

Ученые записки Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского
Биология. Химия. Том 7 (73). 2021. № 3. С. 298–305.

УДК 615.281 + 547.787.1

СИНТЕЗ И РАСЧЕТНАЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ 2- α -ГИДРОКСИАЛКИЛБЕНЗИМИДАЗОЛА

*Баевский М. Ю., Поддубов А. И., Раваева М. Ю., Цикалов В. В., Цикалова В. Н.,
Соловьев В. Н.*

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

Изучена реакция конденсации ряда α -гидроксикарбоновых кислот и ацетонциангидрина с 1,2-фенилендиамином в различных условиях. Показана высокая эффективность борной кислоты, используемой в качестве конденсирующего агента. Синтезирован широкий спектр производных гидроксиалкил-1*H*-бензимидазола. Рассмотрена потенциальная расчетная биологическая активность синтезированных соединений, полученная программой PASSOnline.

Ключевые слова: α -гидроксикарбоновая кислота, фенилендиамин, конденсация, психотропная активность, антивирусная активность, бензимидазол, PASS.

ВВЕДЕНИЕ

Производные бензимидазола обладают широким спектром биологической активности. На основе этих производных создано большое количество фармацевтических препаратов, обладающих, в том числе, антиканцерогенным, антимикробным, психотропным действием [1]. Основным способом получения производных 1*H*-бензимидазола является конденсация о-фенилендиамина с карбоновыми кислотами в присутствии неорганических кислот (соляной [1–3], полифосфорной [2, 3], фосфорной [4] и борной [5]) в качестве катализаторов процесса циклизации. Что касается синтеза 2- α -гидроксиалкил-1*H*-бензимидазола, то синтез подобных соединений, по литературным данным [1–3], осуществляется в результате конденсации о-фенилендиамина и его производных с α -оксикарбоновыми кислотами, а так же с эфирами, нитрилами и амидами соответствующих кислот.

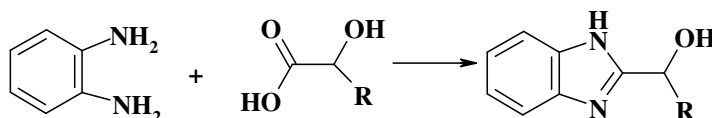
Целью данной работы является анализ методик синтеза производных 2- α -гидроксиалкил-1*H*-бензимидазол, выбор оптимальных методов синтеза и определение потенциальной биологической активности синтезированных соединений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Температуру плавления определяли на приборе ПТП. Спектры ¹H-ЯМР получены на приборе Varian VXR-400 (400 МГц), внутренний стандарт – тетраметилсилан, химические сдвиги в δ-шкале.

Для прогноза спектров биологической активности полученных соединений по их структурным формулам был использован веб-ресурс PASSOnline [6], обеспечивающий 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 % [7].

Общая схема конденсации *o*-фенилендиамин с α-гидроксикарбоновыми кислотами.



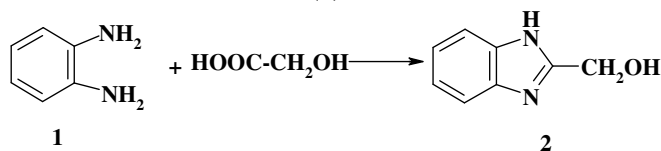
Вариант 1. Синтез в присутствии 4 н соляной кислоты.

К 54 г (0,5 моль) *o*-фенилендиамина добавляют 0,75 моль соответствующей 2-гидроксикарбоновой кислоты и 500 мл 4н соляной кислоты. Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 2–3 часов. По окончании реакции реакцию массу охлаждают до температуры 80–90 °С. Затем в колбу добавляют 15 г мелкоизмельченного активированного угля, доводят реакцию массу снова до кипения и кипятят в течение 20 минут. После чего фильтрацией на складчатом фильтре отделяют активированный уголь. Фильтрат нейтрализуют 25 %-ным водным раствором аммиака до рН 8–9. Выпавший в осадок продукт реакции отфильтровывают на воронке Бюхнера. Сушат в сушильном шкафу при температуре 120 °С.

Вариант 2. Синтез в присутствии борной кислоты.

