

УДК 547.466.3+547.775+547.781

МЕТОД СИНТЕЗУ ПОХІДНИХ N-(2-БЕНЗІМІДАЗОЛІЛ)-3-(3-ПІРОЛІЛ)-3-АМІНОПРОПАНОВИХ КИСЛОТ

М. Федорів^{1*}, О. Мельник¹, А. Грозав², В. Черноус², М. Вовк³

¹Івано-Франківський національний медичний університет,
вул. Галицька, 2, 76000 Івано-Франківськ, Україна;

²Буковинський державний медичний університет,
пл. Театральна, 2, 58000 Чернівці, Україна;

³Інститут органічної хімії НАН України,
вул. Мурманська, 5, 02660 Київ, Україна
e-mail: marianafedoriv0706@gmail.com

4-Піролідензаміщені кислоти Мельдрума, отримані із естерів 1-алкіл-5-хлоро-4-формілпірол-3-карбонових кислот, реагують із 2-амінобензімідазолом з утворенням естерів 4-(піримідо[1,2-*a*]бензімідазоліл)пірол-3-карбонової кислоти, лужний гідроліз піримідинового циклу яких використано для синтезу похідних N-(2-бензімідазоліл)-3-(3-піроліл)-3-амінопропанових кислот.

Ключові слова: 4-формілпіроли, кислота Мельдрума, 2-амінобензімідазол, піримідо[1,2-*a*]бензімідазоли, N-(2-бензімідазоліл)-3-(3-піроліл)-3-амінопропанові кислоти.

DOI: <https://doi.org/10.30970/vch.6102.243>

1. Вступ

β-Амінокарбонові кислоти є ключовими структурними субодинацями багатьох природних сполук [1,2], синтетичних попередників для створення фармацевтичних препаратів [3,4] та біоактивних β-лактамних антибіотиків [5]. Останніми роками особливо привабливими для синтетичних та медико-біологічних досліджень стали β-амінокислоти з різноманітними гетероциклічними фрагментами в аміноалкільному ланцюгу. Зокрема, 3-(3-тієніл)-3-амінопропанові кислоти виявились зручними синтетичними блоками для одержання похідних циклопента[с]тіофену [6, 7] як нових протипухлинних агентів [8]. Естери 3-(3-індоліл)-3-амінопропанових кислот застосовують у тотальному синтезі алкалоїдів копсиніну [9] та актинофілової кислоти [10]. Похідні 3-(4-тіазоліл)- та 3-(3-ізоксазоліл)-3-амінопропанових кислот вирізняються вираженою антибактеріальною дією [11, 12], а естери 3-(4-імідазол)-3-амінопропанової кислоти є ефективними інгібіторами геранілгераніл-протеїнтрансферази [13]. Не менш цікавими у синтетичному та біологічному аспектах є N-азолілзаміщені похідні 3-амінокарбонових кислот [14–16]. Серед сполук цього типу N-(2-тіазоліл)-3-амінокарбонові кислоти є потужними бактерицидними агентами [17], естери N-(2-бензімідазоліл)-3-амінопропанових кислот – інгібіторами ферменту неприлизину [18], а відповідні амідні – інгібіторами калієвих каналів [19].

В контексті узагальненого вище матеріалу обґрунтованим є розроблення спрямованого підходу до нових похідних 3-амінопропанової кислоти, в яких аміногрупа модифікована 2-бензімідазольним циклом, а положення 3 – функціональним пірольним скафолдом, який посідає головне місце у дизайні біоактивних молекул [20–26].

2. Результати досліджень та їх обговорення

Основою запропонованого варіанта синтезу зазначеного типу дигетерилзаміщених β -амінопропанових кислот стало використання як базових субстратів нещодавно описаних [21] естерів 1-алкіл-5-хлоро-4-формілпірол-3-карбонових кислот **1**. Синтетичний потенціал їх альдегідної групи дає змогу добувати фрагмент β -амінопропанової кислоти завдяки простим перетворенням.

Реалізація першого з них полягає у проведенні конденсації Кневенагеля піролкарбальдегідів **1** із кислотою Мельдрума **2**, яка легко протікає у розчині піридину за кімнатної температури і приводить із виходами 80–90 % до 4-піроліденопохідних кислоти Мельдрума **3**. Останні, подібно до своїх ариліденових аналогів [28, 29], реагують із 2-амінобензімідазолом у киплячому ДМФА за схемою первинного приєднання за Міхаелем з наступним формуванням тетрагідропіримідинового циклу й утворенням із виходами 68–83 % похідних 4-(піримідо[1,2-*a*]бензімідазоліл)пірол-3-карбонової кислоти **4**, будову яких підтверджено комплексом фізико-хімічних методів дослідження.

