ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ, 2023, том 93, № 6, с. 858–866

УДК 547.785.51;547.302

БРОМИРОВАНИЕ 1(9)*H*-2,3-ДИГИДРОИМИДАЗО[1,2-*a*]БЕНЗИМИДАЗОЛА И ЕГО N-ПРОИЗВОДНЫХ

© 2023 г. В. С. Сочнев[1,*], Ю. В. Кощиенко[1], Т. А. Кузьменко[1], А. А. Колодина[1], Г. С. Бородкин[1], А. С. Морковник[1]

[1] *Научно-исследовательский институт физической и органической химии, Южный федеральный университет, пр. Стачки 194/2, Ростов-на-Дону, 344090 Россия*
**e-mail: vsochnev@sfedu.ru*

Поступило в редакцию 17 марта 2023 г.
После доработки 15 апреля 2023 г.
Принято к печати 17 апреля 2023 г.

2,3-Дигидро-1*H*-имидазо[1,2-*a*]бензимидазол в уксусной кислоте, а его N^1-Me-производное – в $CHCl_3$, бромируются бромом по положению 6. Менее нуклеофильные N^9-R-производные в этих условиях в реакцию не вступают, но, как и их N^1-R-изомеры, достаточно эффективно бромируются системой $KBrO_3$–HBr, но уже по положению 7, вероятно, из-за перехода реакции в режим бромирования протонированных форм субстратов. N^1- и N^9-алкил-6(7)-Br-2,3-дигидроимидазо[1,2-*a*]бензимидазолы могут быть также получены N-алкилированием 6(7)-Br-2,3-дигидроимидазо[1,2-*a*]бензимидазолов в нейтральных либо основных условиях.

Ключевые слова: 2,3-дигидроимидазо[1,2-*a*]бензимидазол, бромирование, нитрование, алкилирование

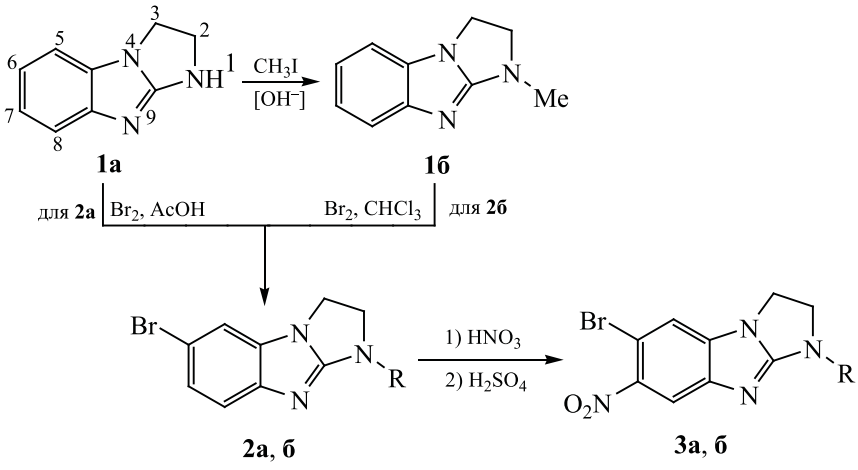
DOI: 10.31857/S0044460X23060045, **EDN:** FKKIWI

К настоящему времени для получения 1(9)*H*-2,3-дигидроимидазо[1,2-*a*]бензимидазола **1a** и его N-замещенных аналогов предложены достаточно удобные и эффективные методики [1–5]. Многие из этих производных, особенно с аралкильными [6], диалкиламиноалкильными [3] и ацилметильными [4, 7] N-заместителями, проявляют высокую фармакологическую активность, но их аналоги с заместителями в бензольном ядре в этом отношении исследованы в значительно меньшей степени, поскольку их обычно синтезируют многостадийными способами [6, 8]. Недавно мы показали, что 7-нитро-2,3-дигидроимидазо[1,2-*a*]-бензимидазолы удобно получать непосредственно из дигидроимидазобензимидазола **1a** и его 9-алкил-(диалкиламиноалкил)замещенных производных путем их нитрования азотной кислотой [9].

В настоящей работе приведены результаты исследования С-бромирования соединения **1a**, существующего, как известно [8], преимущественно в форме 1*H*-таутомера, а также некоторых его N-замещенных аналогов. Отметим, что первые сведения о бромировании 2,3-дигидроимидазобензимидазолов были описаны еще в 1973 г. [10] для 1-метил-2-фенилпроизводного трицикла **1a**, полученного N-метилированием 2-фенил-2,3-дигидроимидазо[1,2-*a*]бензимидазола, оказавшегося одним из продуктов дебензилирования 9-бензил-2-фенилимидазо[1,2-*a*]бензимидазола системой Na–NH_3. В указанной работе авторами отмечено монобромирование этого соединения бромом в хлороформе, что явилось одним из аргументов при доказательстве строения 2-фенил-2,3-дигидроимидазо[1,2-*a*]бензимидазола, однако положение атома брома в бромпроизводном при этом установлено не было.

Установлено, что сам трицикл **1a** при действии 1 экв. брома в ледяной уксусной кислоте при

Схема 1.



R = H (**а**), Me (**б**).

25°C достаточно селективно и гладко, с выходом 85%, бромируется до монобромпроизводного **2а** (схема 1). Спектр ЯМР ^{1}H последнего, помимо сигналов этиленового мостика и NH-группы, имеет в ароматической области систему из трех однопротонных пиков с характерными для 1,2,4-тризамещенных производных бензола мультиплетностью сигналов и величинами констант J. Следовательно, бромирование в этих условиях идет либо по положению 6 либо 7. В спектре HMBC ^{15}N-^{1}H соединения **2а** (рис. S1, см. Дополнительные материалы) наблюдаются кросс-пики всех трех ядер азота. Из них ядро N^9 наиболее дезэкранировано (δ 184.56 м.д.), – в силу его явной sp^2-гибридизации. Ядро атома N^4, из-за сопряжения неподеленной электронной пары этого атома с бензольным циклом, тоже дезэкранировано, но существенно слабее (δ 132.65 м.д.). Третье ядро азота, N^1, как принадлежащее атому с близкой к sp^3-гибридизации, имеет наименьший химический сдвиг (δ 57.72 м.д.).

