

ХИМИЧЕСКИЕ НАУКИ

Ученые записки Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского
Биология. Химия. Том 6 (72). 2020. № 4. С. 212–220.

УДК 615.281 + 547.787.1

СИНТЕЗ И РАСЧЕТНАЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ИМИНОВ БЕНЗИМИДАЗОЛЬНОГО РЯДА

Баевский М. Ю., Куренков И. А., Цикалов В. В., Цикалова В. Н., Черетаев И. В.

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

На основе 1-метил-1*H*-бензимидазол-2-карбальдегида путем его конденсации с ароматическими и гетероароматическими аминами синтезирован ряд иминов, содержащих в своей структуре с одной стороны бензимидазольную группу, а с другой – фенильные и пиразольные фрагменты. Получение 1-метил-1*H*-бензимидазол-2-карбальдегида осуществлялось окислением *N*-метилгидроксиметильного производного бензимидазола селенистой кислотой. Структуры полученных иминов подтверждены методом ПМР-спектроскопии, определены их физические константы. Программой PASSOnline рассчитана потенциальная биологическая активность.

Ключевые слова: карбальдегид, имин, бензимидазолы, PASSOnline.

ВВЕДЕНИЕ

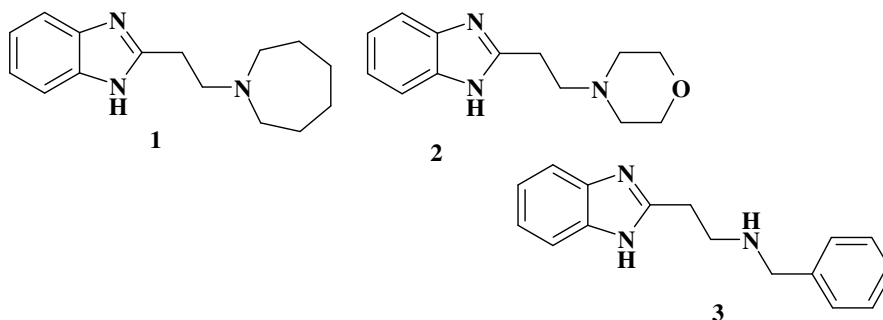
Многие гетероциклические соединения в той или иной степени проявляют биологическую активность или участвуют в построении биомолекул. К широко распространенным биологически активным гетероциклическим соединениям относятся бензимидазол и его производные, которые характеризуются более чем 25 видами фармакологической активности, среди которых иммуномодулирующая, седативная и антиаллергическая активности. На основе этих производных создано большое количество фармацевтических препаратов, обладающих, в частности, антимикробным и противовирусным действием [1, 2]. Также, производные бензимидазола успешно применяются в сельском хозяйстве в качестве фунгицидов и протрав семян [3].

Широкий спектр биологической активности производных бензимидазольного ряда можно объяснить сочетанием в одной молекуле фрагментов с разными фармакотерапевтическими профилями. Такой подход использован в основе концепции «гибридных лекарственных средств» и применяется с целью расширения диапазона использования фармацевтических препаратов и достижения иных фармакологических свойств [4–6]. Создание гибридных молекул, которые будут

содержать в своей структуре несколько фармакофоров, представляет собой активно развивающееся направление современного органического синтеза [7].

Для программного прогнозирования биологической активности химического соединения широко используется платформа PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances). Она работает по принципу «активность – структура», где структура соединения описывается ее отдельными функциональными элементами (дескрипторами) – радикалами, функциональными группами атомов [8].

В научных исследованиях, проводимых на кафедре органической и биологической химии КФУ им. В.И. Вернадского, была выявлена корреляция строения с прогнозируемой биологической активностью для ряда синтезированных соединений. С высокой вероятностью программа PASSOnline выявила возможные виды активности для ряда бензимидазольных производных **1–3**. Для производного азепана **1** выявлена возможность «лечения острых неврологических расстройств», для бензимидазольного производного морфолина **2** – «лечение фобических расстройств», «противоневротическое действие», «церебральное противоишемическое». В случае бензимидазольного производного бензиламина **3** программа PASSOnline выявила возможное «церебральное противоишемическое» действие [9, 10].



