

А. А. Ачкасова, М. М. Ельчанинов, А. А. Милов^а, Б. С. Лукьянов^а

ИССЛЕДОВАНИЯ В ОБЛАСТИ ХИМИИ
2-ГЕТАРИЛБЕНЗИМИДАЗОЛОВ

10.* СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 1-МЕТИЛ-2-(3'-ФУРИЛ)-1Н-БЕНЗИМИДАЗОЛА

Изучены реакции электрофильного замещения (хлорметилирование, бромирование, сульфирование, нитрование, ацилирование) в кислой среде 1-метил-2-(3'-фурил)-1Н-бензимидазола. Установлено, что все реакции протекают по положениям 2,5-фуранового кольца. Приведены данные квантово-химических расчетов пространственного расположения гетероциклов исследуемой системы.

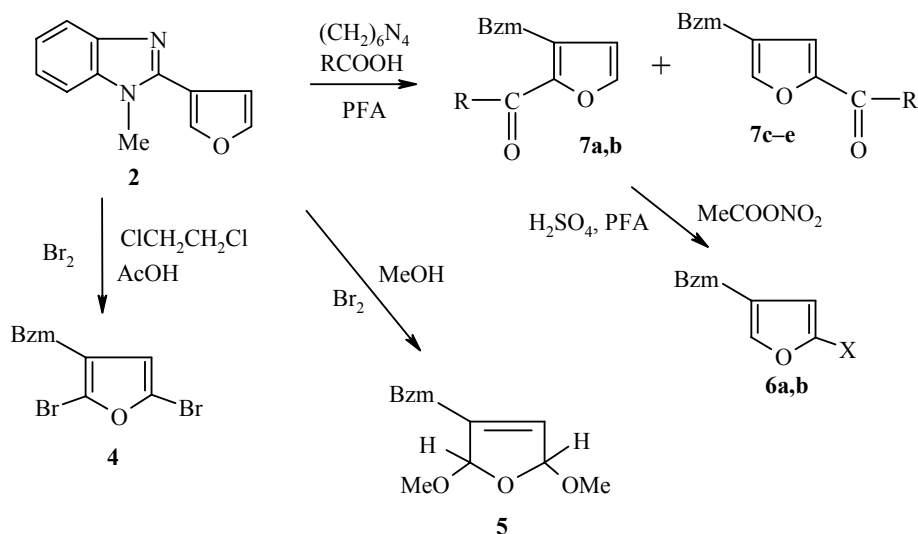
Ключевые слова: 1-метил-2-(3'-фурил)-1Н-бензимидазол, квантово-химические расчеты, ориентация заместителей, реакции электрофильного замещения.

Ранее было показано [2], что находящееся в π -сопряжении с бензимидазолом фурановое кольцо дезактивируется и теряет ацидофобные свойства, в результате чего электрофильное замещение в 1-метил-2-(2'-фурил)-1Н-бензимидазоле (**1**) протекает хотя и гладко, но в довольно жестких условиях.

В настоящей работе мы изучили некоторые реакции электрофильного замещения 1-метил-2-(3'-фурил)бензимидазола (**2**), в котором фурановое ядро в условиях реакции может быть выведенным из сопряжения с кольцом бензимидазола. Соединение **2** было получено метилированием иодистым метилом 2-(3'-фурил)-1Н-бензимидазола (**3**), который в свою очередь был синтезирован по методу [3] из *o*-фенилендиамин и 3-фуральдегида. Бензимидазол **2** был введен в реакции с электрофильными реагентами: параформом и концентрированной соляной кислотой, ацетилнитратом, смесью серной и полифосфорной кислот, бромом в дихлорэтано, уксусной кислоте, метаноле, уротропином в ПФК, карбоновыми кислотами в присутствии ПФК.