При определении положения атома брома в бромпроизводном **2а** важно, что ядро N^4, помимо кросс-пиков с двумя метиленовыми группами, дает кросс-пики лишь с двумя из трех ароматических протонов: один – с протоном при 7.32 м. д. (дублет, *J* 2.1 Гц), а другой – с протоном при 7.07 м. д. (дублет, *J* 6.2 Гц). Отсутствие в спектре кросс-пика ядра N^4 с третьим ароматическим протоном (δ 7.04 м. д.), представленным в спектре ЯМР ^{1}H дублетом дублетов, указывает на нахождение атома брома в положении 6, а не 7, так как лишь в этом случае соседний с бромом протон будет в наибольшей степени удален от ядра N^4 системой из пяти связей.

Бромирование бромом N^1-замещенных 2,3-дигидроимидазобензимидазолов также идет достаточно легко и с такой же, как у соединения **1а**, региоселективностью. Именно так протекает реакция с их простейшим представителем, N^1-метилпроизводным **1б**, которое было получено из трицикла **1а** по усовершенствованной методике [8] N-метилированием метилиодидом в абс. ТГФ в присутствии NaH. Реакция протекает через образование N-аниона субстрата. При проведении бромирования указанного метилпроизводного в $CHCl_3$ выход его 6-бромпроизводного **2б** составляет 88%. Это же соединение может быть получено и N^1-метилированием бромпроизводного **2а** метилиодидом в присутствии NaH. Близкую к N-незамещенному субстрату реакционную способность его N^1-замещенных производных по отношению к Br_2 можно было бы и ожидать по причине родства систем сопряжения у этих производных и у доминирующей 1H-таутомерной формы соединения **1а**.

Полученные 6-бром-2,3-дигидроимидазобензимидазолы **2а**, **б** при действии HNO_3 в ацетоне

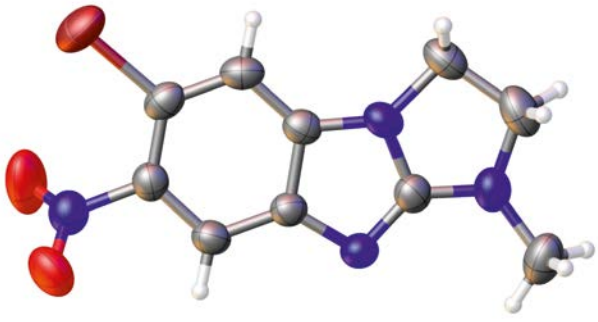


Рис. 1. Общий вид молекулы имидазобензимидазола **3б** в кристалле. Тепловые эллипсоиды даны на уровне вероятности 50%.

образуют нитраты, которые при обработке конц. H_2SO_4 при температуре 0–5°C легко и с хорошими выходами (≈85%) переходят в соответствующие мононитропроизводные **3а**, **б** (схема 1).

Рентгеноструктурный анализ нитросоединения **3б** (рис. 1) подтвердил, что атом брома в нем, а следовательно и в исходном бромпроизводном **2б**, находится в положении 6; при этом нитрогруппа занимает в нем положение 7. Таким образом, наличие атома брома в положении 6 дигидроимидазобензимидазола **1а** не влияет на региоселективность нитрования этой трициклической системы.

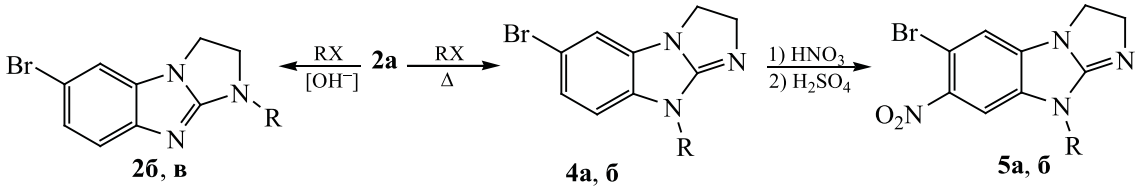
Если N-алкилирование 6-бромдигидроимидазобензимидазола **2а** метилиодидом или бензилхлоридом проводить в нейтральных условиях, то образуются его N^9-метил(бензил)производные **4а**, **б**, азотнокислые соли которых при действии конц. H_2SO_4 и в этом случае переходят в 7-мононитропродукты **5а**, **б** (схема 2). Очевидно, что сходство в ориентации нитрогруппы при нитровании N^1-R-2,3-дигидроимидазобензимидазолов и их 6-бромпроизводных и соответствующих N^9-R-изомеров связано с тем, что в конц. H_2SO_4 нитруются протонированные формы всех таких субстратов, а их π-системы являются сходными.

По сравнению с N^1-изомерами N^9-замещенные дигидроимидазобензимидазолы бромируются намного труднее. Так, 9-метилпроизводное **6а** при действии брома в хлороформе с почти количественным выходом образует лишь легкоплавкий пербромид, который легко и с хорошим выходом дебромируется при кипячении, давая исходное соединение. Однако при нагревании в разбавленной HBr кроме дебромирования, с небольшим выходом (~10%) происходит и C-монобромирование соединения **6а** до продукта, практически неотличимого по данным ЯМР ^1H и ^{13}C, а также по величинам R_f от 6-бром-9-метилпроизводного **4а**, но плавящегося на 25°C выше (схема 3).

Из 9-R-дигидроимидазобензимидазолов **6а**, **б** (R = Me, CH_2Ph) также удалось получить более высокоплавкие по сравнению с их 6-бромпроизводными монобромпроизводные, причем со значительно более высоким выходом (около 60%), при использовании в качестве бромирующего реагента $KBrO_3$ в среде HBr. Как оказалось, все эти факты отражают коренное изменение направления реакции с ее переходом к бромированию положения 7 (схема 3), что было показано методом РСА на примере бромпроизводных **7а** и **7б** (рис. 2).

