

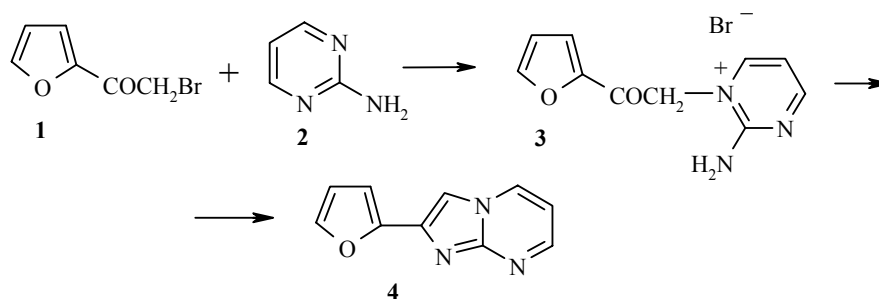
Н. Салдабол, Ю. Попелис, О. Ландо, В. Славинская

**2-(2-ФУРИЛ)ИМИДАЗО[1,2-*a*]ПИРИМИДИН  
СИНТЕЗ И РЕАКЦИИ ЭЛЕКТРОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ**

Осуществлен синтез 2-(2-фурил)имидазо[1,2-*a*]пиримидина. Азосочетание, нитрозирование и бромирование 1 моль брома протекают по положению 3 бицикла. С 2 моль брома образуется 3,5'-дибромзамещенное. Бромирование 1 моль брома в 40% бромистоводородной кислоте и сульфирование первоначально происходят в положение 5' фурильной группы.

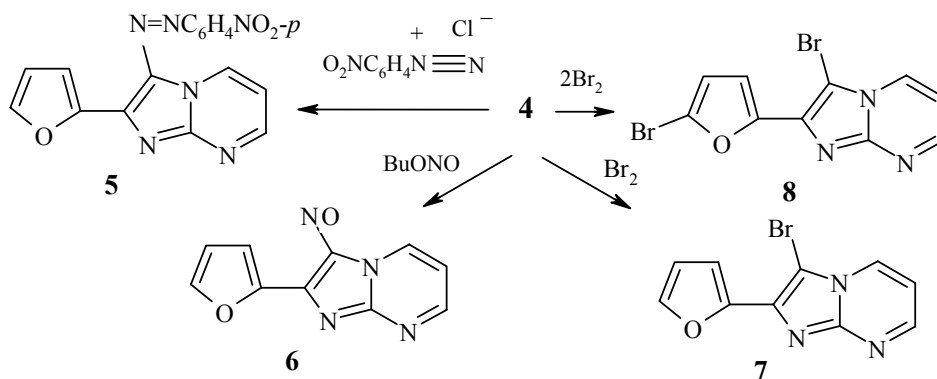
**Ключевые слова:** 2-(2-фурил)имидазо[1,2-*a*]пиримидин, азосочетание, бромирование, нитрозирование, сульфирование.

В продолжение изучения влияния на реакционную способность гетарилфуранов характера гетероциклов с мостиковым атомом азота взаимодействием эфирного раствора свежеприготовленного 2-бром-ацетилфурана (1) (лакриматор, неустойчив) с 2-аминопиримидином (2) получен бромид 1-(2-фуроилметил)-2-аминопиримидиния (3), который далее нагреванием с NaHCO<sub>3</sub> в воде превращен в 2-(2-фурил)имидазо[1,2-*a*]пиримидин (4).



