



Научная статья

УДК 547.78

DOI: 10.52957/2782-1900-2025-6-4-60-71

РЕГИОСЕЛЕКТИВНОСТЬ РЕАКЦИИ S_EAR 8-ХЛОР-3,4-ДИГИДРО-1Н-[1,4]ОКСАЗИНО[4,3-А]БЕНЗИМИДАЗОЛА

М.В. Кучеренко^{1,2}, Л.И. Савина¹, Р.С. Бегунов^{1,2}, А.А. Зубишина^{1,2},
Е.Л. Грачева¹

Мария Викторовна Кучеренко, лаборант-исследователь; Луиза Ильинична Савина, лаборант-исследователь;
Роман Сергеевич Бегунов, канд. хим. наук, вед. науч. сотр.; Алла Александровна Зубишина, канд. биол.
наук, доц.; Екатерина Леонидовна Грачева, ст. преп.

¹ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5, mariiaku1505@gmail.com, luizasavina2000@mail.ru, 6652553@mail.ru

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

Ключевые слова:

Бифармакофорные
молекулы,
конденсированные
производные
бензимидазола,
морфолиновый цикл,
региоселективность,
нитрование,
галогенирование

Аннотация. С целью эффективной функционализации бифармакофорной молекулы 8-хлор-3,4-дигидро-1Н-[1,4]оксазино[4,3-а]бензимидазола в реакциях электрофильного нитрования и галогенирования изучено влияние температуры процесса и времени внесения электрофильного агента на региоселективность реакции S_EAr. В ходе данных реакций происходило образование двух изомерных 7- и 9-замещенных продуктов. В большем количестве образовывался 7-R-8-хлор-3,4-дигидро-1Н-[1,4]оксазино[4,3-а]бензимидазол. Уменьшение температуры реакции и концентрации электрофильного агента в реакционной массе увеличивали селективность процесса образования данного изомера.

Для цитирования:

Кучеренко М.В., Савина Л.И., Бегунов Р.С., Зубишина А.А., Грачева Е.Л. Региоселективность реакции S_EAr 8-хлор-3,4-дигидро-1Н-[1,4]оксазино[4,3-а]бензимидазола // От химии к технологиям шаг за шагом. 2025. Т. 6, вып. 4. С. 60-71. URL: <https://chemintech.ru/ru/nauka/issue/6713/view>

Введение

Одним из перспективных направлений в конструировании веществ, обладающих высокой биологической активностью, является включение в структуру молекулы нескольких фармакофорных фрагментов [1-7]. В результате проявляется синергизм действия фармакофорных групп, что приводит к усилению терапевтического эффекта разрабатываемого препарата.

Например, такой подход используется для создания антибиотиков двойного действия [1]. Эти препараты необходимы для преодоления проблемы, связанной с развитием антибиотикорезистентности у микроорганизмов. Два фармакофора такого лекарства могут быть соединены через спейсер непосредственно или «с небольшим



перекрыванием». Предполагают, что ковалентное связывание в отличие от нековалентного делает более предсказуемыми фармакокинетические характеристики образующейся молекулы.

Наиболее часто встречаются в составе лекарственных веществ фармакофорами являются бензимидазольный [8-10] и морфолиновый [11-16] циклы. Так, омепразол, используемый как противоязвенное средство, кандесартан, телмисартан и азилсартана медоксомил – антигипертонические препараты, дибазол, проявляющий спазмолитическое действие, и многие другие (рис. 1) являются производными бензимидазола. Следует отметить, что большинство из этих соединений содержит заместители в 1-м и 2-м положении гетероцикла.

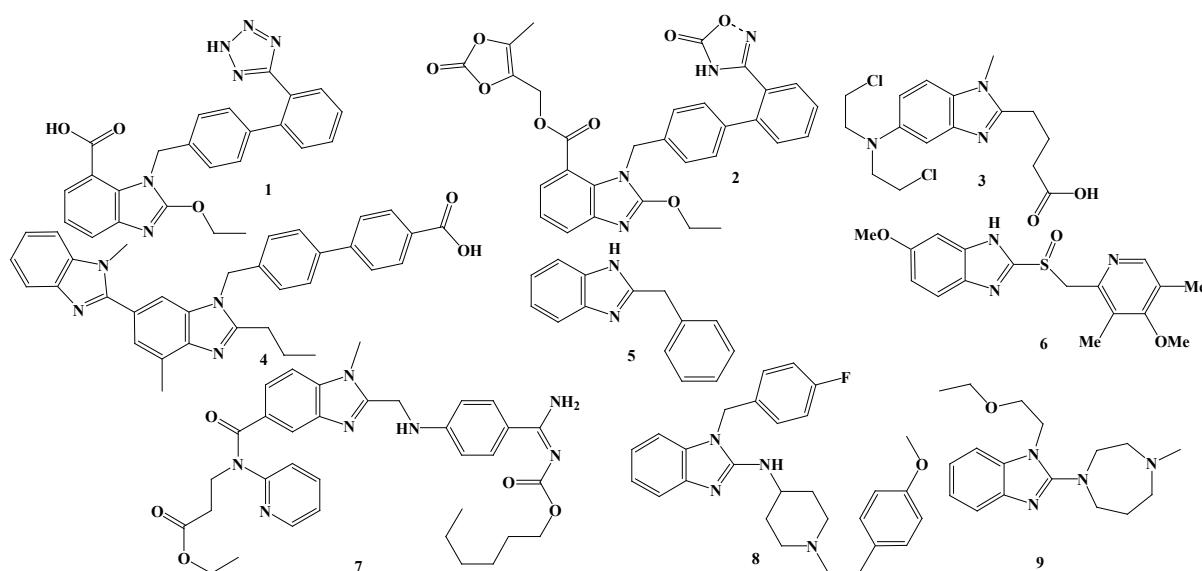


Рис. 1. Лекарственные препараты, содержащие бензимидазольный цикл: 1 – кандесартан, 2 – азилсартана медоксомил, 3 – бендамустин, 4 – телмисартан, 5 – дибазол, 6 – омепразол, 7 – дабигатрана этексилата мезилат, 8 – астемизол, 9 – эмедастин

Морфолиновый цикл содержит такие лекарственные препараты как антибиотик нового поколения линезолид, антидепрессант моклобемид, проявляющий противорвотное действие апредипитант, противоаритмическое средство этмозин (рис. 2). Препарат гефитиниб используется для лечения онкологических заболеваний.