Целью данной работы является изучение процессов конденсации 1-метил-1*H*-бензимидазол-2-карбальдегида с ароматическими и гетероароматическими аминами с заведомо высокой фармакологической активностью и вычисление прогнозируемой биологической активности иминов бензимидазольного ряда.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использованы: *o*-фенилендиамин, гликолевая кислота, иодметан, гидроксид натрия, селенистая кислота, анилин, 2-амино-4-хлорфенол, *p*-аминобензойная кислота, 4-аминоантипирин или 4-амино-1,5-диметил-2-фенил-1,2-дигидропиразол-3-он, (4-амино-2-хлор-5-метилфенил)-(4-хлорфенил)ацетонитрил.

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). Вещества обнаруживали визуально по люминесценции в УФ (254 нм). Спектр ¹H ЯМР получен на приборе Varian VXR-400 (400 МГц) (Институт

живых систем Северо-Кавказского федерального университета, г. Ставрополь), внутренний стандарт – тетраметилсилан, химические сдвиги приведены в δ -шкале.

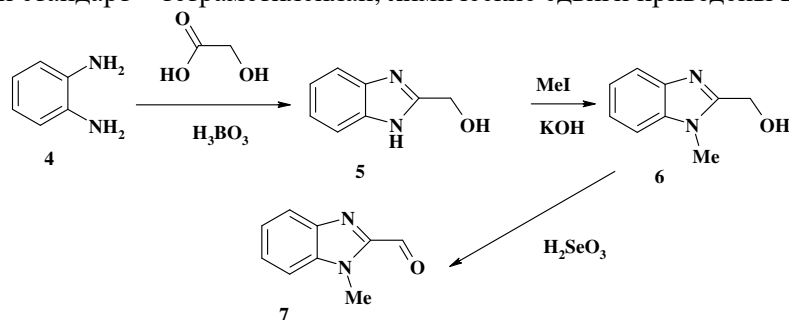


Рис.1. Схема синтеза 1-метил-1*H*-бензимидазол-2-карбальдегида **7**.

2-Гидроксиметил-1*H*-бензимидазол (**5**).

В плоскодонную колбу ёмкостью 100 мл загружают 6,3 г (0,1 моль) борной кислоты, 9,5 г (0,125 моль) гликолевой кислоты и 10,8 г (0,1 моль) *o*-фенилендиамина **4**. Реакционную смесь нагревают до температуры 150°C и выдерживают при данной температуре в течение двух часов. Затем реакционную массу охлаждают до 60–70°C и растворяют в 200 мл 1,0 н раствора соляной кислоты. После добавляют 15 г мелкоизмельченного активированного угля. Доводят реакционную массу до кипения и кипятят в течение 20 минут, после чего фильтрованием на складчатом фильтре отделяют активированный уголь. Фильтрат нейтрализуют 25 %-ным водным раствором аммиака до pH 8–9. Выпавший в осадок продукт реакции отфильтровывают и высушивают в сушильном шкафу при температуре 120 °С. Выход **5** – 88 %, т. пл. = 171–172 °С.

1-Метил-2-гидроксиметил-1*H*-бензимидазол (**6**).

В круглодонной колбе ёмкостью 1000 мл, снабженной мешалкой, растворяют смесь 54,2 г (0,4 моль) 2-гидроксиметил-1*H*-бензимидазола и 24 г (0,6 моль) кристаллического NaOH, растворенного в 0,5 л пропан-2-ола, затем по каплям добавляют 31 мл (0,5 моль) иодметана. Смесь кипятят 5 часов. Образовавшийся осадок соли отфильтровывают, промывают на фильтре спиртом. Спирт упаривают, а остаток растворяют в 300 мл бензола. Раствор промывают 10 %-ным раствором NaOH, затем водой. Органический слой упаривают. Полученный осадок перекристаллизовывают из 1,4-диоксана. Выход **6** – 88 %, т. пл. = 150–152°C.

