

УДК 547.785.51

DOI 10.29039/2413-1725-2025-11-1-310-320

**СИНТЕЗ И ПРОГНОЗИРУЕМАЯ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЁЗНАЯ
АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ (2-МЕТИЛ-1*H*-БЕНЗИМИДАЗОЛ-1-
ИЛ)ЭТАНОВОЙ И (5,6-ДИМЕТИЛ-1*H*-БЕНЗИМИДАЗОЛ-1-ИЛ)ЭТАНОВОЙ
КИСЛОТ**

Сарнит Е. А., Цикалов В. В., Поддубов А. И., Перишкова Д. А

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

Приведены методики синтезов гидразидов, салицилиденгидразонов и 1,2,4-триазолов – производных (2-метил-1*H*-бензимидазол-1-ил)этановой и (5,6-диметил-1*H*-бензимидазол-1-ил)этановой кислот. Показано, что стандартные методики синтеза гидразидов, ацилгидразонов и 1,2,4-триазолов, используемые для синтеза аналогичных производных алифатических кислот, применимы и к соединениям, содержащим в своём составе фрагмент бензимидазола. Состав и структуры исходных и синтезированных соединений подтверждены данными элементного анализа, ПМР- и ИК-спектроскопии. Прогноз потенциальной биологической активности синтезированных соединений по структурной формуле был осуществлен с использованием веб-ресурса PASSOnline. Проведен сравнительный анализ прогнозируемой биологической активности. При сопоставлении полученных данных по гидразидам, салицилиденгидразонам и 1,2,4-триазолам, соответственно, показано, что при переходе от гидразида (2-метил-1*H*-бензимидазол-1-ил)этановой кислоты к гидrazиду (5,6-диметил-1*H*-бензимидазол-1-ил)этановой кислоты наблюдается незначительное увеличение прогнозируемой противотуберкулёзной активности, тогда как у соответствующих салицилиденгидразонов наблюдается обратная зависимость. 1,2,4-Триазолы практически не проявляют данный вид биологической активности.

Ключевые слова: бензимидазол, гидразид, ацилгидразон, салицилиденгидразон, 1,2,4-триазол, биологическая активность, противотуберкулёзная активность, PASSOnline.

ВВЕДЕНИЕ

Бензимидазол (1*H*-бензимидазол, 1,3-бензодиазол), структурно включающий в себя сопряжённую систему из бензольного и имидазольного колец, является важным гетероциклическим фармакофором. Установлено, что бензимидазол действует аналогично пуринам. Интерес к синтезу производных бензимидазола возрос, когда было обнаружено, что 5,6-диметилбензимидазол является продуктом разложения витамина В₁₂, и некоторые из производных бензимидазола также обладают активностью, аналогичной активности витамина В₁₂ [1, 2].

В настоящее время бензимидазол и его производные – перспективные объекты химии гетероциклов из-за широкого спектра их биологической активности. Эти соединения используются в многочисленных терапевтических препаратах,

обладающих широким спектром биологического действия: противомикробные средства («Беномил», «Мебендазол», «Вермокс», «Вормин», «Гельминдазол»), противоопухолевые («Бисбензимидазол»), противовоспалительные («Опрен», «Орафлекс»), ингибиторы «протонного насоса» и препараты для лечения кислотозависимых заболеваний желудочно-кишечного тракта («Дибазол», «Альбендазол», «Омепразол»), антигипертензивные средства («Гипосард», «Атаканд», «Телпрес», «Телсартан», «Микардис»), антикоагулянты («Прадакса»), антидиабетические средства («Флоризин») [3–7].

С химической точки зрения бензимидазол представляет собой достаточно реакционноспособное соединение, в котором есть несколько активных центров, что позволяет легко модифицировать структуру и синтезировать большое количество новых соединений [8, 9]. Сочетание бензимидазольного фрагмента и фрагмента, содержащего гидразидную группу, должно приводить к комбинированию различных видов биологической активности. Ацилгидразоны применяются в качестве лекарственных средств, например, противотуберкулезные производные изониозида: фтивазид (изоникотиноилгидразон ванилина) и салюзид (изоникотиноилгидразон 2-карбокси-3,4-диметоксибензойного альдегида); для бензоилгидразона салицилового альдегида отмечена мягкая бактериостатическая активность [10]. Получение органических веществ, молекулы которых будут содержать в своей структуре несколько фармакофоров, представляет собой активно развивающееся направление современного органического синтеза.