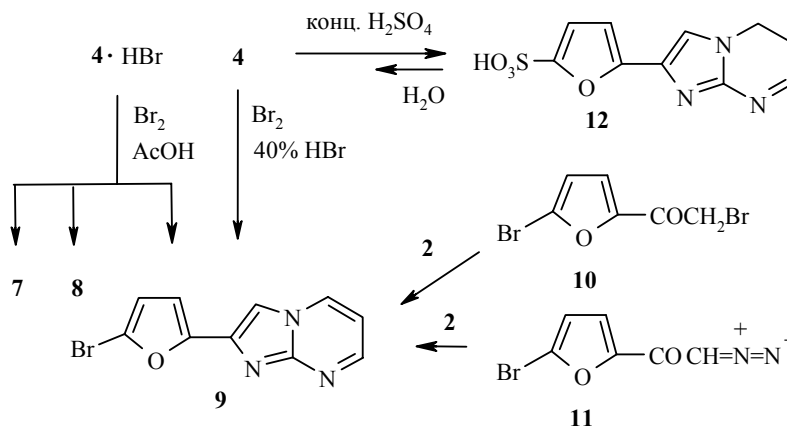
Изучение реакций электрофильного замещения соединения 4 показало, что взаимодействие с хлоридом *m*-нитрофенилдиазония и *n*-бутилнитритом происходит только в положение 3 бицикла и приводит к образованию, соответственно, 3-(*m*-нитрофенилазо)- (5) и 3-нитрозозамещенных (6). Строение последнего доказано спектром ЯМР <sup>1</sup>H.

Подобно ранее описанной реакции формилирования соединения 4, проходящей с 1 моль реагента селективно в положение 3, а при избытке реагента – в положения 3 и 5' [1], действие 1 моль брома на это соединение в уксусной кислоте привело к 3-бромзамещенному (7), а 2 моль брома – к 3,5'-дибромзамещенному 8.



Таким образом, реакции электрофильного замещения в нейтральных и слабокислых средах с соединением 4 проходят так же, как и в случае его 8-дезааналога – 2-(2-фурил)имидазо[1,2-*a*]пиридина [2, 3].

Однако при действии 1 моль брома в уксусной кислоте на соль 4·HBr образуется смесь 3-бром-, 3,5'-дибром- и 5'-бромзамещенных 7–9, в отличие от гидробромида 6-(2-фурил)имидазо[2,1-*b*]тиазола, который в этих же условиях полностью превращается в 5'-бромфурилзамещенное [4].



Оказалось возможным из соединения 4 получить только 5'-бромзамещенное 9 действием 1 моль брома в среде 40% бромистоводородной кислоты. При этом в спектре ЯМР  $^1H$  реакционной смеси через 1 ч наблюдались сигналы бромзамещенных 8 и 9, а через 24 ч – только 9 и исходного соединения в соотношении 1:1, вероятно, в результате частичного, а также полного дебромирования соединения 8. Явление дебромирования было ранее отмечено при нагревании гидробромидов бромзамещенных по имидазольному циклу фурилимазаотиазола в среде ДМФА [5].

## Характеристики соединений 3–9

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С*	Выход, % (метод)
		С	Н	N		
<b>3</b>	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	<u>42.41</u>	<u>3.64</u>	<u>14.48</u>	220–222	89
		42.27	3.80	14.79		
<b>4</b>	C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> N <sub>3</sub> O	<u>64.65</u>	<u>3.78</u>	<u>22.73</u>	212–214	58
		64.86	3.81	22.69		
4·HBr·H <sub>2</sub> O	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> BrN <sub>3</sub> O <sub>2</sub>	<u>42.09</u>	<u>3.61</u>	<u>14.53</u>	258–260	72
		42.28	3.54	14.79		
4·пикрат	C <sub>16</sub> H <sub>10</sub> N <sub>6</sub> O <sub>8</sub>	<u>46.09</u>	<u>2.51</u>	<u>20.09</u>	238–239	–
		46.39	2.43	20.28		
<b>5</b>	C <sub>16</sub> H <sub>10</sub> N <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	<u>57.11</u>	<u>2.84</u>	<u>24.89</u>	> 300	99
		57.22	3.02	25.14		
<b>6</b>	C <sub>10</sub> H <sub>6</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	<u>55.83</u>	<u>2.76</u>	<u>25.98</u>	223–225	81
		56.07	2.87	26.10		
<b>7</b>	C <sub>10</sub> H <sub>6</sub> BrN <sub>3</sub> O	<u>45.23</u>	<u>2.21</u>	<u>16.14</u>	184–186	81
		45.48	2.29	15.91		
7·HBr	C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O	<u>35.05</u>	<u>1.94</u>	<u>11.97</u>	268–270	84
		34.81	2.02	12.18		
<b>8</b>	C <sub>10</sub> H <sub>5</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O	<u>34.78</u>	<u>1.57</u>	<u>12.27</u>	281–283	80
		35.00	1.46	12.25		
<b>9</b>	C <sub>10</sub> H <sub>6</sub> BrN <sub>3</sub> O	<u>45.34</u>	<u>2.43</u>	<u>15.93</u>	252–254	29 (А), 50 (Б), 73 (В), 35 (Г)
		45.48	2.29	15.91		
9·HBr	C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> Br <sub>2</sub> N <sub>3</sub> O	<u>34.67</u>	<u>2.13</u>	<u>12.26</u>	269–271	83
		34.81	2.02	12.18		

