

УДК 546.185 + 547.787.1

СИНТЕЗ И ПРОГНОЗИРУЕМАЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ 2-АМИНОБЕНЗИМИДАЗОЛА

Цикалов В. В., Цикалова В. Н., Баевский М. Ю., Нажмединова Д. И.

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

Синтезированы 1-(1*H*-бензимидазол-2-ил)-2-этиланилин, 1-(1-этил-бензимидазол-2-ил)-2-этиланилин и 1-(1-изопропил-бензимидазол-2-ил)-2-метоксианилин. Получение производных 2-аминобензимидазола осуществлялось при взаимодействии соответствующих бензимидазол-2-сульфокислот с этиланилином или 2-метоксианилином при нагревании. Для расчета потенциальной биологической активности была использована программа PASSOnline.

Ключевые слова: бензимидазол, анилин, синтез, биологическая активность, PASS.

ВВЕДЕНИЕ

Несколько последних десятилетий в органическом синтезе большой интерес проявляется к синтезу различных производных бензимидазола. Это связано с тем, что спектр активности соединений, содержащих в своей структуре бензимидазольный фрагмент, настолько широк, что насчитывает более 25 видов только фармакологической активности на ряду с фунгицидной, инсектицидной, рострегулирующей, фитотоксической и другими видами биологической активности.

Многие производные бензимидазола давно и эффективно используются в качестве лекарственных средств в ветеринарии и медицине, а также в агрономии и сельском хозяйстве в качестве фунгицидных, инсектицидных, нематоцидных и других препаратов. Изучение свойств веществ данного класса стимулирует всё более глубокие исследования биологических свойств, а также синтез новых производных бензимидазола.

Исходя из всего выше сказанного становится очевидным, что синтез новых производных бензимидазола как веществ с большим потенциалом биологической активности является на сегодняшний день актуальной задачей. Весь спектр биологической активности производных 2-аминобензимидазола ещё не изучен несмотря на то, что исследования в этой области ведутся не один десяток лет. Антгельминтная активность препарата альбкупрола [CuAlb₂]Cl₂, изучалась при клиническом наблюдении за подопытными животными. Результаты исследования дали положительный результат – альбкупрол высокоэффективен при лечении диктиокаулёза и мониезиоза овец, малотоксичен и не имеет побочных эффектов в отличие от других противогельминтных препаратов [1]. Такие 2-аминопроизводные

бензимидазола как беномил и карбендазим проявляют высокую биологическую активность и применяются в сельском хозяйстве в качестве фунгицидов, пестицидов и инсектицидов [2]. Неоспоримым лидером среди 2-аминопроизводных бензимидазола, обладающих противовирусной (антицитомегаловирусной) активностью, является препарат марибавир. А конденсированные трициклические варианты производных 2-аминобензимидазола проявляют высокую активность против таких вирусов, как респираторно-синтициальный, герпес и ВИЧ [3]. Целью нашей работы был синтез ряда новых 2-аминоарилпроизводных бензимидазола.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

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

Прогноз потенциальной биологической активности полученных соединений по их структурным формулам был осуществлен с использованием веб-ресурса PASSOnline [4], который на сегодняшний день обеспечивает предсказание более 4 тысяч видов биологической активности, включая около 500 фармакологических эффектов, более 3 тысяч видов механизмов действия, 116 взаимодействий с ферментами метаболизма, со средней точностью выше 95% [5]. Данный прогноз широко используется для расчета потенциальной биологической активности, например в работах [6, 7].

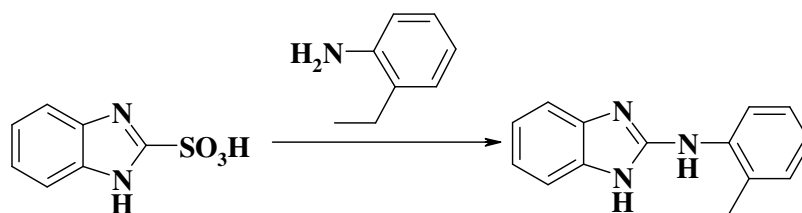


Рис. 1. Схема синтеза 1-(1*H*-бензимидазол-2-ил)-2-этиланилина.

