

И. Б. Дзвинчук, М. О. Лозинский

**СИНТЕЗ 2-(3-ФУРИЛ)-1Н-БЕНЗИМИДАЗОЛОВ  
ИЗ 2-ФЕНАЦИЛ-1Н-БЕНЗИМИДАЗОЛОВ**

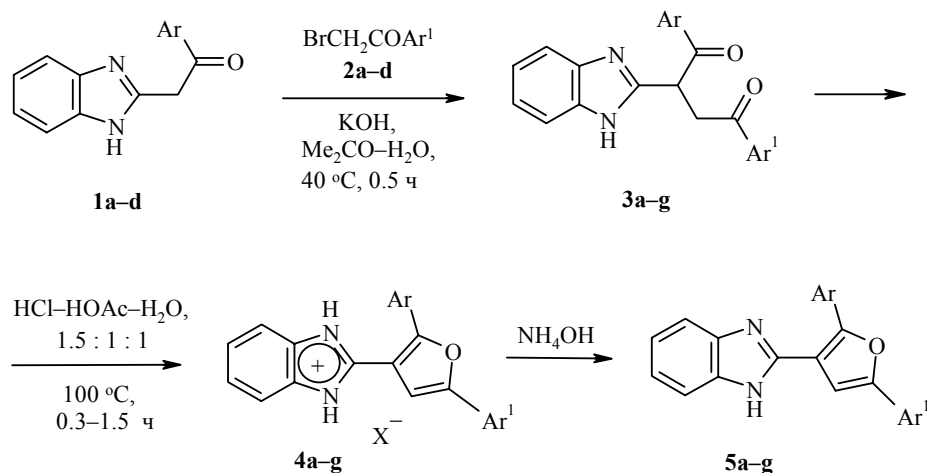
C-Алкилирование по активной метиленовой группе 2-фенацил-1Н-бензимидазолов фенацилбромидами протекает высокоизбирательно с образованием соответствующих 1,4-дикетонов, которые при нагревании с соляной кислотой циклизуются с образованием ранее неизвестных 2-(2,5-диарил-3-фурил)-1Н-бензимидазолов.

**Ключевые слова:** бензимидазолы, фенацилбромиды, фураны, C-алкилирование, селективность, циклоконденсация.

2-(2-Фурил)бензимидазол обладает выраженной противомикробной активностью и интенсивно подвергается химиками структурному модифицированию [1–10]. Напротив, его структурные аналоги с 3-фурильным заместителем известны мало – описаны только два соединения этого типа. Так, незамещенный 2-(3-фурил)бензимидазол был синтезирован исходя из фуран-3-карбоновой кислоты и ее производных [11, 12] или из фуран-3-карбальдегида [13]. Его производное, замещенное гидроксильными группами в положениях 2 и 4 фуранового цикла, получено из продукта C-ацилирования (2-бензимидазолил)ацетонитрила хлорацетилхлоридом [14]. Нельзя исключить, что выявлению практической полезности 2-(3-фурил)бензимидазолов будет способствовать расширение серии их представителей и разработка препаративно удобных и достаточно общих методов их синтеза. Химическая часть этой задачи решается в настоящей работе на основе превращений 2-фенацил-1Н-бензимидазолов **1a–d**, которые уже зарекомендовали себя в качестве удобных реагентов в синтезе новых соединений с бензимидазольным фрагментом [15, 16].

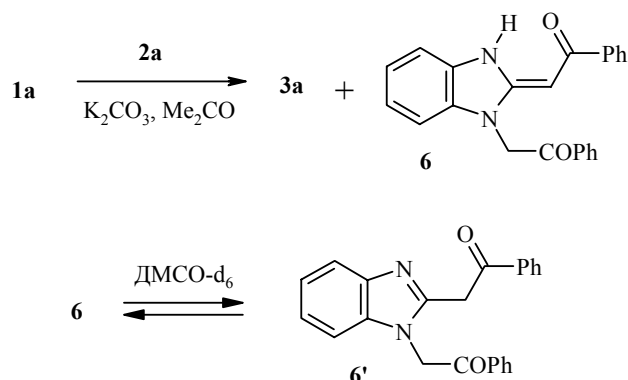
Нами найдено, что соединения **1a–d** алкилируются по активной метиленовой группе фенацилбромидами **2a–d** с образованием 1,4-дикетосоединений **3a–g**. Полученные продукты при последующем нагревании с соляной кислотой легко претерпевают циклоконденсацию и дают соли ранее неизвестных 2-(3-фурил)бензимидазолов **4a–g** (соединение **4c** выделено в виде лучше кристаллизующегося гидробромида), из которых после обработки аммиаком образуются свободные основания **5a–g**.

Такая схема синтеза не была очевидной. Так, ранее было показано, что направление реакции ацилирования 2-фенацил-1Н-бензимидазола **1a** зависит от природы ацилирующего реагента: с бензоилхлоридом происходит дибензоилирование с участием атома азота бензимидазольного кольца и атома кислорода фенацильного фрагмента [17], а с ацетангидридом –