Наблюдаемое столь кардинальное изменение региоселективности реакции, очевидно, связано с тем, что при переходе к системе $KBrO_3$–HBr происходит смена природы бромирующихся форм субстратов – с основных форм на протонированные, в которых положение 7 оказывается наиболее реакционноспособным. С этих позиций неудивительно, что и незамещенный трицикл **1а** бромируется в указанной системе именно до 7-бром-2,3-диги-

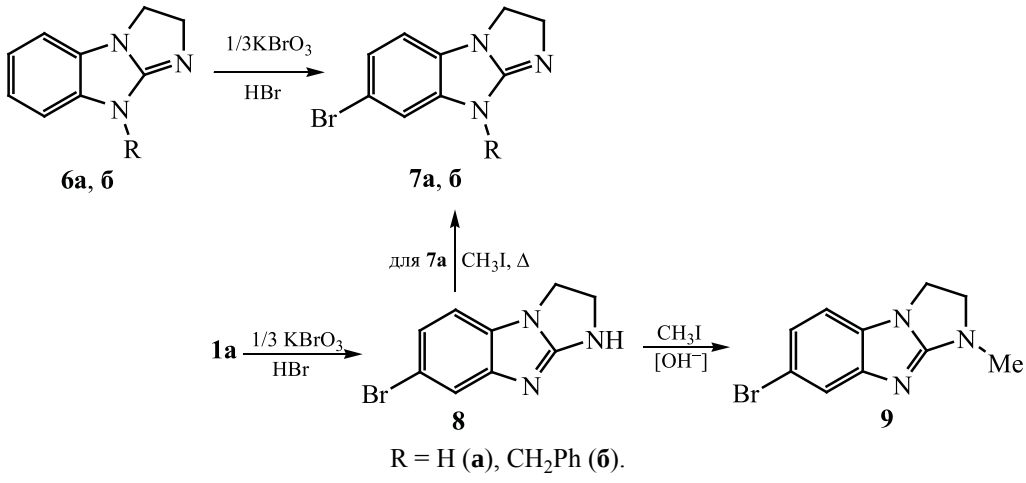
Схема 2.



2б, **в** **4а**, **б** **5а**, **б**

R = Me (**2б**, **4а**, **5а**), CH_2Ph (**2в**, **4б**, **5б**), X = I (**2б**), Cl (**2в**).

Схема 3.



R = H (**а**), CH_2Ph (**б**).

дроимидазобензимидазола **8** (выход 90%), строение которого подтверждено получением из него при N-метилировании в нейтральных условиях N-метил-7-бромпроизводного **7а**.

Приведенные данные о реакционной способности 2,3-дигидроимидазобензимидазолов в реакции бромирования хорошо согласуются с результатами квантово-химических исследований двух типов их форм методом DFT (B3LYP/6-311G**). В частности, понижение реакционной способности основных форм при переходе от N^1-замещенных дигидроимидазобензимидазолов к их N^9-изомерам можно прогнозировать исходя из того, что в 6-σ-комплексах основных форм N^1- и N^9-метилпроизводных **1а** и **6а** с катионом Br^+ **1аBr**$^+$ и **6аBr**$^+$ первый из комплексов характеризуется существенно более короткой длиной связи C^6–Br, чем второй (2.038 против 2.064 Å), а также большим выигрышем энергии при его газофазном образовании (ΔE_{tot} = –63.7 ккал/моль для первого из комплексов и –56.5 ккал/моль для второго). Эти различия можно связать с большей нуклеофильностью положения 6 в N^1-метилпроизводном **1а**, чем его N^9-метилизомере **6а.**

Что касается инверсии реакционной способности положений 6 и 7 при переходе от основных форм субстратов к протонированным, то ее можно связать с сопровождающей этот переход инверси-

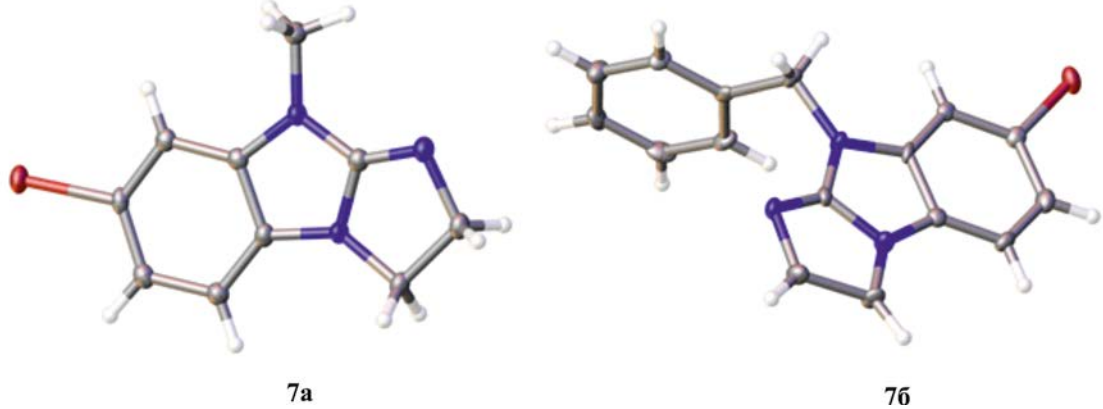


Рис. 2. Общий вид молекул имидазобензимидазолов **7а**, **б** в кристалле. Тепловые эллипсоиды даны на уровне вероятности 50%.

