

Синтез производных дибазола

© Мещерякова Наталья Валерьевна, Бобровский Сергей Игоревич,
Белоусова*[†] Зоя Петровна, Зарубин Юрий Павлович и Пурыгин Петр Петрович
Кафедра органической, биоорганической и медицинской химии. Самарский государственный университет. Ул. Акад. Павлова, 1. г. Самара, 443011. Самарская область. Россия.
Тел.: (846) 334-54-59. E-mail: zbelousova@mail.ru

*Ведущий направление; [†]Поддерживающий переписку

Ключевые слова: дибазол, 4-(2-бензил-1*H*-бензимидазол-1-илметил)фенол, 2-(2-бензил-1*H*-бензимидазол-1-илметил)фенол, 4-(2-бензил-1*H*-бензимидазол-1-илметил)фенил-2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил- β -*D*-глюкопиранозид.

Аннотация

Осуществлен синтез производных дибазола: 2-(2-бензил-1*H*-бензимидазол-1-илметил)фенола, 4-(2-бензил-1*H*-бензимидазол-1-илметил)фенола, 4-(2-бензил-1*H*-бензимидазол-1-илметил)фенил-2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил- β -*D*-глюкопиранозид. Структура полученных соединений подтверждена методами ИК и ЯМР ¹H спектроскопии. С использованием программы *HyperChem 7.52* построены модели молекул синтезированных производных бензимидазола и рассчитаны их физико-химические характеристики. По оценке предполагаемой биологической активности в программе *PASS Professional 2007* синтезированные соединения могут обладать полезными в фармакологии видами биологического действия.

Введение

Синтез и исследование биологической активности веществ охватывает различные области современной органической химии [1, 2]. Большое влияние на биологическую активность оказывает присутствие в структуре соединений гетероциклического фрагмента, что показано Хайруллиной В.Р. с сотрудниками при изучении влияния структуры различных классов гетероциклических соединений на противоопухолевую активность [3]. На антибактериальную активность 1-[алкил(арил)сульфонил]-1*H*-азолов оказывает влияние природа азотсодержащего гетероцикла [4], сульфопроизводные 1-арилпиразолов также могут быть биологически активны [5].

В настоящее время для лечения заболеваний, вызываемых патогенными грибами, используется ряд различных по происхождению и механизму действия лекарственных средств. Наиболее многочисленную группу синтетических противогрибковых средств представляют производные азотсодержащих циклических соединений, главным образом, производные имидазола и триазола. Азолы и их производные действуют на ферменты цитохрома Р-450, С-оксидазу и 14- α -диметилазу, что ведет к избирательному торможению биосинтеза эргостерола и жирных кислот – составных компонентов стенки гриба, нарушению ее проницаемости, накоплению азолов в клетке, изменению текучести мембран растущей клетки, усилению фагоцитоза и конечном счете прекращению ее роста [6].

Проведенные ранее исследования показали, что 4-(2-метил-1*H*-бензимидазол-1-илметил)фенол является эффективным фунгиостатическим средством в действующих концентрациях 150-250 мкг задерживает рост условно-патогенных грибов *Aspergillus niger* и *Cladosporium herbarum* в среднем на 50% [7]. Так как данные представители относятся к разным классам грибов, возможные противогрибковые препараты на основе 4-(2-метил-1*H*-бензимидазол-1-илметил)фенола могут быть отнесены к препаратам широкого спектра действия. При этом данное соединение не проявляет гемолитического действия, что свидетельствует о его малой токсичности по отношению к эритроцитам человека [8].

