

Содержание

Введение.....	3
1 Строение.....	4
2 Физические свойства.....	4
3 Способы получения.....	5
4 Химические свойства.....	7
5 Применение.....	11
Заключение.....	13
Список использованных источников.....	14

Введение

Для фармацевтической и медицинской областей науки интересными объектами для исследований являются азотсодержащие гетероциклические соединения, практическая значимость которых является общепризнанной.

Азотсодержащие гетероциклы нашли свое применение в лечении онкологических, хирургических, инфекционных, онкологических и многих других заболеваний и представляют собой группу самых разнообразных химических веществ с широким спектром фармакологической активности.

Среди данного класса соединений можно выделить пятичленные гетероциклы с двумя атомами (1,2- и 1,3-азолы), а также конденсированные с двумя гетероатомами, для которых характерна анальгезирующее, жаропонижающее, противовоспалительное, противоязвенное и антимикробное действие.

Целью нашей работы было анализ свойств и методов получения производных бензамидазола.

Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:

- исследование строения и методов синтеза производных бензимидазола;
- анализ физико-химических свойств представителей данной группы соединений;
- изучение сфер применения производных бензимидазола.

1 Строение

Бензимидазол представляет собой бициклическое соединение, состоящий из составных частей бензола и имидазола, который в конечном итоге дает привилегированную структуру.

При анализе структуры бензимидазола можно отметить один важный факт, что атом водорода в N-1 ядре легко таутомеризуется [1], что отвечает за изомеризацию в полученных соединениях, как показано на схеме 1. Молекулы ассоциированы благодаря водородной связи —NH...NH=. Положения 4 и 7, а также 5 и 6 равноценны вследствие равновесия между таутомерами.

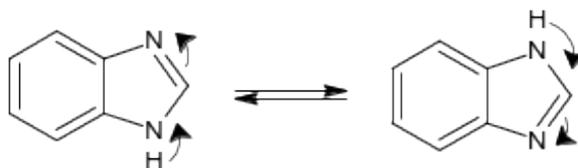


Схема 1

2 Физические свойства

Бензимидазолы, как правило, растворимы в полярных растворителях и менее растворимы в неполярных органических растворителях. С введением неполярных заместителей в различные положения в ядре бензимидазола растворимость производных в неполярных веществах возрастает. С другой стороны, введение полярных групп увеличивает растворимость в полярных растворителях. Бензимидазолы могут растворяться в разбавленных кислотах и в растворах щелочей [2].

В зарубежных фармакопеях диапазон температур плавления указан только для субстанций тиабендазола и домперидона, что по всей видимости связано с тем, что из-за сложной структуры процессу плавления предшествует разложение большинства соединений производных бензимидазола. Для некоторых соединений на основе ядра бензимидазола

(омепразол, мебендазол, лансопразол, флубендазол) характерно явление полиморфизма [3].

3 Способы получения

1. Взаимодействие *o*-фенилдиамина с карбоновыми кислотами

Для получения 2-замещенного бензимидазола конденсируют *o*-фенилдиамин с алифатическими или ароматическими кислотами в присутствии полифосфорной кислоты с добавками POCl_3 при постепенном нагревании [4] (схема 2). Также можно проводит реакцию в присутствии окислителей в среде этанола, что даёт хорошие выходы продукта [5].

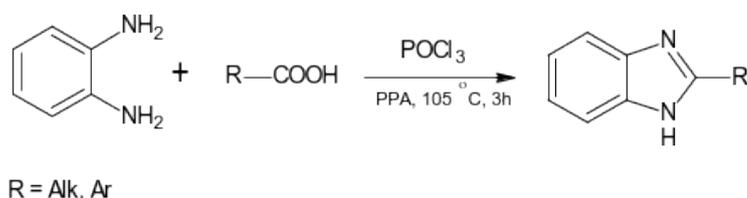


Схема 2

2. Взаимодействие *o*-фенилдиамина с мочевиной

Кроме того, в работе [6] для синтеза бензимидазолов используется мочевиная, взаимодействующая с бензол-1,2-диамином с образованием бензимидазол-2-ола (схема 3). Обычно получают хорошие выходы продуктов реакции.

