

# СИНТЕЗ 9-ЗАМЕЩЁННЫХ ИМИДАЗО[1,2-*a*]БЕНЗИМИДАЗОЛОВ, СОДЕРЖАЩИХ ФРАГМЕНТ 5-НИТРОФУРАНА

© 2019 г. Т. А. Кузьменко<sup>а</sup>, Л. Н. Диваева<sup>а</sup>, Ю. А. Саяпин<sup>б</sup>,  
А. С. Морковник<sup>а\*</sup>, Г. С. Бородкин

<sup>а</sup> Научно-исследовательский институт физической и органической химии Южного федерального университета  
344090, Россия, г. Ростов-на-Дону, пр. Стачки 194/2

\*e-mail: asmork2@ipoc.rsu.ru

<sup>б</sup> ФГБУН «Федеральный исследовательский центр Южный научный центр Российской академии наук»,  
344006, Россия, г. Ростов-на-Дону, пр. Чехова 41

Поступила в редакцию 30 апреля 2019 г.

После доработки 15 мая 2019 г.

Принята к публикации 02 августа 2019 г.

Циклизацией четвертичных солей, полученных из 2-амино-1-*R*-бензимидазолов и 2-бром-1-(5-нитрофуран-2-ил)этан-1-она, впервые синтезированы 9-*R*-2-(5-нитрофуран-2-ил)-9*H*-имидазо[1,2-*a*]бензимидазолы. Взаимодействие 9-*R*-2-метил(арил)-9*H*-имидазо[1,2-*a*]бензимидазолов с 5-нитрофуран-2-карбальдегидом или 4-нитробензальдегидом приводит к их присоединению по положению С<sup>3</sup> трициклической системы с образованием вторичных спиртов. Из эфира 2-бромметил-9-метил-9*H*-имидазо[1,2-*a*]бензимидазол-3-карбоновой кислоты по реакции Виттига получены 2-этилимидазо-бензимидазолы.

**Ключевые слова:** 2-амино-1-*R*-бензимидазолы, 2-бром-1-(5-нитрофуран-2-ил)этан-1-он, циклизация, 9-*R*-2-(5-нитрофуран-2-ил)-9*H*-имидазо[1,2-*a*]бензимидазолы, [9-*R*-2-метил(арил)-9*H*-имидазо[1,2-*a*]бензимидазол-3-ил](5-нитрофуран-2-ил)метанола, этил 9-метил-2-[(*E,Z*)-(2-(5-нитрофуран-2-ил)этил)-9*H*-имидазо[1,2-*a*]бензимидазол-3-карбоксилат.

**DOI:** 10.1134/S0514749219100136

Производные 5-нитрофурана, как правило, содержащие в положении С<sup>2</sup> фрагмент СН=N или СН=СН, занимают важное место в ряду современных антимикробных и противопаразитарных лекарственных средств [1]. Наряду с подобными структурами ведётся поиск фармакологически активных соединений и среди гетероциклических молекул, непосредственно связанных с 5-нитрофурильным заместителем [2–7].

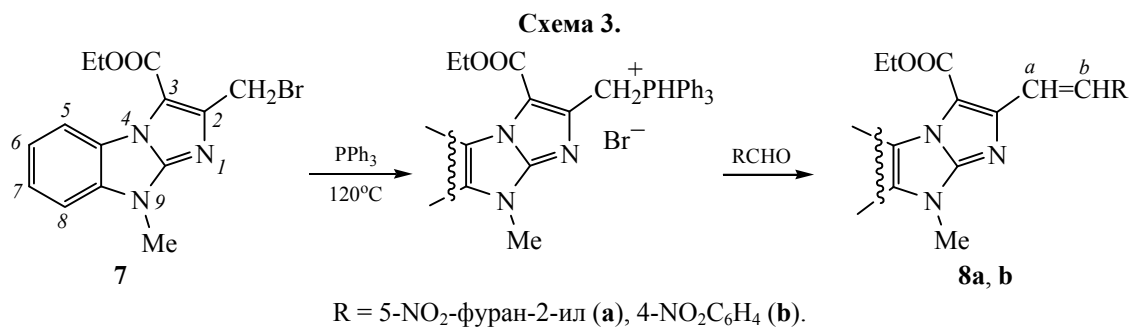
В настоящей работе впервые получены нитрофурановые производные имидазо[1,2-*a*]бензимидазола, в ряду которого обнаружено немало соединений, в том числе 2-гетарилзамещённых, обладающих разносторонней фармакологической активностью [8–10].

Синтез 2-(5-нитрофуран-2-ил)-9-*R*-имидазо[1,2-*a*]бензимидазолов проводился по традиционной

для этой конденсированной системы двухстадийной схеме, включающей реакцию кватернизации 1-*R*-2-аминобензимидазолов **1** 2-бром-1-(5-нитрофуран-2-ил)этан-1-оном с последующей циклизацией образующихся четвертичных солей **2** (схема 1). Немаловажно, что в этой связи нам удалось усовершенствовать известную методику бромирования 2-ацетил-5-нитрофурана [11], используя в качестве бромирующего агента легкодоступный комплекс диметилацетамида с бромом – дибромбромат бис[диметилацетамид]водорода [12]. Это позволяет проводить реакцию в мягких условиях (30°C) с почти количественным выходом.

Бромиды **2a–f**, несмотря на известную неустойчивость производных 2-ацетил-5-нитрофурана к основаниям, образуются из аминов **1a–f** с выходом 85–90% при кратковременном нагревании реагентов в растворе ацетона. В случае более





Аналогичные спирты **5b, c** легко образуются и из 2-арилимидазобензимидазолов **4b, c** независимо от электронных свойств содержащихся в арильном ядре заместителей. Полученный нами по методике [14] продукт взаимодействия 2,9-диметилпроизводного **4a** с 4-нитробензальдегидом согласно данным спектра ЯМР <sup>1</sup>H на самом деле также является не 2-этинилзамещенным, а карбинолом **6**.

