Выводы

Полученные данные позволяют выбрать удобный с точки зрения корректности достигаемых результатов и временных затрат уровень теории для оценки барьера пирамидальной инверсии молекулы триметиламина: PBE/6-31+G(d). Это приближение можно использовать для исследования эндокластеров триметиламина в фуллеренах и нанотрубках, а также в кавитандах различной природы.

1. Reimers J.R., McKemmish L.K., McKenzie R.H., Hush N.S. Bond angle variations in XH_3 [X = N, P, As, Sb, Bi]: The critical role of Rydberg orbitals exposed using a diabatic state model // *Physical Chemistry Chemical Physics*. 2015. V. 17. P. 24618–24640.
2. Li Y.-Q., Song P., Ma F.-C. Accurate equilibrium inversion barrier of ammonia by extrapolation to the one-electron basis set limit // *Chinese Physics B*. 2014. V. 23. 023301.
3. Sharma, R.; Goerigk, L. The INV24 test set: How well do quantum-chemical methods describe inversion and racemization barriers? // *Canadian Journal of Chemistry*. 2016. V. 94. P. 1133–1143.
4. Маслий А.Н., Гришаева Т.Н. К вопросу о выборе оптимального атомного базиса для квантово-химических расчетов больших молекулярных систем: применение функционала PBE в исследовании структурирования воды в кукурбит[*n*]урилах // *Вестник Казанского технологического университета*. 2016. Т. 19. № 5. С. 28–31.
5. Laikov D.N., Ustynyuk Y.A. PRIRODA-04: A quantum-chemical program suite. New possibilities in the study of molecular systems with the application of parallel computing // *Russian Chemical Bulletin*. 2005. V. 54. № 3. P. 820–826.
6. Kuznetsov V.V. Stereochemistry of simple molecules inside nanotubes and fullerenes: Unusual behavior of usual systems // *Molecules*. 2020. V. 25. № 10. 2437.
7. Holleman-Wiberg. *Inorganic Chemistry*; ACADEMIC PRESS: San Diego, CA, USA, 2001. P. 616–617.
8. Perdew J.P., Burke K., Ernzerhof M. Generalized gradient approximation made simple // *Physical Review Letters*. 1996. V. 77. N 18. P. 3865–3868.
9. Laikov D.N. Fast evaluation of density functional exchange-correlation terms using the expansion of the electron density in auxiliary basis sets // *Chemical Physics Letters*. 1997. V. 281. N 1–3. P. 151–156.
10. Wilson A.K., Woon D.E., Peterson K.A., T.H. Dunning Jr. Gaussian basis sets for use in correlated molecular calculations. IX. The atoms gallium through krypton // *Journal of Chemical Physics*. 1999. V. 110. N 16. P. 7667–7676.
11. Schäfer A., Horn H., Ahlrichs R. Fully optimized contracted Gaussian basis sets for atoms Li to Kr // *Journal Chemical Physics*. 1992. V. 97. P. 2571–2577.
12. Gill P.M.W., Johnson B.G., Pople J.A., Frisch M.J. The performance of the Becke—Lee—Yang—Parr (B—LYP) density functional theory with various basis sets // *Chemical Physics Letters*. 1992. V. 197. N 4–5. P. 499–505.

Карташова Т.С.

Функционализация пиридо[1,2-*a*]бензимидазолов в условиях реакций $\text{S}_\text{E}\text{Ar}$ и $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$

*Ярославский государственный университет имени П.Г. Демидова
(Россия, Ярославль)*

doi: 10.18411/lj-08-2020-30

idsp: ljjournal-08-2020-30

Аннотация

Изучена реакционная способность галогенпроизводных пиридо[1,2-*a*]бензимидазола в реакциях $\text{S}_\text{E}\text{Ar}$ и $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$. Синтезирован ряд ранее не описанных в литературе полифункциональных конденсированных гетероциклов с узловым атомом азота.

