

## СИНТЕЗ И МАСС-СПЕКТРАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ 1-(АМИНОАРИЛ)БЕНЗИМИДАЗОЛОВ

Р.С. Бегунов, А.А. Соколов

Роман Сергеевич Бегунов\*, Александр Андреевич Соколов

Кафедра органической и биологической химии, Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова, проезд Матросова, 9, Ярославль, Российская Федерация, 150057

E-mail: begunov@bio.uniyar.ac.ru\*, morose@mail.ru

*В результате двухстадийного синтеза получен ряд 1-(аминоарил)бензимидазолов – потенциальных биологически активных веществ. В ходе первой стадии - реакции ароматического нуклеофильного замещения проведено взаимодействие 2-R-бензимидазолов с галогеннитроаренами. Процесс протекал в достаточно мягких условиях, что свидетельствовало о хороших нуклеофильных свойствах бензимидазола. Показано, что при восстановлении в зависимости от структуры 1-(нитроарил)бензимидазолов в кислой среде помимо основного процесса возможно протекание кислотно-катализируемой изомеризации. Перегруппировка наблюдалась при восстановлении 1-(2-нитроарил)бензимидазолов. Наличие метильной группы во 2 положении бензимидазольного цикла данных соединений препятствовало перегруппировке. При проведении реакции в условиях гетерогенного катализа в реакторе для проточного гидрирования изомеризации также не наблюдалось. Использование в качестве субстрата 1-(4-нитроарил)бензимидазолов приводило к образованию только продукта восстановления нитрогруппы. Исследованы масс-спектральные характеристики 1-(аминоарил)бензимидазолов. Распознавание пика молекулярного иона  $[M]^+$  было проведено с помощью регистрации масс-спектров с ионизацией электрораспылением. Предложены пути фрагментации молекулярного иона данных соединений под действием электронного удара, идентифицированы характеристичные ионы. Установлено, что фрагментация молекулярного иона 1-(аминоарил)бензимидазолов начиналась либо с элиминирования заместителей с последующим разрывом двух C-N связей в имидазоле, либо с отщепления HCN фрагмента имидазольного цикла и дальнейшего отрыва заместителей. В результате происходило образование катион-радикала N-фенилбензолдиамина с  $m/z$  181. Фрагментация этого иона реализовывалась аналогично ароматическим аминам через отрыв нейтральной молекулы HCN. Дальнейший распад ионов алкилариламинов приводил к группе характерных ионов. Таким образом, масс-спектрометрия может быть эффективно использована для идентификации N-арилзамещенных бензимидазолов, а также продуктов их распада.*

**Ключевые слова:** N-арилбензимидазолы, восстановление, кислотно-катализируемая изомеризация, гетерогенный катализ, масс-спектрометрия, характеристичные ионы

## SYNTHESIS AND MASS SPECTROMETRIC CHARACTERISTICS OF 1-(AMINOARYL)BENZIMIDAZOLES

R.S. Begunov, A.A. Sokolov

Roman S. Begunov\*, Alexandr A. Sokolov

Department of Organic and Biological Chemistry, Yaroslavl Demidov State University, proezd Matrosova, 9, Yaroslavl, 150057, Russia

E-mail: begunov@bio.uniyar.ac.ru\*, morose@mail.ru

*As a result of two-stage synthesis, a number of 1-(aminoaryl)benzimidazoles, potential biologically active substances, were obtained. During the first stage, an aromatic nucleophilic substitution reaction, 2-R-benzimidazoles reacted with halogen-nitroarenes. The process proceeded under mild conditions, this indicates a good nucleophilic properties of benzimidazole. It has been shown that during reduction, depending on the structure of 1-(nitroaryl)benzimidazoles in an*

*acidic medium, in addition to the main process, acid-catalyzed isomerization can occur. Rearrangement was observed during the reduction of 1-(2-nitroaryl)benzimidazoles. The presence of a methyl group at the 2 position of the benzimidazole ring of these compounds hindered the rearrangement. When carrying out the reaction under conditions of heterogeneous catalysis in the reactor for flow hydrogenation, isomerization was also not observed. The use of 1-(4-nitroaryl)benzimidazoles as a substrate resulted in the formation of only one product. The mass spectral characteristics of 1-(aminoaryl)benzimidazoles were studied. The peak attribution of the molecular ion  $[M]^+$  was carried out by recording mass spectra with electrospray ionization. Ways of fragmentation of the molecular ion of these compounds under the influence of electron impact are proposed. Characteristic ions are identified. It was established that the fragmentation of the molecular ion of 1-(aminoaryl)benzimidazoles began either by elimination of the substituents, followed by cleavage of the two C—N bonds in imidazole, or by elimination of the HCN fragment of the imidazole ring and further elimination of the substituents. As a result, the formation of the cation radical of N-phenylbenzenediamine with  $m/z$  181 was occurred. The fragmentation of this ion was carried out similarly to aromatic amines via elimination of a neutral HCN molecule. Further decay of alkylarylamine ions led to a group of characteristic fragmentation ions. Thus, mass spectrometry can be effectively used to identify N-aryl substituted benzimidazoles, as well as their decomposition products.*

**Key words:** N-arylbenzimidazoles, reduction, acid catalyzed isomerization, heterogeneous catalysis, mass spectrometry, characteristic fragment ions

**Для цитирования:**

Бегунов Р.С., Соколов А.А. Синтез и масс-спектральные характеристики 1-(аминоарил)бензимидазолов. *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2020. Т. 63. Вып. 9. С. 12–20

**For citation:**

Begunov R.S., Sokolov A.A. Synthesis and mass spectrometric characteristics of 1-(aminoaryl)benzimidazoles. *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.* [Russ. J. Chem. & Chem. Tech.]. 2020. V. 63. N 9. P. 12–20

**ВВЕДЕНИЕ**

1-Арилзамещенные бензимидазолы вызывают повышенный интерес у исследователей, занимающихся разработкой новых лекарственных препаратов, так как многие их представители проявляют различные виды биологической активности: противовирусную [1-3], противотуберкулезную [4], антибактериальную [5], ингибирующую по отношению к рецепторам фактора роста тромбоцитов [6], антиоксидантную [7], стимулирование клеточной дифференциации [8], являются антагонистами и агонистами гормональных [9] и внутриядерных [10] рецепторов и ингибиторами ряда ферментов [11-12] (рис. 1).

Среди подобных соединений особый интерес представляют аминопроизводные 1-арилбензимидазолов. Наличие аминогруппы позволяет проводить дальнейшую функционализацию структуры с целью введения дополнительных фармакофорных фрагментов. Помимо этого, N-(аминоарил)бензимидазолы могут быть использованы для синтеза другого важного класса биологически активных веществ – конденсированных производных бензимидазола с узловым атомом азота [13].