Таким образом, не только хлораль [9], но и ароматические и гетероциклические альдегиды присоединяются к 9-R-имидазобензимидазолам по положению C<sup>3</sup>, на котором локализован наибольший отрицательный заряд. Отметим, что подобные 3- $\alpha$ -гидроксиарилимидазобензимидазолы были уже известны, но их синтезировали в несколько стадий, либо из 3-литийимидазобензимидазолов, либо из 3-формилпроизводных этой трициклической системы и реактивов Гриньяра [15].

2-Этилимидазобензимидазолы получены нами по реакции Виттига из легкодоступного эфира 2-бромметил-9-метил-9H-имидазо[1,2-*a*]бензимидазол-3-карбоновой кислоты **7** [16]. Сплавление эквимольных количеств соединения **7** с трифенилфосфином приводит к соли фосфония, из которой далее в реакции с 5-нитрофуран-2-карбальдегидом или с 4-нитробензальдегидом в двухфазной системе CHCl<sub>3</sub> – H<sub>2</sub>O в присутствии Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> образуются соответствующие этенилпроизводные **8a, b** (схема 3).

Соединения **8** хроматографически индивидуальны, но по данным спектров ЯМР <sup>1</sup>H представляют собой смесь *цис*- и *транс*-изомеров с преобладанием *транс*-формы в соотношении 2:1 для **8a** и 6:1 для **8b**. Квантово-химические расчёты, проведенные для соединений **8**, показывают, что оба геометрических изомера имеют практически плоский каркас неводородных атомов. Эфиры **8**, в отличие от легко декарбоксилирующихся в кислой среде 2-метил(арил)замещённых аналогов [17],

остаются неизменными даже при длительном кипячении в конц. HCl, что, по-видимому, обусловлено их низкой растворимостью.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H соединений **3a, b, e, h, 5a, b** и **6** сняты на приборе Varian Unity-300 (300 МГц), остальных и спектры НМБС <sup>15</sup>N-<sup>1</sup>H – на спектрометре Bruker Avance 600 (600 МГц), для соединений **3** в растворе CDCl<sub>3</sub>, остальных – в ДМСО-*d*<sub>6</sub>. Сдвиги ядер <sup>1</sup>H приведены относительно остаточного сигнала дейтерорастворителя, химические сдвиги ядер <sup>15</sup>N указаны относительно <sup>15</sup>NH<sub>3</sub>. Температуры плавления определены на приборе Fisher-Johns Melting Point Apparatus. Элементный анализ проведен классическим методом микроанализа [18]. Контроль за протеканием реакций и индивидуальностью полученных соединений осуществлялся методом ТСХ (пластины с Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> III степени активности, элюент CHCl<sub>3</sub>, проявление парами йода во влажной камере). Расчеты геометрии соединений **8** проведены методом DFT (B3LYP 6-31G\*\*) с использованием программы Firefly 8.0 [19], частично базирующейся на коде пакета программ GAMESS (US) [20].

Амины **1a, g, h** получены по методике [21], **1b-d** [22], **1e-f** [23]. Все использованные реагенты коммерчески доступны.

**2-Бром-1-(5-нитрофуран-2-ил)этан-1-он.** Раствор 1.55 г (10 ммоль) 2-ацетил-5-нитрофурана и 4.15 г (10 ммоль) дибромбромата бис[диметилацетамид]водорода [12] в 30 мл этилацетата перемешивали при 25–30°C 1.5–2 ч до полного обесцвечивания. Выпавший осадок гидробромида диметилацетамида отфильтровывали. После упаривания маточного раствора получали 2.2 г (96%) продукта реакции. Кремовые кристаллы, т.пл. 81–82°C (MeOH), лит. 78–79°C [11]. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.:

4.40 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.40 д [1H, H<sup>3(4)</sup>, J 4.2 Гц], 7.42 д [1H, H<sup>4(3)</sup>, J 4.2 Гц].

**Четвертичные соли (2a–h)** (общая методика). К нагретому до 40–45°C раствору 5 ммоль амина **1a–h** в 20–25 мл ацетона прибавляли 1.2 г (5 ммоль) 2-бром-1-(5-нитрофуран-2-ил)этан-1-она. Кипятили 3–5 мин до начала выделения осадка и оставляли при комнатной температуре на 4–5 ч. Затем осадок отфильтровывали и промывали ацетоном. Полученные соли хроматографически индивидуальны, поэтому вводились в дальнейшие превращения без дополнительной очистки. Ниже приведены физико-химические характеристики некоторых из них.

**2-(2-Имино-3-метил-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-1-ил)-1-(5-нитрофуран-2-ил)этан-1-она гидробромид (2a)**. Выход 86%, бледно-желтые кристаллы, т.пл. 234–236°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 3.72 с (3H, CH<sub>3</sub>), 5.84 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.31 т [1H, H<sup>3(6)</sup>, J 7.9 Гц], 7.38 т [1H, H<sup>6(5)</sup>, J 7.9 Гц], 7.61 д (1H, H<sup>7</sup>, J 7.9 Гц), 7.63 д (1H, H<sup>4</sup>, J 8.0 Гц), 7.90 д (1H, H<sup>3'</sup>, J 4.0 Гц)<sup>1</sup>, 7.95 д (1H, H<sup>4'</sup>, J 4.0 Гц), 8.90 с (2H, NH<sub>2</sub>). Найдено, %: С 44.27; Н 3.21; Вр 21.20; N 14.87. C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>·HBr. Вычислено, %: С 44.11; Н 3.44; Вр 20.96; N 14.70.