Ключевые слова: кватернизация пиридина, восстановительная циклизация, реакция электрофильного ароматического замещения, реакция нуклеофильного ароматического замещения, пиридо[1,2-*a*]бензимидазолы.

Abstract

The reactivity of halogen derivatives of pyrido[1,2-*a*]benzimidazole in S_EAr and S_NAr reactions was studied. A number of previously undescribed polyfunctional condensed heterocycles with a nodal nitrogen atom have been synthesized.

Keywords: quaternization of pyridine, reductive cyclization, reaction of electrophilic aromatic substitution, reaction of nucleophilic aromatic substitution, pyrido[1,2-*a*]benzimidazoles

Полифункциональные производные пиридо[1,2-*a*]бензимидазола являются одними из наиболее перспективных кандидатов для разработки на их основе новых эффективных лекарственных препаратов. Это связано с тем, что они проявляют широкий спектр биологической активности [1-6].

Все известные способы получения данных соединений можно разделить на две группы. Первая стратегия синтеза основана на использовании полифункциональных реагентов уже содержащих в своей структуре разнообразные функции. Преимуществом данного подхода является, как правило, одностадийная схема синтеза. Недостатки – это использование малодоступных дорогостоящих реагентов и низкая селективность процесса формирования гетероциклического ядра, что обусловлено наличием в субстрате нескольких реакционных центров. Соответственно целевые продукты образуются с низким выходом и содержат примеси посторонних веществ. Это не позволяет эффективно использовать подобную схему синтеза, так как основным требованием к прекурсорам лекарственных средств является высокая степень чистоты.

Рис. 1. Структура и виды биологической активности полифункциональных пиридо[1,2-*a*]бензимидазолов

В другой группе методов первоначально проводят получение пиридо[1,2-*a*]бензимидазольной системы, а затем осуществляют ее функционализацию. Данная стратегия синтеза имеет ряд существенных преимуществ по сравнению с первой. Это

возможность использования в качестве сырья дешевых и легкодоступных реагентов – продуктов многотоннажного синтеза и наличие хорошо отработанных методик получения пиридо[1,2-а]бензимидазола [7]. Недостаток – небольшое количество данных о реакционной способности данных соединений, что затрудняет проводить целенаправленный выбор возможных путей введения различных функций в молекулу гетероцикла.

С целью решения данной проблемы в данной работе были изучены закономерности реакций S_EAr и S_NAr пиридо[1,2-а]бензимидазола с электрофилами и нуклеофилами.

Синтез пиридо[1,2-а]бензимидазолов осуществлялся по ранее отработанной методике [8, 9] в ходе восстановительной циклизации соли *N*-(2-нитро-4-хлорфенил)пиридиния. Последнюю легко можно получить из пиридина (1) 1,4-дихлор-2-нитробензола (2).

Реакцию кватернизации пиридина (1) проводили при 110 °С. Через 8 ч после начала реакции выпавший осадок *N*-(2-нитро-4-хлорфенил)пиридиний хлорида (3) отфильтровывался и реакционная смесь нагревалась еще 8 ч. В результате продукт 3 был получен с выходом 88%.

Рис. 2. Схема реакции кватернизации пиридина

Соль 3 была использована для получения 7-хлорпиридо[1,2-а]бензимидазола (4) в реакции внутримолекулярной циклизации.

Рис. 3. Схема реакции внутримолекулярной циклизации

Ранее было установлено, что наиболее хорошие результаты при проведении восстановительной циклизации были получены в кислой водно-спиртовой среде, содержащей 4% HCl и изопропанол в соотношении = 1 : 1, при 40 °С [10]. В этих условиях и проводили синтез 7-хлорпиридо[1,2-а]бензимидазола (4). Выход продукта после очистки составил 91%.

Далее была изучена ориентация реакции S_EAr при нитровании 7-хлорпиридо[1,2-а]бензимидазола.