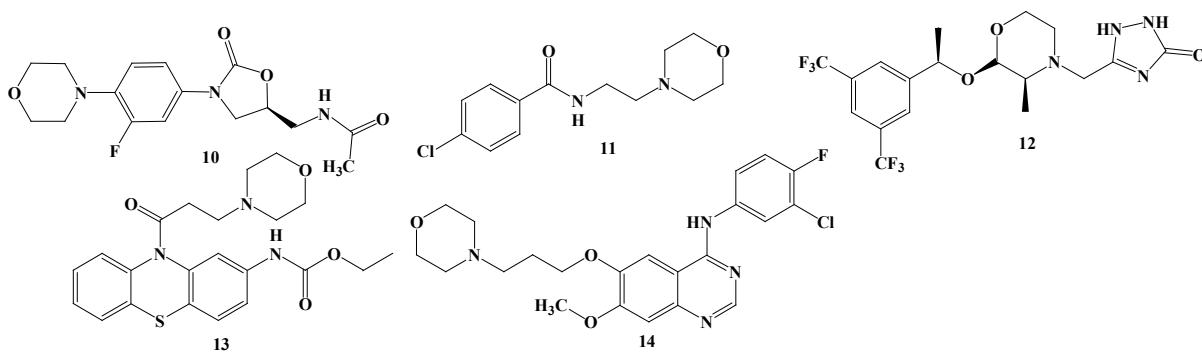


Рис. 2. Структурные формулы морфолинсодержащих лекарственных средств: 10 – линезолид, 11 – апредипитант, 12 – моклобемид, 13 – этмозин, 14 – гефитиниб



Поэтому ранее нами был разработан эффективный способ синтеза производного бензимидазола, содержащего аннелированный по положениям 1 и 2 морфолиновый цикл - 8-хлор-3,4-дигидро-1*H*-[1,4]оксазино[4,3-*a*]бензимидазола (**1**) [17].

Соединения, содержащие данный конденсированный гетероцикл, используются для разработки эффективных фармацевтических субстанций [18, 19], например, противовирусных [20] и противоопухолевых [21] препаратов.

В продолжение работ по созданию новых бифармакофорных молекул в данном исследовании был изучен один из путей функционализации конденсированного бензимидазола **1** в ходе реакций ароматического электрофильного замещения: нитрования и галогенирования, позволяющим сформировать в молекуле новые высокореакционноспособные центры.

Основная часть

Для введения нитрогруппы использовали нитрующую смесь – нитрат калия/серная кислота, которую быстро добавляли к раствору гетероцикла **1** в серной кислоте. Реакцию проводили при 30 °C в течение 1 часа. Данные условия были использованы нами ранее при нитровании пиридо[1,2-*a*]бензимидазолов [22]. Из реакционной массы была выделена смесь двух изомерных нитросоединений **2a** и **2b** в соотношении 1 : 0.33 (схема 1, *i*). Суммарный выход изомеров **2a** и **2b** составил 97%.

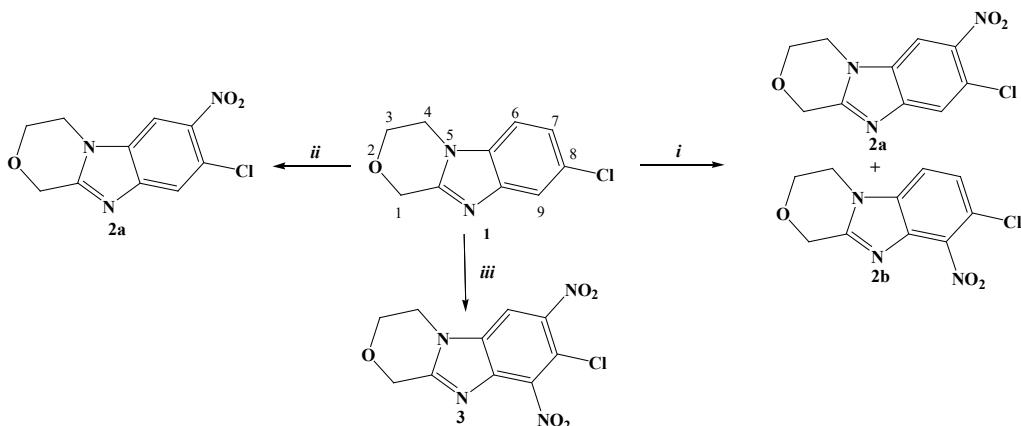


Схема 1. Реагенты и условия: *i* KNO₃, H₂SO₄, 30 °C, быстрое внесение нитрующего агента, время реакции 1 ч; *ii* KNO₃, H₂SO₄, 20 °C, постепенное внесение нитрующего агента в течение 2 ч; *iii* KNO₃, H₂SO₄, 90 °C, быстрое внесение нитрующего агента, время реакции 4 ч.

Об образовании двух изомеров при нитровании конденсированного бензимидазола **1** сообщалось в патente [18]. Однако соотношение изомеров не указывалось, их разделение и идентификация не проводились. Были приведены только данные масс-спектрометрии высокого разрешения (MS m/z (ESI): 254.2 [M⁺]) для смеси веществ.

