

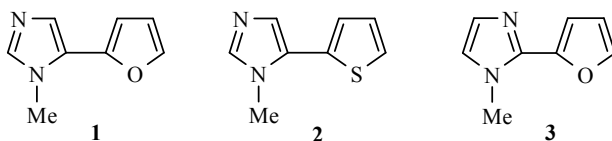
Е. В. Власова*, А. А. Александров, М. М. Ельчанинов,
А. А. Милов^а, Б. С. Лукьянов^б

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 1-МЕТИЛ-5-(2-ФУРИЛ)-1Н-
И 1-МЕТИЛ-5-(2-ТИЕНИЛ)-1Н-ИМИДАЗОЛОВ С ЭЛЕКТРОФИЛЬНЫМИ
РЕАГЕНТАМИ**

Синтезированы 1-метил-5-(2-фурил)-1Н- и 1-метил-5-(2-тиенил)-1Н-имидазолы. С помощью ЯМР ¹Н спектроскопии и квантово-химических расчётов изучено электроноакцепторное влияние 5- и 2-имидазолильных заместителей на фурановое ядро. Исследованы некоторые реакции электрофильного замещения (нитрование, бромирование, сульфирование, гидроксиметилирование, формилирование и ацилирование). В зависимости от условий проведения реакции, в некоторых случаях, электрофильной атаке подвергаются как фурановое и тиофеновое кольца, так и имидазольный фрагмент.

Ключевые слова: 1-метил-5-(2-тиенил)-1Н-имидазол, 1-метил-5-(2-фурил)-1Н-имидазол, квантово-химические расчёты, ориентирующее влияние заместителей, реакции электрофильного замещения.

Взаимное влияние гетероциклических радикалов в бигетарилах как с точки зрения их структуры, так и реакционной способности – интересная и всё ещё недостаточно изученная сфера. В свете сказанного наше внимание привлекли производные 5-(2-фурил)- (1) и 5-(2-тиенил)имидазола (2). Учитывая наличие двух фармакофорных гетероциклических фрагментов, можно ожидать проявления этими соединениями разнообразной биологической активности. Кроме того, взаимное влияние гетероциклов друг на друга должно отразиться на их реакционной способности. Известно, что имидазольное кольцо, инертное к электрофилам в кислой среде, в нейтральных условиях достаточно легко вступает в реакции электрофильного замещения [1]. В связи с этим, если в кислой среде предсказать направленность электрофильной атаки по фурановому или тиофеновому кольцу не представляет труда, то для нейтральных условий это сделать сложнее.



Ранее [2] были изучены методы синтеза и продукты метилирования 4(5)-(2-фурил)имидазола. При этом в хроматографически чистом виде удалось выделить соответствующий 1-метил-5-(2-фурил)имидазол (1), а позже и 1-метил-5-(2-тиенил)имидазол (2).

Химические сдвиги протонов в спектрах ЯМР ^1H и заряды на атомах углерода фурильных групп соединений **1** и **3**

Соединение	Химические сдвиги, δ , м. д.*			Заряды, q^{**}		
	H-3	H-4	H-5	C-3	C-4	C-5
1	6.60	6.43	7.36	-0.14	-0.15	0.14
3	6.81	6.48	7.46	-0.13	-0.15	0.15

* Зарегистрированы в CDCl_3 .

** Рассчитаны методом B3LYP/6-311G.

Представлялось интересным исследовать поведение неописанных бигетариллов **1** и **2** в некоторых реакциях электрофильного замещения и на примере фурилимидазола **1** сравнить с химическими свойствами 1-метил-2-(2-фурил)имидазола (**3**) [3]. Было показано, что влияние 2-имидазолильного заместителя на пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом приводит к общему снижению электронной плотности [4]. Одновременно происходит резкое падение ацидофобности этих гетероциклов, что позволяет проводить реакции в более широком диапазоне условий, включая среды высокой кислотности, повышенную температуру и т. д. Следовательно, в данном случае логичным было бы сравнение влияния 5-имидазолильного радикала на пятичленные гетероциклы. Поскольку влияние 2-имидазолильной группы связано с сопряжением гетарильного кольца со связью $\text{C}=\text{N}$ азола, чего нет в случае 5-имидазолильного заместителя, резонно было бы предположить ослабление такового за счёт удлинения цепи сопряжения.

Расчётные данные по зарядам на атомах углерода фуранового заместителя в 2-(2-фурил)- и 5-(2-фурил)имидазолах согласуются с относительными значениями химических сдвигов соответствующих протонов в спектрах ЯМР ^1H (табл. 1).