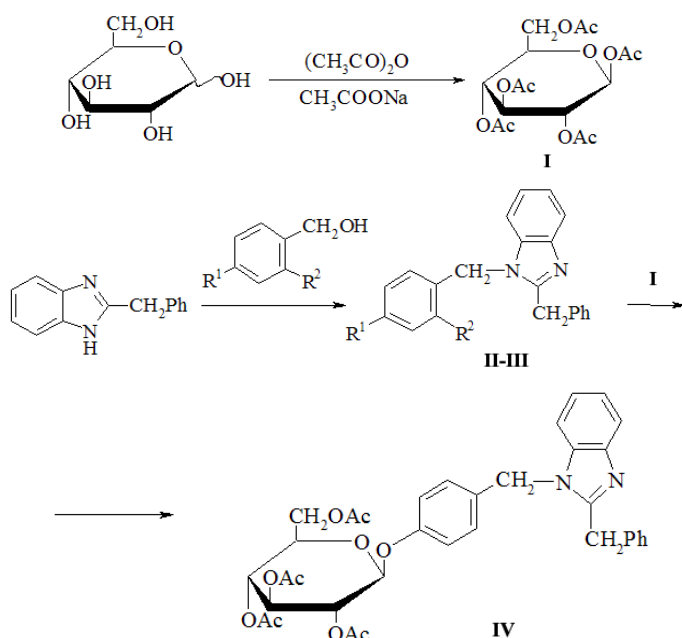
Дибазол (2-бензилбензимидазол) активизирует неспецифическую резистентность организма, повышая фагоцитарную активность микрофагов и лейкоцитов, увеличивая синтез интерферона [9]. Как иммуностимулятор его применяют для профилактики гриппа и других ОРВИ.

В последнее время отмечена тенденция роста грибковых заболеваний и устойчивости возбудителей грибковых инфекций к имеющимся лекарственным препаратам. В связи с этим серьезное внимание уделяется поиску новых противогрибковых препаратов, поэтому синтез фенольных производных бензимидазола, в том числе дибазола и их гликозидов, является перспективным.

Экспериментальная часть

Использованные в работе органические растворители были очищены, высушены и перегнаны по стандартным методикам. Растворители упаривали в вакууме на ротационном испарителе «IKA RV 05 basic» при температуре бани 40-60°C и давлении, не превышающем 12 мм рт. ст. Для ТСХ использовали пластины «Sorbfil» (Россия). Для проведения ТСХ использовались системы с соотношением растворителей по объему: система №1 – хлороформ – этанол (9:1); система №2 – хлороформ – метанол (1:1). Детектирование УФ поглощающих зон на пластинах проводили на ультрафиолетовом сканере со ртутной лампой. Детектирование не поглощающих в УФ зон производных сахаров проводили нагреванием пластин на электрической плитке. Температуру плавления определяли капиллярным методом на приборе ПТОП (Россия). ИК спектры снимали на спектрометре Spectrum 100 фирмы Perkin-Elmer, в таблетках из KBr. Спектры ЯМР ^1H снимали на приборе Bruker AM300 SF = 300.13 MHz.

Все соединения, включая промежуточные, были синтезированы по схеме



Синтез 2- и 4-(2-бензил-1H-бензимидазол-1-илметил)фенола (II-III) осуществляли по методикам, описанным в [8]. Реакция 1,2,3,4,6-пента-O-ацетил-β-D-глюкопиранозы с III не привела к желаемому продукту, возможно, из-за пространственно затрудненной структуры фенола.

Синтез 1,2,3,4,6-пента-O-ацетил-β-D-глюкопиранозы (I). В ступке растерли 20 г (0.11 моль) измельченной D-глюкозы с 10 г (0.12 моль) свежепрокаленного ацетата натрия. Полученную смесь поместили в круглодонную колбу объемом 250 мл и растворили при перемешивании и нагревании на водяной бане в 125 мл (1.135 моль) уксусного ангидрида. После полного растворения смеси колбу соединили с обратным холодильником и нагревали еще 2 ч. Затем реакционную массу медленно вылили при энергичном размешивании механической мешалкой в 1 л ледяной воды. После двух-часового перемешивания осадок отфильтровали на фильтре Шотта, тщательно промыли водой и отжали стеклянной пробкой. Продукт перекристаллизо-

вали из 100 мл этанола и высушили в вакуум-эксикаторе. Получили 35.5 г белоснежного мелкокристаллического порошка. Выход продукта 88%. Температура плавления, данные ТСХ и ИК спектроскопии представлены в табл. 1.

Синтез 4-(2-бензил-1H-бензимидазол-1-илметил)фенола (II). В круглодонную колбу объемом 100 мл поместили 0.5 г (0.0024 моль) 2-бензилбензимидазола и 0.3 г (0.0024 моль) 4-гидроксibenзилового спирта. Смесь перенесли на металлическую баню (со сплавом Вуда), нагретую до 210 °C, и перемешивали при 200-210 °C в течение 1 ч до прекращения выделения паров воды. Остывшую массу растерли в порошок и промыли небольшим количеством холодного этилового спирта (2 × 10 мл), после чего перекристаллизовали из этилового спирта. Получили 0.4 г светло-коричневых кристаллов, однородных по ТСХ. Выход продукта составил 53%. Температура плавления, данные ТСХ и ИК спектроскопии представлены в табл. 1.