1-Метил-1*H*-бензимидазол-2-карбальдегид (**7**).

14,5 г (0,09 моль) 1-Метил-2-гидроксиметил-1*H*-бензимидазола и 5,8 г (0,045 моль) селенистой кислоты растворяют в 100 мл смеси 1,4-диоксана и толуола в плоскодонной колбе с насадкой Дина-Старка и обратным холодильником. Полученный раствор нагревают до кипения при интенсивном перемешивании и кипятят в течение 1 часа. После окончания реакции раствор охлаждают, черный осадок селена отделяют декантацией и промывают смесью диоксана и толуола. Полученный раствор упаривают. Выделившееся кристаллическое вещество сушат. Полученный альдегид **7** хроматографически чист и пригоден для дальнейшего

использования без дополнительной очистки. Выход **7** – 87 %, т. пл. 111–113 °С (рис. 1).

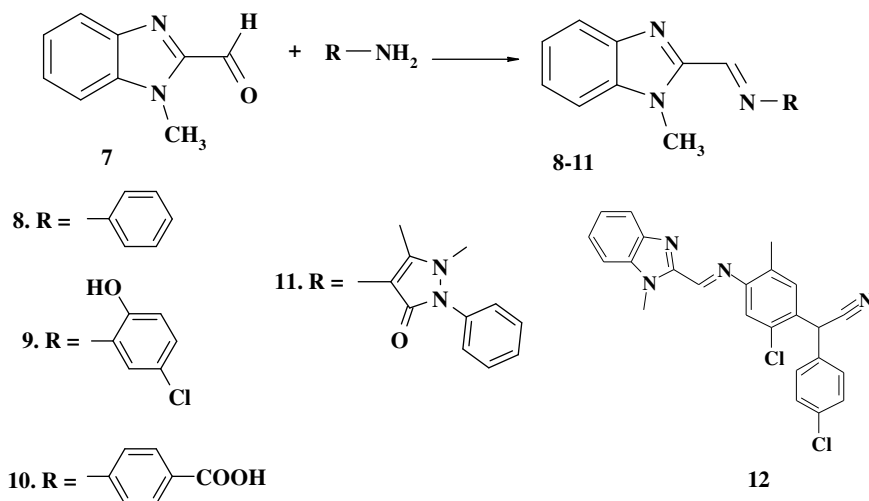


Рис. 2. Схема синтеза иминовых производных бензимидазола **8-12**.

Общий метод получения иминов бензимидазольного ряда.

0,01 Моль соответствующего амина растворяют в плоскодонной колбе в 10 мл пропан-2-ола, затем добавляют 1,6 г (0,01 моль) 1-метил-1*H*-бензимидазол-2-карбальдегида и нагревают с обратным холодильником в течение 1 часа при интенсивном перемешивании. Контроль за ходом реакции ведут методом ТСХ, система А. По окончании реакции смесь охлаждают до комнатной температуры. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают холодным растворителем. Полученное вещество кристаллизуют из пропан-2-ола и сушат на воздухе.

1. **[1-(1-Метил-1*H*-бензимидазол-2-ил)метилен]фениламин (8)**. Выход – 22%, т. пл. = 112–114 °С. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 4,25 м.д., с (3H, N-CH₃), 7,35–7,80 м.д., м (9H, Ar), 8,75 м.д., с (1H, N=C-H).

2. **4-Хлор-2-[[1-(1-метил-1*H*-бензимидазол-2-ил)метилен]амино]фенол (9)**. Выход – 43%, т. пл. = 214–215 °С. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 4,25 м.д., с (3H, N-CH₃), 6,95–7,81 м.д., м (7H, Ar), 8,83 м.д., с (1H, N=C-H), 9,75 м.д., у.с. (1H, O-H).