1) Синтез 1-(1*H*-бензимидазол-2-ил)-2-этиланилина. В течение часа в термоустойчивой пробирке при 155°C (на песчаной бане) нагревали смесь из 1,98 г (0,01 моль) бензимидазол-2-сульфокислоты и 4,9 мл (0,04 моль) 2-этиланилина. Далее к охлаждённому до 100°C плаву при интенсивном перемешивании приливали 5 мл воды. Образовавшийся осадок оставляли на один час в маточном растворе, после чего фильтровали и промывали на фильтре 50 мл холодной и 20 мл горячей воды. Отфильтрованный осадок 1-(1*H*-бензимидазол-2-ил)-2-этиланилина перекристаллизовывали из водного спирта и сушили. Выход 1,89 г (80%). $T_{\text{пл}} = 170\text{--}172^\circ\text{C}$.

^1H -ЯМР (DMSO- d_6): 1,19 м.д. (3H, т, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 2,67 м.д. (2H, д.д, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 6,97–8,19 м.д. (8H, м, Ar); 8,33 м.д. (1H, с, $-\text{NH}-$); 10,79 м.д. (1H, с, $-\text{NH}-$ (гетероцикл)).

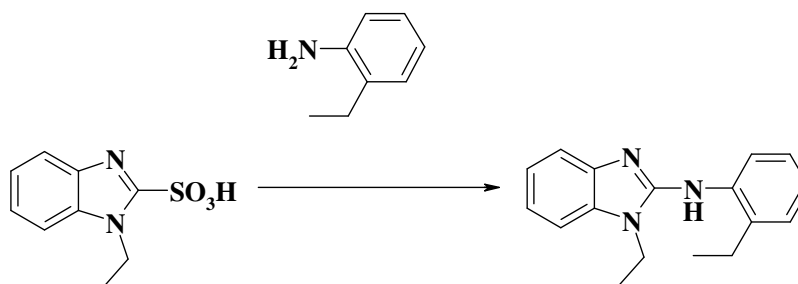


Рис. 2. Схема синтеза 1-(1-этил-бензимидазол-2-ил)-2-этиланилина.

2) Синтез 1-(1-этил-бензимидазол-2-ил)-2-этиланилина. В течение часа в термоустойчивой пробирке при 155°C (на песчаной бане) нагревали смесь из 2,26 г (0,01 моль) 1-этилбензимидазол-2-сульфокислоты и 4,9 мл (0,04 моль) 2-этиланилина. Далее к охлаждённому до 100°C плаву, при интенсивном перемешивании приливали 5 мл воды. Образовавшийся осадок оставляли на один час в маточном растворе, после чего фильтровали и промывали на фильтре 50 мл холодной и 20 мл горячей воды. Отфильтрованный осадок 1-(1-этил-бензимидазол-2-ил)-2-этиланилина перекристаллизовывали из водного спирта и сушили. Выход 2,15 г (81%). $T_{пл} = 126-128^{\circ}\text{C}$.

^1H -ЯМР (DMSO- d_6): 1,21 м.д. (3H, т, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 2,67 м.д. (2H, д.д, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 7,01–7,52 м.д. (8H, м, Ar); м, 8,35 м.д. (1H, $-\text{NH}-$); 1,33 м.д. (3H, т, $=\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$); 4,16 м.д. (2H, д.д, $=\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$).

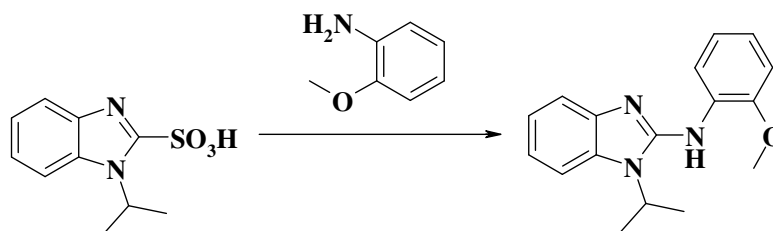


Рис. 3. Схема синтеза 1-(1-изопропил-бензимидазол-2-ил)-2-метоксианилина.