Синтез 2-(2-бензил-1H-бензимидазол-1-илметил)фенола (III). В круглодонную колбу объемом 100 мл поместили 0.5 г (0.0024 моль) 2-бензилбензимидазола и 0.3 г (0.0024 моль) 2-гидроксibenзилового спирта. Смесь перенесли на металлическую баню (со сплавом Вуда), нагретую до 210 °C, и перемешивали при 200-210 °C в течение 1 ч до прекращения выделения паров воды. Остывшую массу растерли в порошок и промыли небольшим количеством (2×10 мл) этилового спирта, после чего

вещество перекристаллизовали из спирта. Получили 0.49 г блестящих кристаллов кремового цвета, однородных по ТСХ. Выход продукта составил 65%. Температура плавления, данные ТСХ и ИК спектроскопии представлены в табл. 1.

Синтез 4-(2-бензил-1*H*-бензимидазол-1-илметил)фенил-2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил-β-*D*-глюкопиранозида (IV). В круглодонной колбе емкостью 100 мл, снабженной обратным холодильником и магнитной мешалкой, растворили при нагревании и перемешивании в 6 мл хлористого метилена 0.392 г (0.000955 моль) пентаацетата глюкозы и 0.3 г (0.000955 моль) II. После полного растворения реагентов в колбу с помощью пипетки внесли 0.427 мл (0.00337 моль) эфира трехфтористого бора. Ход реакции контролировали методом ТСХ (система №2). Через 6 ч в реакционной смеси перестал обнаруживаться пентаацетат глюкозы ($R_f = 0.67$). Реакционную смесь промыли в делительной воронке 5% раствором гидрокарбоната натрия, а затем водой до нейтральной реакции. После чего органическую фракцию оставили на сутки над осушителем – безводным сульфатом натрия. Отфильтровав осушитель на фильтре Шотта, упарили хлористый метилен в вакууме роторного испарителя. Полученный продукт перекристаллизовали из 30 мл метилового спирта. Получили 0.3 г белого кристаллического вещества. Выход продукта 70%. Температура плавления, данные ТСХ и ИК спектроскопии представлены в табл. 1.

Результаты и их обсуждение

Из литературных данных известно, что производные бензимидазола обладают различными видами биологической активности в зависимости от строения заместителя. В составе синтезированных в данной работе соединений содержатся бензимидазольные фрагменты, что позволяет предположить у них о наличие фармакологических свойств, присущих описанным в литературе веществам [10].

Образование связи у фенольных производных подтвердилось присутствием широкой полосы поглощения ОН-группы в области 3120-3430 см^{-1} . Механизм реакции синтеза 2- и 4-(2-бензил-1*H*-бензимидазол-1-илметил)фенолов описан в работе [11]. Синтез 1,2,3,4,6-пента-*O*-ацетил-β-*D*-глюкопиранозы проводился по классической методике ацилирования моносахаридов с применением уксусного ангидрида.

В ИК спектре 1,2,3,4,6-пента-*O*-ацетил-β-*D*-глюкопиранозы отсутствует широкая полоса поглощения ОН-групп в области 3200–3400 см^{-1} . Образование *O*-фенилгликозидной связи подтвердилось появлением в ИК спектре полос поглощения с частотой 1044–1050 см^{-1} , отвечающих простой эфирной связи (C–O–C_{Ar}). Согласно методике, предложенной Гельферихом, реакции гликозилирования проводили в среде хлористого метилена с использованием в качестве катализатора эфира трехфтористого бора.

Для подтверждения чистоты и индивидуальности полученных соединений определены температуры их плавления, рассчитаны хроматографические подвижности в различных системах и сняты ИК и ЯМР ^1H спектры (табл. 1-3).

4-(2-Бензил-1*H*-бензимидазол-1-илметил)фенил-2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил-β-*D*-глюкопиранозид (IV), имеющий большое количество связей, является наиболее устойчивым из синтезированных соединений и характеризуется минимальной величиной энергии.

