



Научная статья

УДК 547.82

DOI: 10.52957/2782-1900-2024-5-2-28-36

## РЕГИОСЕЛЕКТИВНОСТЬ РЕАКЦИИ ГАЛОГЕНИРОВАНИЯ 9-ХЛОРПИРИДО[1,2-*a*]БЕНЗИМИДАЗОЛА

Р.С. Бегунов, Л. И. Савина

Роман Сергеевич Бегунов, канд. хим. наук, доцент; Луиза Ильинична Савина, студент  
Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова, Ярославль, Россия, [begunov@bio.ac.ru](mailto:begunov@bio.ac.ru),  
[luizasavina2000@mail.ru](mailto:luizasavina2000@mail.ru)

### Ключевые слова:

9-хлорпиридо[1,2-*a*]бензимидазол, *N*-галогенсулцинимид, реакция  $S_EAr$ , региоселективность, квантово-химическое моделирование, метод DFT B3LYP/6-31G\*\*, программный комплекс PC GAMESS/Firefly и ORCA 5.0.4

**Аннотация.** Методами экспериментальной и квантовой химии изучена региоселективность реакции  $S_EAr$  9-хлорпиридо[1,2-*a*]бензимидазола. Процесс галогенирования проводили в серной кислоте, используя *N*-бромсулцин- или *N*-хлорсулцинимид. Происходило образование двух изомерных продуктов 8-*Hal*-9-хлорпиридо[1,2-*a*]бензимидазола и 6-*Hal*-9-хлорпиридо[1,2-*a*]бензимидазола. Преимущественно введение электрофильной частицы происходило в 8-е положение гетероцикла. С помощью методов квантовой химии установлено, что реакция электрофильного галогенирования имела орбитальный контроль. Ориентация введения электрофильной частицы определялась распределением граничной электронной плотности в субстрате, что хорошо согласовывалось с экспериментальными данными.

### Для цитирования:

Бегунов Р.С., Савина Л.И. Региоселективность реакции галогенирования 9-хлорпиридо[1,2-*a*]бензимидазола // *От химии к технологии шаг за шагом*. 2024. Т. 5, вып. 2. С. 28-36.  
URL: <https://chemintech.ru/ru/nauka/issue/5176/view>

### Введение

Пиридо[1,2-*a*]бензимидазолы являются перспективными соединениями для создания новых лекарственных средств. Данное гетероциклическое ядро входит в состав веществ, проявляющих различные виды биологической активности: противомаларийную [1], противоопухолевую [2], онкопротекторную [3] и противовирусную [4]. Особый интерес вызывают производные пиридо[1,2-*a*]бензимидазола, обладающие антимикробной активностью [5]. Так, в настоящее время, разработан ряд эффективных антибиотиков на основе рифаксимины, содержащего в своей структуре данный гетероцикл [6].



Многочисленные экспериментальные данные показывают, что введение атомов галогенов в азагетероциклические системы способствует повышению их биологической активности [7-9]. Например, в статье [7] показано, что увеличение количества атомов галогенов в азагетероароматической системе усиливало антимикробный эффект, а также уменьшало значение минимальной ингибирующей концентрации. Также в работе [9] сообщалось об уменьшении необходимой концентрации для ингибирования грибковых культур в два и более раз при наличии галогенов в структуре соединения.

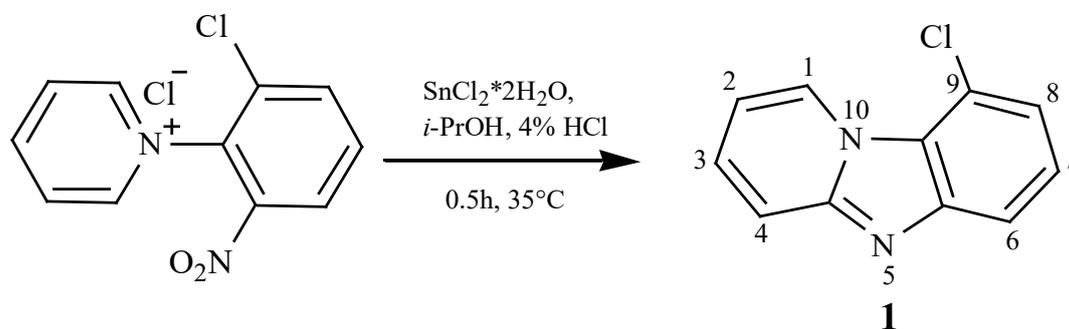
Наиболее простым способом синтеза галогенпроизводных пиридо[1,2-*a*]бензимидазола представляется введение атомов галогенов в условиях реакции электрофильного ароматического замещения. Однако из-за небольшого количества данных о реакционной способности пиридо[1,2-*a*]бензимидазолов в реакции  $S_EAr$  этот метод не нашел пока широкого распространения в органическом синтезе.

