

УДК 547.783+547.745

Н.Н. Смоляр, О.Ю. Панкина, А.И. Бондаренко, Я.С. Бородкин, С.В. Гресько

## СИНТЕЗ 1-(1,3-ДИАЛКИЛ-2-ОКСОБЕНЗИМИДАЗОЛ-5-ИЛ)-5-ОКСОПИРРОЛИДИН-3-КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

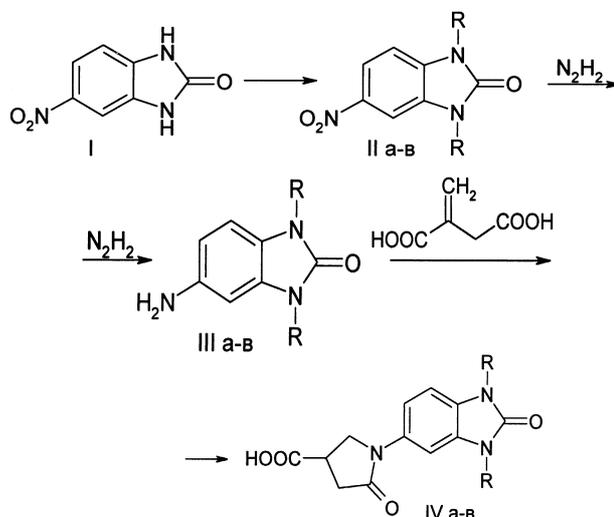
Алкилированием 5-нитро-1,3-дигидробензимидазол-2-она диметилсульфатом, диэтилсульфатом и бензилдиметилфениламмонийхлоридом получены 1,3-диметил-, 1,3-диэтил- и 1,3-добензил-5-нитро-1,3-дигидробензимидазол-2-оны. При кипячении последних с гидразингидратом образуются 1,3-диалкилзамещенные 5-амино-1,3-дигидробензимидазол-2-она. Взаимодействие данных аминсоединений с итаконовой кислотой приводит к получению 1-(1,3-диалкил-2-оксобензимидазол-5-ил)-5-оксопирролидин-3-карбоновых кислот. Проведена компьютерная оценка виртуальной биологической активности синтезированных соединений с помощью программы PASS.

**ВВЕДЕНИЕ.** Бензимидазольный гетероцикл является базисной структурой лекарственных средств широкого спектра действия — психотропного, антигистаминного, антигельминтного, противоязвенного, антисекреторного и других [1]. Пирролидиновый фрагмент также является составной частью большого числа лекарственных препаратов — антибиотиков, ферментов [2]. Совокупность данных факторов и определило цель работы как синтез новых производных бензимидазола, содержащих в структуре пирролидиновый фрагмент, для последующего исследования их биологических свойств.

Ранее взаимодействием арил(арилалкил)аминов и итаконовой кислоты были получены 1-замещенные 5-оксопирролидин-3-карбоновые кислоты [3—6]. Представлялось целесообразным для получения целевых соединений ввести в реакцию с итаконовой кислотой 1,3-диалкилзамещенные 5-амино-1,3-дигидробензимидазол-2-она. Полученные в результате данного взаимодействия новые соединения могут представлять интерес для биологических исследований, поскольку их структура будет содержать при атоме С<sup>5</sup> фрагмент 5-оксо-3-пирролидинкарбоневой кислоты, причем последнюю можно рассматривать как циклическую аминокислоту.

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.** В качестве исходного соединения для синтеза производных 5-амино-1,3-диалкил-1,3-дигидробензимидазол-2-она был использован 5-нитро-1,3-дигидробензимидазол-2-он (I) [7]. Алкилированием нитросоединения I диметилсульфа-

том, диэтилсульфатом и бензилдиметилфениламмонийхлоридом получены 1,3-диалкилпроизводные 5-нитро-1,3-дигидробензимидазол-2-она (II а-в):



Выходы N<sup>1</sup>,N<sup>3</sup>-диалкилпроизводных 5-нитро-1,3-дигидробензимидазол-2-она (II а-в) составляют 55.6—64.5 %. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H полученных нитросоединений, кроме синглетных сигналов протона Н<sup>4</sup> (7.77—8.09 м.д.), дублетных сигналов протона Н<sup>6</sup> (7.97—8.08 м.д.) и протона Н<sup>7</sup> (6.09—7.39 м.д.), присутствуют сигналы метильных, этильных и бензильных групп при N<sup>1</sup> и N<sup>3</sup>-атомах имидазольного цикла.

