

УДК 66.095.253 + 615.214

## СИНТЕЗ И ПРОГНОЗИРУЕМАЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ РЯДА 1-ПРОПАРГИЛ-2-ГИДРОКСИАЛКИЛБЕНЗИМИДАЗОЛОВ

Цикалов В. В., Цикалова В. Н., Баевский М. Ю., Барболин А. П.

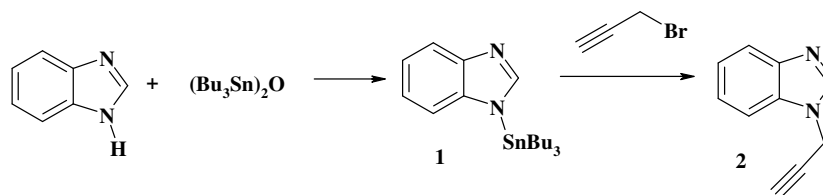
Институт биохимических технологий, экологии и фармации ФГАОУ ВО «КФУ  
им. В.И. Вернадского», Симферополь, Республика Крым, Россия  
E-mail: ts\_y\_v@mail.ru

На основе гидроксиметил-, 1-гидроксиэтил, 3-гидроксипропил и 4-гидроксибутил производных бензимидазола синтезирован ряд 1-пропаргил-2-гидроксиалкилбензимидазолов в присутствии безводного карбоната калия в среде диметилсульфоксида с высокими выходами. Рассмотрена потенциальная расчетная биологическая активность синтезированных соединений, полученная программой PASSOnline.

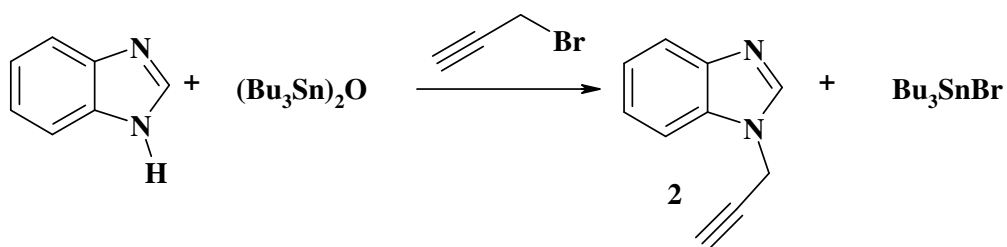
**Ключевые слова:** бензимидазол, алкилирование, пропаргильный заместитель, PASSOnline.

### ВВЕДЕНИЕ

Неотъемлемой частью развития современной фармакологии является синтез новых лекарственных веществ и биологически активных соединений. Основная причина устойчивого интереса к синтезу производных бензимидазолов состоит в широком спектре их биологической активности (антибактериальная, противовирусная, противоопухолевая, антифунгицидная, противоязвенная и др.) этих гетероциклических соединений. Одним из методов введения заместителей в структуру бензимидазола является его алкилирование различными алкилгалогенидами. Известно, что пропаргильная группировка за счёт наличия тройной связи и способности к ацетилен-алленовой перегруппировке является высоко реакционноспособной, что открывает новые пути для синтеза более сложных соединений. Одним из методов для *N*-алкилирования бензимидазола пропаргилбромидом, является алкилирование с использованием ранее полученных оловоорганических производных бензимидазола [1]. В литературных источниках описаны два варианта данного способа.



По первому из них промежуточный продукт **1** выделяют из реакционной среды, а затем обрабатывают пропаргилбромидом, а по второму алкилирование проводят без выделения образующегося оловоорганического производного **1**.



Данные реакции проводятся на протяжении 8 часов с выходами целевого продукта **2** до 65%. В качестве растворителя используется петролейный эфир [2]. Алкилирование 2-гидроксибензимидазола пропаргилбромидом в условиях межфазного катализа в присутствии щелочей приводит к смеси [1,4]оксазино[4,3-а]бензимидазола и продукта диалкилирования данного бензимидазола. Тогда как алкилирование в ДМФА в присутствии иодида калия дает продукт *N*-замещения с выходом 85% [3].

