

УДК 547.781 + 577.112.34

СИНТЕЗ И ПРОГНОЗИРУЕМАЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ АЛИЦИКЛИЧЕСКИХ И АРОМАТИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ β -АЛАНИНА И БЕНЗИМИДАЗОЛОВ НА ИХ ОСНОВЕ

Мельник С. А., Цикалова В. Н., Цикалов В. В., Баевский М. Ю.

*Таврическая академия (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», Симферополь, Республика Крым, Россия
E-mail: vika.tim@list.ru*

Синтезирован ряд бензимидазолов алициклической и ароматической природы на основе соответствующих эфиров β -аланина конденсацией их с *o*-фенилендиамином в присутствии соляной кислоты. Получение *N*-замещенных производных β -аминопропионовой кислоты осуществлялось взаимодействием эквимольных количеств морфолина, бензиламина, азепана и 4-аминопридина с метиловым эфиром акриловой кислоты в растворе изопропилового спирта при комнатной температуре в течение суток. Для расчета возможной биологической активности была использована программа PASS Online.

Ключевые слова: бензимидазолы, β -аланин, программа PASS Online.

ВВЕДЕНИЕ

В последнее время широкое распространение получили исследования в области синтеза биологически активных веществ. Производные бензимидазола, как известно, характеризуются более чем 25 видами фармакологического действия, в том числе антиаллергической и иммуномодулирующей активностью [1]. Они применяются в сельском хозяйстве в качестве системных фунгицидов и протравителей семян. Исследование в области синтеза новых производных бензимидазолов получили широкое применение с 50-х годов XX века. Особый интерес к производным бензимидазола возник с развитием комбинаторной химии. В связи с тем, что бензимидазольные производные содержат несколько лабильных центров, возможно получение множества различных соединений на основе базовой структуры. Производные бензимидазола занимают важное место среди представителей разнообразных лекарственных препаратов. Известны такие препараты, как спазмолитик дибазол, нейролептики пимозид и дроперидол. Наибольший интерес представляют лекарственные препараты, воздействующие на центральную нервную систему, такие как ноотропы, аналептики, антигипоксанта и антидепрессанты [1].

С другой стороны, большой интерес вызывают продукты взаимодействия различных аминов с акриловой, метакриловой, кротоновой кислотами и их производными, поскольку они находят применение в качестве промежуточных

соединений в органическом синтезе, в частности в синтезе органических красителей, лекарственных противомикробных, противоопухолевых, противомаларийных препаратов.

Первичные и вторичные амины обладают достаточной нуклеофильностью для реагирования без введения дополнительных катализаторов. В научных работах часто предлагается вариант синтеза производных β -аланина конденсацией эквимольных количеств аминов и производных акриловой кислоты в среде спирта при комнатной температуре или в условиях кипячения растворителя [2–4].

Для получения бензимидазольных производных на основе *o*-фенилендиамина, β -аминокарбонильных соединений и их производных в качестве катализаторов используют различные минеральные и органические кислоты, в частности соляную, полифосфорную, пиколиновую кислоты и другие [5–7].

В последнее время активно используется компьютерная программа PASS Prediction of Activity Spectra for Substances для прогнозирования биологической активности химического соединения по принципу «активность–структура», где структура соединения описывается ее отдельными функциональными элементами (дескрипторами) – радикалами и функциональными группами атомов. Поэтому целью работы является, во-первых, получение ряда новых циклических и ароматических производных бензимидазола на основании предварительно синтезированных производных метилового эфира β -аланина, во-вторых, расчет прогнозируемой биологической активности (по воздействию на центральную нервную систему) полученных веществ программой PASS Online [8].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использованы реактивы: *o*-фенилендиамин, морфолин, азепан, изопропиловый спирт, бензиламин, аминопиридин.

Анализ состава реакционных смесей, чистоты синтезированных соединений, а также контроль хода реакций осуществляли методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинках Kieselgel 60-F254 (Merck) в системе растворителей бензол – пропан-2-ол, 10:1 (А), бутан-1-ол – пиридин – вода, 10:3:3 (Б). ТСХ проводили на пластинках Sorbfil-АФВ-УФ («Сорбполимер», Россия). Вещества обнаруживали УФ (254 нм), 1 % раствором нингидрина в изопропиловом спирте с последующим нагреванием до 200°C.

