

УДК 546.185 + 547.787.1

DOI 10.29039/2413-1725-2024-10-3-334-340

СИНТЕЗ И ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ АНАЛОГОВ ДИБАЗОЛА

Цикалов В. В., Цикалова В. Н., Поддубов А. И., Гусейнова У. Р.

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

Конденсацией ряда фенилуксусных карбоновых кислот с 1,2-фенилендиамином синтезированы аналоги дибазола такие как, 2-(2-хлорбензил)-1*H*-бензимидазол, 2-феноксиметил-1*H*-бензимидазол, 2-(1-нафтил)метил-1*H*-бензимидазол. Структура всех полученных веществ подтверждена методом ¹H-ЯМР-спектроскопии. Рассмотрена расчетная потенциальная противовирусная и психотропная активность синтезированных соединений, полученная программой PASSOnline в сравнении с аналогичными данными по дибазолу.

Ключевые слова: дибазол, бензимидазол, конденсация, антивирусная активность, PASSOnline.

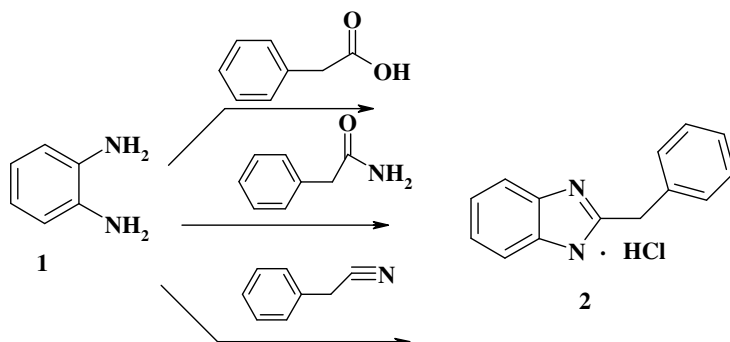
ВВЕДЕНИЕ

Вот уже более 70 лет дибазол или 2-бензил-1*H*-бензимидазол находится в арсенале отечественной фармакологии. Структура молекулы, содержащей бензимидазольное кольцо, определяет её способность взаимодействовать с белковыми рецепторами, на что особенно влияет фенилметильная группа. Структура дибазола также влияет на его метаболизм, всасывание, распределение в организме и выведение, определяя его как эффективное и безопасное фармацевтическое средство. Таким образом, строение дибазола оказывает важное влияние на его взаимодействие с биологическими системами, фармакокинетические свойства и фармакодинамику, определяя его медицинское применение и потенциальные эффекты [1, 2].

Впервые 2-бензилбензимидазол был синтезирован в 1899 г. немецкими химиками Р. Вальтером и Т. Пулавски длительным нагреванием о-фенилендиамина с небольшим избытком фенилуксусной кислоты до 180 °С. В настоящее время в промышленном синтезе дибазола в качестве предшественника бензильного фрагмента используют не только фенилуксусную кислоту или ее нитрил, но также и ее амид [3, 4].

Изучение бензимидазолов и дибазола является весьма актуальным в связи с их широким применением в различных областях медицины и химии. Дибазол как компонент входит в сосудорасширяющие средства с преимущественно периферическим действием. Гипотензивное действие дибазола обусловлено сочетанием сосудорасширяющего действия со стимуляцией нервнотрофических

влияний, повышающих адаптационные способности организма. Как спазмолитик дибазол уменьшает моторику желудочно-кишечного тракта, поэтому он может использоваться также для снятия спазма гладкой мускулатуры внутренних органов при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, при кишечной, почечной и печеночной колике. Последующие исследования показали, что дибазол повышает иммунитет благодаря способности стимулировать клеточные и гуморальные факторы защиты, эритро- и особенно лейкопоз, оказывать Т-стимулирующий эффект [5, 6]. Поэтому в синтетической химии синтез аналогов дибазола является актуальным и перспективным с медицинской точки зрения.