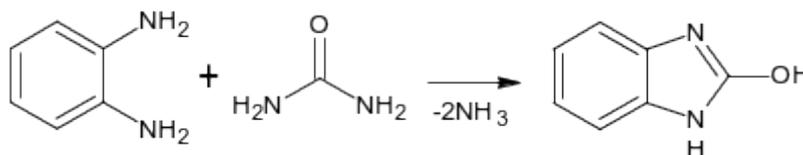


Схема 3

3. Взаимодействие *o*-фенилдиамина с ароматическими альдегидами

Взаимодействие *o*-фенилендиамина с ароматическими или алифатическими альдегидами позволяет синтезировать 2-замещенные

бензимидазолы алкильного, арильного и гетероциклического характера [7]. Реакция идет через образование промежуточного основания Шиффа с последующим замыканием цикла (схема 4).

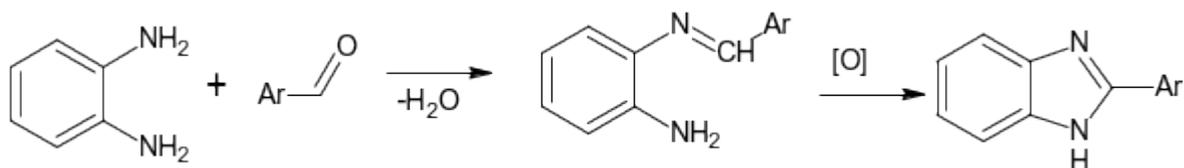


Схема 4

Важную роль в процессе дегидрирования с образованием имидазольного цикла играет наличие окислителя. Было установлено, что избыток альдегида в отсутствие окислителя приводит к образованию альдиминовых интермедиатов, которые в ходе перегруппировки превращаются в 1-замещенные бензимидазолы (схема 5) [8].

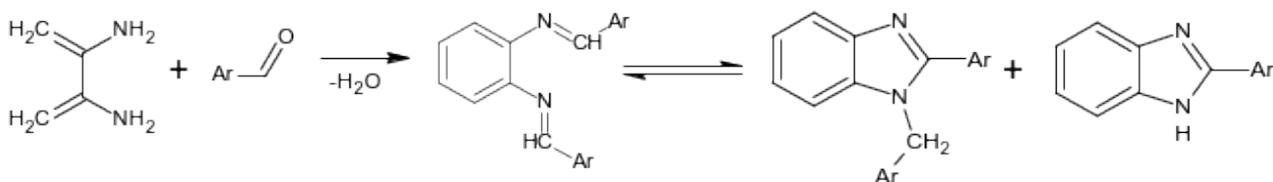


Схема 5

4. Синтез карбамата бензимидазола

Реакция о-фенилдиамин с 1,3-дикарбометокси-S-метилизотиомочевиной в среде этанола дают желаемые производные бензимидазолкарбамата [9] (схема 6), среди которых могут быть антгельминтные препараты, например, оксибендазол и альбендазол.

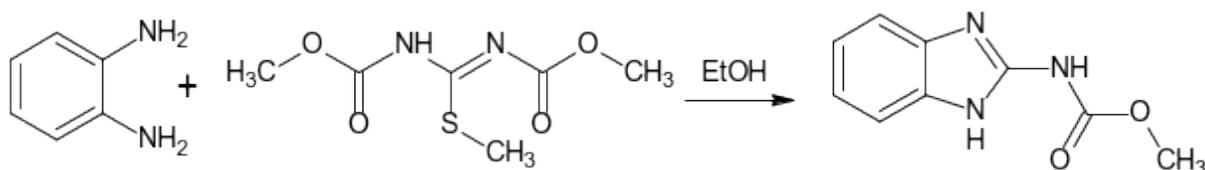


Схема 6

4 Химические свойства

Проявляет амфотерные свойства, что доказывают реакции с кислотами, а также сильными основаниями (например, с гидридами щелочных металлов) (схема 7).