В данном исследовании соединения **2a** и **2b** были выделены в индивидуальном виде. Их структура была определена с помощью ¹H, ¹³C ЯМР спектроскопии и



масс-спектрометрии высокого разрешения. Отнесение сигналов протонов сделано на основании данных ^1H - ^1H NOESY спектроскопии.

На рис. 3 представлен 2D ЯМР спектр одного из продуктов реакции нитрования, который образовывался в большем количестве. В ^1H ЯМР спектре (горизонтальная часть спектра) в слабопольной области 7.9-8.5 м.д. присутствовали 2 сигнала протонов, имеющих вид синглетов. В 2D ЯМР спектре фиксировался кросс-пик взаимодействия протонов $\text{H}^{4,4}$ морфолинового цикла и ароматического протона H^6 . Такой вид сигналов протонов и отсутствие заместителя в 6-м положении свидетельствовали о введении нитрогруппы в 7-е положение гетероцикла. Таким образом, полученное вещество было идентифицировано как 7-нитро-8-хлор-3,4-дигидро-1*H*-[1,4]оксазино[4,3-*a*]бензимидазол (2a). Данные ^{13}C ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии подтверждали структуру нитросоединения 2a.

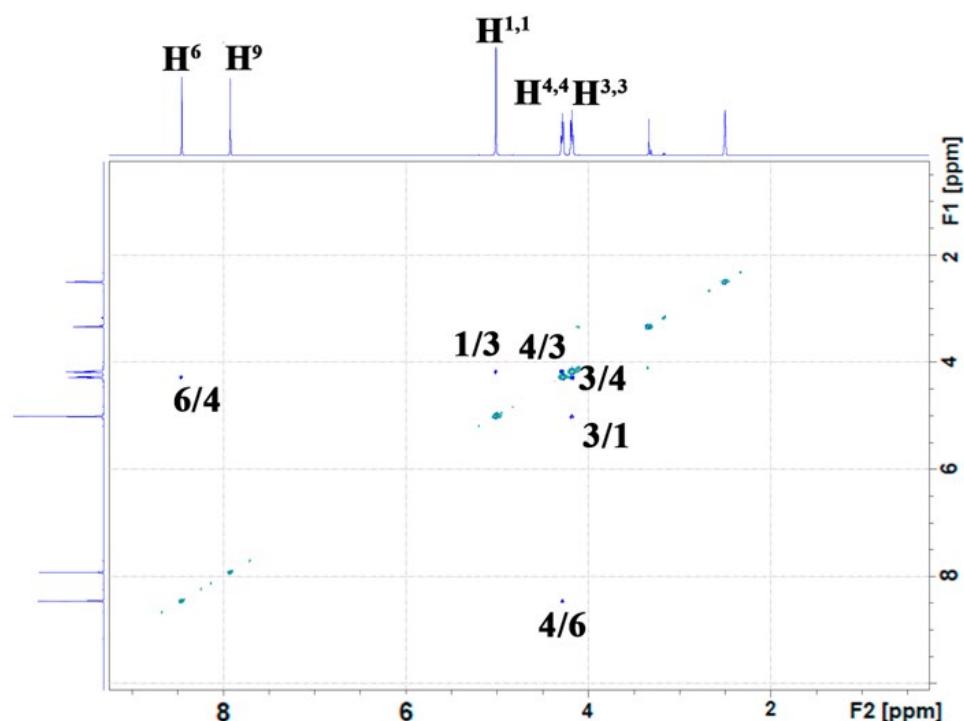


Рис. 3. ^1H - ^1H NOESY ЯМР спектр 7-нитро-8-хлор-3,4-дигидро-1*H*-[1,4]оксазино[4,3-*a*]бензимидазола (2a) ($\text{DMSO}-d_6$)

Об образовании 9-замещенного продукта – 9-нитро-8-хлор-3,4-дигидро-1*H*-[1,4]оксазино[4,3-*a*]бензимидазола (2b) свидетельствовало наличие в ^1H ЯМР спектре (рис. 4, горизонтальная часть спектра) двух сигналов ароматических протонов H^6 и H^7 , имеющих вид дублета с $J = 8.6$ - 8.7 Гц. В более слабом поле выходил сигнал H^6 , который имел кросс-пик с метиленовыми протонами $\text{H}^{4,4}$. По сравнению с соединением 2a сигналы протонов изомера 2b были смешены в более сильнопольную область ЯМР спектра 7.5-7.9 м.д.

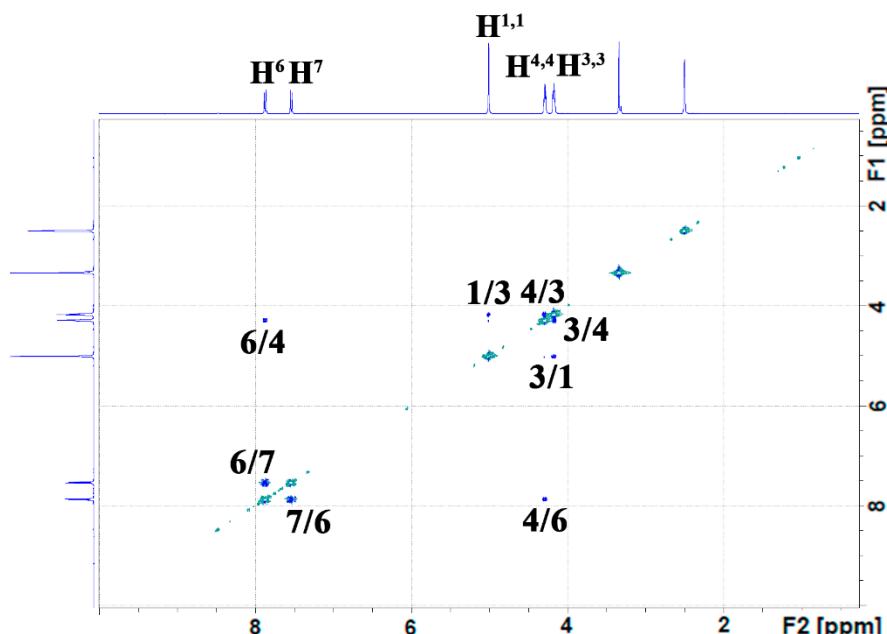


Рис. 4. ^1H - ^1H NOESY ЯМР спектр 9-нитро-8-хлор-3,4-дигидро-1*H*-[1,4]оксазино[4,3-*a*]бензимидазола (**2b**) (DMSO- d_6)

Было изучено влияние температуры и времени внесения нитрующего агента на региоселективность реакции ароматического электрофильного замещения (табл. 1).