К жестким условиям проведения превращений соединение **2** оказалось менее устойчивым, чем изомер **1**. Так, например, при проведении реакций хлорметилирования и нитрования ацетилнитратом наблюдалось значительное осмоление реакционной массы, в результате чего выделение и идентификация целевых продуктов оказались в первом случае невозможными, а нитрофуран **6a** был выделен с низким выходом. Напротив, сульфирование соединения **2** протекало в положение 5' фуранового кольца гладко и сульфокислота **6b** была получена с высоким выходом (схема).

* Сообщение 9 см. [1].



6 a X = NO₂, **b** X = SO₃H; **7 a,c** R = H, **b,d** R = Me, **e** R = Ph;
 Bzm = 1-метил-2-бензимидазол

При бромировании в ДХЭ эквимолекулярным количеством Br₂ возвращалось ~50% исходного вещества **2**. Продукт бромирования, по данным спектра ЯМР ¹H, оказался 2',5'-дибромпроизводным **4**, которое с количественным выходом образуется при бромировании в тех же условиях двумя эквивалентами брома. Аналогичный результат был получен и в среде уксусной кислоты. Такое поведение фуранового кольца в соединении **2** указывало на равноценность положений 2 и 5 в нем. Бромирование фурилбензимидазола **2** в метаноле при 0 °С, несмотря на присутствие имидазольного заместителя в положении 3 фуранового ядра, протекало по хорошо известному для фурана механизму [4] с образованием 2,5-диметоксидигидрофурана **5**, представлявшего собой, по данным ЯМР ¹H, смесь двух (3:1) геометрических изомеров, разделить которые нам не удалось.

В отличие от изомера **1** в соединении **2** удалось даже ввести формильную группу реактивом Вильсмайера, однако выход альдегидов **7a,c** вследствие значительного осмоления не превысил 27%. Более успешным оказался использованный нами способ формилирования уротропином в ПФК.

Как следует ожидать из суммарного *meta*-ориентирующего влияния электрооакцепторного бензимидазольного радикала и α -направляющего влияния гетероатома, электрофильный реагент должен атаковать α -положение, более удаленное от заместителя в положении 3 [5]. Однако это утверждение оказалось не совсем верным для соединения **2**, так как при его формилировании образовывалась смесь двух изомеров **7a,c** в соотношении 3:7 по положениям 2' и 5' фуранового ядра. Аналогичная картина наблюдалась и при ацетилировании фурилимидазола **2** уксусной кислотой или ангидридом в ПФК. По данным спектра ЯМР ¹H, была получена смесь ацетилпроизводных **7b,d** в соотношении ~1:1. Однако бензоилирование соединения **2** бензойной кислотой в ПФК протекало гладко и с хорошим

выходом исключительно в положение 5' фуранового кольца. Высокая селективность ориентации в этом случае, а также и при сульфировании, по-видимому, связана со стерическими факторами.

К сожалению альдегиды **7a,c** и кетоны **7b,d** ввиду одинаковой хроматографической подвижности разделить не удалось. Однако каждый из изомеров в смеси легко идентифицируется по спектрам ЯМР ¹H. Так, для 2-ацилзамещенных соединений **7a,b** характерны дублетные сигналы соседних протонов Н-4' и Н-5' в области 6.8–6.9 и 7.7–7.8 м. д., соответственно, тогда как присутствие в смеси 5-ацилированных изомеров **7c,d** характеризуется синглетными сигналами изолированных протонов Н-2' и Н-4' в области 8.1–8.2 и 7.7–7.8 м. д.

Анализируя перечисленные аномалии поведения соединения **2** в реакциях электрофильного замещения, протекающих в кислых средах, можно отметить пониженную чувствительность фуранового кольца к электроноакцепторному заместителю в положении 3'. Как, известно, такое наблюдение может иметь место в случае выведения фуранового ядра из плоскости π-сопряжения с кольцом бензимидазола.

