В ЯМР ^1H -спектре соединения (**6**) присутствуют 6 сигналов от 10 протонов, при этом сигналы протонов пиридиновых колец ($\text{H}^{1,11}$, $\text{H}^{2,10}$, $\text{H}^{3,9}$, $\text{H}^{4,8}$) имеют удвоенную интенсивность, что обуславливается симметрией молекулы.

Преимущество нового способа синтеза, перед ранее известными, состоит в снижении стоимости синтеза, сокращении времени и температуры проведения процесса, повышении чистоты и выхода продукта. Это стало возможным благодаря использованию в качестве исходных реагентов более доступных соединений – пиридина и 1,5-дихлор-2,4-динитробензола.

1. Ho S., Liu Y., Chen F. So. Review of recent progress in multilayer solution-processed organic light-emitting diodes // J. Photon. Energy. – 2015. – V.5. – P. 1-18.
2. Murawski C., Leo K., Gather M.C. Efficiency Roll-Off in Organic Light-Emitting Diodes // Adv. Mater. – 2013. – V.25, is. 47. – P. 6801-6827.
3. Gong W., Gao P., Li G., Mehdi H., Ning G., Yu J. Construction of fluorescence-tunable pyrido-fused benzimidazoles via direct intramolecular C–H amination under transition-metal-free conditions // RSC Adv. – 2014. – V.4, is. 93. – P. 51268–51271.
4. Barolo S.M., Wang Y., Rossi R.A., Cuny G.D. Synthesis of pyrido[1,2-*a*]benzimidazoles by photo-stimulated C–N bond formation via SRN1 reactions // Tetrahedron. – 2013. – V.69, is. 26. – pp. 5487-5494.
5. He Y., Huang J., Liang D., Liu L., Zhu Q. C–H cycloamination of N-aryl-2-aminopyridines and N-arylamidines catalyzed by an in situ generated hypervalent iodine(III) reagent // Chem. Commun. – 2013. – V.49, is. 66. – pp. 7352-7354.
6. Бегунов Р.С., Соколов А.А., Филимонов С.И. Синтез хиноидных производных бензаннелированных гетероциклов с узловым атомом азота // Журнал органической химии. – 2020. – Т. 56, №8. – с. 1222-1232.
7. Бегунов Р.С., Соколов А.А., Громова Д.А. Удобный способ синтеза полициклических конденсированных производных бензимидазола с узловым атомом азота // Журнал органической химии. – 2018. – Т. 54, №5. – с. 743-746.
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.

Вотина А.С., Беляева А.Д.

Эффективный синтез 1,2,3,4-тетрагидропиридо[1,2-*a*]бензимидазолов

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

doi: 10.18411/lj-11-2020-38

idsp: ljjournal-11-2020-38

Аннотация

Предложен эффективный способ формирования гетероциклического ядра биологически активных соединений широкого спектра действия в ходе реакции восстановительной гетероциклизации *орто*-нитро-*трет*-анилинов. Сделано предположение о структуре интермедиата данного процесса. Установлены наиболее подходящие условия проведения реакции, позволяющие получать химически чистые 1,2,3,4-тетрагидропиридо[1,2-*a*]бензимидазолы с высоким выходом.

Ключевые слова: внутримолекулярная восстановительная гетероциклизация, каскадный синтез, гетероциклизации *орто*-нитро-*трет*-анилины, 1,2,3,4-тетрагидропиридо[1,2-*a*]бензимидазолы

Abstract

An effective method for the formation of a heterocyclic nucleus of biologically active compounds of a wide spectrum of activity in the course of the reaction of reductive heterocyclization of *ortho*-nitro-*tert*-anilines has been proposed. An assumption was made about the structure of the intermediate of this process. The most suitable reaction conditions

have been established, which make it possible to obtain chemically pure 1,2,3,4-tetrahydropyrido[1,2-a]benzimidazoles in high yield.