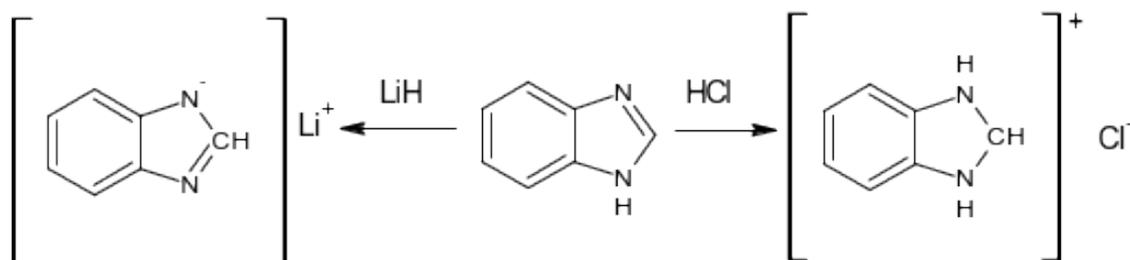


Схема 7

Бензимидазол по химическим свойствам напоминает имидазол. Однако между ними имеются существенные различия. Электронная плотность также смещена в сторону бензольного кольца. Электроноакцепторный характер бензольного кольца в бензимидазоле сказывается на уменьшении основности последнего по сравнению с имидазолом (имидазол $\text{pK}_a=7,03$, бензимидазол $\text{pK}_a=5,53$) [10].

Для производных бензимидазола характерны реакции электрофильного замещения, такие как нитрование (схема 8), введение алкильных группировок в 5 и 6 положение, или 4 и 7, если 5 и 6 уже заблокированы. Реакции нуклеофильного замещения обычно проходят по 2 положению (в гетероциклическом кольце) [11].

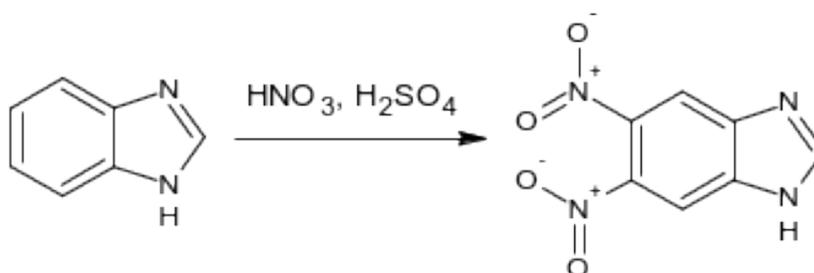


Схема 8

В замещенные бензимидазолы в бензольной части вводят заместитель в бензольное ядро ещё до образования бензимидазола. Ван дер Вант получил

нитробензимидазол из 4-нитро-о-фенилендиамина и муравьиной кислоты и тем самым установил положение нитрогруппы [12].

При сплавлении бензимидазола с серой образуется бензимидазол-2-тион. Окисление хроматом калия в 70% серной кислоте ведет к деградации бензольного фрагмента с образованием имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты [13] (схема 9).