**2-{2-Имино-3-[2-(4-хлорфенокси)этил]-1H-бензимидазол-1-ил}-1-(5-нитрофуран-2-ил)этан-1-она гидробромид (2e)**. Выход 85%, бледно-желтые кристаллы, т.пл. 245–247°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 4.34 т (2H, CH<sub>2</sub>, J 5.0 Гц), 4.67 т (2H, CH<sub>2</sub>, J 5.0 Гц), 5.84 с (2H, CH<sub>2</sub>), 6.88 д.д (2H, H<sup>2'',6''</sup>, J 8.7, 2.2 Гц), 7.30–7.32 м [3H, H<sup>5(6)3'',5''</sup>], 7.37 т [1H, H<sup>6(5)</sup>, J 7.8 Гц], 7.63 д (1H, H<sup>7</sup>, J 8.0 Гц), 7.70 д (1H, H<sup>4</sup>, J 8.1 Гц), 7.89 д (1H, H<sup>3'</sup>, J 4.0 Гц), 7.96 д (1H, H<sup>4'</sup>, J 4.0 Гц), 9.01 с (2H, NH<sub>2</sub>). Найдено, %: С 48.53; Н 3.24; Вр, Cl 21.87; N 10.83. C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>·HBr. Вычислено, %: С 48.34; Н 3.48; Вр 15.31; Cl 6.79; N 10.74.

**9-R-2-(5-Нитрофуран-2-ил)-9H-имидазо[1,2-а]-бензимидазолы (3a–h)** (общая методика). Суспензию 3 ммоль соответствующей четвертичной соли **2a–h** в 15–20 мл ледяной уксусной кислоты кипятили в присутствии 0.25 г (3 ммоль) безводного ацетата натрия 2–2.5 ч до полного растворения исходной соли, а затем ещё 1 ч, контролируя завершение реакции с помощью ТСХ. Выделившийся после охлаждения ярко жёлтый или оран-

жевый осадок отфильтровывали, промывали 10–15 мл диэтилового эфира и водой.

**9-Метил-2-(5-нитрофуран-2-ил)-9H-имидазо[1,2-а]бензимидазол (3a)**. Выход 92%, т.пл. 257–258°C (BuOH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 3.80 с (3H, CH<sub>3</sub>), 6.90 д (1H, H<sup>3'</sup>, J 3.9 Гц), 7.18–7.21 м [1H, H<sup>6(7)</sup>], 7.26–7.31 м [1H, 1H, H<sup>7(6)</sup>], 7.35 д (1H, H<sup>8</sup>, J 7.8 Гц), 7.42 д (1H, H<sup>4'</sup>, J 3.9 Гц), 7.56 д (1H, H<sup>5</sup>, J 7.8 Гц), 7.91 с (1H, H<sup>3</sup>). Найдено, %: С 59.39; Н 3.35; N 20.10. C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 59.57; Н 3.57; N 19.85.

**9-(4-трет-Бутилбензил)-2-(5-нитрофуран-2-ил)-9H-имидазо[1,2-а]бензимидазол (3b)**. Выход 83%, т.пл. 195–196°C (EtOH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 1.25 с [9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 5.37 с (2H, CH<sub>2</sub>), 6.90 д (1H, H<sup>3'</sup>, J 3.9 Гц), 7.17–7.34 м (7H, H<sup>6-8,2'',3'',5'',6''</sup>), 7.42 д (1H, H<sup>4'</sup>, J 3.9 Гц), 7.56 д (1H, H<sup>5</sup>, J 7.5 Гц), 7.92 с (1H, H<sup>3</sup>). Найдено, %: С 69.70; Н 5.17; N 13.74. C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 69.55; Н 5.35; N 13.52.

**2-(5-Нитрофуран-2-ил)-9-(4-фторбензил)-9H-имидазо[1,2-а]бензимидазол (3c)**. Выход 80%, т.пл. 219–220°C (BuOH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 5.43 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.01 д (1H, H<sup>3'</sup>, J 3.9 Гц), 7.11–7.14 м (2H, H<sup>2'',6''</sup>), 7.22 т [1H, H<sup>6(7)</sup>, J 7.6 Гц], 7.32 т [1H, H<sup>7(6)</sup>, J 7.6 Гц], 7.41–7.43 м (2H, H<sup>3'',5''</sup>), 7.56 д (1H, H<sup>8</sup>, J 8.1 Гц), 7.77 д (1H, H<sup>4'</sup>, J 3.9 Гц), 7.87 д (1H, H<sup>5</sup>, J 7.8 Гц), 8.49 с (1H, H<sup>3</sup>). Найдено, %: N 14.56. C<sub>20</sub>H<sub>13</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: N 14.89.

**2-(5-Нитрофуран-2-ил)-9-(4-хлорбензил)-9H-имидазо[1,2-а]бензимидазол (3d)**. Выход 89%, т.пл. 248–249°C (BuOH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 5.44 с (2H, CH<sub>2</sub>), 7.00 д (1H, H<sup>3'</sup>, J 3.9 Гц), 7.23 т.д [1H, H<sup>6(7)</sup>, J 7.8, 1.0 Гц], 7.32 т.д [1H, H<sup>7(6)</sup>, J 7.6, 1.2 Гц], 7.37 с (4H, H<sup>2'',3'',5'',6''</sup>), 7.55 д (1H, H<sup>8</sup>, J 8.2 Гц), 7.77 д (1H, H<sup>4'</sup>, J 3.9 Гц), 7.87 д (1H, H<sup>5</sup>, J 7.9 Гц), 8.50 с (1H, H<sup>3</sup>). Найдено, %: С 60.87; Н 3.59; Cl 8.85; N 14.53. C<sub>20</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 61.16; Н 3.34; Cl 9.02; N 14.26.

