



Научная статья

УДК 547.78

DOI: 10.52957/2782-1900-2025-6-1-22-33

ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНОЕ АМИНИРОВАНИЕ ОРТО-НИТРО-ТРЕТ-АНИЛИНОВ КАК ОДИН ИЗ ПУТЕЙ СИНТЕЗА КОНДЕНСИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗИМИДАЗОЛА С УЗЛОВЫМ АТОМОМ АЗОТА

Р.С. Бегунов^{1,2}, Л.И. Савина^{1,2}, Д.А. Астафьева²

Роман Сергеевич Бегунов, канд. хим. наук, доцент; Луиза Ильинична Савина, магистрант, Астафьева Дария Александровна, студент

¹ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, 150000, Россия, Ярославская область, г. Ярославль, ул. Революционная, 5; luizasavina2000@mail.ru

²ФГБОУ ВО «Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова», 150003, Россия, Ярославская область, г. Ярославль, ул. Советская, д. 14; beginov@bio.uniyar.ac.ru, cherry23_00@mail.ru

Ключевые слова:

восстановительная
внутримолекулярная
гетероциклизация,
орто-нитро-трет-анилины,
конденсированные
производные бензимидазола

Аннотация. В работе изучены границы применимости реакции внутримолекулярной восстановительной циклизации орто-нитроаренов, содержащих различные предельные азагетероциклы, для синтеза конденсированных производных бензимидазола с узловым атомом азота. Процесс внутримолекулярной гетероциклизации наблюдался при восстановлении 4-(2-нитроарил)-4-морфолина и 1-(2-нитроарил)-4-метилпиперидина, в то время как наличие в субстрате 4-метилпиперазинового цикла препятствовало образованию конденсированного полиазагетероцикла.

Для цитирования:

Бегунов Р.С., Савина Л.И., Астафьева Д.А. Внутримолекулярное аминирование орто-нитро-трет-анилинов как один из путей синтеза конденсированных производных бензимидазола с узловым атомом азота // *От химии к технологии шаг за шагом*. 2025. Т. 6, вып. 1. С. 22-33. URL: <https://chemintech.ru/ru/nauka/issue/5879/view>

Введение

В органической химии и смежных с ней дисциплинах – фармацевтической и медицинской химии – в настоящее время актуальной является проблема разработки новых гетероциклических соединений, которые, в силу своего строения, обладают различными ценными свойствами. В первую очередь это относится к конденсированным производным бензимидазола, содержащим аннелированные к имидазолу предельные азагетероциклы, которые проявляют широкий спектр биологической активности.



Данные гетероциклические соединения интересны в качестве противоопухолевых препаратов [1-11] (рис. 1).

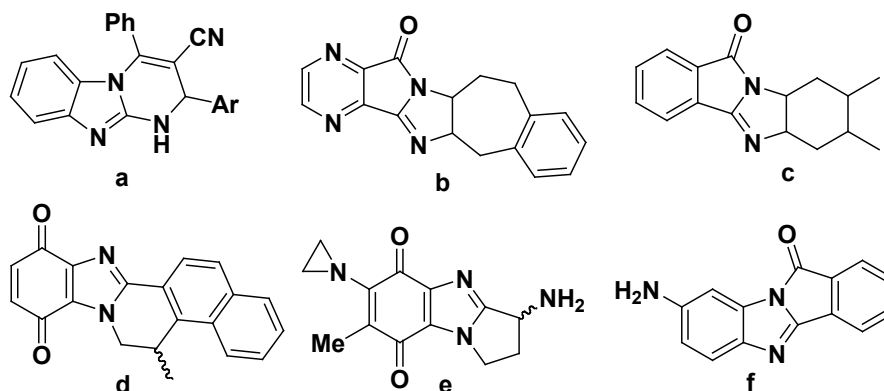


Рис. 1. Конденсированные производные бензимидазола, обладающие цитотоксичностью в отношении линий раковых клеток: **a** – лейкемии, молочной железы и легких; **b, c** – яичников (IGR-OV-1), молочной железы (MCF-7) и ЦНС (SF-295) человека; **d** – шейки матки (HeLa) и предстательной железы (DU145) человека; **e** – анемии Фанкони; **f** – мышинного лейкоза P-388

Помимо этого, конденсированные производные бензимидазола обнаруживают противогельминтные (**a**) [12], противомикробные (**b**) [13-16], противогрибковые (**c**) [17, 18], противовирусные (**d**) [19, 20], анальгетические и противовоспалительные (**e**) свойства [21-22], а также используются в качестве противоязвенных средств (**f**) [23] и в эндокринологии для лечения врожденной гиперплазии надпочечников (**g**) [24] (рис. 2).

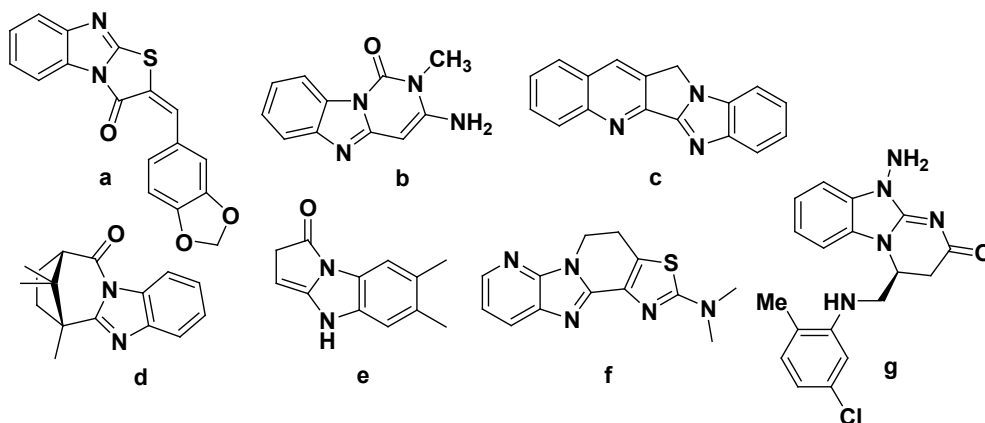


Рис. 2. Конденсированные производные бензимидазола, проявляющие различные виды биологической активности

Следует отметить, что разработка таких препаратов является сложной задачей. Схемы их синтеза включают различные стадии формирования гетероциклического ядра и дальнейшей функционализации, позволяющей получать молекулы с требуемой периферией.

Наиболее разнообразны химические процессы, которые применяются для получения конденсированной полиядерной гетероциклической системы (схема 1).