ей в ключевых характеристиках атомов C^6 и C^7, а именно, их отрицательных зарядах и локализованной на этих атомах электронной плотности ВЗМО. Так, для 1H-таутомера самого трицикла **1а** рассчитанные заряды атомов C^6 и C^7 по Малликену составляют –0.152 и –0.139 соответственно, а для его протонированной формы –0.121 и –0.128. Электронная плотность на ВЗМО на атоме C^6 основной формы существенно большая, чем на атоме C^7, тогда как для протонированной формы характерно обратное соотношение электронных плотностей на ВЗМО. Таким образом, смены направления бромирования 2,3-дигидроимидазобензимидазола и, видимо, других его реакций электрофильного замещения в зависимости от состояния протонирования можно ожидать как при зарядовом, так и при орбитальном контроле этих реакций.

Таким образом, показано, что бромирование 2,3-дигидроимидазобензимидазола и его N^1- и N^9-замещенных 2,3-дигидроимидазобензимидазолов может служить удобным способом получения Br-производных этих соединений. Направлением реакции можно в существенной мере управлять путем изменения среды реакции и природы бромирующего реагента.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектр ЯМР ^{1}H соединения **1б** снят на приборе Varian Unity-300 (300 МГц) (США), спектры ЯМР остальных соединений – на спектрометре Bruker Avance 600 (Германия). Сдвиги ядер ^{1}H приведены относительно остаточного сигнала дейтерорастворителя. Масс-спектры высокого разрешения регистрировали на спектрометре Bruker UHR-TOF MaxisTM Impact. Температуры плавления определены на приборе Fisher-Johns Meting Point Apparatus (США). Элементный анализ проведен классическим методом микроанализа [11]. Контроль за протеканием реакций и индивидуальностью полученных соединений осуществлялся методом ТСХ (пластины с Al_2O_3 IV степени активности, элюент этилацетат или хлороформ, проявление парами йода во влажной камере). Квантово-химические расчеты проводили с помощью программы Firefly 8.0 [12], частично основанной на коде GAMESS (US) [13].

Рентгеноструктурное исследование выполнено в Центре коллективного пользования Северо-Кавказского федерального университета на рентгеновском дифрактометре Agilent SuperNova с использованием микрофокусного X-ray источника с медным анодом и на двумерном CCD детекторе Atlas S2. Были собраны отражения, определены и уточнены параметры элементарной ячейки с помощью специализированного программного обеспечения CrysAlisPro 1.171.42 (Rigaku Oxford Diffraction, 2015) [14]. Структуры определены с помощью программы ShelXT 2018/2 (Sheldrick, 2018) [15] и уточнены с использованием ShelXL 2018/3 (Sheldrick, 2015) [16]. Кристаллографические данные для соединений **3б**, **7а** и **7б** (кристаллы выращены из смеси растворителей метанол–*н*-пропанол, 1:1) могут быть получены депонированы в Кембриджском центре кристаллографических данных.

Кристаллографические параметры и детали уточнения структуры соединения **3б** (CCDC 2209921): $C_{10}H_9BrN_4O_2$, M 297.12 г/моль, кристалл триклинный, пространственная группа P-1 (no. 2), a 7.98010(10) Å, b 10.3620(2) Å, c 14.0698(3) Å, α 77.801(2)°, β 84.947(2)°, γ 78.622(2)°, V 1113.50(4) Å^3, Z 4, T 293.00 K, μ(CuK_α) 5.031 мм$^{-1}$, $d_{выч}$ 1.772 г/см^3, 23064 измеренных отражений (8.882° ≤ 2θ ≤ 152.326°), из них независимых 4627 (R_{int} 0.0337, R_{sigma} 0.0243). Окончательные параметры: R_1 0.0356 [$I > 2\sigma(I)$] и wR_2 0.0960.

Кристаллографические параметры и детали уточнения структуры соединения **7а** (CCDC 2209920): $C_{10}H_{10}BrN_3$, M 252.12 г/моль, кристалл моноклинный, пространственная группа $P2_1/c$ (no. 14), a 7.59630(10) Å, b 9.43600(10) Å, c 13.5864(2) Å, β 103.6110(10)°, V 946.51(2) Å^3, Z 4, T 100 K, μ(CuK_α) 5.589 мм$^{-1}$, $d_{выч}$ 1.769 г/см^3, 10236 измеренных отражений (11.526° ≤ 2θ ≤ 152.286°), из них независимых 1980 (R_{int} 0.0237, R_{sigma} 0.0170). Окончательные параметры: R_1 0.0223 [$I > 2\sigma(I)$] и wR_2 0.0572.

Кристаллографические параметры и детали уточнения структуры соединения **7б** (CCDC 2209919): $C_{16}H_{12}BrN_3$, M 328.21 г/моль, кристалл моноклинный, пространственная группа $P2_1/c$ (no. 14), a 11.79642(19) Å, b 10.50500(19) Å, c 22.4512(4) Å, β 104.1337(17)°, V 2697.97(8) Å^3, Z 8, T 100 K, μ(CuK_α) 4.082 мм$^{-1}$, $d_{выч}$ 1.606 г/см^3, 8730 измеренных отражений (7.728° ≤ 2θ ≤ 154.738°), из

них независимых 8730 (R_{sigma} 0.0120). Окончательные параметры: R_1 0.0657 [$I > 2\sigma(I)$] и wR_2 0.1993.

Использовались коммерчески доступные реагенты и растворители. Синтез 9-метил-2,9-дигидро-3*H*-бенз[*d*]имидазо[1,2-*a*]имидазола **6а** описан в работе [1], методика синтеза 9-бензил-2,9-дигидро-3*H*-бенз[*d*]имидазо[1,2-*a*]имидазола **6б** представлена в работе [8].