Таблица 1. Влияние температуры и времени внесения нитрующего агента на соотношение образующихся нитроизомеров **2a** и **2b**

№	T, °C	Время внесения реагента	Время реакции, ч	Σ выход (%) 2a и 2b	Соотношение 2a и 2b *
1	10	≈ 5 сек	3	89	1 : 0.19
2	20	≈ 5 сек	1.5	91	1 : 0.22
3	30	≈ 5 сек	1	94	1 : 0.33
4	40	≈ 5 сек	0.75	96	1 : 0.35
5	50	≈ 5 сек	0.75	93	1 : 0.39
6	30	2 ч	2**	97	1 : 0.05
7	20	2 ч	2**	96	1 : 0.03

* - согласно данным ^1H ЯМР спектроскопии

** - реакция $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$ протекала в ходе постепенного внесения нитрующей смеси в течение 2 ч

Как видно из данных таблицы с увеличением температуры реакции (опыты 1-5) 9-нитрозамещенного продукта **2b** в реакционной массе становилось больше. Наибольшая селективность протекания реакции по положению 7 субстрата **1** наблюдалась при температурах 10 °C и 20 °C (опыты 1 и 2). При этом время реакции $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$ увеличивалось, и в реакционной массе всегда присутствовал изомер **2b**.

В дальнейшем с целью увеличения селективности процесса нитрования, реакцию проводили при недостатке нитрующего агента (опыты 6 и 7). Постепенное внесение нитрующей смеси в течение 2 ч приводило к образованию преимущественно нитросоединения **2a**. Другой изомер **2b** содержался в реакционной массе в следовых количествах. После перекристаллизации в метаноле бензимидазол **2a** был выделен с выходом 89%. Таким образом, были отработаны условия синтеза



7-нитро-8-хлор-3,4-дигидро-1*H*-[1,4]оксазино[4,3-*a*]бензимидазола (**2a**) (схема 1, *ii*) в ходе реакции нитрования в индивидуальном виде.

Использование избытка нитрующего агента позволило получить (схема 1, *iii*) 7,9-динитро-8-хлор-3,4-дигидро-1*H*-[1,4]оксазино[4,3-*a*]бензимидазол (**3**) с выходом 89%. Введение двух нитрогрупп в субстрат **1** происходило только при температуре выше 80 °C. Реакцию проводили в течение 4 ч.

Согласно данным 2D ЯМР спектроскопии (рис. 5), введение нитрогрупп происходило согласно ориентирующему эффекту заместителя в 7-е и 9-е положения конденсированного бензимидазола **1**.

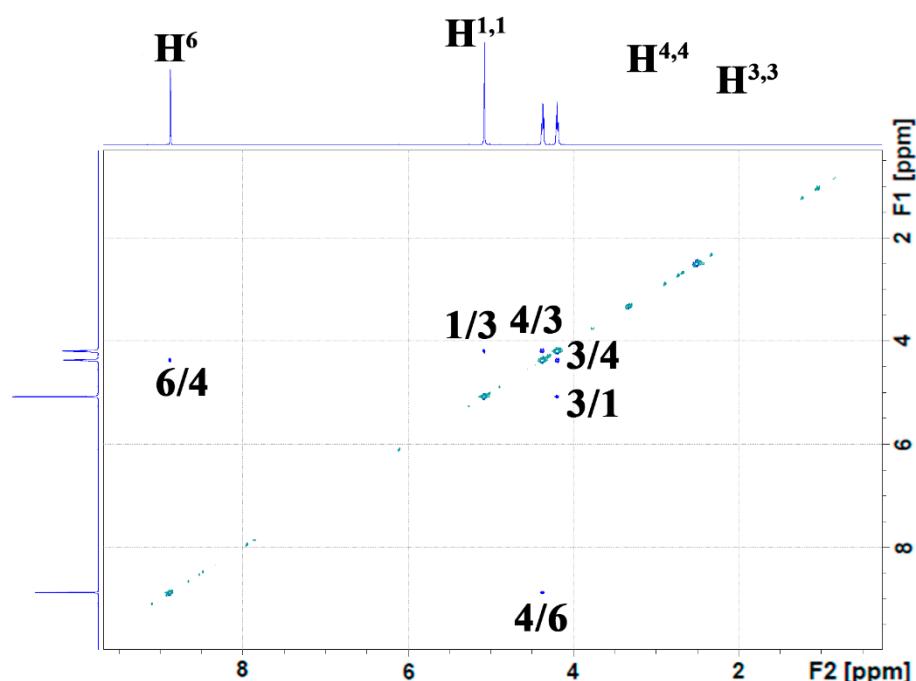


Рис. 5. ^1H - ^1H NOESY ЯМР спектр 7,9-динитро-8-хлор-3,4-дигидро-1*H*-[1,4]оксазино[4,3-*a*]бензимидазола (**3**)

При галогенировании конденсированного бензимидазола **1** N-бромсукцинимидом в концентрированной серной кислоте наблюдалась схожая с реакцией мононитрования (схема 1, *i*) закономерности. Следует отметить, что данная реакция протекала значительно медленнее, чем процесс нитрования. Поэтому бромирование проводили при 40 °C в течение 9 ч. Полное расходование субстрата **1** в реакции наблюдалось при использовании 1.4 экв NBS.