Введение нитрогруппы осуществлялось нитратом калия в серной кислоте. Оказалось, что уже через 3 часа при температуре 30 °С образовался нитропродукт с выходом 87%. Высокий выход и мягкие условия протекания синтеза свидетельствовали о высокой реакционной способности 7-хлорпиридо[1,2-а]бензимидазола (4) в реакции нитрования.

Рис. 4. Схема реакции S_EAr

Согласно данным 1H ЯМР-спектроскопии введение нитрогруппы проходило в 8 положение гетероцикла. Так в 1H ЯМР-спектре 7-хлор-8-нитропиридо[1,2-*a*]бензимидазол (**5**) присутствовали: сигналы 4 протонов пиридинового кольца в области 7.19 м.д., 7.76 м.д., 7.77 м. д., 9.27 м.д. и два сигнала протонов конденсированного бензольного кольца H^6 и H^9 при 8.05 м.д., 9.32 м.д., соответственно. Соответственно, введение нитрогруппы происходило в бензольный фрагмент молекулы. Протоны имели вид синглетов, что возможно при наличии заместителей в *орто*- и *мета*- положениях по отношению к не содержащим заместителей положениям бензольного кольца.

Введение второй нитрогруппы в нитропиридо[1,2-*a*]бензимидазолы должно протекать значительно сложнее. Поэтому было исследовано влияние температуры и времени реакции на выход динитропродукта. Учитывая наличие в соединении **5** согласованной ориентации атома Cl и NO_2 группы, реакция S_EAr должна протекать в 6 положение.

Для получения 7-хлор-6,8-динитропиридо[1,2-*a*]бензимидазола (**6**) были исследованы различные условия проведения процесса. Температуру варьировали от 20 до 100°C, время – от 1-5 часов. К раствору соединения **5** в серной кислоте в течение 10 минут прикапывали раствор KNO_3 в H_2SO_4 . Оказалось, что наиболее высокий выход **6** 90% наблюдался при проведении реакции при температуре 80°C в течение 5 часов.

Рис. 5. Схема получения 7-хлор-6,8-динитропиридо[1,2-*a*]бензимидазола

В 1H ЯМР-спектре 7-хлор-6,8-динитропиридо[1,2-*a*]бензимидазола (**6**) были обнаружены сигналы: триплет при 7.33 м.д, мультиплет при 7.91 м.д. и дублет при 9.40 м.д., принадлежащие протонам H^2 , $H^{3,4}$ и H^1 , соответственно. В самой слабopольной области спектра (при 9.65 м.д.) выходил сигнал протона H^9 , имеющего вид синглета, который был сильно дезэкранирован наличием двух нитрогрупп в *орто*- и *пара*-положении.

Наличие в субстрате *орто*-расположенных нитрогруппы и атома галогена делает возможным осуществление функционализации данных соединений в условиях реакции ароматического нуклеофильного замещения.

Поэтому была изучена реакционная способность 7-хлор-8-нитропиридо[1,2-*a*]бензимидазола (**5**) и 7-хлор-6,8-динитропиридо[1,2-*a*]бензимидазола (**6**) в реакции S_NAr . В качестве реагентов использовались активные нуклеофилы: морфолин и тиофенол [11]. Реакцию с 7-хлор-8-нитропиридо[1,2-*a*]бензимидазолом (**5**) с морфолином (**7**) и тиофенолом (**8**) проводили в ДМФА в присутствии K_2CO_3 при температуре 120°C 12 ч. В результате было выделено исходное соединение.

Рис. 6. Схема реакции S_NAr 7-хлор-8-нитропирроло[1,2-а]бензимидазола

При увеличении времени до 16 ч и температуры реакции до 140 °С в ходе реакции 7-хлор-8-нитропирроло[1,2-а]бензимидазола с тиофенолом (8) происходило образование небольшого количества (38%) продукта замещения (10). Однако дальнейшее увеличение этих факторов не способствовало наработке 7-(фенилтио)-8-нитропирроло[1,2-а]бензимидазола. Его содержание в реакционной массе согласно данным ЯМР-спектроскопии составило 38%*. Разделить кристаллизацией или хроматографически эти соединения не удалось.