Спектры ^1H ЯМР получены на приборе Varian VXR-400 (400 МГц), внутренний стандарт – тетраметилсилан. Приведены химические сдвиги (δ -шкала) (Институт живых систем Северо-Кавказского федерального университета, г. Ставрополь).

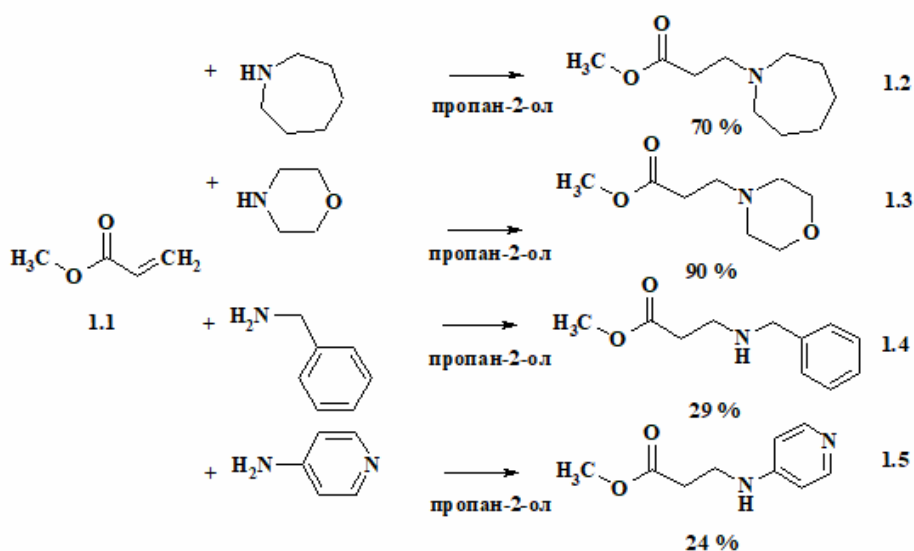


Рис.1. Схемы синтеза производных метилового эфира β -аланина.

Общий метод получения производных метилового эфира β -аланина.

В плоскодонную колбу помещают 0,02 моля метилакрилата в 5 мл изопропилового спирта. Во второй колбе растворяют 0,02 моля ароматического или алициклического амина в 3 мл изопропилового спирта. Содержимое второй колбы добавляют к первой с помощью капельной воронки при охлаждении водой. После смешивания реактивов смесь оставляют при комнатной температуре на 12 часов. Вещества **1.2–1.4** после окончания реакции выделяют вакуумной перегонной, а соединение **1.5** очищают перекристаллизацией из изопропилового спирта.

1. **Метил-3-(азепан-1-ил)пропаноат (1.2)**. Выход: 70 %, т. кип. = 180°C. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): 1,52 м.д., м (8H, 4CH₂), 2,42 м.д., т (2H, (N)-CH₂), 2,56 м.д., т (4H, CH₂-N-CH₂), 2,71 м.д., т (2H, CH₂(COOCH₃)), 3,58 м.д., с (3H, CH₃).

2. **Метил-3-(морфолин-4-ил)пропаноат (1.3)**. Выход: 90 %, т. кип. = 142°C, $n_D^{20} = 1,4580$.

3. **Метил-3-(бензиламино)пропаноат (1.4)**. Выход: 29 %, т. кип. = 153°C, $n_D^{20} = 1,5289$.

4. **Метил-3(пиридинил-4-амино)пропаноат (1.5)**. Выход: 24 %, т. пл. = 55–60°C.