1-Метил-2,3-дигидро-1*H*-бенз[*d*]имидазо-[1,2-*a*]имидазол (1б). К суспензии 0.48 г (3 ммоль) соединения **1а** в 25 мл абсолютного ТГФ при 25°C добавляли 0.12 г (3 ммоль) 60%-ной суспензии гидрида натрия и перемешивали 20 мин. К полученному раствору прибавляли раствор 0.64 г (4.5 ммоль) иодистого метила в 5 мл абсолютного ТГФ. Полученную смесь перемешивали 3 ч и оставляли на 12 ч. Растворитель отгоняли, остаток обрабатывали 20 мл хлороформа, осадок NaI отфильтровывали, маточный раствор пропускали через слой Al_2O_3. После испарения хлороформа получали 0.48 г (93%) бесцветных кристаллов с т. пл. 94–95°C (гексан). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м. д.: 3.04 с (3H, CH_3), 3.87 т (2H, CH_2, *J* 7.7 Гц), 4.07 т (2H, CH_2, *J* 7.7 Гц), 6.98–7.08 м (3H, H_{Ar}), 7.40 д (1H, $H^{5(8)}$, *J* 7.6 Гц). Найдено, %: C 69.22; H 6.57; N 24.13. $C_{10}H_{11}N_3$. Вычислено, %: C 69.34; H 6.40; N 24.26.

6-Бром-2,3-дигидро-1*H*-бенз[*d*]имидазо-[1,2-*a*]имидазол (2а). К раствору 3.18 г (0.02 моль) дигидроимидазобензимидазола **1а** в 15 мл ледяной уксусной кислоты при перемешивании в течение 40–45 мин прибавляли раствор 1.1 мл (0.02 ммоль) брома в 5 мл ледяной уксусной кислоты и продолжали перемешивание еще 1 ч. Образовавшийся осадок гидробромида **2а** отфильтровывали, промывали ацетоном. Для выделения основания **2а** суспензию этого осадка в 100 мл воды подщелачивали 40%-ным раствором NaOH до pH 14, энергично перемешивали 0.5 ч, отфильтровывали, промывали водой. Выход 4.05 г (85%), бесцветные кристаллы, т. пл. 248–249°C (BuOH). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м. д.: 3.95 т (2H, CH_2, *J* 7.9 Гц), 4.10 т (2H, CH_2, *J* 7.9 Гц), 7.04 д. д (1H, H^7, *J* 8.4, 1.6 Гц), 7.06 с (1H, NH), 7.08 д (1H, H^8, *J* 8.4 Гц), 7.32 д (1H, H^5, *J* 1.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ_C, м. д.: 41.45, 47.34, 110.24, 110.55, 117.03, 122.57, 133.42, 148.11, 163.19. Спектр ЯМР ^{15}N (ДМСО-d_6), δ_N, м. д.: 57.72 (N^1), 132.65 (N^4), 184.56 (N^9). Найдено, %: C 45.18; H 3.51; Br 33.30; N 17.80. $C_9H_8BrN_3$. Вычислено, %: C 45.40; H 3.39; Br 33.56; N 17.65.

6-Бром-1-метил-2,3-дигидро-1*H*-бенз[*d*]имидазо[1,2-*a*]имидазол (2б). *а.* К раствору 0.35 г (2 ммоль) 1-метилпроизводного **1б** в 10 мл безводного хлороформа при перемешивании прибавляли 0.1 мл (2 ммоль) брома в 3 мл хлороформа с такой скоростью, чтобы исчезала окраска брома. Выделившийся осадок гидробромида **2б** через 1 ч отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром. Основание **2б** выделяли обработкой раствора гидробромида в 5 мл воды 40%-ным раствором NaOH. Выход 0.44 г (88%), бесцветные кристаллы, т. пл. 178–179°C (толуол). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м. д.: 3.01 с (3H, CH_3), 3.85 т (2H, CH_2, *J* 7.7 Гц), 4.00 т (2H, CH_2, *J* 7.7 Гц), 7.09 д (1H, H^5, *J* 1.8 Гц), 7.12 д. д (1H, H^7, *J* 8.4, 1.8 Гц), 7.21 д (1H, H^8, *J* 8.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C, м. д.: 32.84, 40.16, 54.38, 109.84, 111.62, 117.44, 123.34, 133.21, 147.38, 161.95. Найдено, %: C 47.80; H 3.75; Br 31.40; N 16.82. $C_{10}H_{10}BrN_3$. Вычислено, %: C 47.64; H 4.00; Br 31.69; N 16.67.

б. Получен метилированием 0.72 г (3 ммоль) 6-бромпроизводного **2а** аналогично 1-метилдигидроимидазобензимидазолу **1б**. Выход 0.72 г (95%). Полученный образец не дает депрессии температуры плавления с образцом, полученным из опыта *а*.

1-Бензил-6-бром-2,3-дигидро-1*H*-бенз[*d*]имидазо[1,2-*a*]имидазол (2в) получен бензилированием 0.72 г (3 ммоль) соединения **2а** 0.38 г (3 ммоль) бензилхлорида аналогично 1-метилпроизводному **1б**, но с увеличением продолжительности перемешивания до 12 ч. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м. д.: 3.82 т (2H, CH_2, *J* 7.8 Гц), 4.11 т (2H, CH_2, *J* 7.8 Гц), 4.51 с (2H, CH_2Ph), 7.08 д. д (1H, H^7, *J* 8.4, 2.0 Гц), 7.15 д (1H, H^8, *J* 8.3 Гц), 7.30 т (1H, H_{Ar}, *J* 6.7 Гц), 7.34–7.38 м (5H, H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ_C, м. д.: 41.16, 50.13, 52.31, 111.14, 111.16, 117.77, 123.23, 127.99, 128.52, 129.05, 134.45, 137.26, 148.23, 162.61. Найдено, %: C 58.69; H 4.15; Br 24.43; N 12.62. $C_{16}H_{14}BrN_3$. Вычислено, %: C 58.55; H 4.30; Br 24.35; N 12.80.