Рис. 7. Схема реакции 7-хлор-8-нитропирроло[1,2-а]бензимидазола с тиофенолом

Наличие двух NO_2 групп в 7-хлор-6,8-динитропирроло[1,2-а]бензимидазоле (6) должно заметно облегчать реакцию. Однако оказалось, что реакция пирроло[1,2-а]бензимидазола с морфолином также не протекала.

Анализ ^1H ЯМР-спектра продукта реакции 7-хлор-6,8-динитропирроло[1,2-а]бензимидазола (6) с тиофенолом (8) показал, что в ней присутствовали сигналы протонов нескольких продуктов реакции S_NAr . Сигналы ароматических протонов имели большую интенсивность, чем у предполагаемой структуры, что возможно в случае замещения нескольких функциональных групп.

8. Схема реакции динитропирроло[1,2-а]бензимидазола с тиофенолом

Рис.

Поэтому было исследовано влияние соотношения субстрата и реагента на реакцию S_NAr . Оказалось, что при использовании 1, 2 и 3 экв. PhSH во всех случаях в реакционной массе присутствовали продукты дизамещения.

В результате экстракции горячим *i*-PrOH смеси продуктов, полученных в ходе реакции с 1 и 2 экв. нуклеофила, с выходом 29 и 37% был выделен 6,8-динитро-7-фенилтиопиридо[1,2-*a*]бензимидазол (**12**).

Рис. 9. Схема получения 6,8-динитро-7-фенилтиопиридо[1,2-*a*]бензимидазола

При использовании 3 экв. PhSH был получен продукт замещения атома Cl и NO₂-группы - 8-нитро-6,7-бис(фенилтио)пиридо[1,2-*a*]бензимидазол (**13**) с выходом 79%.

Рис. 10. Схема получения 8-нитро-6,7-бис(фенилтио)пиридо[1,2-*a*]бензимидазола (**13**)

Таким образом, в ходе проведенных исследований получены новые производные пиридо[1,2-*a*]бензимидазолов – потенциальные биологически активные прекурсоры лекарственных препаратов.

1. Арутюнян А.А., Авакимян Дж.А., Степанян Г.М. Антибактериальные свойства некоторых полициклических гетероциклов на основе пиримидина и бензимидазола // Биологический Журнал Армении. – 2016. – Vol. 68. – № 2. – С. 88–91.
2. Singh K. and others. Antimalarial Pyrido[1,2-*a*]benzimidazoles: Lead Optimization, Parasite Life Cycle Stage Profile, Mechanistic Evaluation, Killing Kinetics, and in Vivo Oral Efficacy in a Mouse Model // Journal of Medicinal Chemistry. – 2017. – Vol. 60. – P. 1432–1448.
3. Via L.D., Gia O., Magno S.M., Settimo A.D., Marini A.M., Primofiore G., Settimo F.D., Salerno S. Synthesis, in vitro antiproliferative activity and DNA-interaction of benzimidazoquinazoline derivatives as potential anti-tumor agents // Il Farmaco. – 2001. – Vol. 56. – P. 159–167.
4. Kotovskaya S.K., Baskakova Z.M., Charushin V.N., Chupakhin O.N., Belanov E.F., Bormotov N.I., Balakhnin S.M., Serova O.A Synthesis and antiviral activity of fluorinated pyrido[1,2-*a*]benzimidazoles // Pharm. Chem. J. – 2005. – V.39, №11. – P. 574–578.
5. Odell L.R., Nilsson M.T., Gising J., Lagerlund O., Muthas D., Nordqvist A., Karlen A., Larhed M. Functionalized 3-amino-imidazo[1,2-*a*]pyridines: A novel class of drug-like Mycobacterium tuberculosis glutamine synthetase inhibitors // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2009. – V. 19. – P. 4790–4793.
6. Dupuy M. Synthesis and in Vitro Cytotoxic Evaluation of New Derivatives of Pyrido[1,2-*a*]benzimidazolic Ring System: The Pyrido[1',2':1,2]imidazo[4,5-*h*]quinazolines / Pinguet F., Chavignon O., Chezal J.-M., Teulade J.-C., Chapat J.-P., Blache Y. // Chem. Pharm. Bull. – 2001. – V. 49, 9. – P. 1061–1065.
7. Бегунов Р.С., Рызванович Г.А. Синтез пиридо[1,2-*a*]бензимидазолов и других конденсированных производных имидазола с узловым атомом азота // Успехи химии. – 2013. – Т. 82. – № 1. – С.77–97.

