

СИНТЕЗ ХИНОИДНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗАННЕЛИРОВАННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ С УЗЛОВЫМ АТОМОМ АЗОТА

© 2020 г. Р. С. Бегунов^{a,*}, А. А. Соколов^a, С. И. Филимонов^b

^a ФГБОУ ВО «Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова»,
150003, Россия, г. Ярославль, ул. Советская 14

*e-mail: begunov@bio.uniyar.ac.ru

^b ФГБОУ ВО «Ярославский государственный технический университет»,
150023, Россия, г. Ярославль, Московский пр. 88

Поступила в редакцию 05 марта 2020 г.

После доработки 18 марта 2020 г.

Принята к публикации 22 марта 2020 г.

Представлен простой способ синтеза *para*-хинонов на основе конденсированных производных бензимидазола с узловым атомом азота. Гетероциклическое ядро хинонов формировалось в результате восстановительной циклизации *ortho*-нитроаренов, содержащих предельные и непредельные азагетероциклы. В ходе функционализации 1,2,3,4-тетрагидро- и пиридо[1,2-*a*]бензимидазолов в реакциях S_EAr , конденсации и восстановления, получен ряд аминокпроизводных из которых окислением KNO_3 в H_2SO_4 синтезированы новые гетероциклические хиноны.

Ключевые слова: восстановительная гетероциклизация, соли 1-(2-нитроарил)пиридиния, 2-нитро-1-*трет*-анилины, 8-бром-7-хлорпиридо[1,2-*a*]бензимидазол-6,9-дион, 8-бром-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидропиридо[1,2-*a*]бензимидазол-6,9-дион, пиридо[1,2-*a*]имидазо[4,5-*f*]бензимидазол-6,10-дион, 1,2,3,4-тетрагидропиридо[1,2-*a*]имидазо[4,5-*f*]бензимидазол-6,10-дион.

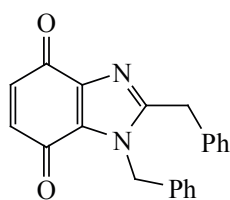
DOI: 10.31857/S051474922008008X

Хиноны на основе бензимидазола и его конденсированных производных составляют важную группу биологически активных соединений (рис. 1). Они проявляют антипротозойную [1], противогрибковую [2], ингибирующую размножение клеток сосудов [3] и ингибирующую Фотосистему II [4] активности.

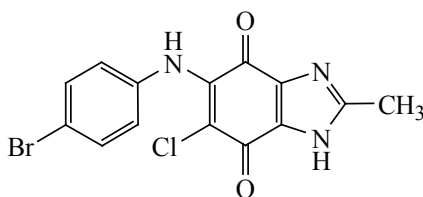
Особенно высокий интерес они вызывают в качестве потенциальных противоопухолевых препаратов [5–7]. Известно, что ряд конденсированных производных бензимидазола по своей активности во много раз превосходят известный противоопухолевый препарат митомицин С [5]. Данные вещества являются биовосстанавливаемыми пролекарствами, вызывающими сшивание ДНК, которое активируется путем восстановления имидазолхинонового фрагмента молекулы [8–9].

Восстановление гетероциклических хинонов в клетке происходит ферментом ДТ-диафоразой, уровень экспрессии которого повышен в опухолях, особенно в опухолях легких, толстой кишки и груди по отношению к окружающим нормальным тканям [10–12]. Поэтому лекарства, активируемые ДТ-диафоразой, могут достигать высокой селективности и специфичности при уничтожении опухолевых клеток.

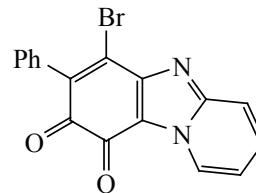
Также гетероциклические хиноны могут использоваться для аннелирования различных гетероциклов, что позволит получить новые поликонденсированные гетероциклические системы [13–16]. Данные вещества тоже могут являться перспективными биологически активными соединениями.



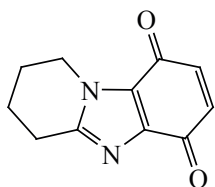
Антипротозойная



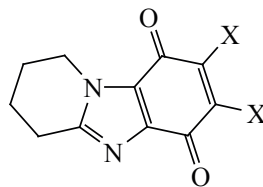
Ангиогенный ингибитор



Ингибитор фотосистемы II

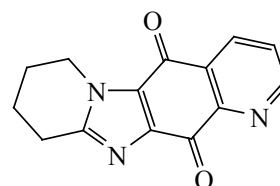


Противоопухолевая



X = Cl или Br

Противоопухолевая



Противоопухолевая

Структура и биологическая активность хинонов на основе бензимидазола и его конденсированных производных.

В литературе описаны примеры синтеза хинонов на основе конденсированных производных бензимидазола. В зависимости от структуры последних их можно разделить на две большие группы. Одна группа методов используется для получения аннелированных к имидазолу непредельных [17–20], другая предельных [6, 21–24] гетероциклов.

Соответственно для их синтеза требуются разнообразные, зачастую малодоступные реагенты. К тому же жесткие условия, большое количество стадий, низкий выход продуктов делают неэффективным использование ряда известных методов для получения широкого круга данных соединений.

Поэтому был разработан универсальный, не требующий большого разнообразия реагентов способ синтеза конденсированных производных бензимидазола, содержащих как предельные, так и непредельные аннелированные к имидазольному фрагменту гетероциклы.

В качестве базовой структуры для синтеза гетероциклических хинонов были выбраны 2-нитроарены, содержащие в *орто*-положении пиридиновый (**1a**, **b**) или пиперидиновый (**2a**, **b**) циклы. Данные соединения легко и с высоким выходом можно получить из *орто*-нитрогалогенаренов, не содержащих дезактивирующие субстрат (R = OCH₃) или способствующих протеканию побоч-

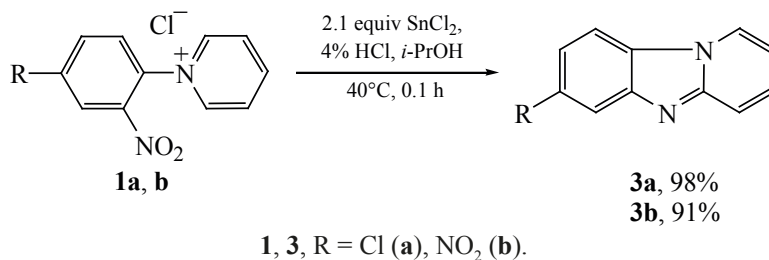
ных процессов (OH, NH₂) в реакции S_NAr заместителей, с разнообразными вторичными циклическими аминами [21, 25–26] или пиридином и его производными [27–29]. В ходе восстановительной внутримолекулярной гетероциклизации 1-(*N*-Het)-2-NO₂-аренов в одну стадию можно синтезировать различные конденсированные производные бензимидазола – гетероциклическое ядро потенциальных биоактивных препаратов.