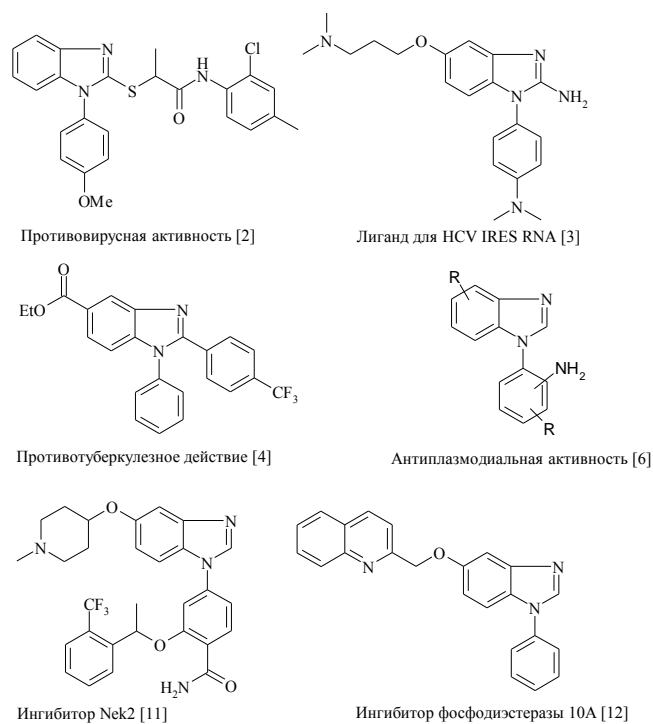


Рис. 1. Структуры биологически активных 1-арил(фенил)-бензимидазолов  
Fig. 1. Structure of biologically active 1-aryl(phenyl)benzimidazoles

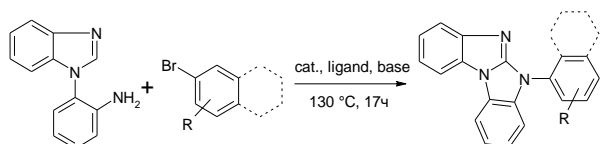


Схема 1. Синтез конденсированных производных бензимидазола с узловым атомом азота на основе N-(аминофенил)-бензимидазолов [13]

Scheme 1. Synthesis of condensed derivatives of benzimidazole with a bridgehead nitrogen atom from N-(aminophenyl)-benzimidazoles [13]

Наряду с высокой биологической активностью и чистотой, другим требованием, предъявляемым к потенциальным кандидатам в лекарственные препараты, является низкая токсичность как самого действующего вещества, так и продуктов его метаболизма. В связи с этим встает вопрос об аналитических методах, с помощью которых можно определять как состав веществ в лекарственных препаратах, так и продуктов их распада.

Наиболее широко для анализа биологически активных веществ, лекарственных средств, пестицидов, природных соединений и исследования их метаболизма используют масс-спектрометрию [14-17]. Этот метод позволяет непосредственно определять молекулярную массу, элементный состав молекул и их фрагментов, изучать механизмы фрагментации [14-17].

Поэтому целью данной работы был синтез различных 1-(аминоарил)бензимидазолов и изучение направления их фрагментации при действии электронной ионизации.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления определялись капиллярным методом на приборе Poly Therm A (производитель Wagner&Munz, Германия) со скоростью нагревания 3 °С и не корректировались. Спектры <sup>1</sup>H ЯМР записывали на приборе Bruker DRX500 при частоте 500 МГц, растворитель и внутренний стандарт дейтерированный диметилсульфоксид (DMSO-*d*<sub>6</sub>). Масс-спектры были записаны на приборе FINNIGAN MAT. INCOS 50, энергия электронного потока 70 эВ. Масс-спектры высокого разрешения записывали на приборе «Bruker micrOTOF II» (Bruker Daltonics), метод ионизации – электрораспыление (ESI), диапазон сканирования масс (*m/z* 50) 3000 Да, шприцевой ввод вещества, растворитель ацетонитрил (MeCN). ИК спектры регистрировали на приборе «Perkin Elmer Spectrum 65 FT-IR Spectrometer» на приставке Universal ATR Sampling Accessory методом НПВО. Условия записи спектров: диапазон 4000-600 см<sup>-1</sup>, разрешение 4 см<sup>-1</sup>, 32 сканирования.

#### Методика синтеза

##### Общая методика синтеза 1-(нитроарил)-1H-бензимидазолов

К раствору 0,1 моль **1a,b** в 100 мл N,N-диметилформамида (ДМФА) прибавляли 0,15 моль K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и 0,1 моль **2a-g**. Реакционную смесь перемешивали 2 ч при 100 °С для синтеза **3h**, 3 ч при 100 °С для синтеза **3a,b,f,g**, 4 ч при 100 °С для синтеза **3c,d**, 7 ч при 110 °С для синтеза **3e**. Реакционную массу выливали в воду, выпавший осадок отфильтровывали и кристаллизовали в изопропиловом спирте (*i*-PrOH).

*1-(2-Нитро-4-(трифторметил)фенил)-1H-бензимидазол (3a)*. Выход 30,09 г (98%). Т. пл. = 130-132 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 500 МГц) δ 8,71 (д, *J* = 1,5 Гц, 1H, H<sup>3</sup>), 8,54 (с, 1H, H<sup>2</sup>), 8,41 (дд, *J* = 8,3, 1,6 Гц, 1H, H<sup>5</sup>), 8,16 (д, *J* = 8,3 Гц, 1H, H<sup>6</sup>), 7,82-7,78 (м, 1H, H<sup>4</sup>), 7,39-7,29 (м, 3H, H<sup>5</sup>, H<sup>6</sup>, H<sup>7</sup>). HRMS (ESI/TOF) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup>. Рассчитано для C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 308,0648. Найдено 308,0631. ИК ν/см<sup>-1</sup>: 3120, 1612, 1542, 1493, 1348, 763, 665.

*1-(2-Нитро-4-цианофенил)-1H-бензимидазол (3b)*. Выход 25,61 г (97%). Т. пл. = 165-168 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 500 МГц) δ 8,92 (д, *J* = 1,8 Гц, 1H, H<sup>3</sup>), 8,54 (с, 1H, H<sup>2</sup>), 8,49 (дд, *J* = 8,2, 1,8 Гц, 1H, H<sup>5</sup>), 8,14 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H, H<sup>6</sup>), 7,83-7,77 (м, 1H, H<sup>4</sup>), 7,38-7,26 (м, 3H, H<sup>5</sup>, H<sup>6</sup>, H<sup>7</sup>). HRMS (ESI/TOF) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup>. Рассчитано для C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> 265,0726. Найдено 265,0709. ИК ν/см<sup>-1</sup>: 3132, 2236, 1627, 1529, 1512, 1357, 761, 667.

*1-(2-Нитро-4-метоксикарбонилфенил)-1H-бензимидазол (3c)*. Выход 28,51 г (96%). Т. пл. = 108-110 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 500 МГц) δ 8,72 (д, *J* = 2,0 Гц, 1H, H<sup>3</sup>), 8,55 (с, 1H, H<sup>2</sup>), 8,46 (дд, *J* = 8,2, 2,0 Гц, 1H, H<sup>5</sup>), 8,05 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H, H<sup>6</sup>), 7,83-7,77 (м, 1H, H<sup>4</sup>), 7,38-7,25 (м, 3H, H<sup>5</sup>, H<sup>6</sup>, H<sup>7</sup>), 3,97 (с, 3H, CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI/TOF) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup>. Рассчитано для C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 298,0829. Найдено 298,0813. ИК ν/см<sup>-1</sup>: 3092, 1720, 1622, 1541, 1513, 1332, 1247, 769, 670.

*1-(2-Нитро-4-этоксикарбонилфенил)-1H-бензимидазол (3d)*. Выход 29,86 г (96%). Т. пл. = 88-91 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 500 МГц) δ 8,72 (д, *J* = 1,9 Гц, 1H, H<sup>3</sup>), 8,54 (с, 1H, H<sup>2</sup>), 8,46 (дд, *J* = 8,2, 2,0 Гц, 1H, H<sup>5</sup>), 8,04 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H, H<sup>6</sup>), 7,83-7,77 (м, 1H, H<sup>4</sup>), 7,38-7,23 (м, 3H, H<sup>5</sup>, H<sup>6</sup>, H<sup>7</sup>), 4,43 (кв, *J* = 7,1 Гц, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,38 (т, *J* = 7,1 Гц, 3H, CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI/TOF) *m/z*: [M+H]<sup>+</sup>. Рассчитано для C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 312,0985. Найдено 312,0978. ИК ν/см<sup>-1</sup>: 3109, 1715, 1620, 1544, 1509, 1333, 1241, 765, 673.