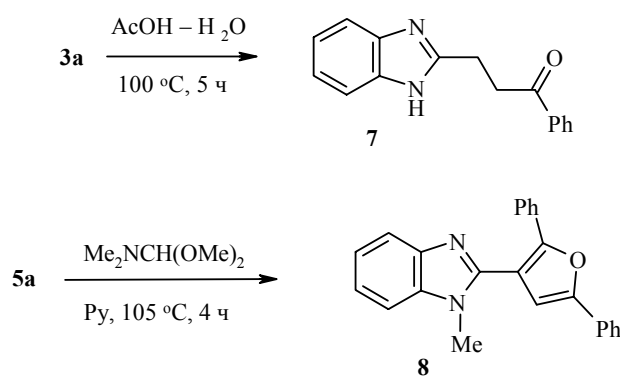
**1 a** Ar = Ph, **b** Ar = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **c** Ar = 3,4,5-(MeO)<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>, **d** Ar = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **2 a** Ar<sup>1</sup> = Ph, **b** Ar<sup>1</sup> = 3,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, **c** Ar<sup>1</sup> = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **d** Ar<sup>1</sup> = 3-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **3-5 a** Ar = Ar<sup>1</sup> = Ph, **b** Ar = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar<sup>1</sup> = Ph, **c** Ar = 3,4,5-(MeO)<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>, Ar<sup>1</sup> = Ph, **d** Ar = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, Ar<sup>1</sup> = Ph, **e** Ar = Ph, Ar<sup>1</sup> = 3,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, **f** Ar = Ph, Ar<sup>1</sup> = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **g** Ar = Ph, Ar<sup>1</sup> = 3-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **4 a, b, d-g** X = Cl, **c** X = Br

моноацетилирование по активной метиленовой группе [18]. Избирательность же C-алкилирования фенацилбромидами, как нами установлено, зависит от условий реакции и уменьшается с повышением электроноакцепторных свойств арильных заместителей Ar и Ar<sup>1</sup> в исходных реагентах. Так, при взаимодействии соединений **1a** и **2a** в кипящем ацетоне над поташем (в условиях, типичных для алкилирования бромкетонами) наряду с целевым дикетоном **3a** образуется и продукт N-алкилирования **6**, который удалось выделить и который, как нами найдено, существует в растворе в равновесии с таутомерной формой **6'**. Реакция становится высокоизбирательной при ее проведении в водно-ацетоновом растворе гидроксида калия (более сильного основания).



Целевые продукты **3** в большинстве примеров выделяются из реакционной смеси с высокими выходами (77–85%) без примеси продуктов N-алкилирования и не нуждаются в очистке. Исключением является алкилирование соединения **1d**, содержащего в используемой серии реагентов **1** наиболее электроно-акцепторный арильный заместитель (Ar = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>). Соответствующий продукт **3d** выпадает из реакционной смеси вместе с примесью изомерного продукта N-алкилирования (данные ЯМР <sup>1</sup>H) с общим выходом 91% и после очистки кристаллизацией получается в индивидуальном состоянии с выходом 63%. Взаимодействие соединения **1a** с *m*-нитрофенацилбромидом **2d** легко дает чистый продукт C-алкилирования **3g** с удовлетворительным выходом (50%), что, вероятно, обусловлено нецелевым расходом высокорекреакционноспособного бромкетона на взаимодействие со щелочью.

Циклоконденсация дикетосоединений типа **3** с замыканием фуранового кольца по схеме реакции Пааля–Кнорра протекает при нагревании в смеси соляной и уксусной кислот с водой в объемных отношениях 1 : 1.5 : 1 и завершается за 1 ч, не осложняясь побочными процессами (например, циклоконденсацией с участием бензимидазольного атома азота). Целевые соединения **4** и **5** удалось выделить с выходами, в основном превышающими 90%. Следует отметить, что минеральная кислота играет существенную роль в реакции. Как нами установлено, при нагревании соединения **3a** в смеси уксусной кислоты и воды происходит не циклизация, а дезацилирование с образованием 2-(β-бензоилэтил)-1H-бензимидазола **7**. Этим превращением подтверждается проведенное нами C-алкилирование, тем более, что продукт **7** – соединение уже описанное (получено конденсацией β-бензоилпропионовой кислоты с *o*-фенилендиамином [19]). Строение соединения **5a** также подтверждается химическим превращением – метилированием по бензимидазольному атому азота с образованием соответствующего производного **8**.



Состав и строение синтезированных соединений подтверждаются данными элементного анализа (табл. 1) и спектров ЯМР <sup>1</sup>H (табл. 2).

## Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
		С	Н	N		
<b>3a</b>	C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	<u>77.88</u>	<u>5.03</u>	<u>7.82</u>	210.5–212	85
		77.95	5.12	7.90		
<b>3b</b>	C <sub>24</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	<u>74.77</u>	<u>5.32</u>	<u>7.08</u>	200–201.5	75
		74.98	5.24	7.29		
<b>3c</b>	C <sub>26</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	<u>70.12</u>	<u>5.35</u>	<u>6.18</u>	221.5–223	81
		70.26	5.44	6.30		
<b>3d</b>	C <sub>23</sub> H <sub>17</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	<u>63.57</u>	<u>4.06</u>	<u>6.32</u>	225–227.5	63
		63.76	3.95	6.47		
<b>3e</b>	C <sub>25</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	<u>72.33</u>	<u>5.47</u>	<u>6.57</u>	210–211.5	77
		72.45	5.35	6.76		
<b>3f</b>	C <sub>23</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	<u>70.88</u>	<u>4.28</u>	<u>7.06</u>	208–209.5	79
		71.04	4.41	7.20		
<b>3g</b>	C <sub>23</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	<u>69.03</u>	<u>4.18</u>	<u>10.37</u>	206.5–208	50
		69.17	4.29	10.52		
<b>4a</b>	C <sub>23</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub> O	<u>73.95</u>	<u>4.55</u>	<u>7.42</u>	232–234	94
		74.09	4.60	7.51		
<b>4b</b>	C <sub>24</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	<u>71.38</u>	<u>4.49</u>	<u>6.72</u>	226.5–228	91
		71.55	4.75	6.95		
<b>4c</b>	C <sub>26</sub> H <sub>23</sub> BrN <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	<u>61.38</u>	<u>4.62</u>	<u>5.43</u>	219–221	57
		61.55	4.57	5.52		
<b>4d</b>	C <sub>23</sub> H <sub>16</sub> BrClN <sub>2</sub> O	<u>61.12</u>	<u>3.45</u>	<u>6.14</u>	271.5–273	91
		61.15	3.57	6.20		
<b>4e</b>	C <sub>25</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	<u>69.29</u>	<u>4.93</u>	<u>6.58</u>	214–215.5	96
		69.36	4.89	6.47		
<b>4f</b>	C <sub>23</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O	<u>67.69</u>	<u>3.81</u>	<u>6.72</u>	226.5–228	93
		67.83	3.96	6.88		
<b>4g</b>	C <sub>23</sub> H <sub>16</sub> ClN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	<u>66.02</u>	<u>3.93</u>	<u>9.95</u>	223–224.5	76
		66.11	3.86	10.06		
<b>5a</b>	C <sub>23</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O	<u>82.04</u>	<u>4.58</u>	<u>8.27</u>	215–217	95
		82.12	4.79	8.33		
<b>5b</b>	C <sub>24</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	<u>78.58</u>	<u>4.83</u>	<u>7.52</u>	228–229.5	96
		78.67	4.95	7.65		
<b>5c</b>	C <sub>26</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	<u>73.18</u>	<u>5.12</u>	<u>6.45</u>	225.5–227	96
		73.23	5.20	6.57		
<b>5d</b>	C <sub>23</sub> H <sub>15</sub> BrN <sub>2</sub> O	<u>66.47</u>	<u>3.72</u>	<u>6.58</u>	271.5–273	91
		66.52	3.64	6.75		
<b>5e</b>	C <sub>25</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	<u>75.60</u>	<u>5.12</u>	<u>7.02</u>	215–216.5	92
		75.74	5.08	7.07		
<b>5f</b>	C <sub>23</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>2</sub> O	<u>74.37</u>	<u>4.14</u>	<u>7.43</u>	187.5–189	93
		74.49	4.08	7.55		
<b>5g</b>	C <sub>23</sub> H <sub>15</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub>	<u>72.48</u>	<u>3.94</u>	<u>10.97</u>	259–260.5	91
		72.43	3.96	11.02		
<b>6</b>	C <sub>23</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	<u>77.82</u>	<u>5.05</u>	<u>7.86</u>	138.5–140	7
		77.95	5.12	7.90		
<b>7</b>	C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O	<u>76.69</u>	<u>5.56</u>	<u>11.08</u>	219–220.5 (229 [17])	86
		76.78	5.64	11.19		
<b>8</b>	C <sub>24</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O	<u>82.18</u>	<u>5.07</u>	<u>7.86</u>	153.5–155	85
		82.26	5.18	7.99		

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  синтезированных соединений