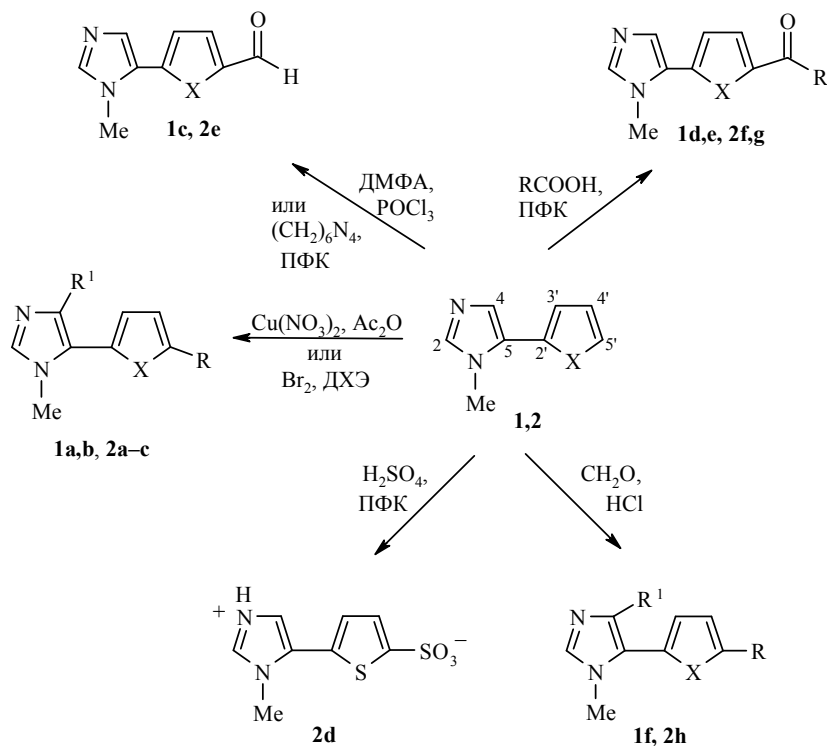
На основании данных таблицы можно сделать вывод, что дезэкранирующий (электроноакцепторный) эффект 5-имидазолильного заместителя несколько меньше, чем у 2-изомера, и поэтому следует ожидать более высокой реакционной способности у соединения **1**. Для подтверждения этого заключения 1-метил-5(2-фурил)-1H- (**1**) и 1-метил-5-(2-тиенил)-1H-имидазол (**2**) были исследованы в реакциях с электрофильными реагентами: ацетилнитратом, бромом в дихлорэтаноле, серной кислотой, уротропином и уксусной или бензойной кислот в ПФК, формалином в кислой среде, реактивом Вильсмайера.

Нитрование гетарилимидазолов **1**, **2** азотной кислотой ($d = 1.51 \text{ г/см}^3$) в уксусном ангидриде или в ПФК, в отличие от соединения **3**, даёт сложную смесь трудноразделимых веществ. Селективную реакцию, однако, удалось провести по примеру нитрования тиофенов, действием комплекса нитрата меди и уксусного ангидрида в мягких условиях [5]. Оптимальное соотношение субстрат–нитрующий агент, 1:1.2, для моно- и, 1:3, для динитрования. Установлено, что направленность нитрования гетарилимидазолов **1** и **2** системой нитрат меди – уксусный ангидрид существенно

различается. В первом случае образуется продукт мононитрования по фурановому кольцу **1a**. В случае же соединения **2** образуется смесь мононитрозамещённого по тиофеновому ядру **2a** и динитропроизводного **2b** как по тиофеновому, так и по азольному циклам. К сожалению, продукты нитрования **2a**, **2b** в виду одинаковой хроматографической подвижности разделить не удалось. Однако их идентификация в спектре ЯМР ^1H не представляет труда из-за наличия характеристических сигналов, присущих каждому из нитропроизводных.

Бромирование фурилимидазола **3** в присутствии кислот протекает только по фурановому ядру [3]. Соединение **1** в этих условиях осмояется, поэтому гетарилимидазолы **1**, **2** бромовали в нейтральных условиях. Первое из них бромруется в дихлорэтано даже при низкой температуре (от -10 до -15 °C) с образованием монобромпроизводного **1b**. Бромирование соединения **2** при 0 °C приводит с выходом 70% к гидробромиду 4-бром-5-(5-бром-2-тиенил)-1-метилимидазола (**2c**).