1,3-Диалкилзамещенные 5-амино-1,3-дигидробензимидазол-2-она (III а-в) получали с выходами 43—76 % восстановлением нитросоединений II а-в посредством кипячения последних с гид-

разингидратом в течение 14 ч. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  аминоксоединений III а–в характеризуются наличием не только синглетных сигналов протона  $\text{H}^4$ , дублетов вицинальных протонов  $\text{H}^6$ ,  $\text{H}^7$ , но и сигналов аминогруппы при 5.10—5.21 м.д.

Взаимодействие аминоксоединений III а–в с итаконовой кислотой при 120—125 °С в течение 2—3 ч приводит к образованию 1-(1,3-диалкил-2-оксо-1,3-дигидробензимидазол-5-ил)-5-оксопирролидин-3-карбоновых кислот (IV а–в) с выходами 43—47 %. Синтезированные соединения IV а–в хорошо растворимы в воде и большинстве органических растворителях устойчивы и не окисляются на воздухе. В их спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  отсутствуют сигналы аминогруппы и появляются сигналы протонов пирролидинового фрагмента в области 2.68—4.04 м.д.

Компьютерная оценка виртуальной биологической активности синтезированных соединений IV а–в с использованием программы PASS 4.2 (Prediction of Activity Spectra of Substance) свидетельствует о том, что они могут обладать выраженными антигипертензивными свойствами, а также являться антагонистами  $\beta$ -1-адренорецепторов.

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  записывали на приборе Bruker Avance II 400 с рабочей частотой 400 МГц в растворах  $\text{DMCO-}d_6$  и  $\text{CDCl}_3$ , внутренний стандарт — ГМДС. Контроль частоты и индивидуальности полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 (элюенты — этанол, хлороформ, обнаружение парами иода или в УФ-свете).

*1,3-Диметил-5-нитро-1,3-дигидробензимидазол-1-он (II а)*. К раствору 3.3 г (82.5 ммоль)  $\text{NaOH}$  в 70 мл воды при интенсивном перемешивании прибавляли 6.7 г (37.4 ммоль) реагента I, а затем при комнатной температуре медленно прибавляли 7.8 мл (81.7 ммоль) диметилсульфата. Спустя 2 ч выпавший светло-желтый осадок отфильтровывали, промывали холодной водой и перекристаллизовывали из 20 %-й уксусной кислоты. Выход 5 г (64.5 %), т.пл. 202—204 °С. По данным [8] т.пл. 204—205 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.40 с (6H,  $\text{N}^1\text{-CH}_3$ ,  $\text{N}^3\text{-CH}_3$ ), 7.39 д (1H,  $\text{H}^7$ ,  $J=9.3$  Гц), 8.08 д (1H,  $\text{H}^6$ ,  $J=9.3$  Гц), 8.09 с (1H,  $\text{H}^4$ ).

Найдено, %: С 51.95; Н 4.32; N 20.12.  $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_3$ . Вычислено, %: С 52.17; Н 4.38; N 20.28.

*5-Нитро-1,3-диэтил-1,3-дигидробензимидазол-2-он (II б)*. К раствору 10 г (55.8 ммоль) 5-нитро-1,3-дигидробензимидазол-2-она (I) в 100 мл ДМФА прибавили 16.6 г (167.5 ммоль) углекислого

калия. Спустя 0.5 ч при комнатной температуре и интенсивном перемешивании добавляли по частям в течение 1 ч 20 мл (125.5 ммоль) диэтилсульфата, затем смесь нагревали 14 ч при 90—95 °С и упаривали под вакуумом на водяной бане. Из сухого остатка продукт реакции экстрагировали бензолом. Выход 7.3 г (55.5 %), т.пл. 125—127 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.43 т (6H,  $\text{N}^1\text{-CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{N}^3\text{-CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.04 к (4H,  $\text{N}^1\text{-CH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{N}^3\text{-CH}_2\text{CH}_3$ ), 7.09 д (1H,  $\text{H}^7$ ,  $J=8.6$  Гц), 7.95 с (1H,  $\text{H}^4$ ), 8.14 д (1H,  $\text{H}^6$ ,  $J=8.6$  Гц).

Найдено, %: С 55.98; Н 5.51; N 17.69.  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$ . Вычислено, %: С 56.16; Н 5.57; N 17.86.