Цель данной работы – показать, что стандартные методы получения гидразидов, ацилгидразонов и 1,2,4-триазолов применимы и к ацилпроизводным бензимидазола, а также провести прогнозирование и сравнительный анализ биологической активности синтезированных соединений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использованы: 2-гидроксibenзальдегид (салициловый альдегид), 2-цианопиридин, метанол, этанол (96 %), этандиол-1,2, металлический натрий.

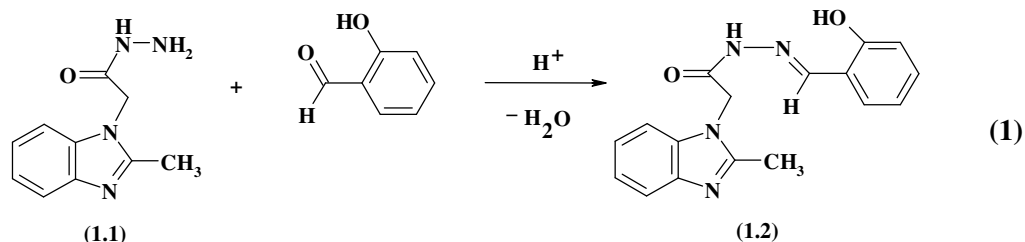
Элементный анализ синтезированных соединений выполнен на элементном CHN-анализаторе «Euro EA Elemental Analyser». Инфракрасные спектры поглощения зарегистрированы на ИК-Фурье спектрометре «Perkin Elmer». Спектры ¹H-ЯМР получены на приборе Varian VXR-400, внутренний стандарт – тетраметилсилан, химические сдвиги в δ-шкале (Институт живых систем Северо-Кавказского федерального университета, г. Ставрополь).

Прогноз потенциальной биологической активности синтезированных соединений осуществлен с использованием веб-ресурса PASSOnline [11, 12].

Сложные эфиры указанных кислот получены при алкилировании 2-метилбензимидазола и 5,6-диметилбензимидазола в слабощелочной среде *втор*-пропиловым эфиром хлоруксусной кислоты соответственно [8, 9]; гидразиды получены гидразином сложными эфирами [13].

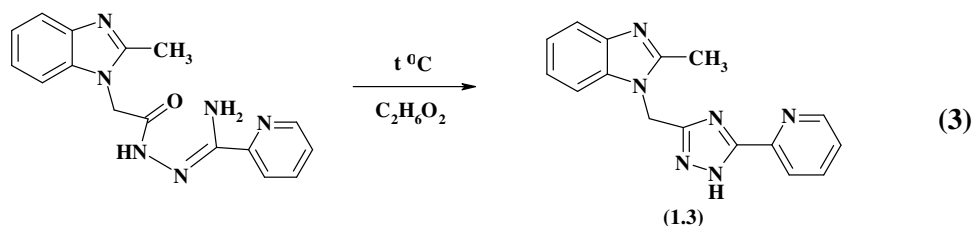
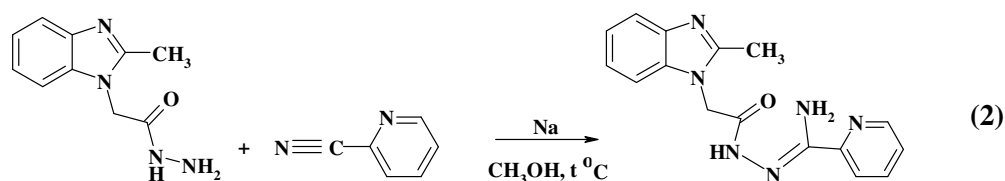
Синтез производных (2-метил-1*H*-бензимидазол-1-ил)этановой кислоты

Синтез салицилиденгидразона осуществлен взаимодействием гидразида с избытком салицилового альдегида в среде водного этанола, в качестве катализатора использована уксусная кислота (схема 1).



Методика синтеза. В колбу на 100 мл поместить 1,95 г (10 ммоль) гидразида (2-метил-1*H*-бензимидазол-1-ил)этановой кислоты, 50 мл водного этанола и нагревать при перемешивании на магнитной мешалке до получения однородной суспензии, затем добавить 1,4 г (12 ммоль, 20 % избыток) салицилового альдегида и 0,5 мл уксусной кислоты и нагревать при перемешивании на магнитной мешалке ещё в течение 30 минут. Полученный раствор с осадком выдержать 1 сутки, выпавший осадок отфильтровать на воронке Бюхнера, промыть охлаждённым этанолом и высушить на воздухе. Полученный салицилиденгидразон представляет собой кристаллическое вещество светло-жёлтого цвета; масса продукта – 2,25 г (выход от теоретически возможного 81 %).