Физико-химические параметры синтезированных соединений, рассчитанные с использованием программы *HyperChem 7.52*, приведены в табл. 4.

Для молекул с полярными группами наблюдается увеличение дипольного момента за счет наличия полярных ацетильного и пиранозного фрагмента. Ряд убывания величины суммарного дипольного момента синтезированных соединений (I>III>IV>II) не совпадает с рядом убывания их липофильности (IV>II>III>I).

Табл. 1. Физико-химические характеристики полученных соединений II-IV

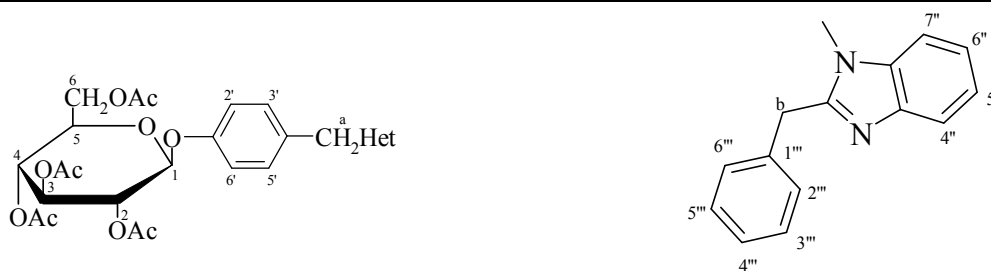
Соединение	Выход, %	Т.пл., °C	$R_f^{*,**}$	ИК спектры ν , см^{-1}
II	53	236-237	0.60*	3410(–OH), 2935(C _{sp} ³ –H), 3050(Ar C–H), 1595, 1490(Ar C–C/C=N)
III	65	219-220	0.60*	3430(–OH), 2928(C _{sp} ³ –H), 3035(Ar C–H), 1600, 1508-1495 (Ar C–C/C=N) 1350-1270(C–N)
IV	74	209-210	0.67**	2995, 2943(C _{sp} ³ –H), 1613-1464(Ar C–C/C=N), 1751(C=O), 1520(C–N), 1044-1227(C–O–C)

R_f^* – система 1; R_f^{**} – система 2.

Табл. 2. Данные ЯМР ^1H спектров 4- и 2-(2-бензил-1*H*-бензимидазол-1-илметил)фенолов (**II**, **III**)

Соединение	Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.
II	4.26 с (2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$); 5.29 с (2H, $\text{CH}_2\text{-Ph-OH}$); 6.64 д (1H, $\text{H}_{\text{Ar-2}}$); 6.85 д (1H, $\text{H}_{\text{Ar-3}}$, $J_{2,3}=8.4$); 7.14 д (1H, H_4); 7.16 д (1H, H_7); 7.26 д (1H, $\text{H}_{\text{Ph-2,6}}$); 7.35 т (1H, $\text{H}_{\text{Ph-3,5}}$); 7.37 т (1H, $\text{H}_{\text{Ph-4}}$); 7.54 дд (1H, H_5); 7.62 дд (1H, H_6); 9.29 с (1H, OH).
III	4.29 с (2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$); 5.32 с (2H, $\text{CH}_2\text{-Ph-OH}$); 6.51 д (1H, H-6); 6.60 т (1H, H-4); 6.85 д (1H, H-3); 7.05 т (1H, H-5); 7.13 д (1H, $\text{H}_{\text{Het-4}}$); 7.15 д (1H, $\text{H}_{\text{Het-7}}$); 7.19-7.28 м (4H, $\text{H}_{\text{Ph-2,3,5,6}}$); 7.36 т (1H, $\text{H}_{\text{Ph-4}}$); 7.52 т (1H, $\text{H}_{\text{Het-5}}$); 7.59 т (1H, $\text{H}_{\text{Het-6}}$); 9.88 с (1H, OH).