При быстром внесении бромирующего агента происходило образование двух изомеров. В ^1H ЯМР спектре полученной смеси присутствовали 2 сигнала протонов в виде синглета 7,8-дигалогензамещенного изомера и два сигнала, имеющие вид дублета с $J = 8.6$ Гц, другого изомера, который образовывался в меньшем количестве. При увеличении температуры реакции количество данного соединения в реакционной массе становилось больше.

Постепенное добавление раствора N-бромсукцинимида в течение 9 ч при 40 °C в реакционную массу позволило получить 7-бром-8-хлор-3,4-дигидро-1*H*-[1,4]оксазино[4,3-*a*]бензимидазол (**4**) после перекристаллизации в изопропаноле с выходом 91% (схема 2).

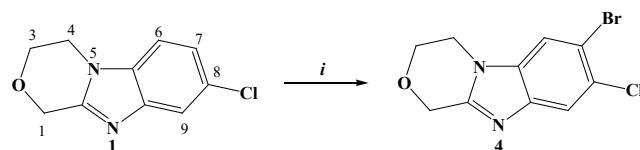


Схема 2. Реагенты и условия: *i* NBS, H_2SO_4 , 40 °C, постепенное внесение галогенирующего агента в течение 9 ч.

Интересным представлялось установление направления протекания реакции $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$ при нитровании дигалогенпроизводного **4**. В данном случае атомы галогенов ориентируют введение нитрогруппы в разное положение молекулы. При быстром внесении нитрующего агента при 40 °C образовывались 2 продукта нитрования в 9-е и в 6-е положения в соотношении 1 : 0.21, соответственно. Увеличению содержания 9-замещенного продукта в реакционной массе способствовало постепенное добавление нитрующей смеси в течение 3 ч. После перекристаллизации в изопропаноле выход 7-бром-8-хлор-9-нитро-3,4-дигидро-1*H*-[1,4]оксазино[4,3-*a*]бензимидазола (**5**) составил 91%.

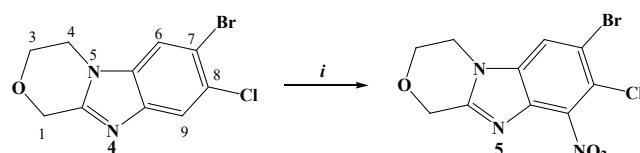


Схема 3. Реагенты и условия: *i* KNO_3 , H_2SO_4 , 40 °C, постепенное внесение нитрующего агента в течение 3 ч.

В 2D ЯМР спектре (рис. 6) соединения **5** присутствовал кросс-пик взаимодействия протонов $\text{H}^{4,4}$ морфолинового цикла и ароматического протона H^6 , что свидетельствовало о введении нитрогруппы в 9-е положение.

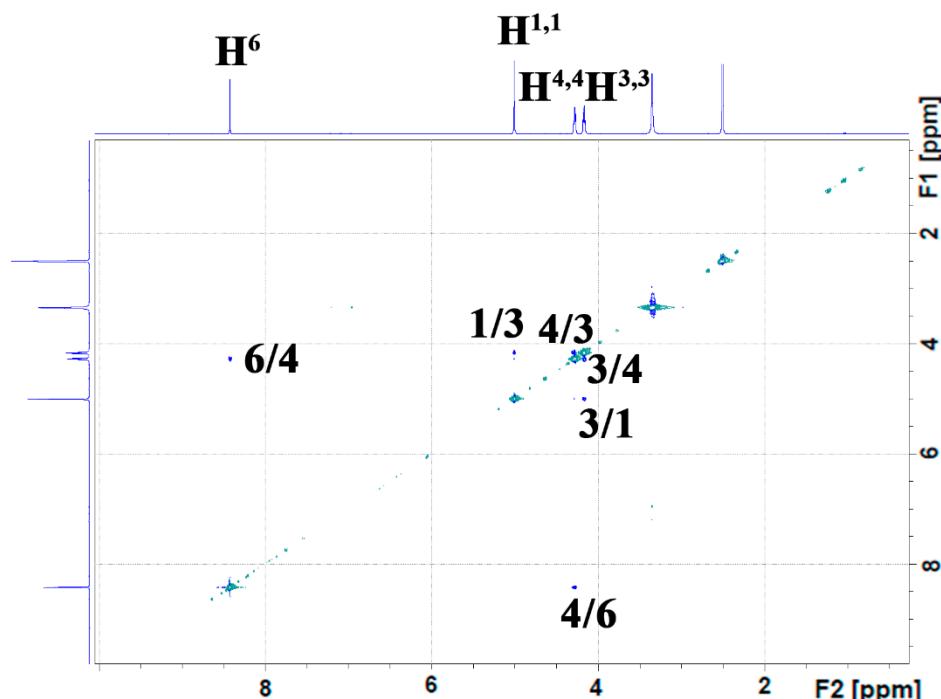


Рис. 6. ${}^1\text{H}-{}^1\text{H}$ NOESY ЯМР спектр 7-бром-8-хлор-9-нитро-3,4-дигидро-1*H*-[1,4]оксазино[4,3-*a*]бензимидазола (**5**) ($\text{DMSO}-d_6$)



Таким образом, при нитровании и галогенировании 8-хлор-3,4-дигидро-1Н-[1,4]оксазино[4,3-*a*]бензимидазола (**1**) происходило образование двух изомеров: 7,8- и 8,9-дизамещенных продуктов. На селективность ароматического электрофильного замещения оказывали влияние температура реакции и, особенно, концентрация электрофильного агента в реакционной массе. При уменьшении температуры процесса и концентрации реагента введение электрофильной частицы протекало преимущественно в положение 7 конденсированного гетероцикла. При несогласованной ориентации заместителей в 7-бром-8-хлор-3,4-дигидро-1Н-[1,4]оксазино[4,3-*a*]бензимидазоле (**4**) введение электрофильной частицы преимущественно происходило в 9-е положение. В результате проведенных исследований были отработаны условия функционализации бифармакофорной молекулы 8-хлор-3,4-дигидро-1Н-[1,4]оксазино[4,3-*a*]бензимидазола в реакции S_EAr. Полученные галогеннитропроизводные могут использоваться для дальнейшей функционализации в реакциях ароматического нуклеофильного замещения и восстановления, что позволит значительно расширить ряд известных производных 3,4-дигидро-1Н-[1,4]оксазино[4,3-*a*]бензимидазола.