3. **4-[[1-(1-метил-1*H*-бензимидазол-2-ил)метилен]амино]бензойная кислота (10)**. Выход – 89,2%, т. пл. = 280–283 °С. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 4,25 м.д., с (3H, N-CH₃), 7,30–8,07 м.д., м (8H, Ar), 8,77 м.д., с (1H, N=C-H), 11,35 м.д., у.с. (1H, -COOH).

4. **1,5-Диметил-4-[[1-(1-метил-1*H*-бензимидазол-2-ил)метилен]амино]-2-фенил-1,2-дигидропиразол-3-он (11)**. Выход – 74,7%, т. пл. = 237–241 °С. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 2,50 м.д., с (3H, =C-CH₃), 4,25 м.д., с (6H, 2N-CH₃), 7,25–7,70 м.д., м (9H, Ar), 9,70 м.д., с (1H, N=C-H).

5. **2-Хлор-4-метил-4-[[1-метил-1*H*-бензимидазол-2-ил)метилен]амино-фенил-(4-хлорфенил)ацетонитрил (12)**. Выход – 87,5%, т. пл. = 245–248 °С. ¹Н

ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): 2,40 м.д., с (3H, =C-CH₃), 4,25 м.д., с (3H, N-CH₃), 6,1 м.д., с (1H, C-H), 7,25–7,80 м.д., м (10H, Ar), 8,70 м.д., с (1H, N=C-H).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве исходного синтона для получения различных иминов бензимидазольного ряда был использован 1-метил-1*H*-бензимидазол-2-карбальдегид, который в свою очередь был получен с выходом 87% окислением метильного производного 2-гидроксиметил-1*H*-бензимидазола сelenистой кислотой.

Конденсацию 1-метил-1*H*-бензимидазол-2-карбальдегида со следующими аминами: анилином, 2-амино-4-хлорфенолом, *n*-аминобензойной кислотой, 4-амино-1,5-диметил-2-фенил-1,2-дигидропиразол-3-оном и (4-амино-2-хлор-5-метилфенил)-(4-хлорфенил)ацетонитрилом проводили стандартно при нагревании и перемешивании в среде изопропилового спирта. Карбальдегид **7** и исходные амины реагировали в эквимолярных соотношениях. Конечные вещества были выделены кристаллизацией с соответствующими выходами: 22 %, 43 %, 89 %, 75 %, и 86 %. Строение всех полученных иминов **8–12** подтверждено методом ПМР-спектроскопии. Для каждого вещества идентифицирован синглет протонов метильной группы бензимидазола в области 4,25 м.д., что подчеркивает однозначное алкилирование иодметаном 2-гидроксиметил-1*H*-бензимидазола, а также синглет протона Н=C=N фрагмента в области 8,70–9,70 м.д., что указывает на конденсацию карбонильной группы бензальдегида и амногруппы сложных аминов.

Программой PASSOnline для [1-(1-метил-1*H*-бензимидазол-2-ил)метилен]фениламина (**8**) были предсказаны следующие возможные виды биологической активности – антипротозойная с вероятностью 59 %, противовирусная с вероятностью 60 %, «регулятор метаболизма нуклеотидов» с вероятностью 46 %, «ингибитор инсулина» 56 %, «стимуляция функции почек» с вероятностью 43 %.

Расчетное значение программы PASSOnline для 4-хлор-2-[[1-(1-метил-1*H*-бензимидазол-2-ил)метилен]амино]фенола (**9**) показало следующие возможные виды активности – антипротозойная с вероятностью 50 %, противовирусная (пикорнавирус) с вероятностью 41 %, «антитуберкулезная» с вероятностью 39 %, «ингибитор инсулина» 55 %, антигельминтная с вероятностью 37 %.

