a_N=5.27$  G;  $a_{N3}=0.53$  G;  
 $a_{H1} = a_{H2} = 1.50$  G;  $a_{H3}=a_{H4}=2.40$  G



$a_N=5.28$  G;  $a_{N3}=0.59$  G;  
 $a_{H1} = a_{H2} = 1.51$  G;  $a_{H3}=a_{H4}=2.52$  G



## Исследование антирадикальной активности полученных производных имидазола – предшественников гибридных радикалов



Гидроксиламиногруппа в бензильном положении фенолсодержащего гетероцикла

Нитронный фрагмент в бензильном положении фенолсодержащего гетероцикла

Все полученные соединения **2** и **3** обладали антирадикальной активностью (в модельной реакции АИБН-иницированного окисления кумола при 60°C), а при окислении проявляли выраженный период индукции

## Результаты исследования антирадикальной активности соединений 2 и 3

По величине периода индукции соединения 2 (*гидроксиламины*) превышали подобные им по строению соединения 3 (*циклические нитроны*) в 1,5 – 2 раза.

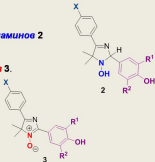
Тем не менее константа  $K_7$  для данных соединений, отличалась незначительно и варьировалась:

от  $4 \cdot 10^4$  до  $5,6 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$  для *гидроксиламинов* 2

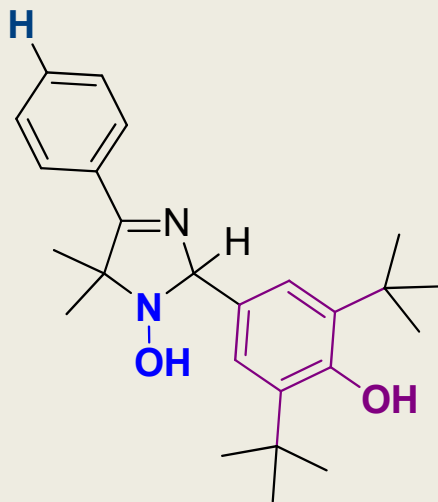
от  $3,8 \cdot 10^4$  до  $5,5 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$  для *нитронов* 3.



Для сравнения: *Монол*,  $K_7$   
 $= 3,1 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$

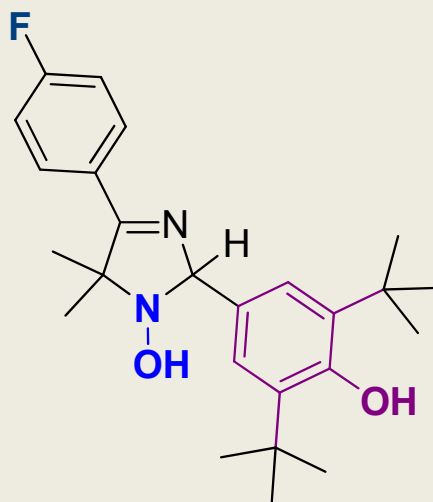


## Результаты исследования антирадикальной активности соединений 2 и 3

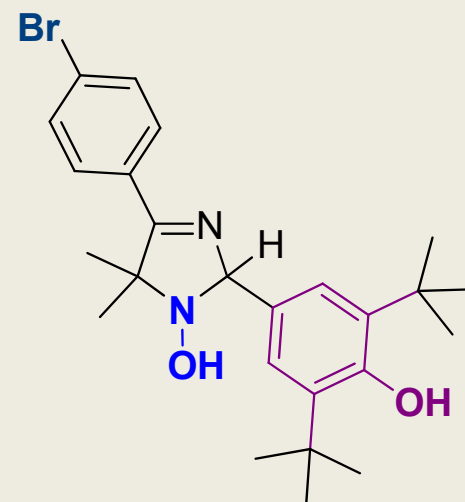


$K_7$

$4,0 \cdot 10^4$



$4,7 \cdot 10^4$

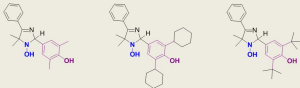


$4,0 \cdot 10^4$

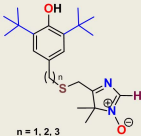
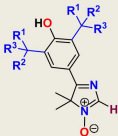
Природа заместителя в *para*-положении арильного фрагмента в 4-м положении гетероцикла практически не влияет на величину константы  $K_7$