Т а б л и ц а 1

Физико-химические характеристики синтезированных соединений 2–7

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С (i-PrOH)	ИК спектр, ν, см ⁻¹	Выход, % (метод)
		С	Н	N			
2	C ₁₂ H ₁₀ N ₂ O	<u>73.05</u>	<u>4.88</u>	<u>13.82</u>	81–83		91
		72.71	5.08	14.13			
4	C ₁₂ H ₈ Br ₂ N ₂ O	<u>40.86</u>	<u>2.53</u>	<u>8.13</u>	87–89	–	42 (А), 69 (Б)
		40.48	2.26	7.87			
5	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₃	<u>64.28</u> 64.60	<u>5.83</u> 6.20	–	237–239	–	66
6a	C ₁₂ H ₉ N ₃ O ₃	<u>58.97</u>	<u>4.07</u>	<u>17.53</u>	151–153	1370 (NO ₂)	36
		59.26	3.73	17.28			
6b	C ₁₂ H ₁₀ N ₂ O ₄ S	<u>52.11</u>	<u>3.41</u>	<u>9.85</u>	> 400*	1280 (SO ₃ H)	89
		51.79	3.62	10.07			
7a+7c	C ₁₃ H ₁₀ N ₂ O ₂	<u>69.42</u>	<u>4.53</u>	<u>12.56</u>	120–122	1670 (C=O)	88
		69.02	4.46	12.38			
7b+7d	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O ₂	<u>70.36</u>	<u>4.77</u>	<u>11.83</u>	105–107	1680 (C=O)	92
		69.99	5.03	11.66			
7e	C ₁₉ H ₁₄ N ₂ O ₂	<u>75.82</u>	<u>4.33</u>	–	170–172	1680 (C=O)	89
		75.48	4.67				

* Перекристаллизовали из воды.

Спектры ЯМР ^1H соединений 2, 4–7

Соединение	Химические сдвиги (CDCl_3), δ , м. д. (КССВ, J , Гц)						
	N-CH ₃ (3H, c)	H-4'	H-5'	H-2' (1H, c)	H-4 аром. (1H, м)	H-5,6,7 аром. (3H, м)	другие сигналы
2	3.88	6.98 (1H, д, $J_{4,5} = 2.3$)	7.57 (1H, д, $J_{5,4} = 2.3$)	7.97	7.77	7.28	–
4	3.81	6.66 (1H, c)	–	–	7.78	7.32	–
<i>цис-5*</i>	4.00	6.85 (1H, c)	6.12 (1H, c)	8.12	8.72	8.64	3.88 (3H, c, OCH ₃); 4.22 (3H, c, OCH ₃)
<i>транс-5*</i>	4.00	6.83 (1H, c)	6.03 (1H, c)	8.10	8.72	8.64	3.82 (3H, c, OCH ₃); 4.16 (3H, c, OCH ₃)
6a*	3.95	7.92 (1H, c)	–	8.02	7.80	7.32	–
6b*	4.15	7.20 (1H, c)	–	8.70	8.02	7.60	7.82 (1H, д, H-7 аром., $J_{67} = 4.15$)
7a	3.88	6.92 (1H, д, $J_{4,5} = 3.2$)	7.78 (1H, д, $J_{5,4} = 3.2$)	–	7.80	7.28	10.06 (1H, c, CHO)
7b	3.66	6.86 (1H, д, $J_{4,5} = 3.1$)	7.68 (1H, д, $J_{5,4} = 3.2$)	–	7.80	7.18	2.53 (3H, c, COCH ₃)
7c	3.93	7.80 (1H, c)	–	8.22	7.80	7.28	9.78 (1H, c, CHO)
7d	3.95	7.70 (1H, c)	–	8.13	7.80	7.18	2.46 (3H, c, COCH ₃)
7e	3.93	7.76 (1H, c)	–	8.22	7.78	7.32	8.00 (2H, м, C ₆ H ₅); 7.50 (2H, м, C ₆ H ₅); 7.60 (1H, м, C ₆ H ₅)

* Спектры ЯМР ^1H снимали в CDCl_3 (соединений 2, 4, 7a–e) и DMSO-d_6 (соединений 5, 6).