Экспериментальная часть

Температуры плавления определяли на приборе PolyTherm A со скоростью нагревания 3 °C/мин и не корректировали. Спектры ЯМР регистрировали на приборе «BrukerDRX-400» для растворов ДМСО-*d*₆. В качестве эталона для отсчета химических сдвигов использовали сигналы остаточных протонов растворителя в ¹H ЯМР (δ 2.5 м.д.) или в ¹³C ЯМР (δ = 39.5 м.д.).

Масс-спектры высокого разрешения для веществ **3** и **5** зарегистрированы на приборе Bruker micrOTOF (времяпролетный масс-анализатор) (Германия), оборудованном источником ионизации электрораспылением (ИЭР). Диапазон сканирования *m/z* 50-2000. Внешнюю калибровку шкалы масс осуществляли с помощью низконконцентрированного калибровочного раствора “Tuning mix” (Agilent Technologies). Ввод образцов осуществляли с помощью шприца Hamilton RN 1750 (Швейцария) на 500 мкл. Измерения проводились в режиме регистрации положительных ионов (+) (заземленная игла распыления, высоковольтный капилляр 4500 В; разность потенциалов с защитным экраном спрея -500 В). Скорость потока при вводе контролировали шприцевым насосом (3 мкл/мин). Азот использовали в качестве газа-распылителя (1.0 бар) и газа осушителя (4.0 л/мин, 200 °C). Данные обрабатывали с использованием программного пакета BrukerData Analysis 4.0.

Масс-спектры высокого разрешения для веществ **2a**, **2b** и **4** зарегистрированы на приборе Agilent 6546 (времяпролетный масс-анализатор) (Agilent Technologies), оборудованном источником ионизации электрораспылением (ИЭР) в режиме положительных ионов. Объем вводимой пробы – 10 мкл. Параметры источника: температура обволакивающего газа - 350 °C; поток обволакивающего газа – 11 psi (0.758 бар), температура газа-осушителя - 320 °C, скорость потока газа-осушителя – 3 л/мин, газ-распылитель – 35 psi (2.413 бар), высоковольтный капилляр – 3500 В. Калибровочный раствор содержал две внутренние референсные массы (пурин, C₅H₄N₄,



m/z 121.050873; и НР-921 [гексакис-(1Н,1Н,3Н-тетрафторпентокси)fosфазен], C₁₈H₁₈O₆N₃P₃F₂₄, *m/z* 922.0098). Сбор и обработка данных проводились с использованием программного обеспечения MassHunter Workstation 10.0 (Agilent Technologies). Все массы получены с ошибкой менее 5 ppm.

Общая методика синтеза 7-нитро-8-хлор-3,4-дигидро-1Н-[1,4]оксазино[4,3-*a*]бензимидазола (2а) и 9-нитро-8-хлор-3,4-дигидро-1Н-[1,4]оксазино[4,3-*a*]бензимидазола (2б)

К раствору 1 г (0.0048 моль) бензимидазола **1** в 20 мл H₂SO₄ при 30 °C вносили раствор 0.51 г (0.005 моль) KNO₃ в 20 мл H₂SO₄. Затем реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. После охлаждения реакционную массу выливали в лед и обрабатывали NH₄OH до pH 8. Выпавший осадок отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали в метаноле. При охлаждении из метанола выпадал изомер **2а**. Фильтрат упаривали. Полученный сухой остаток перекристаллизовывали в изопропаноле. При охлаждении из изопропанола выпадал изомер **2б**.

7-нитро-8-хлор-3,4-дигидро-1Н-[1,4]оксазино[4,3-*a*]бензимидазол (2а). Выход 64 %. Т пл. 212-215 °C. Спектр ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8.46 (с, 1Н, H⁶), 7.92 (с, 1Н, H⁹), 5.01 (с, 2Н, H^{1,1}), 4.29-4.25 (м, 2Н, H^{4,4}), 4.19-4.16 (м, 2Н, H^{3,3}). Спектр ¹³С ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 155.02, 145.63, 142.70, 132.84, 121.16, 119.33, 109.60, 64.93, 63.68, 43.17. ESI-HRMS: *m/z* вычислено C₁₀H₉ClN₃O₃: 254.0327 [M+H]⁺, найдено 254.0331; Δ = 1.60 ppm.

9-нитро-8-хлор-3,4-дигидро-1Н-[1,4]оксазино[4,3-*a*]бензимидазол (2б). Выход 17 %. Т пл. 156-160 °C. Спектр ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7.88 (д, *J* = 8.7 Гц, 1Н, H⁶), 7.54 (д, *J* = 8.6 Гц, 1Н, H⁷), 5.01 (с, 2Н, H^{1,1}), 4.31-4.27 (м, 2Н, H^{4,4}), 4.19-4.15 (м, 2Н, H^{3,3}). Спектр ¹³С ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 153.35, 138.99, 135.97, 135.70, 123.30, 117.61, 114.96, 64.80, 63.63, 43.16. ESI-HRMS: *m/z* вычислено C₁₀H₉ClN₃O₃: 254.0327 [M+H]⁺, найдено 254.0333; Δ = 1.78 ppm.