3) Синтез 1-(1-изопропил-бензимидазол-2-ил)-2-метоксианилина. В течение часа в термоустойчивой пробирке при 155°C (на песчаной бане) нагревали смесь из 2,4 г (0,01 моль) 1-изопропилбензимидазол-2-сульфокислоты и 4,5 мл (0,04 моль) 2-метоксианилина. Далее к охлаждённому до 100°C плаву, при интенсивном перемешивании приливали 5 мл воды. Образовавшийся осадок оставляли на один час в маточном растворе, после чего фильтровали и промывали на фильтре 50 мл холодной и 20 мл горячей воды. Отфильтрованный осадок 1-(1-изопропил-бензимидазол-2-ил)-2-метоксианилина перекристаллизовывали из водного спирта и сушили. Выход 2,22 г (79%). $T_{пл} = 140-142^{\circ}\text{C}$.

^1H -ЯМР (DMSO- d_6): 1,57 м.д. (6H, д, $-\text{CH}-(\text{CH}_3)_2$); 3,89 м.д. (3H, с, $-\text{O}-\text{CH}_3$); 4,81 м.д. (1H, м, $-\text{CH}-(\text{CH}_3)_2$); 7,03-7,73 м.д. (8H, м, Ar); 8,09 м.д. (1H, с, $-\text{NH}-$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для получения производных 2-аминоарилбензимидазола использовали методику [8]. Для этого соответствующие бензимидазол-2-сульфокислоты нагревали с избытком 2-этил- или 2-метоксианилина при температуре 155°C в течение часа. Структуру полученных производных 2-аминоарилбензимидазола подтверждали с помощью метода ¹H-ЯМР-спектроскопии.

В ¹H-ЯМР спектре 1-(1*H*-бензимидазол-2-ил)-2-этиланилина наблюдаются характеристические сигналы протона аминогруппы с химическим сдвигом 8,33 м.д., протона гетероциклической группы –NH с химическим сдвигом 10,79 м.д., триплет трех протонов метильной группы с химическим сдвигом 1,19 м.д. и дублет дублетов двух протонов метиленовой группы с химическим сдвигом 2,67 м.д. этильного радикала, мультиплет восьми ароматических протонов с химическим сдвигом 6,97–8,19 м.д.

В ¹H-ЯМР спектре 1-(1*H*-бензимидазол-2-ил)-2-этиланилина наблюдаются характеристические сигналы протона аминогруппы с химическим сдвигом 8,35 м.д., триплет трех протонов метильной группы с химическим сдвигом 1,21 м.д. и дублет дублетов двух протонов метиленовой группы с химическим сдвигом 2,67 м.д. этильного радикала остатка анилина, мультиплет восьми ароматических протонов с химическим сдвигом 7,01–7,52 м.д., триплет трех протонов метильной группы с химическим сдвигом 1,33 м.д. и дублет дублетов двух протонов метиленовой группы с химическим сдвигом 4,16 м.д. этильного радикала остатка бензимидазола.

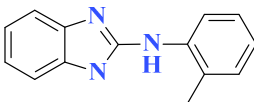
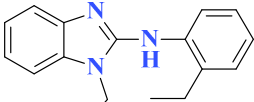
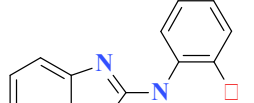
В ¹H-ЯМР спектре 1-(1-изопропил-бензимидазол-2-ил)-2-метоксианилина наблюдаются характеристические сигналы протона аминогруппы с химическим сдвигом 8,09 м.д., синглет трех протонов метоксильной группы с химическим сдвигом 3,89 м.д., мультиплет восьми ароматических протонов с химическим сдвигом 7,03–7,73 м.д., триплет шести протонов метильных групп с химическим сдвигом 1,57 м.д. и мультиплет протона метиновой группы с химическим сдвигом 4,81 м.д. изопропильного радикала остатка бензимидазола.