Данные квантово-химических расчетов по методу HF/6-31Y с помощью программы GAMESS [6] подтверждают это предположение. При протонировании бензимидазольного фрагмента угол поворота плоскости фуранового кольца составляет 23°. В нейтральной же молекуле 1-метил-2-(3'-фурил)бензимидазола оба гетероцикла копланарны.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры исследуемых соединений записывали на спектрометре Specord IR-75 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H снимали на спектрометре Varian Unity 300 (300 МГц), внутренний стандарт ГМДС (δ 0.05 м. д.). Контроль за ходом реакций и индивидуальностью синтезированных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках с Al_2O_3 II ст. акт. по Брокману (проявление парами иода) в CH_2Cl_2 и на пластинках Silufol UV-254 в CH_2Cl_2 . Выходы, температуры плавления и спектральные характеристики полученных веществ представлены в табл. 1, 2.

2-(3'-Фурил)-1H-бензимидазол (3). Смесь 4.32 г (40 ммоль) *o*-фенилендиамин в 70 мл 2-пропанола, 16 г (80 ммоль) ацетата меди в 200 мл воды и 3.84 г (40 ммоль) 3-фуральдегида нагревают в течение 2 ч при 80–90 °С. Реакционную массу охлаждают, осадок медной соли отделяют и суспендируют в 100 мл 2-пропанола. В полученную суспензию в течение 2 ч пропускают сильный ток сероводорода. Смесь нагревают до кипения и сульфид меди отфильтровывают, фильтрат сильно разбавляют холодной водой, выпавший осадок отделяют и высушивают. Выход 88%, т. пл. 292–294 °С.

1-Метил-2-(3'-фурил)-1H-бензимидазол (2). К раствору 5.52 г (30 ммоль) соединения **3** в 20 мл ацетона последовательно добавляют 1.86 г (33 ммоль) порошкообразного КОН и 4.26 г (30 ммоль) иодистого метила, перемешивают при комнатной температуре 2 ч, реакционную массу разбавляют 200 мл воды, выпавший осадок отделяют и высушивают при 20–30 °С. Выход 98%.

1-Метил-2-(2',5'-дибром-3'-фурил)-1H-бензимидазол (4). А. К раствору 0.99 г (5 ммоль) соединения **2** в 20 мл дихлорэтана при комнатной температуре постепенно добавляют раствор 1.6 г (10 ммоль) брома в 5 мл дихлорэтана. Затем разбавляют водой, нейтрализуют раствором аммиака, экстрагируют продукт метиленхлоридом и хроматографируют на колонке с Al_2O_3 , элюируя метиленхлоридом. Выход 0.78 г.

Б. К раствору 0.99 г (5 ммоль) соединения **2** в 15 мл уксусной кислоты прибавляют 1.6 г (10 ммоль) брома и смесь кипятят 2 ч. Выделяют 1.23 г продукта реакции аналогично методу А.

1-Метил-2-(2',5'-диметокси-2',5'-дигидро-3'-фурил)-1H-бензимидазол (5). К раствору 0.99 г (5 ммоль) соединения **2** в 15 мл метанола при 0 °С прибавляют 0.8 г (5 ммоль) брома. Реакционную массу перемешивают при той же температуре 30 мин и отделяют выпавший осадок. Выход 0.75 г (58%).

1-Метил-2-(5'-нитро-3'-фурил)-1H-бензимидазол (6а). К 8 мл уксусного ангидрида при 0 °С прибавляют по каплям 5 г азотной кислоты (d 1.5). В полученную нитрующую смесь вносят 0.99 г (5 ммоль) соединения **2**. Реакционную массу оставляют при 0 °С на 1 ч, выливают на 100 г толченого льда и отделяют желтые кристаллы. Выход 0.44 г.