Целью нашей работы является алкилирование ряда 2-гидроксиалкилбензимидазолов пропаргилбромидом в присутствии безводного карбоната калия в среде диметилсульфоксида и прогнозирование потенциальной биологической активности полученных соединений программой PASSOnline.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

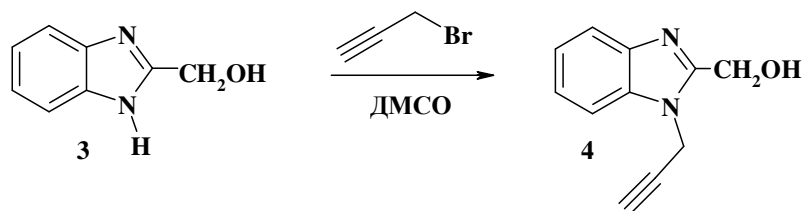
В работе использованы: пропаргилбромид 80,0% раствор в ксилоле (Sigma-Aldrich), диметилсульфоксид, карбонат калия, гидроксид калия, изопропиловый спирт.

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 визуалью по люминесценции в УФ (254 нм). Колоночную хроматографию проводили на силикагеле 60 (63–200 мкм, Merck).

Спектры ИК получен на приборе Varian VXR-400 (400 МГц) (Институт живых систем Северо-Кавказского федерального университета, г. Ставрополь), внутренний стандарт – тетраметилсилан, химические сдвиги приведены в  $\delta$ -шкале.

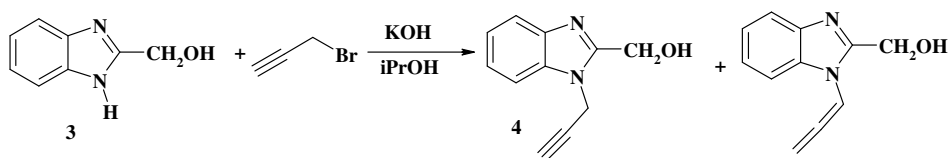
#### Общая методика синтеза 1-пропаргил-2-(гидроксиалкил)бензимидазолов

К 0,01 моль соответствующего бензимидазола в 20 мл диметилсульфоксида прибавляют 0,01 моль (1,19 г) пропаргилбромид в присутствии 0,02 моль (2,76 г) карбоната калия, растертого в порошок. Реакцию проводят при перемешивании в течение суток при комнатной температуре. Ход реакции контролируется методом ТСХ. По истечении этого времени к раствору добавляют 25 мл дистиллированной воды для осаждения продукта. Полученный осадок отфильтровывают, промывают дважды по 25 мл дистиллированной воды и сушат.

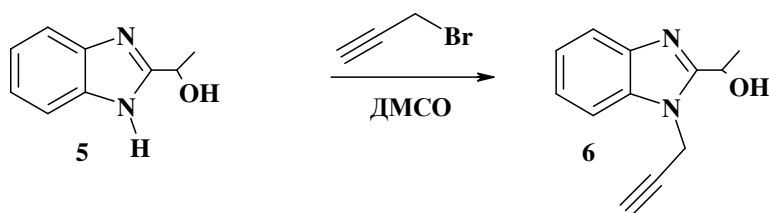
Синтез 1-пропаргил-2-гидроксиметилбензимидазола **4** двумя подходами.Рис. 1. Схема синтеза бензимидазола **4** в среде диметилсульфоксида.

К 0,01 моль (1,48 г) 2-гидроксиметил-1*H*-бензимидазола **3** в 20 мл диметилсульфоксида добавляли соответствующее общей методике количество пропаргилбромид. Синтез и выделение конечного продукта проводили также по общей методике. Выход **4**: 65%, т. пл. = 156–159 °С.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 3,38 м.д. (1H, с, –CH<sub>2</sub>–C≡CH); 4,74 м.д. (2H, т, –CH<sub>2</sub>–OH); 5,19 м.д. (2H, д, –CH<sub>2</sub>–C≡CH); 5,70 м.д. (1H, т, OH); 7,17–7,61 м.д. (4H, м, Ar).