Расчетное значение программы PASSOnline для 1-(1*H*-бензимидазол-2-ил)-2-этиланилина выявило следующие возможные виды активности – «антигельминтная (нематоды)» с вероятностью 70%, «противоэжземная» с вероятностью 65%, «лечение заболеваний почек» с вероятностью 59%, «лечение почечной недостаточности» с вероятностью 47%, «лечение отторжения трансплантата» с вероятностью 46%, «лечение ринита» с вероятностью 55%, «лечение мукозита» с вероятностью 55%, «стимуляция функции почек» с вероятностью 71%, «ингибирование протеинкиназ» с вероятностью 56%, «ингибирование гастриина» с вероятностью 50%.

Для 1-(1-этил-бензимидазол-2-ил)-2-этиланилина расчетное значение программы PASSOnline выявило следующие возможные виды активности – «антигельминтная (нематоды)» с вероятностью 53%, «лечение отторжения трансплантата» с вероятностью 51%, «лечение ринита» с вероятностью 54%, «лечение кахексии» с вероятностью 55%, «лечение анорексии» с вероятностью 51%, «ингибирование протеинкиназ» с вероятностью 66%, «ингибирование тирозинкиназ» с вероятностью 61%, «ингибирование гастриина» с вероятностью 53%.

Для 1-(1-изопропил-бензимидазол-2-ил)-2-метоксианилина расчетное значение программы PASSOnline выявило следующие возможные виды активности – «антигистаминная» с вероятностью 45%, «антиасматическая» с вероятностью 39%, «противоэксземная» с вероятностью 55%, «лечение нейрогенной боли» с вероятностью 52%, «лечение ринита» с вероятностью 45%, «лечение кахексии» с вероятностью 56%, «лечение анорексии» с вероятностью 50%, «лечение предраковых состояний» с вероятностью 45%, «стимуляция функции почек» с вероятностью 62%, «ингибирование протеинкиназ» с вероятностью 55%, «ингибирование тирозинкиназ» с вероятностью 55%.

Таблица 1
Оценка биологической активности, рассчитанная по программе PASS Online

Вещество	Pa	Pi	Активность
	0,711	0,008	Kidney function stimulant
	0,703	0,004	Antihelmintic (Nematodes)
	0,594	0,004	Renal disease treatment
	0,647	0,066	Antieczematic
	0,559	0,014	Protein kinase inhibitor
	0,546	0,011	Rhinitis treatment
	0,545	0,060	Mucositis treatment
	0,465	0,004	Renal failure treatment
	0,457	0,010	Transplant rejection treatment
	0,497	0,069	Gastrin inhibitor
	0,664	0,009	Protein kinase inhibitor
	0,610	0,006	Tyrosine kinase inhibitor
	0,552	0,003	Cachexia treatment
	0,618	0,078	Antieczematic
	0,542	0,012	Rhinitis treatment
	0,577	0,052	Kidney function stimulant
	0,534	0,012	Antihelmintic (Nematodes)
	0,510	0,005	Antianorexic
	0,512	0,007	Transplant rejection treatment
	0,527	0,053	Gastrin inhibitor
	0,620	0,032	Kidney function stimulant
	0,562	0,003	Cachexia treatment
	0,550	0,009	Tyrosine kinase inhibitor
	0,547	0,015	Protein kinase inhibitor
	0,517	0,007	Antineurogenic pain
	0,499	0,005	Antianorexic
	0,587	0,095	Membrane permeability inhibitor
	0,551	0,110	Antieczematic
	0,451	0,032	Rhinitis treatment
	0,452	0,039	Antiallergic
	0,448	0,074	Preneoplastic conditions treatment
	0,390	0,051	Antiasthmatic