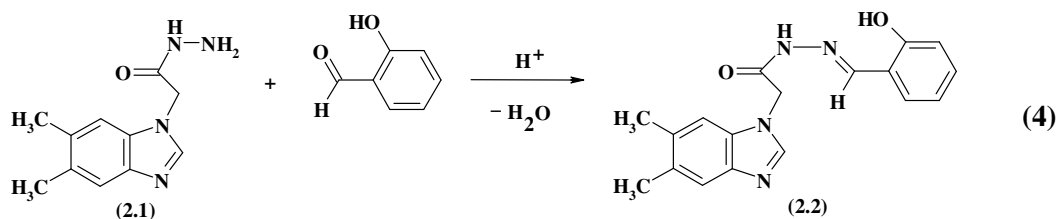
Синтез 1,2,4-триазола осуществлён в две стадии: 1) получение амидразона за счёт взаимодействия гидразида с 2-цианопиридином при нагревании в присутствии металлического натрия, синтез проводится в метаноле (схема 2); 2) дегидратация полученного амидразона в этиленгликоле (схема 3) [14].



Методика синтеза. В стакан поместить 0,835 г (8 ммоль) 2-цианопиридина и растворить в метаноле (50 мл), раствор охладить на ледяной бане. К полученному раствору добавить 140 мг (6,1 ммоль) металлического натрия и оставить на 30 мин. Полученный раствор перенести в коническую колбу и добавить 1,20 г (6 ммоль) гидразида. Смесь перемешивать при нагревании на магнитной мешалке 2 часа. Выпавший осадок отфильтровать, промыть холодным метанолом, высушить на воздухе. Полученный амидразон – белое кристаллическое вещество, масса продукта – 1,05 г (выход – 71 % в пересчете на исходный гидразид). В колбу поместить 1,00 г полученного на первом этапе амидразона и 10 мл этиленгликоля. Полученную смесь нагревать и перешивать на магнитной мешалке. Полученный раствор выдержать одни сутки, затем выпавшее кристаллическое вещество отфильтровать и высушить на воздухе. Продукт очистить перекристаллизацией из метанола. Полученный 1,2,4-триазол (2-метил-1*H*-бензимидазол-1-ил)этановой кислоты представляет собой мелкокристаллическое вещество белого цвета. Масса продукта – 0,85 г (выход – 52 % в пересчете на исходный гидразид).

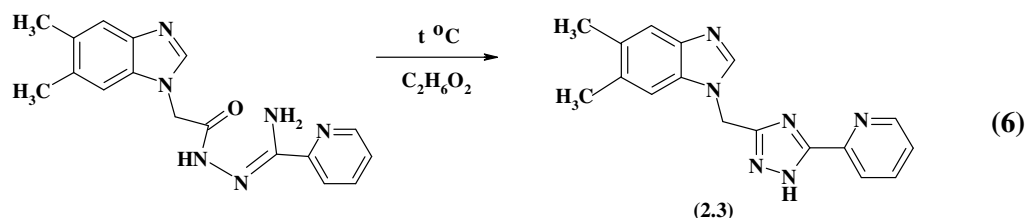
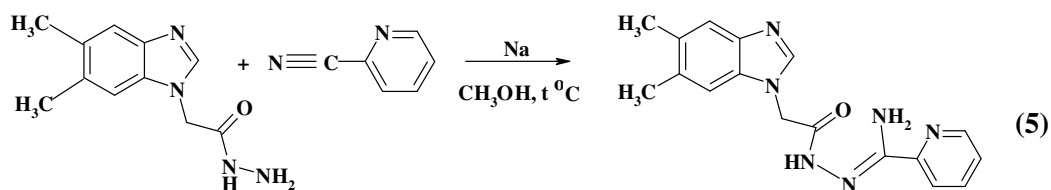
Синтез производных (5,6-диметил-1*H*-бензимидазол-1-ил)этановой кислоты

Синтез салицилиденгидразона осуществлен взаимодействием гидразида с избытком салицилового альдегида в водном этаноле, катализатор – уксусная кислота (схема 4).



Методика синтеза. В колбу на 100 мл поместить 2,1 г (10 ммоль) гидразида, 50 мл этанола и нагревать при перемешивании на магнитной мешалке до получения однородной суспензии, затем добавить 1,4 г (12 ммоль, 20 % избыток) салицилового альдегида и 0,5 мл уксусной кислоты и продолжать нагревание при перемешивании на магнитной мешалке в течение 30 минут. Полученный раствор с осадком выдержать 1 сутки, после чего отфильтровать образовавшийся осадок на воронке Бюхнера, промыть этанолом и высушить на воздухе. Полученный салицилиденгидразон представляет собой кристаллическое вещество светло-жёлтого цвета; масса продукта – 2,65 г (выход – 92 %).