Как известно, фуран, из-за присущей ему ацидофобности, лучше всего сульфировается с помощью такого мягкого реагента, как аддукт серного ангидрида с пиридином [6]. С учётом этого мы вначале попытались распространить данный метод на гетарилимидазолы **1**, **2**. Выяснилось, что сульфирование пиридинсульфотриоксидом, как и в случае соединения **3**,



1 X = O, **1a** R = NO₂, R¹ = H, **b** R = Br, R¹ = H, **d** R = Me, **e** R = Ph,
f R = CH₂OH, R¹ = H; **2** X = S, **2a** R = NO₂, R¹ = H, **b** R = NO₂, R¹ = NO₂, **c** R = Br, R¹ = Br,
f R = Me, **g** R = Ph, **h** R = H, R¹ = CH₂OH

Характеристики синтезированных соединений

Соединение	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С (из спирта)*	ИК спектр, ν , см ⁻¹	Выход, %
		C	H	N			
1a	C ₈ H ₇ N ₃ O ₃	<u>50.07</u>	<u>3.37</u>	<u>22.03</u>	129–130	1360 сим. (NO ₂) 1545 асим. (NO ₂)	52
		49.75	3.65	21.75			
1b	C ₈ H ₇ BrN ₂ O	<u>42.65</u>	<u>2.88</u>	<u>12.55</u>	82–83	–	66
		42.32	3.11	12.34			
1c	C ₉ H ₈ N ₂ O ₂	<u>61.12</u>	<u>4.71</u>	<u>16.22</u>	126–127	1670 (C=O)	67
		61.36	4.58	15.90			
1d	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O ₂	<u>62.88</u>	<u>5.53</u>	<u>15.05</u>	120–121	1680 (C=O)	45
		63.15	5.30	14.73			
1e	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O ₂	<u>71.54</u>	<u>5.03</u>	<u>10.78</u>	128–129	1670 (C=O)	63
		71.42	4.79	11.10			
1f	C ₉ H ₁₀ N ₂ O ₂	<u>60.92</u>	<u>5.33</u>	<u>16.04</u>	164–165	1130 (OH)	53
		60.67	5.66	15.72			
2	C ₈ H ₈ N ₂ S	<u>58.72</u>	<u>5.07</u>	<u>16.94</u>	98–100	–	
		58.51	4.91	17.06			
2a+2b**	C ₈ H ₇ N ₃ O ₂ S	–	–	–	–	1380 сим. (NO ₂), 1560 асим. (NO ₂)	78
	C ₈ H ₆ N ₄ O ₄ S						
2c***	C ₈ H ₇ Br ₃ N ₂ S	<u>24.15</u>	<u>2.07</u>	–	198–199	–	70
		23.85	1.75				
2d	C ₈ H ₈ N ₂ O ₃ S ₂	<u>39.56</u>	<u>3.47</u>	<u>11.22</u>	276–277	1260 (SO ₂)	49
		39.33	3.30	11.47			
2e	C ₉ H ₈ N ₂ OS	<u>55.88</u>	<u>3.92</u>	<u>14.66</u>	157–159	1650 (C=O)	80
		56.23	4.19	14.57			
2f	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O ₂ S	<u>58.46</u>	<u>5.17</u>	<u>13.66</u>	115–116	1650 (C=O)	52
		58.23	4.89	13.58			
2g	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O ₂ S	<u>67.28</u>	<u>4.42</u>	<u>10.72</u>	144–145	1660 (C=O)	40
		67.14	4.51	10.44			
2h	C ₉ H ₁₀ N ₂ OS	<u>55.79</u>	<u>4.88</u>	<u>14.67</u>	178–180	1140 (OH)	85
		55.65	5.19	14.42			

* Соединение **2d** кристаллизуют из воды, **1c** из гексана.

** Соотношение соединений **2a** : **2b** в смеси, по данным спектра ЯМР ¹H, 2:1.

*** Найдено, %: Br 59.78. Вычислено, %: Br 59.49.

не даёт положительного результата. Поэтому их сульфировали серной кислотой ($d = 1.84 \text{ г/см}^3$) в ПФК при температуре 70–80 °С.

На основе 5-(2-фурил)имидазола **1** выделить и идентифицировать сульфокислоту не удалось из-за очень высокой растворимости в воде. В то время 5'-сульфокислота **2d**, полученная с выходом 49%, вероятно существует в виде внутренней соли, так как спектр ЯМР ¹H, записанный в DMSO-d₆ не содержит сигнала группы OH, однако в CF₃COOH он имеет место при 12.18 м.д.