Ранее нами была изучена региоселективность реакции нитрования и галогенирования 7-*R*-пиридо[1,2-*a*]бензимидазолов ( $R = Cl$  или электроноакцепторные группы) [10]. Было установлено, что введение электрофильной частицы происходило в 8-е положение гетероцикла. При  $R = Cl$  вторым реакционным центром для электрофильной атаки было 6-е положение. 9-Замещенного производного в ходе реакции  $S_EAr$  получить не удалось.

С целью дальнейшего изучения закономерностей этого химического процесса и получения полигалогенпроизводного пиридо[1,2-*a*]бензимидазола, содержащего атомы галогена, в том числе и в 9-м положении, в качестве субстрата был использован 9-хлорпиридо[1,2-*a*]бензимидазол (**1**).

### Основная часть

Синтез 9-хлорпиридо[1,2-*a*]бензимидазола (**1**) проводили по ранее отработанной методике [11, 12] в условиях реакции восстановительной внутримолекулярной гетероциклизации.



Строение **1** было доказано с помощью  $^1H$ ,  $^{13}C$  ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения. Отнесение сигналов протонов и атомов углерода сделано на основании данных 2D  $^1H$ - $^1H$  NOESY, 2D  $^1H$ - $^{13}C$  HSQC (рис. 1, слева) и 2D  $^1H$ - $^{15}N$  HMBC спектров (рис. 1, справа).

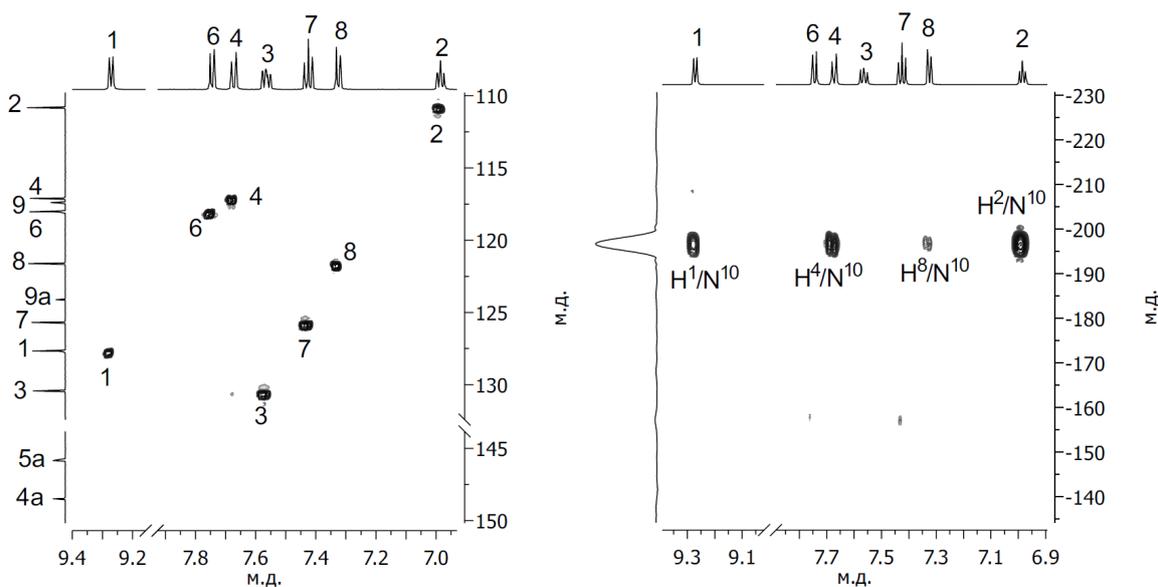
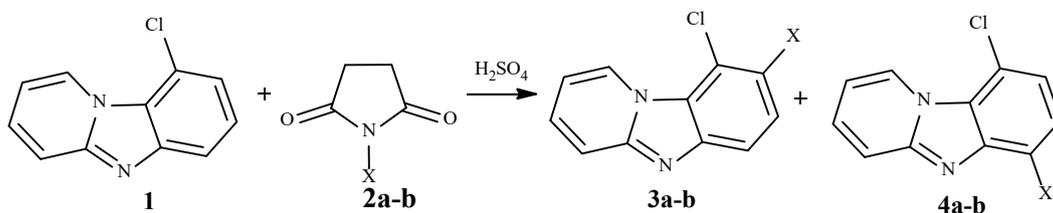


Рис. 1. Фрагменты спектров  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC (слева) и  $^1\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  HMBSC (справа) 9-хлорпиридо[1,2-*a*]бензимидазола (1)

Использование гетероядерной одноквантовой (HSQC) и многосвязной (HMBSC) корреляционной спектроскопии позволило идентифицировать сигнал  $\text{H}^8$ , связанного с  $\text{C}^8$  - одним из возможных реакционных центров для электрофильной атаки.