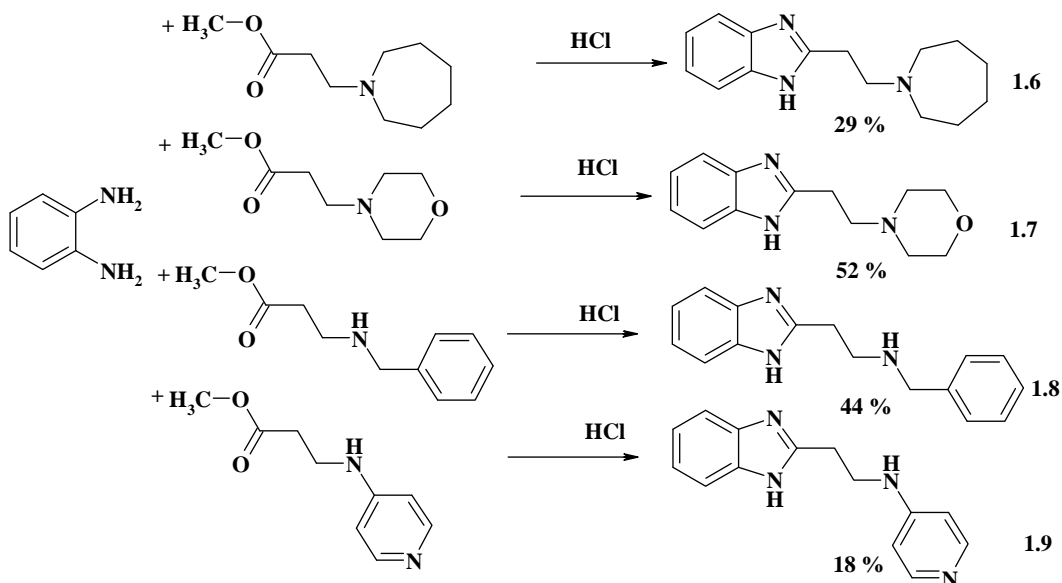


Рис.2. Схема синтеза производных бензимидазолов.

Общий метод получения производных бензимидазолов на основе метилового эфира β -аланина в присутствии соляной кислоты.

В круглодонную колбу помещают 0,01 моля производного метил- β -аминопропаноата (1.2–1.5), 10 мл концентрированной соляной кислоты и 15 мл воды. К полученному раствору добавляют 0,0075 моля *o*-фенилендиамин. Реакционную массу нагревают при кипении в колбе с обратным холодильником в течение 24 часов. По окончании реакции (отсутствие свободного *o*-фенилендиамин) реакционную смесь охлаждают и нейтрализуют раствором аммиака до pH 8. Выпавший осадок отфильтровывают на фильтре Шотта. После сушки при комнатной температуре полученный продукт перекристаллизовывают из водного 70 % этанола. Контроль чистоты ведут методом ТСХ (система Б). Строение всех полученных соединений подтверждено спектрами ^1H ЯМР.

1. **2-(2-Азепан-1-илэтил)-1H-бензимидазол (1.6).** Выход аморфного вещества 29 %. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): 1,51 м.д., у.с. (8H, 4CH₂); 2,43 м.д., т (2H, (N)-CH₂-CH₂), 2,55 м.д., т (4H, CH₂-N-CH₂), 3,60 м.д., ддд (2H, (N)-CH₂-CH₂), 7,36–7,68 м.д., м (4H, Ar).

2. **2-(2-Морфолин-4-илэтил)-1H-бензимидазол (1.7).** Выход аморфного вещества 52 %. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): 3,35 м.д., ддд (4H, 2CH₂-N), 3,83 м.д., ддд (4H, 2 CH₂-O), 3,60 м.д. и 3,71 м.д., ддд (4H, 2CH₂), 7,48–7,62 м.д. м (4H, Ar).

3. **2-(N-Бензил-2-аминоэтил)-1H-бензимидазол (1.8).** Выход аморфного вещества 44 %. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): 2,93 и 2,95 м.д., ддд (4H, 2CH₂), 3,75 м.д., дд (2H, 2CH₂-N), 7,1–7,42 м.д. область (9H, Ar).

4. **2-(N-Пиридин-4-ил-2-аминоэтил)-1H-бензимидазол (1.9).** Выход аморфного вещества 18 %. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 3,15 м.д., ддд (2H, CH₂-N), 3,70 и 3,71 м.д., ддд (2H, Ar-CH₂-), 6,5–8,0 м.д. область (8H, Ar).

Использование PASS Online в расчетном методе прогнозирования биологической активности исследуемых веществ.

Подход, используемый в PASS для прогнозирования биологической активности того или иного химического соединения, основан на предположении, что активность определенного фрагмента соответствует элементу структуры, а структура соединения в целом, в свою очередь, описывается ее отдельными функциональными элементами (дескрипторами) – радикалами, функциональными группами.