**9-[2-(4-Метоксифенокси)этил]-2-(5-нитрофуран-2-ил)-9H-имидазо[1,2-а]бензимидазол (3e)**. Выход 83%, т.пл. 159–160°C (BuOH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 3.63 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 4.36 т (2H, CH<sub>2</sub>, J 5.1 Гц), 4.59 т (2H, CH<sub>2</sub>, J 5.1 Гц), 6.76 с (4H, H<sup>2'',3'',5'',6''</sup>), 7.02 д (1H, H<sup>3'</sup>, J 4.2 Гц), 7.24 т [1H, H<sup>6(7)</sup>, J 7.8 Гц], 7.38 т [1H, 1H, H<sup>7(6)</sup>, J 7.8 Гц], 7.67 д (1H, H<sup>8</sup>, J 7.8 Гц), 7.80 д (1H, H<sup>4'</sup>, J 4.2 Гц), 7.86 д (1H, H<sup>5</sup>, J 8.1 Гц), 8.49 с (1H, H<sup>3</sup>). Найдено, %: С 62.91; Н 4.38; N 13.53. C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 63.15; Н 4.34; N 13.39.

<sup>1</sup> Цифрами со штрихом обозначены протоны фуранового ядра, двумя штрихами – протоны арильного заместителя.

**2-(5-Нитрофуран-2-ил)-9-[2-(4-хлорфенокси)-этил]-9*H*-имидазо[1,2-*a*]бензимидазол (3f).** Выход 91%, т.пл. 204–205°C (BuOH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 4.43 т (2H, CH<sub>2</sub>, *J* 5.2 Гц), 4.60 т (2H, CH<sub>2</sub>, *J* 5.2 Гц), 6.85 д.д (2H, H<sup>2'',6''</sup>, *J* 7.1, 2.3 Гц), 7.00 д (1H, H<sup>3'</sup>, *J* 3.9 Гц), 7.21–7.24 м [3H, H<sup>6(7),3'',5''</sup>], 7.36 т [1H, H<sup>7(6)</sup>, *J* 7.9 Гц], 7.65 д (1H, H<sup>8</sup>, *J* 8.2 Гц), 7.77 д (1H, H<sup>4'</sup>, *J* 3.9 Гц), 7.84 д.д (1H, H<sup>5</sup>, *J* 7.9, 0.5 Гц), 8.45 с (1H, H<sup>3</sup>). Найдено, %: С 59.43; Н 3.71; Cl 8.20; N 13.44. C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 59.65; Н 3.58; Cl 8.38; N 13.25.

**9-[2-(Диэтиламиноэтил)]-2-(5-нитрофуран-2-ил)-9*H*-имидазо[1,2-*a*]бензимидазол (3g).** Выход 70%, т.пл. 132–134°C (EtOH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 0.97 т (6H, 2CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* 7.1 Гц), 2.60 к (4H, 2CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, *J* 7.1 Гц), 2.95 т (2H, CH<sub>2</sub>, *J* 7.0 Гц), 4.28 т (2H, CH<sub>2</sub>, *J* 7.0 Гц), 6.91 д (1H, H<sup>3'</sup>, *J* 3.8 Гц), 7.21–7.24 м [1H, H<sup>6(7)</sup>], 7.34–7.38 м [2H, H<sup>7(6),8</sup>], 7.44 д (1H, H<sup>4'</sup>, *J* 3.8 Гц), 7.58 д (1H, H<sup>5</sup>, *J* 7.2 Гц), 7.92 с (1H, H<sup>3</sup>). Найдено, %: С 62.34; Н 5.52; N 19.28. C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 62.11; Н 5.76; N 19.06.

**2-(5-Нитрофуран-2-ил)-9-[2-(пиперидин-1-ил)-этил]-9*H*-имидазо[1,2-*a*]бензимидазол (3h).** Выход 72%, т.пл. 162–163°C (EtOH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 1.40–1.64 м (6H, 3CH<sub>2</sub> пиперидина), 2.47–2.49 м (4H, 2CH<sub>2</sub> пиперидина), 2.80 т (2H, CH<sub>2</sub>, *J* 6.9 Гц), 4.31 т (2H, CH<sub>2</sub>, *J* 6.9 Гц), 6.88 д (1H, H<sup>3'</sup>, *J* 3.9 Гц), 7.17–7.23 м [1H, H<sup>6(7)</sup>], 7.31–7.36 м [2H, H<sup>7(6),8</sup>], 7.42 д (1H, H<sup>4'</sup>, *J* 3.9 Гц), 7.55 д (1H, H<sup>5</sup>, *J* 8.1 Гц), 7.90 с (1H, H<sup>3</sup>). Найдено, %: С 63.12; Н 5.69; N 18.16. C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 63.31; Н 5.58; N 18.46.

**Карбинолы (5a–c) (общая методика).** Раствор 2 ммоль имидазобензимидазола **4a–c** и 0.29 г (2 ммоль) 5-нитрофуран-2-карбальдегида в 10–15 мл этанола кипятили 1–1.5 ч. Охлаждали, выделившийся бледно-желтый осадок отфильтровывали и промывали 5 мл этанола.

**(2,9-Диметил-9*H*-имидазо[1,2-*a*]бензимидазол-3-ил)(5-нитрофуран-2-ил)метанол (5a).** Выход 87%, т.пл. 193–194°C (BuOH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 2.27 с (3H, C–CH<sub>3</sub>), 3.67 с (N–CH<sub>3</sub>), 6.25 д (1H, CH, *J* 3.6 Гц, после дейтерирования превращается в синглет 6.22 м.д.), 6.70–6.73 м (2H, H<sup>3'</sup>, OH, после дейтерирования превращается в однопротонный дублет, *J* 3.6 Гц), 7.09 т [1H, H<sup>6(7)</sup>, *J* 8.1 Гц], 7.25 т [1H, H<sup>7(6)</sup>, *J* 8.1 Гц], 7.45 д [1H, H<sup>5(8)</sup>, *J* 8.1 Гц], 7.58 д (1H, H<sup>4'</sup>, *J* 3.9 Гц), 7.63 д [1H, H<sup>8(5)</sup>, *J* 8.1 Гц]. Найдено, С 59.14; Н 4.18; N 17.37.