Методика синтеза 7-нитро-8-хлор-3,4-дигидро-1Н-[1,4]оксазино[4,3-*a*]бензимидазола (2а).

К раствору 1.0 г (0.0048 моль) бензимидазола **1** в 20 мл H₂SO₄ при 20 °C в течение 2 ч прикапывали раствор 0.51 г (0.005 моль) KNO₃ в 20 мл H₂SO₄. Затем реакционную смесь выливали в лед и обрабатывали NH₄OH до pH 8. Выпавший осадок отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали в метаноле. Выход 1.08 г (89 %).

Методика синтеза 7,9-динитро-8-хлор-3,4-дигидро-1Н-[1,4]оксазино[4,3-*a*]бензимидазола (3).

К раствору 1 г (0.0048 моль) бензимидазола **1** в 20 мл H₂SO₄ при 60 °C вносили раствор 1.02 г (0.010 моль) KNO₃ в 20 мл H₂SO₄. Затем реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 4 ч. После охлаждения реакционную массу выливали в лед и обрабатывали NH₄OH до pH 8. Выпавший осадок отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали в смеси изопропанола и ДМФА.

Выход 1.28 г (89 %). Т пл. 244-247 °C. Спектр ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8.87 (с, 1Н, H⁶), 5.08 (с, 2Н, H^{1,1}), 4.38-4.36 (м, 2Н, H^{4,4}), 4.21-4.18 (м, 2Н, H^{3,3}). Спектр ¹³С ЯМР (101 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 217.93, 157.59, 142.05, 139.31, 137.70, 134.69, 112.44, 111.71, 64.81,



63.43, 43.80. ESI-HRMS: m/z вычислено $C_{10}H_8ClN_4O_5$: 299.0178 [M+H]⁺, найдено 299.0190; $\Delta = 4.01$ ppm.

Методика синтеза 7-бром-8-хлор-3,4-дигидро-1Н-[1,4]оксазино[4,3-*a*]бензимидазола (4).

К раствору 1.0 г (0.0048 моль) бензимидазола **1** в 20 мл H_2SO_4 при 40 °C в течение 9 ч при капывали раствор 1.2 г (0.0067 моль) NBS в 30 мл H_2SO_4 . Затем реакционную смесь выливали в лед и обрабатывали NH_4OH до рН 8. Выпавший осадок отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали в изопропаноле.

Выход 1.26 г (91 %). Т пл. 192-199 °C. ¹Н ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8.02 (с, 1Н, H^6), 7.84 (с, 1Н, H^9), 4.94 (с, 2Н, $H^{1,1}$), 4.09-4.23 (м, 4Н, $H^{3,3,4,4}$). ¹³С ЯМР (101 МГц, $DMCO-d_6$) δ 151.43, 143.09, 134.71, 126.78, 120.64, 115.57, 114.42, 65.01, 63.91, 43.12. ESI-HRMS: m/z вычислено $C_{10}H_9BrClN_2O$: 288.9559[M+H]⁺, найдено 288.9562; $\Delta = 1.12$ ppm.

Методика синтеза 7-бром-8-хлор-9-нитро-3,4-дигидро-1Н-[1,4]оксазино[4,3-*a*]бензимидазола (5).

К раствору 1 г (0.0035 моль) бензимидазола **4** в 20 мл H_2SO_4 при 40 °C в течение 3 ч постепенно вносили раствор 0.37 г (0.0036 моль) KNO_3 в 20 мл H_2SO_4 . После охлаждения реакционную массу выливали в лед и обрабатывали NH_4OH до рН 8. Выпавший осадок отфильтровывали, сушили и перекристаллизовывали в изопропаноле.

Выход 1.06 г (91 %). Т пл. 237-240 °C. Спектр ¹Н ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8.42 (с, 1Н), 5.01 (с, 2Н, $H^{1,1}$), 4.30-4.26 (м, 2Н, $H^{4,4}$), 4.18-4.14 (м, 2Н, $H^{3,3}$). ¹³С ЯМР (101 МГц, $DMCO-d_6$) δ 154.25, 139.60, 136.28, 135.13, 118.47, 117.85, 114.86, 64.77, 63.55, 43.45. ESI-HRMS: вычислено $C_{10}H_7BrClN_3O_3$: 333.9411[M+H]⁺, найдено 333.9418; $\Delta = 2.10$ ppm.

Благодарности

Авторы выражают благодарность младшему научному сотруднику лаборатории металлокомплексных и наноразмерных катализаторов (№30) ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН Валентине Викторовне Ильюшенковой за регистрацию и описание масс-спектров веществ, и полезные обсуждения.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания на осуществление научных исследований и разработок федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на 2025 год по теме: «Разработка новых лекарственных препаратов для таргетной химиотерапии онкологических заболеваний на основе конденсированных производных бензимидазола с узловым атомом азота».