Keywords: intramolecular reductive heterocyclization, cascade synthesis, heterocyclization of *ortho*-nitro-*tert*-anilines, 1,2,3,4-tetrahydropyrido[1,2-a]benzimidazoles

Соединения, содержащие ядро 1,2,3,4-тетрагидропиридо[1,2-а]бензимидазола, вызывают повышенный интерес, поскольку проявляют широкий спектр биологической активности: противоопухолевая (Рис. 1, А), противоязвенная (Рис. 1, Б), гипотензивная (Рис. 1, В), ингибитор убиквитинирования p27^{Kip1} (Рис. 1, Г), антагонист рецептора Кортикотропин-рилизинг-фактора (Рис. 1, Д), модулятор активности Фактора некроза опухоли (Рис. 1, Е) [1-6]. Особенно интересны их хинойдные производные. Так известно, что 1,2,3,4-тетрагидропиридо[1,2-а]бензимидазол-6,9-дион (Рис. 1, А) по своей активности во много раз превосходит известный противоопухолевый препарат митомицин С.

Рис. 1 Структуры и биологическая активность производных 1,2,3,4-тетрагидропиридо[1,2-а]бензимидазола

В связи с этим в литературе описано большое количество способов синтеза данного ядра, но все они обладают рядом таких недостатков, как жесткие условия процесса, большое количество стадий, множество отходов и т.д. (Схема 1). Поэтому для получения его полифункциональных производных исследователи должны использовать малодоступные и дорогостоящие реагенты.

Решением этих проблем является использование каскадных реакций для формирования гетероциклического ядра и установление возможных путей его функционализации, позволяющие получать 1,2,3,4-тетрагидропиридо[1,2-а]бензимидазолы с развитой периферией.

Схема 1

Каскадные реакции представляют собой последовательность превращений, когда продукт первого этапа служит субстратом для второго этапа, продукт которого снова является субстратом для следующего этапа и так далее. Этот процесс повторяется до тех пор, пока не образуется продукт, стабильный в условиях реакции. При проведении каскадных реакций не требуется добавление дополнительных реагентов и изменения условий проведения синтеза. Неоспоримым преимуществом таких процессов является шаговая экономия. Многочисленные образования связей происходят в одном реакторе, что уменьшает количество стадий, необходимых для получения продукта. Таким образом, каскадные реакции являются ресурсосберегающим, экологически чистым и наиболее перспективным методом синтеза новых соединений.

Поэтому цель данной работы - развитие методологии каскадного синтеза сложных гетероциклических молекул на примере производных 1,2,3,4-тетрагидропиридо[1,2-а]бензимидазола.

Одним из типов каскадных превращений, которые используются для синтеза конденсированных полиазетероциклов, является внутримолекулярная восстановительная гетероциклизация *орто*-замещенных нитроаренов [7-12]. Сложность ее проведения заключается в том, что условия, оптимальные для восстановления, препятствуют протеканию внутримолекулярной циклизации. Так, реакции восстановления лучше протекают в сильно протогенных средах, а процесс гетероциклизации наоборот - в апротонных.

Поэтому было изучено влияние различных факторов на протекание внутримолекулярной циклизации: природы восстанавливающего агента, концентрации соляной кислоты и температуры реакции на восстановительную гетероциклизацию 1-(4-хлор-2-нитрофенил)пиперидина, взятого в качестве модельного соединения.

В качестве восстановителей были взяты TiCl_3 и SnCl_2 , которые в ряде работ были использованы для проведения восстановительной гетероциклизации [7-12]. Учитывая нуклеофильный характер реакционного центра - метиленовой группы пиперидина, атака на него должна происходить электрофильной частицей. В качестве таковой может выступать нитрозогруппа, образующаяся в результате присоединения нитросубстратом двух электронов. Поэтому восстановители брались в следующем соотношении: SnCl_2 : нитросоединение = 1:1; TiCl_3 : нитросоединение = 2:1. Реакцию проводили при температуре 80 °C в 36% HCl при внесении восстановителя в реакционную массу в течении 1 часа (Схема 2). Анализ продуктов реакции методом ЯМР ^1H -спектроскопии показал наличие в ней помимо исходного нитросоединения (1) 1,2,3,4-тетрагидропиридо[1,2-а]бензимидазола (2) и 5-хлор-2-(пиперидин-1-ил)анилина (3) (Таблица 1).

Схема 2

Аминсоединение и продукт циклизации были разделены хроматографически и их структура была доказана с помощью ^1H - и ^{13}C ЯМР-спектроскопии. На рисунке 2 приведен ^1H ЯМР-спектр 7-хлор-1,2,3,4-тетрагидропиридо[1,2-а]бензимидазола (2), который содержал 4 сигнала удвоенной интенсивности 8 протонов пиперидинового цикла - 1.92 (м, 2H, H^3), 2.03 (м, 2H, H^2), 2.95 (т, 2H, H^4), 4.08 (т, 2H, H^1); и три сигнала ароматических протонов - 7.19 (дд, 1H, H^8), 7.47 (д, 1H, H^9), 7.56 (д, 1H, H^6), что свидетельствовало о протекании реакции внутримолекулярной циклизации.