Восстановление солей 1-(2-нитроарил)пиридина проводили в условиях ранее описанных нами в работах [30, 31] (схема 1).

Восстановительная циклизация *орто*-нитроаренов, содержащих предельные азагетероциклы в литературе также представлена [26, 32–35]. Для ее реализации используют широкий круг восстановителей [26, 32–35]. Наиболее высокий выход наблюдался при восстановлении 2-нитро-1-*трит*-анилинов в 36% HCl при 80°C хлоридами Ti³⁺ и Sn²⁺, которые вносились постепенно в течение 1 ч в реакционную массу [32, 33].

Оказалось, что при восстановлении 1-(2-нитро-4-хлорфенил)пиперидина (**2a**) 2 экв TiCl₃ или 1 экв SnCl₂ в условиях, описанных в работах [32, 33], в реакционной массе помимо целевого 7-хлор-1,2,3,4-тетрагидропиридо[1,2-*a*]бензимидазола (**4a**) присутствовали неконденсированный аминпродукт **5** и значительное количество нитро-субстрата **2a** (схема 2).

Схема 1.

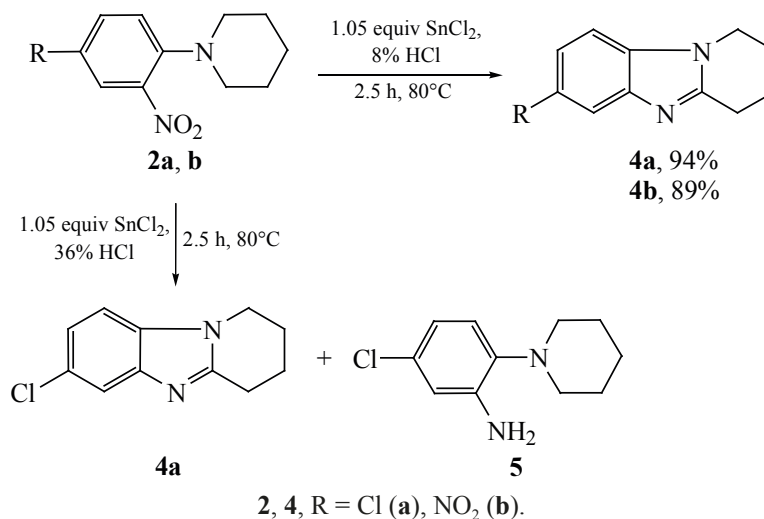


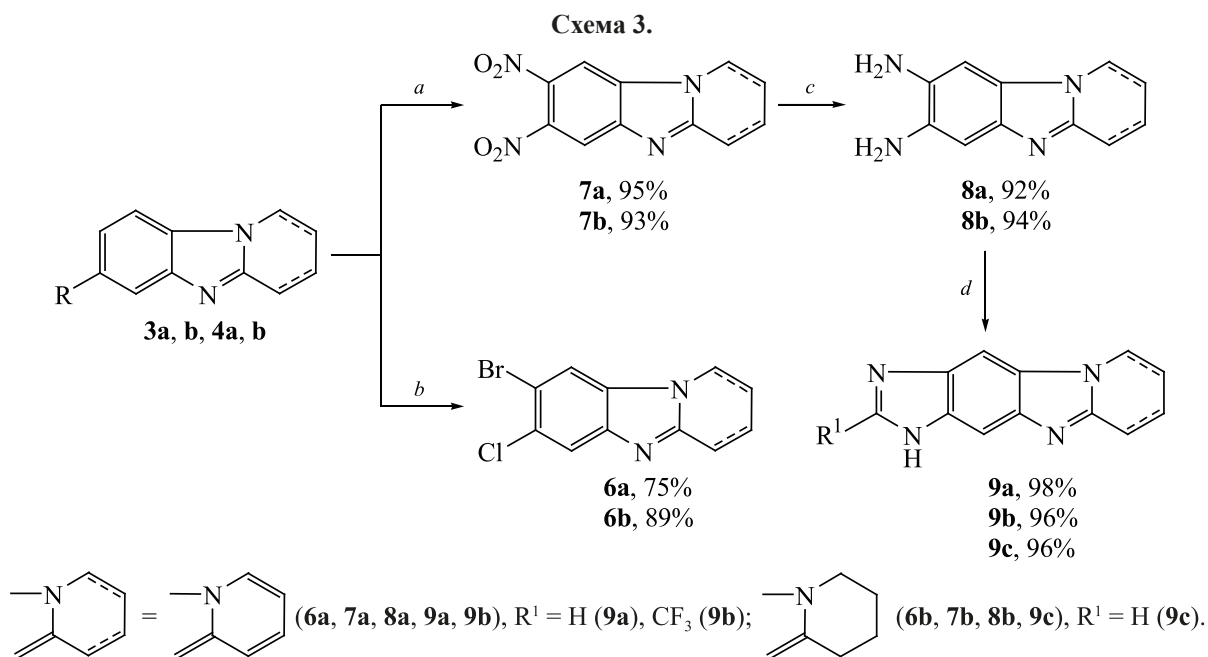
Более медленное прикапывание (2–3 ч) раствора восстановителя незначительно снижало долю примесей. При увеличении количества восстановителя нитроарен **2a** исчезал, но амина **5** становилось больше. По-видимому, в сильно протогенных средах процесс восстановления промежуточного продукта до амина был более предпочтительным, чем процесс гетероциклизации. Поэтому была поставлена серия опытов по изучению влияния концентрации HCl на протекание восстановительной циклизации. Наибольший выход конденсированного производного бензимидазола (94%) был получен при проведении реакции в 8% соляной кислоте и использовании в качестве донора электронов SnCl₂. При более низком содержании HCl в реакционной массе присутствовал непрореагировавший нитросубстрат, при более высоком наблюдалось образование побочного аминпродукта. В этих же условиях был получен 7-нитро-1,2,3,4-тетрагидропиридо[1,2-*a*]бензимидазол (**4b**).

Для блокировки возможных реакционных центров процесса окисления были введены заместители в 8 положение конденсированных производных бензимидазола **3, 4** (схема 3). В ходе реакции S_EAg были синтезированы 7,8-замещенные гетероциклы **6a, b, 7a, b**. Природа заместителя в бензидиазолах как было установлено ранее, не влияла на ориентацию электрофильного замещения [36–38]. Далее 7,8-динитро-1,2,3,4-тетрагидро- (**7b**) и 7,8-динитропиридо[1,2-*a*]бензимидазол (**7a**) были восстановлены TiCl₃ в кислой водно-спиртовой среде. Полученные *o*-диаминогетероциклы **8a, b** могут быть использованы для формирования различных 5-ти, 6-ти, 7-ми членных гетероциклов. В данной работе был аннелирован имидазольный цикл при взаимодействии соединений **8a, b** с муравьиной или трифторуксусной кислотами.