6-Бром-7-нитро-2,3-дигидро-1*H*-бенз[*d*]-имидазо[1,2-*a*]имидазол (3а). Суспензию 0.24 г (1 ммоль) 6-бромпроизводного **2а** в 10 мл ацетона

подкисляли азотной кислотой (*d* 1.4 г/мл) до pH 1 и выдерживали 0.5 ч. Бесцветный осадок нитрата **3а** отфильтровывали и вносили при перемешивании порциями в 3 мл конц. H_2SO_4 при 0–5°C, перемешивали еще 10–15 мин при 20°C, затем выливали смесь темно-зеленого цвета на лед и подщелачивали 40%-ным раствором NaOH до pH 14. Выделившийся желтый осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили. Выход 0.24 г (85%), желтые кристаллы, т. пл. 268–270°C (ДМФА). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м. д.: 4.02 т (2H, CH_2, *J* 8.0 Гц), 4.19 т (2H, CH_2, *J* 8.0), 7.59 с (1H, H^5), 7.61 с (1H, NH), 7.77 с (1H, H^8). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ_C, м. д.: 41.59, 47.56, 102.85, 112.25, 112.49, 136.11, 142.66, 148.04, 164.98. Найдено, %: C 38.29; H 2.62; Br 27.94; N 19.95. $C_9H_7BrN_4O_2$. Вычислено, %: C 38.19; H 2.49; Br 28.23; N 19.79.

6-Бром-1-метил-7-нитро-2,3-дигидро-1*H*-бенз[*d*]имидазо[1,2-*a*]имидазол (3б) получали аналогично. Выход 84%, желто-оранжевые кристаллы, т. пл. 214–215°C (EtOH). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м. д.: 3.07 с (3H, CH_3), 4.00 т (2H, CH_2, *J* 7.8 Гц), 4.12 т (2H, CH_2, *J* 7.8 Гц), 7.18 с (1H, H^5), 7.87 с (1H, H^8). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C, м. д.: 32.33, 40.21, 54.15, 104.61, 111.42, 113.74, 135.82, 143.08, 147.54, 163.33. Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 296.9995 $[M + H]^+$ (вычислено для $C_{10}H_9BrN_4O_2$: 296.9987).

6-Бром-9-метил-2,9-дигидро-3*H*-бенз[*d*]имидазо[1,2-*a*]имидазол (4а). Раствор 1.19 г (5 ммоль) бромпроизводного **2а** и 0.45 мл (7 ммоль) метилиодида в 15 мл этанола кипятили 9 ч, контролируя окончание реакции методом ТСХ. Образовавшийся осадок гидроиодида **4а** после охлаждения отфильтровывали и промывали ацетоном. Суспензию осадка в 20 мл воды подщелачивали 40%-ным раствором NaOH до pH 14 и через 1 ч отфильтровывали. Хроматографировали на колонке с Al_2O_3 (3 × 8 см), элюент – хлороформ, отбирая фракцию с R_f 0.5. Выход 1.05 г (83%), бесцветные кристаллы т. пл. 111–112°C (изооктан–толуол, 9:1). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м. д.: 3.29 с (3H, CH_3), 3.79 т (2H, CH_2, *J* 8.3 Гц), 4.22 т (2H, CH_2, *J* 8.3 Гц), 6.55 д (1H, H^8, *J* 8.2 Гц), 6.77 д (1H, H^5, *J* 1.5 Гц), 6.99 д. д (1H, H^7, *J* 8.3, 1.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C, м. д.: 28.06, 44.72, 57.72, 107.16, 109.12, 112.85, 122.20, 131.57, 136.83, 161.76. Найдено, %: C 47.83; H 4.25; Br 31.42; N 16.40. $C_{10}H_{10}BrN_3$. Вычислено, %: C 47.64; H 4.00; Br 31.69; N 16.67.

9-Бензил-6-бром-2,9-дигидро-3*H*-бенз[*d*]-имидазо[1,2-*a*]имидазол (4б). Раствор 1.19 г (5 ммоль) бромпроизводного **2а** и 0.58 мл (5 ммоль) бензилхлорида в 7 мл ДМФА кипятили 6 ч. После охлаждения добавляли 3 мл диэтилового эфира, выделившийся осадок гидрохлорида **4б** отфильтровывали и промывали эфиром. Основание **4б** выделяли обработкой 40%-ным раствором NaOH. Выход 0.88 г (54%), бесцветные кристаллы, т. пл. 71°C (гексан). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м. д.: 3.84 т (2H, CH_2, *J* 8.4 Гц), 4.27 т (2H, CH_2, *J* 8.4 Гц), 4.91 с (2H, CH_2Ph), 6.45 д (1H, H^8, *J* 8.3 Гц), 6.79 д (1H, H^5, *J* 1.7 Гц), 6.90 д. д (1H, H^7, *J* 8.3, *J* 1.7 Гц), 7.24–7.30 м (5H, H_{Ph}, 9-бензил). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C, м. д.: 44.74, 46.06, 57.81, 108.16, 109.20, 113.10, 122.18, 126.85, 127.32, 128.29, 131.67, 135.20, 135.98, 161.48. Найдено, %: C 58.29; H 4.42; Br 24.10; N 13.00. $C_{16}H_{14}BrN_3$. Вычислено, %: C 58.55; H 4.30; Br 24.35; N 12.80.

6-Бром-9-метил-7-нитро-2,9-дигидро-3*H*-бенз[*d*]имидазо[1,2-*a*]имидазол (5а) получали аналогично нитропроизводному **3а**. Выход 90%, желтые кристаллы, т. пл. 204–205°C (*i*-PrOH). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м. д.: 3.35 с (3H, CH_3), 3.89 т (2H, CH_2, *J* 8.3 Гц), 4.32 т (2H, CH_2, *J* 8.3 Гц), 6.87 с (1H, H^8), 7.38 с (1H, H^5). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C, м. д.: 28.37, 44.11, 58.43, 103.79, 108.36, 110.07, 134.21, 137.14, 141.40, 160.74. Найдено, %: C 40.58; H 2.84; Br 26.52; N 19.14. $C_{10}H_9BrN_4O_2$. Вычислено, %: C 40.43; H 3.05; Br 26.89; N 18.86.