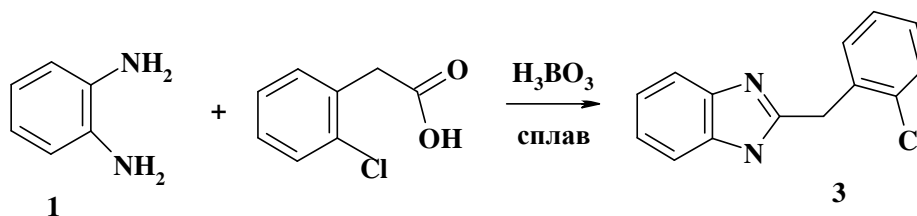


С недавнего времени особую популярность для оценивания предварительной биологической активности приобрела программа PASSOnline. Этот ресурс позволяет оценить вероятный профиль биологической активности органических соединений на основе их структурных формул. Программа основана на анализе взаимосвязи структура–активность (Quantitative Structure–Activity Relationships, QSAR) и содержит данные по широкому кругу соединений, включая лекарственные препараты и перспективные в использовании препараты. Данная программа может быть полезным инструментом в фармацевтической и медицинской индустрии, позволяя быстро и эффективно предсказывать биологическую активность новых соединений на основе их структуры [7]. Ресурс основан на анализе связей между структурой и активностью в обучающей выборке, содержащей информацию о более чем 300 тысячах соединений. Прогнозирование осуществляется для более чем 4 тысяч видов биологической активности, и точность прогноза составляет более 95 %. Это делает PASSOnline мощным инструментом для исследования и предсказания биологической активности органических соединений. С помощью этого инструмента пользователь может предсказать биологическую активность как для реальных соединений, так и для виртуальных структур, которые еще не были синтезированы [8].

Целью данной работы является синтез бензимидазольных аналогов дибазола и исследование их потенциальной биологической активности с помощью программы PASSOnline.

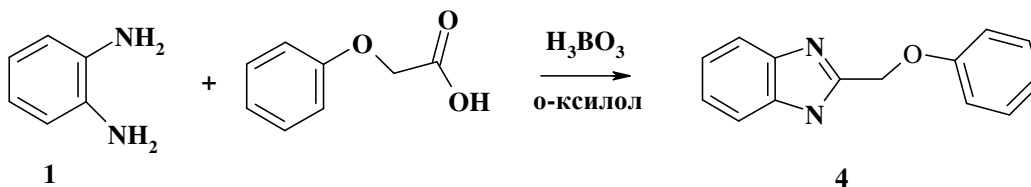
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

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.

Синтез 2-(2-хлорбензил)-1*H*-бензимидазола.Рис. 1. Схема синтеза 2-(2-хлорбензил)-1*H*-бензимидазола 3.

В плоскодонную колбу загружали 1,6 г (0,025 моль) ортоборной кислоты, 5,4 г (0,050 моль) 1,2-фенилендиамина, и 10,2 г (0,060 моль) *o*-хлорфенилуксусной кислоты. Реакционную массу нагревали до 130–150 °С в течение 3-х часов. После чего смесь охлаждали до температуры 85–90 °С и к сплаву добавляли 200 мл горячей воды и 50 мл изопропилового спирта. Раствор охлаждали до комнатной температуры и отфильтровали. Затем осадок растворили в 20 мл изопропилового спирта с добавлением 1 г активированного угля, смесь перекристализовали. Полученный остаток сушили в сушильном шкафу при температуре 100 °С. Выход 2-(2-хлорбензил)-1*H*-бензимидазола 4,4 г (36%). Т. пл. = 183–186 °С.

^1H -ЯМР (DMSO- d_6): 4,35 м.д. (2H, с, $-\text{CH}_2-$); 6,23–7,62 м.д. (8H, м, Ar); 12,32 м.д. (1H, с, $-\text{NH}-$ (гетероцикл))

Синтез 2-(феноксиметил)-1*H*-бензимидазола.Рис. 2. Схема синтеза 2-(феноксиметил)-1*H*-бензимидазола 4.

В плоскодонную колбу загружали 3,1 г (0,05 моль) ортоборной кислоты, 10,8 г (0,1 моль) 1,2-фенилендиамина, 18,26 г (0,12 моль) феноксиуксусной кислоты и 60 мл *o*-ксилола. Колбу нагревали при 135–145 °С в течении 2-х часов. Колбу охлаждали до комнатной температуры и добавляли 50 мл воды и 30 мл HCl. Нагревали до растворения. Охлажденный до комнатной температуры раствор нейтрализовали 25 % NH_3 до pH=11, а затем отфильтровали. Осадок сушили в

сушильном шкафу при температуре 100 °С. Выход 2-(феноксиметил)-1*H*-бензимидазола 20,9 г (93 %). Т пл. = 146–151 °С.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 5,28 м.д. (2H, с, –CH₂–); 6,94–7,51 м.д. (9H, м, Ar); 12,61 м.д. (1H, с, –NH– (гетероцикл))

Синтез 2-(1-нафтилметил)-1*H*-бензимидазола.