В результате был получен ряд соединений **6a, b, 9a–c**, не имеющих заместителей в *para*-положениях бензольного кольца. Для синтеза хинонов на

Схема 2.





Реагенты и условия: *a*, KNO₃, H₂SO₄, 30°C, 1.5 ч; *b*, NBS, H₂SO₄, 60°C, 9 ч; *c*, TiCl₃, 10%-ная HCl, *i*-PrOH, 40°C, 0.5 ч; *d*, R¹COOH, кипение, 1–2 ч.

основе данных соединений в их структуру необходимо было ввести функциональные группы, способствующие окислению аренов. В качестве таковой часто используют аминогруппу [21, 39, 40].

Была исследована возможность получения нитропроизводных полиазагетероциклов **10a, b** с последующим их восстановлением. Оказалось, что процесс нитрования успешно протекал в достаточно мягких условиях (30°C, 1.5 ч) при использовании нитрата калия в серной кислоте (схема 4).

Продукты были выделены в чистом виде с выходом 85–91%. Введение в молекулу нитрогруппы происходило селективно в *орто*-положение к иминному атому азота гетероциклов.

Восстановление нитросоединений **10a, b, 11a–c** проводили хлоридом титана (III), так как при использовании SnCl₂, как было установлено на примере 8-бром-6-нитро-7-хлорпиридо[1,2-*a*]бензимидазола (**10a**), наблюдалось образование побочного продукта хлорирования **12**. Были подобраны условия синтеза данного соединения в индивидуальном виде.

Из всех использованных окислителей, таких как ионы железа (II) и (III) с пероксидом водорода (реактив Фентона), ионы титана (IV) с пероксидом

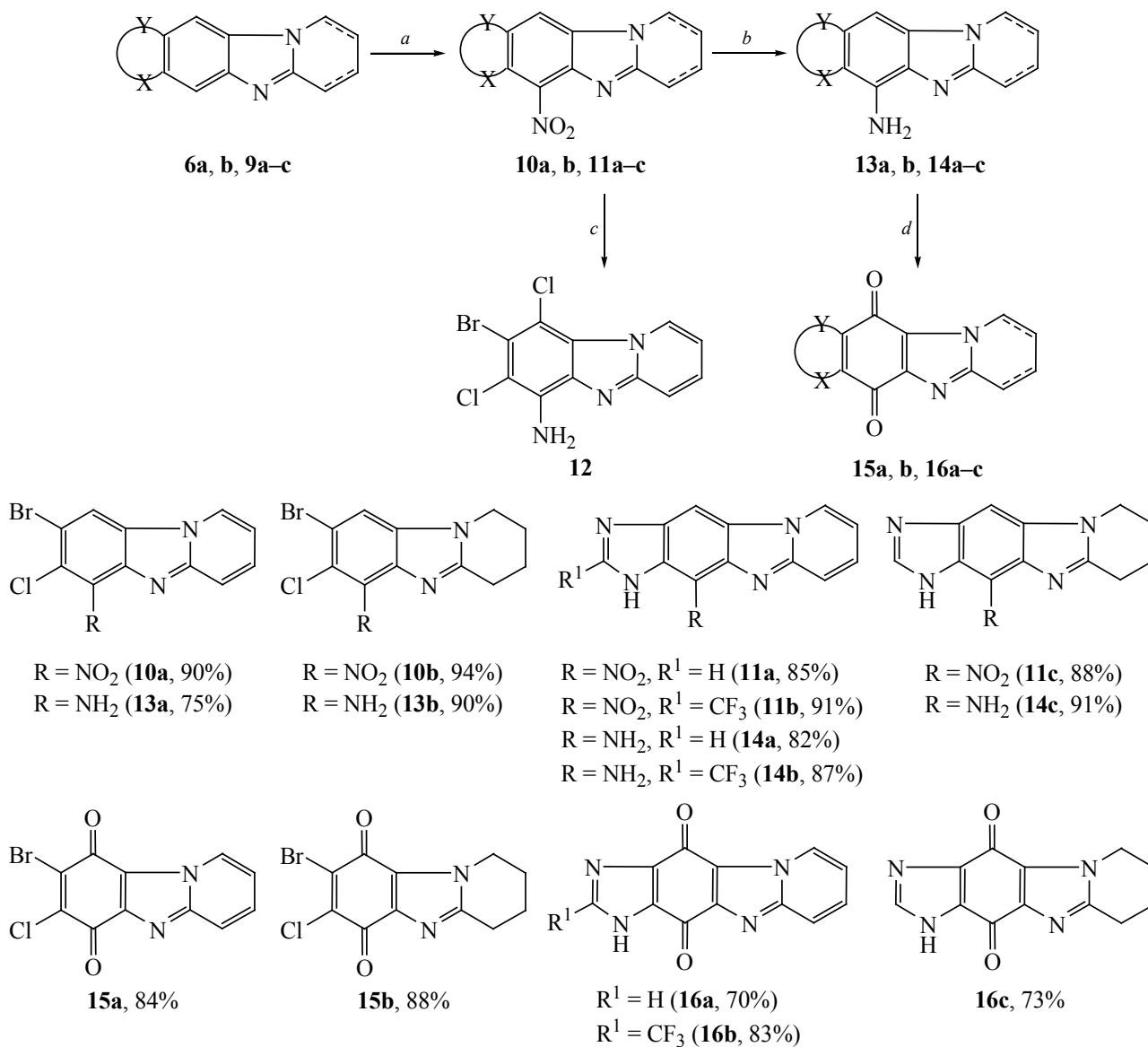
водорода, DDQ (2,3-дихлоро-5,6-дициано-1,4-бензохинон), бихромата калия в концентрированной серной кислоте, лучшие результаты были получены при действии окислительной системы KNO₃/H₂SO₄. Ее применение позволило синтезировать гетероароматические хиноны **15a, b, 16a–c** при 25°C в течение 8 ч с выходом 70–88%.

Был разработан простой способ синтеза хиноидных производных бензаннелированных гетероциклов с узловым атомом азота, который можно использовать для получения широкого круга гетероциклических хинонов подобного строения – перспективных биологически активных препаратов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления определялись на приборе Poly Therm A со скоростью нагревания 3°C и не корректировались. Спектры ЯМР ¹H записывали на приборе Bruker DRX400 при частоте 400 МГц, растворитель и внутренний стандарт DMSO-*d*₆. Масс-спектры высокого разрешения записывали на приборе «Bruker micrOTOF II» (Bruker Daltonics), метод ионизации – электро-распыление (ESI), диапазон сканирования масс (*m/z* 50) 3000 Да, растворитель MeCN.

Схема 4.