C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 58.89; Н 4.32; N 17.17.

**{9-[2-(Морфолин-4-ил)этил]-2-(4-фторфенил)-9*H*-имидазо[1,2-*a*]бензимидазол-3-ил}(5-нитрофуран-2-ил)метанол (5b).** Выход 80%, т.пл. 185–187°C (EtOH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 2.43–2.49 м (4H, 2CH<sub>2</sub> морфолина), 2.78 т (2H, CH<sub>2</sub>, *J* 6.3 Гц), 3.27–3.47 м (4H, 2CH<sub>2</sub> морфолина), 4.35 т (2H, CH<sub>2</sub>, *J* 6.3 Гц), 6.28 д (1H, CH, *J* 3.6 Гц, после дейтерирования превращается в синглет 6.26 м.д.), 6.79 д (1H, H<sup>3'</sup>, *J* 3.9 Гц), 7.00 д (1H, OH, *J* 3.6 Гц, исчезает после дейтерирования), 7.12 т [1H, H<sup>6(7)</sup>, *J* 7.5 Гц], 7.26–7.32 м [3H, H<sup>7(6),2'',6''</sup>], 7.59 д [1H, H<sup>5(8)</sup>, *J* 8.1 Гц], 7.63 д (1H, H<sup>4'</sup>, *J* 3.6 Гц), 7.65–7.72 м [3H, H<sup>8(5),3'',5''</sup>]. Найдено, %: N 14.09. C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: N 13.85.

**{2-(3,4-Диметоксифенил)-9-[2-(пиперидин-1-ил)этил]-9*H*-имидазо[1,2-*a*]бензимидазол-3-ил}(5-нитрофуран-2-ил)метанол (5c).** Выход 73%, т.пл. 127–128°C (MeOH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 1.33–1.45 м (6H, 3CH<sub>2</sub> пиперидина), 2.41–2.49 м (4H, 2CH<sub>2</sub> пиперидина), 3.59–3.64 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3.78 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 3.80 с (3H, OCH<sub>3</sub>), 4.01–4.16 м (2H, CH<sub>2</sub>), 5.74 уш.с (1H, OH), 6.33 с (1H, CH), 6.48 д (1H, H<sup>3'</sup>, *J* 3.5 Гц), 6.62 д (1H, H<sup>5''</sup>, *J* 8.2 Гц), 6.89 д.д (1H, H<sup>6''</sup>, *J* 8.2, 1.4 Гц), 7.07–7.11 м (2H, H<sup>6,7</sup>), 7.13 д (1H, H<sup>2''</sup>, *J* 1.4 Гц) 7.17 д [1H, H<sup>5(8)</sup>, *J* 7.6 Гц], 7.19 д (1H, H<sup>4'</sup>, *J* 3.5 Гц), 7.67 д [1H, H<sup>8(5)</sup>, *J* 8.0 Гц]. Найдено, С 63.97; Н 5.59; N 12.68. C<sub>29</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 63.84; Н 5.73; N 12.84.

**(2,9-Диметил-9*H*-имидазо[1,2-*a*]бензимидазол-3-ил)(4-нитрофенил)метанол (6).** Получен по методике [14]. Т.пл. 221–223°C, лит. 221°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 2.48 с (3H, C–CH<sub>3</sub>), 3.65 с (3H, N–CH<sub>3</sub>), 6.26 д (1H, CH, *J* 3.6 Гц, после дейтерирования превращается в синглет), 6.53 д (1H, OH, *J* 3.6 Гц, исчезает после дейтерирования), 6.98 т [1H, H<sup>6(7)</sup>, *J* 8.1 Гц], 7.17 т [1H, H<sup>7(6)</sup>, *J* 8.1 Гц], 7.37–7.42 м (2H, H<sup>5,8</sup>), 7.64 д (2H, H<sup>2',6'</sup>, *J* 8.4 Гц), 8.17 д (2H, H<sup>3',5'</sup>, *J* 9.0 Гц). Найдено, %: С 64.00; Н 4.93; N 16.47. C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 64.28; Н 4.79; N 16.66.

**Этил 9-метил-2-[(*E,Z*)-(2-(5-нитрофуран-2-ил)-этиленил)-9*H*-имидазо[1,2-*a*]бензимидазол-3-карбоксилат (8a).** Сплавляли 1.08 г (3 ммоль) бромметилпроизводного **7** и 0.79 г (3 ммоль) 3-фенилфосфина при 110°C в течение 15 мин. Охлажденный плав растирали с 10 мл EtOAc, осадок трифенилфосфониевой соли отделяли, промывали 15 мл EtOAc, высушивали при 100°C, выход 1.6 г