Со- еди- нени е	Химические сдвиги, $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц)
1	2
<b>3a</b>	3.75 (1H, д. д., $J_{\text{H(A)-H(B)}} = 18.5$ , $J_{\text{H-H(A)}} = 4.0$ , H <sub>A</sub> ); 4.23 (1H, д. д., $J_{\text{H(A)-H(B)}} = 18.5$ , $J_{\text{H-H(B)}} = 10.0$ , H <sub>B</sub> ); 5.64 (1H, д. д., $J_{\text{H-H(B)}} = 10.0$ , $J_{\text{H-H(A)}} = 4.0$ , CH); 7.07–7.16 (2H, м, H-5,6); 7.46–7.57 (6H, м, H-4,7 + 4 H <sub>Ph-m</sub> ); 7.62 и 7.67 (2 × 1H, два т, $J = 7.5$ , 2 H <sub>Ph-m</sub> ); 8.03 и 8.10 (2 × 2H, два д, $J = 8.0$ , 4 H <sub>Ph-o</sub> ); 12.56 (1H, с, NH*)
<b>3b</b>	3.67 (1H, д. д., $J_{\text{H(A)-H(B)}} = 18.5$ , $J_{\text{H-H(A)}} = 4.0$ , H <sub>A</sub> ); 3.81 (3H, с, H <sub>3CO</sub> ); 4.24 (1H, д. д., $J_{\text{H(A)-H(B)}} = 18.5$ , $J_{\text{H-H(B)}} = 10.0$ , H <sub>B</sub> ); 5.58 (1H, д. д., $J_{\text{H-H(B)}} = 10.0$ , $J_{\text{H-H(A)}} = 4.0$ , CH); 7.03 (2H, д, $J = 7.5$ , 2 H <sub>Ar-m</sub> ); 7.04–7.15 (2H, м, H-5,6); 7.44 (1H, д, $J = 7.5$ , H-7); 7.50 (1H, д, $J = 7.5$ , H-4); 7.51 (2H, т, $J = 8.0$ , 2 H <sub>Ph-m</sub> ); 7.66 (1H, т, $J = 7.5$ , H <sub>Ph-p</sub> ); 8.02 и 8.08 (2 × 2H, два д, $J = 8.0$ , 2 H <sub>Ar-o</sub> и 2 H <sub>Ph-o</sub> ); 12.54 (1H, с, NH)
<b>3c</b>	3.70 (1H, д. д., $J_{\text{H(A)-H(B)}} = 18.5$ , $J_{\text{H-H(A)}} = 4.0$ , H <sub>A</sub> ); 3.71 (3H, с, H <sub>3CO-p</sub> ); 3.85 (6H, с, H <sub>3CO-m</sub> ); 4.24 (1H, д. д., $J_{\text{H(A)-H(B)}} = 18.5$ , $J_{\text{H-H(B)}} = 10.0$ , H <sub>B</sub> ); 5.65 (1H, д. д., $J_{\text{H-H(B)}} = 10.0$ , $J_{\text{H-H(A)}} = 4.0$ , CH); 7.15 (2H, м, H-5,6); 7.42 (2H, с, 2 H <sub>Ar</sub> ); 7.45–7.57 (4H, м, H-4,7 + 2 H <sub>Ph-m</sub> ); 7.67 (1H, т, $J = 7.0$ , H <sub>Ph-p</sub> ); 8.04 (2H, д, $J = 8.0$ , 2 H <sub>Ph-o</sub> ); 12.58 (1H, с, NH)
<b>3d</b>	3.77 (1H, д. д., $J_{\text{H(A)-H(B)}} = 18.5$ , $J_{\text{H-H(A)}} = 4.0$ , H <sub>A</sub> ); 4.23 (1H, д. д., $J_{\text{H(A)-H(B)}} = 18.5$ , $J_{\text{H-H(B)}} = 10.0$ , H <sub>B</sub> ); 5.60 (1H, д. д., $J_{\text{H-H(B)}} = 10.0$ , $J_{\text{H-H(A)}} = 4.0$ , CH); 7.06–7.17 (2H, м, H-5,6); 7.47–7.51 (2H, м, H-4,7); 7.55 (2H, т, $J = 8.0$ , H <sub>Ph-m</sub> ); 7.67 (1H, т, $J = 7.0$ , H <sub>Ph-p</sub> ); 7.74 (2H, д, $J = 8.0$ , 2 H <sub>Ar-m</sub> ); 8.03 (4H, д, $J = 8.0$ , 2 H <sub>Ar-o</sub> + 2 H <sub>Ph-o</sub> ); 12.56 (1H, с, NH)