Реагенты и условия: *a*, KNO₃, H₂SO₄, 30°C, 1.5 ч; *b*, TiCl₃, 10%-ная HCl, *i*-PrOH, 40°C, 0.5 ч; *c*, SnCl₂, 8%-ная HCl, *i*-PrOH, 80°C, 2 ч; *d*, KNO₃, H₂SO₄, 25°C, 8 ч.

7-Хлорпиридо[1,2-*a*]бензимидазол и 7-нитропиридо[1,2-*a*]бензимидазол получали по отработанной ранее методике [41].

7-Хлорпиридо[1,2-*a*]бензимидазол (3a). Выход 2.21 г (98%). Светло-коричневый порошок, т.пл. 212–214°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 7.03 т.д (1H, H², *J*₁ 6.8, *J*₂ 0.9 Гц), 7.37 д.д (1H, H⁴, *J*₁ 8.7, *J*₂ 1.9 Гц), 7.60 д.д.д (1H, H³, *J*₁ 9.2, *J*₂ 6.6, *J*₃ 1.1 Гц), 7.68 д (1H, H⁹, *J* 9.2 Гц), 7.83 д (1H, H⁶, *J* 1.8 Гц), 8.33 д (1H, H⁸, *J* 8.7 Гц), 9.08 д (1H, H¹,

J 6.9 Гц). Найдено, *m/z*: 203.0371 [*M* + H]⁺. C₁₁H₈ClN₂. Вычислено, *m/z*: 203.0377.

7-Нитропиридо[1,2-*a*]бензимидазол (3b). Выход 2.07 г (91%). Желтый порошок, т.пл. 290–294°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 7.11 т (1H, H², *J* 7.0 Гц), 7.67 т (1H, H³, *J* 7.5 Гц), 7.78 д (1H, H⁴, *J* 9.0 Гц), 8.20 д.д (1H, H⁸, *J*₁ 8.5, *J*₂ 2.0 Гц), 8.50 д (1H, H⁹, *J* 8.5 Гц), 8.64 д (1H, H⁶, *J* 1.5 Гц), 9.13 д (1H, H¹, *J* 7.0 Гц). Найдено, *m/z*: 214.0611 [*M* + H]⁺. C₁₁H₈N₃O₂. Вычислено, *m/z*: 214.0617.

Методика синтеза 7-хлор-1,2,3,4-тетрагидропиридо[1,2-*a*]бензимидазола и 7-нитро-1,2,3,4-тетрагидропиридо[1,2-*a*]бензимидазола. В трехгорлую колбу помещали 7.3 ммоль *N*-(2-нитро-4-*R*)пиперидина **2a**, **b**, приливали 60 мл соляной кислоты (8%). После установления температуры синтеза (80°C) в течение 2 ч прикапывали в реакционную смесь 1.734 г (7.66 ммоль) двухводного хлорида олова (II), растворенного в 40 мл соляной кислоты (8%). После чего реакционную массу перемешивали еще 0.5 ч при 80°C. Реакционную смесь охлаждали, подщелачивали 25%-ным раствором аммиака до pH 7–8, экстрагировали хлороформом (5 порций по 30 мл), отфильтровывали гидроксид олова (IV) под вакуумом. Отделяли хлороформ и отгоняли экстрагент под вакуумом, получая соответствующие продукты.

7-Хлор-1,2,3,4-тетрагидропиридо[1,2-*a*]бензимидазол (4a). Выход 1.39 г (92%). Белый порошок, т.пл. 147–149°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.92 м (2H, H^{3,3} пиперидина), 2.03 м (2H, H^{2,2} пиперидина), 2.95 т (2H, H^{4,4} пиперидина, *J* 6.3 Гц), 4.08 т (2H, H^{1,1} пиперидина, *J* 6.0 Гц), 7.19 д.д (1H, H⁸, *J* 8.5, 2.0 Гц), 7.47 д (1H, H⁹, *J* 8.5 Гц), 7.56 д (1H, H⁶, *J* 2.0 Гц). Найдено, *m/z*: 207.0684 [*M* + H]⁺. C₁₁H₁₂N₂Cl. Вычислено, *m/z*: 207.0689.

7-Нитро-1,2,3,4-тетрагидропиридо[1,2-*a*]бензимидазол (4b). Выход 1.41 г (89%). Желтый порошок, т.пл. 213–216°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.01 м (4H, H^{2,2,3,3}), 3.02 т (2H, H^{4,4}, *J* 6.4 Гц), 4.18 т (2H, H^{1,1}, *J* 6.0 Гц), 7.64 д (1H, H⁸, *J* 8.8 Гц), 8.37 д (1H, H⁶, *J* 1.7 Гц), 8.09 д.д (1H, H⁹, *J*₁ 8.8, *J*₂ 2.1 Гц). Найдено, *m/z*: 217.2283 [*M* + H]⁺. C₁₁H₁₁N₃O₂. Вычислено, *m/z*: 217.2289.

Методика галогенирования 7-хлорпиридо[1,2-*a*]бензимидазола и 7-хлор-1,2,3,4-тетрагидропиридо[1,2-*a*]бензимидазола. Синтез осуществляли аналогично методике, оработанной ранее [36].

8-Бром-7-хлорпиридо[1,2-*a*]бензимидазол (6a). Выход 2.09 г (75%). Бежевый порошок, т.пл. 268–270°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 7.07 т.д (1H, H², *J*₁ 6.8, *J*₂ 1.2 Гц), 7.63 д.д.д (1H, H³, *J*₁ 9.3, *J*₂ 6.5, *J*₃ 1.2 Гц), 7.67 д (1H, H⁴, *J* 9.3 Гц), 8.07 с (1H, H⁶), 8.88 с (1H, H⁹), 9.10 д (1H, H¹, *J* 6.9 Гц). Найдено, *m/z*: 280.9454 [*M* + H]⁺. C₁₁H₇BrClN₂. Вычислено, *m/z*: 280.9451.

8-Бром-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидропиридо[1,2-*a*]бензимидазол (6b). Выход 1.72 г (89%). Бежевый порошок, т.пл. 164–168°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.88 м (2H, H^{3,3} пиперидина), 2.02 м (2H, H^{2,2} пиперидина), 2.95 т (2H, H^{4,4} пиперидина, *J* 6.3 Гц), 4.08 т (2H, H^{1,1} пиперидина, *J* 6.0 Гц), 7.76 д (1H, H⁶, *J* 1.7 Гц), 7.92 д (1H, H⁹, *J* 1.6 Гц). Найдено, *m/z*: 284.9788 [*M* + H]⁺. C₁₁H₁₁BrClN₂. Вычислено, *m/z*: 284.9795.

Нитрование соединений 3b и 4b. К раствору 5 ммоль нитросубстрата **3b**, **4b** в 20 мл H₂SO₄ при 30°C прибавляли по каплям 0.56 г (5.5 ммоль) KNO₃ в течение 0.5 ч в 20 мл H₂SO₄ и перемешивали 1 ч. Реакционную массу выливали в лёд, нейтрализовали 25%-ным водным аммиаком. Выпавший осадок отфильтровывали, несколько раз промывали водой на фильтре и сушили.