В плоскодонную колбу емкостью 100 мл загружают 6,3 г (0,1 моль) борной кислоты, 0,125 моль соответствующей 2-гидроксикарбоновой кислоты и 10,8 г (0,1 моль) *o*-фенилендиамина. После чего реакцию смесь нагревают до температуры 150 °С и выдерживают при данной температуре в течение трех часов. Затем реакцию массу охлаждают до 60–70 °С, растворяют в 200 мл 1н раствора соляной кислоты. Добавляют 5 г мелкоизмельченного активированного угля. Доводят реакцию массу до кипения и кипятят в течении 20 минут. После чего фильтрацией на складчатом фильтре отделяют активированный уголь. Фильтрат нейтрализуют 25 %-ным водным раствором аммиака до рН 8-9. Выпавший в осадок продукт реакции отфильтровывают на воронке Бюхнера и сушат в сушильном шкафу при температуре 120 °С.

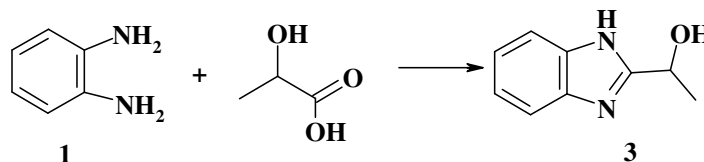
2-Гидроксиметил-1H-бензимидазол (2).



Вариант 1. Соответствующее количество гликолевой кислоты конденсировали с *o*-фенилендиамином в присутствии 4 н соляной кислоты как описано в варианте 1. Выход **2**: 83 %, т. пл. = 171–172 °С. Лит. данные [3]: т. пл. = 171–172 °С.

Вариант 2. Гликолевую кислоту конденсировали с *o*-фенилендиамином также в присутствии борной кислоты как описано в варианте 2. Выход **2**: 93 %, т. пл. = 171–172 °С.

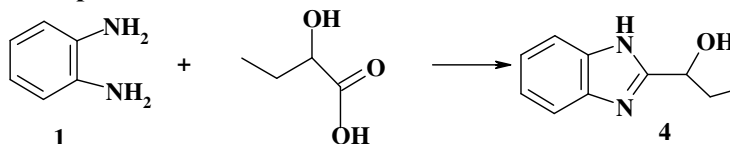
2-(1-Гидроксиэтил)-1*H*-бензимидазол (3).



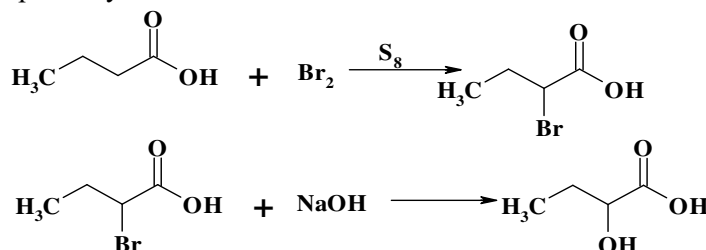
Вариант 1. Соответствующее количество молочной кислоты конденсировали с *o*-фенилендиамином в присутствии 4 н соляной кислоты как описано в варианте 1. Выход **3**: 71 %, т. пл. = 178–179 °С. Лит. данные [3]: т. пл. = 178–179 °С.

Вариант 2. Молочную кислоту конденсировали с *o*-фенилендиамином также в присутствии борной кислоты как описано в варианте 2. Выход **2**: 83 %, т. пл. = 178–179 °С.

2-(1-Гидроксипропил)-1*H*-бензимидазол (4).



Синтез 2-гидробутановой кислоты



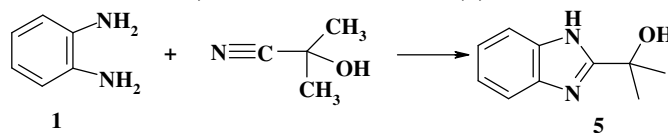
I Этап. Бромирование бутановой кислоты. В трехгорлую колбу емкостью 250 мл, снабженную капельной воронкой, обратным холодильником и механической стеклянной мешалкой помещают 46 мл (0,5 моль) бутановой (масляной) кислоты, 6,4 г (0,02 моль) порошковой серы. При перемешивании из капельной воронки медленно по каплям в течении 30 минут добавляют 35 мл сухого брома. Затем температуру поднимают до 85–90 °С и выдерживают реакционную массу при данной температуре в течение 90 минут. Реакционную массу охлаждают до комнатной температуры и переносят в делительную воронку. Промывают тремя порциями воды, отделяя нижний слой. Полученную 2-бромбутановую кислоту используют на стадии щелочного гидролиза без предварительной очистки.