Рис. 2. Схема синтеза бензимидазола **4** в присутствии щелочи в среде изопропилового спирта.

К 0,74 г (0,005 моль) 2-(1-гидроксиметил)-1*H*-бензимидазола в 10 мл изопропилового спирта прибавляют 0,5 г (0,0089 моль) гидроксида калия, нагревают смесь до растворения щелочи, охлаждают до комнатной температуры и добавляют 0,6 г (0,005 моль) пропаргилбромид. Реакцию проводят в пробирке объемом 20 мл на протяжении 2 часов при комнатной температуре, а затем на протяжении 4 часов на глицириновой бане при температуре 80 °С. Ход реакции контролируют методом тонкослойной хроматографии. По истечении этого времени полученный раствор переносят количественно в круглодонную колбу и упаривают изопропиловый спирт на роторном испарителе. Согласно результатам ТСХ получают смесь двух продуктов реакции и непрореагировавших исходных веществ.

Синтез 1-пропаргил-2-(1-гидроксиэтил)бензимидазола **6**.Рис. 3. Схема синтеза бензимидазола **6**.

К 0,01 моль (1,62 г) 2-(1-гидроксиэтил)-1*H*-бензимидазола **5** в 20 мл диметилсульфоксида добавляли соответствующее общей методике количество пропаргилбромида. Синтез и выделение конечного продукта проводили по общей методике. Выход **6**: 72%, т. пл. = 168–172 °С.

**Синтез 1-пропаргил-2-(3-гидроксипропил)бензимидазола 8.**

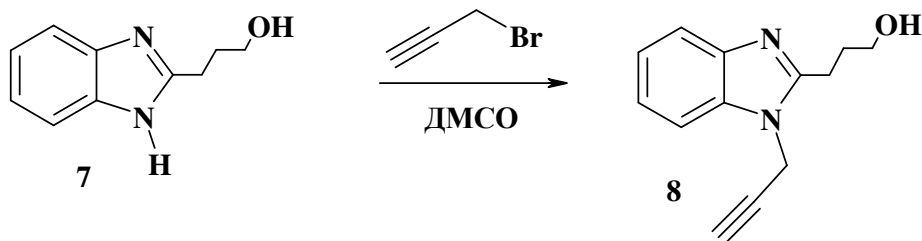


Рис. 4. Схема синтеза бензимидазола **8**.

К 0,01 (1,76 г) моль 2-(3-гидроксипропил)-1*H*-бензимидазола **7** в 20 мл диметилсульфоксида добавляли соответствующее общей методике количество пропаргилбромида. Синтез и выделение конечного продукта проводили по общей методике. Выход **8**: 61%, т. пл. = 148–153 °С.

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>): 1,95 м.д. (2H, к, –CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–OH); 2,99 м.д. (2H, т, –CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–OH); 3,43 м.д. (1H, с, –CH<sub>2</sub>–C≡CH); 3,52 м.д. (2H, т, –CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–CH<sub>2</sub>–OH); 5,25 м.д. (2H, д, –CH<sub>2</sub>–C≡CH); 6,01 м.д. (1H, с, OH); 7,16–7,56 м.д. (4H, м, Ar).

**Синтез 1-пропаргил-2-(4-гидоксибутил)бензимидазола 10.**

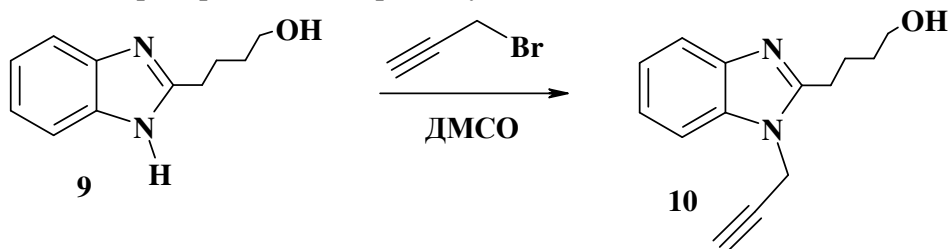


Рис. 5. Схема синтеза бензимидазола **10**.