7,8-Динитропиридо[1,2-*a*]бензимидазол (7a). Выход 1.22 г (95%). Желтый порошок, т.пл. 276–278°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 7.30 т.д (1H, H², *J* 6.5, 1.5 Гц), 7.85 д.д.д (1H, H³, *J*₁ 9.0, *J*₂ 6.5, *J*₃ 0.9 Гц), 7.87 д (1H, H⁴, *J* 9.0 Гц), 8.54 с (1H, H⁶), 9.39 д (1H, H¹, *J* 6.9 Гц), 9.48 с (1H, H⁹). Найдено, *m/z*: 259.0463 [*M* + H]⁺. C₁₁H₇N₄O₄. Вычислено, *m/z*: 259.0469.

7,8-Динитро-1,2,3,4-тетрагидропиридо[1,2-*a*]бензимидазол (7b). Выход 1.22 г (93%). Светлокоричневый порошок, т.пл. 219–222°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.93–2.11 м (4H, H^{2,2,3,3}), 3.08 т (2H, H^{4,4}, *J* 6.2 Гц), 4.26 т (2H, H^{1,1}, *J* 5.9 Гц), 8.35 с (1H, H⁶), 8.50 с (1H, H⁹). Найдено, *m/z*: 263.0776 [*M* + H]⁺. C₁₁H₁₁N₄O₄. Вычислено, *m/z*: 263.0781.

Восстановление соединений 7a, b. К раствору 3.5 ммоль 7,8-динитросоединения **7a**, **b** в смеси 10 мл 10%-ной HCl и 20 мл *i*-PrOH приливали 24 мл (56 ммоль) 15%-ного раствора хлорида титана (III) в 10%-ной HCl. Реакционную массу перемешивали 0.5 ч при 40°C, охлаждали, обрабатывали 25%-ным водным аммиаком до pH 8, несколькими порциями горячего хлороформа (общий объем 250 мл) и отгоняли растворитель.

Пиридо[1,2-*a*]бензимидазол-7,8-диамин (8a). Выход 0.64 г (92%). Светло-жёлтый порошок, т.пл. 241–243°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 4.67 с (4H, NH₂), 6.73 т.д (1H, H², *J*₁ 6.6, *J*₂ 1.0 Гц), 6.94 с (1H, H⁶), 7.21 д.д.д (1H, H³, *J*₁ 9.2, *J*₂ 6.6, *J*₃ 1.3 Гц), 7.22

с (1H, H⁹), 7.42 д.т (1H, H⁴, J₁ 9.2, J₂ 1.0 Гц), 8.54 д.т (1H, H¹, J₁ 6.8, J₂ 1.0 Гц). Найдено, *m/z*: 199.0981 [M + H]⁺. C₁₁H₁₁N₄. Вычислено, *m/z*: 199.0984.

1,2,3,4-Тетрагидропиридо[1,2-а]бензимидазол-7,8-диамин (8b). Выход 0.66 г (94%). Белый порошок, т.пл. 222–225°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.85 д (2H, H^{2,2}, J 4.9 Гц), 1.96 д (2H, H^{3,3}, J 4.9 Гц), 2.80 т (2H, H^{4,4}, J 6.2 Гц), 3.84 т (2H, H^{1,1}, J 5.8 Гц), 4.27 с (4H, 2NH₂), 6.53 с (1H, H⁶), 6.71 с (1H, H⁹). Найдено, *m/z*: 203.1291 [M + H]⁺. C₁₁H₁₅N₄. Вычислено, *m/z*: 203.1297.

Методика синтеза соединений 9а–с. Соединения получали из веществ **8а** и **8b** по ранее описанной методике [38].

Пиридо[1,2-а]имидазо[4,5-*f*]бензимидазол (9а). Выход 0.51 г (98%). Светло-коричневый порошок, т.пл. 296–298°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 6.91 т (1H, H², J 6.2 Гц), 7.43–7.53 м (1H, H³), 7.59 д (1H, H⁴, J 9.3 Гц), 7.86 с (1H, H⁶), 8.34 с (1H, H⁸), 8.52 с (1H, H¹⁰), 9.12 д (1H, H¹, J 6.9 Гц), 12.46 с (1H, NH). Найдено, *m/z*: 209.0825 [M + H]⁺. C₁₂H₉N₄. Вычислено, *m/z*: 209.0828.

8-(Трифторметил)пиридо[1,2-а]имидазо[4,5-*f*]бензимидазол (9b). Выход 0.66 г (96%). Желтый порошок, т.пл. > 330°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 6.98 т (1H, H², J 6.5 Гц), 7.55–7.65 м (2H, H^{3,4}), 7.95 с (1H, H⁶), 8.71 с (1H, H¹⁰), 9.20 д (1H, H¹, J 6.9 Гц), 13.93 с (1H, NH). Найдено, *m/z*: 277.0700 [M + H]⁺. C₁₃H₈F₃N₄. Вычислено, *m/z*: 277.0702.

1,2,3,4-Тетрагидропиридо[1,2-а]имидазо[4,5-*f*]бензимидазол (9с). Выход 0.51 г (96%). Белый порошок, т.пл. 300–303°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.94 д (2H, H^{2,2}, J 5.5 Гц), 2.06 д (2H, H^{3,3}, J 5.5 Гц), 2.95 т (2H, H^{4,4}, J 6.3 Гц), 4.08 т (2H, H^{1,1}, J 5.9 Гц), 7.53 с (1H, H⁶), 7.62 с (1H, H¹⁰), 12.21 с (1H, NH). Найдено, *m/z*: 213.1137 [M + H]⁺. C₁₂H₁₃N₄. Вычислено, *m/z*: 213.1141.

Нитрование гетероциклов ба, в и 9а–с. Осуществляли аналогично методике для синтеза соединений **7а, в**.

8-Бром-6-нитро-7-хлорпиридо[1,2-а]бензимидазол (10а). Выход 0.62 г (90%). Желтый порошок, т.пл. 268–271°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 7.20 м (1H, H²), 7.78 м (2H, H^{3,4}), 9.16 с (1H, H⁹), 9.19 д (1H, H¹, J 6.9 Гц). Найдено, *m/z*: 325.9331 [M + H]⁺. C₁₁H₆BrClN₃O₂. Вычислено, *m/z*: 325.9333.