Синтез 1,2,4-триазола проведён в две стадии: синтез амидразона (схема 5) и его дегидратация в 1,2,4-триазол (схема 6).



Методика синтеза. В стакан поместить 0,835 г (8 ммоль) 2-цианопиридина и растворить в метаноле (50 мл), раствор охладить на ледяной бане. К полученному раствору добавить 140 мг (6,1 ммоль) металлического натрия и оставить на 30 мин. Полученный раствор перенести в коническую колбу и добавить 1,35 г (6 ммоль) гидразида. Смесь нагревать при перемешивании на магнитной мешалке около 2-х часов. Раствор с осадком выдержать 1 сутки. Осадок отфильтровать, промыть охлажденным метанолом и высушить на воздухе. Масса продукта – 1,30 г (выход продукта от теоретически возможного – 67 % в расчёте на исходный гидразид). В колбу поместить 1,20 г полученного амидразона и 10 мл этиленгликоля. Полученную суспензию нагревать при перемешивании на магнитной мешалке 1 час. Раствор выдержать 1 сутки. Выпавший осадок отфильтровать, высушить на воздухе и очистить перекристаллизацией из метанола. Полученный 1,2,4-триазол представляет собой мелкокристаллическое вещество белого цвета. Масса продукта – 0,90 г (выход от теоретически возможного – 65 % в расчёте на исходный гидразид).

Перевод гидразидов указанных в работе кислот в производные – салицилиденгидразоны и 1,2,4-триазолы приводит к повышению устойчивости соединений, т.к. хранение гидразидов на воздухе приводит к их окислению.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

1. Идентификация синтезированных соединений

Брутто-формулы синтезированных соединений подтверждены данными элементного анализа. Для (2-метил-1*H*-бензимидазол-1-ил)ацетогидразида (**1.1**) – найдено, %: С – 58,04; Н – 5,78; N – 26,14; для C₁₀H₁₂N₄O вычислено, %: С – 58,82; Н – 5,88; N – 26,92.

Для салицилиденгидразона (2-метил-1*H*-бензимидазол-1-ил)этановой кислоты (**1.2**) – найдено, %: С – 65,96; Н – 5,02; N – 18,06; для C₁₇H₁₆N₄O₂ вычислено, %: С – 66,23; Н – 5,19; N – 18,18.

Для 1,2,4- триазола – (2-метил-1-[[3-(пиридин-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил]метил]-1*H*-бензимидазола) (**1.3**) – найдено, %: С – 65,94; Н – 4,88; N – 28,36; для C₁₆H₁₄N₆ вычислено, %: С – 66,21; Н – 4,83; N – 28,97.

Для (5,6-диметил-1*H*-бензимидазол-1-ил)ацетогидразида (**2.1**) – найдено, %: С – 60,72; Н – 6,47; N – 25,14; для C₁₁H₁₄N₄O вычислено, %: С – 60,55; Н – 6,42; N – 25,88.

Для салицилиденгидразона (5,6-диметил-1*H*-бензимидазол-1-ил)этановой кислоты (**2.2**) – найдено, %: С – 66,94; Н – 5,72; N – 17,11; для C₁₈H₁₈N₄O₂ вычислено, %: С – 67,08; Н – 5,60; N – 17,40.

Для 1,2,4-триазола – (5,6-диметил-2-[[5-(пиридин-2-ил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил]метил]-1*H*-бензимидазола) (**2.3**) – найдено, %: С – 66,70; Н – 5,22; N – 27,38; для C₁₇H₁₆N₆ вычислено, %: С – 67,11; Н – 5,26; N – 27,63.