Поліконденсовані сполуки типу **4** належать до практично недосліджених у синтетичному плані 2-заміщених 2,3-дигідропіримідо[1,2-*a*]бензімідазол-4-(1*H*)-онів. Наявність у структурі їх піримідинового циклу карбонільної групи, зв'язаної із вузловим атомом нітрогену, створює вагомий передумови для розщеплення зв'язку C(O)-N під дією основних реагентів. Нам вдалось знайти реакційні умови для селективного перебігу такого процесу. З'ясовано, що за дії еквімолярної кількості гідриду натрію в ТГФ відбувається гідролітичне розщеплення гідрованого піримідинового циклу, що приводить до утворення цільових N-(2-бензімідазоліл)-3-(3-піроліл)-3-амінопропанових кислот **5** із виходами 61–69 %. Не виняток, що така реакція має більш загальний характер і може бути поширена для одержання нових N,(3)-арил(гетерил)вмісних аналогів кислот типу **5**, що буде предметом наших подальших досліджень.

Утворення у процесі лужного гідролізу сполук **4** похідних 3-амінопропанових кислот **5** доведено аналізом їх спектральних характеристик, серед яких найпоказовішими є хроматомас-спектри та спектри ЯМР ^1H . Останні, крім типових сигналів протонів бензімідазольного та заміщених пірольних циклів, містять мультиплети фрагмента 3-амінопропанової кислоти: C^3H в інтервалі 5,44–5,52 м.ч. та C^2H в інтервалах 2,04–2,19 та 3,20–3,35 м.ч.

4. Висновки

Запропоновано ефективний метод синтезу нових похідних N-(2-бензімідазоліл)-3-(3-піроліл)-3-амінопропанових кислот, який ґрунтується на конденсації Кневенагеля функціоналізованих 3-формілпіролів із кислотою Мельдрума з подальшим утворенням під дією 2-амінобензімідазолу 4-піролілпіримідо[1,2-*a*]бензімідазолів та наступним розщепленням піримідинового циклу.

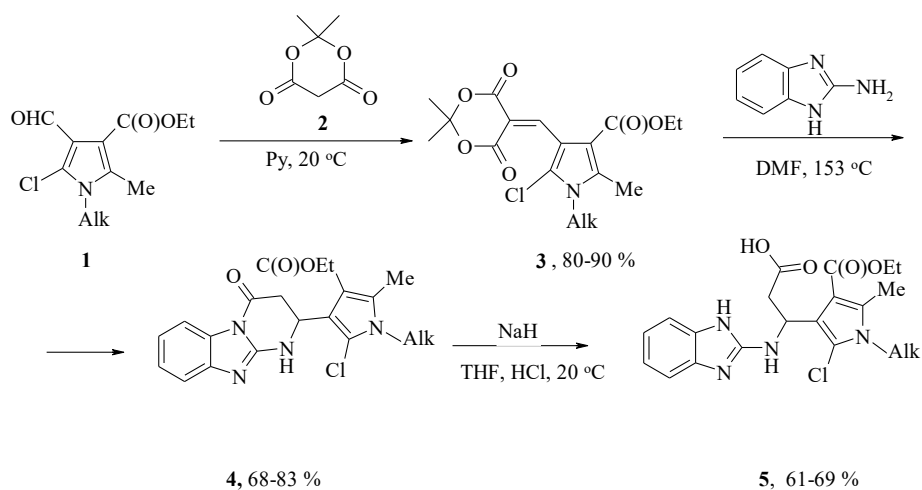


Схема 1. Синтез N-(2-бензімідазоліл)-3-(3-піроліл)-3-амінопропанових кислот **5**
 Scheme 1. Synthesis of N-(2-benzimidazolyl)-3-(3-pyrrolyl)-3-aminopropanoic acids **5**

5. Матеріали та методика експерименту

ІЧ спектри сполук у таблетках КВг записували на приладі Bruker Vertes 70. Спектри ЯМР ^1H та ^{13}C отримували на спектрометрі Varian VXR-400 з робочою частотою 400 МГц для ^1H та 125 МГц для ^{13}C в імпульсному Фур'є-режимі, розчинник ДМСО- d_6 . Хімічні зміщення (δ , м.ч.) наведено стосовно сигналу ТМС. Хроматомас-спектри одержували на приладі Agilent LC/MSD SL; колонка Zorbax SB-C18, $4,6 \times 15$ мм, 1,8 мкм (PN 82(c)75-932); розчинник ДМСО, іонізація електророзпиленням за атмосферного тиску. Елементний аналіз проводили на приладі PerkinElmer CHN Analyzer серії 2400 в аналітичній лабораторії Інституту органічної хімії НАН України. Температури плавлення визначали на столику Кофлера і не відкоректовували.