II Этап. Щелочной гидролиз 2-бромбутановой кислоты. 60 Грамм (0,75 моль) гидроксида натрия растворяют в 300 мл воды. К полученному раствору при комнатной температуре добавляют синтезированную на первой стадии 2-бромбутановую кислоту. Нагревают полученный раствор до кипения и выдерживают его при кипении в течение двух часов. По окончании реакции реакцию массу охлаждают и подкисляют концентрированной соляной кислотой до pH – 4. Растворитель (воду) упаривают под вакуумом на роторном испарителе. После чего экстрагируют пропан-2-олом из остатка полученную 2-гидроксипропановую кислоту. Растворитель удаляют под вакуумом на роторном испарителе. В дальнейшем полученную кислоту используют в синтезе 2- α -гидроксипропил-1*H*-бензимидазола без дополнительной очистки.

2-Гидроксипропановую кислоту конденсировали с *o*-фенилендиамином **1** в присутствии соляной кислоты как описано в варианте 1. Выход **4**: 72 %. Т. п.л. =185–188 °С.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 0,89 м.д. (3H, т, –CH₂–CH₃); 1,74 м.д. (2H, к, –CH₂–CH₃); 4,69 м.д. (1H, т, –CH–); 5,65 м.д. (1H, с, –OH); 7,12–7,46 м.д. (4H, м, Ar); 12,19 м.д. (1H, с, –NH– (гетероцикл))

2-(1-Гидрокси-1-метилэтил)-1*H*-бензимидазол (**5**).



К 0,1 моль (10,8г) *o*-фенилендиамина прибавляют 0,125 моль (10,6 г) 2-гидрокси-2-метилпропаннитрила, приливают 100 мл 4*n* соляной кислоты и кипятят смесь в течении 48 часов. По окончании реакции, реакцию смесь охлаждают и осаждают продукт реакции 25 %-ным раствором аммиака. Выход продукта реакции 54 %, т. пл. 172–174 °С.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 1,58 м.д. (6H, т, –CH₂–CH₃); 5,68 м.д. (1H, с, –OH); 7,08–7,44 м.д. (4H, м, Ar); 12,11 м.д. (1H, с, –NH– (гетероцикл))

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В работе рассматривалось использование четырехнормальной соляной кислоты (вариант 1) или борной кислоты (вариант 2) как катализаторов в синтезе бензимидазолов. Смесь *o*-фенилендиамина, α -гидроксикарбоновой кислоты или ее нитрила и неорганической кислоты нагревали в течение нескольких часов с обратным холодильником. Полученный продукт выделяли и высушивали. 2-Гидроксиэтил-1*H*-бензимидазол был получен из гликолевой кислоты обоими способами с выходом 83 % в случае использования соляной кислоты и 93 % в случае использования борной кислоты. Оба эти выхода превышали значения выхода этого же вещества с использованием фосфорной кислоты, где он составил 70 % [4]. 2-(1-Гидроксиэтил)-1*H*-бензимидазол синтезировали из молочной кислоты также обоими способами с выходом 71 % в случае использования соляной кислоты и 83 % в случае использования борной кислоты. В случае использования фосфорной кислоты выход составлял 70 % [4].

2-Гидроксипропановую кислоту для конденсации с *o*-фенилендиамином предварительно получали через стадию образования бромпроизводного бутановой кислоты. Синтезированную 2-гидроксипропановую кислоту конденсировали с *o*-фенилендиамином только в присутствии соляной кислоты с выходом 72 %. Строение вещества было подтверждено методом ЯМР-спектроскопии. В спектре в частности, идентифицированы сигналы протонов пропильного остатка: триплет концевой метильной группы с химическим сдвигом 0,89 м.д. и триплет метиновой группы с химическим сдвигом 4,69 м.д. Сигналы четырех ароматических протонов бензимидазольного фрагмента идентифицированы в области 7,12–7,46 м.д. Также синглет протона ароматического амина имеет химический сдвиг равный 12,19 м.д.