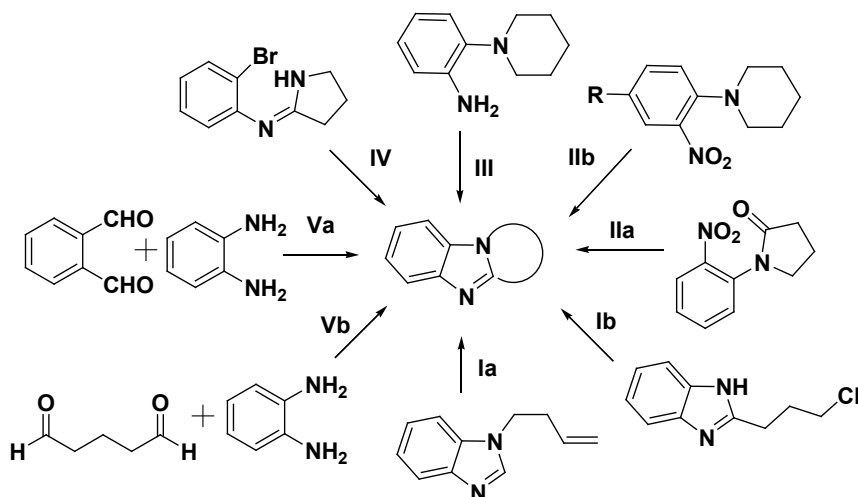


Схема 1. Способы синтеза конденсированных производных бензимидазола: **I** – аннелирование предельного цикла (**a** – с образованием связи C–C; **b** – с образованием связи C–N); **II** – внутримолекулярная восстановительная циклизация (**a** – нитроанилидов; **b** – нитросоединений, содержащих предельный азгетероцикл); **III** – окислительное аминирование; **IV** – *N*-арилирование амидинов; **V** – конденсация *орто*-фенилендиаминов с диальдегидами (**a** – с образованием трициклических соединений; **b** – с образованием тетрациклических соединений)

Все их можно разбить на три группы. К первой группе относятся методы, основанные на аннелировании предельного гетероцикла к имидазолу (схема 1, **I**) [26–30]. В ходе выполнения второй происходит формирование имидазольного цикла (схема 1, **II–IV**) [31–45]. Это реакции внутримолекулярного восстановительного [31–39] или окислительного аминирования [11, 40–42], а также *N*-арилирования амидинов [43, 44]. Описаны также способы синтеза конденсированного гетероциклического ядра, при реализации которых происходит образование сразу двух аннелированных гетероциклов – предельного и неперельного (схема 1, **V**) [45, 46].

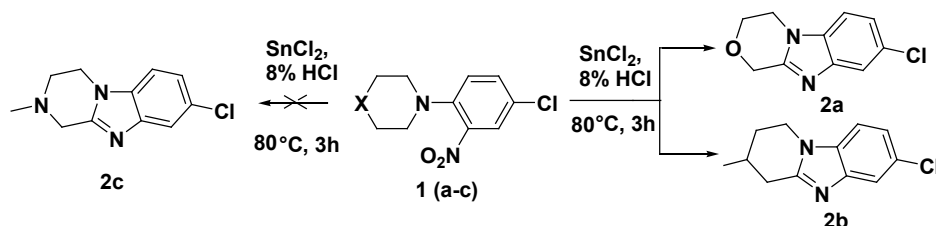
Из приведенных на схеме 1 способов синтеза конденсированных производных бензимидазола более перспективным представляется метод, основанный на реакции внутримолекулярного восстановительного аминирования. Преимущества: в одном реакторе сразу протекает несколько процессов – восстановление и гетероциклизация. В итоге сокращается количество операций загрузки реагентов, выделения и очистки целевых продуктов. Субстраты для данной реакции могут быть легко получены из дешевых и доступных реагентов.

Эта стратегия была нами ранее использована для получения 1,2,3,4-тетрагидропиридо[1,2-*a*]бензимидазолов [32]. С целью установления границ применимости данного способа для синтеза других конденсированных производных бензимидазола была проведена реакция внутримолекулярного восстановительного аминирования различных *орто*-нитро-*трет*-анилинов: 4-(2-нитро-4-хлорфенил)-4-морфолина (**1a**), 1-(2-нитро-4-хлорфенил)-4-метилпиперидина (**1b**) и 1-(2-нитро-4-хлорфенил)-4-метилпиперазина (**1c**). Данные вещества содержали как увеличивающие (соед. **1b**), так и уменьшающие (соед. **1a,c**) электронную плотность на реакционном центре атомы и группы атомов.



Основная часть

Восстановительную гетероциклизацию *орто*-нитропроизводных **1** (a-c) проводили в ранее отработанных условиях [32]: восстанавливающий агент – SnCl_2 ; время внесения восстановителя – 3 ч; концентрация HCl – 8%; температура – 80 °С. Восстанавливающий агент брался в количестве, необходимом для восстановления нитрогруппы до нитрозо-, так как предполагалось, что циклизация происходит в результате атаки этой группы на метиленовый атом углерода гетероцикла [31].



1 a – $\text{X} = \text{O}$, **b** – $\text{X} = \text{CH-CH}_3$, **c** – $\text{X} = \text{N-CH}_3$

Схема 2

Анализ состава полученных продуктов с помощью ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии, а также масс-спектрометрии показал, что образование целевых гетероциклических систем происходило только при восстановлении соединений **1a** и **1b**.

^1H ЯМР спектр 8-хлор-3,4-дигидро-1*H*-[1,4]оксазино[4,3-*a*]бензимидазола (**1b**) имел характерное для подобных соединений [32] расположение сигналов алифатических и ароматических протонов (рис. 3). В сильнополюной области спектра фиксировались три сигнала удвоенной интенсивности от 6 алифатических протонов морфолинового цикла.