8-Бром-7-хлор-6-нитро-1,2,3,4-тетрагидропиридо[1,2-а]бензимидазол (10b). Выход 0.65 г (94%). Желтый порошок, т.пл. 197–200°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.93 м (2H, H^{3,3} пиперидина), 2.03 м (2H, H^{2,2} пиперидина), 3.00 т (2H, H^{4,4} пиперидина, J 6.3 Гц), 4.17 т (2H, H^{1,1} пиперидина, J 6.1 Гц), 8.31 с (1H, H⁹). Найдено, *m/z*: 329.9646 [M + H]⁺. C₁₁H₁₀BrClN₃O₂. Вычислено, *m/z*: 329.9646.

6-Нитропиридо[1,2-а]имидазо[4,5-*f*]бензимидазол (11а). Выход 0.62 г (85%). Желтый порошок, т.пл. > 350°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 7.21 т (1H, H², J 6.8 Гц), 7.72–7.81 м (1H, H³), 7.87 д (1H, H⁴, J 9.1 Гц), 8.45 с (1H, H⁸), 9.24 с (1H, H¹⁰), 9.33 д (1H, H¹, J 6.8 Гц), 13.21 с (1H, NH). Найдено, *m/z*: 254.0673 [M + H]⁺. C₁₂H₈N₅O₂. Вычислено, *m/z*: 254.0679.

6-Нитро-8-(трифторметил)пиридо[1,2-а]имидазо[4,5-*f*]бензимидазол (11b). Выход 0.63 г (91%). Желтый порошок, т.пл. > 330°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 7.26 т (1H, H², J 6.3 Гц), 7.88 м (2H, H^{3,4}), 9.35 с (1H, H¹⁰), 9.39 д (1H, H¹, J 7.0 Гц), 14.40 с (1H, NH). Найдено, *m/z*: 322.0551 [M + H]⁺. C₁₃H₇F₃N₅O₂. Вычислено, *m/z*: 322.0553.

6-Нитро-1,2,3,4-тетрагидропиридо[1,2-а]имидазо[4,5-*f*]бензимидазол (11с). Выход 0.64 г (88%). Желтый порошок, т.пл. > 330°C. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.98 д (2H, H^{2,2}, J 5.5 Гц), 2.09 д (2H, H^{3,3}, J 5.5 Гц), 3.08 т (2H, H^{4,4}, J 6.3 Гц), 4.23 т (2H, H^{1,1}, J 5.9 Гц), 8.33 с (2H, H^{8,10}), 12.99 с (1H, NH). Найдено, *m/z*: 258.0990 [M + H]⁺. C₁₂H₁₂N₅O₂. Вычислено, *m/z*: 258.0992.

Восстановительное галогенирование 8-бром-6-нитро-7-хлорпиридо[1,2-а]бензимидазола. В трехгорлую колбу помещали 0.6 г (1.8 ммоль) 8-бром-6-нитро-7-хлорпиридо[1,2-а]бензимидазола (**10а**), приливали 20 мл соляной кислоты (8%). После установления температуры синтеза (80°C) в течение 2 ч прикапывали в реакционную смесь 1.27 г (5.6 ммоль) двухводного хлорида олова (II), растворенного в 20 мл соляной кислоты (8%). После чего реакционную массу перемешивали еще 0.5 ч при 80°C. Реакционную смесь охлаждали, подщелачивали 25%-ным раствором аммиака до pH 7–8, экстрагировали хлороформом (5 порций по 20 мл), отфильтровывали гидроксид олова (IV) под вакуумом. Отделяли хло-

роформ и отгоняли экстрагент под вакуумом, получая продукт.

8-Бром-7,9-дихлорпиридо[1,2-*a*]бензимидазол-6-иламин (12). Выход 0.46 г (75%). Белый порошок, т.пл. 204–207°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 6.11 с (2H, NH_2), 7.03 т (1H, H^2 , J 6.9 Гц), 7.58 м (1H, H^3), 7.69 д (1H, H^4 , J 9.2 Гц), 9.29 д (1H, H^1 , J 7.1 Гц). Найдено, m/z : 329.9197 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{BrCl}_2\text{N}_3$. Вычислено, m/z : 329.9201.

Восстановление нитросубстратов 10а, б, 11а–с. Осуществляли раствором TiCl_3 аналогично методике для синтеза соединений **8а, б**.

8-Бром-7-хлорпиридо[1,2-*a*]бензимидазол-6-иламин (13а). Выход 0.5 г (91%). Белый порошок, т.пл. 230–232°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 6.00 с (2H, NH_2), 6.99 т (1H, H^2 , J 6.7 Гц), 7.52 м (1H, H^3), 7.65 д (1H, H^4 , J 9.3 Гц), 7.99 с (1H, H^9), 8.94 д (1H, H^1 , J 6.9 Гц). Найдено, m/z : 295.9588 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{BrClN}_3$. Вычислено, m/z : 295.9591.

8-Бром-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидропиридо[1,2-*a*]бензимидазол-6-иламин (13б). Выход 0.49 г (90%). Белый порошок, т.пл. 210–213°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.90 м (2H, $\text{H}^{3,3}$ пиперидина), 2.00 м (2H, $\text{H}^{2,2}$ пиперидина), 2.92 т (2H, $\text{H}^{4,4}$ пиперидина, J 6.2 Гц), 3.99 т (2H, $\text{H}^{1,1}$ пиперидина, J 6.1 Гц), 5.71 с (1H, H^9). Найдено, m/z : 299.9892 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{BrClN}_3$. Вычислено, m/z : 299.9904.

Пиридо[1,2-*a*]имидазо[4,5-*f*]бензимидазол-6-иламин (14а). Выход 0.43 г (82%). Желтый порошок, т.пл. 240–243°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 5.56 с (2H, NH_2), 6.85 т (1H, H^2 , J 6.7 Гц), 7.41 м (1H, H^3), 7.56 м (2H, $\text{H}^{10,4}$), 8.18 с (1H, H^8), 8.92 д (1H, H^1 , J 6.9 Гц), 12.15 с (1H, NH). Найдено, m/z : 224.0933 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_5$. Вычислено, m/z : 224.0937.

8-(Трифторметил)пиридо[1,2-*a*]имидазо[4,5-*f*]бензимидазол-6-иламин (14б). Выход 0.47 г (87%). Желтый порошок, т.пл. > 350°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 6.60 с (2H, NH_2), 7.34 т (1H, H^2 , J 6.8 Гц), 7.76 с (1H, H^{10}), 7.91 м (2H, $\text{H}^{3,4}$), 9.36 д (1H, H^1 , J 5.0 Гц), 14.02 с (1H, NH). Найдено, m/z : 292.0805 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_5$. Вычислено, m/z : 292.0811.

1,2,3,4-Тетрагидропиридо[1,2-*a*]имидазо[4,5-*f*]бензимидазол-6-иламин (14с). Выход

0.48 г (91%). Белый порошок, т.пл. 246–250°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.91 м (2H, $\text{H}^{2,2}$), 2.04 м (2H, $\text{H}^{3,3}$), 2.92 т (2H, $\text{H}^{4,4}$, J 6.3 Гц), 3.97 т (2H, $\text{H}^{1,1}$, J 6.0 Гц), 5.24 с (2H, NH_2), 6.65 с (1H, H^{10}), 7.96 с (1H, H^8), 12.99 с (1H, NH). Найдено, m/z : 228.1244 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_5$. Вычислено, m/z : 228.1250.