\* Соединение **3** очищено кристаллизацией из смеси EtOH–эфир; **5** – из ДМФА–EtOH; **6** – из бензола; **4**, **4·HBr**, **4·пикрат**, **7**, **7·HBr**, **9·HBr** – из водного EtOH; **8**, **9** – из водного ДМФА.

Смесь бромзамещенных **7–9** с исходным веществом была разделена на колонке с силикагелем. Был также проведен встречный синтез 5'-бромзамещенного **9** реакцией 2-аминопиримидина **2** с бромкетонем **10**, а также предшественником в получении этого бромкетона – диазокетонем **11**.

Особенно сильно проявляются различия в реакционной способности соединения **4** и фурилимидазопиридина в сильно кислых средах. Ранее установлено [6], что нитрование соединения **4** 1 моль HNO<sub>3</sub> в конц. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> происходит селективно и приводит к 5'-нитропроизводному (выход 79%), в то время как фурилимидазопиридин в этих условиях образует с низким

**Спектры ЯМР <sup>1</sup>H 2-(2-фурил)имидазо[1,2-а]пиримидина  
и его производных**

Соединение	Растворитель	Химические сдвиги, δ, м. д.*						
		H-3	H-5	H-6	H-7	H-3'	H-4'	H-5'
<b>4</b>	DMCO-d <sub>6</sub>	8.11	8.91	7.02	8.50	6.88	6.68	7.75
	CF <sub>3</sub> COOH	8.23	9.17	7.79	9.10	7.26	6.72	7.71
<b>4</b> -HBr	DMCO-d <sub>6</sub>	8.44	9.21	7.43	8.83	7.15	6.74	7.94
	40% HBr	8.52	9.20	7.65	8.96	7.30	6.73	7.92
<b>4</b> -H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> конц.	8.55	9.67	8.38	9.33	7.52	6.87	7.92
<b>6</b>	DMCO-d <sub>6</sub>	–	9.91	7.56	9.04	7.75	6.86	8.22
<b>7</b>	DMCO-d <sub>6</sub>	–	8.95	7.57	9.00	7.79	6.90	7.85
	CF <sub>3</sub> COOH	–	9.27	7.70	9.02	7.62	6.72	7.73
<b>8</b>	DMCO-d <sub>6</sub>	–	8.95	7.30	8.70	7.87	7.38	–
	CF <sub>3</sub> COOH	–	9.13	7.86	9.08	7.48	6.72	–
<b>9</b>	DMCO-d <sub>6</sub>	8.15	8.90	7.02	8.52	6.91	6.69	–
	CF <sub>3</sub> COOH	8.25	9.17	7.75	9.11	7.48	6.72	–
<b>9</b> -HBr*	40% HBr	8.56	9.25	7.65	8.96	7.30	6.73	–
*								
<b>12</b> **	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> конц.	8.76	9.80	8.35	~ 9.5	6.87	~ 7.6	–

\* Сигналы имидазопиримидина: H-3 – с; H-5 – д. д; H-6 – д. д; H-7 – д. д;  $J_{5,6} = 6.4-6.7$ ;  $J_{5,7} = 1.6-2.0$ ;  $J_{6,7} = 4.1-4.4$  Гц в DMCO-d<sub>6</sub> и CF<sub>3</sub>COOH;  $J_{5,6} = 7.0$  Гц в конц. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; 2-замещенного фурана: H-3' – д. д; H-4' – кв.; H-5' – д. д;  $J_{3,4} = 3.6-4.0$ ;  $J_{3,5} = 0.8-0.9$ ;  $J_{4,5} = 1.8$  Гц; 2,5-дизамещенного фурана: 2д,  $J_{3,4} = 3.6-4.0$  Гц.