Синтез сполук 3. До розчину 10 ммоль відповідного 4-формілпіролу **1** у 10 мл піридину додавали 1,44 г (15 ммоль) кислоти Мельдрума. Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури впродовж 24 год, виливали у 50 мл 4н НСІ, утворений осад відфільтровували, промивали 20 мл води, сушили і кристалізували із 50 %-ї оцтової кислоти.

Етил 2-метил-1-пропіл-5-хлоро-4-[(2,2-диметил-4,6-діоксо-1,3-діоксан-5-ілден)метил]-1H-пірол-3-карбоксилат 3a. Вихід 80 %. $T_{\text{топл.}}$ 125–126 °С. ІЧ спектр, cm^{-1} : 1 683, 1 728, 1 750 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 0,87 (т, $J = 7,2$ Гц, 3H, CH_3), 1,26 (т, $J = 7,2$ Гц, 3H, CH_3), 1,64 (к, $J = 7,2$ Гц, 2H, CH_2), 1,75 (с, 6H, 2 CH_3), 2,41 (с, 3H, CH_3), 3,96 (т, $J = 7,2$ Гц, 2H, CH_2N), 4,17 (к, $J = 7,2$ Гц, 2H, CH_2O), 8,33 (с, 1H, HC=). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 10,7, 11,4, 14,1, 22,5, 27,0 (2 CH_3), 45,9, 59,9, 104,3, 112,3, 112,8, 113,9, 123,1, 137,0, 146,9, 159,8, 162,4, 163,5. Мас-спектр, m/z (%): 384 [M+H] $^+$ (100 %). Знайдено, %: C 56,18; H 5,82; N 3,44. $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ClNO}_6$. Обчислено, %: C 56,33; H 5,78; N 3,65.

Етил 1-бутил-2-метил-5-хлоро-4-[(2,2-диметил-4,6-діоксо-1,3-діоксан-5-ілден)метил]-1H-пірол-3-карбоксилат 3b. Вихід 90 %. $T_{\text{топл.}}$ 120–121 °С. ІЧ спектр, cm^{-1} : 1 680, 1 725, 1 750 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.ч.: 0,90 (т, $J = 7,2$ Гц, 3H, CH_3),

1,23–1,25 (м, 5H, CH₃+CH₂), 1,58 (к, $J = 7,2$ Гц, 2H, CH₂), 1,75 (с, 6H, 2CH₃), 2,37 (с, 3H, CH₃), 3,99 (т, $J = 7,2$ Гц, 2H, CH₂N), 4,18 (к, $J=7,2$ Гц, 2H, CH₂O), 8,33 (с, 1H, HC=). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 11,9, 14,0, 19,7, 27,5, 31,7, 44,8, 60,4, 104,7, 112,8, 113,3, 114,4, 123,5, 137,5, 147,4, 160,3, 162,9, 164,0. Мас-спектр, m/z (%): 398 [M+H]⁺ (100 %). Знайдено, %: C 57,48; H 6,12; N 3,34. C₁₉H₂₄ClNO₆. Обчислено, %: C 57,36; H 6,08; N 3,52.

Етил 1-бензил-2-метил-5-хлоро-4-[(2,2-диметил-4,6-діоксо-1,3-діоксан-5-ілден)метил]-1H-пірол-3-карбоксилат 3с. Вихід 82 %. T_{топл.} 149–151 °C. ІЧ спектр, см⁻¹: 1 684, 1 723, 1 748 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 1,25 (т, $J = 7,2$ Гц, 3H, CH₃), 1,76 (с, 6H, 2 CH₃), 2,42 (с, 3H, CH₃), 4,18 (к, $J=7,2$ Гц, 2H, CH₂O), 5,34 (с, 2H, CH₂Ph), 7,07 (д, $J=7,6$ Гц, 2H_{аром}), 7,30 (т, 1H_{аром}, $J = 7,6$); 7,37 (т, $J = 7,6$ Гц, 2H_{аром}), 8,40 (с, 1H, HC=). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 11,5, 14,1, 27,0 (2CH₃), 47,5, 60,0, 104,4, 112,5, 113,5, 114,2, 123,1, 126,0, 127,7, 128,9, 135,5, 137,3, 147,0, 159,8, 162,3, 163,4. Мас-спектр, m/z (%): 432 [M+H]⁺ (100 %). Знайдено, %: C 59,98; H 5,10; N 3,34. C₂₂H₂₂ClNO₆. Обчислено, %: C 61,19; H 5,13; N 3,24.