При формилировании соединения **3** по Вильсмайеру при 95 °С образуется 5'-формилпроизводное с выходом 32%. Около 50% исходного соединения регенерируется [3]. Значительно легче реагирует с комплексом ДМФА–РОСl₃ соединение **1**. Соответствующий альдегид **1c** был получен с выходом 67%. Тиофеновый аналог **2** оказался инертным к реактиву Вильсмайера. Однако при использовании в качестве формилирующего агента уротропина в ПФК при 70–80 °С мы получили альдегид **2e** с выходом 80%.

Т а б л и ц а 3

Спектры ЯМР ¹Н синтезированных соединений

Соединение	Химические сдвиги, δ, м. д. (J, Гц)*					
	N-CH ₃ (3H, c)	H-4' (1H, д)	H-3' (1H, д)	H-4 (1H, c)	H-2 (1H, c)	Другие сигналы
1a	3.75	7.38 (J _{3,4} = 3.8)	6.81 (J _{4,3} = 3.8)	7.54	7.47	–
1b	3.66	6.35 (J _{3,4} = 3.5)	6.58 (J _{4,3} = 3.5)	7.12	7.40	–
1c	3.74	7.28 (J _{3,4} = 3.5)	6.83 (J _{4,3} = 3.5)	7.48	7.41	9.55 (1H, c, CHO)
1d	3.75	7.25 (J _{3,4} = 3.5)	6.78 (J _{4,3} = 3.5)	7.40	7.48	2.48 (3H, c, CH ₃)
1e	3.76	7.26 (J _{3,4} = 3.7)	6.86 (J _{4,3} = 3.7)	7.44	7.49	7.50–7.52 (3H, м, H-3",4",5"); 7.94 (2H, д, J = 7.0, H-2",6")
1f	3.72	6.40 (J _{3,4} = 3.4)	6.58 (J _{4,3} = 3.4)	7.14	7.44	4.15 (1H, c, OH); 4.93 (2H, c, CH ₂)
2	3.63	6.95–7.00 (м)	7.13 (J _{4,3} = 5.2)	7.02	7.36	7.20 (1H, д, J _{4,5} = 3.6, H-5')
2a	3.68	7.57 (J _{3,4} = 4.1)	7.24 (J _{4,3} = 4.1)	7.21	7.45	–
2b	3.98	7.83 (J _{3,4} = 4.4)	8.14 (J _{4,3} = 4.4)	–	8.02	–
2c	3.66	7.27 (J _{3,4} = 4.1)	7.35 (J _{4,3} = 4.1)	–	8.33	–
2d	3.64	7.57 (J _{3,4} = 3.6)	6.98 (J _{4,3} = 3.6)	6.96	7.45	–
2e	3.77	7.66 (J _{3,4} = 4.1)	7.33 (J _{4,3} = 4.1)	7.23	7.45	9.83 (1H, c, CHO)
2f	3.69	7.58 (J _{3,4} = 3.8)	7.24 (J _{4,3} = 3.8)	7.17	7.42	2.48 (3H, c, CH ₃)
2g	3.72	7.57 (J _{3,4} = 3.8)	7.30 (J _{4,3} = 3.8)	7.22	7.52	7.40–7.50 (3H, м, H-3",4",5"); 7.84 (2H, д, J = 8.2, H-2",6")
2h	3.66	7.00–7.05 (м)	7.17 (J _{4,3} = 4.1)	–	7.37	4.30 (1H, c, OH); 4.82 (2H, c, CH ₂); 7.34 (1H, д, J = 5.1, H-5')

* Растворители: CDCl₃ (соединения **1**, **1a–f**, **2**, **2a,b,e–h**) и DMSO-d₆ (соединения **2c,d**).

Как и соединение **3**, гетарилимидазолы **1** и **2** ацилируются карбоновыми кислотами в ПФК, но в значительно более мягких условиях 70–80 °С. Кетоны **1d,e** и **2f,g** образуются с выходами 40–63%.

В работе [3] описано гидроксиметилирование соединения **3** по положению 5 фуранового кольца, которое протекает очень медленно и выход гидроксиметилпроизводного после кипячения (16 ч) в растворе формалина составляет лишь 11%. Соединения **1, 2** в аналогичных условиях реагируют легче и с высокими выходами. Так, фурилимидазол **1** дает 5-гидроксиметилпроизводное **1f** за 4 ч с 53% выходом, а тиенилимидазол **2** образует 4-гидроксиметилпроизводное **2h** за 5 ч с 85% выходом. Последний результат можно объяснить тем, что в нейтральных условиях реакционная способность имидазольной системы и тиофенового цикла становится сопоставимой.