Список источников

1. Тевяшова А.Н., Олсуфьева Е.Н., Преображенская М.Н. Создание антибиотиков двойного действия как путь поиска новых перспективных лекарственных препаратов. *Успехи химии*, 2015, 84(1), 61-97. doi.org/10.1070/RCR4448.
2. Tangadanchu V.K.R., Sui Y.F., Zhou C.H. Isatin-derived azoles as new potential antimicrobial agents: Design, synthesis and biological evaluation. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2021, 41, 128030. doi.org/10.1016/j.bmcl.2021.128030.
3. Malasala S., Ahmad M.N., Akunuri R., Shukla M., Kaul G., Dasgupta A., Madhavi Y.V., Chopra S., Nanduri S. Synthesis and evaluation of new quinazoline-benzimidazole hybrids as potent anti-microbial agents against multidrug resistant *Staphylococcus aureus* and *Mycobacterium tuberculosis*. *Eur. J. Med. Chem.*, 2021, 212, 112996. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112996.
4. Karaca Gençer H., Acar Çevik U., Levent S., Sağlık B., Korkut B.N., Özkay Y., İlgin S., Öztürk Y. New benzimidazole-1,2,4-triazole hybrid compounds: synthesis, anticandidal activity and cytotoxicity evaluation. *Molecules*, 2017, 22(4), 507. doi: 10.3390/molecules22040507.
5. Aitha S., Thumma V., Ambala S., Matta R., Panga S., Pochampally J. Bis 1, 2, 3- triazoles linked deoxybenzoin hybrids as antimicrobial agents: synthesis, in vitro and in silico screening. *ChemistrySelect.*, 2023, 8(13), e202300405. doi: 10.1002/slct.202300405.
6. Aleksandrova Y.R., Nikolaeva N.S., Shagina I.A., Smirnova K.D., Zubishina A.A., Khlopotinin A.I., Fakhrutdinov A.N., Khokhlov A.L., Begunov R.S., Neganova M.E. N-Aryl Benzimidazole and Benzotriazole Derivatives and Their Hybrids as Cytotoxic Agents: Design, Synthesis and Structure–Activity Relationship Studies. *Molecules*, 2024, 29(22), 5360. https://doi.org/10.3390/molecules29225360
7. Бегунов Р.С., Егоров Д.О., Четвертакова А.В., Савина Л.И., Зубишина А.А. Антибактериальная активность галоген- и нитропроизводных бензимидазола в отношении *Bacillus subtilis*. *Антибиотики и Химиотерапия*, 2023, 68(3-4), 19-24. https://doi.org/10.37489/0235-2990-2023-68-3-4-19-24
8. Sachs G., Shin J. M., Howden C.W. Review Article: The Clinical Pharmacology of Proton Pump Inhibitors. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 2006, 23, 2–8. https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.02943.x
9. Gaba M., Singh S., Mohan C. Benzimidazole: An Emerging Scaffold for Analgesic and Anti-Inflammatory Agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 2014, 76, 494–505. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.01.030
10. Michel M.C., Foster C., Brunner H.R., Liu L. A Systematic Comparison of the Properties of Clinically Used Angiotensin II Type 1 Receptor Antagonists. *Pharmacol. Rev.*, 2013, 65(2), 809–848. https://doi.org/10.1124/pr.112.007278
11. Хамитова А.Е., Берилло Д.А. Обзор производных пиперидина и морфолина как перспективные источники биологически активных соединений. *РРЛС*, 2023, 12(2), 44–54. https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-2-44-54
12. Kourounakis A.P., Xanthopoulos D., Tzara A. Morpholine as a privileged structure: a review on the medicinal chemistry and pharmacological activity of morpholine containing bioactive molecules. *Med. Res. Rev.*, 2020, 40(2), 709–752. DOI:10.1002/med.21634
13. Arshad F., Khan M.F., Akhtar W., Alam M.M., Nainwal L.M., Kaushik S. K., Akhter M., Parvez S., Hasan S.M., Shaquiquzzaman M. Revealing quinquennial anticancer journey of morpholine: A SAR based review. *Eur. J. Med. Chem.*, 2019, 167, 324–356. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.02.015
14. Han C., Wirianto M., Kim E., Burish M.J., Yoo S. H., Chen Z. Clock-modulating activities of the anti-arrhythmic drug moricizine. *Clocks & sleep*, 2021, 3(3), 351–365. https://doi.org/10.3390/clockssleep3030022
15. Aziz M.N., Panda S.S., Shalaby E.M., Fawzy N.G., Gergis A.S. Facile synthetic approach towards vasorelaxant active 4-hydroxyquinazoline-4-carboxamides. *RSC Advances*, 2019, 9(49), 28534–28540. DOI: 10.1039/C9RA04321G.
16. Pourshojaei Y., Abiri A., Eskandari K., Haghigijoo Z., Edraki N., Asadipour A. Phenoxyethyl piperidine/morpholine Derivatives as pAS and cAS inhibitors of cholinesterases: insights for future Drug Design. *Sci. Rep.*, 2019, 9(1), 1–19. DOI:10.1038/s41598-019-56463-2.
17. Бегунов Р.С., Савина Л.И., Астафьевы Д.А. Внутримолекулярное аминирование орто-нитро-трет-анилинов как один из путей синтеза конденсированных производных



бензимидазола с узловым атомом азота. *От химии к технологиям шаг за шагом*, 2025, 6(1), 22-33.

URL: <https://chemintech.ru/ru/nauka/issue/5879/view> (дата обращения 16.10.2025).

18. Li Xin, Zeng Changgen, Dong Huaide, He Feng. Patent CN 116891484, 2023
19. Dubois L., Evanno Y., Even L., Gille C., Malanda A., Machnik D., Rakotoarisoa N. Patent US 8288376, 2012.
20. Huo X., Hou D., Wang H., He B., Fang J., Meng Y., Liu L., Wei Z., Wang Z., Liu F.W. Design, synthesis, *in vitro* and *in vivo* anti-respiratory syncytial virus (RSV) activity of novel oxazine fused benzimidazole derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, 2021, 224, 113684. DOI: 10.1016/j.ejmech.2021.113684.
21. Romero F.A., Kirschberg T.A., Halcomb R., XU Yingzi Patent US 10889571, 2021
22. Begunov R.S., Sokolov A.A., Belova V.O., Fakhrutdinov A.N., Shashkov A.S., Fedyanin I.V. Reaction of substituted pyrido[1,2-a]benzimidazoles with electrophilic agents. *Tetrahedron Lett.*, 2015, 56(42), 5701-5704. DOI: 10.1016/j.tetlet.2015.08.014

Поступила в редакцию 14.11.2025

Одобрена после рецензирования 15.12.2025

Принята к опубликованию 21.12.2025