Для салицилиденгидразона (2-метил-1*H*-бензимидазол-1-ил)этановой кислоты (**1.2**): ¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d₆): 3,0 м.д. (3H, с, CH₃); 4,7 м.д. (2H, с, CH₂-CO); 7,5 м.д. (8H, м, Ar); 8,5 м.д. (1H, с, N=CH), 9,0 м.д. (1H, с, NH), 9,6 м.д. (1H, с, OH),

Для салицилиденгидразона (5,6-диметил-1*H*-бензимидазол-1-ил)этановой кислоты (**2.2**): ¹H-ЯМР (600 МГц, DMSO-D₆): 2,4 м.д. (6H, с, CH₃); 5,2 м.д. (2H, с, CH₂-CO); 5,8 м.д. (H, с, CH_{цикл} имидазол); 7,8 м.д. (6H, м, Ar); 8,4 м.д. (1H, с, N=CH); 8,8 м.д. (1H, с, NH), 9,3 м.д. (1H, с, OH),

С целью подтверждения структуры полученных продуктов синтеза проведён сравнительный анализ ИК-спектров поглощения исходных гидразидов и синтезированных салицилиденгидразонов и 1,2,4-триазолов (таблица 1) [15].

Таблица 1

**Основные полосы поглощения ($\bar{\nu}_{\max}$, см⁻¹) в инфракрасных спектрах
исходных и синтезированных соединений**

Соединение	(1.1)	(1.2)	(1.3)	(2.1)	(2.2)	(2.3)
$\nu(\text{OH})$	–	3250	–	3300	3280	–
$\nu_{\text{as}}(\text{NH}_2)$	3295	–	–	3240	–	–
$\nu_{\text{s}}(\text{NH}_2)$	3182	–	–	3087	–	–
$\nu(\text{NH})$	3050	3060	3056	3037	3048	3068
$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_3)$	2964	2967	2965	2968	2963	2980
$\nu_{\text{s}}(\text{CH}_3)$	2952	2955	2945	2960	2950	2943
$\nu_{\text{as}}(\text{CH}_2)$	2940	2936	2938	2950	2932	2917
$\nu_{\text{s}}(\text{CH}_2)$	2885	2883	2880	2887	2885	2883
$\nu(\text{C}_{\text{ар.}}-\text{H})$	2930, 2850	2956, 2830	2960, 2850	2920, 2851	2920, 2846	2940, 2850
«Амид-I»	1660	1655	–	1675	1667	–
«Амид-II»	1624	1615	–	1628	1610	–
$\nu(\text{C}=\text{N})$	1550	1540	1545	1530	1530	1540
$\nu(\text{C}_{\text{ар.}}-\text{C}_{\text{ар.}})$	1525, 1490, 1452, 1380	1526, 1488, 1450	1520, 1490, 1444, 1366	1515, 1480, 1455, 1365	1520, 1492, 1448	1510, 1475, 1462, 1370

Продолжение таблицы 1

$\sigma_s(\text{CH}_2)$	1475	1470	1473	1468	1478	1474
$\tau(\text{CH}_2)$	1330	1336	1340	1333	1338	1340
$\sigma(\text{C}_{\text{ар.}}-\text{H})$	1141, 1099, 960	1135, 1100, 957	1138, 1082, 950	1140, 1100, 985	1130, 1089, 963	1138, 1090, 965
$\nu(\text{N}-\text{N})$	1074	1071	1070	1075	1068	1073
$\nu(\text{C}-\text{O}_{\text{фен.}})$	–	1295	–	–	1298	–
$\omega(\text{CH}_2)$	1233	1240	1238	1233	1240	1238
$\nu(\text{C}-\text{N})$	1220	1216, 1210	1215	1224	1218, 1212	1230, 1210
$\gamma(\text{C}_{\text{ар.}}-\text{H})$	860, 800, 698, 666, 608, 576	912, 865, 831, 788, 670, 656	865, 853, 842, 797, 686	896, 863, 710, 696, 684, 624	870, 833, 790, 675, 660, 630	852, 833, 785, 760, 663, 628
$\rho(\text{CH}_2)$	738	752	750	744	748	755

2. Потенциальная биологическая активность производных (2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)этановой и (5,6-диметил-1H-бензимидазол-1-ил)этановой кислот

Прогноз потенциальной биологической активности синтезированных соединений был осуществлен с использованием веб-ресурса PASSOnline: биологическая активность описывается качественным образом («наличие»/«отсутствие»), выдаваемые результаты прогноза помимо названий активности включают в себя оценки вероятностей наличия (Pa) и отсутствия (Pi) каждой активности, имеющие значения от 0 до 1 (вероятности рассчитываются независимо) [11, 12].