Введение атомов брома и хлора в молекулу 9-хлорпиридо[1,2-*a*]бензимидазола (1) производилось в конц.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  с использованием *N*-бромсукцинимида (2а) или *N*-хлорсукцинимида (2б).



где X = а) Br; б) Cl

Растворы галогенирующего агента **2а** и субстрата **1**, взятых в эквимольных количествах, одновременно вносились в реактор при 30 °С. Реакцию проводили 20 ч. Анализ полученной реакционной массы с помощью  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии показал наличие в ней двух продуктов 8-бром-9-хлорпиридо[1,2-*a*]бензимидазола (**3а**) и 6-бром-9-хлорпиридо[1,2-*a*]бензимидазола (**4а**) в соотношении **3а** : **4а** = 1 : 0.47. При этом примерно 40% исходного вещества оставалось непрореагировавшим. Схожие результаты были получены при использовании **2б**. Также наблюдалось образование двух изомеров 8,9-дихлорпиридо[1,2-*a*]бензимидазола (**3б**) и 6,9-дихлорпиридо[1,2-*a*]бензимидазола (**4б**) в соотношении **3б** : **4б** = 1 : 0.37. Реакция хлорирования протекала медленнее. Конверсия **1** составила всего 22%.

С увеличением времени до 30 ч и температуры реакции  $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$  до 50 °С количество непрореагировавшего исходного вещества **1** в реакциях бромирования и хлорирования хотя и уменьшалось, но все равно оставалось значительным. В большей степени на



конверсию **1** оказывало увеличение количества галогенирующего агента в реакционной массе. Так 100%-ная конверсия соединения **1** наблюдалась при соотношении **1** : **2a** = 1 : 1.4 и **1** : **2b** = 1 : 3.0.

Для увеличения региоселективности реакции  $S_EAr$  раствор галогенирующего агента в  $H_2SO_4$  вносился постепенно в течение 10 ч при 45 °С, после чего реакционная масса перемешивалась при данной температуре еще 10 ч. После перекристаллизации в хлороформе 8,9-дигалогенпиридо[1,2-*a*]бензимидазолы (**3a,b**) были получены с выходом 89 и 87% соответственно.

Строение дигалогенпроизводных **3** было доказано с помощью  $^1H$ ,  $^{13}C$  ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения. Отнесение сигналов протонов и атомов углерода сделано на основании данных 2D  $^1H$ - $^1H$  NOESY, 2D  $^1H$ - $^{13}C$  HSQC и 2D  $^1H$ - $^{15}N$  HMBC спектров. На рис. 2 представлены фрагменты спектров  $^1H$ - $^{13}C$  HSQC (слева) и  $^1H$ - $^{15}N$  HMBC (справа) 8,9-дихлорпиридо[1,2-*a*]бензимидазола (**3b**).