# О влиянии структурных особенностей заместителей $R^{1(2)}$ на величину константы $K_7$

Снижение величины константы  $K_7$

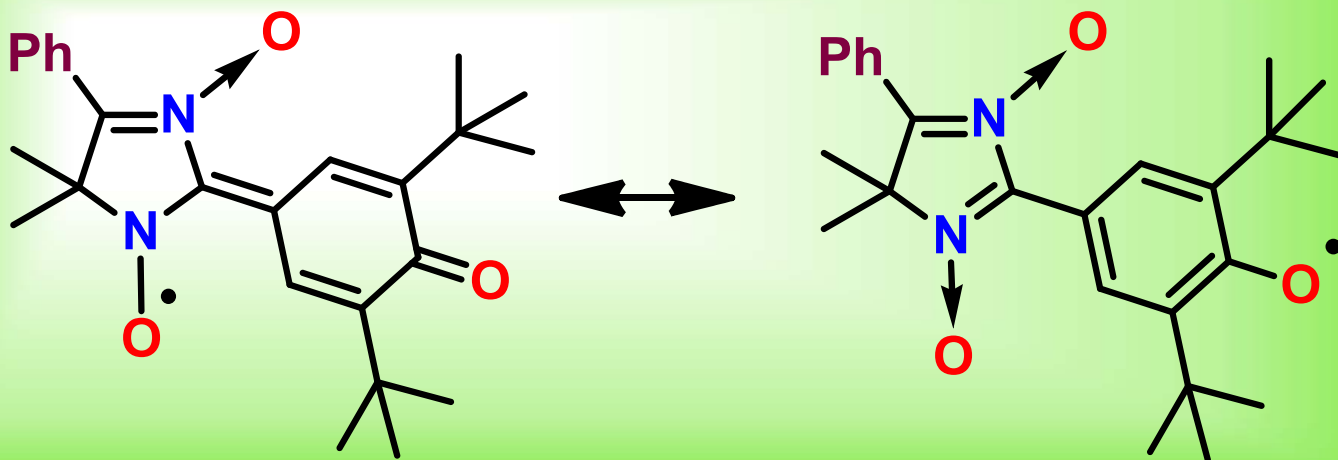


Перспективные **фенол-нитронные** антиоксиданты  
на основе циклических нитронов 4H-имидазола

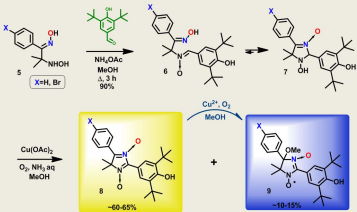


# Дальнейшие исследования в синтезе стабильных гибридных феноксил-нитроксидов

*Введение дополнительных электроноакцепторных групп в молекулу должно привести к существенному повышению устойчивости парамагнитного центра(ов)*

