РАЗДЕЛ IV. ХИМИЯ

Башков Н.Е.

Разработка эффективного способа синтеза и функционализации ряда полифункциональных конденсированных производных бензимидазола – полупродуктов для гетероциклических хинонов

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

doi: 10.18411/lj-12-2020-79

idsp: ljjournal-12-2020-79

Аннотация

Описывается электрохимическая восстановительная внутримолекулярная циклизация солей N-(2-нитроарил)пиридиния, в результате которой получен ряд конденсированных производных бензимидазола. Функционализация данных соединений осуществлена в условиях реакций S_EAr и S_NAr .

Ключевые слова: соли N-(2-нитроарил)пиридиния, пиридо[1,2-а]бензимидазол, электролиз, внутримолекулярная восстановительная циклизация, реакция S_EAr конденсированных производных бензимидазола, реакция S_NAr , морфолин, тиофенол.

Abstract

An electrochemical reductive intramolecular cyclization of N-(2-nitroaryl) pyridinium salts is described, as a result of which a number of condensed benzimidazole derivatives are obtained. The functionalization of these compounds was carried out under the conditions of the S_EAr and S_NAr reactions.

Keywords: N-(2-nitroaryl) pyridinium salts, pyrido[1,2-a]benzimidazole, electrolysis, intramolecular reductive cyclization, S_EAr reaction of condensed benzimidazole derivatives, S_NAr reaction, morpholine, thiophenol.

В настоящее время создание эффективного способа лечения онкологических заболеваний является актуальной проблемой. Одним из современных и высокотехнологических методов лечения онкологических заболеваний является таргетная (направленная) химиотерапия. Таргетные препараты - это молекулярно-направленные лекарства, которые атакуют определенные молекулярные мишени, связанные с жизненно важными процессами, необходимыми для роста и выживания опухолевых клеток. В результате существенно снижается токсичность по отношению к здоровым клеткам организма [1].

Наиболее перспективными в настоящее время считаются препараты на основе конденсированных полициклических хинонов [2]. К ним относятся митомицин С (ММС), идарубицин, эпирубицин (рис. 1).

Рисунок 1. Полициклические хиноны: митомицин С (a), идарубицин (b), эпирубицин (c)

Поэтому многие исследования посвящены поиску новых хинойдных производных полициклических соединений, обладающих высокой противоопухолевой активностью. Так, 1,2,3,4-тетрагидропиридо[1,2-*a*]бензимидазол-6,9-дион (рисунок 2) в 300 раз более эффективен, чем митомицин С по отношению к гипоксическим фибробластам кожи человека [3].

Рисунок 2. Структура 1,2,3,4-тетрагидропиридо[1,2-*a*]бензимидазол-6,9-диона

Перспективным способом получения замещенных пиридо[1,2-*a*]бензимидазолов (**ПБИ**) является восстановительная циклизация солей N-(2-нитроарил)пиридиния [4]. Применение данной каскадной реакции позволяет сократить число стадий синтеза, что снижает себестоимость процесса. Использование в качестве донора электронов электрического тока обеспечивает возможность лёгкого контроля скорости и селективности реакции за счёт изменения электродного потенциала, а также позволяет отнести разрабатываемый способ к методам «зеленой» химии.

Субстратом для синтеза ПБИ являлись соли N-(2-нитроарил)пиридиния (схема 1), которые легко получались из доступного и дешевого сырья: пиридина или его производных и *орто*-нитрогалогенаренов.

Схема 1

В ходе разработки данной методики были изучены факторы, влияющие на процесс восстановительной циклизации: среда, температура, материал катода, сила тока. Были установлены оптимальные условия электросинтеза: 3% HCl : *i*-PrOH = 1:1, 45°C, плотность тока 4 мА•см², свинцовый катод.

В данных условиях и был осуществлен синтез широкого ряда ПБИ (**2a-h**) (схема 2).