К 0,01 моль (1,90 г) 2-(4-гидоксибутил)-1*H*-бензимидазола **9** в 20 мл диметилсульфоксида добавляли соответствующее общей методике количество пропаргилбромида. Синтез и выделение конечного продукта проводили по общей методике. Выход **10**: 62%, т. пл. = 70–72 °С.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Алкилирование 2-гидроксиметил-1*H*-бензимидазола, 2-(1-гидроксиэтил)-1*H*-бензимидазола, 2-(3-гидроксипропил)-1*H*-бензимидазола, 2-(4-гидоксибутил)-1*H*-бензимидазола пропаргилбромидом проводили при комнатной температуре в ДМСО в присутствии безводного карбоната калия с выходами целевых продуктов

соответственно 65%, 72%, 61%, 62%. Строение двух из полученных соединений было подтверждено методом ЯМР-спектроскопии. Так, в спектре 1-пропаргил-2-гидроксиметилбензимидазола, идентифицированы протоны пропаргильного фрагмента, а именно синглет метинового протона с химическим сдвигом 3,38 м.д. и дублет метильной группы с химическим сдвигом 5,19 м.д. В спектре также обнаружены сигналы фрагмента 2-гидроксиметилбензимидазола, а именно триплет метильной группы с химическим сдвигом 4,74 м.д. и триплет протона гидроксильной группы с химическим сдвигом 5,70 м.д. гидроксиметильной группы. Сигналы четырех ароматических протонов бензимидазольного фрагмента имеют химический сдвиг в области 7,17–7,61 м.д. В спектре 1-пропаргил-2-(3-гидроксипропил)бензимидазола, идентифицированы протоны пропаргильного фрагмента, а именно синглет метинового протона с химическим сдвигом 3,43 м.д. и дублет метильной группы с химическим сдвигом 5,25 м.д. В данном спектре также обнаружены сигналы фрагмента 2-(3-гидроксипропил)бензимидазола, триплеты метильных групп с химическим сдвигом 1,95 м.д., 2,99 м.д. и 3,52 м.д. соответственно, и синглет протона гидроксильной группы с химическим сдвигом 6,01 м.д. 3-гидроксипропильной группы. Сигналы четырех ароматических протонов бензимидазольного фрагмента имеют химический сдвиг в области 7,16–7,56 м.д.

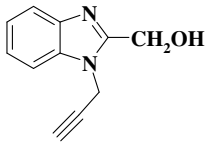
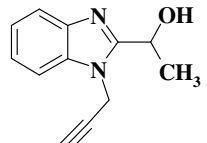
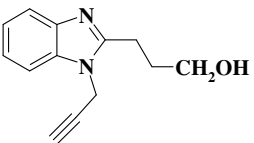
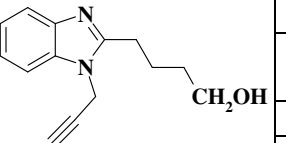
Для сравнения выходов продукта реакции синтез пропаргилпроизводного на основе 2-гидроксиметил-1*H*-бензимидазола проводили также в присутствии щелочи в среде изопропилового спирта. В этом случае при проведении реакции алкилирования в спиртовой щелочи пропаргилбромидом, в продуктах алкилирования параллельно шла реакция ацетилен-алленовой перегруппировки, которая, согласно литературным источникам, протекает в щелочной среде [4], что приводило к получению смеси продуктов. Более эффективным оказалось использование в качестве растворителя ДМСО. Одним из преимуществ данного метода является то, что продукт алкилирования выделяется из реакционной массы при двукратном разбавлении реакционной массы водой практически в чистом виде. В то время как метод алкилирования в спиртовой щелочи требует применения хроматографии для очистки.

С помощью программы PASSOnline [5] была рассчитана потенциальная биологическая активность включая антисекреторную, антиэкземную, психотропную и антивирусную для ряда синтезированных производных **4**, **6**, **8**, **10**. Полученные данные представлены в таблице 1.