Для 1-(1*H*-бензимидазол-2-ил)-2-этиланилина и 1-(1-этил-бензимидазол-2-ил)-2-этиланилина, структура которых отличается только наличием этильного радикала в 1 положении бензимидазольного фрагмента, прогнозируется антигельминтное действие, ингибирование протеинкиназ и гастрина. Прогнозируемая активность 1-(1-этил-бензимидазол-2-ил)-2-этиланилина и 1-(1-изопропил-бензимидазол-2-ил)-2-метоксианилина, различие структур которых в основном связано с заменой атома углерода на атом кислорода во втором положении анилинового фрагмента, очень близка и характеризуется потенциальной возможностью лечения ринита, кахексии и анорексии, а также ингибированию протеинкиназ и тирозинкиназ. Для 1-(1-изопропил-бензимидазол-2-ил)-2-метоксианилина прогнозируется антиасматическое действие и лечение нейрогенной боли. Для всех полученных соединений прогнозируется высокая вероятность проявления таких свойств, как стимуляция агрегации тромбоцитов и использование в лечении ринита и мукозита, а также предраковых состояний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Синтезированы и подтверждены структуры 1-(1*H*-бензимидазол-2-ил)-2-этиланилина, 1-(1-этил-бензимидазол-2-ил)-2-этиланилина и 1-(1-изопропил-бензимидазол-2-ил)-2-метоксианилина.
2. Проведен прогнозируемый скрининг биологической активности синтезированных соединений с использованием интернет-сервиса PASSOnline и установлены виды потенциальной биологической активности.

Список литературы

1. Имомов, Р. Б. Координационные соединения железа(II) и меди(II) с дибазолом и альбендазолом: дис. ... канд. хим. наук 02.00.04 / Имомов Равшанхон Бердиевич. – Душанбе, 2009. – 137 с.
2. Белов, Д. А. Химические методы и средства защиты растений в лесном хозяйстве и озеленении: Учебное пособие для студентов / Д. А. Белов. – Москва: МГУЛ, 2003. – 128 с.
3. Галогенсодержащие 2-метилпиримидо[1,2-а]бензимидазол-4(10*H*)-оны / Е. Н. Уломский, О. С. Ельцов, С. С. Борисов [и др.] // Химия гетероциклических соединений. – 2014. – № 7. – С. 1090–1099.
4. Pharma expert predictive services «PASS online» [Electronic resource]: FSBI «Research Institute of biomedical chemistry named after V.N. Orekhovich» The Russian Academy of medical Sciences. – Mode of access: URL: <http://pharmaexpert.ru/PASSOnline> (дата обращения: 14.05.2018).
5. Предсказание спектров биологической активности органических соединений с помощью веб-ресурса PASSOnline / Д. А. Филимонов, А. А. Лагунин, Т. А. Глориозова [и др.] // Химия гетероциклических соединений – 2014. – № 3. – С. 483–499.
6. Чудов, И.В. Модификация химической структуры производных смоляных кислот и PASS C&T прогноз спектров их фармакологической активности / И. В. Чудов, А.С. Зиганшин, О. Б. Казакова // Вестник аграрной науки – 2017. – № 1 (64). – С. 66–76.
7. Айзина, Ю. А., Расчетная методом PASS и экспериментальная оценка биологической активности сульфонамидополихлорэтилированных аренов и гетаренов / Ю. А. Айзина, А. Я. Никитин, Г. Г. Левковская // Вестник иркутского государственного технического университета – 2014. – № 12 (95). – С. 188–191.
8. Пожарский, А. Ф. Практические работы по химии гетероциклов / А. Ф. Пожарский, В. А. Анисимова, Е. Б. Цупак. – Ростов на Дону: РГУ, 1988. – С. 124.

SYNTHESIS AND FORECASTING BIOLOGICAL ACTIVITY OF 2-AMINOBENZIMIDAZOLE DERIVATIVES

Tsikalov V. V., Tsikalova V. N., Baevsky M. Y., Nazhmedinova D. I.