Обобщая данные по реакциям электрофильного замещения в ряду 5-(2-гетарил)имидазолов, можно констатировать, что они действительно идут легче, чем для изученных ранее 2-(2-гетарил)имидазолов. Электрофильной атаке в кислых средах подвергается преимущественно гетарильный заместитель. В нейтральных условиях реакционная способность имидазольного и гетарильного цикла становится сопоставимой и замещению подвергается как гетарильный так и имидазольный циклы.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на спектрометре Specord IR-75 в хлороформе (соединения **1a,c-f**, **2a+2b**, **2e-h**) и вазелиновом масле (соединение **2d**). Спектры ЯМР ¹H записаны на приборах Bruker-250 (250 МГц, соединения **1a,c**, **2a+b**, **2c,e-h**) и Varian Unity-300 (300 МГц, соединения **1b,d-f**, **2d**) в импульсном фурье-режиме, внутренний стандарт остаточные сигналы протонов дейтерорастворителей CDCl₃ и DMSO-d₆ (δ 7.26 и 2.50 м. д. соответственно). Элементный анализ проводили на анализаторе Perkin-Elmer 2400. Температуры плавления определяли капиллярным методом на приборе для определения температуры плавления ПТП. Контроль за ходом реакции и индивидуальностью синтезированных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинках с Al₂O₃ II ст. акт. по Брокману (проявление парами иода) или на пластинках Silufol UV-254 в CH₂Cl₂.

1-Метил-5-(2-фурил)- (1) и 1-метил-5-(2-тиенил)-1H-имидазол (2) получены по методу [2].

1-Метил-5-(5-нитро-2-фурил)-1H-имидазол (1a). Приготовление нитрующей смеси: к 16.9 г (70 ммоль) Cu(NO₃)₂·3H₂O и при сильном охлаждении небольшими порциями приливают 40 мл уксусного ангидрида, следя за тем, чтобы температура реакционной массы не поднималась выше 30–40 °С. По окончании экзотермической реакции смесь выдерживают при комнатной температуре 24 ч, после чего отфильтровывают выпавший осадок ацетата меди(II). Полученную смесь хранят не более 10 дн при 5–10 °С.

К раствору 0.74 г (5 ммоль) соединения **1** в 5 мл свежеперегнанного уксусного ангидрида при интенсивном перемешивании небольшими порциями приливают 1.4 мл нитрующей смеси при комнатной температуре. Продолжительность

реакции 30–40 мин. Затем к полученной смеси приливают 25 мл холодной воды и нейтрализуют 25% раствором аммиака. Выпавший осадок отфильтровывают, тщательно промывают водой и хроматографируют на колонке с оксидом алюминия, элюируя дихлорметаном. Продукт реакции кристаллизуют из спирта. Выход 0.5 г.

Смесь **1-метил-5-(5-нитро-2-тиенил)-1H-** (**2a**) и **1-метил-4-нитро-5-(5-нитро-2-тиенил)-1H-имидазола** (**2b**) получают аналогично соединению **1a**.

5-(5-Бром-2-фурил)-1-метил-1H-имидазол (1b). К раствору 0.74 г (5 ммоль) соединения **1** в 10 мл дихлорэтана при температуре от –10 до –15 °С добавляют 0.8 г (5 ммоль) брома. Реакционную массу перемешивают 30 мин при –10 °С, промывают 20 мл 5% раствора аммиака, водой (2×20 мл). Дихлорэтановый слой сушат безводным Na₂SO₄ и хроматографируют на колонке с Al₂O₃, элюируя дихлорметаном. Выход 0.75 г.

Гидробромид 4-бром-5-(5-бром-2-тиенил)-1-метил-1H-имидазола (2c). К перемешиваемому раствору 0.82 г (5 ммоль) соединения **2** в 10 мл дихлорэтана при 0 °С прибавляют по каплям 1.6 г (10 ммоль) брома. Реакционную массу перемешивают 30 мин при 0 °С, затем упаривают растворитель в вакууме при комнатной температуре. Остаток перекристаллизовывают из спирта. Выход 1.41 г.