Сравнивая структуру нового соединения со структурами известного биологически активного вещества, можно оценить, обладает ли новое соединение определенными биологическими эффектами. То есть в основу работы PASS положены те же принципы, что и в основу работы химиков-фармацевтов, когда они конструируют новые лекарственные соединения. Сравнение нового (анализируемого) соединения с соединениями с известным спектром биологической активности происходит на основе обучающей выборки – библиотеки химических соединений, включающей более 200 тысяч веществ. Необходимо, однако, отметить, что PASS не предсказывает активности соединения *in situ*, а лишь указывает на вероятность наличия у соединения определенной биологической активности от 0 (активность отсутствует) до 1 – вероятность наличия активности 100 %.

Наличие активности у анализируемого химического соединения обозначается символом Pa, а отсутствие – символом Pi. Чем выше Pa и ниже Pi для данного типа биологической активности анализируемого соединения, тем более вероятно обнаружить такую активность в эксперименте, например, на животных. Спектр биологических активностей для соединения в программе PASS приводится в виде таблицы, построенной в порядке уменьшения Pa и увеличения Pi. То есть чем ниже в таблице располагается данный вид биологической активности для соединения, тем меньше вероятность обнаружить ее экспериментально. При этом считается, что значения Pa > 0,7 имеют высокую вероятность экспериментального подтверждения предсказанной биологической активности.

В программе PASS Online существует встроенный графический редактор Marvin applet (рис. 3), предназначенный для изображения химической структуры анализируемого соединения с последующим анализом спектра его биологической активности. После получения списка таблицы данных в столбце Activity будут показаны «мишени», на которые возможно воздействие исследуемого вещества.

Спектр биологической активности в данной работе прогнозировался в PASS Online с Pa > 0,7 (рис. 4).

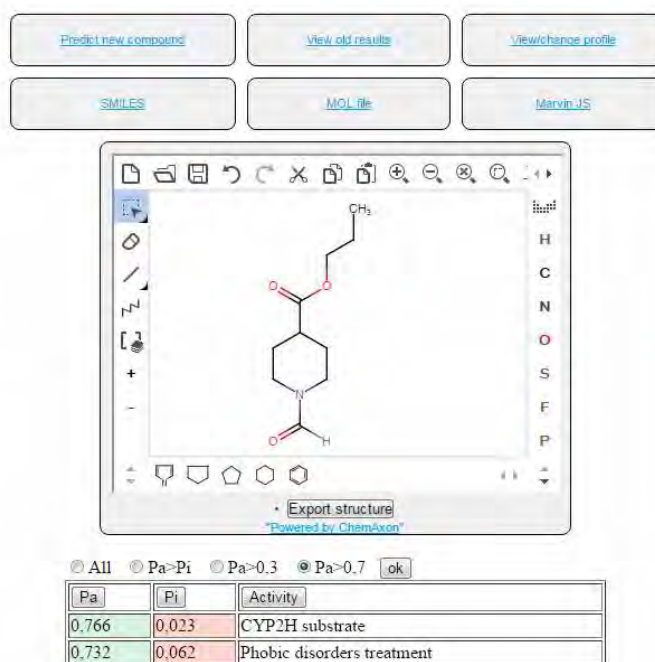


Рис. 3. Интерфейс компьютерной программы в процессе поиска биологической активности «формула–активность».

The screenshot shows the same software interface as in Figure 3, but with a different set of results. The radio buttons are the same, with 'Pa>0.7' selected. The table below shows the following data:

Pa	Pi	Activity
0.816	0.033	Twitching
0.776	0.014	Weight loss
0.765	0.052	Shivering

Рис. 4. Интерфейс компьютерной программы в процессе поиска биологической активности «формула–токсичность/побочные эффекты».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные производные β -аланина: метил-3-(азепан-1-ил)пропаноат, метил-3-(морфолин-4-ил)пропаноат и метил-3-бензиламинопропаноат были выделены вакуумной перегонкой с выходами соответственно 70 %, 90 %, 29 %, а метил-3-(пиридинил-4-амино)пропаноат был выделен перекристаллизацией из изопропилового спирта с выходом 24 %. Строение синтезированных соединений было подтверждено данными ПМР-спектроскопии.

