РАЗДЕЛ III. ХИМИЯ

Башков Н.Е.

Эффективный способ синтеза конденсированных производных бензимидазола с узловым атомом азота*Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова
(Россия, Ярославль)*

doi: 10.18411/lj-05-2021-35

Аннотация

В статье описан способ синтеза, основанный на восстановительной внутримолекулярной циклизации солей N-(2-нитроарил)пиридиния, в результате которого был получен ряд конденсированных производных бензимидазола. Изучено влияние структуры субстрата, природы восстанавливающего агента, pH среды на процесс восстановительной циклизации.

Ключевые слова: соли N-(2-NO₂-арил(гетарил))пиридиния, бензо[4,5]имидазо[1,2-а]пиридины, внутримолекулярная восстановительная циклизация.

Abstract

The article describes a synthesis method based on reductive intramolecular cyclization of N-(2-nitroaryl)pyridinium salts, which resulted in a number of condensed benzimidazole derivatives. The influence of the structure of the substrate, the nature of the reducing agent, and the pH of the medium on the process of reductive cyclization has been studied.

Keywords: N-(2-NO₂-aryl(hetaryl))pyridinium salts, benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pyridines, intramolecular reductive cyclization.

Одной из приоритетных задач современной органической химии является разработка новых высокоэффективных методов синтеза биологически активных веществ. В настоящее время активно развивается направление органического синтеза низкомолекулярных соединений, обладающих флуоресценцией и способностью специфически связываться с ДНК [1, 2]. К данной группе веществ относятся конденсированные производные имидазола, содержащие мостиковый атом азота, такие как бензо[4,5]имидазо[1,2-а]пиридины и пиридо[3',2':4,5]имидазо[1,2-а]пиридины, которые потенциально применимы в качестве интеркалирующих агентов. Они способны встраиваться в двойную спираль ДНК, поскольку соответствуют структурным характеристикам молекул, имеющих интеркалирующие свойства: имеют ядро из трех-четырех конденсированных ароматических циклов, один из которых пятичленный; содержат один или несколько гетероатомов; обладают плоской пространственной конфигурацией [3].

Существует несколько подходов к синтезу бензо[4,5]имидазо[1,2-а]пиридинов и других аналогичных гетероциклических систем. Однако, эти методы не универсальны и имеют ряд существенных недостатков. Поэтому целью данного исследования была разработка эффективного способа синтеза конденсированных трициклических производных имидазола с мостиковым атомом азота. Наибольшим синтетическим потенциалом обладает подход, основанный на формировании имидазольного цикла бензо[4,5]- либо пиридо[3',2':4,5]имидазо[1,2-а]пиридиновых структур путем внутримолекулярной восстановительной циклизации соответствующих солей N-(2-NO₂-арил(гетарил))пиридиния [4]. Ввиду этого, детальное изучение механизма основного и альтернативных направлений данной реакции, а также установление основных факторов, влияющих на протекание процесса позволит создать основы новой

высокоэффективной методологии синтеза полициклических конденсированных производных имидазола с узловым атомом азота.

В ходе данной работы было проведено исследование закономерностей реакции восстановительной циклизации и изучение факторов, влияющих на направление процесса. Так, было установлено, что структура конечного продукта зависит от природы восстанавливающего агента (А), структуры субстрата (В), соотношения восстанавливающий агент : восстанавливаемый субстрат (С) и значения рН реакционной среды (D) (схема 1).

Так, при восстановлении солей N-(2-нитро-4- R_3 -фенил)пиридиния (1) в водно-спиртовом растворе Na_2S из реакционной массы был выделен продукт, в ЯМР 1H спектре которого отсутствовали сигналы протонов пиридинового кольца, а так же протоны NH_2 -группы. В результате было сделано заключение о том, что в ходе реакции произошло образование Шиффова основания (3). В дальнейшем, во избежание раскрытия пиридинового цикла в качестве восстанавливающих агентов использовались хлориды металлов переменной степени окисления, работающие в кислых условиях среды. Проведение процесса восстановления $TiCl_3$ позволило получить с небольшим выходом (23 %) N-(2-амино-4- CF_3 -фенил)пиридиний хлорид (4). При использовании $SnCl_2$ в 3 %-ой HCl с высокими выходами были получены бензо[4,5]имидазо[1,2-а]пиридины (5) (схема 1, А).