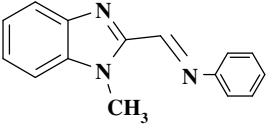
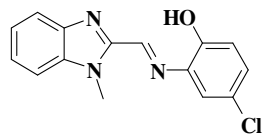
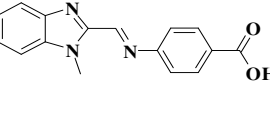
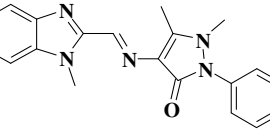
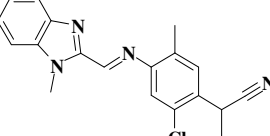
Для 4-[[1-(1-метил-1*H*-бензимидазол-2-ил)метилен]амино]бензойной кислоты (**10**) расчетное значение программы PASSOnline выявило следующие возможные виды активности – противовирусная (пикорнавирус) с вероятностью 58%, противовирусная с вероятностью 42 %, антипротозойная с вероятностью 47 %, антитуберкулезная с вероятностью 40 %, «ингибитор инсулина» 68 %, «стимуляция функции почек» с вероятностью 66 %.

Расчетное значение программы PASSOnline для 1,5-диметил-4-[[1-(1-метил-1*H*-бензимидазол-2-ил)метилен]амино]-2-фенил-1,2-дигидропиразол-3-она (**11**) показало следующие возможные виды активности – противовоспалительная с вероятностью 87 %, болеутоляющая с вероятностью 86 %, противовирусная с вероятностью 73 %, «ингибитор инсулина» 78 %, антигипоксическая с

вероятностью 49 %, антигельминтная с вероятностью 24 %, «стимуляция функции почек» с вероятностью 34 %.

Для 2-хлор-4-метил-4-[[1-метил-1H-бензимидазол-2-ил)метилен]амино-фенил-(4-хлорфенил)ацетонитрила (**12**) расчетное значение программы PASSOnline показало следующие возможные виды активности: антипротозойную с вероятностью 63 %, антипротозойную с вероятностью 43 %, противопаразитарную с вероятностью 48 %, антигельминтную с вероятностью 36 %, «ингибитор инсулина» 30 %.

Таблица 1
Оценка биологической активности, рассчитанная программой PASSOnline

№	Соединение	Pa	Pi	Активность
8		0,591	0,006	Antiprotozoal
		0,595	0,043	Kidney function stimulant
		0,565	0,028	Antiviral (Picornavirus)
		0,458	0,043	Nucleotide metabolism regulator
		0,563	0,032	Insulysin inhibitor
9		0,499	0,010	Antiprotozoal
		0,416	0,097	Antiviral (Picornavirus)
		0,387	0,035	Antituberculosic
		0,543	0,037	Insulysin inhibitor
		0,368	0,057	Antihelminthic (Nematodes)
10		0,583	0,023	Antiviral (Picornavirus)
		0,424	0,021	Antiviral (Adenovirus)
		0,470	0,014	Antiprotozoal (Amoeba)
		0,678	0,011	Insulysin inhibitor
		0,662	0,018	Kidney function stimulant
		0,401	0,031	Antituberculosic
11		0,856	0,005	Analgesic
		0,869	0,005	Antiinflammatory
		0,733	0,004	Antiviral (Picornavirus)
		0,779	0,004	Insulysin inhibitor
		0,494	0,039	Antihypoxic
		0,337	0,218	Kidney function stimulant
		0,244	0,061	Antihelminthic
12		0,629	0,005	Antiprotozoal
		0,480	0,018	Antiparasitic
		0,432	0,012	Antiprotozoal (Coccidial)
		0,355	0,024	Antihelminthic
		0,301	0,138	Insulysin inhibitor