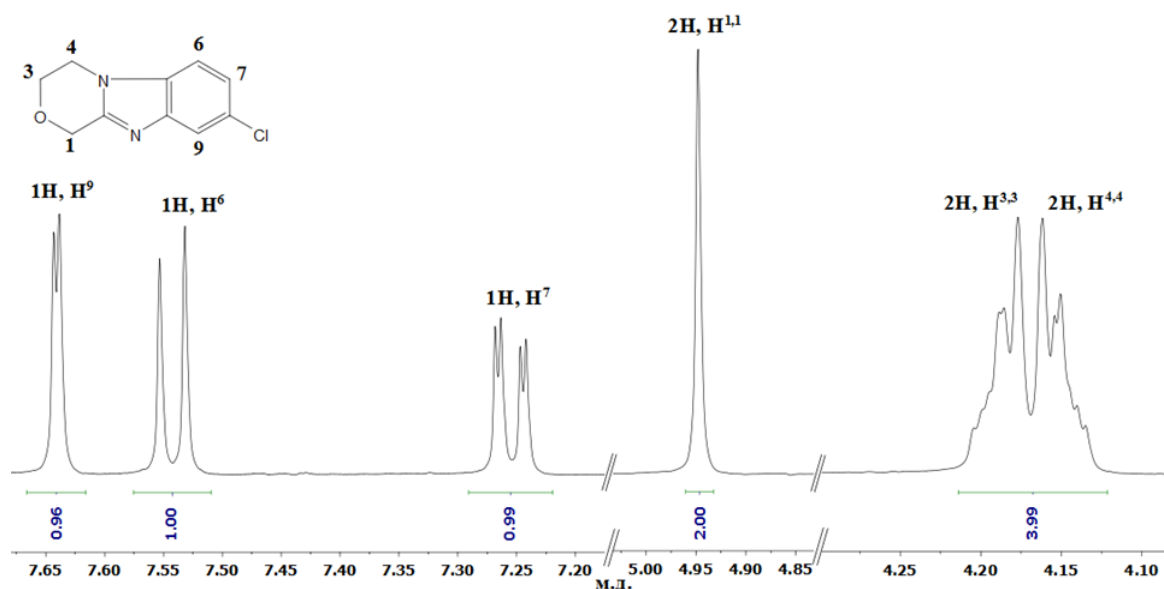


Рис. 3. Фрагменты ^1H ЯМР спектр 8-хлор-3,4-дигидро-1*H*-[1,4]оксазино[4,3-*a*]бензимидазола (**2a**)

В ^1H ЯМР спектре ранее полученного 7-хлор-1,2,3,4-тетрагидропиридо[1,2-*a*]бензимидазола сигналы протонов метиленовых групп также имели двойную интенсивность (рис. 4) [31].

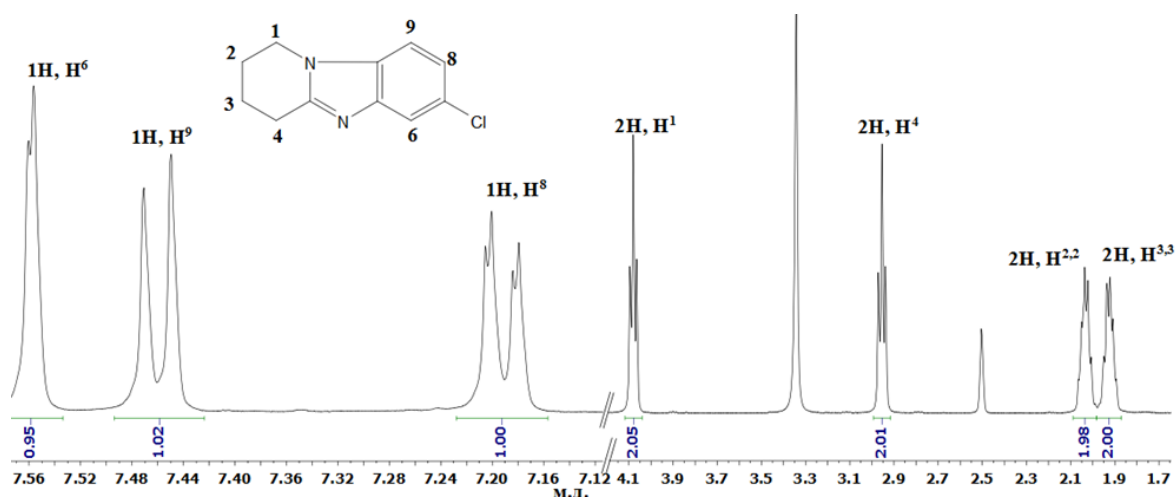


Рис. 4. Фрагменты ^1H ЯМР спектра 7-хлор-1,2,3,4-тетрагидропиридо[1,2-*a*]бензимидазола

В отличие от ЯМР спектров этих веществ ^1H ЯМР спектр 3-метил-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидропиридо[1,2-*a*]бензимидазола **2b** содержал только один вместо ожидаемых 3-х сигналов удвоенной интенсивности от протонов метиленовых групп (рис. 5, горизонтальная часть спектра). Остальные метиленовые протоны давали одиночные сигналы. Отнесение сигналов алифатических протонов было сделано на основании данных 2D ^1H - ^1H NOESY спектра (рис. 5).

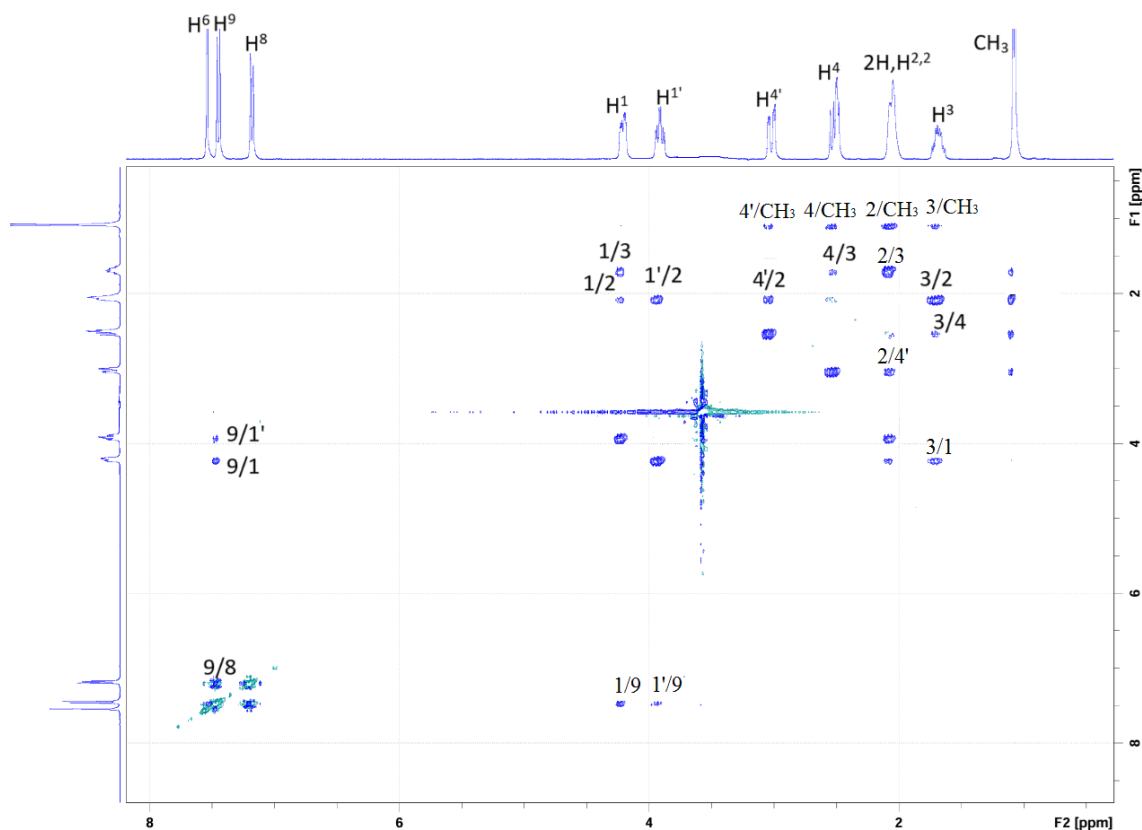


Рис. 5. 2D ^1H - ^1H NOESY спектр 3-метил-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидропиридо[1,2-*a*]бензимидазола (**2b**)