Для всех полученных производных β -аланина было спрогнозировано расчетное значение возможной нейротропной биологической активности с помощью программы PASS Online. В случае производных азепана, бензиламина и 4-

аминопиридина расчетное значение программы PASS Online для этих эфиров выявило возможный вид активности «лечение фобических расстройств», с вероятностью соответственно для соединений 90%, 83% и 81%. Для производного морфолина кроме возможной активности «лечения фобических расстройств» с вероятностью 95 % также было выявлено «противоневритическое действие» с вероятностью 80 %.

Методом конденсации *o*-фенилендиамин с производными β-аланина (1.2-1.5) при кипячении в присутствии соляной кислоты были получены соответствующие производные бензимидазола. Выходы полученных производных 2-(2-азепан-1-илэтил)-1*H*-бензимидазола, 2-(2-морфолин-4-илэтил)-1*H*-бензимидазола, 2-(*N*-бензил-2-аминоэтил)-1*H*-бензимидазола и 2-(*N*-пиридин-4-ил-2-аминоэтил)-1*H*-бензимидазола соответственно составили 29 %, 52 %, 44 % и 18 %.

Расчетное значение программы PASS Online для бензимидазольного производного азепана выявило возможный вид активности «лечение острых неврологических расстройств» с вероятностью 74 %. Расчетное значение программы PASS Online для бензимидазольного производного морфолина выявило следующие возможные виды активности – «лечение фобических расстройств» с вероятностью 84 %, «противоневротическое действие» с вероятностью 76 % и «церебральное противоишемическое» действие с вероятностью 73 %. В случае бензимидазольного производного бензиламина расчетное значение программы PASS Online для этого соединения выявило возможный вид активности «церебральное противоишемическое» действие с вероятностью 71 %. Для бензимидазольного производного 4-аминопиридина программа PASS Online не выявила искомым возможным активностей с вероятностью более 70 %.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Синтезирован ряд алициклических и ароматических производных β-аланина взаимодействием метилового эфира акриловой кислоты с циклогексаметиленамином, морфолином, бензиламином и 4-аминопиридином. Из полученных эфиров β-аланина конденсацией с *o*-фенилендиамином синтезированы соответствующие бензимидазолы в присутствии соляной кислоты.
2. В результате расчета биологической активности синтезированных соединений с помощью программы PASS Online показано, что все полученные вещества вероятно будут обладать нейротропной активностью.

Список литературы

1. Спасов А. А. Спектр фармакологической активности и токсикологические свойства производных бензимидазола (обзор) / А. А. Спасов, И. Н. Иёжица // Химико-фармацевтический журнал. – 1999. – Т. 33. – № 5. – С. 17.
2. Bosch J. Studies on the synthesis of the benzo[a]quinolizidin-2-one ring system. Preparation of a 1,1-dimethyl derivative / J. Bosch [et al.] // J. Org. Chem. – 1983. – Vol. 48. – P. 1075–1080.
3. Delaney E. J. Poly(ethylenimines) with alternative (Alkylamino)pyridines as nucleophilic catalysts / E. J. Delaney [et al.] // J. Am. Chem. Soc. – 1982. – Vol. 104. – P. 799–807.

4. Синтезы гетероциклических соединений / Под. общ. ред. А. А. Арояна. – Ереван: Изд-во АН Армянской ССР. – 1975. – Вып. 10. – С. 43–45.
5. Bocion P. Synthesis and characteriion of a group of dihydropyrimido-benzimidazole photosystem II herbicides / P. Bocion [et al.] // Pesticide biochemistry and physiology. – 1987. – Vol. 28. – P. 75–84.
6. Ichikawa M. Acidic properties of benzimidazoles and substituent effects / M. Ichikawa [et al.] // Chem.pharm.bull. – 1979. – № 5. – P. 1255–1264.
7. Addison A. W. Syntesis of some imidazole – and pyrazole-derived chelating agents / A. W. Addison, P. J. Burke // J. Heterocyclic Chem. – 1989. – № 26. – P. 541–543.
8. <http://www.passonline.org>

SYNTHESIS AND PREDICTED BIOLOGICAL ACTIVITY OF ALICYCLIC AND AROMATIC DERIVATIVES β -ALANINE AND BENZIMIDAZOLES ON THEIR BASIS

Melnik S. A., Tsikalova V. N., Tsikalov V. V., Baevsky M. Y.