*1-(2-Нитро-4-хлорфенил)-1H-бензимидазол (3e)*. Выход 25,66 г (94%). Т. пл. = 102-105 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 500 МГц) δ 8,48 (с, 1H, H<sup>2</sup>),

8,47 (д,  $J = 2,4$  Гц, 1H, H<sup>3</sup>), 8,09 (дд,  $J = 8,5, 2,4$  Гц, 1H, H<sup>5</sup>), 7,93 (д,  $J = 8,5$  Гц, 1H, H<sup>6</sup>), 7,81-7,76 (м, 1H, H<sup>4</sup>), 7,35-7,27 (м, 2H, H<sup>5</sup>, H<sup>6</sup>), 7,27-7,23 (м, 1H, H<sup>7</sup>). HRMS (ESI/TOF)  $m/z$ : [M+H]<sup>+</sup>. Рассчитано для C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 274,0384. Найдено 274,0369. ИК  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3111, 1609, 1545, 1497, 1329, 758, 666.

*1-(4-Нитро-2-(трифторметил)фенил)-1H-бензимидазол (3f)*. Выход 29,78 г (97%). Т. пл. = 142-143 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 500 МГц)  $\delta$  7,34-7,42 (м, 3H, H<sup>4,5,6</sup>), 7,82 (дд, 1H, H<sup>7</sup>), 8,32 (д, 1H, H<sup>6</sup>), 8,40 (дд, 1H, H<sup>5</sup>), 8,42 (с, 1H, H<sup>2</sup>), 8,70 (д, 1H, H<sup>3</sup>). HRMS (ESI/TOF)  $m/z$ : [M+H]<sup>+</sup>. Рассчитано для C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 308,0648. Найдено 308,0639. ИК  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3124, 1617, 1546, 1498, 1352, 767, 669.

*1-(4-Нитро-2-цианофенил)-1H-бензимидазол (3g)*. Выход 25,6 г (97%). Т. пл. = 159-162 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 500 МГц)  $\delta$  7,34-7,44 (м, 2H, H<sup>5,6</sup>), 7,52 (дд, 1H, H<sup>7</sup>), 7,84 (дд, 1H, H<sup>4</sup>), 8,14 (д, 1H, H<sup>6</sup>), 8,68-8,76 (м, 2H, H<sup>2,5</sup>), 9,10 (д, 1H, H<sup>3</sup>). HRMS (ESI/TOF)  $m/z$ : [M+H]<sup>+</sup>. Рассчитано для C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> 265,0726. Найдено 265,0718. ИК  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3128, 2231, 1622, 1523, 1507, 1351, 756, 662.

*2-Метил-1-(2-нитро-4-(трифторметил)фенил)-1H-бензимидазол (3i)*. Выход 31,46 г (98%). Т. пл. = 163-165 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 500 МГц)  $\delta$  8,73 (д,  $J = 2,2$  Гц, 1H, H<sup>3</sup>), 8,43 (дд,  $J = 8,2, 2,2$  Гц, 1H, H<sup>5</sup>), 8,17 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H, H<sup>6</sup>), 7,65 (д,  $J = 7,9$  Гц, 1H, H<sup>4</sup>), 7,24 (тд,  $J = 7,6, 1,2$  Гц, 1H, H<sup>5</sup>), 7,17 (тд,  $J = 7,6, 1,2$  Гц, 1H, H<sup>6</sup>), 7,04 (д,  $J = 7,9$  Гц, 1H, H<sup>7</sup>), 2,39 (с, 3H, CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI/TOF)  $m/z$ : [M+H]<sup>+</sup>. Рассчитано для C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 322,0804. Найдено 322,0784. ИК  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3115, 2995, 1610, 1541, 1492, 1350, 766, 668.

*Общая методика синтеза 1-(2-амино-4-R-фенил)-1H-бензимидазолов (4a-h) и 1-(2-аминофенил)-5-R-1H-бензимидазолов (5a-e)*

К раствору 0,005 моль **3a-h** в 25 мл изопропилового спирта при 60 °С прибавляли раствор 0,0225 моль SnCl<sub>2</sub> в 25 мл 18% HCl. Через 1,0 ч реакционную массу обрабатывали 25 %-ным водным раствором аммиака до pH = 7-8 и экстрагировали несколькими порциями хлороформа ( $\Sigma = 200$  мл). После отгонки хлороформа получали индивидуальные аминпродукты **4f-h** при восстановлении **3f-h** и смесь аминсоединений **4** и **5** при восстановлении **3a-e**, которую разделяли дробной экстракцией в гексане.

*1-(2-Амино-4-[трифторметил]фенил)-1H-бензимидазол (4a)*. Выход 0,89 г (64%). Т. пл. = 204-207 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 500 МГц)  $\delta$  8,33 (с, 1H, H<sup>2</sup>), 7,81-7,75 (м, 1H, H<sup>4</sup>), 7,35 (д, 1H,  $J = 8,1$  Гц, H<sup>6</sup>), 7,31-7,23 (м, 3H, H<sup>5</sup>, H<sup>6</sup>, H<sup>3</sup>), 7,22-7,17 (м, 1H, H<sup>7</sup>), 6,98 (дд, 1H,  $J = 8,1, 1,6$  Гц, H<sup>5</sup>), 5,58

(с, 2H, NH<sub>2</sub>). HRMS (ESI/TOF)  $m/z$ : [M+H]<sup>+</sup>. Рассчитано для C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub> 278,0906. Найдено 278,0890. MS,  $m/z$  (%): 277 [M]<sup>+</sup> (100), 257 (9), 249 (11), 208 (8), 181 (9), 113 (5), 100 (7), 90 (8), 77 (11), 65 (14), 52 (12), 44 (8), 39 (10). ИК  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3465, 3302, 3160, 1636, 1491, 764, 669.

*1-(2-Амино-4-цианофенил)-1H-бензимидазол (4b)*. Выход 0,71 г (61%). Т. пл. = 186-190 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 500 МГц)  $\delta$  8,33 (с, 1H, H<sup>2</sup>), 7,83-7,74 (м, 1H, H<sup>4</sup>), 7,34 (д,  $J = 8,0$  Гц, 1H, H<sup>6</sup>), 7,31-7,27 (м, 3H, H<sup>5</sup>, H<sup>6</sup>, H<sup>3</sup>), 7,20-7,16 (м, 1H, H<sup>7</sup>), 7,09 (дд,  $J = 8,2, 1,8$  Гц, 1H, H<sup>5</sup>), 5,63 (с, 2H, NH<sub>2</sub>). HRMS (ESI/TOF)  $m/z$ : [M+H]<sup>+</sup>. Рассчитано для C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>N<sub>4</sub> 235,0984. Найдено 235,0978. MS,  $m/z$  (%): 234 [M]<sup>+</sup> (100), 219 (6), 208 (17), 194 (5), 181 (8), 154 (5), 143 (8), 126 (5), 117 (6), 102 (8), 90 (16), 77 (13), 65 (22), 52 (13), 39 (15). ИК  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3433, 3314, 3109, 2234, 1630, 1502, 762, 668.