<b>3e</b>	3.71 (1H, д. д., $J_{\text{H(A)-H(B)}} = 18.5$ , $J_{\text{H-H(A)}} = 4.0$ , H <sub>A</sub> ); 3.79 и 3.85 (2 × 3H, два с, 2 H <sub>3CO</sub> ); 4.19 (1H, д. д., $J_{\text{H(A)-H(B)}} = 18.5$ , $J_{\text{H-H(B)}} = 10.0$ , H <sub>B</sub> ); 5.60 (1H, д. д., $J_{\text{H-H(B)}} = 10.0$ , $J_{\text{H-H(A)}} = 4.0$ , CH); 7.09 (1H, д, $J = 7.5$ , H <sub>Ar-5</sub> ); 7.14 (2H, м, H-5,6); 7.45–7.48 (3H, м, H-4,7 + H <sub>Ar-2</sub> ); 7.52 (2H, т, $J = 8.0$ , H <sub>Ph-m</sub> ); 7.61 (1H, т, $J = 7.0$ , H <sub>Ph-p</sub> ); 7.72 (1H, д, $J = 7.5$ , H <sub>Ar-6</sub> ); 8.08 (2H, д, $J = 8.0$ , 2 H <sub>Ph-o</sub> ); 12.55 (1H, с, NH)
<b>3f</b>	3.73 (1H, д. д., $J_{\text{H(A)-H(B)}} = 18.5$ , $J_{\text{H-H(A)}} = 4.0$ , H <sub>A</sub> ); 4.22 (1H, д. д., $J_{\text{H(A)-H(B)}} = 18.5$ , $J_{\text{H-H(B)}} = 10.0$ , H <sub>B</sub> ); 5.62 (1H, д. д., $J_{\text{H-H(B)}} = 10.0$ , $J_{\text{H-H(A)}} = 4.0$ , CH); 7.12 (2H, м, H-5,6); 7.48 (2H, м, H-4,7); 7.52 (2H, т, $J = 8.0$ , H <sub>Ph-m</sub> ); 7.61–7.63 (3H, м, H <sub>Ph-p</sub> + 2 H <sub>Ar-m</sub> ); 8.05 и 8.09 (2 × 2H, два д, $J = 8.5$ и $J = 7.0$ , 2 H <sub>Ar-o</sub> и 2 H <sub>Ph-o</sub> ); 12.57 (1H, с, NH)
<b>3g</b>	3.86 (1H, д. д., $J_{\text{H(A)-H(B)}} = 18.5$ , $J_{\text{H-H(A)}} = 4.0$ , H <sub>A</sub> ); 4.30 (1H, д. д., $J_{\text{H(A)-H(B)}} = 18.5$ , $J_{\text{H-H(B)}} = 10.0$ , H <sub>B</sub> ); 5.67 (1H, д. д., $J_{\text{H-H(B)}} = 10.0$ , $J_{\text{H-H(A)}} = 4.0$ , CH); 7.10–7.15 (2H, м, H-5,6); 7.34–7.49 (2H, м, H-4,7); 7.52 (2H, т, $J = 8.0$ , H <sub>Ph-m</sub> ); 7.62 (1H, м, H <sub>Ph-p</sub> ); 7.85 (1H, т, $J = 7.0$ , H <sub>Ar-5</sub> ); 8.10 (2H, д, $J = 8.0$ , H <sub>Ph-o</sub> ); 8.47 и 8.49 (2 × 1H, два д, $J = 8.0$ , H <sub>Ar-4</sub> и H <sub>Ar-6</sub> ); 8.72 (1H, с, H <sub>Ar-2</sub> ); 12.59 (1H, с, NH)
<b>4a</b>	7.42 (1H, т, $J = 7.5$ , H <sub>5'-Ph-p</sub> ); 7.47–7.50 (7H, м, H-5,6 + 2 H <sub>5'-Ph-m</sub> + 3 H <sub>2'-Ph-p,-m</sub> ); 7.67 (1H, с, H-4'); 7.75–7.80 (2H, м, H-4,7); 7.57–7.89 (4H, м, 4 H <sub>Ph-o</sub> )
<b>4b</b>	3.83 (3H, с, H <sub>3CO</sub> ); 7.08 (2H, д, $J = 7.5$ , 2 H <sub>Ar-m</sub> ); 7.40 (1H, т, $J = 7.5$ , H <sub>Ph-p</sub> ); 7.48–7.54 (4H, м, H-5,6 + 2 H <sub>Ph-m</sub> ); 7.62 (1H, с, H-4'); 7.75–7.77 (2H, м, H-4,7); 7.83 (2H, д, $J = 7.5$ , 2 H <sub>Ar-o</sub> ); 7.88 (2H, д, $J = 7.5$ , 2 H <sub>Ph-o</sub> )
<b>4c</b>	3.75 (3H, с, H <sub>3CO-p</sub> ); 3.78 (6H, с, 2 H <sub>3CO-m</sub> ); 7.31 (2H, с, 2 H <sub>Ar-o</sub> ); 7.43 (1H, т, $J = 7.5$ , H <sub>Ph-p</sub> ); 7.51–7.56 (4H, м, H-5,6 + 2 H <sub>Ph-m</sub> ); 7.61 (1H, с, H-4'); 7.77–7.79 (2H, м, H-4,7); 7.89 (2H, д, $J = 7.5$ , 2 H <sub>Ph-o</sub> )