8. 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.
9. Бегунов Р.С., Соколов А.А., Шебунина Т.В. Влияние природы восстанавливающего агента на процесс восстановления хлоридов N(2-нитрофенил)пиридиния // Журнал органической химии. – 2013. – Т. 49. – № 5. – С. 789 – 791.
10. Бегунов Р.С., Соколов А.А., Сажина А.А. Влияние температуры и природы протонирующего агента на восстановление хлоридов N-(2-нитроарил)пиридиния // Журнал органической химии. – 2015. – Т. 51. – Вып. 8. – С. 1215–1216.
11. Brown G.R., Foubister A.J., Ratcliffe P.D. High Yields of meta-Substituted Amination Products in the SNAr Substitution of Benzenes. // Tetrahedron Letters. - 1999. – № 40. - P. 1219–1222.

Комова Н.Н., Кондратьева А.К.

Изменение оптических свойств воды под действием постоянного электрического поля

*МИРЭА - Российский Технический Университет
(Россия, Москва)*

doi: 10.18411/lj-08-2020-31

idsp: ljjournal-08-2020-31

Аннотация

В работе изучена зависимость показателя преломления воды, находящейся в слабом электрическом постоянном поле, от времени выдержки и температуры. Происходящие изменения в оптических свойствах водной системы объясняются структурными изменениями в воде при действии слабого электрического поля. Полученные зависимости удовлетворительно интерпретируются в рамках классической теории дисперсии света.

Ключевые слова: структура водной системы, показатель преломления света в воде, кинетика изменения показателя преломления, действие электрического поля.

Abstract

The dependence of the refractive index of water in a weak electric constant field on the exposure time and temperature is studied. Changes in the optical properties of the water system are explained by structural changes in water under the action of a weak electric field. The obtained dependences are satisfactorily interpreted in the framework of the classical theory of light dispersion.

Keywords: the structure of the water system, the refractive index of light in water, the kinetics of changes in the refractive index, the action of an electric field.

Вода является наиболее важной жидкостью для нашего существования и играет важную роль в физике, химии, биологии и геологии. Уникальность воды заключается не только в ее важности, но и в аномальном поведении многих ее макроскопических свойств. Способность образовывать до четырех водородных связей (Н-связей), в дополнение к ненаправленным взаимодействиям, наблюдаемым в простых жидкостях, приводит ко многим необычным свойствам, таким как повышенная плотность при плавлении, пониженная вязкость под давлением, максимальная плотность при 4 °С, высокое поверхностное натяжение и многое другое. Свойства воды по сравнению с иными жидкостями являются самыми необычными, а термодинамические параметры этой жидкости резко выделяются из ряда гидридов, соединений водорода с другими химическими элементами, в отличие от кислорода. Вода представляет собой не обычный объект. Это ассоциированная жидкость с большой диэлектрической проницаемостью и большим дипольным моментом у молекул. Последнее её свойство и приводит к самоорганизации воды. Результаты целого ряда исследований можно объяснить, исходя из кластерно-фрактальной модели, которая рассматривает воду как