Затем было изучено влияние на процесс восстановительной циклизации таких факторов, как структура восстанавливаемого субстрата и соотношение восстанавливающий агент : восстанавливаемый субстрат. Было установлено, что направление внутримолекулярной циклизации при наличии заместителя в положении 3 пиридинового кольца определяется природой заместителя: электронодонорные (CH_3 -группа) направляют циклизацию преимущественно в *орто*-положение к заместителю (6b), тогда как в случае атома хлора в качестве заместителя в положении 3 пиридинового кольца получается смесь изомеров (6a, b), но доля продукта циклизации по *пара*-положению увеличивается (схема 1, В).

При детальном исследовании влияния соотношения восстанавливающий агент: восстанавливаемый субстрат при циклизации хлорида N-(2,4-динитрофенил)пиридиния (**1**) установлена более высокая реакционная способность *орто*-нитрогруппы по сравнению с *пара*- в соединении (**1**) в условиях реакции восстановления (схема 1, С), а так же было сделано предположение о стадии конверсии нитрогруппы, на которой реализуется внутримолекулярная циклизация (схема 2).

Схема 2

Исходя из схемы механизма, образование разных продуктов при восстановлении TiCl_3 и SnCl_2 объясняется тем, что при восстановлении хлоридом титана (III) скорость конверсии нитросубстрата до соответствующего аминопроизводного увеличивается (схема 1, А). Как следствие, циклизация, реализуемая на более ранней стадии восстановления нитрогруппы, не происходит.

С целью подтверждения механизма для проведения мягкого восстановления нитрогруппы до гидроксиламиногруппы был использован порошковый Zn . В результате был выделен продукт (**7**), что доказало факт протекания процесса внутримолекулярного электрофильного замещения на стадии гидроксилamina.

При восстановлении хлоридов N-(3-нитропирид-2-ил)-3-R-5- R_1 -пиридиния установлено, что направление процесса определяется значением pH реакционной массы. В ходе исследования были установлены концентрации HCl в восстанавливающем агенте, при которых образуется циклизованный продукт (**10**) (2-3 %), аминопроизводное (**11**) (>12 %), либо смесь продуктов (схема 1, D).

Таким образом, был разработан эффективный способ синтеза ряда конденсированных трициклических производных имидазола с мостиковым атомом азота, а также проведено исследование влияния различных факторов, таких как структура субстрата, природа восстанавливающего агента, pH среды на процесс восстановительной внутримолекулярной циклизации. Было установлено, что проведение восстановления с помощью SnCl_2 в 3 %-ой HCl позволяет получить бензо[4,5]имидазо[1,2-а]пиридины с высоким выходом; наличие электронодонорного заместителя в положении 3 пиридинового кольца направляет циклизацию преимущественно в *орто*-положение к заместителю, в случае атома хлора в качестве заместителя доля продукта циклизации по *пара*-положению увеличивается.

1. Рызванович Г. А., Бегунов Р. С., Рачинская О. А., Муравенко О. В., Соколов А. А. Синтез и интеркалирующая активность новых пиридо[1,2-а]бензимидазолов. // Химико-фармацевтический журнал. – 2011. – Т. 45, №3. – с.13-15.
2. Рачинская О.А., Попов К.В., Рызванович Г.А., Большева Н.Л., Бегунов Р.С., Юркевич О.Ю., Зеленин А.В., Муравенко О.В. Повышение разрешающей способности хромосомного анализа с помощью пиридо[1,2-а]бензимидазолов. // Генетика. – 2012.- т. 48, № 10, с. 1228–1236.
3. Pastor J., Siro J., Garcia-Navio J.L., Vaquero J.J., Rodrigo M.M., Ballesteros M., Alvarez-Builla J. Synthesis of new azino fused benzimidazolium salts. A new family of DNA intercalating agents // Bioorg.&Med. Chem. Lett.. 1995. Vol. 5. No 24, pp. 3043-3048.
4. Бегунов Р.С., Соколов А.А. Реакция восстановительной внутримолекулярной гетероциклизации хлоридов N-(2-нитроарил)пиридиния солями металлов переменной валентности // Журнал органической химии. – 2014. – Т. 50, №8. – с. 1234-1236.