9-Бензил-6-бром-7-нитро-2,9-дигидро-3*H*-бенз[*d*]имидазо[1,2-*a*]имидазол (5б) получали аналогично соединению **3а**. Выход 52%, желтые кристаллы, т. пл. 174–176°C (EtOH). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м. д.: 3.92 т (2H, CH_2, *J* 8.3 Гц), 4.37 т (2H, CH_2, *J* 8.3 Гц), 4.93 с (2H, CH_2Ph), 6.88 с (1H, H^5), 7.26 с (1H, H^8), 7.27–7.35 м (5H, H_{Ph}). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C, м. д.: 44.08, 46.31, 58.47, 104.54, 108.52, 110.08, 127.00, 127.79, 128.52, 134.09, 134.26, 136.18, 141.34, 160.45. Найдено, %: C 51.64; H 3.37; Br 21.12; N 15.34. $C_{16}H_{13}BrN_4O_2$. Вычислено, %: C 51.49; H 3.51; Br 21.41; N 15.01.

Общая методика синтеза 7-бромпроизводных 7а, 7б и 8. К охлаждаемому до 0–5°C раствору соответствующего дигидроимидазобензи-

мидазола **6а**, **6б** или **1а** (3 ммоль) в 8 мл конц. HBr прибавляли при перемешивании раствор 0.17 г (1 ммоль) бромата калия в 10 мл воды в течение 20–25 мин. При этом сразу же начинал выделяться тяжелый оранжевый осадок. Смесь перемешивали при этой температуре еще 0.5 ч, затем 1 ч при 25–30°C и 1.5 ч при 60–65°C. После охлаждения полученный лимонно-желтый осадок отфильтровывали, суспендировали в 15 мл воды и кипятили до полного растворения 20–25 мин. Образовавшийся бесцветный раствор подщелачивали 40%-ным раствором NaOH, охлаждали и отфильтровывали выделившийся осадок.

7-Бром-9-метил-2,9-дигидро-3*H*-бенз[*d*]имидазо[1,2-*a*]имидазол (7а). *а.* Выход 0.45 г (60%), бесцветные кристаллы, т. пл. 135–136°C (изооктан–толуол, 9:1). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м. д.: 3.30 с (3H, CH_3), 3.88 т (2H, CH_2, *J* 8.38 Гц), 4.29 т (2H, CH_2, *J* 8.38 Гц), 6.59 д (1H, H^5, *J* 8.12 Гц), 6.92 д (1H, H^8, *J* 1.7 Гц), 7.08 д. д (1H, H^6, *J* 8.1, *J* 1.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C, м. д.: 28.84, 45.36, 57.87, 107.58, 110.31, 112.70, 123.64, 129.89, 139.18, 162.16. Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 252.0137 $[M + H]^+$ (вычислено для $C_{10}H_{10}BrN_3$: 252.0136).

б. Раствор 0.24 г (1 ммоль) соединения **8** и 0.13 мл иодистого метила в 8 мл ацетонитрила кипятили 12 ч. Выделившийся осадок по охлаждении отфильтровывали, промывали ацетоном. Основание выделяли 40%-ной щелочью. Выход 0.15 г (60%). Полученный образец не дает депрессии температуры плавления с образцом, полученным по методике *а*.

9-Бензил-7-бром-2,9-дигидро-3*H*-бенз[*d*]имидазо[1,2-*a*]имидазол (7б). Выход 0.56 г (58%), бесцветные кристаллы, т. пл. 149–150°C (изооктан). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м. д.: 3.91 т (2H, CH_2, *J* 8.2 Гц), 4.33 т (2H, CH_2, *J* 8.2 Гц), 4.97 с (2H, CH_2Ph), 6.59 д. д (1H, H^6, *J* 8.1, *J* 0.8 Гц), 6.81 с (1H, H^8), 7.00–7.11 м (1H, H_{Ar}), 7.29–7.37 м (5H, H_{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C, м. д.: 45.37, 46.64, 58.10, 107.57, 110.94, 112.57, 123.81, 127.40, 127.96, 128.91, 130.03, 135.49, 138.42, 161.92. Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 328.0453 $[M + H]^+$ (вычислено для $C_{16}H_{12}BrN_3$: 328.0449).

7-Бром-1(9)*H*-2,3-дигидроимидазо[1,2-*a*]бензимидазол (8). Выход 0.62 г (87%), бесцветные кристаллы, т. пл. 251–253°C (EtOH). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м. д.: 3.95 т (2H, CH_2, *J* 7.9 Гц), 4.10 т (2H, CH_2, *J* 7.9 Гц), 7.01 д. д (1H, H^6, *J* 8.2, 1.8 Гц), 7.05 д (1H, H^5, *J* 8.2 Гц), 7.10 уш. с (1H, NH), 7.28 д (1H, H^8, J 1.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ_C, м. д.: 41.42, 47.37, 108.95, 112.03, 117.97, 120.86, 131.29, 150.48, 163.56. Найдено, %: C 45.17; H 3.59; Br 33.42; N 17.90. $C_9H_8BrN_3$. Вычислено, %: C 45.40; H 3.39; Br 33.56; N 17.65.

7-Бром-1-метил-2,3-дигидро-1*H*-бенз[*d*]имидазо[1,2-*a*]имидазол (9) получали аналогично 1-метилпроизводному **1б** из 0.72 г (3 ммоль) соединения **8**. Выход 0.68 г (90%), бесцветные кристаллы, т. пл. 160–161°C (этилацетат). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м. д.: 2.92 с (3H, CH_3), 3.89 т (2H, CH_2, *J* 7.8 Гц), 4.09 т (2H, CH_2, *J* 7.8 Гц), 7.03 д. д (1H, H^6, *J* 8.2, 1.8 Гц), 7.07 д (1H, H^5, *J* 8.2 Гц), 7.32 д (1H, H^8, *J* 1.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ_C, м. д.: 33.56, 41.14, 55.15, 109.46, 112.57, 118.68, 121.73, 132.47, 150.75, 163.59. Найдено, %: C 47.85; H 4.18; Br 31.42; N 16.94. $C_{10}H_{10}BrN_3$. Вычислено, %: C 47.64; H 4.00; Br 31.69; N 16.67.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Колодина Александра Александровна, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0485-7223