2-(1-Гидрокси-1-метилэтил)-1*H*-бензимидазол в отличие от предыдущих производных, был получен конденсацией нитрильного производного гидроксикислоты с *o*-фенилендиамином в присутствии соляной кислоты с выходом 54 %. Строение вещества было подтверждено методом ЯМР-спектроскопии. В спектре в частности, идентифицированы триплеты двух концевых метильных групп с химическим сдвигом 1,58 м.д. Сигналы четырех ароматических протонов бензимидазольного фрагмента идентифицированы в области 7,08–7,44 м.д. Синглет протона ароматического амина имеет химический сдвиг равный 12,11 м.д.

Проведенные исследования показали, что для реакции 1,2-фенилендиамина с гидроксикарбоновыми кислотами наиболее эффективным конденсирующим агентом является борная кислота.

Зависимость потенциальной биологической активности от строения алкильного радикала в ряду производных 2-гидроксиалкил-1*H*-бензимидазола.

С помощью программы PASSOnline [6] была рассчитана потенциальная биологическая активность ряда синтезированных производных. Биологическая активность соединений оценивалась по ряду видов активности психотропной и антивирусной. Антивирусная активность оценивалась по двум критериям общая антивирусная и антириновирусная. Полученные данные представлены в таблице 1.

Таблица 1
Зависимость расчетной биологической активности от строения алкильного радикала

№ п/п		Психотропная активность	Антивирусная активности	
			общая	Антириновирусная
1	2-Гидроксиметил-1 <i>H</i> -бензимидазол	0,537	0,656	0,656
2	2-(1-Гидроксиэтил)-1 <i>H</i> -бензимидазол	0,684	0,724	0,724
3	2-(1-Гидроксипропил)-1 <i>H</i> -бензимидазол	0,588	0,807	0,807
4	2-(1-Гидрокси-1-метилэтил)-1 <i>H</i> -бензимидазол	0,806	0,635	0,635

Проведенный анализ расчетной активности показал следующие данные:
 во-первых, производные 2- α -гидроксиалкил-1*H*-бензимидазола обладают высокой расчетной психотропной и антивирусной активностью;
 во-вторых, исходя из расчетных данных, с ростом длины линейного алкильного радикала возрастает антириновирусная активность;
 в-третьих, максимальная расчетная психотропная активности наблюдается у 2- α -гидроксиизопропил-1*H*-бензимидазола.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. На примере синтеза ряда производных 2-гидроксиалкилбензимидазола показано, что борная кислота является более эффективным катализатором конденсации, чем 4*n* соляная и фосфорная кислоты.
2. Проведен сравнительный анализ расчетной биологической активности синтезированных соединений. Показано, что производные 2-гидроксиалкил-1*H*-бензимидазола обладают потенциальной психотропной и антивирусной активностью.
3. Установлен ряд зависимостей некоторых видов биологической активности от строения алкильного радикала и расположения гидроксильной группы относительно гетероциклического ядра.

Список литературы

1. Пожарский А. Ф. Успехи химии имидазолов / Пожарский А. Ф., Симонов А. М., Тарновский А. Д. // Успехи химии. – 1966. – Т. 35, № 2. – С. 271–285.
2. Grimmett M. R. Imidazole and benzimidazole synthesis / M. R. Grimmett // Academic Press – 1997. – P. 63–103.
3. Пожарский А. Ф. Практические работы по химии гетероциклов / А. Ф. Пожарский, В. А. Анисимова, Е. Б. Цупак – Ростов на Дону: РГУ, 1988. – 154 с.
4. Баевский М. Ю. Конденсация *o*-фенилендиамина с карбоновыми кислотами в присутствии ортофосфорной кислоты / М. Ю. Баевский, Д. Р. Меметов // Ученые записки Крымского федерального университета им. В. И. Вернадского. Серия «Биология, химия». – 2015. – Т. 1 (67), №1. – С. 191–196.
5. Баевский А. М. Борные кислоты в реакциях конденсации карбоновых кислот с ароматическими аминами / А. М. Баевский, В. В. Цикалов, М. Ю. Баевский [и др.] // Ученые записки Таврического национального университета имени В. И. Вернадского. Серия: Биология, химия. – 2011. – Т. 24 (63), № 2. – С. 339–346.
6. 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: 14.10.2021).
7. Филимонов Д. А. 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.