Проведенный анализ расчетных данных показал, что все синтезированные имины могут быть ингибиторами инсулина, также все полученные соединения, кроме ими́на (**11**) потенциально могут проявлять антипротозойную активность, все кроме ими́на (**12**) потенциально проявляют антивирусную активность. Имины (**8**, **10**, **11**) потенциально являются стимуляторами функции почек. Имин на основе 4-аминоантипирина (**11**) обладает расчетной высокой анальгетической и болеутоляющей активностью, обусловленной высокой биологической активностью исходного амина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. На основе 1-Метил-1*H*-бензимидазол-2-карбальдегида с высокими выходами получены гибридные ими́ны, содержащие бензимидазольный цикл и различные ароматические и гетероароматические структуры.
2. Программа PASSOnline для всех синтезированных ими́нов показала высокую вероятность проявления инсулин-ингибирующего действия.
3. Бензимидазольное производное антипирина, показавшее наивысшую расчетную анальгетическую и противовоспалительную активности, рекомендуется для дальнейших биологических испытаний.

Список литературы

1. Успехи химии имидазолов / А. Ф. Пожарский, А. М. Симонов, А. Д. Тарновский // Успехи химии. – 1966. – Т. 35, № 2. – С. 271–285.
2. Grimmett M. R. Imidazole and benzimidazole synthesis / Grimmett M. R. – Academic Press, 1997. – P. 63–103.
3. Тюренкова Г. Н. Синтез и противогриппозная активность *N*-замещенных 2-(бензазол-2-гидразинокарботиоамидов) / Г. Н. Тюренкова, В. И. Ильенко // Хим. фарм. журнал. – 1988. – Т. XXII. – С. 320.
4. Meunier B. Hybrid molecules with a dual mode of action: dream or reality / B. Meunier // Acc. Chem. Res. – 2007. – Vol. 41, № 1. – P. 69–77.
5. Morphy R. Designed multiple ligands an emerging drug discovery paradigm / R. Morphy, Z. Rankovic // J. Med. Chem. – 2005. – Vol. 48. – P. 6523–6543.
6. Natural product hybrids as new leads for drug discovery / I. F. Tietze, H. P. Bell, S. Chandrasekhar // Angew. Chem., Int. Ed. 42. – 2003. – P. 3996–4028.
7. Gademann K. Natural product hybrids / K. Gademann // Chimia. – Vol. 60, № 12. – 2006. – P. 841–845.
8. <http://www.passonline.org>
9. Синтез и прогнозируемая биологическая активность алициклических и ароматических производных β-аланина и бензимидазолов на их основе / С. А. Мельник, В. Н. Цикалова, В. В. Цикалов [и др.] // Ученые записки Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского. Биология. Химия. – 2018. – Т. 4 (70), № 1. – С. 193–201.
10. Получение и прогнозирование биологической активности ряда алифатических и ароматических производных β-аминокарбонильных соединений / В. Н. Цикалова, Е. А. Сарнит, С. А. Мельник // Орбиталь. – 2018. – № 1(2). – С. 19–24.

SYNTHESIS AND PREDICTED BIOLOGICAL ACTIVITY IMINES OF
BENZIMIDAZOLE SERIES

Baevsky M. Yu., Kurenkov I. A., Tsikalov V. V., Tsikalova V. N., Cheretaev I. V.

V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

E-mail: b_m_y@mail.ru

The wide spectrum of biological activity of benzimidazole derivatives can be explained by the combination of fragments with different pharmacotherapeutic action in one molecule. This approach is used in the basis of the concept of "hybrid drugs" It is used to expand the range of uses of pharmaceuticals and to obtain other pharmacological properties. Obtaining hybrid molecules that will contain several pharmacophores in their structure is an actively developing area of modern organic synthesis. The platform PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) is widely used for software prediction of the biological activity of a chemical compound. This program works on the principle of «activity – structure». The structure of a compound is described by its individual functional elements (descriptors), for example, radicals, functional groups of atoms. In scientific research, previously conducted at the Faculty of Biology and Chemistry of the Taurida Academy of V. I. Vernadsky Crimean Federal University, a correlation was noted between the structure and predicted biological activity for a number of structures of the benzimidazole series.