*1-(2-Амино-4-метоксикарбонилфенил)-1H-бензимидазол (4c)*. Выход 0,64 г (48%). Т. пл. = 230-234 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 500 МГц)  $\delta$  8,33 (с, 1H, H<sup>2</sup>), 7,80-7,75 (м, 1H, H<sup>4</sup>), 7,60 (с, 1H, H<sup>3</sup>), 7,35-7,22 (м, 4H, H<sup>5</sup>, H<sup>6</sup>, H<sup>5'</sup>, H<sup>6'</sup>), 7,22-7,14 (м, 1H, H<sup>7</sup>), 5,41 (с, 2H, NH<sub>2</sub>), 3,87 (с, 3H, CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI/TOF)  $m/z$ : [M+H]<sup>+</sup>. Рассчитано для C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 268,1087. Найдено 268,1081. MS,  $m/z$  (%): 267 [M]<sup>+</sup> (100), 236 (18), 208 (29), 191 (6), 181 (16), 154 (8), 143 (8), 128 (7), 118 (6), 102 (21), 90 (30), 77 (33), 65 (28), 52 (28), 39 (18). ИК  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3437, 3342, 3098, 1714, 1625, 1513, 1249, 767, 670.

*1-(2-Амино-4-этоксикарбонилфенил)-1H-бензимидазол (4d)*. Выход 0,63 г (45%). Т. пл. = 173-174 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 500 МГц)  $\delta$  8,32 (с, 1H, H<sup>2</sup>), 7,82-7,72 (м, 1H, H<sup>4</sup>), 7,60 (д,  $J = 1,2$  Гц, 1H, H<sup>3</sup>), 7,32-7,22 (м, 4H, H<sup>5</sup>, H<sup>6</sup>, H<sup>5'</sup>, H<sup>6'</sup>), 7,22-7,14 (м, 1H, H<sup>7</sup>), 5,40 (с, 2H, NH<sub>2</sub>), 4,33 (кв,  $J = 7,2$  Гц, 2H, OCH<sub>2</sub>), 1,34 (т,  $J = 7,2$  Гц, 3H, CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI/TOF)  $m/z$ : [M+H]<sup>+</sup>. Рассчитано для C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 282,1243. Найдено 282,1215. MS,  $m/z$  (%): 281 [M]<sup>+</sup> (100), 267 (5), 253 (30), 236 (24), 208 (21), 191 (5), 181 (13), 154 (6), 143 (5), 128 (5), 118 (10), 102 (7), 90 (11), 77 (14), 65 (10), 52 (10), 39 (6). ИК  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3442, 3353, 3104, 1711, 1621, 1512, 1242, 768, 672.

*1-(2-Амино-4-хлорфенил)-1H-бензимидазол (4e)*. Выход 0,95 г (78%). Т. пл. = 192-195 °С. <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 500 МГц)  $\delta$  8,26 (с, 1H, H<sup>2</sup>), 7,79-7,72 (м, 1H, H<sup>4</sup>), 7,33-7,21 (м, 2H, H<sup>5</sup>, H<sup>6</sup>), 7,19-7,15 (м, 1H, H<sup>7</sup>), 7,13 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H, H<sup>6</sup>), 6,98 (д,  $J = 2,3$  Гц, 1H, H<sup>3</sup>), 6,69 (дд,  $J = 8,4, 2,4$  Гц, 1H, H<sup>5</sup>), 5,39 (с, 2H, NH<sub>2</sub>). HRMS (ESI/TOF)  $m/z$ : [M+H]<sup>+</sup>. Рассчитано для C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>3</sub> 244,0642. Найдено 244,0626. MS,  $m/z$  (%): 245 (29), 243 [M]<sup>+</sup> (100), 207 (15), 181 (18), 154 (10), 128 (6), 114 (6), 99 (17),

90 (17), 77 (19), 65 (26), 52 (18), 39 (14). ИК  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3443, 3297, 3112, 1610, 1497, 759, 665.

*1-(4-Амино-2-[трифторметил]фенил)-1H-бензимидазол (4f)*. Выход 1,36 г (98%). Т. пл. = 172-174 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 500 МГц)  $\delta$  6,92 (дд, 1H, H<sup>5</sup>), 7,02-7,18 (м, 2H, H<sup>7,3</sup>), 7,18-7,30 (м, 3H, H<sup>5,6,6'</sup>), 7,72 (дд, 1H, H<sup>4</sup>), 8,20 (с, 1H, H<sup>2</sup>). HRMS (ESI/TOF)  $m/z$ : [M+H]<sup>+</sup>. Рассчитано для C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub> 278,0906. Найдено 278,0898. MS,  $m/z$  (%): 277 [M]<sup>+</sup> (100), 257 (23), 249 (9), 210 (9), 181 (5), 138 (12), 115 (14), 102 (7), 90 (9), 77 (9), 65 (25), 52 (10), 39 (14). ИК  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3460, 3308, 3151, 1632, 1497, 766, 667.

*1-(4-Амино-2-цианофенил)-1H-бензимидазол (4g)*. Выход 1,12 г (96%). Т. пл. = 202-205 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 500 МГц)  $\delta$  7,01 (дд, 1H, H<sup>5</sup>), 7,08 (д, 1H, H<sup>3</sup>), 7,25-7,34 (м, 3H, H<sup>5,6,7</sup>), 7,39 (д, 1H, H<sup>6</sup>), 7,76 (дд, 1H, H<sup>4</sup>), 8,42 (с, 1H, H<sup>2</sup>). HRMS (ESI/TOF)  $m/z$ : [M+H]<sup>+</sup>. Рассчитано для C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>N<sub>4</sub> 235,0984; Найдено 235,0980. MS,  $m/z$  (%): 234 [M]<sup>+</sup> (100), 208 (14), 181 (11), 154 (5), 143 (5), 128 (7), 118 (12), 105 (11), 90 (17), 77 (8), 65 (27), 52 (10), 39 (13). ИК  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3427, 3319, 3122, 2238, 1635, 1514, 767, 663.

*2-Метил-1-(2-амино-4-[трифторметил]фенил)-1H-бензимидазол (4h)*. Выход 1,42 г (98%). Т. пл. = 226-229 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 500 МГц)  $\delta$  7,62 (д,  $J = 7,9$  Гц, 1H, H<sup>4</sup>), 7,29 (д,  $J = 4,7$  Гц, 1H, H<sup>5</sup>), 7,28 (с, 1H, H<sup>3</sup>), 7,20 (т,  $J = 7,6$  Гц, 1H, H<sup>5</sup>), 7,14 (тд,  $J = 7,6, 1,2$  Гц, 1H, H<sup>6</sup>), 6,99-6,93 (м, 2H, H<sup>6, 7</sup>), 5,63 (с, 2H, NH<sub>2</sub>), 2,32 (с, 3H, CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI/TOF)  $m/z$ : [M+H]<sup>+</sup>. Рассчитано для C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub> 292,1062. Найдено 292,1041. MS,  $m/z$  (%): 291 [M]<sup>+</sup> (100), 276 (98), 257 (7), 249 (31), 222 (8), 207 (7), 181 (12), 154 (12), 143 (10), 140 (9), 113 (10), 102 (14), 90 (11), 77 (24), 65 (25), 52 (23). ИК  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3512, 3367, 3121, 1642, 1508, 767, 671.

*1-(2-Аминофенил)-5-(трифторметил)-1H-бензимидазол (5a)*. Выход 0,39 г (28%). Т. пл. = 142-144 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 500 МГц)  $\delta$  8,49 (с, 1H, H<sup>2</sup>), 8,12 (с, 1H, H<sup>4</sup>), 7,58 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H, H<sup>6</sup>), 7,33 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H, H<sup>7</sup>), 7,26 (т,  $J = 7,8$  Гц, 1H, H<sup>4</sup>), 7,14 (д,  $J = 7,8$  Гц, 1H, H<sup>6</sup>), 6,96 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H, H<sup>3</sup>), 6,70 (т,  $J = 7,8$  Гц, 1H, H<sup>5</sup>), 5,14 (с, 2H, NH<sub>2</sub>). HRMS (ESI/TOF)  $m/z$ : [M+H]<sup>+</sup>. Рассчитано для C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub> 278,0906; Найдено 278,0890. MS,  $m/z$  (%): 277 [M]<sup>+</sup> (100), 257 (8), 249 (13), 208 (9), 181 (6), 154 (5), 138 (6), 125 (6), 118 (11), 107 (8), 102 (5), 90 (6), 80 (18), 77 (12), 65 (26), 52 (15), 44 (5), 39 (20). ИК  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3469, 3307, 3165, 1642, 1494, 766, 672.