В 2D спектре соединения **2b** наблюдались кросс-пики взаимодействия одного из протонов C^1H_2 группы с метиновым протоном H^3 , метиленовыми $\text{H}^{2,2'}$ и ароматическим



H⁹. Другой протон этой метиленовой группы H^{1'} имел кросс-пики только с H⁹ и H^{2',2'}. Отличались также по взаимодействию с алифатическими протонами протоны H⁴ и H^{4'}. H^{4'} давал кросс-пик с протонами метильной и C²H₂ групп, в то время как для H⁴ наблюдалось взаимодействие с метильными и метиновым H³ протонами.

Для объяснения данных ¹H ЯМР спектроскопии был проведен расчет геометрических параметров молекулы 3-метил-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидропиридо[1,2-*a*]бензимидазола **2a** (рис. 6). Расчет проводили в рамках теории функционала плотности с гибридным обменно-корреляционным функционалом методом DFT B3LYP/6-31G** с использованием программы ORCA 5.0.4. Оптимизацию геометрии выполняли с использованием дискретной сольватационной модели SMD. В качестве сольватной оболочки использовали DMSO.

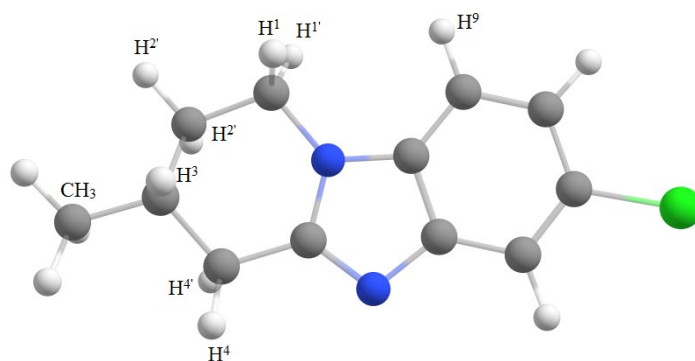


Рис. 6. Оптимизированная молекула 3-метил-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидропиридо[1,2-*a*]бензимидазола (**2b**) методом DFT B3LYP/6-31G** с использованием программы ORCA 5.0.4.

В оптимизированной молекуле 3-метил-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидропиридо[1,2-*a*]бензимидазола были определены расстояния между атомами водорода. Оказалось, что протоны H¹ и H³, H^{2'} и H^{4'} были пространственно сближены. Расстояние между ними составляло 2.62 Å и 2.58 Å, соответственно. Расстояния между атомами H^{1'} и H³, H^{2'} и H⁴, для которых отсутствовали кросс-пики в 2D ¹H-¹H NOESY, было значительно больше, 3.78 Å и 3.75 Å, соответственно.

При восстановлении соединения **1c**, содержащего пиперазиновый цикл, образование продукта внутримолекулярной циклизации **2c** не происходило. Анализ состава реакционной массы показал наличие в ней исходного вещества **1c**, 5-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)анилина (**3**) и 4,5-дихлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)анилина (**4**) в соотношении 1:0.21:0.33. В ¹H ЯМР спектре смеси также присутствовали следовые количества неопределенного продукта. Наличие продуктов хлорирования отмечалось нами ранее при восстановлении подобных динитроаренов [47].

Варьирование условий синтеза – использование различных протогенных сред – не приводило к образованию 2-метил-8-хлор-1,2,3,4-тетрагидропиридино[1,2-*a*]бензимидазола (**2c**). В реакционной массе всегда присутствовали нитросоединение **1c** и аминоподпродукты **3** и **4**. В зависимости от условий менялось только их соотношение.

Отсутствие в реакционной массе конденсированного гетероциклического продукта, по-видимому, объяснялось протонированием атома азота гетероцикла, связанного с тремя алкильными заместителями. В результате наличия на нем полного



положительного заряда нуклеофильные свойства реакционного центра снижались, и процесс внутримолекулярной циклизации не происходил.

В индивидуальном виде аминосоединение **3** было получено при восстановлении **1c** TiCl_3 в 10% HCl (схема 3).

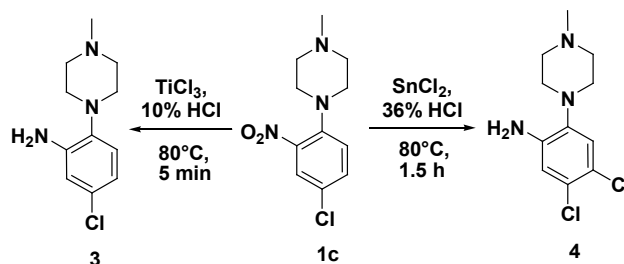


Схема 3

В ^1H ЯМР спектре амина **3** (рис. 7) в сильнополюсной области наблюдались 2 сигнала от 8 протонов 4-х метиленовых групп. Сигнал удвоенной интенсивности протонов аминогруппы в виде широкого синглета выходил при 4.99 м.д. В спектре также присутствовали 3 сигнала от 3-х ароматических протонов. Более экранированным из них был H^4 , находящийся в *пара*-положении к NH_2 -группе. В самом слабом поле при 6.85 м.д. фиксировался протон H^3 с $J = 8.3$ Гц.