1	2
<b>4d</b>	7.43 (1H, т, $J = 7.5$ , H <sub>Ph-p</sub> ); 7.51–7.55 (4H, м, H-5,6 + 2 H <sub>Ph-m</sub> ); 7.69 (1H, с, H-4'); 7.71 (2H, д, $J = 7.5$ , 2 H <sub>Ar-m</sub> ); 7.78–7.80 (2H, м, H-4,7); 7.85–7.89 (4H, м, 2 H <sub>Ph-o</sub> + 2 H <sub>Ar-o</sub> )
<b>4e</b>	3.65 и 3.75 (2 × 3H, два с, 2 H <sub>3CO</sub> ); 7.09 (1H, д, $J = 9.0$ , H <sub>Ar-5</sub> ); 7.38 (1H, с, H <sub>Ar-2</sub> ); 7.42 (1H, д, $J = 9.0$ , H <sub>Ar-6</sub> ); 7.46–7.53 (5H, м, H-5,6 + 3 H <sub>Ph-m,p</sub> ); 7.55 (1H, с, H-4'), 7.77–7.90 (2H, м, H-4,7); 7.85 (2H, д, $J = 8.0$ , 2 H <sub>Ph-o</sub> )
<b>4f</b>	7.50–7.54 (5H, м, H-5,6 + 3 H <sub>Ph-m,p</sub> ); 7.60 (2H, д, $J = 7.5$ , 2 H <sub>Ar-m</sub> ); 7.71 (1H, с, H-4'); 7.78–7.80 (2H, м, H-4,7); 7.87–7.89 (4H, м, 2 H <sub>Ph-o</sub> + 2 H <sub>Ar-o</sub> )
<b>4g</b>	7.51–7.54 (5H, м, H-5,6 + 3 H <sub>Ph-m,p</sub> ); 7.78–7.80 (2H, м, H-4,7); 7.82 (1H, м, H <sub>Ar-5</sub> ); 7.91 (2H, д, $J = 7.5$ , 2 H <sub>Ph-o</sub> ); 7.94 (1H, с, H-4'); 8.22 (1H, д, $J = 7.5$ , H <sub>Ar-4</sub> ); 8.30 (1H, д, $J = 7.5$ , H <sub>Ar-6</sub> ); 8.58 (1H, с, H <sub>Ar-2</sub> )
<b>5a</b>	7.22–7.24 (2H, м, H-5,6); 7.36–7.42 (2H, м, 2 H <sub>Ph-p</sub> ); 7.47–7.52 (5H, м, 4 H <sub>Ph-m</sub> + H-7); 7.55 (1H, с, H-4'); 7.61 (1H, м, H-4); 7.88 (2H, д, $J = 9.0$ , 2 H <sub>5-Ph-o</sub> ); 8.26 (2H, д, $J = 9.0$ , 2 H <sub>2-Ph-o</sub> ); 12.74 (1H, с, NH*)
<b>5b</b>	3.81 (3H, с, H <sub>3CO</sub> ); 7.05 (2H, д, $J = 8.5$ , 2 H <sub>Ar-m</sub> ); 7.21 (2H, м, H-5,6); 7.36 (1H, т, $J = 7.5$ , H <sub>Ph-p</sub> ); 7.49–7.50 (3H, м, 2 H <sub>Ph-m</sub> + H-7); 7.51 (1H, с, H-4'); 7.67 (1H, м, H-4); 7.84 (2H, д, $J = 7.5$ , 2 H <sub>Ph-o</sub> ); 8.28 (2H, д, $J = 9.0$ , 2 H <sub>Ar-o</sub> ); 12.66 (1H, с, NH)
<b>5c</b>	3.73 (3H, с, H <sub>3CO-p</sub> ); 3.88 (6H, с, 2 H <sub>3CO-m</sub> ); 7.20–7.26 (2H, м, H-5,6); 7.39 (1H, т, $J = 7.5$ , H <sub>Ph-p</sub> ); 7.51–7.55 (3H, м, 2 H <sub>Ph-m</sub> + H-7); 7.59 (1H, с, H-4'); 7.64 (1H, м, H-4); 7.88 (2H, д, $J = 7.5$ , 2 H <sub>Ph-o</sub> ); 8.01 (2H, с, 2 H <sub>Ar-o</sub> ); 12.72 (1H, с, NH)
<b>5d</b>	7.23 (2H, м, H-5,6); 7.39 (1H, т, $J = 7.5$ , H <sub>Ph-p</sub> ); 7.50–7.53 (3H, м, 2 H <sub>Ph-m</sub> + H-7); 7.57 (1H, с, H-4'); 7.68 (3H, д, $J = 7.0$ , H-4 + 2 H <sub>Ar-m</sub> ); 7.87 (2H, д, $J = 7.0$ , 2 H <sub>Ph-o</sub> ); 8.31 (2H, д, $J = 9.0$ , 2 H <sub>Ar-o</sub> ); 12.76 (1H, с, NH)
<b>5e</b>	3.81 и 3.88 (2 × 3H, два с, 2 H <sub>3CO</sub> ); 7.09 (1H, д, $J = 9.0$ , H <sub>Ar-5</sub> ); 7.19–7.24 (2H, м, H-5,6); 7.36–7.49 (6H, м, 2 H <sub>Ar-o</sub> + 3 H <sub>Ph-m,p</sub> + H-4'); 7.52 (1H, д, $J = 7.5$ , H-7); 7.67 (1H, д, $J = 7.5$ , H-4); 8.25 (2H, д, $J = 8.0$ , 2 H <sub>Ph-o</sub> ); 12.70 (1H, с, NH)
<b>5f</b>	7.19–7.25 (2H, м, H-5,6); 7.40 (1H, т, $J = 7.5$ , H <sub>Ph-p</sub> ); 7.46–7.48 (2H, м, H <sub>Ph-m</sub> ); 7.52 (1H, д, $J = 7.5$ , H-7); 7.57 (2H, д, $J = 7.0$ , H <sub>Ar-m</sub> ); 7.57 (1H, с, H-4'); 7.68 (1H, д, $J = 7.5$ , H-4); 7.88 (2H, д, $J = 7.5$ , 2 H <sub>Ar-o</sub> ); 8.24 (2H, д, $J = 7.5$ , 2 H <sub>Ph-o</sub> ); 12.70 (1H, с, NH)
<b>5g</b>	7.23 (2H, м, H-5,6); 7.42 (1H, т, $J = 7.5$ , H <sub>Ph-p</sub> ); 7.48–7.51 (2H, м, H <sub>Ph-m</sub> ); 7.53 (1H, м, H-7); 7.68 (1H, м, H-4); 7.78–7.81 (1H, м, H <sub>Ar-5</sub> ); 7.82 (1H, с, H-4'); 8.19 (1H, д, $J = 7.5$ , H <sub>Ar-4</sub> ); 8.27–8.30 (3H, м, H <sub>Ph-o</sub> + H <sub>Ar-6</sub> ); 8.57 (1H, с, H <sub>Ar-2</sub> ); 12.74 (1H, с, NH)
<b>6</b>	4.71 (0.16H, с, CH <sub>2C-6'</sub> ); 6.02 (0.16H, с, CH <sub>2N-6'</sub> ); 6.12 (1.84H, с, CH <sub>2</sub> ); 6.36 (0.92H, с, CH); 7.12–7.22 (2H, м, H-5,6); 7.42–7.55 (4H, м, H-4,7 + 2 H <sub>Ph-m</sub> ); 7.61–7.77 (4H, м, 2 H <sub>Ph-m</sub> + 2 H <sub>Ph-p</sub> ); 7.92 и 8.03 (1.84H и 0.16H, два д, $J = 8.0$ , 2 H <sub>Ph-o</sub> и 2 H <sub>Ph-o-6'</sub> ); 8.11 и 8.16 (0.16H и 1.84H, два д, $J = 8.0$ , 2 H <sub>Ph-o-6'</sub> и 2 H <sub>Ph-o</sub> ); 12.25 (0.92H, с, NH)
<b>7</b>	3.18 (2H, т, $J = 7.0$ , H <sub>2C-Het</sub> ); 3.63 (2H, т, $J = 7.0$ , H <sub>2C-CO</sub> ); 7.09 (2H, м, H-5,6); 7.44 (2H, м, H-4,7); 7.52–7.55 (2H, м, 2 H <sub>Ph-m</sub> ); 7.63–7.66 (1H, м, H <sub>Ph-p</sub> ); 8.01 (2H, д, $J = 7.5$ , 2 H <sub>Ph-o</sub> ); 12.23 (1H, с, NH)
<b>8</b>	3.64 (3H, с, H <sub>3C-1</sub> ); 7.28 (1H, т, $J = 7.5$ , H <sub>5-Ph-p</sub> ); 7.31–7.35 (2H, м, H-5,6); 7.37–7.40 (3H, м, 2 H <sub>2-Ph-m</sub> + H-7); 7.44 (1H, с, H-4'); 7.49–7.52 (2H, м, H <sub>5-Ph-m</sub> ); 7.61–7.65 (3H, м, 2 H <sub>5-Ph-o</sub> + H <sub>2-Ph-p</sub> ); 7.71 (1H, д, $J = 8.5$ , H-4); 7.91 (2H, д, $J = 7.5$ , H <sub>2-Ph-o</sub> )