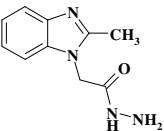
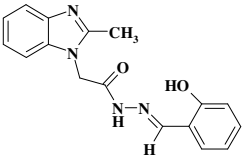
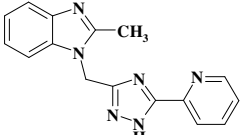
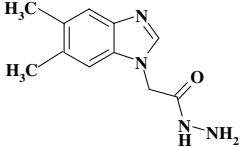
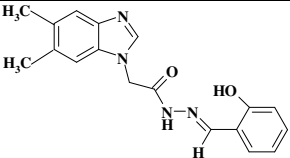
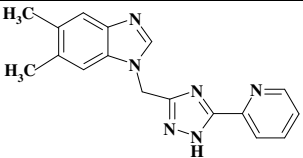
Сравнительный анализ прогнозируемой биологической активности показал, что при переходе от гидразида (2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)этановой кислоты к гидразиду (5,6-диметил-1H-бензимидазол-1-ил)этановой кислоты наблюдается незначительное увеличение противотуберкулезной активности – Pa составляет 0,625 и 0,641 соответственно.

Салицилиденгидразоны дают обратный ход значений противотуберкулезной активности: 0,757 и 0,405 для салицилиденгидразона (2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)этановой кислоты и салицилиденгидразона (5,6-диметил-1H-бензимидазол-1-ил)этановой кислоты соответственно. Для 1,2,4-триазолов указанных кислот отмечено значительное снижение противотуберкулезной активности, что обусловлено блокировкой гидразидной группы: для 1,2,4-триазола на основе (2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)этановой кислоты Pa составляет 0,258, у 1,2,4-триазола на основе (5,6-диметил-1H-бензимидазол-1-ил)этановой кислоты данный вид активности не прогнозируется.

Отмечено, что синтезированные соединения кроме противотуберкулезной активности проявляют также антимикобактериальную (1.1; 1.2; 2.1; 2.2), антиастматическую (1.3; 2.3), противовирусную (1.1; 1.2; 1.3; 2.1; 2.2; 2.3), психотропную (1.1; 2.1), противосудорожную (1.1; 2.1) и противоопухолевую активности (1.2; 1.3; 2.2; 2.3). Полученные данные представлены в таблице 2.

Таблица 2

Оценка прогнозируемой биологической активности,
рассчитанная в программе PASSOnline

Соединение, структурная формула (№)	Pa	Pi	Активность
Производные (2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)этановой кислоты			
 (1.1)	0,661	0,007	Antimycobacterial
	0,659	0,003	Interferon alpha agonist
	0,625	0,005	Antituberculosic
	0,594	0,079	Nootropic
	0,563	0,024	Anticonvulsant
 (1.2)	0,766	0,004	Antimycobacterial
	0,757	0,004	Antituberculosic
	0,547	0,006	Interferon alpha agonist
	0,326	0,020	Anti-Helicobacter pylori
	0,347	0,045	Antineoplastic (multiplemyeloma)
 (1.3)	0,409	0,025	Interferon alpha agonist
	0,330	0,149	Diabetic neuropathy treatment
	0,271	0,108	Antiasthmatic
	0,258	0,102	Antituberculosic
	0,231	0,022	Antineoplastic (bladdercancer)
Производные (5,6-диметил-1H-бензимидазол-1-ил)этановой кислоты			
 (2.1)	0,707	0,039	Nootropic
	0,664	0,007	Antimycobacterial
	0,641	0,005	Antituberculosic
	0,535	0,029	Anticonvulsant
	0,533	0,007	Interferon alpha agonist
 (2.2)	0,454	0,015	Interferon alpha agonist
	0,405	0,030	Antituberculosic
	0,356	0,053	Antimycobacterial
	0,319	0,198	Antineoplastic (non-Hodgkin's lymphoma)
	0,210	0,036	Antineoplastic (bladdercancer)
 (2.3)	0,372	0,024	Antineoplastic (pancreatic cancer)
	0,270	0,108	Antiasthmatic
	0,241	0,018	Antineoplastic (bladdercancer)
	0,232	0,114	Interferon alpha agonist
	0,221	0,009	Antianemic

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- В результате работы исследованы гидразиды, салицилиденгидразоны и 1,2,4-триазолы (2-метил-1H-бензимидазол-1-ил)этановой и (5,6-диметил-1H-бензимидазол-1-ил)этановой кислот; показано, что стандартные методики

синтеза гидразидов, ацилгидразонов и 1,2,4-триазолов применимы и к производным бензимидазола.

2. Проведён прогноз потенциальной биологической активности синтезированных гидразидов, салицилиденгидразонов и 1,2,4-триазолов с использованием интернет-сервиса PASSOnline.
3. Показано, что при переходе от гидразида (2-метил-1*H*-бензимидазол-1-ил)этановой кислоты к гидразиду (5,6-диметил-1*H*-бензимидазол-1-ил)этановой кислоты прогнозируется незначительное увеличение противотуберкулёзной активности, тогда как у соответствующих салицилиденгидразонов наблюдается снижение данного вида активности.