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

2-Aminobenzimidazoles derivatives are synthesized and identified. Benzimidazole derivatives have been effectively used for a long time as veterinary medicines, in medicine and agriculture as well. Some 2-aminobenzimidazoles derivatives manifest high biological activity. For example, albucuprol is highly effective at sheep diktiokaulyoz and moniyezioz treatment, it is low-toxical and demonstrates no side effects, unlike other antivermicular medicines. Benomil and karbendazim are used in agriculture as fungicides, pesticides and insecticides.

The obtaining of 2-aminobenzimidazoles derivatives was realized at interaction of benzimidazol-2-sulfonic acids with ethylaniline or 2-metoksianiline when heating. The structure of the derived compositions is confirmed NMR spectroscopy method.

The predictable screening of the biological activity of the synthesized compositions with the use of the PASSOnline Internet service is carried out. For 1-(1H-benzimidazole-2-yl)-2-ethylaniline and 1-(1-ethylbenzimidazole-2-yl)-2-ethylaniline anthelmintic action, inhibition of proteinkinases and gastrine is prognosticated.

The predicted activity 1-(1-ethylbenzimidazole-2-yl)-2-ethylaniline and 1-(1-isopropylbenzimidazole-2-yl)-2-metoksianiline is the similar and it is characterized by a potential possibility of treatment of rhinitis, a kakheksiya and anorexia and also to inhibition of proteinkinases and tyrosinekinases.

For 1-(1-isopropylbenzimidazole-2-yl)-2-metoksianiline the antiasthmatic action and treatment of neurogenetic pain is foreseen. For all received substances the high probability of manifestation of such properties as stimulation of platelets aggregation and the use in therapy of rhinitis and mucositis as well as precancer states are forecasted.

Keywords: benzimidazole, aniline, synthesis, biological activity, PASS.

References

1. Imomov R. B. (2009) Coordination compounds of iron(II) and copper(II) with dibazole and albendazole (PhD Thesis), Dushanbe: Research Department "Problems of Coordination Chemistry and Ecology" Research Institute of Natural Sciences of the Tajik National University (*in Russ.*)
2. Belov D. A. (2003). Chemical methods and means of plant protection in forestry and gardening, Moscow: MGUL. (*in Russ.*)
3. Ulomsky, E.N., Eltsov, OS, Borisov, S.S., Savateev, K.V., Voinkov, E.K., Fedotov, V.V., Rusinov, V.L. Halogencontaining 2-methylpyrimido [1,2-a] benzimidazol-4(10H)-ones, Chemistry of heterocyclic compounds, 7, 1090 (2014). (*in Russ.*)
4. Pharma expert predictive services «PASS online» [Electronic resource]: FSBI «Research Institute of biomedical chemistry named after V.N. Orekhovich» The Russian Academy of medical Sciences. – Mode of access: URL: <http://pharmaexpert.ru/PASSOnline>.
5. Filimonov D. A., Lagunin A. A., Glorizova T. A., Rudyk A. V., Druzhilovsky D. S., Pogodin P. V., Poroikov V. V. Prediction of spectra of biological activity of organic compounds with the help of the PASSOnline web resource, Chemistry of heterocyclic compounds, 3, 483 (2014). (*in Russ.*)

6. Chudov I. V., Ziganshin A. S., Kazakova O. B. Modification of the chemical structure of derivatives of resin acids and PASS C & T forecast of the spectra of their pharmacological activity, *Bulletin of Agrarian Science*, 1 (64), 66 (2017). (*in Russ.*)
7. Ayzina Yu. A., Nikitin A. Ya., Levkovskaya G. G. Calculated using the PASS method and experimental evaluation of the biological activity of sulfonamide poly(ethylene chloride) etherated arenes and getarenes, *Bulletin of Irkutsk State Technical University*, 12 (95), 188 (2014). (*in Russ.*)
8. Pozharsky A. F., Anisimova V. A., Tsupak E. B. (1988). Practical work on the chemistry of heterocycles, Rostov on Don: RSU. (*in Russ.*)