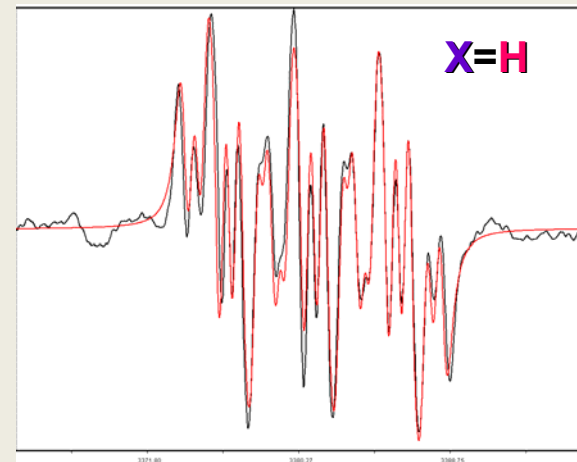
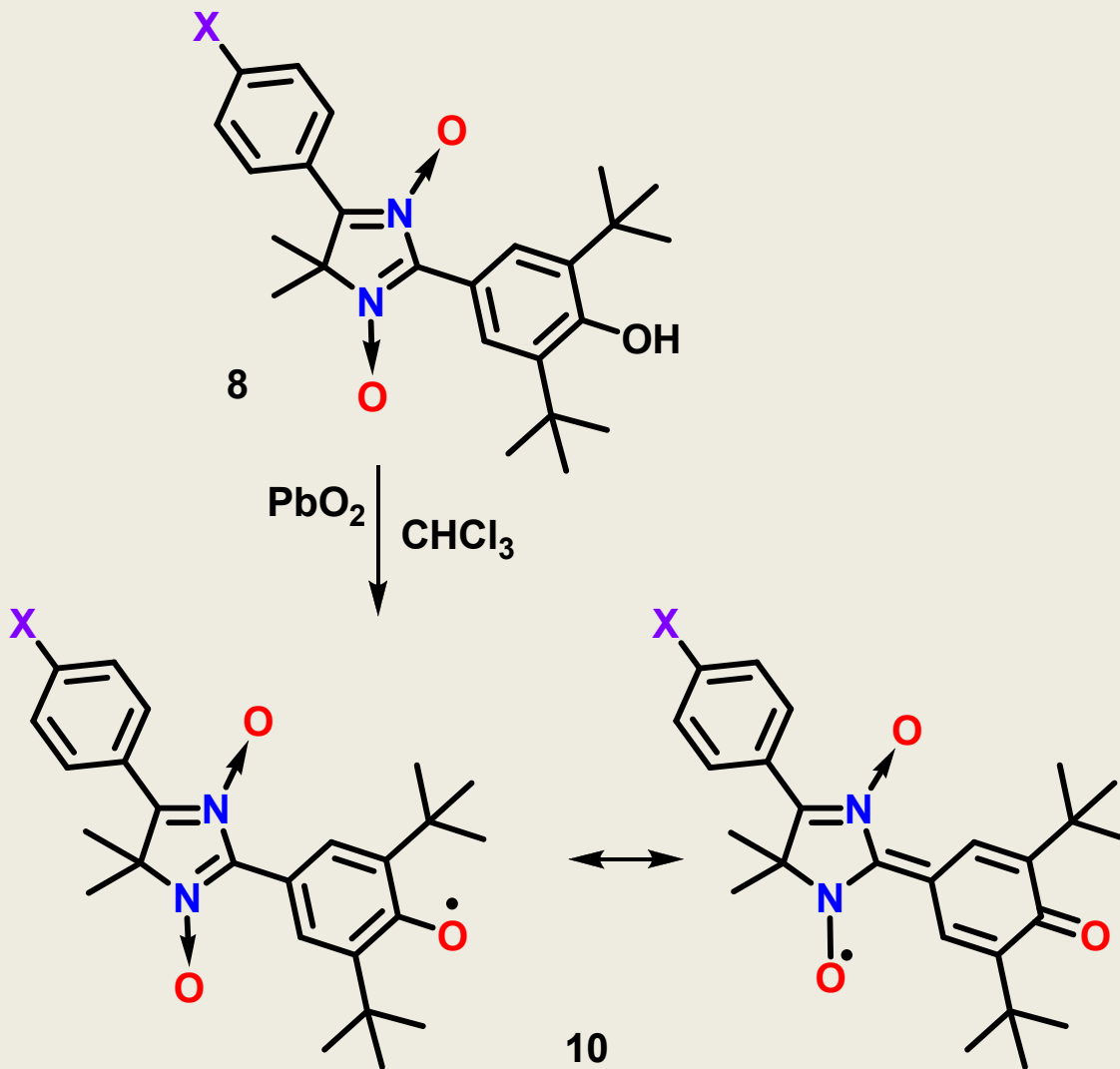


# Получение динитронов - 4*H*-имидазол *N,N'*-диоксидов

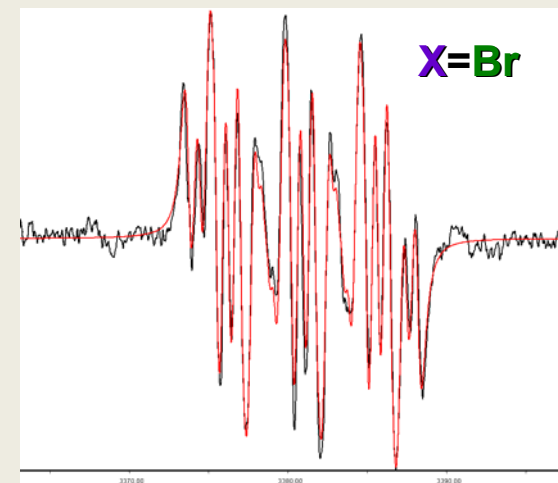




# Синтез новых гибридных радикалов



$a_{N1} = 4.73 \text{ Гс}$        $a_{N2} = 0.71 \text{ Гс}$   
 $a_H = 1.77 \text{ Гс}$        $g = 2.0064$



$a_{N1} = 4.70 \text{ Гс}$        $a_{N2} = 0.73 \text{ Гс}$   
 $a_H = 1.79 \text{ Гс}$        $g = 2.0064$

# RESUME:

- **New class** of stable **hybrid** radicals on the base of 3-imidazoline/4*H*-Imidazole was elaborated and characterized, correlation nature of substituents / stability of radical was demonstrated;
- **Notable antiradical activity** of intermediates, 1-hydroxy-3-imidazolines and 4*H*-Imidazole *N*-Oxides was demonstrated at model reaction of AIBN-initiated oxidation of cumene