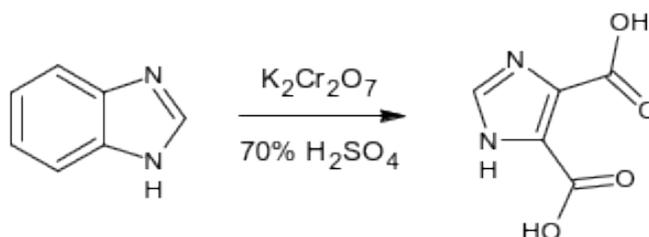


Схема 9

Ядро имидазола устойчиво к восстановлению. Даже бензольное кольцо в бензимидазоле проявляет некоторую устойчивость к гидрированию. Хартман и Раннзон показали [13] что бензольное кольцо в большинстве бензимидазолов может гидрироваться в присутствии платины в ледяной уксусной кислоте при $80-900^{\circ}C$. Например, 2-метилбензимидазол восстанавливается до 2-метилтетрагидробензимидазол, что представлено на схеме 10:

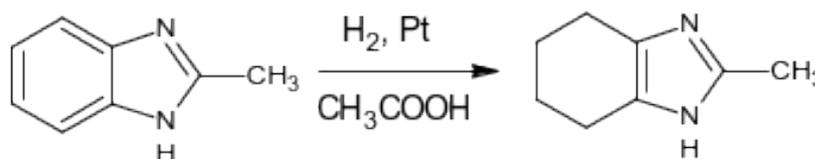


Схема 10

Реакция аминирования четко выраженная реакция нуклеофильного замещения в имидазольном кольце [10]. Усиление электрофильного характера имидазольного кольца в бензимидазоле позволило в 1951 г. осуществить реакцию Чичибабина – реакцию аминирования – для имидазольного кольца. Это первая четко выраженная реакция нуклеофильного замещения в ряду имидазола. Реакция оказывается возможной лишь в том случае, когда водород в группе NH имидазольного

кольца замещен на алкильный или арильный радикал. В противном случае при действии аминирующего агента – амида натрия происходит отщепление водорода, образуется анион бензимидазолия и тогда, естественно, последний не может быть атакован нуклеофильным агентом. Предложена реакция аминирования бензимидазола на схеме 11:

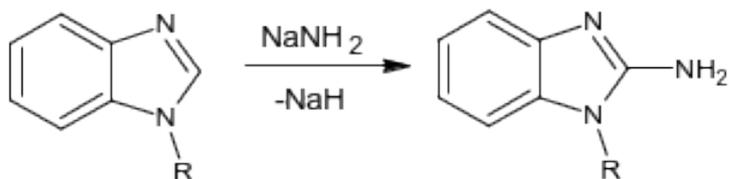


Схема 11

Конденсация бензимидазола с молекулой α -аминокислоты оказалась интересной, так как бензимидазольная группировка известна своей биологической активностью [14]. Реакция о-фенилендиамина с α -аминокислотами идёт с образованием бензимидазолов (схема 12). β -(2-бензимидазолил)-аланин показал достаточную активность, чтобы гарантировать дальнейшее исследование родственных соединений. Для оценки реакций Филлипс при получении бензимидазолов разработан метод бумажной хроматографии [15].