(86%). К суспензии 0.90 г (1.5 ммоль) трифенилфосфониевой соли, 0.22 г (1.5 ммоль) 5-нитрофуран-2-карбальдегида, 0.32 г (3 ммоль)  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  в 25 мл хлороформа добавляли 1.0 мл воды и перемешивали 3 ч при 25°C. Хлороформный слой отделяли, упаривали досуха, остаток обрабатывали 20 мл  $\text{EtOH}$  и оранжевый осадок отфильтровывали. Выход 0.49 г (86%), т.пл. 220–221°C ( $\text{BuOH}$ ),  $R_f$  0.8. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  смеси *транс*- и *цис*-изомеров в соотношении 2:1,  $\delta$ , м.д.: 1.42 т (3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ,  $J$  7.1 Гц, *цис*), 1.48 т (3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ,  $J$  7.1 Гц, *транс*), 3.79 с (3H,  $\text{CH}_3$ , *транс*), 3.83 с (3H,  $\text{CH}_3$ , *цис*), 4.46 к (2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ,  $J$  7.1 Гц, *цис*), 4.48 к (2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ,  $J$  7.1 Гц, *транс*), 6.59 д (1H,  $\text{H}^b$ ,  $J$  13.3 Гц, *цис*), 6.98 д (1H,  $\text{H}^{3'}$ ,  $J$  3.9 Гц, *транс*), 7.27 т.д. [1H,  $\text{H}^{6(7)}$ ,  $J$  7.8, 1.2 Гц, *транс*], 7.29 т.д. [1H,  $\text{H}^{6(7)}$ ,  $J$  7.8, 1.1 Гц, *цис*], 7.38–7.41 м [2H,  $\text{H}^{7(6)}$  *цис* и *транс*], 7.42 д (1H,  $\text{H}^b$ ,  $J$  15.9 Гц, *транс*), 7.46 д (1H,  $\text{H}^a$ ,  $J$  13.3 Гц, *цис*), 7.56 д (1H,  $\text{H}^d$ ,  $J$  7.6 Гц, *транс*), 7.59 д (1H,  $\text{H}^d$ ,  $J$  8.0 Гц, *цис*), 7.62 д (1H,  $\text{H}^{3'}$ ,  $J$  3.8 Гц, *цис*), 7.65 д (1H,  $\text{H}^{4'}$ ,  $J$  3.9 Гц, *транс*), 7.97 д (1H,  $\text{H}^a$ ,  $J$  15.9 Гц, *транс*), 8.18 д (1H,  $\text{H}^{4'}$ ,  $J$  4.0 Гц, *цис*), 8.34 д (1H,  $\text{H}^5$ ,  $J$  8.2 Гц, *транс*), 8.38 д (1H,  $\text{H}^5$ ,  $J$  8.2 Гц, *цис*)<sup>2</sup>. Спектр НМВС  $^{15}\text{N}$ - $^1\text{H}$ , 90°C (кросс-пик, изомер, + интеграл относительно самого сильного сигнала изомера):  $\text{N}^9/\text{CH}_3$ , *транс*, 0.976;  $\text{N}^9/\text{CH}_3$ , *цис*, 0.964;  $\text{N}^1/\text{H}^b$ , 0.062, *транс*, 1.0;  $\text{N}^1/\text{H}^a$ , *цис*, 1.0;  $\text{N}^9/\text{H}^d$ , *транс*, 0.094;  $\text{N}^9/\text{H}^d$ , *цис*, 0.077;  $\text{N}^1/\text{H}^a$ , *транс*, 1.0;  $\text{N}^4/\text{H}^5$ , *транс*, 0.107;  $\text{N}^4/\text{H}^5$ , *цис*, 0.087. Спектр ЯМР  $^{15}\text{N}$ ,  $\delta$ , м.д., *транс*-изомер: 97.5 ( $\text{N}^9$ ), 167.6 ( $\text{N}^4$ ), 196.3 ( $\text{N}^1$ ); *цис*-изомер: 97.8 ( $\text{N}^9$ ), 167.2 ( $\text{N}^4$ ), 203.6 ( $\text{N}^1$ ). Найдено, %: С 60.23; Н 4.45; N 14.43.  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_5$ . Вычислено, %: С 60.00; Н 4.24; N 14.73.

**Этил-9-метил-2-[(E,Z)-(2-(4-нитрофенил)этил)-9H-имидазо[1,2-a]бензимидазол-3-карбоксилат (8b)**. Получен аналогично соединению **8a**. Выход 80%, желтые кристаллы, т.пл. 204–205°C (ДМФА).  $R_f$  0.8. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (смесь *транс*- и *цис*-изомеров 6:1), 90°C,  $\delta$ , м.д.: 1.41 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J$  7.1 Гц, *цис*), 1.48 т (3H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ,  $J$  7.1 Гц, *транс*), 3.68 с (3H,  $\text{N}-\text{CH}_3$ , *цис*), 3.81 с (3H,  $\text{N}-\text{CH}_3$ , *транс*), 4.43 к (2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ,  $J$  7.1 Гц, *цис*), 4.50 к (2H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ,  $J$  7.1 Гц, *транс*), 6.81 д (1H,  $\text{H}^b$ ,  $J$  12.7 Гц, *цис*), 7.26–7.29 м [1H,  $\text{H}^6$ , *транс* и 1H,  $\text{H}^{6(7)}$  *цис*], 7.31 д (1H,  $\text{H}^a$ ,  $J$  12.8 Гц, *цис*), 7.39–7.43 м (1H,  $\text{H}^7$ , *транс* и 1H,  $\text{H}^{7(6)}$ , *цис*), 7.56 д (1H,  $\text{H}^d$ ,  $J$  8.8 Гц, *цис*), 7.57 д (1H,  $\text{H}^d$ ,  $J$  8.4 Гц, *транс*), 7.68 д