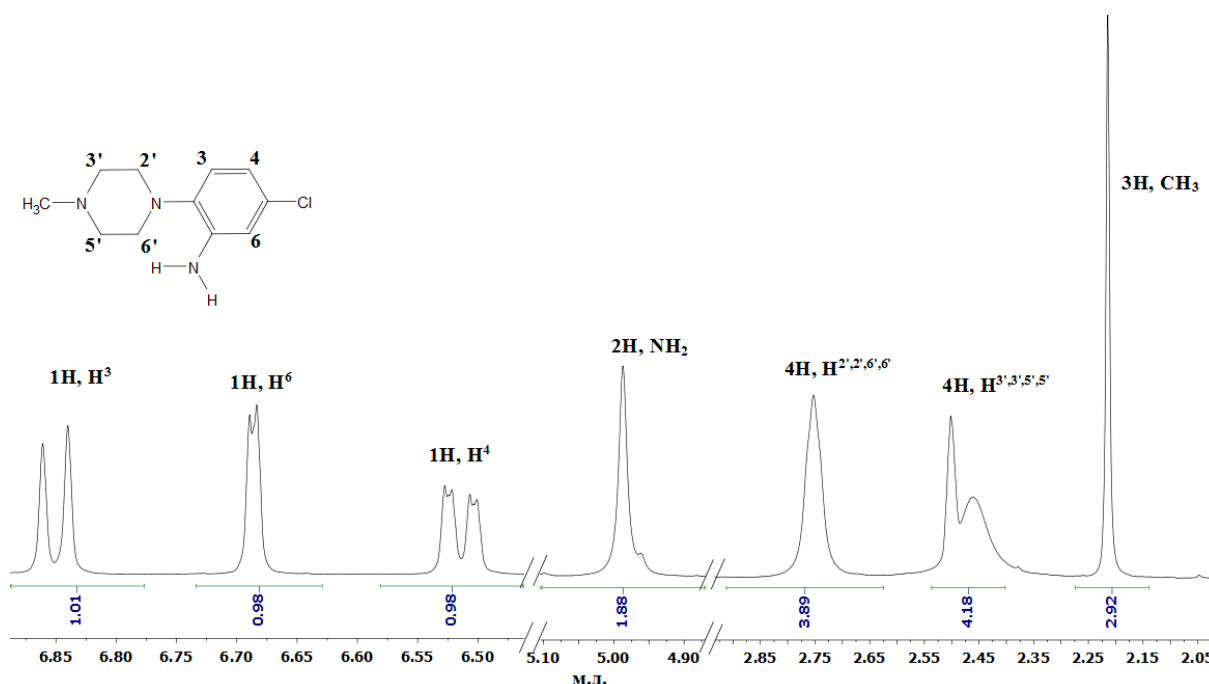


Рис. 7. Фрагменты ^1H ЯМР спектра 5-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)анилина (**3**)

Синтез дихлоранилина **4** осуществляли в 36% HCl , используя в качестве восстановителя SnCl_2 . В ^1H ЯМР спектре (рис. 8) данного соединения, в отличие от амина **3**, наблюдались только два сигнала ароматических протонов при 6.84 м.д. и 6.97 м.д. Их вид свидетельствовал о введении заместителя в 4-е положение. Сигнал протонов аминогруппы немного смещался в слабополюсную область спектра при 5.09 м.д.

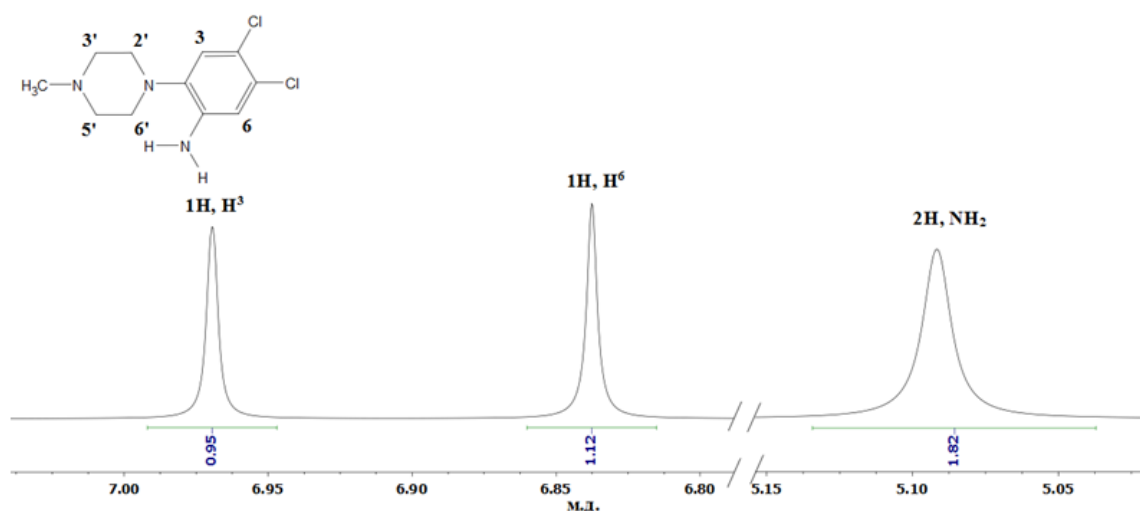


Рис. 8. Фрагменты ^1H ЯМР спектра 4,5-дихлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)анилина (4)

Таким образом, восстановительную гетероциклизацию *орто*-нитро-*трет*-анилинов можно использовать для получения конденсированных производных бензимидазола, содержащих различные предельные азагетероциклы. Ограничением применения данного процесса является наличие в гетероциклическом фрагменте субстрата гетероатома, способного протонироваться в ходе реакции восстановления.

Экспериментальная часть

Температуры плавления определяли на приборе PolyTherm A со скоростью нагревания $3\text{ }^\circ\text{C}/\text{мин}$ и не корректировали. Спектры ЯМР регистрировали на приборе «BrukerDRX-400» для растворов $\text{DMSO}-d_6$. В качестве эталона для отсчёта химических сдвигов использовали сигналы остаточных протонов растворителя в ^1H ЯМР ($\delta\text{ }2.5\text{ м.д.}$) или в ^{13}C ЯМР ($\delta = 39.5\text{ м.д.}$). Масс-спектры были записаны на приборе FINNIGAN MAT. INCOS 50, энергия электронного потока 70 эВ.

Общая методика синтеза 8-хлор-3,4-дигидро-1*H*-[1,4]оксазино[4,3-*a*]бензимидазола (2а) 3-метил-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидропиридо[1,2-*a*]бензимидазола (2б)

К раствору 0.0041 моль нитросоединения **1a** или **1b** в 45 мл 8%-ной HCl при $80\text{ }^\circ\text{C}$ прикапывали в течение 2 ч раствор 0.98 г (0.0043 моль) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в 45 мл 8%-ной HCl . Затем реакционную смесь перемешивали в течение 0.5 ч. После охлаждения реакционную массу обрабатывали NH_4OH до $\text{pH} = 8$ и экстрагировали хлороформом. После отгонки хлороформа полученный сухой остаток перекристаллизовывали в хлороформе.

8-хлор-3,4-дигидро-1*H*-[1,4]оксазино[4,3-*a*]бензимидазол (2а) Выход 91%. $T_{\text{пл.}}$ $193\text{--}196\text{ }^\circ\text{C}$. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.64 (д, 1H, H-9, $J=1.9$), 7.54 (д, 1H, H-6, $J=8.5$), 7.26 (дд, 1H, H-7, $J=8.5, 1.9$), 4.95 (с, 2H, H-1,1), 4.18 (дтт, 4H, H-3,3,4,4, $J=8.4, 5.8, 2.9$). Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 150.44, 143.86, 133.61, 127.02, 122.44, 118.77, 111.82, 65.01, 63.91, 42.62. HRMS: m/z вычислено $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ClN}_2\text{O}$ 209.6516 $[M+\text{H}]^+$, найдено 209.6511.