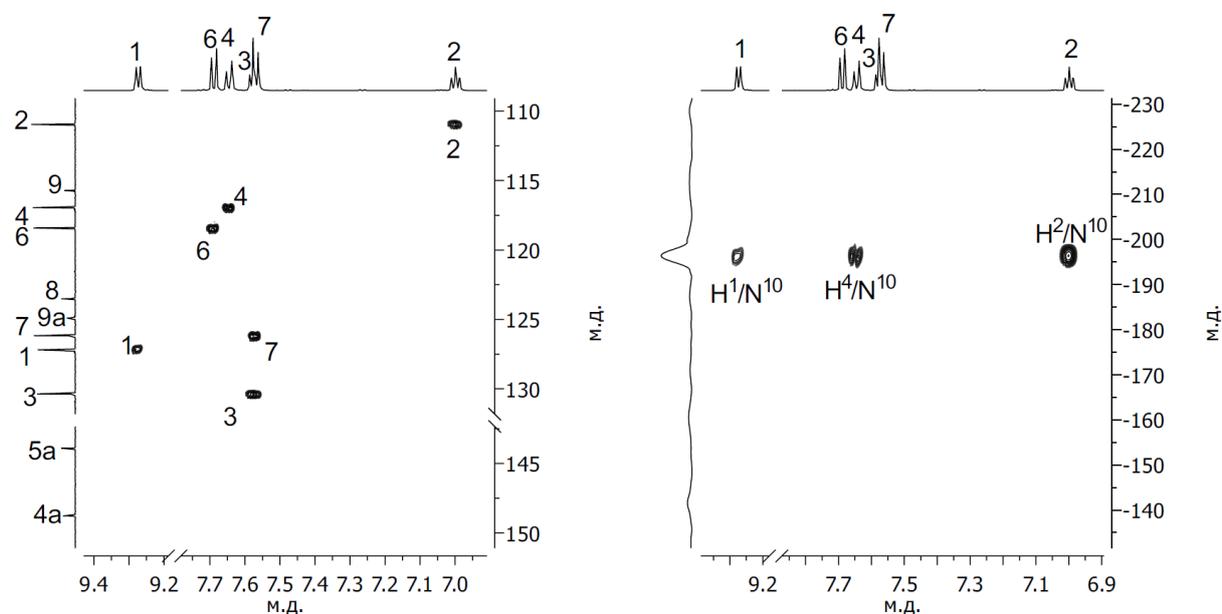


Рис. 2. Фрагменты спектров  $^1H$ - $^{13}C$  HSQC (слева) и  $^1H$ - $^{15}N$  HMBC (справа) 8,9-дихлорпиридо[1,2-*a*]бензимидазола (**3b**)

В спектрах  $^1H$ - $^{13}C$  HSQC и  $^1H$ - $^{15}N$  HMBC данного соединения отсутствовали кросс-пики взаимодействия  $H^8/C^8$  и  $H^8/N^{10}$ , которые наблюдались для субстрата **1**. Это свидетельствовало о замещении атома водорода на галоген в 8-м положении гетероцикла.

Таким образом, вопреки  $-I$ -эффекту атома хлора, введение электрофильной частицы происходило преимущественно в *орто*-, а не *пара*-положение относительно заместителя.

С целью объяснения ориентации реакции  $S_EAr$  методом B3LYP/6-31G\*\* были рассчитаны зарядовые и орбитальные характеристики 9-галогенпиридо[1,2-*a*]бензимидазола (**1**) и его протонированного по имидному азоту гетероцикла производного (**1'**). Расчеты проводили в рамках теории функционала плотности с гибридным обменно-корреляционным функционалом [13-15] (метод



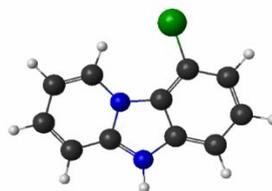
DFT B3LYP/6-31G\*\*) для открытых электронных оболочек [15] с использованием программного комплекса PC GAMESS/Firefly [16], а также программы ORCA 5.0.4 [17]. Оптимизацию геометрий выполняли как в газовой фазе, так и с использованием дискретной сольватационной модели SMD. В качестве сольватной оболочки использовали воду. Результаты расчётов представлены в табл. 1 и 2.

**Таблица 1.** Заряды и граничные электронные плотности на атомах С в ВЗМО 9-хлорпиридо[1,2-а]бензимидазола (1)



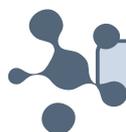
Номер атома	Заряды на С	Граничные электронные плотности на С в ВЗМО	Заряды на С (с учётом сольватации)	Граничные электронные плотности на С в ВЗМО (с учётом сольватации)
C <sup>1</sup>	0.14079	0.10956	0.05368	0.09143
C <sup>2</sup>	-0.15330	0.09383	-0.20670	0.07990
C <sup>3</sup>	-0.06353	0.07206	-0.11925	0.05012
C <sup>4</sup>	-0.12548	0.12162	-0.20686	0.10033
C <sup>6</sup>	-0.11755	<b>0.15708</b>	-0.21034	<b>0.12035</b>
C <sup>7</sup>	-0.08905	0.00784	-0.15481	0.00553
C <sup>8</sup>	-0.10077	<b>0.15710</b>	-0.17739	<b>0.13071</b>

**Таблица 2.** Заряды и граничные электронные плотности на атомах С в ВЗМО 9-хлорпиридо[1,2-а]бензимидазола (1')



Номер атома	Заряды на С	Граничные электронные плотности на С в ВЗМО	Заряды на С (с учётом сольватации)	Граничные электронные плотности на С в ВЗМО (с учётом сольватации)
C <sup>1</sup>	0.16595	0.05468	0.08589	0.06994
C <sup>2</sup>	-0.13602	0.05678	-0.18660	0.06122
C <sup>3</sup>	-0.04089	0.01222	-0.09491	0.01984
C <sup>4</sup>	-0.10482	0.07300	-0.16754	0.08333
C <sup>6</sup>	-0.09227	<b>0.20653</b>	-0.16762	<b>0.14518</b>
C <sup>7</sup>	-0.07852	0.00110	-0.14530	0.00127
C <sup>8</sup>	-0.07950	<b>0.21158</b>	-0.15275	<b>0.15638</b>