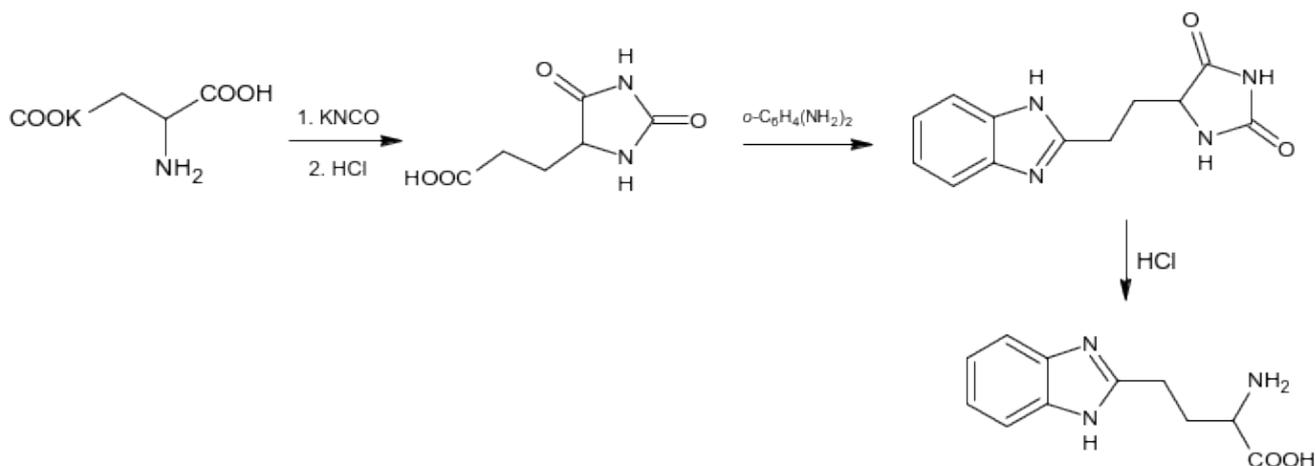


Схема 12

На основании химических свойств производных бензимидазола для количественного определения субстанций часто используется метод

титрования в неводной среде с потенциометрическим определением конечной точки титрования [3].

Так, например, количественную оценку содержания альбендазола в субстанции проводят методом неводного титрования в среде уксусная кислота ледяная – муравьиная кислота (40:3). Титрование проводят 0,1М раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют потенциометрически.

Согласно Фармакопее США количественную оценку содержания альбендазола в субстанции проводят методом неводного титрования в среде уксусной кислоты ледяной при нагревании (если необходимо). Титрование проводят 0,1н раствором хлорной кислоты. Конечную точку титрования определяют по переходу окраски индикатора – орацетового синего В до фиолетового цвета [16].

Неводное титрование в целях количественного определения субстанций астемизола, бенперидола, дроперидола, домперидона, а также флубендазола, проводят в среде уксусная кислота ледяная – метилэтилкетон (1: 7), титрант – 0,1М раствор хлорной кислоты. Конечную точку титрования при анализе астемизола, бенперидола, дроперидола и домперидона определяют по переходу окраски индикатора, раствора α -нафтолбензеина, а при анализе флубендазола – потенциометрически.

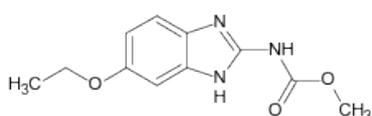
Количественное определение субстанций тиабендазола и домперидона малеата проводят в среде уксусной кислоты ледяной (титрант – 0,1М раствор хлорной кислоты, в качестве индикатора используют раствор α -нафтолбензеина).

5 Применение

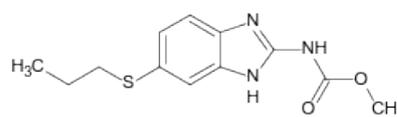
Производные бензимидазола (схема 13) – ингибиторы протонной помпы париетальных клеток (омепразол, лансопразол, эзомепразол, пантопразол и рабепразол) – самый мощный класс антисекреторных препаратов, революционизировавших терапию гастро-эзофагеальной рефлюксной болезни, язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и желудка, синдрома Золлингера–Эллисона.

Фенбендазол, мебендазол, оксфендазол, оксибендазол, флюбендазол и фебантел (профенбендазол) активно действуют на аскарид и взрослых анкилостом в кишечнике. Оксибендазол обладает широким антигельминтным спектром действия против нематод и цестод. Механизм действия заключается в блокировке фумаратредуктазы и нарушении энергетического метаболизма у гельминта. Часть препарата всасывается, трансформируется в организме и выводится с мочой.

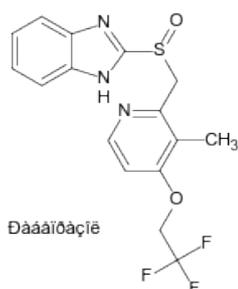
Механизм действия альбендазола основан на нарушении транспорта глюкозы и микротубулярной функции паразитов (трематоды, цестоды, нематоды) угнетении активности фумаратредуктазы и синтеза АТФ, повышении проницаемости клеточных мембран, что приводит к нарушению параличу и гибели паразитов, в том числе при легочных гельминтозах могли бы конкурировать с уже имеющимися.