*1-(2-Аминофенил)-5-циано-1H-бензимидазол (5b)*. Выход 0,30 г (26%). Т. пл. = 207-209 °С.

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 500 МГц)  $\delta$  8,52 (с, 1H, H<sup>2</sup>), 8,31 (д,  $J = 1,4$  Гц, 1H, H<sup>4</sup>), 7,64 (дд,  $J = 8,5, 1,4$  Гц, 2H, H<sup>6</sup>), 7,29 (д,  $J = 8,5$  Гц, 1H, H<sup>7</sup>), 7,26 (тд,  $J = 7,8, 1,5$  Гц, 1H, H<sup>4</sup>), 7,14 (дд,  $J = 7,6, 1,5$  Гц, 1H, H<sup>6</sup>), 6,95 (дд,  $J = 8,2, 1,3$  Гц, 1H, H<sup>3</sup>), 6,70 (тд,  $J = 7,5, 1,3$  Гц, 1H, H<sup>5</sup>), 5,16 (с, 2H, NH<sub>2</sub>). HRMS (ESI/TOF)  $m/z$ : [M+H]<sup>+</sup>. Рассчитано для C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>N<sub>4</sub> 235,0984; Найдено 235,0978. MS,  $m/z$  (%): 234 [M]<sup>+</sup> (100), 219 (5), 208 (16), 206 (18), 194 (5), 181 (6), 154 (5), 143 (4), 118 (5), 102 (5), 90 (8), 80 (12), 77 (6), 65 (19), 52 (13), 39 (18). ИК  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3437, 3321, 3116, 2239, 1636, 1507, 767, 672.

*1-(2-Аминофенил)-5-метоксикарбонил-1H-бензимидазол (5c)*. Выход 0,51 г (38%). Т. пл. = 192-195 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 500 МГц)  $\delta$  8,44 (с, 1H, H<sup>2</sup>), 8,34 (с, 1H, H<sup>4</sup>), 7,90 (дд,  $J = 8,5, 1,6$  Гц, 1H, H<sup>6</sup>), 7,29-7,21 (м, 2H, H<sup>7, 4</sup>), 7,14 (д,  $J = 7,2$  Гц, 1H, H<sup>6</sup>), 6,95 (д,  $J = 8,1$  Гц, 1H, H<sup>3</sup>), 6,70 (т,  $J = 7,2$  Гц, 1H, H<sup>5</sup>), 5,13 (с, 2H, NH<sub>2</sub>), 3,88 (с, 3H, CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI/TOF)  $m/z$ : [M+H]<sup>+</sup>. Рассчитано для C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 268,1087. Найдено 268,1081. MS,  $m/z$  (%): 267 [M]<sup>+</sup> (100), 253 (7), 236 (38), 208 (18), 181 (21), 154 (6), 133 (4), 128 (5), 118 (33), 102 (9), 90 (18), 77 (20), 65 (18), 52 (9), 45 (5), 39 (20). ИК  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3444, 3350, 3109, 1722, 1629, 1518, 1244, 766, 671.

*1-(2-Аминофенил)-5-этоксикарбонил-1H-бензимидазол (5d)*. Выход 0,51 г (36%). Т. пл. = 127-130 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 500 МГц)  $\delta$  8,43 (с, 1H, H<sup>2</sup>), 8,35 (д,  $J = 1,6$  Гц, 1H, H<sup>4</sup>), 7,90 (дд,  $J = 8,5, 1,3$  Гц, 1H, H<sup>6</sup>), 7,27-7,23 (м, 2H, H<sup>7, 4</sup>), 7,13 (дд,  $J = 7,8$  Гц, 1H, H<sup>6</sup>), 6,94 (дд,  $J = 8,0, 1,4$  Гц, 1H, H<sup>3</sup>), 6,70 (т,  $J = 7,5$  Гц, 1H, H<sup>5</sup>), 5,07 (с, 2H, NH<sub>2</sub>), 4,34 (кв,  $J = 7,1$  Гц, 2H, OCH<sub>2</sub>), 1,35 (т,  $J = 7,1$  Гц, 3H, CH<sub>3</sub>). HRMS (ESI/TOF)  $m/z$ : [M+H]<sup>+</sup>. Рассчитано для C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 282,1243. Найдено 282,1215. MS,  $m/z$  (%): 281 [M]<sup>+</sup> (100), 267 (8), 253 (23), 236 (51), 207 (18), 181 (26), 154 (6), 128 (7), 118 (27), 102 (8), 90 (18), 77 (22), 65 (22), 52 (9), 45 (4), 39 (16). ИК  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3449, 3360, 3111, 1718, 1629, 1520, 1249, 764, 668.

*1-(2-Аминофенил)-5-хлор-1H-бензимидазол (5e)*. Выход 0,21 г (17%). Т. пл. = 145-149 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 500 МГц)  $\delta$  8,34 (с, 1H, H<sup>2</sup>), 7,81 (с, 1H, H<sup>4</sup>), 7,28 (д,  $J = 8,6$  Гц, 1H, H<sup>6</sup>), 7,24 (т,  $J = 7,4$  Гц, 1H, H<sup>4</sup>), 7,15 (д,  $J = 8,6$  Гц, 1H, H<sup>7</sup>), 7,12 (д,  $J = 7,4$  Гц, 1H, H<sup>6</sup>), 6,94 (д,  $J = 7,8$  Гц, 1H, H<sup>3</sup>), 6,69 (т,  $J = 7,4$  Гц, 1H, H<sup>5</sup>), 5,06 (с, 2H, NH<sub>2</sub>). HRMS (ESI/TOF)  $m/z$ : [M+H]<sup>+</sup>. Рассчитано для C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>3</sub> 244,0642. Найдено 244,0626. MS,  $m/z$  (%): 245 (34), 243 [M]<sup>+</sup> (100), 215 (9), 208 (12), 181 (21), 154 (9), 128 (5), 114 (7), 90 (21), 77 (20), 65 (28), 52 (21), 39 (17). ИК  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 3447, 3301, 3116, 1614, 1502, 763, 666.

Общая методика каталитического гидрирования 1-(2-нитро-4-*R*-фенил)-1*H*-бензимидазолов (**3a-e**)

В реактор H-Cube Pro (страна производитель Венгрия, компания ThalesNano, <https://thalesnano.com>) помещали картридж, содержащий катализатор 10% Pd/C, и насосом создавали скорость потока растворителя 1 мл/мин. Сначала через реактор пропускали *i*-PrOH в течение 5 мин для удаления воздуха из системы. Раствор реагента готовили путем растворения 1 г нитрогетарена (**3a-e**) в 80 мл *i*-PrOH. Задавали на приборе H-Cube температуру 60 °С и давление 20 бар. Когда в реакторе устанавливались стабильные условия, переключали впускную систему с растворителя на реагент и пропускали вещество через катализатор. После сбора всего раствора впускной клапан переключали обратно на растворитель и промывали систему еще 10 мин. Реакционный раствор пропускали через колонку с активированным углем, после чего большую часть растворителя упаривали, и после охлаждения выпавший осадок отфильтровывали.