Анализ зарядов на атомах С в нейтральной (см. табл. 1) и протонированной по азоту молекуле (см. табл. 2) показал, что наибольший формальный отрицательный заряд находился на атоме С<sup>2</sup>. Согласно зарядовому контролю, вероятность реализации реакции S<sub>E</sub>Ar по другим реакционным центрам была значительно меньше. Это противоречило полученным экспериментальным данным о протекании реакции в 6-м или 8-м положениях.



В дальнейшем для объяснения ориентации введения электрофильной частицы в пиридо[1,2-*a*]бензимидазол **1** была использована концепция распределения граничной электронной плотности в молекуле субстрата: в реакции  $S_EAr$  наиболее предпочтительно для электрофильной атаки то положение в субстрате, которое имеет наиболее высокую электронную плотность в ВЗМО [18]. Эффективность концепции была показана при оценке реакционной способности конденсированных полиазетероциклов в реакции  $S_EAr$  [19].

Для сравнения индексов реакционной способности при взаимодействии соединения с электрофильным агентом оценены граничные электронные плотности в ВЗМО на атомах ( $f_A$ ) с помощью выражения

$$f_A = 2 \sum_{\mu \in A} c_{i\mu}^2 \quad (I)$$

где  $c_{i\mu}$  – коэффициенты разложения ВЗМО по АО, центрированным на атомах (A).

Из полученных данных следует, что наибольший вклад в электронную плотность ВЗМО вносили атомы  $C^6$  и  $C^8$ . Значения коэффициентов на данных атомах в нейтральной молекуле **1** практически не отличались. С учётом сольватационного окружения молекулы разница между вкладами атомов  $C^6$  и  $C^8$  возрастала. В сольватированной молекуле катиона **1'** разница вкладов атома  $C^8$  и атома  $C^6$  в электронную плотность ВЗМО еще больше увеличивалась. Поэтому согласно концепции Фукуи [15] положение 8 пиридо[1,2-*a*]бензимидазола должно являться предпочтительным центром для атаки электрофильной частицы в реакции  $S_EAr$ , что согласуется с полученными экспериментальными данными (табл. 3).

**Таблица 3.** Граничные электронные плотности на атомах С в ВЗМО субстрата и процентное содержание в реакционной массе продуктов реакции  $S_EAr$

Положение электрофильной атаки	$C^6$	$C^8$
Граничные электронные плотности на С в ВЗМО сольватированной молекулы <b>1'</b>	0.14518	0.15638
Процентное содержание продуктов реакции бромирования* <b>3a</b> и <b>4a</b>	32%	68%
Процентное содержание продуктов реакции хлорирования* <b>3b</b> и <b>4b</b>	27%	73%

\* - субстрат и реагент вносились в реактор одновременно.

Таким образом, реакционными центрами в 9-хлорпиридо[1,2-*a*]бензимидазоле для электрофильной атаки в реакции  $S_EAr$  являлись положения 6 и 8 гетероцикла. В большей степени происходило образование 8,9-дигалогенпроизводного пиридо[1,2-*a*]бензимидазола. Согласно данным квантово-химического моделирования реакция  $S_EAr$  имела орбитальный контроль. Ориентация введения электрофильной частицы определялась распределением граничной электронной плотности в субстрате. Вклад атома  $C^8$  в ВЗМО субстрата был больше, чем  $C^6$ . Это хорошо коррелировало с результатами синтезов.



### Экспериментальная часть

Температуры плавления определяли на приборе PolyTherm A со скоростью нагревания 3 °С/мин и не корректировали. Спектры ЯМР записаны на спектрометре Bruker Avance-II 600 с рабочими частотами 600.13, 150.90 и 60.81 МГц для ядер  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{15}\text{N}$ , соответственно, растворитель – ДМСО- $d_6$ , внутренний стандарт – остаточный сигнал протонов растворителя ( $\delta$  2.5) для спектра ЯМР  $^1\text{H}$  и сигнал  $^{13}\text{C}$  ДМСО- $d_6$  ( $\delta$  39.5) для углеродных спектров при температуре 25 °С для **1** и 60 °С для **3a,b**. Нагрев для веществ **3a,b** связан с ограниченной растворимостью соединений. Масс-спектры были записаны на приборе FINNIGAN MAT. INCOS 50, энергия электронного потока 70 эВ.