*1,3-Дибензил-5-нитро-1,3-дигидробензимидазол-2-он (II в)*. К раствору 4.5 г (2.5 ммоль) 5-нитро-1,3-дигидробензимидазол-2-она (I) в 10 мл 20 %-м водном растворе  $\text{NaOH}$  при комнатной температуре и перемешивании прибавили раствор 14.5 г (58.5 ммоль) бензилдиметилфениламмонийхлорида в 15 мл воды. Смесь нагревали и кипятили в течение 7 ч, а затем с водяным паром отгоняли  $\text{N,N}$ -диметиланилин. Выпавший после охлаждения осадок отфильтровывали, промывали холодной водой, сушили и кристаллизовали после обработки 2-пропанолом. Выход 5.0 г (57 %), т.пл. 164—166 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 5.16 с (4H,  $\text{N}^1\text{-CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{N}^3\text{-CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 6.90 д (1H,  $\text{H}^7$ ,  $J=8.6$  Гц), 7.23–7.31 м (10H,  $\text{N}^1\text{-CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{N}^3\text{-CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.77 с (1H,  $\text{H}^4$ ), 7.97 д (1H,  $\text{H}^6$ ,  $J=8.6$  Гц).

Найдено, %: С 70.12; Н 4.71; N 11.54.  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$ . Вычислено, %: С 70.18; Н 4.77; N 11.69.

*5-Амино-1,3-диалкил-1,3-дигидробензимидазол-2-оны (III а–в)*. Смесь 25 ммоль реагента II а–в и 30 мл гидразингидрата нагревали 14 ч в токе аргона при 115—120 °С. Отгоняли избыток гидразингидрата, остаток растворяли в воде и охлаждали. Выпавший осадок отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали из соответствующего растворителя.

*5-Амино-1,3-диметил-1,3-дигидробензимидазол-2-он (III а)*. Выход 43 %, т.пл. 135—136 °С (бензол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 3.40 с (3H,  $\text{N}^1\text{-CH}_3$ ), 3.41 с (3H,  $\text{N}^3\text{-CH}_3$ ), 5.21 уш. с (2H,  $\text{NH}_2$ ), 6.42 с (1H,  $\text{H}^4$ ), 6.50 д (1H,  $\text{H}^7$ ,  $J=8.2$  Гц), 6.80 д (1H,  $\text{H}^6$ ,  $J=8.2$  Гц).

Найдено, %: С 60.83; Н 6.21; N 23.56.  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}$ . Вычислено, %: С 61.00; Н 6.26; N 23.71.

*5-Амино-1,3-диэтил-1,3-дигидробензимидазол-2-он (III б)*. Выход 63 %, т.пл. 175—176 °С (бензол). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{DMCO-}d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.28 т

(6H, N<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, N<sup>3</sup>-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.85 к (4H, N<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, N<sup>3</sup>-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.43 д (1H, H<sup>7</sup>, J=8.2 Гц), 6.52 с (1H, H<sup>4</sup>), 6.89 д (1H, H<sup>6</sup>, J=8.2 Гц).

Найдено, %: С 64.25; Н 7.31; N 20.31. C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O. Вычислено, %: С 64.37; Н 7.37; N 20.47.

5-Амино-1,3-добензил-1,3-дигидробензимидазол-2-он (III в). Выход 67 %, т.пл. 132—134 °С (2-пропанол). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 5.10 уш.с (2H, NH<sub>2</sub>), 5.20 с (4H, N<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, N<sup>3</sup>-CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 6.29 с (1H, H<sup>4</sup>), 6.35 д (1H, H<sup>7</sup>, J=8.2 Гц), 6.60 д (1H, H<sup>6</sup>, J=8.2 Гц), 7.32 с (10H, N<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, N<sup>3</sup>-CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

Найдено, %: С 76.46; Н 5.74; N 12.63. C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O. Вычислено, %: С 76.57; Н 5.81; N 12.76.

1-(1,3-Диалкил-2-оксо-1,3-дигидробензимидазол-5-ил)-5-оксопирролидин-3-карбоновые кислоты (IV а-в). Смесь 10 ммоль реагента III а-в и 10 ммоль итаконовой кислоты нагревали 2—3 ч при 120—125 °С. Образующийся плав растворяли в спирте и охлаждали. Выпавший осадок отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали из подходящего растворителя.

1-(1,3-Диметил-2-оксо-1,3-дигидробензимидазол-5-ил)-5-оксопирролидин-3-карбоновая кислота (IV а). Выход 74 %, т.пл. 251—253 °С (2-пропанол). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 2.83 т (2H, 3-CH<sub>2</sub>), 3.26 с (3H, N<sup>1</sup>-CH<sub>3</sub>), 3.27 с (3H, N<sup>3</sup>-CH<sub>3</sub>), 4.04 т (2H, 5-CH<sub>2</sub>), 7.15 д (1H, H<sup>7</sup>, J=8.5 Гц), 7.32 д (1H, H<sup>6</sup>, J=8.5 Гц), 7.48 с (1H, H<sup>4</sup>).