Список литературы

1. Shah K. Benzimidazole: a promising pharmacophore / K. Shah, S. Chhabra, S. K. Shrivastava, P. Mishra // Med. Chem. Res. – 2013. – Vol. 22, № 11. – P. 5077–5104.
2. Ajani O. O. Functionalized Benzimidazole Scaffolds: Privileged Heterocycle for Drug Design in Therapeutic Medicine / O. O. Ajani, D. V. Aderohunmu, C. O. Ikpo, A. E. Adedapo, I. O. Olanrewaju // Arch. Pharm. Chem. Life Sci. – 2016. – Vol. 349. – P. 1–32.
3. Рубцов М. В. Синтетические химико-фармацевтические препараты / М. В. Рубцов, А. Г. Байчиков. – М.: Медицина, 1971. – 328 с.
4. Машковский Д. М. Лекарственные средства. Изд. 16. / Д. М. Машковский. – М.: Новая волна, 2020. – 1216 с.
5. Vekariya N. A. Synthesis of isoxazoles and quinoxalines as potential anticancer agents / N. A. Vekariya // Indian Journal of Chemistry. – 2003. – Vol. 42B. – P. 421–424.
6. Soni L. K. Anti-microbial benzimidazole derivatives: synthesis and in vitro biological evaluation / L. K. Soni, T. Narsinghani, A. Sethi // Med. Chem. Res. – 2012. – Vol. 21. – № 12. – P. 4330–4334.
7. Спасов А. А. Антисеротониновая активность производных трициклических бензимидазольных систем / А. А. Спасов, М. В. Черников, Д. С. Яковлев // Хим.-фармац. журнал. – 2006. – Т. 40, № 11. – С. 23–26.
8. Пожарский А. Ф. Синтез *N*-алкилбензимидазолов / А. Ф. Пожарский, А. М. Симонов // Журн. орг. хим. – 1963. – Т. 33. – С. 179–181.
9. Soundararajan R. Regioselective *N*-alkylation of benzimidazole via an organotin route / R. Soundararajan, T. Balasubramanian // Tetrahedron Lett. – 1984. – Vol. 25, № 48. – P. 5555–5558.
10. Щукина М. Н. Ароматические изоникотиноилгидразоны – новый класс химиотерапевтических противотуберкулёзных веществ / М. Н. Щукина, Г. Н. Першин, Е. Д. Сазонова, О. О. Макеева // Проблемы туберкулеза. – 1954. – № 2. – С. 44–50.
11. Поройков В. В. Компьютерный прогноз биологической активности химических соединений как основа для поиска и оптимизации базовых структур новых лекарств / В. В. Поройков, Д. А. Филимонов // Азотистые гетероциклы и алкалоиды. – М.: Иридиум-пресс, 2001. – Т. 1. – С. 123–129.
12. Pharma expert predictive services «PASSOnline» [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).
13. Иоффе Б. В. Химия органических производных гидразина / Б. В. Иоффе, М. А. Кузнецов, А. А. Потехин. – Л.: Химия, 1979. – 224 с.
14. Potts K. T. The Chemistry of 1,2,4-Triazoles / K. T. Potts // Chem. Rev. 1961. – Vol. 61. – P. 87–127.
15. Сильверстейн Р. Спектрометрическая идентификация органических соединений: учеб. пособие / Р. Сильверстейн, Г. Басслер, Т. Морил. – М.: Мир, 1977. – С. 125–215.

SYNTHESIS AND PREDICTED ANTI-TUBERCULOSIS ACTIVITY OF DERIVATIVES OF (2-METHYL-1H-BENZIMIDAZOLE-1-YL)ETHANOIC AND (5,6-DIMETHYL-1H-BENZIMIDAZOLE-1-YL)ETHANOIC ACIDS

Sarnit E. A., Tsikalov V. V., Poddubov A. I., Peroshkova D. A.