1-Метил-2-(5'-сульфо-3'-фурил)-1H-бензимидазол (6б). Смесь 0.99 г (5 ммоль) соединения **2**, 0.98 г (10 ммоль) серной кислоты и 20 г ПФК нагревают в течение 1 ч 30 мин при 110 °С. Реакционную массу охлаждают, разбавляют 50 мл воды и отфильтровывают выпавший осадок сульфокислоты. Для очистки продукт реакции растворяют в 5% щелочи, кипятят с активированным углем и нейтрализуют соляной кислотой до слабокислой реакции. Соединение **6б** выпадает в виде белоснежных призм.

1-Метил-2-[2'(5')-формил-3'-фурил]-1H-бензимидазол (7а+7с) (смесь изомеров). А. К охлажденному до 0 °С раствору 0.99 г (5 ммоль) соединения **2** в 1.46 г (20 ммоль) ДМФА добавляют 3.07 г (20 ммоль) POCl_3 , так, чтобы температура не поднималась выше 20 °С. Перемешивают смесь в течение 30 мин при 0 °С и 2 ч при 80 °С, реакционную массу охлаждают, выливают в 50 мл воды и нейтрализуют раствором аммиака. Продукт хроматографируют на колонке с Al_2O_3 , элюируя хлороформом. Выход 0.30 г. Соотношение **7а** и **7с** 25 : 75, по данным ЯМР ^1H .

Б. Раствор 0.99 г (5 ммоль) соединения **2** и 2.1 г (15 ммоль) уротропина в 20 г ПФК перемешивают в течение 10 ч при 80–90 °С. Выделение продукта реакции аналогично А. Выход 0.99 г.

1-Метил-2-[2'(5')-ацетил-3'-фурил]-1Н-бензимидазол (7в+7d), смесь изомеров. Раствор 0.99 г (5 ммоль) соединения **2** и 0.6 г (10 ммоль) уксусной кислоты в 20 г ПФК перемешивают в течение 30 ч при 120 °С. Реакционную массу разбавляют 100 мл воды и нейтрализуют раствором аммиака. Выделившийся продукт реакции экстрагируют 20 мл метилхлорида. Экстракт высушивают Na₂SO₄ и хроматографируют на колонке с Al₂O₃.

1-Метил-2-(5'-бензоил-3'-фурил)-1Н-бензимидазол (7е). Раствор 0.99 г (5 ммоль) соединения **2** и 3.05 г (25 ммоль) бензойной кислоты в 20 г ПФК перемешивают в течение 6 ч при 140 °С. Продукт реакции выделяют так же, как вещества **7b,d**.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. М. М. Ельчанинов, В. М. Стоянов, Е. Ш. Каган, *ЖОрХ*, **36**, 1733 (2000).
2. М. М. Ельчанинов, Л. Я. Олейникова, А. М. Симонов, *ХГС*, 1047 (1979).
3. R. Weidenhagen, *Ber.*, **69**, 2263 (1936).
4. *Синтезы органических препаратов*, под ред. Д. М. Беркасса, Мир, Москва, 1964, **12**, с. 45.
5. Л. Пакетт, *Основы современной химии гетероциклических соединений*, под ред. В. Г. Яшунского, Мир, Москва, 1971, с. 117.
6. M. W. Schmidt, K. K. Baldrige, J. A. Boatz., S. T. Elbert, M. S. Gordon, J. H. Jensen, S. Koseki, N. Matsunaga, K. A. Nguyen, S. J. Su, T. L. Windus, M. Dupuis, J. A. Montgomery (GAMESS Version 25 March 2000), *J. Comput. Chem.*, **14**, 1347 (1993).

Южно-Российский государственный
технический университет (НПИ),
Новочеркасск 346428
e-mail: nick-vysochin@hotmail.ru

Поступило в редакцию 04.11.2003

^aНаучно-исследовательский институт
физической, органической химии,
Ростов на Дону 344104, Россия
e-mail: bluc@ipoc.rsu.ru