(1H,  $\text{H}^b$ ,  $J$  16.0 Гц, *транс*), 7.83 д (2H,  $\text{H}^{2',6'}$ ,  $J$  8.4 Гц, *транс*), 7.98 д (2H,  $\text{H}^{2',6'}$ ,  $J$  8.8 Гц, *цис*), 7.99 д (1H,  $\text{H}^a$ ,  $J$  15.9 Гц, *транс*), 8.12 д (2H,  $\text{H}^{3',5'}$ ,  $J$  8.9 Гц, *цис*), 8.21 д (2H,  $\text{H}^{3',5'}$ ,  $J$  8.8 Гц, *транс*), 8.36 д (1H,  $\text{H}^5$ ,  $J$  8.2 Гц, *транс*), 8.37 д (1H,  $\text{H}^5$ ,  $J$  7.7 Гц, *цис*)<sup>2</sup>. Спектр НМВС  $^{15}\text{N}$ - $^1\text{H}$ , 90°C (кросс-пик, изомер, + интеграл относительно самого сильного сигнала каждого из изомеров):  $\text{N}^9/\text{CH}_3$ , *цис*, 1.0;  $\text{N}^9/\text{CH}_3$ , *транс*, 1.0;  $\text{N}^1/\text{H}^a$ , *цис*, 0.888;  $\text{N}^1/\text{H}^b$ , *транс*, 0.071;  $\text{NO}_2/\text{H}^{2',6'}$ , *транс*, 0.088;  $\text{N}^1/\text{H}^a$ , *транс*, 0.883;  $\text{NO}_2/\text{H}^{3',5'}$ , *цис*, 0.336;  $\text{NO}_2/\text{H}^{3',5'}$ , *транс*, 0.313;  $\text{N}^4/\text{H}^5$ , *транс*, 0.102. Спектр ЯМР  $^{15}\text{N}$ ,  $\delta$ , м.д., *транс*: 97.6 ( $\text{N}^9$ ), 167.2 ( $\text{N}^4$ ), 197.2 ( $\text{N}^1$ ); *цис*: 97.8 ( $\text{N}^9$ ), 204.5 ( $\text{N}^1$ ), 371.4 ( $\text{NO}_2$ ). Найдено, %: С 64.48; Н 4.37; N 14.62.  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4$ . Вычислено, %: С 64.61; Н 4.65; N 14.35.

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ (грант № 4.5821.2017/8.9) с использованием оборудования ЦКП Южного федерального университета.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Государственный реестр лекарственных средств, **2019**.
2. Салдабол Н.О., Алексеева Л.Н., Бризга Б.А., Крузметра Л.В., Гиллер С.А. *Хим.-фарм. ж.* **1970**, *4*, 20. [Saldabol N.O., Alekseeva L.N., Brizga B.A., Kruzmetra L.V., Giller S.A. *Pharm. Chem. J.* **1970**, *4*, 382.] doi 10.1007/BF00771802
3. Rakesh Bruhn D., Madhura D.B., Maddox M., Lee R.B., Trivedi A., Yang L., Scherman M.S., Gilliland J.C., Gruppo V., McNeil M.R., Lenaerts A.J., Meibohm B., Lee R.E. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 6063. doi 10.1016/j.bmc.2012.08.023
4. Picconi P, Prabakaran P, Auer J, Sandiford S, Cascio F, Chowdhury M., Hind C., Wand M.E., Sutton J.M., Rahman K.M. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25*, 3971. doi 10.1016/j.bmc.2017.05.037
5. Чернов Н.М., Кошевенко А.С., Яковлев И.П., Ананьева Е.П., Ксенофонтова Г.В., Щеголев А.Е. *Хим.-фарм. ж.* **2017**, *51*, 12. [Chernov N.M., Koshevenko A.S., Yakovlev I.P., Anan'eva E.P., Ksenofontova G.V., Shchegolev A.E. *Pharm. Chem. J.* **2017**, *51*, 644.] doi 10.1007/S11094-017-1668-2

<sup>2</sup> Интерпретация спектра проведена с учетом данных двумерного спектра НМВС  $^{15}\text{N}$ - $^1\text{H}$ .