Методика окисления гетероциклических аминов в пара-хиноны. В круглодонную колбу с мешалкой помещали 0.45 ммоль гетариламина **13а, б, 14а–с** и приливали 5 мл серной кислоты. При перемешивании приливали раствор 0.46 г (4.45 ммоль) нитрата калия в 5 мл серной кислоты. После этого продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение 8 ч. Далее раствор выливали в лёд. Нейтрализовали с помощью 25%-го водного раствора NH_3 до pH 8, отфильтровывали выпавший осадок под вакуумом и высушивали. Перекристаллизовывали из ДМФА.

8-Бром-7-хлорпиридо[1,2-*a*]бензимидазол-6,9-дион (15а). Выход 0.12 г (84%). Коричневый порошок, т.пл. 274–278°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 7.47 т.д (1H, H^2 , J_1 6.9, J_2 0.9 Гц), 7.80 м (1H, H^3), 8.02 д (1H, H^4 , J 9.1 Гц), 9.14 д (1H, H^1 , J 6.8 Гц). Найдено, m/z : 310.9221 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{11}\text{H}_5\text{BrClN}_2\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 310.9224.

8-Бром-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидропиридо[1,2-*a*]бензимидазол-6,9-дион (15б). Выход 0.13 г (88%). Оранжевый порошок, т.пл. 212–215°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.95–2.02 м (2H, $\text{H}^{3,3}$), 2.03–2.08 м (2H, $\text{H}^{2,2}$), 3.01 т (2H, $\text{H}^{4,4}$, J 6.3 Гц), 4.29 т (2H, $\text{H}^{1,1}$, J 6.2 Гц). Найдено, m/z : 314.9529 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{BrClN}_2\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 314.9537.

Пиридо[1,2-*a*]имидазо[4,5-*f*]бензимидазол-6,10-дион (16а). Выход 0.07 г (70%). Коричневый порошок, т.пл. > 330°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 7.35 т (1H, H^2 , J 6.7 Гц), 7.63 м (1H, H^3), 7.88 д (1H, H^4 , J 6.9 Гц), 8.09 с (1H, NH), 9.17 д (1H, H^1 , J 4.9 Гц). Найдено, m/z : 239.0564 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{N}_4\text{O}_2$. Вычислено, m/z : 239.0570.

8-(Трифторметил)пиридо[1,2-*a*]имидазо[4,5-*f*]бензимидазол-6,10-дион (16б). Выход 0.11 г (83%). Коричневый порошок, т.пл. > 350°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 7.42 т.д (1H, H^2 , J_1 6.9, J_2 1.0 Гц), 7.67–7.75 м (1H, H^3), 7.95 д (1H, H^4 , J 9.1 Гц), 9.23 д (1H, H^1 , J 6.8 Гц), 11.77 с (1H, NH). Найдено, m/z :

307.0437 $[M + H]^+$. $C_{13}H_6N_4O_2$. Вычислено, m/z : 307.0444.

1,2,3,4-Тетрагидропиридо[1,2-*a*]имидазо[4,5-*f*]бензимидазол-6,10-дион (16с). Выход 0.08 г (73%). Светло-коричневый порошок, т.пл. > 350°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 1.86 м (2H, H^{2,2'}), 1.95 м (2H, H^{3,3'}), 2.86 м (2H, H^{4,4'}), 4.30 м (2H, H^{1,1'}), 8.06 с (1H, H⁸), 13.80 с (1H, NH). Найдено, m/z : 243.0878 $[M + H]^+$. $C_{12}H_{11}N_4O_2$. Вычислено, m/z : 243.0883.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 18-33-00003.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Alvarez F., Ghérardi A., Nebois P., Sarciron M.-E., Pétavy A.-F., Walchshofer N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 977–979. doi 10.1016/S0960-894X(02)00064-1
- Ryu C.-K., Song E.-H., Shim J.-Y., You H.-J., Choi K.U., Choi I.H., Lee E.Y., Chae M.J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 17–20. doi 10.1016/S0960-894X(02)00856-9
- Chung K.-H., Hong S.-Y., You H.-J., Park R.-E., Ryu C.-K. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 5795–5801. doi 10.1016/j.bmc.2006.05.059
- Oettmeier W., Masson K., Hecht H.-J. *Biochim. Biophys. Acta, Bioenerg.* **2001**, *1504*, 346–351. doi 10.1016/S0005-2728(00)00263-2
- Lynch M., Hehir S., Kavanagh P., Leech D., O'Shaughnessy J., Carty M.P., Aldabbagh F. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 3218–3226. doi 10.1002/chem.200601450
- Sweeney M., Keane L.-A.J., Gurry M., McArdle P., Aldabbagh F. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6970–6974. doi 10.1021/acs.orglett.8b03135
- Suh M.-E., Kang M.-J., Yoo H.-W., Park S.-Y., Lee C.-O. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 2079–2083. doi 10.1016/s0968-0896(00)00132-2
- Guisse C.P., Mowday A.M., Ashoorzadeh A., Yuan R., Lin W.-H., Wu D.-H., Smail J.B., Patterson A.V., Ding K. *Chin. J. Cancer.* **2014**, *33*, 80–86. doi 10.5732/cjc.012.10285
- Sharma A., Arambula J.F., Koo S., Kumar R., Singh H., Sessler J.L., Kim J.S. *Chem. Soc. Rev.* **2019**, *48*, 771–813. doi 10.1039/C8CS00304A
- Colucci M.A., Couch G.D., Moody C.J. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 637–656. doi 10.1039/B715270A
- Parkinson E.I., Hergenrother P.J. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 2715–2723. doi 10.1021/acs.accounts.5b00365
- Siegel D., Yan C., Ross D. *Biochem. Pharmacol.* **2012**, *83*, 1033–1040. doi 10.1016/j.bcp.2011.12.017
- Rhee H.K., Park H.J., Lee S.K., Lee C.O., Choo H.Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 1651–1658. doi 10.1016/j.bmc.2006.12.012
- Ryu C.K., Lee J.Y., Jeong S.H., Nho J.H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 146–148. doi 10.1016/j.bmcl.2008.10.131
- Mulchin B.J., Newton C.G., Baty J.W., Grasso C.H., Martin W.J., Walton M.C., Dangerfield E.M., Plunkett C.H., Berridge M.V., Harper J.L., Timmer M.S.M., Stocker B.L. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 3238–3251. doi 10.1016/j.bmc.2010.03.021
- Pan L., Zheng Q., Chen Y., Yang R., Yang Y., Li Z., Meng X. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *157*, 423–436. doi 10.1016/j.ejmech.2018.08.013
- Joyce E., Kavanagh P., Leech D., Karpinska J., McArdle P., Aldabbagh F. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3788–3791. doi 10.1016/j.tetlet.2012.05.047
- Batenko N., Belyakov S., Kiselovs G., Valters R. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4697–4699. doi 10.1016/j.tetlet.2013.06.094
- Batenko N., Kricka A., Belyakov S., Turovska B., Valters R. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 292–295. doi 10.1016/j.tetlet.2015.12.002
- Diep T.D., Dao P.D.Q., Cho C.S. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 4071–4079. doi 10.1002/ejoc.201900635
- Fagan V., Bonham S., McArdle P., Carty M.P., Aldabbagh F. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 1967–1975. doi 10.1002/ejoc.201101687
- Xue D., Long Y. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4727–4734. doi 10.1021/jo5005179
- Gurry M., Sweeney M., McArdle P., Aldabbagh F. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2856–2859. doi 10.1021/acs.orglett.5b01317
- Sweeney M., Gurry M., Keane L.-A.J., Aldabbagh F. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 3565–3567. doi 10.1016/j.tetlet.2017.07.102
- Sun X., Ye L.-M., Lv X.-H., Hu Y., Chen Y.-Y., Zhang X.-J., Yan M. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 7381–7383. doi 10.1039/C5OB00904A
- Nguyen T.B., Ermolenko L., Al-Mourabit A. *Green Chem.* **2016**, *18*, 2966–2970. doi 10.1039/C6GC00902F
- Mahmoodi N.O., Mamaghani M., Ghanadzadeh A., Arvand M., Fesanghari M. *J. Phys. Org. Chem.* **2010**, *23*, 266–270. doi 10.1002/poc.1623