где **a**) R=CF₃, R₁=R₂=H; **b**) R=CN, R₁=R₂=H; **c**) R=COOCH₃, R₁=R₂=H; **d**) R=COOC₂H₅, R₁=R₂=H; **e**) R=COOPh, R₁=R₂=H; **f**) R=CF₃, R₁=R₂=CH₃; **g**) R=CN, R₁=R₂=CH₃; **h**) R=CF₃, R₁=CH₃, R₂=H

Схема 2

Следующим этапом являлось изучение реакционной способности ПБИ в условиях реакции S_EAr. Оказалось, что при нитровании 7-*R*-пиридо[1,2-*a*]бензимидазолов (**2a-h**) и 9-*R*-пиридо[1,2-*a*]бензимидазолов (**2i**) введение

электрофильной частицы происходило в восьмое положение субстрата, при этом электронная природа заместителя в 7-*R*-пиридо[1,2-*a*]бензимидазоле (**2a-h**) не оказывала влияние на ориентацию данной реакции (схема 3).

где **a**) $R=CF_3$, $R_1=H$; **b**) $R=CN$, $R_1=H$; **c**) $R=C(O)OC_2H_5$, $R_1=H$; **d**) $R=CF_3$, $R_1=CH_3$; **e**) $R=C(O)NH_2$, $R_1=H$; **f**) $R=NO_2$, $R_1=H$; **g**) $R=Cl$, $R_1=H$; **h**) $R=COOH$, $R_1=H$; **i**) $R=H$, $R_1=Cl$

Схема 3

Для получения галогендинитропроизводных ПБИ были исследованы различные условия проведения реакции. Температуру варьировали от 20 до 100 °С, время – от 1 до 5 часов.

Наибольшая конверсия при нитровании 7-хлор-8-нитропиридо[1,2-*a*]бензимидазола (**3g**) наблюдалась при нагреве 80 °С в течение 5 часового синтеза. Выход 7-хлор-6,8-динитропиридо[1,2-*a*]бензимидазола (**4g**) составил 87,5%. В аналогичных условиях с выходом 90% был получен 9-хлор-6,8-динитропиридо[1,2-*a*]бензимидазол (**4i**) (схема 4).

где **g**) $R=Cl$, $R_1=H$; **i**) $R=H$, $R_1=Cl$

Схема 4

Таким образом, реакционным центром при нитровании ПБИ, содержащих в 8-ом положении NO_2 -группу, а также атомы галогена в 7-ом или 9-ом положении, служил углерод С-6 гетероциклической системы. Введение электрофильной частицы происходило региоселективно и другие ди- или тринитропродукты выделены не были.

Наличие в аренах и гетаренах нитрогруппы, расположенной в *орто*- или *пара*-положении к атому галогена, дает возможность осуществления функционализации соединений в условиях ароматического нуклеофильного замещения S_NAr . Поэтому было проведено исследование электрофильных свойств галогеннитропроизводных ПБИ при их взаимодействии с морфолином и тиофенолом, являющимися сильными нуклеофилами и фармакофорными фрагментами. Так, при температуре 100 °С в течение 7 часов в ДМФА с внесением K_2CO_3 в качестве основания при использовании тиофенола замещение атома хлора происходило только в одном из трёх субстратов - в 9-хлор-8-нитропиридо[1,2-*a*]бензимидазоле (**3i**). Был получен соответствующий 8-нитро-9-фенилсульфанилпиридо[1,2-*a*]бензимидазол (**5i**). При использовании морфолина замещение атома хлора в аналогичных условиях не происходило ни в одном из исследуемых ПБИ (**3g, i, j**).

Увеличение времени синтеза до 10 часов и повышение температуры до 120 °С позволило получить из 9-хлор-8-нитропиридо[1,2-*a*]бензимидазола (**3i**) 8-нитро-9-(морфолин-4-ил)-пиридо[1,2-*a*]бензимидазол (**6i**) с выходом 85%.

В результате взаимодействия 7-хлор-8-нитропиридо[1,2-*a*]бензимидазола (**3g**) с тиофенолом в течение 12 часов при 120 °С был получен продукт замещения атома

хлора с небольшим выходом. В случае 8-хлор-7-нитропиридо[1,2-*a*]бензимидазола (**3j**) продукт реакции S_NAr получить вообще не удалось.

При использовании в качестве нуклеофила морфолина замещение не происходило ни в 8-хлор-7-нитропиридо[1,2-*a*]бензимидазоле (**3j**), ни в 7-хлор-8-нитропиридо[1,2-*a*]бензимидазоле (**3g**) (схема 5).