Синтез сполук 4. До розчину 10 ммоль відповідної 4-піролідензаміщеної кислоти Мельдрума **3** у 30 мл ДМФА додавали 1,33 г (10 ммоль) 2-амінобензімідазолу. Реакційну суміш кип'ятили впродовж 5 год, охолоджували до кімнатної температури і вливали у 100 мл води. Утворений осад відфільтровували, сушили і кристалізували із 70 %-го водного пропанолу-2.

Етил 2-метил-1-пропіл-5-хлоро-4(4-оксо-1,2,3,4-тетрагідро-піримідо[1,2-а]бензімідазол-2-іл)-1H-пірол-3-карбоксилат 4а. Вихід 68 %. T_{топл.} 165–167 °C. ІЧ спектр, см⁻¹: 1 693, 1 740 (C=O), 3 312 (N–H). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 0,88 (т, $J = 7,6$ Гц, 3H, CH₃), 1,17 (т, 3H, CH₃, $J = 7,2$ Гц, 3H, CH₃), 1,74 (к, $J = 7,6$ Гц, 2H, CH₂), 2,38 с (3H, CH₃), 2,86–2,91 (м, 1H, CH_B); 3,39–3,44 (м, 1H, CH_A), 3,89 (т, $J = 7,6$ Гц, 2H, CH₂N), 4,15 (к, $J = 7,2$ Гц, 2H, CH₂O), 5,43–5,47 (м, 1H, CH), 7,00 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H_{аром}), 7,08–7,12 (м, 2H_{аром}), 7,84 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H_{аром}), 8,41 (ш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 10,8, 11,8, 14,0, 22,9, 37,3, 45,0, 45,6, 55,5, 109,6, 113,2, 114,3, 115,4, 116,8, 120,1, 124,6, 129,6, 135,6, 143,6, 153,7, 163,9, 166,0. Мас-спектр, m/z (%): 415 [M+H]⁺ (100 %). Знайдено, %: C 60,58; H 5,72; N 13,33. C₂₁H₂₃ClN₄O₃. Обчислено, %: C 60,79; H 5,59; N 13,50.

Етил 1-бутил-2-метил-5-хлоро-4(4-оксо-1,2,3,4-тетрагідро-піримідо[1,2-а]бензімідазол-2-іл)-1H-пірол-3-карбоксилат 4б Вихід 72 %. T_{топл.} 178–180 °C. ІЧ спектр, см⁻¹: 1 695, 1 736 (C=O), 3 315 (N–H). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 0,89 (т, $J = 7,4$ Гц, 3H, CH₃), 1,16–1,21 (м, 2H, CH₂), 1,29 (т, $J = 7,2$ Гц, 3H, CH₃), 1,51–1,54 (м, 2H, CH₂), 2,35 с (3H, CH₃), 2,91–2,95 (м, 1H, CH_B); 3,40–3,45 (м, 1H, CH_A), 3,90 (т, $J = 7,4$ Гц, 2H, CH₂N), 4,14 (к, $J = 7,2$ Гц, 2H, CH₂O), 5,48–5,52 (м, 1H, CH), 8,50 (ш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 12,2, 13,9, 14,5, 19,7, 31,3, 36,3, 46,1, 46,9, 60,0, 110,2, 114,8, 116,0, 119,8, 120,6, 125,0, 130,2, 136,4, 144,2, 154,0, 162,8, 164,4, 166,5. Мас-спектр, m/z (%): 429 [M+H]⁺ (100 %). Знайдено, %: C 61,39; H 5,94; N 12,91. C₂₂H₂₅ClN₄O₃. Обчислено, %: C 61,61; H 5,88; N 13,06.

Етил 1-бензил-2-метил-5-хлоро-4(4-оксо-1,2,3,4-тетрагідро-піримідо[1,2-а]бензімідазол-2-іл)-1H-пірол-3-карбоксилат 4с Вихід 83 %. T_{топл.} 190–192 °C. ІЧ спектр, см⁻¹: 1 697, 1 740 (C=O), 3 319 (N–H). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 0,92 (т, $J = 7,2$ Гц, 3H, CH₃), 2,38 с (3H, CH₃), 2,94–2,98 (м, 1H, CH_B); 3,42–3,47 (м, 1H, CH_A), 4,14 (к, $J = 7,2$ Гц, 2H, CH₂O), 5,30 (с, 2H, CH₂Ph), 5,48–5,52 (м, 1H, CH), 8,55 (ш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 11,8, 19,5, 31,5, 37,9, 45,7, 59,4, 112,3, 114,9, 116,5,

120,1, 120,7, 122,0, 125,0, 126,3, 127,7, 130,2, 132,7, 135,5, 143,6, 154,4, 162,1, 164,6, 166,7. Мас-спектр, m/z (%): 463 $[M+H]^+$ (100 %). Знайдено, %: С 65,03; Н 4,91; N 12,23. $C_{25}H_{23}ClN_4O_3$. Обчислено, %: С 64,86; Н 5,01; N 12,10.