3-метил-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидропиридо[1,2-*a*]бензимидазол (2b). Выход 92%. $T_{\text{пл.}}$ 127-129 °С. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 7.54 (д, 1H, H-6, $J=1.3$), 7.45 (д, 1H, H-9, $J=8.4$), 7.18 (дд, 1H, H-8, $J=8.5, 1.8$), 4.16 – 4.26 (м, 1H, H-1), 3.87 – 3.97 (м, 1H, H-1'), 2.95 – 3.07 (м, 1H, H-4'), 2.57 – 2.46 (м, 2H, H-4), 2.12 – 2.01 (м, 2H, H-2,2), 1.61-1.75 (м, 1H, H-3), 1.08 (д, 3H, CH_3 , $J=6.4$). Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 154.13, 144.07, 133.87, 126.64, 121.87, 118.09, 111.59, 42.11, 33.31, 30.14, 27.34, 21.38. HRMS: m/z вычислено $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ClN}_2$ 221.7054 $[M+H]^+$, найдено 221.7056.

Методика синтеза 5-хлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)анилина (3).

К раствору 1 г (0.0039 моль) нитросоединения **1c** в 35 мл 10%-ной HCl при 80 °С вносили 28 мл 15%-ного раствора TiCl_3 в 10% HCl . Реакционную массу перемешивали 5 мин и охлаждали. После чего реакционную массу обрабатывали NH_4OH до $\text{pH} = 8$ и экстрагировали хлороформом. После отгонки хлороформа полученный сухой остаток перекристаллизовывали в смеси гексана и хлороформа. Выход 91%. $T_{\text{пл.}}$ 150-152 °С. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 6.85 (д, 1H, H-3, $J=8.3$), 6.69 (д, 1H, H-6, $J=2.5$), 6.51 (дд, 1H, H-4, $J=8.3, 2.5$), 4.99 (с, 2H, NH_2), 2.75 (т, 4H, H-2',2',6',6', $J=4.8$), 2.53 – 2.37 (т, 4H, H-3',3',5',5', $J=4.8$), 2.21 (с, 3H, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 144.65, 137.67, 128.65, 121.16, 116.27, 113.97, 55.76, 50.88, 46.53. HRMS: m/z вычислено $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{ClN}_3$ 226.7252 $[M+H]^+$, найдено 226.7250.

Методика синтеза 4,5-дихлор-2-(4-метилпиперазин-1-ил)анилина (4).

К раствору 1 г (0.0039 моль) нитросоединения **1c** в 35 мл 36%-ной HCl при 80 °С прикапывали в течение 1.5 ч 2.7 г (0.0119 моль) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в 45 мл 36%-ной HCl . После чего реакционную массу охлаждали, обрабатывали NH_4OH до $\text{pH} = 8$ и экстрагировали хлороформом. После отгонки хлороформа полученный сухой остаток перекристаллизовывали в метаноле. Выход 64%. $T_{\text{пл.}}$ 128-131 °С. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 6.97 (с, 1H, H-3), 6.84 (с, 1H, H-6), 5.09 (с, 2H, NH_2), 2.79 (т, 4H, H-2',2',6',6', $J=4.8$), 2.54 (т, 4H, H-3',3',5',5', $J=4.8$), 2.22 (с, 3H, CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, $\text{DMCO}-d_6$) δ 144.69, 137.68, 128.68, 121.19, 116.32, 113.99, 55.77, 50.88, 46.53. HRMS: m/z вычислено $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_3$ 261.1703 $[M+H]^+$, найдено 261.1707.

Квантовохимические расчеты электронного строения проводили с помощью программы ORCA 5.0.4 в рамках теории функционала плотности с гибридным обменно-корреляционным функционалом (метод DFT B3LYP/6-31G**) для открытых электронных оболочек. Влияние среды учитывали с помощью сольватационной модели с учетом электронной плотности (SMD). В качестве сольватной оболочки использовали DMSO. Для обработки данных, визуализации, а также оценки межатомных расстояний оптимизированных молекул использовали программы и ChemCraft [48].

Работа выполнена в рамках Госзадания на осуществление научных исследований и разработок ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» на 2025 год от Министерства здравоохранения РФ по теме «Разработка новых лекарственных препаратов для таргетной химиотерапии онкологических заболеваний на основе конденсированных производных бензимидазола с узловым атомом азота».