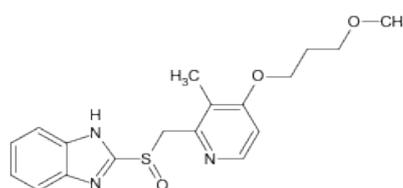
fenbendazole



oxibendazole



albendazole



flubendazole

Схема 13

Сам бензимидазол ранее находил ограниченное применение в качестве подавителя вуалеобразования при проявлении галогенсеребряных фотоматериалов, в настоящее время практического значения не имеет. Вместе с тем, ряд производных бензимидазоля являются биологически активными соединениями — N-рибозил-гликозид бензимидазоля является аксиальным лигандом, координирующим кобальт в витамине В12 [17,18].

Бензимидазол рассматривается как важный фармакофор, поскольку демонстрирует значительный противоопухолевый потенциал с универсальными механизмами ингибирования роста и развития опухолевых клеток. Кроме того, создание дериватов бензимидазоля не требует сложных синтетических стратегий, а возможность легкого замещения бензамидазольного ядра позволяет создать высокоселективные противоопухолевые средства.

Бензимидазолы являются структурными изостерами нуклеиновых оснований из-за сплавленных ядер азота, они легко взаимодействуют с биомолекулярными мишенями и проявляют множество биологических активностей, в том числе и противоопухолевую [19], противовоспалительную [20]. Например, бендамустин относится к алкилирующим агентам, классу химиотерапевтических средств и используется при лечении хронических лимфом [21]. Довотининб — активное бензимидазолхинолиновое соединение с потенциальной противоопухолевой активностью, прочно связывается с рецептором фактора роста фибробластов 3 (FGFR3) и ингибирует его фосфорилирование, индуцируя гибель опухолевых клеток [22].

Заключение

В ходе работы с помощью обзора научной литературы было приведено описание структуры, основными методы синтеза, физических и химических свойств производных бензимидазола.

Фармакологически активные вещества обладают сложной органической структурой, которая требует многостадийного синтеза с использованием различных условий, сред и катализаторов, что даёт разницу в выходе продуктов.

На основе анализа литературных данных наиболее удобным способом синтеза для бензимидазолов – реакция о-фенилендиаминов с алифатическими или ароматическими кислотами и их производными.

Замещенные бензимидазолы присутствуют в многочисленных ценных биологически активных веществах, полезных как для человека, так и для животных, потому обладают антигельминтными свойствами. К тому же, производные данного класса органических соединений более действенны против грампозитивных микробов.

Для человека особенно ценным является их противоопухолевая способность, благодаря которой можно использовать вещества при лечении сингенных опухолей легкого и меланомы.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Yadav G., Ganguly S. Structure activity relationship (SAR) study of benzimidazole scaffold for different biological activities: A mini-review // *European journal of medicinal chemistry*. – 2015. – Т. 97. – P. 419-443.
2. Bansal, Y. The therapeutic journey of benzimidazoles: A review / Y. Bansal, O. Silakari // *Bioorg. & Med. Chem.* – 2012. – Vol. 20. – P. 6208-6236.
3. *British Pharmacopoeia 2009*. London: H.M. Stationary Office, 2009.
4. Нгуен Х.М., Чайковский В.К., Нгуен Т.Т.Х. Способ получения производных бензимидазола и бензоксазолосодержащих иод в молекулах // Заявка на изобретение № 2013103310. Приоритет от 24.01.13.
5. Kumar, J. R. Synthesis of benzimidazole derivatives: as anti-hypertensive agents // *E-Journal of chemistry*. – 2009. – Vol. 3. – №. 4. – P. 278-285.
6. Abu-Bakr, S. M. Pharmacological evaluation of benzimidazole derivatives with potential antiviral and antitumor activity / Abu-Bakr S. M., Bassyouni F. A., Rehim M. A. // *Research on Chemical Intermediates*. – 2012. – Vol. 38. – P.2523–2545.
7. Каток, Я. М. Применение и синтез 2-замещенных бензимидазола // *Труды БГТУ. Серия 2: Химические технологии, биотехнология, геоэкология*. – 2020. – №. 2 (235). – С. 50-55.
8. Nguyen, T. B. Recent advances in the synthesis of heterocycles via reactions involving elemental sulfur // *Advanced Synthesis & Catalysis*. – 2020. – Vol. 362. – №. 17. – P. 3448-3484.
9. Ganie, A. M. Benzimidazole derivatives as potential antimicrobial and antiulcer agents: A mini review // *Mini reviews in medicinal chemistry*. – 2019. – Vol. 19. – №. 16. – P. 1292-1297.