Табл. 3. Данные ЯМР ^1H спектра 4-(2-бензил-1*H*-бензимидазол-1-илметил)фенил-2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил- β -*D*-глюкопиранозид (**IV**)



Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. 1.96 с, 1.97 с, 1.99 с, 2.07 с (12H, 4CH₃ AcO); 4.02 м (1H, H_5); 4.29 с (2H, $\text{CH}_2\text{-b}$); 4.94 д (2H, $\text{CH}_2\text{6}$); 4.96 т (1H, H_3); 4.97 м (1H, $\text{H}_2/4$); 5.04 д (1H, H_1); 5.41 с (2H, $\text{CH}_2\text{-a}$); 6.93 м (1H, H_5''); 6.97 м (1H, $\text{H}_6'/2'$); 6.99 м (1H, H_6''); 7.15 м (1H, H_7''); 7.23 м (1H, $\text{H}_5'/3'$, $J_{2,3}=8.4$); 7.26 м (1H, $\text{H}_2''/6''$); 7.36 м (1H, $\text{H}_3'''/5'''$); 7.37 м (1H, H_4''); 7.39 м (1H, H_4''').

Табл. 4. Физико-химические параметры синтезированных соединений, рассчитанные с использованием программы *HyperChem 7.52*

Соединение	Сумм. дипольный момент, D	Общая энергия, ккал/моль	Липофильность, lgP	Площадь поверхности молекул, $\text{\AA}^2$	Объем молекул, $\text{\AA}^3$
I	4.69	-4989	0.53	602	1036
II	3.03	-4763	4.98	524	917
III	4.38	-4763	4.91	539	926
IV	4.30	-6813	5.17	700	1279

Табл. 5. Вероятности проявления (P_a) и не проявления (P_i) биологической активности соединений **II-IV**

Соединение	P_a	P_i	Вид биологической активности
2-(2-бензил-1 <i>H</i> -бензимидазол-1-илметил)фенол (III)	0.696	0.029	Гипергликемическая
	0.605	0.137	Лечение урологических нарушений
	0.541	0.058	Ингибитор алкан-1-монооксидазы
	0.802	0.004	Промотор инсулина
	0.563	0.147	Ингибитор мембранной проницаемости
4-(2-бензил-1 <i>H</i> -бензимидазол-1-илметил)фенол (II)	0.696	0.029	Гипергликемическая
	0.674	0.082	Лечение урологических нарушений
	0.541	0.058	Ингибитор алкан-1-монооксидазы
	0.846	0.004	Промотор инсулина
	0.575	0.138	Ингибитор мембранной проницаемости
4-(2-бензил-1 <i>H</i> -бензимидазол-1-илметил)фенил-2,3,4,6-тетра- <i>O</i> -ацетил- β - <i>D</i> -глюкопиранозид (IV)	0.730	0.052	Лечение урологических нарушений
	0.348	0.134	Промотор инсулина
	0.782	0.021	Ингибитор мембранной проницаемости
	0.353	0.066	Антифунгальная
	0.415	0.154	Иммуномодулятор

Рассчитаны вероятности проявления биологической активности полученных соединений с применением программы *PASS Professional 2007* [12]. Результаты представлены в табл. 5.

Заключение

Таким образом, осуществлен синтез 3 соединений, являющихся производными дибазола: 2-(2-бензил-1*H*-бензимидазол-1-илметил)фенола; 4-(2-бензил-1*H*-бензимидазол-1-илметил)-

фенола; 4-(2-бензил-1*H*-бензимидазол-1-илметил)фенил-2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил-β-*D*-глюкопиранозид. Определены их температуры плавления и для подтверждения чистоты и индивидуальности – хроматографическая подвижность в различных системах.

Структура полученных соединений подтверждена методами ИК и ЯМР ¹H спектроскопии. С использованием программы *HyperChem 7.52* построены модели молекул всех синтезированных соединений и рассчитаны величины их суммарного дипольного момента, липофильности, площади поверхности и объема. Большой объем гликозида **IV** по сравнению с исходными фенолами **II**, **III** может стать причиной его затрудненного прохождения через мембраны грибов и вызвать фунгиостатический эффект. С другой стороны, из литературных данных известно, что гликозиды проявляют большую биологическую активность, так как быстрее поступают в клетку. Ответить на этот вопрос поможет только биологический эксперимент.

Предполагаемые фармакологические свойства, рассчитанные с применением программы *PASS Professional 2007*, также подтверждают перспективность выбранного направления и большую вероятность применения синтезированных соединений в медицинской практике.