1-(2-Амино-4-[трифторметил]фенил)-1*H*-бензимидазол (**4a**). Выход 0,86 г (97%). Т. пл. = 209-210 °С.

1-(2-Амино-4-цианофенил)-1*H*-бензимидазол (**4b**). Выход 0,86 г (97%). Т. пл. = 188-191 °С.

1-(2-Амино-4-метоксикарбонилфенил)-1*H*-бензимидазол (**4c**). Выход 0,85 г (94%). Т. пл. = 232-234 °С.

1-(2-Амино-4-этоксикарбонилфенил)-1*H*-бензимидазол (**4d**). Выход 0,83 г (92%). Т. пл. = 173-174 °С.

1-(2-Амино-4-хлорфенил)-1*H*-бензимидазол (**4e**). Выход 0,83 г (93%). Т. пл. = 194-196 °С.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Синтез 1-(аминоарил)бензимидазолов проводили в 2 стадии. В ходе первой был введен арильный фрагмент в молекулу бензимидазола (**1a,b**) в реакции  $S_NAr$  при взаимодействии с галогеннитроаренами (**2**) в ДМФА в присутствии  $K_2CO_3$ . Процесс протекал в достаточно мягких условиях, что свидетельствовало о хороших нуклеофильных свойствах бензимидазола. Время и температура синтеза зависели как от структуры бензимидазола, так и нуклеофила (схема 2).

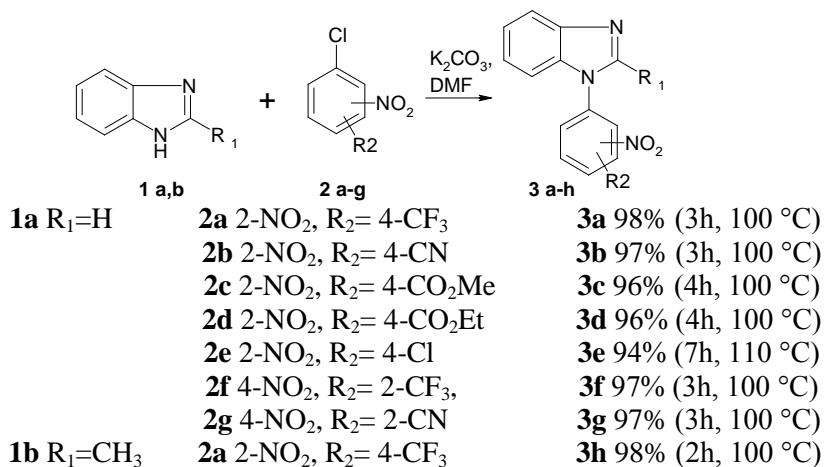


Схема 2. Синтез 1-(нитроарил)бензимидазолов **3a-h** в реакции  $S_NAr$   
Scheme 2. Synthesis of 1-(nitroaryl)benzimidazoles **3a-h** by  $S_NAr$  reaction

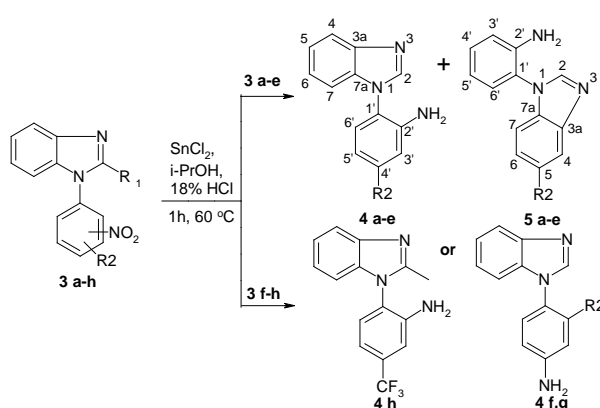
Далее 1-(нитроарил)бензимидазолы **3a-h** были восстановлены. При осуществлении реакции в кислой среде в зависимости от наличия метильной группы во втором положении имидазольного цикла и расположении нитрогруппы в *N*-арильном фрагменте происходило образование одного или двух аминпродуктов (схема 3). Так при использовании в качестве субстрата 2-метил-1-[2-нитро-4-(трифторметил)фенил]бензимидазола (**3h**) и 1-(4-нитро-2-*R*-фенил)бензимидазолов (**3f,g**) из реакционной массы был выделен только продукт восстановления нитрогруппы. В случае *N*-(2-нит-

роарил)бензимидазолов (**3a-e**) наблюдалось образование двух изомерных аминов **4** и **5** (схема 3). По-видимому, в ходе реакции помимо основного процесса происходила кислотно-катализируемая изомеризация.

Такой перегруппировки не наблюдалось при восстановлении **3a-e** в условиях гетерогенного катализа, который проводили в реакторе для проточного гидрирования. В качестве катализатора использовался 10% Pd/C (картридж CatCard THS 01111). Генерация водорода происходила в ходе электролиза воды. Процесс проводили в изо-

пропанолу при 60 °С, давлении 20 бар, со скоростью потока раствора нитросоединения 1 мл/мин. Выход аминов (**4a-e**) составил 92-97%.

Были изучены масс-спектральные характеристики синтезированных аминов. В таблице приведены наиболее характеристичные пики, наблюдающиеся в масс-спектрах 1-(аминоарил)бензимидазолов, полученных при электронной ионизации. Распознавание пика молекулярного иона  $[M]^+$  было проведено с помощью регистрации масс-спектров с ионизацией электрораспылением. Были получены спектры с интенсивным пиком  $[M+1]$  при незначительной фрагментации.



где  $R_1=H$  (**3a-g**, **4a-g**, **5a-e**),  $R_1=CH_3$  (**3h**, **4h**),  $R_2=4-CF_3$  (**3a**, **4a**); 4-CN (**3b**, **4b**); 4-CO<sub>2</sub>Me (**3c**, **4c**); 4-CO<sub>2</sub>Et (**3d**, **4d**); 4-Cl (**3e**, **4e**); 2-CF<sub>3</sub> (**3f**, **4f**); 2-CN (**3g**, **4g**); 4-CF<sub>3</sub> (**3h**, **4h**); CF<sub>3</sub> (**5a**); CN (**5b**); CO<sub>2</sub>Me (**5c**); CO<sub>2</sub>Et (**5d**); Cl (**5e**)

Схема 3. Восстановление 1-(нитроарил)бензимидазолов (**3 a-h**) в кислой водно-спиртовой среде хлоридом олова (II)  
Scheme 3. Reduction of 1-(nitroaryl)benzimidazoles (**3 a-h**) in an acidic water-alcohol medium with tin (II) chloride

Из анализа данных таблицы видно, что картина фрагментации для всех N-замещенных бензимидазолов сходная. При этом более слабая интенсивность ионов, образующихся из молекулярного (главный пик), свидетельствовала о стабильности исследуемых соединений под действием электронного удара, что характерно для (гет)аренов [18].

Начальный этап фрагментации молекулярного иона N-(аминоарил)бензимидазолов реализовывался двумя путями.

В ходе первого первоначально происходило элиминирование заместителей или их фрагментов. При этом аминогруппа оставалась в осколочном ионе. Так для соединения **4h** в масс-спектре отмечается осколочный ион с  $m/z$  276  $[M-CH_3]^+$ , который образовывался в результате отрыва метильной группы от гетероцикла. Далее, также как

и для других структур, содержащих трифторметильную группу (**4a,f,h** и **5a**), происходило отщепление атома фтора  $[M-19]^+$  или трифторметильной группы  $[M-69]^+$ . В масс-спектрах сложных эфиров ароматических карбоновых кислот (**4c**, **5c** и **4d**, **5c**), наблюдались характерные пики, возникающие при потере OCH<sub>3</sub>  $[M-31]^+$  или OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>  $[M-45]^+$ , COOCH<sub>3</sub>  $[M-59]^+$  или COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>  $[M-73]^+$ .