\*\* В смеси с исходным соединением **4**.

выходом смесь 5'-нитро- и 3,5'-динитрозамещенных с преобладанием последнего [7]. Дальнейшее введение нитрогруппы в положение 3 соединения **4** оказалось сильно затрудненным [6]. Если фурилимидазопиримидин с конц. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> образует 3,5'-дисульфокислоту (выход 68%) [7], то соединение **4** сульфировается только по фурильной группе, причем реакция происходит труднее. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H реакционной смеси показал наличие только 40% 5'-сульфокислоты **12**, которая не была выделена.

Это явление дополнительно подтверждает понижение способности к электрофильному замещению в кислых средах имидазольного цикла с повышением π-дефицитности гетероцикла, аннелированного через мостиковый атом азота.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H записаны на приборе Bruker WH-90/DS (90 МГц) в DMCO-d<sub>6</sub>, CF<sub>3</sub>COOH, 40% бромистоводородной кислоте (внутренний стандарт ГМДС, δ 0.055 м. д.), конц. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (внутренний стандарт циклогексан, δ 1.44 м. д.); ИК спектры — на приборе

Perkin-Elmer 580В в вазелиновом масле (область 2000–600 см<sup>-1</sup>) и гексахлорбутадиене (область 3600–2000 и 1500–1300 см<sup>-1</sup>). ТСХ осуществлена на пластинках Silufol UV-254 (проявление в УФ свете) в системах бензол–диоксан–уксусная кислота, 20:4:1, бензол–этилацетат, 1:3, ацетон–хлороформ, 1:5; разделение смесей произведено на колонке 2.5×40 см с силикагелем Woelm, элюент хлороформ (соединения **4**, **7–9**). Температуры плавления определены на приборе Voetius. При определении содержания С и Н применен катализатор сжигания, иначе данные по углероду получались заниженными.

**Бромид 1-(2-фурилметил)-2-аминопиримидиния (3)**. К раствору 75.6 г (400 ммоль) бромкетона **1** в 300 мл эфира добавляют 38 г (400 ммоль) 2-аминопиримидина (**2**). Смесь выдерживают 5 сут при комнатной температуре, осадок отфильтровывают, промывают эфиром. Выход 101 г. ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3400 и 3320 (NO<sub>2</sub>), 2600–2500 (NH ассоц.), 1668 (C=O), 1620 (C=N, δ NH), 1515 (COCH<sub>2</sub>).

**2-(2-Фурил)имидазо[1,2-а]пиримидин (4)**. Кипятят 10 г (35 ммоль) соли **3** с 200 мл воды и 10 г NaHCO<sub>3</sub> в течение 3 ч, по охлаждению осадок отфильтровывают, промывают водой. Выход 3.78 г. Очищают кристаллизацией из водных этанола или ацетона, октана или вакуум-сублимацией.

**3-(*n*-Нитрофенилазо)-2-(2-фурил)имидазо[1,2-а]пиримидин (5)**. Раствор соли диазония, приготовленный из 1.52 г (11 ммоль) *n*-нитроанилина, 3 мл конц. HCl, 50 г льда и 1 г (15 ммоль) NaNO<sub>2</sub> добавляют при 0–5 °С при перемешивании к раствору 1.85 г (10 ммоль) соединения **4** в 20 мл пиридина. Красно-коричневый осадок отфильтровывают, промывают водой и этанолом. Выход 3.33 г.

**3-(Нитрозо-2-(2-фурил)имидазо[1,2-а]пиримидин (6)**. К 1.85 г (10 ммоль) соединения **4** в 60 мл бензола при охлаждении льдом и перемешивании добавляют 1.55 г (15 ммоль) свежеперегнанного бутилнитрита в 5 мл бензола. Через 2 ч реакцию смесь разбавляют 130 мл петролейного эфира, зеленый осадок отфильтровывают, промывают петролейным эфиром. Выход 1.73 г.