*Institute of Biochemical Technologies, Ecology and Pharmacy Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Crimean Federal University named after V. I. Vernadsky», Simferopol, Republic of Crimea, Russian Federation
E-mail: easarnit@mail.ru*

In this work, hydrazides, salicylidenehydrazones and 1,2,4-triazoles (2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)ethanoic and (5,6-dimethyl-1H-benzimidazol-1-yl)ethanoic acids were synthesized and studied. It was shown that standard methods for the synthesis of hydrazides, acylhydrazones and triazoles are also applicable to benzimidazole derivatives. The conversion of hydrazides to salicylidene hydrazones and 1,2,4-triazoles leads to an increase in the stability of the compounds, since. Storing hydrazides of these acids in air leads to their slow oxidation. A prediction was made of the potential biological activity of the synthesized hydrazides, salicylidenehydrazones and 1,2,4-triazoles using the PASSOnline Internet service. In the series of compounds hydrazide – salicylidehydrazone and 1,2,4-triazole for (2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)ethanoic acid the calculated Pa value was 0.625 – 0.757 – 0.258, respectively. For (5,6-dimethyl-1H-benzimidazol-1-yl)ethanoic acid the calculated Pa value was 0.641 – 0.405, respectively. 1,2,4-Triazole does not have this activity. Using the PASSOnline program, it was shown that when moving from (2-methyl-1H-benzimidazol-1-yl)ethanoic acid hydrazide to (5,6-dimethyl-1H-benzimidazol-1-yl)ethanoic acid hydrazide, a slight increase in anti-tuberculosis activity is observed (Pa = 0.625 and 0.641). For the corresponding salicylidene hydrazones, an inverse dependence of this type of activity was observed. 1,2,4-Triazoles practically do not exhibit this type of biological activity, which is due to the blocking of the active hydrazide group. The composition and structures of the starting and synthesized compounds were confirmed by elemental analysis, PMR and IR spectroscopy.

Keywords: benzimidazole, hydrazide, acylhydrazone, salicylidenehydrazone, 1,2,4-triazole, biological activity, anti-tuberculosis activity, PASSOnline.

References

1. Shah K., Chhabra S., Shrivastava K., Mishra P. Benzimidazole: a promising pharmacophore, *Med. Chem. Res.*, **22** (11), 5077 (2013).
2. Ajani O. O., Aderohunmu D. V., Ikpo C. O., Adedapo A. E., Olanrewaju I. O. Functionalized Benzimidazole Scaffolds: Privileged Heterocycle for Drug Design in Therapeutic Medicine, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, **349**, 1 (2016).
3. Rubtsov M. V., Baichikov A. G. Synthetic chemical-pharmaceutical preparations (Moscow: Medicine. 1971) (*in Russ.*)
4. Mashkovsky D. M. Lekarstvennye Sredstva (Drugs) 16-th ed. (Moscow: Novaya Volna (New Wave). 2020). (*in Russ.*)
5. Vekariya N. A. Synthesis of isoxazoles and quinoxalines as potential anticancer agents, *Indian Journal of Chemistry*, **42B**, 421 (2003).

6. Soni L. K., Narsinghani T., Sethi A. Anti-microbial benzimidazole derivatives: synthesis and in vitro biological evaluation, *Med. Chem. Res.*, **21** (12), 4330 (2012).
7. Spasov A. A., Chernikov M. V., Yakovlev D. S., Spasov A. A. Antiserotonin activity of derivatives of tricyclic benzimidazole systems, *Journal Chem.-Pharm.*, **40** (11), 23 (2006). (in Russ.)
8. Pozharsky A. F., Simonov A. M. Synthesis of N-alkylbenzimidazoles, *Journal of Organic Chemistry*, **33**, 179 (1963). (in Russ.)
9. Soundararajan R., Balasubramanian T. R. Regioselective N-alkylation of benzimidazole via an organotin route, *Tetrahedron Lett.*, **25** (48), 5555 (1984).
10. Shchukina M. N., Pershin G. N., Sazonova E. D., Makeeva O. O. Aromatic isonicotinoylhydrazones – a new class of chemotherapeutic anti-tuberculosis agents, *Problemy tuberculosa*, **2**, 44 (1954). (in Russ.)
11. Poroikov V. V., Filimonov D. A. Computer forecast of biological activity of chemical compounds as a basis for searching and optimizing basic structures of new drugs, *Nitrogen heterocycles and alkaloids*, **1**, 123 (2001). (in Russ.)
12. Pharma expert predictive services «PASSOnline» [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> (date of access: 23.05.2024).
13. Ioffe B. V., Kuznetsov M. A., Potekhin A. A. Chemistry of organic derivatives of hydrazine. (Leningrad: Chemistry, 1979) (in Russ.)
14. Potts K. T. The Chemistry of 1,2,4-Triazoles, *Chem. Rev.*, **61**, 87 (1961).
15. Silverstein R., Bassler G., Moril T. Spectrometric Identification of Organic Compounds: teaching aid. (Moscow: Mir., 1977) (in Russ.)