

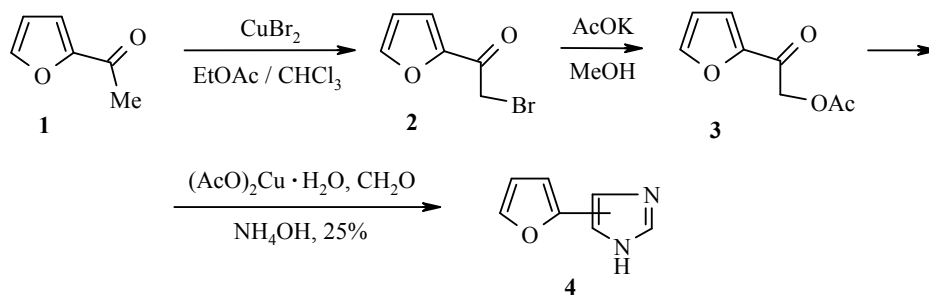
Е. В. Власова, В. М. Стоянов, М. М. Ельчанинов, Б. С. Лукьянов^{а*}

СИНТЕЗ И ПРОДУКТЫ МЕТИЛИРОВАНИЯ
4(5)-(2-ФУРИЛ)ИМИДАЗОЛА

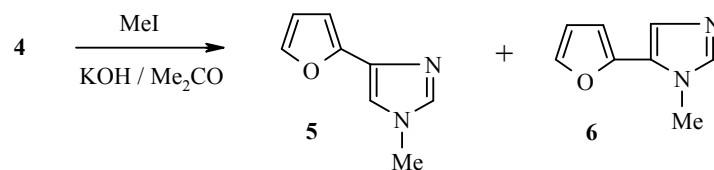
Бромирование 2-ацетилфурана бромидом меди(II) в смеси этилацетат–хлороформ селективно приводит к фурацилбромиду, нуклеофильное замещение брома на ОАс в котором и последующее использование реакции Вайденхагена позволили получить 4(5)-(2-фурил)имидазол. При N-метилировании этого имидазола в системе КОН–ацетон образуются 2 изомера: 1-метил-4- и 1-метил-5-(2-фурил)имидазол. Установлено, что в отличие от алкилирования 4(5)-фенил-имидазола, основным продуктом реакции является 1-метил-5-(2-фурил)имидазол.

Ключевые слова: 2-ацетилфуран, диацетат меди, иодистый метил, фурацилбромид, 4(5)-(2-фурил)имидазол, метилирование.

В литературе очень мало сведений о 4(5)-фурилзамещённых имидазолах, что обусловлено, на наш взгляд, труднодоступностью фурацилбромидов и отрицательным результатом конденсации его с формамидом. Мы разработали препаративный метод селективного получения фурацилбромидов **2** в результате реакции 2-ацетилфурана (**1**) с бромидом меди(II). Это позволило осуществить синтез 4(5)-(2-фурил)имидазола **4** по методу Вайденхагена [1] согласно схеме:

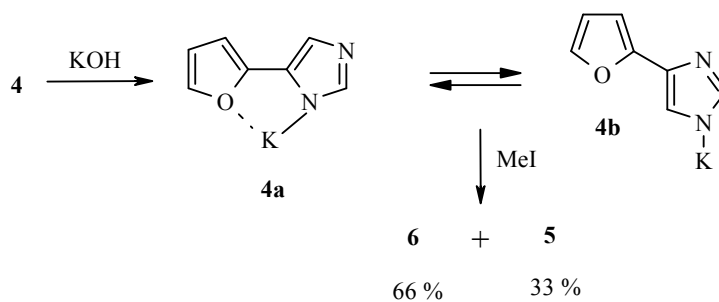


При метилировании соединения **4** иодистым метилом в системе КОН–ацетон [2], в отличие от изученного ранее алкилирования 2-(2-фурил)имидазола [3], вследствие асимметричности аниона имидазола возможно образование изомеров:



Как и ожидалось, спектроскопическое исследование ЯМР ^1H продукта реакции явно обнаружило наличие двух структурных изомеров **5** и **6**, которое выразалось в резком увеличении мультиплетности сигналов протонов в ароматической области и появлении двух синглетов в сильном поле протонов метильных групп. К сожалению, указанные изомеры ввиду одинаковой хроматографической подвижности разделить не удалось. Однако их идентификация в спектре ЯМР ^1H не представляет труда из-за наличия специфических признаков, присущих каждому из них. Методом сравнения интегральной интенсивности сигналов протонов метильных групп было установлено соотношение изомеров полученной смеси. В отличие от описанного ранее метилирования 4(5)-фенилимидазола [4], где, главным образом, образуется 1-метил-4-фенилимидазол, 1-метил-4-(2-фурил)имидазол **5** является минорным изомером в реакционной смеси. Основным продуктом метилирования является соединение **6**, причём соотношение изомеров составляет 2 : 1 в пользу последнего. Отнесение сигнала протонов метильной группы к тому или иному изомеру проводилось на основании значения химического сдвига. Из двух сигналов при 3.75 и 3.67 м. д. последний был отнесён к 1-метил-5-(2-фурил)имидазолу, так как в этом изомере метильная группа дополнительно экранируется фурановым циклом, что приводит к его сдвигу в сильное поле.