Таблица

Интенсивность основных пиков в масс-спектре 1-замещенных бензимидазолов (**4a-h**, **5a-e**)  
Table. The intensity of the main peaks in mass spectra of 1-substituted benzimidazoles (**4a-h**, **5a-e**)

Соединение $m/z$	4a	5a	4b	5b	4c	5c	4d	5d	4e	5e	4f	4g	4h
291													100
281							100	100					
277	100	100									100		
276													98
267					100	100	5	8					
257	9	8										23	7
253					5	7	30	23					
249	11	13										9	31
245									29	34			
243									100	100			
236					18	38	24	51					
234			100	100									100
222													8
215									7	9			
208	8	9	17	16	29	18	21			12	11	14	
207								18	15				7
206			17	18									
181	9	6	8	6	16	21	13	26	18	21	5	11	12
154	4	5	5	5	8	6	6	6	10	9		5	12
143			8	4	8		5					5	10
128					7	5	5	7	6	5			7
118		11		5	6	33	10	27					12
102		5	8	5	21	9	7	8			7		14
90	8	6	16	8	30	18	11	18	17	21	9	17	11
77	11	12	13	6	33	20	14	22	19	20	9	8	24
65	14	26	22	19	28	18	10	22	26	28	25	27	25
52	12	15	13	13	28	9	10	9	18	21	10	10	23
39	10	20	15	18	18	20	6	16	14	17	14	13	

Для хлорсодержащих соединений (**4e,5e**) помимо пика молекулярного иона с  $m/z$  243 (100) отмечался пик  $[M+2]^+$  с интенсивностью примерно 30%. В результате отщепления атома Cl происходило образование иона с  $m/z$  207. Этот же характеристичный ион наблюдался при элиминировании двух заместителей – CH<sub>3</sub> и CF<sub>3</sub>-групп в соединении **4h**. Для ароматических нитрилов **4b,g**, **5b** и других исследуемых 1-(аминоарил)бензими-

дазолов (схема 4) этот ион имел значение  $m/z$  208. Далее фрагментация протекала через отщепление HCN группы имидазола, что характерно для ароматических конденсированных гетероциклов с эндоциклическим атомом азота [19-20], с образованием иона с  $m/z$  181.

Второй путь заключался в первоначальном выщеплении HCN фрагмента имидазольного цикла (ион с  $m/z$  249 для **4a,f,h**, **5a**, 215 для **4e**, **5e** и 206 для **4b**, **5b**) с последующим элиминированием заместителей. В результате, как и при фрагмента-

ции молекулярного иона соединений **4**, **5** по 1 пути, происходило образование характеристичного иона с  $m/z$  181. Дальнейшая фрагментация этого иона реализовывалась аналогично ароматическим аминам через отрыв нейтральной молекулы HCN [18].

В целом, анализируя экспериментальные данные масс-спектров и литературные данные [21-23], можно представить картину фрагментации соединений **4a-h** и **5a-e** следующим образом (схема 4):

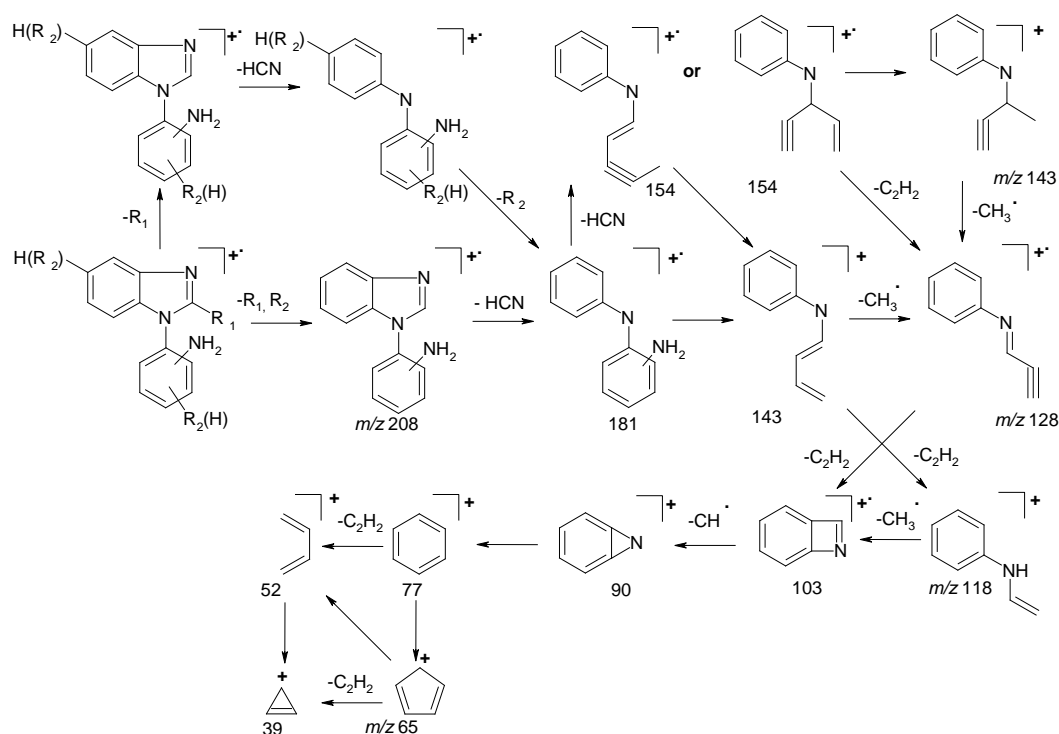


Схема 4. Фрагментация 1-(аминоарил)бензимидазолов под действием электронного удара  
Scheme 4. Fragmentation of 1-(aminoaryl)benzimidazoles by electron impact

В ходе анализа масс-спектров исследуемых аминсоединений были выделены следующие характерные признаки фрагментации молекулярного иона: 1. последовательное элиминирование заместителей или их фрагментов; 2. разрушение имидазольного цикла с потерей HCN; 3. отрыв HCN от катион-радикала N-фенилбензолдиамин, приводящего к иону с  $m/z$  154; 4. дальнейшая фрагментация алкилариламинов с образованием группы характерных ионов. Фрагментация молекулярного иона могла начинаться как с отщепления заместителей, так и HCN группы имидазольного цикла.

#### ВЫВОДЫ

Таким образом, при восстановлении 1-(2-нитроарил)бензимидазолов помимо процесса вос-

становления наблюдалась кислотно-катализируемая перегруппировка. Наличие метильной группы во 2 положении имидазольного цикла препятствовала изомеризации образующегося аминпродукта. Перегруппировка не протекала также при проведении каталитического восстановления в отсутствие кислоты. В результате фрагментации молекулярного иона 1-(аминоарил)бензимидазолов, образующегося под действием электронного удара, происходило формирование характеристичных ионов, что позволяет эффективно использовать метод масс-спектрометрии для идентификации соединений данного класса, а также продуктов их распада.

Работа выполнена в рамках исполнения НИР ЯрГУ № ОП-2Г-08-2019.