Анализ полученных данных прогнозируемой биологической активности синтезированных производных 2-гидроксиалкилбензимидазола, содержащих пропаргильный радикал, показывает наличие потенциальной антисекреторной активности с вероятностью 0,474–0,681 и антиэкземной активности с вероятностью 0,504–0,540, а также снижение психотропной и антивирусной активности по сравнению с незамещенными 2-гидроксиалкилбензимидазолами [6].

Таблица 1

Оценка биологической активности, рассчитанная в программе PASSOnline

Вещество	Pa	Pi	Активность
	0,681	0,011	Antisecretoric
	0,540	0,115	Antieczematic
	0,533	0,102	Nicotinic alpha6beta3beta4alpha5 receptor antagonist
	0,472	0,087	Nicotinic alpha2beta2 receptor antagonist
	0,468	0,192	Phobic disorders treatment
	0,517	0,008	Interferon alpha agonist
	0,440	0,081	Antiviral (Picornavirus)
	0,370	0,049	Antiviral (Herpes)
	0,474	0,035	Antisecretoric
	0,506	0,134	Antieczematic
	0,505	0,118	Nicotinic alpha6beta3beta4alpha5 receptor antagonist
	0,439	0,101	Nicotinic alpha2beta2 receptor antagonist
	0,415	0,226	Phobic disorders treatment
	0,504	0,009	Interferon alpha agonist
	0,432	0,086	Antiviral (Picornavirus)
	0,504	0,029	Antisecretoric
	0,537	0,117	Antieczematic
	0,381	0,208	Nicotinic alpha6beta3beta4alpha5 receptor antagonist
	0,303	0,191	Nicotinic alpha2beta2 receptor antagonist
	0,463	0,195	Phobic disorders treatment
	0,477	0,012	Interferon alpha agonist
	0,270	0,114	Antiviral (Herpes)
	0,587	0,019	Antisecretoric
	0,504	0,135	Antieczematic
	0,347	0,241	Nicotinic alpha6beta3beta4alpha5 receptor antagonist
	0,464	0,014	Interferon alpha agonist
	0,289	0,099	Antiviral (Herpes)
	0,308	0,213	Antiviral (Picornavirus)
	0,306	0,241	Antiviral (Rhinovirus)

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показано, что предложенный способ алкилирования 2-гидроксиалкилбензимидазолов пропаргилбромидом при комнатной температуре в ДМСО в присутствии безводного карбоната калия обеспечивает получение

соответствующих 1-пропаргилпроизводных с выходами 61–72% при выделении их из реакционной массы практически в чистом виде.

#### Список литературы

1. Пожарский, А. Ф. Синтез *N*-алкилбензимидазолов / А. Ф. Пожарский, А. М. Симонов // Жур. орг. хим. – 1963. – Т.33. – С. 179–181.
2. Soundararajan, R. Regioselective *N*-alkylation of benzimidazole via an organotin route / R. Soundararajan, T. R. Balasubramanian // Tetrahedron Lett. – 1984. – Vol.25, № 48. – P. 5555–5558.
3. Essassi, E. M. Le 2-hydroxymethylbenzimidazole précurseur de synthèse de nouveaux systèmes hétérocycliques / E. M. Essassi, J. Fifani, I. Hamamsi // Bull. Soc. Chim. Belg. – 1994. – Vol.103, № 2. – P. 83–84.
4. Fujiwara, N. Alkylation of unactivated and/or functionalized alkynes with allilindiums / N. Fujiwara, Y. Yamamoto // J.Org.Chem. – 1997. – № 62. – P. 2318–2319.
5. 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: 14.07.2023).
6. Синтез и расчетная биологическая активность производных 2- $\alpha$ -гидроксиалкилбензимидазола / Баевский М. Ю., Поддубов А. И., Раваева М. Ю. [и др.] // Ученые записки Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского. Биология. Химия. – 2021. – Т. 7 (73). – № 3. – С. 289–296.