6. Vosooghi M., Sabourian R., Tahghighi A., Mahdavi M., Emami S., Razmi S., Ardestani S.K., Safavi M., Foroumadi P., Kaveh S., Khoshneviszadeh M., Edraki N., Shafiee A., Foroumadi A. *Med. Chem. Res.* **2015**, *24*, 891. doi 10.1007/S00044-014-1155-1
7. Кузьменко Т.А., Диваева Л.Н., Морковник А.С., Кошкиенко Ю.В., Зубенко А.А., Дробин Ю.Д., Фетисов Л.Н., Бодряков А.Н. *Биоорг. Хим.* **2018**, *44*, 686. [Kuzmenko T.A., Divaeva L.N., Morkovnik A.S., Koshchienko Yu.V., Zubenko A.A., Drobin Yu.D., Fetisov L.N., Bodryakov A.N. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2018**, *44*, 795.] doi 10.1134/S1068162018050096
8. Анисимова В.А., Спасов А.А., Кучерявенко А.Ф., Панченко Т.И., Островский О.В., Косолапов В.А., Ларионов Н.П. *Хим.-фарм. ж.* **2002**, *36*, 12. [Anisimova V.A., Spasov A.A., Kucheryavenko A.F., Panchenko T.I., Ostrovskii O.V., Kosolapov V.A., Larionov N.P. *Pharm. Chem. J.* **2002**, *36*, 528.] doi 10.1023/A:1022498224975
9. Анисимова В.А., Спасов А.А., Косолапов В.А., Толпыгин И.Е., Поротиков В.И., Кучерявенко А.Ф., Сысоева В.А., Тибирькова Е.В., Ельцова Л.В. *Хим.-фарм. ж.* **2009**, *43*, 9. [Anisimova V.A., Spasov A.A., Kosolapov V.A., Tolpygin I.E., Porotikov V.I., Kucheryavenko A.F., Sysoeva V.A., Tibir'kova E.V., El'tsova L.V. *Pharm. Chem. J.* **2009**, *43*, 491.] doi 10.1007/S11094-009-0340-x
10. Marcus A.J., Iezhitsa I., Agarwal R., Vassiliev P., Spasov A., Zhukovskaya O., Anisimova V., Johari B., Mohd Ismail N. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2018**, *114*, 245. doi 10.1016/j.ejps.2017.12.015
11. Kulikov A.S., Epishina M.A., Fershtat L.L., Romanova A.A., Makhova N.N. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 3998. doi 10.1016/j.tetlet.2017.09.014
12. Прокопьева Т.М., Михайлов В.А., Туровская М.К., Карпичев Е.А., Бураков Н.И., Савелова В.А., Капитанов И.В., Попов А.Ф. *ЖОрХ.* **2008**, *44*, 649. [Prokop'eva T.M., Mikhailov V.A., Turovskaya M.K., Karpichev E.A., Burakov N.I., Savelova V.A., Popov A.F., Kapitanov I.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2008**, *44*, 637.] doi 10.1134/S1070428008050011
13. Салдабол Н.О., Гиллер С.А. *ХГС.* **1976**, *12*, 1396. [Saldabol N.O., Giller S.A. *Chem. Heterocycl. Comp.* **1976**, *12*, 1155.] doi 10.1007/BF00945605
14. Симонов А.М., Анисимова В.А., Грушина Л.Е. *ХГС.* **1970**, *6*, 838. [Simonov A.M., Anisimova V.A., Grushina L.E. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1970**, *6*, 778.] doi 10.1007/BF00470541
15. Анисимова В.А., Авдюнина Н.И., Симонов А.М., Ковалев Г.В., Гофман С.М. *ХГС.* **1976**, *12*, 126. [Anisimova V.A., Avdyunina N.I., Simonov A.M., Kovalev G.V., Gofman S.M. *Chem. Heterocycl. Comp.* **1976**, *12*, 114.] doi 10.1007/BF00473926
16. Анисимова В.А., Лукова О.А. *ХГС.* **1994**, *30*, 369. [Anisimova V.A., Lukova O.A. *Chem. Heterocycl. Comp.* **1994**, *30*, 325.] doi 10.1007/BF01165699
17. Симонов А.М., Анисимова В.А., Борисова Т.А. *ХГС.* **1973**, *9*, 111. [Simonov A.M., Anisimova V.A., Borisova T.A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1973**, *9*, 99.] doi 10.1007/BF00476162
18. Гельман Н.Э., Терентьева Е.А., Шанина Т.М., Кипаренко Л.М. *Методы количественного органического элементного анализа.* М: Химия. **1987**.
19. Granovsky A.A., *Firefly*, version 8, <http://classic.chem.msu.ru/gran/firefly/index.html>
20. Schmidt M.W., Baldrige K.K., Boatz J.A., Elbert S.T., Gordon M.S., Jensen J.H., Koseki S., Matsunaga N., Nguyen K.A., Su S., Windus T.L., Dupuis M., Montgomery J.A. *J. Comput. Chem.* **1993**, *14*, 1347. doi 10.1002/jcc.540141112
21. Kikugawa Y. *Science.* **1981**, *2*, 124.
22. Диваева Л.Н., Морковник А.С., Зубенко А.А., Кузьменко Т.А., Фетисов Л.Н., Бодряков А.Н., Бодрякова М.А. *Хим.-фарм. ж.* **2014**, *48*, 29. [Divaeva L.N., Morkovnik A.S., Zubenko A.A., Kuz'menko T.A., Fetisov L.N., Bodryakov A.N., Bodryakova M.A. *Pharm. Chem. J.* **2015**, *48*, 663.] doi 10.1007/S11094-015-1165-4
23. Zarubaev V.V., Morkovnik A.S., Divaeva L.N., Karpinskaya L.A., Borodkin G.S. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 5796. doi 10.1016/j.bmc.2016.09.036

## Synthesis of 9-Substituted Imidazo[1,2-*a*]benzimidazoles Containing Fragment 5-Nitrofurane

T. A. Kuzmenko<sup>a</sup>, L. N. Divaeva<sup>a</sup>, Yu. A. Sayapin<sup>b</sup>, A. S. Morkovnik<sup>a, \*</sup>, and G. S. Borodkin<sup>a</sup>

<sup>a</sup> *Research Institute of Physical and Organic Chemistry, Southern Federal University, 344090, Russia, Rostov-on-Don, pr. Stachky 194/2*  
*\*e-mail: asmork2@ipoc.rsu.ru*

<sup>b</sup> *Southern Scientific Centre of the Russian Academy of Sciences, 344090, Russia, Rostov-on-Don, pr. Chekhova 41*

Received April 30, 2019; revised May 15, 2019; accepted August 2, 2019

For the first time 9-R-2-(5-nitrofurane-2-yl)-9*H*-imidazo[1,2-*a*]benzimidazoles were synthesized by the cyclization of quaternary salts derived from 2-amino-1-*R*-benzimidazoles and 2-bromo-1-(5-nitrofurane-2-yl)ethan-1-one. The interaction of 9-R-2-methyl (aryl)-9*H*-imidazo[1,2-*a*]benzimidazoles with 5-nitrofurane-2-carbaldehyde or 4-nitrobenzaldehyde leads to the formation of secondary alcohols. 2-Ethenylimidazobenzimidazoles were obtained from 2-bromomethyl-9-methyl-9*H*-imidazo[1,2-*a*]benzimidazole-3-carboxylic acid ester by the Wittig reaction.

**Keywords:** 2-amino-1-*R*-benzimidazoles, 2-bromo-1-(5-nitrofurane-2-yl)ethan-1-one, cyclization, 9-R-2-(5-nitrofurane-2-yl)-9*H*-imidazo[1,2-*a*]benzimidazoles, [9-R-2-methyl(aryl)-9*H*-imidazo[1,2-*a*]benzimidazol-3-yl]-(5-nitrofurane-2-yl)methanol, ethyl 9-methyl-2-[(*E,Z*)-(2-(5-nitrofurane-2-yl)ethenyl)]-9*H*-imidazo[1,2-*a*]benzimidazole-3-carboxylate