#### Методика синтеза 9-хлорпиридо[1,2-*a*]бензимидазола (**1**)

К раствору 1,00 г (0,00369 моль) хлорида N-(2-нитро-6-хлорфенил)пиридиния в 15 мл изопропанола при 35 °С добавляли раствор 2,50 г (0,00369 моль)  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  в 15 мл 4%-ной HCl. Реакцию проводили при 35 °С в течение 0,5 ч. Затем реакционную смесь охлаждали и обрабатывали 25%-ным  $\text{NH}_4\text{OH}$  до pH = 7-8 экстрагировали несколькими порциями горячего хлороформа ( $\Sigma$  = 150 мл). Отгоняли растворитель, получая продукт в виде порошка бежевого цвета. Выход: 91%.  $T_{\text{пл}}$  101–103 °С.  $^1\text{H}$  NMR (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 9.27 (дт,  $J$  = 7.0, 1.2, 1H,  $\text{H}^1$ ), 7.74 (дд,  $J$  = 8.2, 0.9, 1H,  $\text{H}^6$ ), 7.67 (дт,  $J$  = 9.2, 1.2, 1H,  $\text{H}^4$ ), 7.56 (ддд,  $J$  = 9.2, 6.6, 1.3, 1H,  $\text{H}^3$ ), 7.42 (т,  $J$  = 7.9, 1H,  $\text{H}^7$ ), 7.32 (дд,  $J$  = 7.7, 0.9, 1H,  $\text{H}^8$ ), 6.98 (тд,  $J$  = 6.8, 1.3, 1H,  $\text{H}^2$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 148.5 ( $\text{C}^{4a}$ ), 145.8 ( $\text{C}^{5a}$ ), 130.4 ( $\text{C}^3$ ), 127.7 ( $\text{C}^1$ ), 125.7 ( $\text{C}^7$ ), 124.1 ( $\text{C}^{9a}$ ), 121.6 ( $\text{C}^8$ ), 118.0 ( $\text{C}^6$ ), 117.4 ( $\text{C}^9$ ), 117.1 ( $\text{C}^4$ ), 110.8 ( $\text{C}^2$ ). HRMS:  $m/z$  вычислено  $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{ClN}_2$  203.6396  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , найдено 203.6391.

#### Методика синтеза 8-*Hal*-9-хлорпиридо[1,2-*a*]бензимидазолов (**3a,b**)

К раствору 2,00 г (0,01 моль) 9-хлорпиридо[1,2-*a*]бензимидазола в 25 мл  $\text{H}_2\text{SO}_4$  прикапывали раствор 2,5 г (0,014 моль) N-бромсукцинимиды (**2a**) для синтеза **3a** или 4.0 г (0.03 моль) N-хлорсукцинимиды (**2b**) для синтеза **3b** в 50 мл  $\text{H}_2\text{SO}_4$  при 35 °С в течение 10 ч, после чего перемешивали еще 10 ч при 40–45 °С. Затем смесь выливали в лёд и обрабатывали 25%-ным  $\text{NH}_4\text{OH}$  до pH = 7-8. Выпавший осадок бежевого цвета отфильтровывали, промывали холодной водой и сушили.

8-бром-9-хлорпиридо[1,2-*a*]бензимидазол (**3a**) Выход: 89%.  $T_{\text{пл}}$  121–124 °С. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 9.35 (д, 1H,  $\text{H}^1$ ,  $J$  = 7.3), 7.76 (д, 1H,  $\text{H}^4$ ,  $J$  = 8.5), 7.69 (м, 2H,  $\text{H}^{6,7}$ ), 7.62 (т, 1H,  $\text{H}^3$ ,  $J$  = 7.9), 7.05 (т, 1H,  $\text{H}^2$ ,  $J$  = 6.9).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 148.8 ( $\text{C}^{4a}$ ), 143.9 ( $\text{C}^{5a}$ ), 130.6 ( $\text{C}^3$ ), 127.4 ( $\text{C}^1$ ), 126.3 ( $\text{C}^7$ ), 124.9 ( $\text{C}^{9a}$ ), 123.6 ( $\text{C}^8$ ), 119.4 ( $\text{C}^6$ ), 117.2 ( $\text{C}^4$ ), 115.8 ( $\text{C}^9$ ), 111.1 ( $\text{C}^2$ ). HRMS:  $m/z$  вычислено  $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{BrClN}_2$  282.5357  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , найдено 282.5352.