Найдено, %: С 57.99; Н 5.16; N 14.40. C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 58.13; Н 5.23; N 14.53.

1-(1,3-Диэтил-2-оксо-1,3-дигидробензимидазол-5-ил)-5-оксопирролидин-3-карбоновая кислота (IV б). Выход 43 %, т.пл. 229—231 °С (2-пропанол). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.13 т (6H, N<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, N<sup>3</sup>-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.68 т (2H, 3-CH<sub>2</sub>), 3.26—3.31 м (1H, H<sup>4</sup>), 3.79 к (4H, N<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, N<sup>3</sup>-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.97 т (2H, 5-CH<sub>2</sub>), 7.12 д (1H, H<sup>7</sup>, J=8.0 Гц), 7.21 д (1H, H<sup>6</sup>, J=8.0 Гц), 7.43 с (1H, H<sup>4</sup>).

Найдено, %: С 60.42; Н 5.96; N 13.06. C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 60.56; Н 6.03; N 13.24.

1-(1,3-Добензил-2-оксо-1,3-дигидробензимидазол-5-ил)-5-оксопирролидин-3-карбоновая кислота (IV в). Выход 47 %, т.пл. 159—161 °С (н-пропанол). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMCO-d<sub>6</sub>), δ, м.д.: 2.81 т (2H,

3-CH<sub>2</sub>), 3.25—3.32 м (1H, H<sup>4</sup>), 3.94 т (2H, 5-CH<sub>2</sub>), 5.13 с (2H, N<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5.23 с (2H, N<sup>3</sup>-CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.10 д (1H, H<sup>7</sup>, J=8.0 Гц), 7.25 д (1H, H<sup>6</sup>, J=8.0 Гц), 7.36—7.40 м (10H, N<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, N<sup>3</sup>-CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.45 с (1H, H<sup>4</sup>), 8.06 с (1H, H<sup>4</sup>).

Найдено, %: С 70.62; Н 5.19; N 9.36. C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 70.74; Н 5.25; N 9.52.

РЕЗЮМЕ. Алкілюванням 5-нітро-1,3-дигідробензимидазол-2-ону диметилсульфатом, діетилсульфатом та бензилдиметилфеніламонійхлоридом отримано 1,3-диметил-, 1,3-діетил- та 1,3-добензил-5-нітробензимидазол-2-они. Відновлення останніх з гідразингідратом отримані 1,3-діалкілзаміщені 5-аміно-1,3-дигідробензимидазол-2-они, які при взаємодії з ітаконою кислотою утворюють 1-(1,3-діалкіл-2-оксо-1,3-дигідробензимидазол-5-іл)-5-оксопирролидин-3-карбонові кислоти. Проведено комп'ютерну оцінку віртуальної біологічної активності синтезованих сполук за допомогою програми PASS.

SUMMARY. The alkylation of 5-nitrobenzimidazol-2-one by dimethylsulphate, diethylsulphate and benzyldimethylphenylammonium chloride lead to 1,3-dimethyl-, 1,3-diethyl- and 1,3-dibenzyl-5-nitro-1,3-dihydrobenzimidazol-2-ones. By boiling theirs with hydrazine hydrate the 1,3-dialkylderivatives of 5-aminobenzimidazol-2-one are formed. The interaction of aminocompounds with itaconic acide give 1-(1,3-dialkyl-2-oxobenzimidazol-5-yl)-5-oxopyrrolidine-3-carboxylic acids. The computer estimate of virtual biological activity of receiving compounds by program PASS was carried out.

1. Швайка Ол. Основи синтезу лікарських речовин та їх проміжних продуктів. -Донецьк, 2004.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства. -М.: Новая волна, 2010.
3. Paytash P.L., Sparow E., Gathe I.C. // J. Amer. Chem. Soc. -1950. -72, № 3. -P. 1415—1419.
4. Paytash P.L., Thompson M.I., Fykes M.E. // Ibid. -1952. -74, № 18. -P. 4549—4554.
5. Paytash P.L., Thompson M.I., Claike W.B. // Ibid. -1954. -76, № 13. -P. 3500—3501.
6. Yao-Hua Wu, Feldkamp R.F. // J. Org. Chem. -1961. -26, № 5. -P. 1519—1524.
7. Эфрос Л.С., Ельцов А.В. // Журн. общ. химии. -1957. -27, № 1. -С. 127—135.
8. Эфрос Л.С., Ельцов А.В. // Там же. -1958. -28, № 2. -С. 441—447.