Синтез сполук 5. До суспензії 200 мг (5 ммоль) натрій гідриду 60 %-го NaH в 40 мл сухого ТГФ за перемішування та охолодження до 0 °С додавали 5 ммоль відповідного естеру 3-піролкарбонової кислоти **4**. Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури 3 год, розчинник видаляли у вакуумі, до залишку додавали 10 мл 1н HCl, перемішували годину, твердий осад відфільтровували, сушили на повітрі та кристалізували із 70 %-го етанолу.

3-(1H-Бензімідазол-2-іламіно)-3-[4-(етоксикарбоніл)-5-метил-1-пропіл-2-хлоро-1H-пірол-3-іл]пропанова кислота 5a. Вихід 66 %. $T_{\text{топл.}}$ 165–167 °С. ІЧ спектр, cm^{-1} : 1 728 (C=O), 2 475–2 698 (зв'язана OH групи COOH), 3 291, 3 347 (N-H). Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 0,84 (т, $J = 7,6$ Гц, 3H, CH_3), 1,33 (т, 3H, CH_3 , $J = 7,4$ Гц, 3H, CH_3), 1,56 (к, $J = 7,6$ Гц, 2H, CH_2), 2,04–2,10 (м, 1H, CH_B), 2,35 с (3H, CH_3), 3,30–3,35 (м, 1H, CH_A), 3,81 (т, $J = 7,6$ Гц, 2H, CH_2N), 4,25 (к, $J = 7,4$ Гц, 2H, CH_2O), 5,48–5,52 (м, 1H, CH), 6,29 (ш.с, 1H, NH), 6,62–6,67 (м, $2H_{\text{аром}}$), 6,97–7,02 (м, $2H_{\text{аром}}$). Протони груп COOH та NH перебувають в обміні з молекулами води дейтеророзчинника. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 11,6, 14,3, 14,5, 22,3, 40,9, 45,0, 44,8, 51,7, 59,4, 102,7, 114,3, 115,1, 121,1, 122,3, 126,2, 127,8, 132,0, 137,1, 137,4, 143,4, 151,9, 162,6, 172,1. Мас-спектр, m/z (%): 433 $[M+H]^+$ (100 %). Знайдено, %: С 58,48; Н 5,75; N 13,02. $C_{21}H_{25}ClN_4O_4$. Обчислено, %: С 58,26; Н 5,82; N 12,94.

3-(1H-Бензімідазол-2-іламіно)-3-[1-бутил-4-(етоксикарбоніл)-5-метил-2-хлоро-1H-пірол-3-іл]пропанова кислота 5b. Вихід 61 %. $T_{\text{топл.}}$ 159–161 °С. ІЧ спектр, cm^{-1} : 1 725 (C=O), 2 465–2 710 (зв'язана OH групи COOH), 3 284, 3 340 (N-H). Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 0,87 (т, $J = 7,4$ Гц, 3H, CH_3), 1,18–1,23 (м, 2H, CH_2), 1,30 (т, $J = 7,4$ Гц, 3H, CH_3), 1,53–1,57 (м, 2H, CH_2), 2,09–2,15 (м, 1H, CH_B), 2,40 (с, 3H, CH_3), 3,25–3,30 (м, 1H, CH_A), 3,86 (т, $J = 7,6$ Гц, 2H, CH_2N), 4,19 (к, $J = 7,4$ Гц, 2H, CH_2O), 5,44–5,48 (м, 1H, CH), 6,42 (ш.с, 1H, NH), 6,70–6,75 (м, $2H_{\text{аром}}$), 6,99–7,04 (м, $2H_{\text{аром}}$). Протони груп COOH та NH перебувають в обміні з молекулами води дейтеророзчинника. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13,7, 14,9, 20,3, 40,9, 45,0, 30,7, 41,5, 45,1, 48,7, 58,8, 103,2, 114,6, 115,0, 121,5, 122,9, 125,6, 127,4, 131,8, 137,0, 137,6, 143,4, 152,1, 162,2, 171,5. Мас-спектр, m/z (%): 447 $[M+H]^+$ (100 %). Знайдено, %: С 58,87; Н 5,94; N 12,37. $C_{22}H_{27}ClN_4O_4$. Обчислено, %: С 59,12; Н 6,09; N 12,54.