Бородкин Геннадий Сергеевич, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5886-7825

Морковник Анатоли Савельевич, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-9182-6101

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ рамках государственного задания (№ FENW-2023-0011) с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Молекулярная спектроскопия» Южного федерального университета и Центра коллективного пользования Северо-Кавказского федерального университета.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S0044460X23060045 для авторизованных пользователей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Анисимова В.А., Левченко М.В.* // ХГС. 1987. Т. 1. С. 59; *Anisimova V.A., Levchenko M.V.* // Chem. Heterocycl. Compd. 1987. Vol. 23. N 1. P. 48. doi 10.1007/BF00475473
2. *Анисимова В.А., Левченко М.В., Ковалев Г.В., Спасов А.А., Дудченко Г.П., Цыбанев А.В., Александрова Е.А.* // Хим. -фарм. ж. 1988. Т. 22. № 10. С. 1212; *Anisimova V.A., Levchenko M.V., Kovalev G.V., Spasov A.A., Dudchenko G.P., Tsibanev A.V., Alexandrova E.A.* // Pharm. Chem. J. 1989. Vol. 22. N 10. P. 774. doi 10.1007/bf00763272
3. *Анисимова В.А., Балаболкин М.И., Вдовина Г.П., Дедов И.И., Минкин В.И., Петров В.И., Спасов А.А.* Пат. РФ 2386634 (2010) // Б. И. 2010. № 11.
4. *Анисимова В.А., Толпыгин И.Е., Спасов А.А., Косолапов В.А., Степанов А.В., Кучерявенко А.Ф.* // Хим.-фарм. ж. 2006. Т. 40. С. 27; *Anisimova V.A., Tolpygin I.E., Spasov A.A., Kosolapov V.A., Stepanov A.V., Kucheryavenko A.F.* // Pharm. Chem. J. 2006. Vol. 40. P. 261. doi 10.1007/s11094-006-0105-8
5. *Анисимова В.А., Толпыгин И.Е., Аскалепова О.И.* // ХГС. 2013. С. 1887; *Anisimova V.A., Tolpygin I.E., Askalepova O.I.* // Chem. Heterocycl. Compd. 2014. N 49. P. 1748. doi 10.1007/s10593-014-1427-1
6. *Oh S., Kim S., Kong S., Yang G., Lee N., Han D., Goo J., Siqueira-Neto J. L., Freitas-Junior L. H., Song R.* // Eur. J. Med. Chem. 2014. N 84. P. 395. doi 10.1016/j.ejmech.2014.07.038
7. *Спасов А.А., Анисимова В.А., Петров В.И., Кучерявенко А.Ф., Толпыгин И.Е., Минкин В.И.* Пат. РФ 2453312 (2012) // Б. И. 2012. № 17.
8. *North R.J., Day A.R.* // J. Heterocycl. Chem. 1969. N 6. P. 655. doi 10.1002/jhet.5570060511
9. *Sochnev V.S., Kuz`menko T.A., Morkovnik A.S., Divaeva L.N., Podobina A.S., Zubenko A.A., Chepurnoy P.B., Borodkin G.S., Klimenko A.I.* // Mendeleev Commun. 2021. N 31. P. 555. doi 10.1016/j.mencom.2021.07.040
10. *Анисимова В.А., Симонов А.М., Борисова Т.А.* // ХГС. 1973. Т. 6. С. 791; *Anisimova V.A., Simonov A.M., Borisova T.A.* // Chem. Heterocycl. Compd. 1973. Vol. 9. P. 726. doi 10.1007/BF00472317
11. *Гельман Н.Э., Терентьева Е.А., Шанина Т.М., Кипаренко Л.М.* Методы количественного органического элементного анализа. М: Химия, 1987. 295 с.
12. *Granovsky A.A*. Firefly version 8. http://classic.chem.msu.su/gran/firefly/index.html
13. *Schmidt M.W., Baldridge 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. N. 14. P. 1347. doi 10.1002/jcc.540141112
14. CrysAlisPro. Version 171.42., Rigaku Oxford Diffraction, 2015, https://www.rigaku.com/products/crystallography/crysalis
15. *Sheldrick G.M.* // Acta Crystallogr. (A). 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053273314026370
16. *Sheldrick G.M.* // Acta Crystallogr. (C). 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053229614024218

Bromination of 1(9)*H*-2,3-Dihydroimidazo[1,2-*a*]benzimidazole and Its *N*-Derivatives

V. S. Sochnev[a],*, Yu. V. Koshchienko[a], T. A. Kuz'menko[a], A. A. Kolodina[a], G. S. Borodkin[a], and A. S. Morkovnik[a]

[a] *Institute of Physical and Organic Chemistry, Southern Federal University, Rostov-on-Don, 344090 Russia*
**e-mail: vsochnev@sfedu.ru*

Received March 17, 2023; revised April 15, 2023; accepted April 17, 2023

2,3-Dihydro-1*H*-imidazo[1,2-*a*]benzimidazole in acetic acid, and its N^1-Me derivative in $CHCl_3$, are brominated at position 6 with bromine. Less nucleophilic N^9-R derivatives do not enter into the reaction under these conditions, but, like their N^1-R isomers, they are quite effectively brominated by the $KBrO_3$–HBr system, but at position 7, probably due to the transition of the reaction to the mode of bromination of protonated forms of substrates. N^1- and N^9-alkyl-6(7)-Br-2,3-dihydroimidazo[1,2-*a*]benzimidazoles can also be obtained by *N*-alkylation of 6(7)-Br-2,3-dihydroimidazo[1,2-*a*]benzimidazoles under neutral or basic conditions.

Keywords: 2,3-dihydroimidazo[1,2-*a*]benzimidazole, bromination, nitration, alkylation