Список источников

1. Demirayak S., Mohsen U.A., Karaburun A.C. Synthesis and anticancer and anti-HIV testing of some pyrazino[1,2-*a*]benzimidazole derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, 2002, 37(3), 255–260. DOI: 10.1016/S0223-5234(01)01313-7.
2. Nowicka A., Liszkiewicz H., Nawrocka W.P., Wietrzyk J., Kempńska K., Dryś A. Synthesis and antiproliferative activity *in vitro* of new 2-aminobenzimidazole derivatives. Reaction of 2-arylideneaminobenzimidazole with selected nitriles containing active methylene group. *Cent. Eur. J. Chem.*, 2014, 12, 1047–1055. DOI: 10.2478/s11532-014-0533-3.
3. Sondhi S.M., Rani R., Singh J., Roy P., Agrawal S.K., Saxena A.K. Solvent free synthesis, anti-inflammatory and anticancer activity evaluation of tricyclic and tetracyclic benzimidazole derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2010, 20(7), 2306–2310. DOI: 10.1016/j.bmcl.2010.01.147.
4. Moriarty E., Carr M., Bonham S., Carty M. P., Aldabbagh F. Synthesis and toxicity towards normal and cancer cell lines of benzimidazolequinones containing fused aromatic rings and 2-aromatic ring substituents. *Eur. J. Med. Chem.*, 2010, 45(9), 3762–3769. DOI: 10.1016/j.ejmech.2010.05.025.
5. O'Donovan L., Carty M. P., Aldabbagh F. First synthesis of N-[(aziridin-2-yl)methyl]benzimidazolequinone and analysis of toxicity towards normal and Fanconi anemia cells. *Chem. Commun.*, 2008, (43), 5592–5594. DOI: 10.1039/B814706J.
6. Fahey K., O'Donovan L., Carr M., Carty M. P., Aldabbagh F. The influence of the aziridinyl substituent of benzimidazoles and benzimidazolequinones on toxicity towards normal and Fanconi anaemia cells. *Eur. J. Med. Chem.*, 2010, 45(5), 1873–1879. DOI: 10.1016/j.ejmech.2010.01.026.
7. Thummanagoti S., Yellol G. S., Sun C. Microwave-Assisted Tandem Transformation on an Ionic-Liquid Support: Efficient Synthesis of Pyrrolo/Pyridobenzimidazolones and IsoindolinoneFused Benzimidazoles. *Chem. Asian J.*, 2011, 6(9), 2471 – 2480. DOI: 10.1002/asia.201100277.
8. Enumula S., Pangal A., Gazge M., Shaikh J. A. Diverse Pharmacological aspects of Benzimidazole Derivatives: A Review. *Res. J. Chem. Sci.*, 2014, 4, 78–88. URL: <https://isca.me/rjcs/Archives/v4/i4/12.ISCA-RJCS-2014-032.pdf>.
9. Lynch M., Hehir S., Kavanagh P., O'Shaughnessy J., Carty M.P., Aldabbagh F. Synthesis by radical cyclization and cytotoxicity of highly potent bioelectrocyclic alicyclic ring fused [1,2-*a*]benzimidazolequinones. *Chemistry*, 2007, 13(11), 3218–3226. DOI: 10.1002/chem.200601450.
10. Fagan V., Bonham S., Carty M.P., Aldabbagh F. One-pot double intramolecular homolytic aromatic substitution routes to dialicyclic ring fused imidazobenzimidazolequinones and preliminary analysis of anticancer activity. *Org. Biomol. Chem.*, 2010, 8(14), 3149–3156. DOI: 10.1039/c003511d.
11. Suleman A., Skibo E.B. A comprehensive study of the active site residues of DT-Diaphorase: rational design of benzimidazolediones as DT-Diaphorase substrates. *J. Med. Chem.*, 2002, 45 (6), 1211–1220. DOI: 10.1021/jm0104365.
12. Mavrova A.Ts. Synthesis and antitrichinellosis activity of some 2-substituted-[1,3]thiazolo[3,2-*a*]benzimidazol-3(2H)-ones. *Org. Biomol. Chem.*, 2005, 13, 5550–5559. DOI: 10.1016/j.bmc.2005.06.046.
13. Придворов Г.В., Муха О.Ю., Липатов В.А. Противосудорожные свойства конденсированных производных имидазобензимидазола: тезисы докладов Российской конференции по медицинской химии с международным участием «МедХим-Россия 2021», 2021, 439. DOI: 10.19163/medchemrussia2021-2021-439.
14. Dolzhenko A.V., Chui W.K., Dolzhenko A.V., Chan L.W. Synthesis and biological activity of fluorinated 2-amino-4-aryl-3,4-dihydro[1,3,5]triazino[1,2-*a*]benzimidazoles. *J. Fluorine Chem.*, 2005, 126(5), 759–763. DOI: 10.1016/j.jfluchem.2005.02.009.
15. Kaur P., Wakode S. R. Antimicrobial properties of benzimidazole and Mannich bases of benzimidazole: A review. *Int. J. Sci. Res.*, 2016, 5(3), 762–772. URL: <https://www.ijsr.net/archive/v5i3/NOV161972.pdf>.
16. Badawey E.S.A., Rida S.M., Soliman F.S., Kappe T. Benzimidazole condensed ring systems, VI: Organic azides in heterocyclic synthesis, X: Synthesis of some substituted pyrimido[1,6-*a*]benzimidazoles as potential antimicrobial agents. *Monatsh Chem.*, 1989, 120, 1159–1164.



17. Villa P., Arumugam N., Almansour A.I., Kumar R.S., Mahalingam S.M., Maruoka K., Thangamani S. Benzimidazole tethered pyrrolo[3,4-b]quinoline with broad-spectrum activity against fungal pathogens. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2019, 29(5), 729-733. DOI: 10.1016/j.bmcl.2019.01.006.
18. Mohamed B.G., Abdel-Alim A.M., Hussein M.A. Synthesis of 1-acyl-2-alkylthio-1,2,4-triazolobenzimidazoles with antifungal, anti-inflammatory and analgesic effects. *Acta Pharm.*, 2006, 56(1), 31. URL: <https://core.ac.uk/download/pdf/14378832.pdf>.
19. Chernyshov V.V., Yarovaya O.I., Fadeev D.S., Gatilov Y.V., Esaulkova Y.L., Muryleva A.S., Sinegubova K.O., Zarubaev V.V., Salakhutdinov N.F. Single-stage synthesis of heterocyclic alkaloid-like compounds from (+)-camphoric acid and their antiviral activity. *Mol Divers*, 2020, 24, 61–67. DOI: 10.1007/s11030-019-09932-9.
20. De Palma, A.M., Heggermont, W., Leyssen, P., Pürstinger, G., Wimmer, E., De Clercq, E., Rao A., Monforte A.M., Chimirri A., Neyts J. Antienterovirus activity and structure–activity relationship of a series of 2,6-dihalophenyl-substituted 1H,3H-thiazolo[3,4-a]benzimidazoles. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2007, 353 (3), 628-632. DOI: 10.1016/j.bbrc.2006.12.063.
21. Gaba M., Sing S., Mohan C. Benzimidazole: An emerging scaffold for analgesic and anti-inflammatory agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 2014, 76, 494-505. DOI: 10.1016/j.ejmech.2014.01.030.
22. Srikanth L., Raj V.V., Raghunandan N., Venkateshwerlu L. Recent advances and potential pharmacological activities of benzimidazole derivatives. *Der Pharma Chem.*, 2011, 3(2), 172-193. DOI: 10.5555/20113163843.
23. Jain K.S., Shah A.K., Bariwal J., Shelke S.M., Kale A.P., Jagtap J.R., Bhosale A.V. Recent advances in proton pump inhibitors and management of acid-peptic disorders. *Bioorg. Med. Chem.*, 2007, 15(3), 1181-1205. DOI: 10.1016/j.bmc.2006.07.068.
24. Вандышев Д.Ю., Ковыгин Ю.А., Хмелевская Т.Н., Щербаков К.А., Шихалиева К.Д., Смольяникова М.Ю., Шихалиев Х.С. Синтез 3,4-дигидропиримидо[1,2-а]бензимидазолов, перспективных антагонистов CRF1 рецепторов. *Изв. АН. Серия Химическая*, 2024, 73(4), 994-1004.
25. Aso K., Kobayashi K., Takai T., Kojima T., Tokumaru K., Mochizuki M. U.S. Patent No. 8901141, 2009.
26. Tan K.L., Bergman R.G., Ellman J.A. Annulation of alkenyl-substituted heterocycles via rhodium-catalyzed intramolecular C-H activated coupling reactions. *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, 123(11), 2685-2686. DOI: 10.1021/ja0058738.
27. Tan K.L., Park S., Ellman J.A., Bergman R.G. Intermolecular coupling of alkenes to heterocycles via C-H bond activation. *J. Org. Chem.*, 2004, 69(21), 7329-7335. DOI: 10.1021/jo048666p.
28. Haque M.R., Rasmussen M. Ambident heterocyclic reactivity: Intramolecular alkylations of 2,4-disubstituted benzimidazoles. *Tetrahedron*, 1997, 53(20), 6937-6958. DOI: 10.1016/S0040-4020(97)00394-3.
29. Bastug G., Eviolitte C., Marko I.E. Functionalized orthoesters as powerful building blocks for the efficient preparation of heteroaromatic bicycles. *Org. Lett.*, 2012, 14(13), 3502-3505. DOI: 10.1021/ol301472a.
30. Allin S.M., Bowman W.R., Karim R., Rahman S.S. Aromatic homolytic substitution using solid phase synthesis. *Tetrahedron*, 2006, 62(18), 4306-4316. DOI: 10.1016/j.tet.2006.02.071.
31. Begunov R.S., Sakulina V.O., Syroeshkin M.A., Saverina E.A., Sokolov A.A., Minyaev M.E. Electroreductive heterocyclization of *ortho*-piperidino substituted nitro(het)arenes. *Mendeleev Commun.*, 2020, 30(5), C. 633-635. DOI: 10.1016/j.mencom.2020.09.027.
32. Бегунов Р. С., Соколов А. А., Филимонов С. И. Синтез хиноидных производных бензаннелированных гетероциклов с узловым атомом азота. *ЖОрХ.*, 2020, 56(8), 1222-1232. DOI: 10.31857/S051474922008008X.
33. Hubbard J.W., Piegols A.M., Söderberg B.C.G. Palladium-catalyzed N-heteroannulation of N-allyl- or N-benzyl-2-nitrobenzenamines: synthesis of 2-substituted benzimidazoles. *Tetrahedron*, 2007, 63(30), 7077-7085. DOI: 10.1016/j.tet.2007.05.010.
34. Meth-Cohn O., Suschitzky H. Heterocycles by ring closure of *ortho*-substituted *t*-anilines (The *t*-amino effect). *Adv. Heterocycl. Chem.*, 1972, 14, 211-278. DOI: 10.1016/S0065-2725(08)60954-X.
35. Tong S., Xu Z., Mamboury M., Wang Q., Zhu J. Aqueous Titanium Trichloride Promoted Reductive Cyclization of *o*-Nitrostyrenes to Indoles: Development and Application to the Synthesis of Rizatriptan and Aspidospermidine. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2015, 54(40), 11809-11812. DOI: 10.1002/anie.201505713.
36. Joardar S., Bhattacharyya A., Das S. A palladium on carbon catalyzed one-pot synthesis of substituted benzimidazoles. *Synthesis*, 2014, 46(22), 3121-3132. DOI: 10.1055/s-0034-1378454.