ЛИТЕРАТУРА  
REFERENCES

- Larson R.A., Dai D., Hosack V.T., Tan Y., Bolken T.C., Hruby D.E., Amberg S.M. Identification of a broad-spectrum arenavirus entry inhibitor. *J. Virol.* 2008. V. 82. P. 10768-10775. DOI: 10.1128/JVI.00941-08.
- Moore T.W., Sana K., Yan D., Thepchatri P., Ndungu J.M., Saindane M.T., Lockwood M.A., Natchus M.G., Liotta D.C., Plemper R.K., Snyder J.P., Sun A. Asymmetric synthesis of host-directed inhibitors of myxoviruses. *Beilstein J. Org. Chem.* 2013. V. 9. P. 197-203. DOI: 10.3762/bjoc.9.23.
- Ding K., Wang A., Boerneke M.A., Dibrov S.M., Hermann T. Aryl-substituted aminobenzimidazoles targeting the hepatitis C virus internal ribosome entry site. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2014. V. 24. P. 3113-3117. DOI: 10.1016/j.bmcl.2014.05.009.
- Yeong K.Y., Ang C.W., Ali M.A., Osman H., Tan S.C. Antituberculosis agents bearing the 1,2-disubstituted benzimidazole scaffold. *Med. Chem. Res.* 2017. V. 26. P. 770-778. DOI: 10.1007/s00044-017-1784-2.
- Kini D., Kumar H., Ghate M. Microwave Assisted Liquid Phase Synthesis of Benzimidazole Benzothiophenes for Antimicrobial Activity. *E-Journal of Chemistry.* 2009. V. 6. P. 25-32. DOI: 10.1155/2009/934706.
- Zhong C., He J., Xue C., Li Y. QSAR study on inhibitory activities of 1-phenylbenzimidazoles against the platelet-derived growth factor receptor. *Bioorg. Med. Chem.* 2004. V. 12. P. 4009-4015. DOI: 10.1016/j.bmc.2004.06.002.
- Хубаева Т.О., Хубаева И.В. Исследование антиоксидантной активности 1-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидрокси-фенил)-2-арилбензимидазолов. *Журн. общ. химии.* 2013. Т. 83. С. 1481-1485. DOI: 10.1134/S1070363213090120. Khubaeva T.O., Khubaeva I.V. Study of 1-(3,5-Di-*tert*-butyl-4-hydroxyphenyl)-2-arylbenzimidazoles Antioxidant Activity. *Rus. J. Gen. Chem.* 2013. V. 83. P. 1703-1706. DOI: 10.1134/S1070363213090120.
- Okolotowicz K.J., Bushwayb P., Laniera M., Gilleya C., Mercolab M., Cashmana J.R. 1,5-Disubstituted benzimidazoles that direct cardiomyocyte differentiation from mouse embryonic stem cells. *Bioorg Med Chem.* 2015. V. 23. P. 5282-5292. DOI: 10.1016/j.bmc.2015.07.073.
- Sasmal P.K., Sasmal S., Rao P.T., Venkatesham B., Roshaiiah M., Abbineni C., Khanna I., Jadhav V.P., Suresh J., Talwar R., Muzeeb S., Receveur J.-M., Frimurer T. M., Rist Ø., Elster L., Högberg T. Discovery of novel, orally available benzimidazoles as melanin concentrating hormone receptor 1 (MCHR1) antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2010. V. 20. P. 5443-5448. DOI: 10.1016/j.bmcl.2010.07.086.
- Travins J.M., Bernotas R.C., Kaufman D.H., Quinet E., Nambi P., Feingold I., Huselton C., Wilhelmsson A., Goos-Nilsson A., Wrobel J. 1-(3-Aryloxyaryl)benzimidazole sulfones are liver X receptor agonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2010. V. 20. P. 526-530. DOI: 10.1016/j.bmcl.2009.11.099.
- Solanki S., Innocenti P., Mas-Droux C., Boxall K., Barillari C., Van Montfort R.L.M., Aherne G.W., Bayliss R., Hoelder S. Benzimidazole inhibitors induce a DFG-out conformation of never in mitosis gene a-related kinase 2 (Nek2) without binding to the back pocket and reveal a nonlinear structure-activity relationship. *J. Med. Chem.* 2011. V. 54. P. 1626-1639. DOI: 10.1021/jm1011726.
- Hamaguchi W., Masuda N., Isomura M., Miyamoto S., Kikuchi S., Amano Y., Honbou K., Mihara T., Watanabe T. Design and synthesis of novel benzimidazole derivatives as phosphodiesterase 10A inhibitors with reduced CYP1A2 inhibition. *Bioorg. Med. Chem.* 2013. V. 21. P. 7612-7623. DOI: 10.1016/j.bmc.2013.10.035.
- Subramanian P., Kaloappan K.P. A Unified strategy towards n-aryl heterocycles by a one-pot copper-catalyzed oxidative C-H amination of azoles. *Eur. J. Org. Chem.* 2014. V. 2014. P. 5986-5997. DOI: 10.1002/ejoc.201402868.
- Wen B., Zhu M. Applications of mass spectrometry in drug metabolism: 50 years of progress. *Drug Metabolism Rev.* 2015. V. 47. P. 71-87. DOI: 10.3109/03602532.2014.1001029.
- Nilsson A., Goodwin R.J.A., Shariatgorji M., Vallianatou T., Webborn P.J.H., Andrén P.E. Mass spectrometry imaging in drug development. *Anal. Chem.* 2015. V. 87. P. 1437-1455. DOI: 10.1021/ac504734s.
- Zhu M., Zhang H., Humphreys W.G. Drug metabolite profiling and identification by high-resolution mass spectrometry. *J. Biol. Chem.* 2011. V. 286. P. 25419-25425. DOI: 10.1074/jbc.R110.200055.
- Hall A.B., Coy S.L., Nazarov E., Vouros P. Development of rapid methodologies for the isolation and quantitation of drug metabolites by differential mobility spectrometry-mass spectrometry. *Int. J. Ion Mobil. Spec.* 2012. V. 15. P. 151-156. DOI: 10.1007/s12127-012-0111-3.
- Сильверстейн Р., Вебстер Ф., Кимл Д. Спектрометрическая идентификация органических соединений. М.: Бином. 2011. 557 с. Silverstein R.M., Webster F.X., Kiemle D.J. Spectrometric Identification of Organic Compounds. Hoboken: Wiley. 2005. P. 1-71.
- Sun-Hwa J., Min-Kyoung Y., Joong-Chul C. Loss of HCN from the pyrazine molecular ion: a theoretical study. *Bull. Korean Chem. Soc.* 2011. V. 32. P. 2301-2305. DOI: 10.5012/bkcs.2011.32.7.2301.
- Najeeb P.K., Kadhane U. Relative stability of naphthalene, quinoline and isoquinoline under high energy electron impact. *Int. J. Mass Spectrom.* 2017. V. 414. P. 23-30. DOI: 10.1016/j.ijms.2016.12.011.
- Hida F., Robert J., Luu-Duc C. Electron impact mass spectrometry of some 1- and 2-benzimidazole derivatives. *Spectroscopy.* 1994. V. 12. P. 35-42. DOI: 10.1155/1994/896262.
- Weissberg A., Madmon M., Dagan S. Structural identification of compounds containing tertiary amine sidechains using ESI-MS3 combined with fragmentation pattern matching to chemical analogues - Benzimidazole derivatives as a case study. *Int. J. Mass Spectrom.* 2016. V. 394. P. 9-21. DOI: 10.1016/j.ijms.2015.11.002.
- Goswami T., Kumar S.K. K., Dutta A., Goswami D. Control of laser induced molecular fragmentation of n-propyl benzene using chirped femtosecond laser pulses. *Chem. Phys.* 2009. V. 360. P. 47-52. DOI: 10.1016/j.chemphys.2009.04.009.

Поступила в редакцию 02.03.2020

Принята к опубликованию 25.05.2020

Received 02.03.2020

Accepted 25.05.2020