Схема 5

Таким образом, из трех исследованных ПБИ наибольшей электрофильностью обладал 9-хлор-8-нитропиридо[1,2-*a*]бензимидазол (**3i**).

Наличие двух NO_2 -групп в молекулы субстратов должно заметно облегчать реакции S_NAr . Действительно, замещение атома Cl в 9-хлор-6,8-динитропиридо[1,2-*a*]бензимидазоле (**4i**) на морфолиновый фрагмент происходило при более низких температурах и за меньшее время в сравнении с соответствующими моонитропроизводным (**3i**). Продукты замещения так же были получены в результате взаимодействия морфолина с 7-хлор-6,8-динитропиридо[1,2-*a*]бензимидазолом (**4g**), но с меньшим выходом (схема 6).

Схема 6

Таким образом, в результате исследования был осуществлен синтез широкого ряда полизамещенных ПБИ. На примере нитрования была изучена ориентация реакции S_EAr в ряде 7-*R*-пиридо[1,2-*a*]бензимидазолов (**2a-h**) и 9-хлорпиридо[1,2-*a*]бензимидазоле (**2i**). Установлено, что *орто*-галогеннитропиридо[1,2-*a*]бензимидазолы являются слабыми электрофилами. Успешность протекания реакции

S_NAr зависела от расположения NO_2 -группы и атома Cl в молекуле. Введение в галогеннитропроизводные ПБИ второй NO_2 -группы в *орто*- или *пара*-положение облегчает процесс S_NAr .

1. Химиотерапия [Электронный ресурс] // Справочник MSD URL: <https://www.msdmanuals.com/home/cancer/prevention-and-treatment-of-cancer/chemotherapy> (дата обращения 12.11.2020)
2. Garuti L., Roberti M., Pizzirani D. Nitrogen-Containing Heterocyclic Quinones: A Class of Potential Selective Antitumor Agents // Mini-Reviews in Medicinal Chemistry. – 2007. - №7(5). – P. 481–489
3. Lynch M., Hehir S., Kavanagh P., Leech D., O'Shaughnessy J., Carty M. P., Aldabbagh F. Synthesis by Radical Cyclization and Cytotoxicity of Highly Potent Bioelectroactive Alicyclic Ring Fused [1,2-a]Benzimidazolequinones // Chemistry - A European Journal. – 2007. - №13(11). – P. 3218–3226
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.

Богданова Д.М.

Синтез полиядерных орто-фенилендиаминов - полупродуктов для получения протонпроводящих мембран

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

doi: 10.18411/lj-12-2020-80

idsp: ljjournal-12-2020-80

Аннотация

Предложен эффективный метод синтеза мономеров для получения полибензимидазолов с высокими термомеханическими характеристиками, которые могут использоваться при производстве полимерных протонпроводящих мембран для топливных элементов водородных двигателей.

Ключевые слова: полиядерные тетраамины, полибензимидазолы, протонпроводящая мембрана, топливный элемент, водородный двигатель.

Abstract

An efficient method for the synthesis of monomers is proposed for the preparation of polybenzimidazoles with high thermomechanical characteristics, which can be used in the production of polymer proton-conducting membranes for fuel cells of hydrogen engines.

Keywords: polynuclear tetraamines, polybenzimidazoles, proton-conducting membrane, fuel cell, hydrogen engine.

В настоящее время в связи с загрязнением окружающей среды исследователи заинтересованы в получении эффективных экологически чистых источников энергии. Наибольший интерес представляет использование водородного двигателя, в состав топливного элемента (ТЭ) которого входит протонообменная мембрана [1]. Однако производство энергии с помощью топливных элементов и замена водородными двигателями неэффективных двигателей внутреннего сгорания ограничено рядом существующих проблем. Во-первых, высокая стоимость вырабатываемой энергии, обусловленная низким сроком службы полимерного электролита. Во-вторых, при работе топливного элемента происходит отравление примесями, присутствующими в топливе, и как следствие снижение рабочих характеристик платиновых катализаторов. В-третьих, недостаточная эффективность топливных элементов из-за низкой протонной проводимости существующих коммерческих протонпроводящих мембран.