3-(1H-Бензімідазол-2-іламіно)-3-[1-бензил-4-(етоксикарбоніл)-5-метил-2-хлоро-1H-пірол-3-іл]пропанова кислота 5c. Вихід 69 %. $T_{\text{топл.}}$ 178–180 °С. ІЧ спектр, cm^{-1} : 1 723 (C=O), 2 472–2 685 (зв'язана OH групи COOH), 3 289, 3 335 (N-H). Спектр ЯМР 1H , δ , м.ч.: 0,91 (т, $J = 7,4$ Гц, 3H, CH_3), 2,14–2,19 (м, 1H, CH_B), 2,42 (с, 3H, CH_3), 3,20–3,26 (м, 1H, CH_A), 4,21 (к, $J = 7,4$ Гц, 2H, CH_2O), 5,29 (с, 2H, CH_2Ph), 5,47–5,52 (м, 1H, CH), 6,51 (ш.с, 1H, NH), 6,62–6,68 (м, $2H_{\text{аром}}$), 7,11–7,16 (м, $2H_{\text{аром}}$). Протони груп COOH та NH перебувають в обміні з молекулами води дейтеророзчинника. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13,7, 14,6, 42,2, 45,1, 51,8, 57,8, 104,3, 112,7, 114,0, 119,5, 119,9, 124,1, 127,9, 130,3, 136,5, 137,4, 142,7, 153,6, 162,8, 173,3. Мас-спектр, m/z (%): 481 $[M+H]^+$ (100 %). Знайдено, %: С 62,67; Н 5,13; N 11,47. $C_{25}H_{25}ClN_4O_4$. Обчислено, %: С 62,43; Н 5,24; N 11,65.

1. *Lelais G., Seebach D.* Beta2-amino acids-syntheses, occurrence in natural products, and components of beta-peptides1,2 // *Biopolymers*. 2004. Vol. 76, No. 3. P. 206–243. DOI: <https://doi.org/10.1002/bip.20088>
2. *Kudo F., Miyanaga A., Eguchi T.* Biosynthesis of natural products containing β -amino acids // *Nat. Prod. Rep.* 2014. Vol. 31, No. 8. P. 1056–1073. DOI: <https://doi.org/10.1039/c4np00007b>
3. *Savile C. K., Janey J. M., Mundorff E. C., Moore J. C., Tam S., Jarvis W. R., Colbeck J. C., Krebber A., Fleitz F. J., Brands J., Devine P. N., Huisman G. W., Hughes G. J.* Biocatalytic asymmetric synthesis of chiral amines from ketones applied to sitagliptin manufacture // *Science*. 2010. Vol. 329, No. 5989. P. 305–309. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1188934>
4. *Sakai T., Kawamoto Y., Tomioka K.* Asymmetric synthesis of intermediates for otamixaban and premarloxacin by the chiral ligand-controlled asymmetric conjugate addition of a lithium amide // *J. Org. Chem.* 2006. Vol. 71, No. 12. P. 4706–4709. DOI: <https://doi.org/10.1021/jo060588d>
5. *Drawz S. M., Bonomo R. A.* Three decades of beta-lactamase inhibitors // *Clin. Microbiol. Rev.* 2010. Vol. 23, No. 1. P. 160–201. DOI: <https://doi.org/10.1128/CMR.00037-09>
6. *Dallemagne P., Rault S., de Sevrincourt M. C., Robba M.* Synthesis of 4-Aminothiemo(2,3-c)pyridin-7-one from 4-Aminocyclopenta(b)thiophe-6-one // *Heterocycles*. 1989. Vol. 27, No. 7. P. 1637–1642. DOI: <https://doi.org/10.1002/chin.198901173>
7. *Dallemagne P., Alsaidi P., Boulouard M., Rault S., Robba M.* A Convenient Route to 6-Aminocyclopenta(c)thiophen-4-one Derivatives // *Heterocycles*. 1993. Vol. 36, No. 2. P. 287–294. DOI: <https://doi.org/10.1002/chin.199314163>
8. *Dallemagne P., Khanh L. P., Alsaidi A., Renault O., Varlet I., Collet V., Bureau R., Rault S.* Synthesis and biological evaluation of cyclopenta[c]thiophene related compounds as new antitumor agents // *Biorg. Med. Chem.* 2002. Vol. 10, No. 7. P. 2185–2191. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0968-0896\(02\)00070-6](https://doi.org/10.1016/s0968-0896(02)00070-6)
9. *Harada S., Sakai T., Takasu K., Yasutomo K., Kiyoshi Y. T.* Critical profiles of chiral diether-mediated asymmetric conjugate aminolithiation of enoate with lithium amide as a key to the total synthesis of (–)-kopsinine // *Tetrahedron*. 2013. Vol. 69, No. 15. P. 3264–3273. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tet.2013.02.035>
10. *Zaimoku H., Taniguchi T., Ishibashi H.* Synthesis of the core of actinophyllic acid using a transannular acyl radical cyclization // *Org. Lett.* 2012. Vol. 14, No. 6. P. 1656–1658. DOI: <https://doi.org/10.1021/ol300280s>
11. *Raju B., Anandan S., Gu S., Herradura P., O'Dowd H., Kim B., Gomez M., Hackbarth C., Wu C., Wang W., Yuan Z., White R., Trias J., Patel D. V.* Conformationally restricted analogs of deoxyneqamycin // *Biorg. Med. Chem. Lett.* 2004. Vol. 14, No. 12. P. 3103–3107. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2004.04.036>
12. *Brands M., Grande Y. C., Endermann R., Gahlmann R., Krüger J., Raddatz S.* Pyrimidinone antibiotics-heterocyclic analogues with improved antibacterial spectrum // 2003. *Biorg. Med. Chem. Lett.* 2004. Vol. 13, No. 16. P. 2641–2645. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0960-894x\(03\)00578-x](https://doi.org/10.1016/s0960-894x(03)00578-x)
13. *Saha A. K., End D. W.* Novel beta-(imidazol-4-yl)-beta-amino acids: solid-phase synthesis and study of their inhibitory activity against geranylgeranyl protein transferase type I // *Biorg. Med. Chem. Lett.* 2005. Vol. 15, No. 6. P. 1713–1719. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2005.01.042>