Выводы

Осуществлен синтез трех новых соединений: 2-(2-бензил-1*H*-бензимидазол-1-илметил)-фенола, 4-(2-бензил-1*H*-бензимидазол-1-илметил)фенола, 4-(2-бензил-1*H*-бензимидазол-1-илметил)фенил-2,3,4,6-тетра-*O*-ацетил-β-*D*-глюкопиранозид. Структура полученных соединений подтверждена методами ИК и ЯМР ¹H спектроскопии. По оценке предполагаемой биологической активности в программе *PASS Professional 2007* синтезированные соединения могут обладать следующими видами биологического действия, ценными для фармакологии: гипергликемическое, промотирование инсулина, ингибирование мембранной проницаемости.

Литература

- [1] Пурьгин П.П., Степанов Е.А., Лачугина О.Д. Пептидный синтез. Часть 5. Синтез аминокислот и пептида, содержащих адамантильный фрагмент. Активность против вируса гриппа H1N1. *Бутлеровские сообщения*. **2011**. Т.25. №6. С.38-46.
- [2] Елисеев Е. С., Склюев П.В., Пурьгин П.П., Зарубин Ю.П. Комплексное исследование свойств и биологической активности 1,1'-бис(2-алкил-1*H*-азолил-1)метаниминов. *Бутлеровские сообщения*. **2011**. Т.25. №6. С.55-62.
- [3] Хайруллина В.Р., Дубинина Е. В., Зарудий Ф.С., Герчиков А.Я., Файзуллина Л. Х., Галин Ф.З. Изучение взаимосвязи «структура – свойство» в ряду органических соединений с выраженной противоопухолевой активностью. Часть 1. Исследование связи «структура – противоопухолевая активность» в отношении клеток серии HepG2, HeLa, Hvt100-6, DU-145 в ряду разных классов гетероциклических соединений. *Бутлеровские сообщения*. **2010**. Т.21. №8. С.33-44.
- [4] Склюев П.В., Белоусова З.П., Зарубин Ю.П., Пурьгин П.П. Синтез и антибактериальная активность 1-[алкил(арил)сульфонил]-1*H*-азолов. *Бутлеровские сообщения*. **2011**. Т.25. №6. С.47-54.
- [5] Новожилов Ю.В., Корсаков М.К., Ясинский О.А., Дорогов М.В. Синтез новых сульфопроизводных 1-арилпиразолов. *Бутлеровские сообщения*. **2010**. Т.22. №11. С.30-40.
- [6] Саттон Д., Фотергилл А., Ринальди М. Определитель патогенных и условно патогенных грибов. М.: Мир. **2001**. 468с.
- [7] Атлашова Е.Ю., Белоусова З.П., Кленова Н.А., Овчинникова Т.А. Действие 4-(2-метил-1*H*-бензимидазол-1-ил-метил)фенола на показатели роста грибов видов *Aspergillus niger* и *Cladosporium herbarum*. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. **2010**. №9. С.33-36.
- [8] Белоусова З.П., Осянин В.А., Кленова Н.А. Гемолитическая активность 4-(1*H*-бензимидазол-1-ил-метил)- и 4-(2-метил-1*H*-бензимидазол-1-ил-метил)фенолов и их гликозидов. *Химико-фармацевтический журнал*. **2007**. Т.41. №12. С.16-17.
- [9] Розин М.А. Производные бензимидазола и неспецифическая сопротивляемость. Производные бензимидазола и клеточная резистентность. Л.: Наука. **1972**. С.5-32.
- [10] Волянская Н.П., Гриценко И.С. Противомикробная активность и фармакологические эффекты фенольных соединений. *Украинский химический журнал*. **2005**. №2. С.65-67.
- [11] Осянин В.А., Пурьгин П.П., Белоусова З.П. Синтез и гликозилирование 4-(1*H*-азол-1-илметил)фенолов. *Известия вузов. Сер. Химия и химическая технология*. **2003**. Т.46. Вып.1. С.138-141.
- [12] V.V. Poroikov, D.A. Filimonov, Yu.V. Borodina, A.A. Lagunin and A. Kos. Robustness of biological activity spectra predicting by computer Program PASS for noncongeneric sets of chemical compounds. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2000**. Vol.40. No.6. P.1349-1355.