10. Юровская, М. А. Химия ароматических гетероциклических соединений: учебное пособие / М. А. Юровская. — 2-е изд., электрон. — Москва : Лаборатория знаний, 2020. — 211 с.
11. Srestha, N. A review on chemistry and biological significance of bezimidazole nucleus / N. Srestha, J. Banerjee, S. Srivastava // IOSR Journal of Pharmacy. – 2014. – Vol. 4. – P. 28-41.
12. Березина, Г.Р. Химия гетероциклических соединений: учеб. Пособие / Г.Р. Березина, Г.П. Шапошников; ФГБОУ ВПО Иван. гос. хим.-технол. ун-т. - Иваново, 2014. -112 с.
13. Краснов Е. А., Великанова В. И. Фармацевтическая химия в вопросах и ответах. Азотсодержащие гетероциклические лекарственные вещества: учебное пособие. / под ред. проф. В.Д. Филимонова. – Томск: СибГМУ, 2009. – 348 с.
14. Топоров В.В., Королёв В.Л., Ившин В.П. Имидазобензодифуроксаны – новый класс NO-доноров и ингибиторов агрегации тромбоцитов. Актуальные проблемы экологии, биологии, химии. – Йошкар-Ола, 2010. – 287-290 с.
15. Alasmary, F. A. Synthesis and evaluation of selected benzimidazole derivatives as potential antimicrobial agents // Molecules. – 2015. – Vol. 20. – №. 8. – P. 15206-15223.
16. The United States Pharmacopeia, 29th revision. National formular 24th edition (USP 29 – NF 24). 2009.
17. Shaharyar M. et al. Benzimidazoles: A biologically active compounds //Arabian Journal of Chemistry. – 2017. – Т. 10. – P. 157-173.
18. Zelder F. H. Specific colorimetric detection of cyanide triggered by a conformational switch in vitamin B12 //Inorganic chemistry. – 2008. – Т. 47. – №. 4. – P. 1264-1266.
19. Akhtar M.J., Shahar Yar M., Sharma V.K., Khan A.A., Ali Z., Haider M.R. Recent progress of Benzimidazole hybrids for anticancer potential. Current Medicinal Chemistry. – 2020. – Vol. 27. № 35. P. 5970-6014(45).

20. Kamanna, K. Synthesis and pharmacological profile of Benzimidazoles. In: Marinescu M, editor. Chemistry and Applications of Benzimidazole and its Derivatives. IntechOpen, 2019. P. 54.
21. Cheson B.D., Leoni L. Bendamustine: Mechanism of action and clinical data. Clinical Advances in Hematology & Oncology. – 2011. – Vol. 9. № 8. P. 1-11.
22. Hasinoff B.B., Wu X., Nitiss J.L., Kanagasabai R., Yalowich J.C. The anticancer multi-kinase inhibitor Dovitinib also targets topoisomerase I and topoisomerase II. Biochemical Pharmacology. – 2012. – Vol. 84. № 12. P. 1617-1626.