14. *Alekseeva V. Ya., Viktorovskii I. V., Yakovlev S. I., Vyunov K. A.* Reaction of 2-amino-5-aryl-1,3,4-oxadiazoles with compounds with activated double bonds // *Chem. Heterocyclic Compd.* 1990. Vol. 26, No. 6. P. 689–693.
15. *Zubets I. V., Vergizov S. N., Viktorovskii I. V., Vyunov K. A.* Reaction of 2-amino-5-R-phenyl-1,3,4-thiadiazoles with unsaturated acids and chlorides // *Chem. Heterocyclic Compd.* 1990. Vol. 26, No. 2. P. 228–231.
16. *Sriram R., Saphthagiri R., Hararasan L., Ravi A.* Microwave asisted synthesis of trifluoro substituted 2-aminobenzimidazole derivatives *via* iodoacetic acid mediated one-pot condensation // *J. Heterocyclic Chem.* 2017. Vol. 54, No. 4. P. 2440–2446. DOI: <https://doi.org/10.1002/jhet.2841>
17. *Vaickelioniene R., Mickeviciene K., Anusevicius K., Siugzdaite J., Kantminiene K., Mickeviciusa V.* Synthesis and antibacterial activity of novel N-carboxyalcyl-N-Phenyl-2-aminothia(oxa)zole derivatives // *Heterocycles.* 2015. Vol. 91, No. 4. P. 747–763. DOI: <https://doi.org/10.3987/COM-15-13181>
18. Pat. WO217144183. Novel potassium channel inhibitors / Sorensen U. S., Mete A. 24.02.2016, publ. 31.08.2017.
19. Pat. WO2010136493. Substituted aminopropionic derivatives as neprilisin inhibitors / Coppola G.M., Iwaki Yu., Karki R. G. 28.05.2009, publ. 02.12.2010.
20. *Ahmad S., Alam O., Naim M. J., Shaquiquzzaman M., Alam M. M., Iqbal M.* Pyrrole: An insight into recent pharmacological advances with structure activity relationship // *Eur. J. Med. Chem.* 2018. Vol. 157. P. 527–561. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech>
21. *Pathania S., Rawal R. K.* Pyrrolopyrimidines: An update on recent advancements in their medicinal attributes // *Eur. J. Med. Chem.* 2018. Vol. 157. P. 503–526. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.201808.023>
22. *Wood J. M., Furkert D. P., Brimble M. A.* 2-Formylpyrrole natural products: origin, structural diversity, bioactivity and synthesis // *Nat. Prod. Rep.* 2019. Vol. 36, No. 2. P. 289–306. DOI: <https://doi.org/10.1039/C8NP00051D>
23. *Fatahala S. S., Mohamed M. S., Youns M., Abd-El Hameed R. H.* Synthesis and evaluation of cytotoxic activity of some pyrroles and fused pyrroles // *Anti-Cancer Agents in Med. Chem.* 2017. Vol. 17, No. 7. P. 1014–1021. DOI: <https://doi.org/10.2174/1871520617666170102152928>
24. *Adel M., Serya R. A. T., Lasheen D. S., Abouzid K. A. M.* Pyrrolopyrimidine, a multifaceted scaffold in cancer targeted therapy // *Drug. Res.* 2018. Vol. 68, No. 9. P. 485–498. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0044-101256>
25. *Musumeci F., Sanna M., Grossi G., Brullo C., Fallacara A. L., Schenone S.* Pyrrolo[2,3-d]Pyrimidines as Kinase Inhibitors // *Curr. Med. Chem.* 2017. Vol. 24, No. 19. P. 2059–2085. DOI: <https://doi.org/10.2174/0929867324666170303162100>
26. *Gholap S. S.* Pyrrole: An emerging scaffold for construction of valuable therapeutic agents // *Eur. J. Med. Chem.* 2016. Vol. 110. P. 13–31. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.12.017>
27. *Grozav A. N., Fedoriv M. Z., Chornous V. A., Palamar A. A., Bratenko M. K., Vovk M. V.* Synthesis of thieno[2,3-*b*]pyrrole-2(4)-carboxylic and 2,4-dicarboxylic acids // *Chem. Heterocyclic Compd.* 2019. Vol. 55, No. 4. P. 435–441. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10593-019-02476-8>
28. *Lipson V. V., Orlov V. V., Desenko S. M.* et al. 1,2,3,4-Tetrahydropyrimido[1,2-*a*]benzimidazol-2- and -4-Ones // *Chem. Het. Compd.* 2000. Vol. 36, No. 9. P. 1039–1043. DOI: <https://doi.org/10.1023/A:1002777714158>