28. Соколов А.А., Сыроешкин М.А., Солкан В.Н., Шебунина Т.В., Бегунов Р.С., Михальченко Л.В., Леонова М.Ю., Гультай В.П. *Изв. АН. Сер. хим.* **2014**, *63*, 372–380. [Sokolov A.A., Shebunina T.V., Begunov R.S., Syroeshkin M.A., Solkan V.N., Mikhal'chenko L.V., Leonova M.Y., Gultyai V.P. *Russ. Chem. Bull.* **2014**, *63*, 372–380.] doi 10.1007/s11172-014-0440-y
29. Sowmiah S., Esperanca J.M.S.S., Rebelo L.P.N., Afonso C.A.M. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 453–493. doi 10.1039/C7QO00836H
30. Бегунов Р.С., Соколов А.А. *ЖОрХ.* **2014**, *50*, 1234–1236. [Begunov R.S., Sokolov A.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, *50*, 1220–1222.] doi 10.1134/S1070428014080296
31. Бегунов Р.С., Соколов А.А., Сажина А.А. *ЖОрХ.* **2015**, *51*, 1215–1217. [Begunov R.S., Sokolov A.A., Sazhina A.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51*, 1196–1198.] doi 10.1134/S1070428015080266
32. Suschitzky H., Sutton M.E. *Tetrahedron.* **1968**, *24*, 4581–4587. doi 10.1016/S0040-4020(01)96296-9
33. Shawcross A.P., Stanforth S.P. *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, *27*, 367–369. doi 10.1002/jhet.5570270249
34. Hubbard J.W., Piegols A.M., Söderberg B.C.G. *Tetrahedron.* **2007**, *63*, 7077–7085. doi 10.1016/j.tet.2007.05.010
35. Joardar S., Bhattacharyya A., Das S. *Synthesis.* **2014**, *46*, 3121–3132. doi 10.1055/s-0034-1378454
36. Begunov R.S., Sokolov A.A., Belova V.O., Fakhrutdinov A.N., Shashkov A.S., Fedyanin I.V. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 5701–5704. doi 10.1016/j.tetlet.2015.08.014
37. Бегунов Р.С., Соколов А.А., Белова В.О., Соловьев М.Е. *Изв. АН. Сер. хим.* **2016**, *65*, 644–647. [Begunov R.S., Sokolov A.A., Belova V.O., Solov'ev M.E. *Russ. Chem. Bull.* **2016**, *65*, 644–647.] doi 10.1007/s11172-016-1349-4
38. Бегунов Р.С., Соколов А.А., Громова Д.А. *ЖОрХ.* **2018**, *54*, 743–746. [Begunov R.S., Sokolov A.A., Gromova D.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 747–750.] doi 10.1134/S1070428018050123
39. Fagan V., Bonham S., Carty M.P., Aldabbagh F. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3149–3156. doi 10.1039/C003511D
40. Fagan V., Bonham S., Carty M.P., Saenz-Méndez P., Eriksson L.A., Aldabbagh F. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 3223–3232. doi 10.1016/j.bmc.2012.03.063
41. Бегунов Р.С., Соколов А.А., Шебунина Т.В. *ЖОрХ.* **2013**, *49*, 789–791. [Begunov R.S., Sokolov A.A., Shebunina T.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, *49*, 773–776.] doi 10.1134/S1070428013050291

Synthesis of Quinone's Derivatives of Benzannelated Heterocycles with a Bridgehead Nitrogen

R. S. Begunov^{a,*}, A. A. Sokolov^a, and S. I. Filimonov^b

^a Demidov Yaroslavl State University, 150003, Russia, Yaroslavl, Sovetskaya ul. 14

*e-mail: begunov@bio.uniyar.ac.ru

^b Yaroslavl State Technical University, 150023, Russia, Yaroslavl, Moskovskii pr. 88

Received March 5, 2020; revised March 18, 2020; accepted March 22, 2020

A simple method for the synthesis of *para*-quinones of condensed benzimidazole's derivatives with a bridgehead nitrogen was developed. The heterocyclic quinone nucleus was formed as a result of the reductive cyclization of *ortho*-nitroarenes containing alicyclic and aromatic azaheterocycles. During the functionalization of 1,2,3,4-tetrahydro- and pyrido[1,2-*a*]benzimidazoles in S_EAr , condensation and reduction reactions, a number of amino derivatives were obtained from which new heterocyclic quinones were synthesized by oxidation with KNO_3 in H_2SO_4 .

Keywords: reductive heterocyclization, 1-(2-nitroaryl)pyridinium salts, 2-nitro-1-tert-anilines, 8-bromo-7-chloropyrido[1,2-*a*]benzimidazole-6,9-dione, 8-bromo-7-chloro-1,2,3,4-tetrahydropyrido[1,2-*a*]benzimidazole-6,9-dione, pyrido[1,2-*a*]imidazo[4,5-*f*]benzimidazole-6,10-dione, 1,2,3,4-tetrahydropyrido[1,2-*a*]imidazo[4,5-*f*]benzimidazole-6,10-dione