*V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Crimea, Russian Federation
E-mail: vika.tim@list.ru*

The products of accession of different amines with acrylic, methacrylic, crotonic acids and their derivatives are of great interest because they find application as intermediates in organic synthesis. The preparation of *N*-substituted β -aminopropionic acid derivatives was carried out by reacting equimolar amounts of morpholine, benzylamine, azepane and 4-aminopyridine with methyl ester acrylic acid in a solution of isopropyl alcohol at room temperature for 24 hours. Received new β -alanine derivatives methyl-3-(azepan-1-yl)propanoate, methyl-3-(morpholin-4-yl)propanoate and methyl-3-benzylaminopropanoate were isolated by vacuum distillation with yields of 70 %, 90 %, 29 %, and methyl-3-(pyridinyl-4-amino)propanoate was isolated by recrystallization from isopropyl alcohol in 24 % yield. All the β -alanine derivatives was predicted on possible neurotropic biological activity by the PASS Online program. Azepane, benzylamine and 4-aminopyridine derivatives are showing possible activity "phobic disorders treatment", with a probability of 90 %, 83 % and 81 %, respectively. For the morpholine derivative, in addition to the possible activity of "treatment of phobic disorders" with a probability of 95%, an "antineuritic effect" was also detected with a probability of 80 %. A series of benzimidazoles of an aminocyclic and aromatic nature have been synthesized on the basis of the corresponding β -alanine esters by condensation with *o*-phenylenediamine in the presence of hydrochloric acid. The yields of the resulting 2-(2-azepan-1-ylethyl)-, 2-(2-morpholin-4-ylethyl)-, 2-(*N*-benzyl-2-aminoethyl)- and 2-(*N*-pyridin-4-yl-2-aminoethyl)-1*H*-benzimidazoles were 29 %, 52 %, 44 % and 18 %, respectively. Structures of all benzimidazoles are confirmed by ¹H NMR spectroscopy. The PASS Online program was used to calculate the possible biological activity. The PASS Online program presented for the all benzimidazoles possible biological activity: for azepan derivative – "treatment of acute neurological disorders" with a probability of 74 %, for morpholine derivative – "treatment of phobic disorders", with a probability of 84 %, "antineuritic effect" with a probability of 76 % and a "cerebral anti-ischemic" effect with a probability of 73 %, for

benzylamine derivative – "cerebral anti-ischemic" with a probability of 71 %. For the benzimidazole derivative of 4-aminopyridine, the PASS Online program did not reveal the desired possible activities with a probability of more than 70 %.

Keywords: benzimidazoles, β -alanine, PASS Online program.

References

1. Spasov A. A., Izhitsa I. N. Spectrum of pharmacological activity and toxicological properties of benzimidazole derivatives, *Chem.–Pharm. J.*, **33** (5), 17 (1999). (*in Russ.*)
2. Bosch J., Domingo A., Linares A. Studies on the synthesis of the benzo[a]quinolizidin-2-one ring system. Preparation of a 1,1-dimethyl derivative, *J. Org. Chem.*, **48**, 1075 (1983).
3. Delaney E. J., Wood L. E., Klotz I. M. Poly(ethylenimines) with alternative (alkylamino)pyridines as nucleophilic catalysts, *J. Am. Chem. SOC.*, **104**, 799 (1982).
4. Synthesis of heterocyclic compounds, **10**, 43 (Publishing house of the Academy of Sciences of the Armenian SSR, Yerevan, 1975). (*in Russ.*)
5. Bocion P. E., Cattanach J., Eggenberg P., Gressel J., Hagmann M. L., Malkin S., Wenger J. Synthesis and characteriion of a group of dihydropyrimido-benzimidazole photosystem II herbicides, *Pesticide biochemistry and physiology*, **28**, 75 (1987).
6. Ichikawa M., Nabeya S., Muraoka K., Hisano T. Acidic properties of benzimidazoles and substituent effects, *Chem. pharm. Bull.*, **5**, 1255 (1979).
7. Addison A. W., Burke P. J. Syntesis of some imidazole – and pyrazole-derived chelating agents, *J. Heterocyclic Chem.*, **26**, 541 (1989).
8. <http://www.passonline.org>