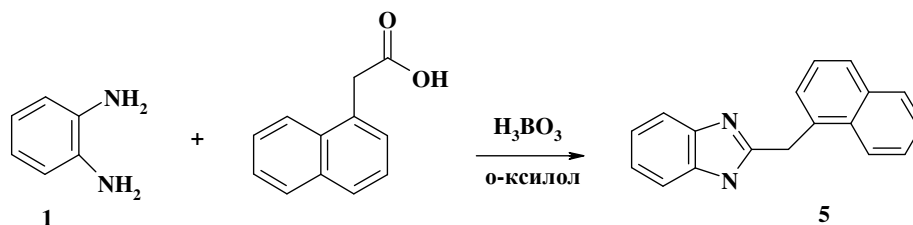


Рис. 2. Схема синтеза 2-(1-нафтилметил)-1*H*-бензимидазола 5.

В плоскодонную колбу загружали 1,6 г (0,05 моль) ортоборной кислоты, 5,4 г 1,2-фенилендиамина (0,1 моль), 11,6 г (0,12 моль) 1-нафтилуксусной кислоты и 60 мл *o*-ксилола. Колбу нагревали при 130–150 °С в течении 2-х часов. Колбу охлаждали до комнатной температуры и добавляли 50 мл воды и 20 мл HCl. Нагревали до растворения. Охлажденный до комнатной температуры раствор нейтрализовали 25 % NH₃ до pH=11, а затем отфильтровали. Выход 2-(1-нафтилметил)-1*H*-бензимидазола составил 9,0 г (35,0 %). Т пл. = 212–217 °С

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 4,66 м.д. (2H, д, CH₂); 7,10–8,23 м.д. (11H, м, Ar); 12,24 м.д. (1H, с, –NH– (гетероцикл)).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Синтез производных бензимидазола, аналогичных по строению дибазолу, проводили по двум методикам. По первой методике 1,2-фенилендиамин подвергался сплавлению с избытком 2-хлорфенилуксусной кислоты в присутствии ортоборной кислоты при температуре 150 °С. После обработки и кристаллизации выход 2-(2-хлорбензил)-1*H*-бензимидазола составил 36 %. По второму методу, 1,2-фенилендиамин подвергался взаимодействию с избытком феноксиуксусной кислоты и 1-нафтилуксусной кислоты в присутствии ортоборной кислоты в среде *o*-ксилола при температуре кипения растворителя. После обработки реакционной смеси соляной кислотой до полного растворения продукта реакции, а затем раствором аммиака, продукт выделяли кристаллизацией. 2-(Феноксиметил)-1*H*-бензимидазол был получен с выходом 93 %, а 2-(1-нафтилметил)-1*H*-бензимидазол с выходом 35 %.

Строение 2-(феноксиметил)-1*H*-бензимидазола, 2-(2-хлорбензил)-1*H*-бензимидазола и 2-(1-нафтилметил)-1*H*-бензимидазола было подтверждено методом ¹H-ЯМР-спектроскопии. В спектрах 2-(феноксиметил)-1*H*-бензимидазола и 2-(2-хлорбензил)-1*H*-бензимидазола, в частности, идентифицированы сигналы протонов метильной группы феноксиметильного фрагмента и 2-хлорбензильного фрагмента в виде синглетов с химическими сдвигами 5,28 м.д. и 4,35 м.д. Сигналы

мультиплетов восьми и девяти ароматических протонов этих соединений находятся в области 6,94–7,51 м.д. и 6,23–7,62 м.д. Синглет протона ароматического амина имеет химический сдвиг равный 12,61 м.д. и 12,32 м.д. соответственно.