\* Подвергается дейтерообмену.

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений типа 3 наиболее доказательными

в отношении проведенного С-алкилирования являются три дублета дублетов в сильнопольной области, соответствующие сигналам протонов диастереотопной метиленовой группы и соседней метиновой группы. Напротив, в спектре продукта N-алкилирования **6** имеются соответствующие его структуре синглетные сигналы феноцильной метиленовой (6.12 м. д.) и винильной метиновой групп (6.36 м. д.), а также соответствующие таутомеру **6'** синглетные сигналы двух неэквивалентных феноцильных метиленовых групп (4.71 и 6.02 м. д.). По соотношению интегральных интенсивностей этих сигналов содержание таутомера **6'** составляет ~8%. Примерно в тех же областях и в тех же соотношениях интегральных интенсивностей проявляются в неочищенном продукте **3d** наряду с его сигналами (см. табл. 2) и сигналы примеси продукта N-алкилирования (~11%), которые исчезают после очистки соединения кристаллизацией. Спектры соединений типа **4**, **5**, **7** и **8** не имеют особенностей. Так, сигнал Н-4' фуранового кольца целевых солей **4** проявляется при 7.55–7.95, а их оснований типа **5** – при 7.36–7.82 м. д., вполне закономерно сдвигаясь в сторону слабых полей с увеличением электроноакцепторных свойств заместителей Ag и Ag<sup>1</sup>.

Таким образом, 2-фенацил-1Н-бензимидазолы высокоизбирательно алкилируются по метиленовой группе фенацилбромиды в водно-ацетоновом растворе гидроксида калия с образованием соответствующих 1,4-дикетосоединений, которые являются достаточно эффективными реагентами в синтезе ранее неизвестных 2-(2,5-диарил-3-фурил)-1Н-бензимидазолов.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Контроль за ходом реакций и чистотой синтезированных соединений проводили методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе растворителей бензол–этанол, 9 : 1, проявление в УФ свете. Спектры ЯМР <sup>1</sup>H регистрировали на спектрометре Bruker Avance DRX 500 (500 МГц) в ДМСО-d<sub>6</sub>, стандарт ТМС. Перед определением элементного анализа и спектральными исследованиями соединения **6** сушили 24 ч при 40–45 °С, остальные соединения – 4–5 ч при 125 °С.

**2-(1Н-Бензимидазол-2-ил)-1,4-дифенилбутан-1,4-дион (3a)**. К перемешиваемому раствору 0.472 г (2 ммоль) соединения **1a** и 0.134 г (2.4 ммоль) гидроксида калия в 2 мл воды и 4 мл ацетона при температуре 40–45 °С в течение 5 мин прибавляют 0.440 г (2.2 ммоль) бромкетона **2a**. Перемешивают при той же температуре 25–30 мин и оставляют остывать до 15–20 °С. Осадок отфильтровывают, промывают смесью вода–ацетон, 1 : 1, и высушивают. Получают 0.604 г продукта, который без очистки используют в дальнейших превращениях.

**Соединения 3b–g** получают аналогично из реагентов **1a–d** и соответствующих бромкетонов **2a–d**. Соединение **3d** перекристаллизовывают из смеси пиридин–этилацетат, 1 : 2. ИК спектр,  $\nu_{\text{C=O}}$ , см<sup>-1</sup>: 1675 (**3a**), 1680 (**3b**), 1680 (**3c**), 1690 (**3d**), 1675 (**3e**), 1680 (**3f**), 1685 (**3g**).

**Хлорид 2-(2,5-дифенил-3-фурил)бензимидазолия (4a)**. Смесью 0.354 г (1 ммоль) соединения **3a**, 1.5 мл ледяной уксусной кислоты, 1 мл воды и 1 мл концентрированной соляной кислоты выдерживают при 100–105 °С в течение 1 ч. После остывания реакционной смеси образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают 2-пропанолом и высушивают. Получают 0.350 г аналитически чистого продукта.

**Соединения 4b–g** получают аналогично из соединений **3b–g** соответственно. Для выделения бромида **4c** реакционную смесь перед остыванием разбавляют 1 мл 48% бромисто-водородной кислоты.

**2-(2,5-Дифенил-3-фурил)-1H-бензимидазол (5a).** Смесь 0.2 г соли **4a**, 0.5 мл 20% водного раствора аммиака и 1.5 мл пиридина нагревают при перемешивании до кипения. К кипящей смеси медленно в течение 2–3 мин прибавляют по каплям 4 мл воды. После остывания осадок отфильтровывают, промывают водой и высушивают. Получают 0.17 г аналитически чистого продукта.

**Соединения 5b,d–g** получают аналогично из соединений **4b,d–g** соответственно. Продукты **5e,f** кристаллизуются лучше, если в качестве растворителя использовать вместо пиридина 2.5 мл ацетонитрила.

**2-[2-(3,4,5-Триметоксифенил)-5-фенил-3-фурил]-1H-бензимидазол (5c).** Смесь 0.444 г (1 ммоль) соединения **3a**, 1.5 мл ледяной уксусной кислоты, 1 мл воды и 1 мл концентрированной соляной кислоты выдерживают при 100–105 °С в течение 1 ч. Реакционный раствор охлаждают до 40–45 °С, при перемешивании разбавляют 2 мл ацетона и подщелачивают 5 мл 20% водного раствора аммиака. После остывания образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают водой и высушивают. Получают 0.411 г аналитически чистого продукта.