37. **Duchek J., Vasella A.** Synthesis of Benzimidazoles by Phosphine-Mediated Reductive Cyclisation of *ortho*-Nitro-anilides. *Helv. Chim. Acta.*, 2011, 94(6), 977-986. DOI: 10.1002/hlca.201100123.
38. **Alonso J., Halland N., Nazaré M., R'kyek O., Urmann M., Lindenschmidt A.** A Direct, Regioselective Palladium-Catalyzed Synthesis of N-Substituted Benzimidazoles and Imidazopyridines. *Eur. J. Org. Chem.*, 2011, 2011(2), 234-237. DOI: 10.1002/ejoc.201001423.
39. **Nguyen T.B., Ermolenko L., Al-Mourabit A.** Formic acid as a sustainable and complementary reductant: an approach to fused benzimidazoles by molecular iodine-catalyzed reductive redox cyclization of *o*-nitro-*t*-anilines. *Green Chemistry*, 2016, 18(10), 2966-2970. DOI: 10.1039/C6GC00902F.
40. **Sun X., Lv X. H., Ye L. M., Hu Y., Chen Y. Y., Zhang X. J., Yan M.** Synthesis of benzimidazoles via iridium-catalyzed acceptorless dehydrogenative coupling. *Org. Biomol. Chem.*, 2015, 13(27), 7381-7383. DOI: 10.1039/C5OB00904A.
41. **Xue D., Long Y.Q.** Metal-free TEMPO-promoted C (sp³)-H amination to afford multisubstituted benzimidazoles. *J. Org. Chem.*, 2014, 79(10), 4727-4734. DOI: 10.1021/jo5005179.
42. **Fagan V., Bonham S., McArdle P., Carty M. P., Aldabbagh F.** Synthesis and Toxicity of New Ring-Fused Imidazo[5,4-*f*]benzimidazolequinones and Mechanism Using Amine N-Oxide Cyclizations. *Eur. J. Org. Chem.*, 2012., 2012(10), 1967-1975. DOI: 10.1002/ejoc.201101687.
43. **Baars H., Beyer A., Kohlhepp S. V., Bolm C.** Transition-metal-free synthesis of benzimidazoles mediated by KOH/DMSO. *Org. Lett.*, 2014, 16(2), 536-539. DOI: 10.1021/ol403414v.
44. **Liubchak K., Nazarenko K., Tolmachev A.** Synthesis of annulated benzimidazoles via amidine cyclization. *Tetrahedron*, 2012, 68(14), 2993-3000. DOI: 10.1016/j.tet.2012.02.027.
45. **Chen J., Qu J., Zhang Y., Chen Y., Liu N., Chen B.** Metal-free construction of tricyclic or tetracyclic compounds—acid-promoted synthesis of benzo[4,5]imidazo[2,1-*a*]isoindole and 1,2-dialkyl-2,3-dihydrobenzimidazoles. *Tetrahedron*, 2013, 69(1), 316-319. DOI: 10.1016/j.tet.2012.10.030.
46. **Elder M. S., Melson G. A., Busch D. I.** Reactions of coordinated ligands. XII. The synthesis of *o*-benzylene-2,1-benzimidazole in the presence of nickel (II) ions, and a study of some of its metal complexes. *Inorg. Chem.*, 1966, 5(1), 74-77. DOI: 10.1021/ic50035a018.
47. **Бегунов Р.С., Соколов А.А.** Однореакторное восстановление и галогенирование N-(2,4-динитрофенил)пиперидина. *От химии к технологии шаг за шагом*, 2022, 3(2), 30-36. DOI: 10.52957/27821900_2022_02_30.
48. **Zhurko G.A.** Chemcraft. Version 1.6. URL: <http://www.chemcraftprog.com>

Поступила в редакцию 11.12.2024

Одобрена после рецензирования 22.01.2025

Принята к опубликованию 06.02.2025