Структура 2-(1-нафтилметил)-1*H*-бензимидазола была подтверждена методом ¹H-ЯМР-спектроскопии. В спектре идентифицирован синглет метильной группы нафтилметильного фрагмента с химическим сдвигом 4,66 м.д., мультиплеты сигналов одиннадцати ароматических протонов бензимидазольного и нафтилметильного фрагмента идентифицированы в области 7,10–8,23 м.д., а также синглет протона ароматического амина имеет химический сдвиг равный 12,24 м.д.

Рассчитанная с использованием веб-сервиса PASSOnline для 2-(фенилметил)-1*H*-бензимидазола и близких к нему по структуре производных бензимидазола, таких как, 2-(феноксиметил)-1*H*-бензимидазол, 2-(2-хлорфенилметил)-1*H*-бензимидазол, 2-(1-нафтилметил)-1*H*-бензимидазол, потенциальная противовирусная активность составила 0,704, 0,667, 0,629, и 0,613 соответственно. Для 2-(фенилметил)-1*H*-бензимидазола прогнозируется самая высокая противовирусная активность в выбранном ряду производных бензимидазола, равная 0,704. Введение кислорода в фенилметильный фрагмент снижает прогнозируемую противовирусную активность 2-(феноксиметил)-1*H*-бензимидазола до 0,667. Введение хлора в *o*-положение фенилметильного фрагмента уменьшает прогнозируемую противовирусную активность 2-(2-хлор-фенилметил)-1*H*-бензимидазола до 0,629. Замена фенилметильного радикала на нафтилметильный, снижает прогнозируемую противовирусную активность 2-(1-нафтилметил)-1*H*-бензимидазола до 0,613.

Ряд потенциальной психотропной активности отличается и уменьшается в следующем ряду: 2-(феноксиметил)-1*H*-бензимидазол 0,833, 2-(фенилметил)-1*H*-бензимидазол 0,758, 2-(1-нафтилметил)-1*H*-бензимидазол 0,687, 2-(2-хлорбензил)-1*H*-бензимидазол 0,621. Для 2-(феноксиметил)-1*H*-бензимидазол прогнозируется самая высокая психотропная активность в выбранном ряду производных бензимидазола, равная 0,833. Замена феноксиметильной группы на фенилметильные фрагменты снижает прогнозируемую психотропную активность 2-(фенилметил)-1*H*-бензимидазола до 0,758 и 2-(2-хлор-фенилметил)-1*H*-бензимидазола до 0,621, а замена феноксиметильной группы на нафтилметильный фрагмент, снижает прогнозируемую психотропную активность 2-(1-нафтилметил)-1*H*-бензимидазола до 0,687.

Проведенный анализ расчетной активности показал следующие данные:

во-первых, синтезированные аналоги дибазола (2-(феноксиметил)-1*H*-бензимидазол, 2-(2-хлорбензил)-1*H*-бензимидазол, 2-(1-нафтилметил)-1*H*-бензимидазол) обладают высокой расчетной психотропной и антивирусной активностью;

во-вторых, максимальная расчетная психотропная активности наблюдается у 2-(феноксиметил)-1*H*-бензимидазола.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Синтезирован ряд аналогов дибазола: 2-(2-хлорбензил)-1*H*-бензимидазол, 2-(феноксиметил)-1*H*-бензимидазол, 2-(1-нафтилметил)-1*H*-бензимидазол методом конденсации 1,2-фенилендиамина с соответствующими кислотами в

присутствии борной кислоты методом сплавления или нагревания в растворителе.

- Показано, что прогнозируемая потенциальная психотропная и противовирусная активность полученных бензимидазолов сопоставима с данным для самого дибазола.
- Среди синтезированных аналогов дибазола 2-(феноксиметил)-1*H*-бензимидазол имеет наибольшую потенциальную психотропную активность, и рекомендуется для дальнейших биологических исследований.