8,9-дихлорпиридо[1,2-*a*]бензимидазол (**3b**). Выход: 87%.  $T_{\text{пл}}$  131–135 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 9.27 (дт,  $J$  = 7.1, 1.2, 1H,  $\text{H}^1$ ), 7.69 (д,  $J$  = 8.7 Hz, 1H,  $\text{H}^6$ ), 7.65 (дт,  $J$  = 9.2, 1.2, 1H,  $\text{H}^4$ ), 7.59 – 7.55 (м, 2H,  $\text{H}^3$ ,  $\text{H}^7$ ), 7.00 (тд,  $J$  = 6.9, 1.3, 1H,  $\text{H}^2$ ).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 148.8 ( $\text{C}^{4a}$ ), 143.9 ( $\text{C}^{5a}$ ), 130.4 ( $\text{C}^3$ ), 127.2 ( $\text{C}^1$ ), 126.2 ( $\text{C}^7$ ), 124.9 ( $\text{C}^{9a}$ ), 123.5 ( $\text{C}^8$ ), 118.4 ( $\text{C}^6$ ), 117.0 ( $\text{C}^4$ ), 115.7 ( $\text{C}^9$ ), 111.0 ( $\text{C}^2$ ). HRMS:  $m/z$  вычислено  $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{Cl}_2\text{N}_2$  238.0847  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , найдено 238.0841.



### Расчётная часть

Квантово-химические расчеты электронного строения проводили с помощью программного комплекса PC GAMESS/Firefly и программы ORCA 5.0.4. Для оптимизации геометрии соединения **1** и его протонированного по имидному азоту гетероцикла производного **1'** в газовой фазе применяли PC GAMESS/Firefly, для оптимизации геометрии **1** и **1'** с учётом сольватной оболочки использовали программу ORCA. Влияние среды учитывали с помощью сольватационной модели с учетом электронной плотности (SMD). Расчеты электронных параметров молекулы проводили в рамках теории функционала плотности с гибридным обменно-корреляционным функционалом (метод DFT B3LYP/6-31G\*\*) для открытых электронных оболочек. Граничные электронные плотности в ВЗМО на атомах углерода ( $f_A$ ) рассчитывали по формуле (I). Для обработки данных, а также визуализации результатов расчетов использовали программы wxMacMolPlt [20] и ChemCraft [21].

### Список источников

1. **Mayoka G., Keiser J., Häberli C., Chibale K.** Structure–Activity Relationship and *in Vitro* Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, and Toxicity (ADMET) Studies of N-aryl 3-Trifluoromethyl Pyrido[1,2-a]benzimidazoles That Are Efficacious in a Mouse Model of Schistosomiasis // *ACS Infect. Dis.* 2019. Vol. 5. P. 418–429. DOI: 10.1021/acsinfecdis.8b00313.
2. **Liu A., Ji R., Shen S., Cao X., Ge, Y.** A ratiometric fluorescent probe for sensing sulfite based on a pyrido [1, 2-a] benzimidazole fluorophore // *New Journal of Chemistry.* 2017. Vol. 41, no. 18. P. 10096-10100. DOI: 10.1039/C7NJ02086D.
3. **Gadde S., Kleynhans A., Holien J.K., Bhadbhade M., Nguyen P.L. D., Mittra R., Yu T.T., Carter D.R., Parker M.W., Marshall G.M., Cheung B.B., Kumar N.** Pyrimido[1,2-a]benzimidazoles as inhibitors of oncoproteins ubiquitin specific protease 5 and MYCN in the childhood cancer neuroblastoma // *Bioorg Chem.* 2023. Vol. 136. No.106462. DOI: 10.1016/j.bioorg.2023.106462.
4. **Котовская С.К., Баскакова З.М., Чарушин В.Н., Чупахин О.Н., Беланов Е.Ф., Бормотов Н.И., Балахнин С.М., Серова О.А.** Синтез и противовирусная активность фторсодержащих производных пиридо[1,2-а]бензимидазолов. *Хим.-фарм. журнал.* 2005. Т. 39, № 11. С. 12–16. DOI: 10.30906/0023-1134-2005-39-11-12-16
5. **Арутюнян А.А., Авакимян Дж.А., Степанян Г.М.** Антибактериальные свойства некоторых полициклических гетероциклов на основе пиримидина и бензимидазола // *Биолог. журнал Армении.* 2016. Vol. 68, iss. 2. С. 88–91. URL: <https://arar.sci.am/dlibra/publication/260297>
6. **Кoo H.L., Dupont H.L.** Rifaximin: A Unique Gastrointestinal-Selective Antibiotic for Enteric Diseases // *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2010. Vol. 26. P. 17–25. DOI: 10.1097/MOG.0b013e328333dc8d.
7. **Бегунов Р.С., Егоров Д.О., Четвертакова А.В., Савина Л.И., Зубишина А.А.** Антибактериальная активность галоген- и нитропроизводных бензимидазола в отношении *Bacillus subtilis* // *Антибиотики и химиотерапия.* 2023. Т. 68, № 3-4. С. 19-24. DOI: 10.37489/0235-2990-2023-68-3-4-19-24.
8. **Andrzejewska M., Yépez-Mulia L., Cedillo-Rivera R., Tapia A., Vilpo L., Vilpo J., Kazmierczuk Z.** Synthesis, antiprotozoal and anticancer activity of substituted 2- trifluoromethyl- and 2-pentafluoroethylbenzimidazoles // *European Journal of Medicinal Chemistry.* 2002. Vol. 37. P. 973–978. DOI: 10.1016/S0223-5234(02)01421-6.
9. **Ткаченко П.В., Ткаченко Е.В., Журавель И.А., Казмирчук В.В., Дербисбекова У.Б.** Синтез и противомикробная активность 4-арилсульфанилпроизводных 5-аминопиразолов // *Вестник КазНМУ.* 2017. №2. С. 307–311. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sintez-i-protivimikrobnaya-aktivnost-4-arilsulfonilproizvodnyh-5-aminopirazolov>