1-Метил-5-(5-сульфо-2-тиенил)-1H-имидазол (2d). Нагревают 0.82 г (5 ммоль) соединения **2**, 0.98 г (10 ммоль) серной кислоты ($d = 1.84 \text{ г/см}^3$) и 20 г ПФК при 70–80 °С в течение 1 ч. Реакционную массу охлаждают, разбавляют 50 мл воды и отделяют осадок сульфокислоты. Выход 0.77 г.

1-Метил-5-(5-формил-2-фурил)-1H-имидазол (1c). К 0.74 г (5 ммоль) соединения **1** в 4.75 г (65 ммоль) ДМФА при 0–5 °С и перемешивании, прибавляют по каплям 4.6 г (30 ммоль) POCl₃, перемешивают 10 мин при той же температуре и 30 мин при 60 °С. После охлаждения реакцию массу нейтрализуют концентрированным раствором аммиака до pH 7 и экстрагируют 25 мл хлороформа. Экстракт сушат безводным Na₂SO₄ и хроматографируют на колонке с Al₂O₃, элюируя хлороформом. Выделенный продукт кристаллизуют из гексана. Выход 0.59 г.

1-Метил-5-(5-формил-2-тиенил)-1H-имидазол (2e). Перемешивают 0.82 г (5 ммоль) соединения **2** и 1.4 г (10 ммоль) уротропина в 15 г ПФК при 70–80 °С в течение 2 ч. Затем реакцию массу разбавляют 50 мл воды и при охлаждении осторожно нейтрализуют 25% раствором аммиака. Выделившийся осадок экстрагируют дихлорметаном (3×15 мл), экстракт сушат CaCl₂, растворитель упаривают и остаток хроматографируют на колонке, элюируя дихлорметаном. Выход 0.77 г.

5-(5-Ацетил-2-фурил)-1-метил-1H-имидазол (1d) и **5-(5-бензоил-2-фурил)-1-метил-1H-имидазол (1e)**. Смесь 0.74 г (5 ммоль) соединения **1** и 10 ммоль уксусной или бензойной кислоты перемешивают 2–4 ч в 10 г ПФК до исчезновения исходного соединения, по данным ТСХ. Продукты **1d,e** выделяют аналогично соединению **2e** с выходом 0.43 и 0.79 г соответственно.

5-(5-Ацетил-2-тиенил)-1-метил-1H-имидазол (2f) и **5-(5-бензоил-2-тиенил)-1-метил-1H-имидазол (2g)** получают аналогично соединениям **1d,e** из соединения **2** с выходом 0.54 и 0.54 г соответственно.

5-(5-Гидроксиметил-2-фурил)-1-метил-1H-имидазол (1f). К раствору 0.74 г (5 ммоль) соединения **1** в 35 мл формалина добавляют каплю соляной кислоты и кипятят 4 ч. Затем выливают в 100 мл холодной воды и нейтрализуют 25% раствором аммиака до pH 7–8. Осадок отфильтровывают и тщательно промывают холодной водой. Выход 0.47 г.

4-Гидроксиметил-5-(2-тиенил)-1-метил-1H-имидазол (2h) получают аналогично соединению **1f** из 5 ммоль соединения **2**. Выход 0.82 г.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. K. Schofield, M. Grimmett, V. Keene, *Heteroaromatic Nitrogen Compound. The Azoles*, Cambridge Univ. Press., 1976, 437 p.
2. Е. В. Власова, В. М. Стоянов, М. М. Ельчанинов, Б. С. Лукьянов, *ХГС*, 849 (2010). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **46**, 681 (2010)].
3. В. М. Стоянов, М. М. Ельчанинов, А. М. Симонов, А. Ф. Пожарский, *ХГС*, 1396 (1989). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **25**, 1168 (1989)].
4. М. М. Ельчанинов, Дис. докт. хим. наук, Ростов-на-Дону, 2006.
5. Ю. Д. Чуркин, В. И. Савин, *ХГС*, 369 (1968). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **4**, 273 (1968)].
6. А. П. Терентьев, Л. А. Казицина, *ЖОрХ*, 723 (1948).

Южно-Российский государственный технический
университет (НПИ),
ул. Просвещения, 132, Новочеркасск 346428, Россия
e-mail: kiryatilnik@inbox.ru

Поступило 08.12.2010

^аЮжный научный центр РАН,
пр. Чехова, 41, Ростов-на-Дону 344006, Россия
e-mail: fko@novoch.ru

^бНаучно-исследовательский институт
физической и органической химии
Южного федерального университета,
пр. Стачки, 194/2, Ростов-на-Дону 344006, Россия
e-mail: bluk@ipoc.rsu.ru