Рис. 2. ЯМР ^1H спектр 7-хлор- 1,2,3,4-тетрагидропиридо[1,2-а]бензимидазола (2) (BrukerDRX400, $SF=400\text{ МГц}$, $\text{DMSO-}d_6$)

Таблица 1

Влияние восстанавливающего агента на соотношение 1, 2 и 3

№	Восстанавливающий агент	Время внесения, ч	Соотношение 1:2:3*
1	TiCl_3	1	0,35:1:0,15
2	SnCl_2	1	0,3:1:0,12
3	TiCl_3	2	0,2:1:0,07
4	SnCl_2	2	0,18:1:0,05
5	TiCl_3	3	0,2:1:0,06
6	SnCl_2	3	0,18:1:0,05

*по данным ^1H ЯМР-спектроскопии

Наличие в реакционной массе аминопродукта свидетельствовало о том, что часть интермедиата не успевала превращаться в продукт циклизации, а дальше восстанавливалась. На образование аминосоединения **3** требовалось в 3 раза больше электронов, чем на образование продукта циклизации **2**, соответственно часть нитросоединения **1** оставалась непрореагировавшей. Увеличение времени внесения восстановителя уменьшало содержание соединения **1** и **3** в реакционной массе, но не способствовало их отсутствию. Меньшее количество продукта циклизации при использовании TiCl_3 можно объяснить его более высоким окислительно-восстановительным потенциалом, что делает процесс восстановления нитрогруппы до амино- более конкурентно способным по сравнению с циклизацией. К тому же, в отличие от хлорида титана (III) хлорид олова (II) в ходе восстановления отдает в два раза больше электронов и поэтому требуется в меньшем количестве. Поэтому для дальнейших исследований был использован SnCl_2 .

Другим изученным фактором была концентрация протонирующего агента - HCl . Известно, что в сильноокислых средах процесс восстановления промежуточных продуктов – нитрозо- и гидроксиламиносоединений протекает быстро, другие возможные реакции с их участием при этом подавляются. Реакцию проводили в соляной кислоте различной концентрации: от 4 до 36%.

Таблица 2

Влияние концентрации HCl на соотношение 1, 2 и 3 [80 °C]

№	ω HCl, %	Соотношение 1:2:3*
1	4	0,15:1:0,03
2	8	Соединение 2, амин – следовые количества
3	12	0,12:1:0,03
4	16	0,12:1:0,05
5	24	0,15:1:0,05
6	36	0,18:1:0,05

*по данным ^1H ЯМР-спектроскопии

При уменьшении концентрации соляной кислоты увеличивалось содержание **2** в реакционной массе. Максимальное количество продукта циклизации наблюдалось при проведении реакции в 8%-ной HCl. При восстановлении в 4%-ной кислоте исходный субстрат **1** растворялся не до конца, что приводило к снижению содержания **2** в реакционной смеси.

Исследование влияния температуры на выход 7-хлор-1,2,3,4-тетрагидропиридо[1,2-а]бензимидазола проводили в интервале от 20 до 80 °C (Таблица 3). Реакция протекала в течение 3 ч при прибавлении к раствору субстрата в 8%-ной HCl раствор SnCl₂ в 8%-ной соляной кислоте.

Таблица 3

Влияние температуры на выход 2 и 3

№	Температура, °C	Выход 2, %	Выход 3, %
1	20	87	0
2	30	88	0
3	40	87	0
4	50	90	0
5	60	95	0
6	70	93	0
7	80	91	0

Как оказалось, температура не сильно влияла на выход бензимидазола **2**. Более низкий выход при температуре 20-40 °C связан с тем, что исходный субстрат плохо растворялся в 8%-ной соляной кислоте. С наибольшим выходом продукт циклизации был получен при температуре 60-80 °C.

Таким образом, были установлены наиболее подходящие условия получения 1,2,3,4-тетрагидропиридо[1,2-а]бензимидазолов в условиях каскадного синтеза – восстановительной циклизации *орто*-нитро-*трет*-анилинов: восстанавливающий агент – SnCl₂; время внесения восстановителя – 3 часа; концентрация HCl – 8%; температура – 60-80 °C.