Список литературы

- Рамш С. М. История создания отечественного лекарственного препарата / С. М. Рамш // Историко-биологические исследования. – 2011. – Том 3, №4 – С. 36–57.
- Яременко К. В. Адаптогены как средства практической медицины. / К. В. Яременко. – Томск: Изд-во Томского унта, 1990. – 96 с.
- Walther R. Untersuchungen aus dem organischen Laboratorium der technischen Hochschule zu Dresden. XXXII. Zur Kenntniss einiger Benzimidazol / R. Walther, Pulawski Th. // J. Prakt. Chem. –1899. – Bd. 59. – S. 249–265.
- Мелентьева Г. А. Фармацевтическая химия. В 2-х т. Т. 2. / Г. А. Мелентьева. – М.: Медицина, 1976. – 828 с.
- Руководство по фармакологии. В 2-х т. Т. 1 / Отв. ред. Н.В. Лазарев. – Л.: Медгиз, 1961. –611 с.
- Руководство по клинической фармакологии / Под ред. В. В. Закусова. – М.: Медицина, 1978. –607 с.
- 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: 23.05.2024).
- 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 POTENTIAL BIOLOGICAL ACTIVITY OF ANALOGUES OF THE DIBAZOL

Tsikalov V. V., Tsikalova V. N., Poddubov A. I., Guseinova U. R.

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

The synthesis of benzimidazole derivatives, similar to dibazole, was carried out using two methods. According to the first, 1, 2-Phenylenediamine condensed with excess quantity of 2-chlorophenylacetic acid in the presence of orthoboric acid at a temperature of 150 °C. After treatment and crystallization, the yield of 2-(2-chlorobenzyl)-1*H*-benzimidazole was 36 %. In the second method, 1, 2-phenylenediamine was reacted with an excess of phenoxyacetic acid and 1-naphthylacetic acid in the presence of orthoboric acid in an *o*-xylene solvent at boiling point. Thus, 2-(phenoxyethyl)-1*H*-benzimidazole was obtained in 93 % yield, and 2-(1-naphthylethyl)-1*H*-benzimidazole in 35 % yield.

The structure of all obtained benzimidazoles was confirmed by ¹H-NMR spectroscopy. In the spectra of 2-(phenoxyethyl)-1*H*-benzimidazole and 2-(2-chlorobenzyl)-1*H*-benzimidazole signals of protons of the methyl group were identified in the form of a singlet with a chemical shift of 5.28 and 4.35 ppm. Multiplets of eight and nine aromatic protons are in the region of 6.94–7.51 and 6.23–7.62 ppm. The aromatic amine proton singlet has a chemical shift of 12.61 and 12.32 ppm, respectively. Similar signals confirmed the structure of 2-(1-naphthylmethyl)-1*H*-benzimidazole.

Potential antiviral activity by PASSOnline program for 2-(phenylmethyl)-1*H*-benzimidazole (dibazole), 2-(phenoxyethyl)-1*H*-benzimidazole, 2-(2-chlorophenylmethyl)-1*H*-benzimidazole, 2-(1-naphthylmethyl)-1*H*-benzimidazole was 0.704, 0.667, 0.629, and 0.613, respectively. The range of potential psychotropic activity differs and decreases in the following order: 2-(phenoxyethyl)-1*H*-benzimidazole 0.833, 2-(phenylmethyl)-1*H*-benzimidazole 0.758, 2-(1-naphthylmethyl)-1*H*-benzimidazole 0.687, 2-(2-chlorobenzyl)-1*H*-benzimidazole 0.621.

Keywords: dibazole, benzimidazole, condensation, antiviral activity, PASSOnline.

References

1. Ramsh S. M. History of the creation of a domestic drug, *Historical and biological studies*. **3(4)**, 36 (2011). (*in Russ.*)
2. Yaremenko K. V. (1990) *Adaptogens as means of practical medicine*. Tomsk: Tomsk University Publishing House. (*in Russ.*)
3. Walther R. Pulawski Th. Investigations from the organic laboratory of the Technical University of Dresden. XXXII. On the knowledge of some benzimidazole, *J. Prakt. Chem.* **59**, 249 (1899).
4. Melentyeva G. A. (1976) *Pharmaceutical chemistry*. In 2 volumes. V. 2. Moscow: Medicine. (*in Russ.*)
5. Lazarev N. V. (1961) *Guide to Pharmacology*. In 2 volumes. V. 1. Leningrad: Medgiz. (*in Russ.*)
6. Zakusova V. V. (1978) *Guide to Clinical Pharmacology*. Moscow: Medicine. (*in Russ.*)
7. 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>.
8. Filimonov D. A., Lagunin A. A., Gloriosova T. A., Rudik A. V., Druzhilovsky D. S., Pogodin P. V., Poroiikov 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.*)