**2-[(2E)-2-Фенацил-2,3-дигидро-1H-бензимидазол-2-илиден]-1-фенилэтанон (6).** Смесь 1.18 г (5 ммоль) соединения **1a**, 1.19 г (6 ммоль) бромкетона **2a**, 0.552 г (4 ммоль) тонко измельченного поташа и 15 мл ацетона кипятят при перемешивании 2 ч, а затем разбавляют 7.5 мл воды и оставляют на 2 ч медленно остывать до 15 °С. Отфильтровывают бесцветный осадок соединения **3a** (1.26 г, 71%). Из фильтрата, оставленного при 15 °С, выпадает в течение 2 ч второй осадок, окрашенный в желтый цвет. Его отфильтровывают, промывают смесью ацетон–вода, 1 : 1, перекристаллизовывают из смеси ацетон–вода, 2 : 1, и высушивают. Получают 0.132 г чистого продукта **6**. ИК спектр,  $\nu_{C=O}$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1630, 1690.

**2-(β-Бензоилэтил)-1H-бензимидазол (7).** Смесь 0.354 г (1 ммоль) соединения **3a**, 1.5 мл ледяной уксусной кислоты и 1 мл воды выдерживают при 100–105 °С в течение 5 ч. Реакционный раствор охлаждают, разбавляют 2 мл ацетона и при перемешивании подщелачивают 5 мл 20% водного раствора аммиака. Осадок отфильтровывают, промывают водой, перекристаллизовывают из смеси пиридин–этанол, 1 : 1, и после высушивания получают 0.215 г продукта **7**. ИК спектр,  $\nu_{C=O}$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1680 (1685 [17]).

**2-(2,5-Дифенил-3-фурил)-1-метил-1H-бензимидазол (8).** Смесь 0.168 г (0.5 ммоль) соединения **5a**, 0.5 мл диметилацетата ДМФА и 0.5 мл безводного пиридина выдерживают при 105–110 °С в течение 4 ч. Реакционный раствор разбавляют 1 мл 2-пропанола и 3 мл воды и нагревают при перемешивании до начала кристаллизации. После остывания осадок отфильтровывают, промывают смесью 2-пропанол–вода, 1 : 1, и высушивают. Получают 0.148 г в аналитически чистого продукта.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. I. G. Safonov, D. A. Heerding, R. M. Keenan, A. T. Price, C. L. Erikson-Miller, C. V. Hopson, J. L. Levin, K. A. Lord, P. M. Tapley, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **16**, 1212 (2006).
2. N. A. Abdel-Latif, *Sci. Farm.*, **73**, No 4, 195 (2005).
3. V. K. Tandon, M. Kumar, *Tetrahedron Lett.*, **45**, 4185 (2004).
4. M. D. Givens, C. C. Dykstra, K. V. Brock, D. A. Stringfellow, A. Kumar, C. E. Stephens, H. Coker, D. V. Boykin, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **47**, 2223 (2003).
5. A. B. Alloum, K. Bougrin, M. Soufiaoui, *Tetrahedron Lett.*, **44**, 5935 (2003).
6. A. A. Ачкасова, Л. Н. Максимова, М. М. Ельчанинов, Б. С. Лукьянов, *XTC*, 299 (2003). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **39**, 267 (2003)].
7. S. Servi, *S. Afr. J. Chem.*, **55**, 119 (2002).
8. K. J. Lee, K. D. Janda, *Can. J. Chem.*, **79**, 1556 (2001).
9. К. Д. Амбачеу, В. Г. Плешаков, Б. С. Баатх, В. П. Зволинский, М. Д. Харламова, А. А. Обычный, Н. С. Простаков, *XTC*, 493 (2000). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **36**, 421 (2000)].
10. Ф. Т. Пожарский, В. Ц. Бухаева, А. М. Симонов, Р. А. Савельева, *XTC*, 183 (1969). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **5**, 139 (1969)].
11. I.-S. H. Lee, E. H. Jeoung, C. R. Lee, *J. Heterocycl. Chem.*, **33**, 1711 (1996).



12. B. Decroix, P. Dubus, J. Morel, P. Pastour, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 621 (1976).
13. B. H. Kim, R. Han, J. S. Kim, J. M. Jun, W. Baik, B. M. Lee, *Heterocycles*, **63**, 41 (2004).
14. L. M. Chabaka, R. H. Swellem, N. A. Shafik, *Pol. J. Chem.*, **68**, 1317 (1994).
15. И. Б. Дзвинчук, М. О. Лозинский, в кн. *Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений. Азотсодержащие гетероциклы*, под ред. В. Г. Карцева, Москва, 2006, с. 275.
16. И. Б. Дзвинчук, М. О. Лозинский, в кн. *Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений. Азотсодержащие гетероциклы*, под ред. В. Г. Карцева, Москва, 2006, с. 281.
17. И. Б. Дзвинчук, М. О. Лозинский, А. В. Выпирайленко, *ЖОрХ*, **30**, 909 (1994).
18. И. Б. Дзвинчук, М. О. Лозинский, *ХГС*, 606 (2001). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **37**, 554 (2001)].
19. J.-L. Aubagnas, J. Elguero, R. Robert, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 2868 (1972).

*Институт органической химии  
НАН Украины, Киев 02094  
e-mail: Rostov@bpci.kiev.ua*

*Поступило 08.02.2007*