29. *Sheibani H., Saidi K., Lakaei M.* Three-component one-pot synthesis of 4-aryl-2,3-dihydropyrimido[1,2-*a*]benzimidazol-2-ones catalyzed by L-proline // *J. Het. Chem.* 2012. Vol. 49, No. 6. P. 1386–1390. DOI: <https://doi.org/10.1002/jhet.1030>

THE METHOD OF SYNTHESIS OF N-(2-BENZIMIDAZOLYL)-3-(3-PYRROLYL)-3-AMINOPROPANOIC ACID DERIVATIVES

M. Fedoriv*, O. Mel'nyk, A. Grozav, V. Chornous, M. Vovk

¹*Ivano-Frankivsk National Medical University,
Halytska Str., 2, 76018 Ivano-Frankivsk, Ukraine;*

²*Bukovinian State Medical University,
Theatralna sq., 2, 58000 Chernivtsi, Ukraine;*

³*Institute of Organic Chemistry, National Academy of Sciences of Ukraine,
Murmanska Str., 5, 02660 Kyiv, Ukraine
e-mail: marianafedoriv0706@gmail.com*

Based on the literature survey, the value of β -amino acids, containing various heterocyclic moieties in the aminoalkyl fragment, was emphasized for synthetic and biomedical research. In particular, 3-(3-thienyl)-3-aminopropanoic acids have proven to be convenient synthetic blocks for the production of cyclopent [c] thiophene derivatives as novel antitumor agents. Esters of 3-(3-indolyl)-3-aminopropanoic acid have been used in the total synthesis of kopsinine alkaloids and actinophilic acid. 3-(4-thiazolyl) – and 3-(3-isoxazolyl)-3-aminopropanoic acid derivatives are characterized by pronounced antibacterial activity and esters of 3-(4-imidazole)-3-aminopropanoic acid are effective inhibitors of geranylgeranylprotein transferase. Equally interesting in the synthetic and biological aspects are the N-azolyl substituted 3-aminocarboxylic acid derivatives. Among the compounds of this type N-(2-thiazolyl)-3-aminocarboxylic acids are bactericidal agents. Esters of N-(2-benzimidazolyl)-3-aminopropanoic acid are inhibitors of the neprilysin.

The expediency of developing an effective approach to the synthesis of novel 3-aminopropanoic acid derivatives containing an amino group, modified with 2-benzimidazolic fragment and functionalized pyrrolic cycle in position 3, was justified. As base substrates for target products, the ethyl esters of 1-alkyl-5-chloro-4-formylpyrrole-3-carboxylic acids were chosen, which were used in Knoevenagel condensation with Meldrum's acid at room temperature in pyridine. The obtained 4-pyrrolidene-substituted Meldrum's acids were used for further cyclization with 2-aminobenzimidazole in DMF at reflux to form 4-(pyrimido[1,2-*a*]benzimidazolyl)pyrrole-3-carboxylic esters. The latter, when exposed to an equimolar amount of NaH in THF at room temperature, are prone to hydrolytic cleavage of the hydrogenated pyrimidone cycle, resulting in N-(2-benzimidazolyl)-3-(3-pyrrolyl)-3-aminopropanoic acid derivatives. The structure of intermediate and final compounds is confirmed by a complex of modern physicochemical methods (IR, NMR spectroscopy and chromatography).

Keywords: 4-formylpyrroles, Meldrum's acid, 2-aminobenzimidazole, pyrimido[1,2-*a*]benzimidazoles, N-(2-benzimidazolyl)-3-(3-pyrrolyl)-3-aminopropanoic acids.

Стаття надійшла до редколегії 28.10.2019
Прийнята до друку 14.01.2020