The aim of this work is to study the condensation reaction of 1-methyl-1*H*-benzimidazole-2-carbaldehyde with aromatic and heteroaromatic amines with obviously high pharmacological activity and to calculate the probable predicted biological activity of imines of the benzimidazole series. 1-Methyl-1*H*-benzimidazole-2-carbaldehyde was used as the initial synthon for the synthesis of various imines of the benzimidazole series. It was obtained by oxidation of the methyl derivative of 2-hydroxymethyl-1*H*-benzimidazole with selenous acid in 87 % yield.

Condensation of 1-methyl-1*H*-benzimidazole-2-carbaldehyde with aniline, 2-amino-4-chlorophenol, p-aminobenzoic acid, 4-amino-1,5-dimethyl-2-phenyl-1,2-dihydropyrazol-3-one and (4-amino-2-chloro-5-methylphenyl)-(4-chlorophenyl) acetonitrile was carried out in the same way with heating and stirring in isopropyl alcohol. The starting substances reacted in equimolar ratios. The final substances were isolated by crystallization with yields of 22 %, 43 %, 89 %, 75 %, and 86 %, respectively. The structure of all obtained imines was confirmed by the method of PMR spectroscopy. For each substance, a singlet of the protons of the benzimidazole methyl group was identified in the region of 4.25 ppm, which indicates the alkylation of 2-hydroxymethyl-1*H*-benzimidazole with iodomethane. The singlet of the proton of the fragment H–C = N is in the range of 8.70–9.70 ppm, which indicates the condensation of the carbonyl group of benzaldehyde and the amino group of complex amines. The analysis of the calculated data using the PASSOnline program showed that all synthesized imines are insulin inhibitors. The benzimidazole derivative of antipyrine, which showed the highest calculated activity, is recommended for further biological tests.

Keywords: carbaldehyde, imine, benzimidazoles, PASSOnline.

References

1. Pozharsky A. F., Simonov A. M., Tarnovsky A. D. Advances in the chemistry of imidazoles, *Advances in chemistry*, **35(2)**, 271, (1966). (in Russ.)
2. Grimmett M. R. (1997) *Imidazole and benzimidazole synthesis*. Academic Press.
3. Tyurenkova G. N., Piyenko V. I. Тюрenkova, Г. Н. Synthesis and anti-influenza activity of *N*-substituted 2- (benzazolyl-2) hydrazinocarbothioamides. *Chemical pharmacological journal*, **XXII**, 320, (1988). (in Russ.)
4. Meunier B. Hybrid molecules with a dual mode of action: dream or reality. *Acc. Chem. Res*, **41(1)**, 69, (2007).
5. Morphy R., Rankovic Z. Designed multiple ligands an emerging drug discovery paradigm, *J. Med. Chem*, **48**, 6523, (2005).
6. Tietze I. F., Bell H. P., Chandrasekhar S. Natural product hybrids as new leads for drug discovery, *Angew. Chem., Int. Ed.* **42**, 3996, (2003).
7. Gademann K. Natural product hybrids, *Chimia*, **60 (12)**, 841, (2006).
8. <http://www.passonline.org>
9. Melnik S. A., Tsikalova V. N., Tsikalov V. V., Baevsky M. Yu. Synthesis and predicted biological activity of alicyclic and aromatic derivatives of β -alanine and benzimidazoles based on them, *Scientific notes of Taurida National University named after V. I. Vernadsky. Series "Biology, Chemistry"*, **4(70)(1)**, 193, (2018). (in Russ.)
10. Tsikalova V. N., Sarnit E. A., Melnik S. A. Obtaining and predicting the biological activity of a number of aliphatic and aromatic derivatives of β -aminocarbonyl compounds, *Orbital*, **1(2)**, 19, (2018). (in Russ.)