**SYNTHESIS AND PREDICTED BIOLOGICAL ACTIVITY OF
2- α -HYDROXYALKYLBENZIMIDAZOLE DERIVATIVES**

*Baevsky M. Yu., Poddubov A. I., Ravaeva M. Yu., Tsikalov V. V., Tsikalova V. N.,
Soloviev V. N.*

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

Benzimidazole derivatives have a wide spectrum of biological activity. A large number of pharmaceutical preparations have been synthesized on the basis of these derivatives. These drugs have anticarcinogenic, antimicrobial, psychotropic effects. The main method for the preparation of 1H-benzimidazole derivatives is the condensation of o-phenylenediamine with carboxylic acids in the presence of inorganic acids (hydrochloric, polyphosphoric, phosphoric, and boric) as catalysts for the cyclization process. The aim of this work is to analyze the methods for the synthesis of 2- α -hydroxyalkyl-1H-benzimidazole derivatives, to select the optimal synthesis methods and to determine the potential biological activity of the synthesized compounds. Hydroxymethyl-1H-benzimidazole was obtained from glycolic acid with a yield of 83 % in the case of using hydrochloric acid and 93 % in the case of using boric acid. Both of these yields exceeded the yield of the same substance using phosphoric acid, where it was 70 % [4]. 2- (1-Hydroxyethyl) -1H-benzimidazole was synthesized from lactic acid in a yield of 71 % in the case of using hydrochloric acid and 83 % in the case of using boric acid. In the case of using phosphoric acid, according to literature data, the yield was 70 %. 2-Hydroxybutanoic acid for condensation with o-phenylenediamine was preliminarily obtained through the stage of synthesis of the bromo derivative of butanoic acid. The resulting 2-hydroxybutanoic acid was condensed with o-phenylenediamine only in the presence of hydrochloric acid in 72 % yield. The structure of the substance was confirmed by NMR spectroscopy. 2- (1-Hydroxy-1-methylethyl) -1H-benzimidazole, in contrast to the previous derivatives, was obtained by condensation of a nitrile hydroxy acid derivative with o-phenylenediamine in the presence of hydrochloric acid in 54 % yield. The structure of the substance was confirmed by NMR spectroscopy. Studies have shown that boric acid is the most effective condensing agent for the reaction of 1,2-phenylenediamine with hydroxycarboxylic acids. These studies have shown that boric acid is the most effective condensing agent for the reaction of 1,2-phenylenediamine with hydroxycarboxylic acids. Analysis of the predicted activity showed that derivatives of 2- α -hydroxyalkyl-1H-benzimidazole have a high calculated psychotropic and antiviral activity.

Keywords: α -hydroxycarboxylic acid, o-phenylenediamine, condensation, psychotropic activity, antiviral activity, benzimidazole, PASS.

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. Imidazole and benzimidazole synthesis, *Academic Press*, 63 (1997).
3. Pozharsky A. F., Anisimova V. A., Tsupak E. B. Practical work on the chemistry of heterocycles. (Rostov on Don: Rostov State University, 1988). (in Russ.)
4. Baevsky M. Yu., Memetov D. R. Condensation of o-phenylenediamine with carboxylic acids in the presence of orthophosphoric acid. *Scientific notes of Taurida National University named after V. I. Vernadsky. Series "Biology, Chemistry"*, **1(67)**, 191, (2015). (in Russ.)
5. Baevsky A. M., Tsikalov V. V., Baevsky M. Yu., Sheludko A. B. Boric acids in condensation reactions of carboxylic acids with aromatic amines *Scientific notes of Taurida National University named after V. I. Vernadsky. Series "Biology, Chemistry"*, **24 (63(2))**, 339, (2011). (in Russ.)
6. 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>.
7. Filimonov D. A., Lagunin A. A., Gloriosova T. A., Rudik A. V., Druzhilovsky D. S., Pogodin P. V., Poroikov V. V. Prediction of the spectra of biological activity of organic compounds using the web resource PASSOnline, *Chemistry of heterocyclic compounds*, **3**, 483 (2014). (in Russ.)