10. **Begunov R.S., Sokolov A.A., Belova V.O., Fakhruddinov A.N., Shashkov A.S., Fedyanin I.V.** Reaction of substituted pyrido[1,2-a]benzimidazoles with electrophilic agents // *Tetrahedron Letters*. 2015. Vol. 56, iss. 42. P. 5701–5704. DOI: 10.1016/j.tetlet.2015.08.014.
11. **Бегунов Р.С., Рызванович Г.А., Фирганг С.И.** Простой способ синтеза замещенных бензо[4,5]имидазо[1,2-а]пиридинов // *Журнал органической химии*. 2004. Т. 40, № 11. С. 1740-1742. DOI: 10.1007/s11178-005-0082-5.
12. **Богданова Д.М., Савина Л.И., Бегунов Р.С.** Синтез и функционализация аминопроизводных пиридо[1,2-а]бензимидазола // *От химии к технологии шаг за шагом*. 2022. Т. 3, № 4. С. 30-38. URL: <https://chemintech.ru/ru/nauka/issue/5030/view>
13. **Becke A. D.** Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange // *J. Chem. Phys.* 1993. Vol. 98, no. 7. P. 5648-5652. DOI: 10.1063/1.464913.
14. **Miehlich B. A., Savin H. S., Stoll H, Preuss H.** Results Obtained with the Correlation Energy Density Functionals of Becke and Lee, Yang and Parr // *Chemical Physics Letters*. Vol. 157, no. 3. 1989. P. 200-206. DOI: 10.1016/0009-2614(89)87234-3.
15. **Mueller M.** Fundamentals of Quantum Chemistry. Molecular Spectroscopy and Modern Electronic Structure Computation // *International Journal of Molecular Sciences*. Vol. 2, no. 6. P. 291-292. DOI: 10.3390/i2060291.
16. **Granovsky A. A.** Firefly version 8.8. URL: <http://classic.chem.msu.su/gran/firefly/index.html>
17. **Neese F.** The ORCA program system // *Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science*. 2012. Vol. 2, no. 1. P. 73–78. DOI: 10.1002/wcms.81.
18. **Fukui K., Yonezawa T., Nagata C.** MO-Theoretical Approach to the Mechanism of Charge Transfer in the Process of Aromatic Substitutions // *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. 1957. Vol. 27. P. 1247-1256. DOI:10.1063/1.1743986.
19. **Breza M., Milata V.** Quantum-chemical studies of the nitration of benzazoles // *ARKIVOC*. 2005. Vol. 9. P. 80–89. DOI: 10.3998/ark.5550190.0006.909.
20. **Bode B.M., Gordon M.S.** MacMolPlt: a graphical user interface for GAMESS // *J. Mol. Graphics and Modeling*. 1998. Vol. 16, no. 3. P. 133-138. DOI: 10.1016/s1093-3263(99)00002-9).
21. **Zhurko G.A.** Chemcraft. Version 1.6. URL: <http://www.chemcraftprog.com>

Поступила в редакцию 14.05.2024

Одобрена после рецензирования 31.05.2024

Принята к опубликованию 31.05.2024