- Lynch M., Hehir S., Kavanagh P., Leech D., O'Shaughnessy J., Carty M.P., Aldabbagh F., Chem.-Eur. J., 2007, 13, 3218.
- Anisimova V.A., Osipova M.M., Spasov A.A., Turchaeva A.F. et al. Synthesis and Pharmacological Activity of 1-N- and 10-N-Substituted 1(10),2,3,4-Tetrahydropyrimido-[1,2-a]benzimidazoles // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2002. – Vol. 36. – p. 468–473.
- Villa P., Arumugam N., Almansour A.I., Kumar R.S. et al. Benzimidazole tethered pyrrolo[3,4-b]quinoline with broad-spectrum activity against fungal pathogens // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2019. – Vol. 29. – I. 5. – p. 729-733.
- Uchida H., Asagarsu A., Matsui T., Patent US9200008B2, 2015.
- Kazuyoshi A., Kobayashi K., Takai T., Kojima T., Tokumaru K., Mochizuki M., Patent US8901141B2, 2014.
- Alexander R. P., Calmiano M. D., Defays S., Durieu V., Deligny M., Heer J.P., Jackson V.E., Keyaerts J., Kroeplien B., Mac C.M., Sabnis Y.A., Selby M.D., Swinnen D.L.L., Van H.N, Zhu Z., Patent WO2015/86525A1, 2015.

7. Бегунов Р.С., Соколов А.А., Филимонов С.И. Синтез хиноидных производных бензанилированных гетерациклов с узловым атомом азота // Журнал органической химии. – 2020. – Т. 56. – № 8. – С. 1222-1232.
8. Begunov R.S., Sokolov A.A., Sakulina V.O., Fedyanin I.V., Syroeshkin M.A. A simple and convenient method for synthesizes dipyrido[1,2-a:1',2'-a']benzo[1,2-d:5,4-d]diimidazole-6,13-dione // Mendeleev Communication. – 2019. – Т. 29 – № 2. – С. 184-186.
9. Бегунов Р.С., Соколов А.А., Громова Д.А. Удобный способ синтеза пилициклических конденсированных производных бензимидазола с узловым атомом азота // Журнал органической химии. – 2018. – Т. 54. – № 5. – С. 747-750.
10. Бегунов Р.С., Соколов А.А., Сажина А.А. Влияние температуры и протонирующего агента на восстановление хлоридов N-(2-нитроарил)пиридиния // Журнал органической химии. – 2015. – Т. 51. – № 8. – С. 1215-1217.
11. 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.
12. 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.

Суфиянов Р.Ш.

От флогистона до водорода

*Бронницкий филиал ФГБОУ ВО «Московский автомобильно-дорожный
государственный технический университет (МАДИ)»
(Россия, Бронницы)*

doi: 10.18411/lj-11-2020-39

idsp: ljjournal-11-2020-39

Аннотация

Водород является самым распространенным химическим элементом Вселенной и гигантские его запасы сосредоточены в гидросфере нашей планеты. Все более актуальным становятся проблемы, связанные с использованием традиционных видов топлив и все более уверенно звучат призывы об отказе от них в пользу водородной энергетики. В статье проведен экскурс в историю изучения этого важного химического элемента, которого исследователи в те времена называли «флогистоном».

Ключевые слова: флогистон, водород, история, ученые, исследования, открытия.

Abstract

Hydrogen is the most abundant chemical element in the Universe and its gigantic reserves are concentrated in the hydrosphere of our planet. The problems associated with the use of traditional types of fuels are becoming more and more urgent, and calls to abandon them in favor of hydrogen energy are being heard more and more confidently. The article provides an excursion into the history of the study of this important chemical element, which researchers at that time called "phlogiston".

Keywords: phlogiston, hydrogen, history, scientists, research, discoveries.

Человечество, как и все живое на нашей планете, во все времена нуждалось и нуждается в энергии. В начале своего развития его потребности были достаточно незначительными, но с течением времени эти запросы возрастали, и в настоящее время они являются очень существенными и приводят к уже, безусловно, заметному истощению невозобновляемых энергоресурсов.

Создание и применение новых энергосберегающих технологий, использование альтернативных источников энергии не в состоянии должным образом решить эту проблему – проблему обеспечения современного общества энергией без нанесения