**3-Бром-2-(2-фурил)имидазо[1,2-а]пиримидин (7)**. К раствору 1.85 г (10 ммоль) соединения **4** в 50 мл ледяной уксусной кислоты при перемешивании в течение 15 мин приливают раствор 0.51 мл (10 ммоль) брома в 8 мл того же растворителя, перемешивают еще 1 ч, добавляют 100 мл эфира, выпавшую соль 7·НВг промывают эфиром. Выход 2.90 г. При обработке 2.5 г соли 20% водным раствором NaOH получают 1.55 г соединения **7**.

**3-Бром-2-(5-бром-2-фурил)имидазо[1,2-а]пиримидин (8)** получают аналогично из 1.85 г (10 ммоль) соединения **4** и 1.12 мл (22 ммоль) брома. Выход основания 2.74 г.

**2-(5-Бром-2-фурил)имидазо[1,2-а]пиримидин (9)**, **3-бром-2-(2-фурил)имидазо[1,2-а]пиримидин (7)** и **3-бром-2-(5-бром-2-фурил)имидазо[1,2-а]пиримидин (8)**. А. К суспензии 2.84 г (10 ммоль) соединения 4·НВг·Н<sub>2</sub>O в 10 мл AcOH при перемешивании и температуре 10–15 °С за 30 мин добавляют раствор 0.51 мл (10 ммоль) брома в 15 мл AcOH, перемешивают 2 ч, добавляют 150 мл эфира, отфильтровывают осадок, промывают эфиром, растирают с 10% водным раствором NaOH, промывают водой, получают 2.04 г смеси соединений **4**, **7–9** в соотношении 2:2:1:4 (спектр ЯМР <sup>1</sup>H в CF<sub>3</sub>COOH). Разделяют смесь (0.8 г) на колонке: 1-я фракция – 0.065 г соединения **8**, 2-я фракция – 0.12 г соединения **7**, 3-я фракция – 0.29 г соединения **9**.

**2-(5-Бром-2-фурил)имидазо[1,2-а]пиримидин (9)**. Б. К раствору 0.462 г (2.5 ммоль) соединения **4** в 5 мл 40% бромистоводородной кислоты постепенно при перемешивании прибавляют раствор 0.13 мл (2.5 ммоль) брома в 2 мл той же кислоты и выдерживают 24 ч при комнатной температуре. Получают смесь соединения **9** и **4**, по данным спектра ЯМР <sup>1</sup>H, в соотношении 1:1.

В. Раствор 2.68 г (10 ммоль) 5-бром-2-бромацетилфурана **10** и 0.95 г (10 ммоль) амина **2** в 30 мл этанола кипятят 7 ч, разбавляют 60 мл эфира, осадок гидробромид **9** отфильтровывают. Выход 2.86 г.

Растирают 2.0 г этой соли с водным аммиаком, осадок отфильтровывают, промывают водой, получают 1.35 г основания **8**.

Г. Кипятят 2.15 г (10 ммоль) diazoketona **11** и 0.95 г (10 ммоль) амина **2** в 30 мл абсолютного этанола 1 ч, упаривают. Остаток перекристаллизовывают из водного этанола. Получают 0.92 г вещества **9**.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Н. О. Салдабол, Ю. Ю. Попелис, В. А. Славинская, *ХГС*, 1112 (2001).
2. Н. О. Салдабол, Ю. Ю. Попелис, Л. Н. Алексеева, Л. К. Ялынская, Н. Д. Москалева, *Хим. фарм. журн.*, № 6, 64 (1977).
3. Н. О. Салдабол, Ю. Ю. Попелис, *ХГС*, 691 (1972).
4. Н. О. Салдабол, Л. Л. Зелигман, Ю. Ю. Попелис, С. А. Гиллер, *ХГС*, 55 (1975).
5. Н. О. Салдабол, О. Е. Ландо, *ЖОрХ*, **13**, 2626 (1977).
6. Н. О. Салдабол, Ю. Ю. Попелис, Э. Э. Лиепиньш, *ХГС*, 1566 (1978).
7. Н. О. Салдабол, Э. Э. Лиепиньш, Ю. Ю. Попелис, Р. А. Гавар, Л. Х. Баумане, И. С. Биргеле, *ЖОрХ*, **15**, 2534 (1979).

*Латвийский институт органического  
синтеза, Рига LV-1006  
e-mail: dzsile@osi.lv*

*Поступило в редакцию 25.05.2004*