### SYNTHESIS AND FORECASTING BIOLOGICAL ACTIVITY OF A SERIES 1-PROPARGYL-2-HYDROXYALKYLBENZIMIDAZOLE

*Tsikalo V. V., Tsikalova V. N., Bayevsky M. Yu., Barbolin A. P.*

*V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Crimea, Russia Federation  
E-mail: ts\_v\_y@mail.ru*

Alkylation of 2-hydroxymethyl-1*H*-benzimidazole, 2-(1-hydroxyethyl)-1*H*-benzimidazole, 2-(3-hydroxypropyl)-1*H*-benzimidazole, 2-(4-hydroxybutyl)-1*H*-benzimidazole with propargyl bromide was carried out at room temperature in DMSO in the presence of anhydrous potassium carbonate. The yields of target products were 65%, 72%, 61%, 62%, respectively. The structure of the obtained compounds was confirmed by NMR spectroscopy. Thus, in the spectrum of 1-propargyl-2-hydroxymethylbenzimidazole, protons of the propargyl fragment were identified, namely, a singlet of the methine proton with a chemical shift of 3.38 ppm. and a methyl group doublet with a chemical shift of 5.19 ppm. The spectrum also contained signals of a fragment of 2-hydroxymethylbenzimidazole, namely, a triplet of the methyl group with a chemical shift of 4.74 ppm. and a proton triplet of the hydroxyl group with a chemical shift of 5.70 ppm. hydroxymethyl group. The signals of four aromatic protons of the benzimidazole fragment have a chemical shift in the region of 7.17–7.61 ppm.

In order to compare the yields of the reaction product, the synthesis of the propargyl derivative based on 2-hydroxymethyl-1*H*-benzimidazole was also carried out in the presence of potassium hydroxide in isopropyl alcohol. In this case, during the alkylation

reaction in an alcoholic alkali with propargyl bromide, the acetylene-allene rearrangement reaction proceeded in parallel in the alkylation products. In the latter case, several difficult-to-separate reaction products appeared in the reaction mixture. Based on the experiment done, it turned out to be more effective to use dimethyl sulfoxide as a solvent. One of the advantages of this method is that the alkylation product is isolated from the reaction mass by doubling the reaction mass with water almost in pure form. While the method of alkylation in alcohol alkali requires the use of column chromatography for purification. One of the advantages of using dimethyl sulfoxide is that the alkylation product is isolated from the reaction mass by doubling the reaction mass with water almost in pure form. While the method of alkylation in alcohol alkali requires the use of column chromatography for purification.

Using the PASSOnline program the potential biological activity was calculated, including antiseptory, antieczema, psychotropic, and antiviral, for all of synthesized derivatives. Analysis of the obtained calculations on the predicted biological activity of the synthesized derivatives of 2-hydroxyalkylbenzimidazole compounds containing a propargyl radical in the first position shows the presence of potential antiseptory activity with a probability of 0.474–0.681 and antieczema activity with a probability of 0.504–0.540, as well as a decrease in psychotropic and antiviral activity compared to unsubstituted 2-hydroxyalkylbenzimidazoles.

**Keywords:** benzimidazole, alkylation, propargyl substituent, PASSOnline.

#### References

1. Pozharsky A.F., Simonov A.M. Synthesis of N-alkylbenzimidazoles, *Journal of Organic Chemistry*, **33**, 179 (1963). (*in Russ.*)
2. Soundararajan R., Balasubramanian T.R. Regioselective N-alkylation of benzimidazole via an organotin route, *Tetrahedron Lett*, **25(48)**, 5555 (1984).
3. Essassi E. M., Fifani J., Hamamsi I. Le 2-hydroxymethylbenzimidazole precursor de synthese de nouveaux systemes heterocycliques, *Bull. Soc. Chim. Belg*, **103(2)**, 83 (1994).
4. Fujiwara N., Yamamoto Y. Allilation of unactivated and/or functionalized alkynes with allilindiums, *J.Org.Chem*, **62**, 2318 (1997).
5. 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>.
6. Baevsky M.Yu., Poddubov A.I., Ravaeva M.Yu., Tsikalov V.V., Tsikalova V.N., Solovyov V. N. Synthesis and calculated biological activity of 2- $\alpha$ -hydroxyalkylbenzimidazole derivatives, *Scientific notes of the Crimean Federal University named after V. I. Vernadsky. Biology. Chemistry*, **7(73(3))**, 289 (2021). (*in Russ.*)