"Аномальное" поведение 4(5)-(2-фурил)имидазола в реакции метилирования явным образом отображает влияние гетероатома – кислорода, которое превалирует над пространственными эффектами объёмного заместителя. Действительно, в отличие от бензольного кольца, фурановое имеет гетероатом, который, в свою очередь, обладает неподелённой электронной парой, способной к координации с металлами [5]. По-видимому, образующийся под действием гидроксида калия анион имидазола имеет преимущественно хелатную структуру, которая и определяет основное направление реакции метилирования.



Методом дробной кристаллизации, неописанный ранее 1-метил-5-(2-фурил)имидазол (**6**) был выделен в спектрально чистом виде.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H получены на приборе Varian Unity-300 (300 МГц) в CDCl_3 , отнесение сигналов проведено относительно остаточных протонов сигнала растворителя (δ 7.26 м. д.). Контроль за ходом реакции и индивидуальностью синтезированных соединений осуществлялся методом ТСХ на пластинках с Al_2O_3 II ст. акт. по Брокману (проявление парами иода) в CH_2Cl_2 .

Фурацилбромид (2). К суспензии 24.6 г (0.11 моль) CuBr_2 в 100 мл EtOAc при

кипячении и перемешивании добавляют раствор 11 г (0.1 моль) 2-ацетилфурана в 100 мл CHCl_3 , кипятят 6 ч, отфильтровывают CuBr , отгоняют смесь растворителей, остаток перегоняют в вакууме, т. кип. 115–120 °С (14 мм рт. ст.) (с разл.). Выход 8.5 г (45%). В дальнейшем его можно использовать без дополнительной очистки.

4(5)-(2-Фурил)имидазол (4). К раствору 6.86 г (0.07 моль) AsOK в 100 мл MeOH приливают 9.45 г (0.05 моль) фурацилбромида **2** и кипятят при перемешивании 2 ч. Отфильтровывают KBr , фильтрат вводят в раствор, содержащий 100 г (0.5 моль) $(\text{AsO})_2\text{Cu} \cdot \text{H}_2\text{O}$ в 1200 мл 25% NH_4OH и 60 мл 37% формалина, кипятят 1 ч 30 мин, затем отделяют медную соль, суспендируют её в 100 мл воды и разлагают током сероводорода в течение 30 мин. Полученный раствор подкисляют конц. HCl и отделяют CuS . При подщелачивании фильтрата 25% раствором NH_4OH выпадает белый осадок соединения **4**, который отделяют и сушат на воздухе. Выход 4.3 г (32%), т. пл. 117–118 °С (из воды). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 6.44 (1H, м, H-4'); 6.59 (1H, д, $J = 3.2$, H-3'); 7.30 (1H, с, H-4(5)); 7.39 (1H, д, $J = 0.9$, H-5'); 7.68 (1H, с, H-2). Найдено, %: С 62.35; Н 4.80; N 21.12. $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 62.68; Н 4.51; N 20.88.

1-Метил-4-(2-фурил)имидазол (5) и 1-метил-5-(2-фурил)имидазол (6). К смеси 7.5 г (0.056 моль) соединения **4**, 4.2 г (0.075 моль) порошкообразного KOH и 56 мл ацетона при 3–5 °С и интенсивном перемешивании прибавляют по каплям 8.52 г (0.060 моль) MeI . По истечении 1 ч 30 мин из смеси испаряют ацетон, остаток экстрагируют CHCl_3 , сушат 10 мин безводным Na_2SO_4 и хроматографируют на колонке (30 × 2 см) с Al_2O_3 , элюируя CHCl_3 . Фракция содержит смесь 1-метилпроизводных соединений **5** и **6**. Выход 6.71 г (81%). Соотношение изомеров **5** и **6** в смеси, по данным спектра ЯМР ^1H , 1:2, т. пл. смеси изомеров 35–38 °С. Соединение **6** выделяют из смеси изомеров методом дробной кристаллизации из петролейного эфира. Выход 3.15 г (47%), т. пл. 94–96 °С (из петролейного эфира). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.67 (3H, с, NCH_3); 6.42–6.44 (1H, м, H-4'); 6.60 (1H, д, $J = 3.3$, H-3'); 7.10 (1H, с, H-5); 7.36 (1H, д, $J = 1.8$, H-5'); 7.42 (1H, с, H-2). Найдено, %: С 65.05; Н 5.54; N 18.77. $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 64.85; Н 5.44; N 18.91.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 04-03-32485).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. R. Weidenhagen, R. Hermann, *Ber.*, **68**, 1953 (1935).
2. Y. Kirugawa, *Synthesis*, 124 (1981).
3. В. М. Стоянов, М. М. Ельчанинов, А. М. Симонов, А. Ф. Пожарский, *XTC*, 1396 (1989). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **25**, 1168 (1989)].
4. R. A. Olofson, R. V. Kendall, *J. Org. Chem.*, **35**, 2246 (1970).
5. M. Chastrette, F. Chastrette, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 534 (1973).

Южно-Российский государственный
технический университет (НПИ),
Новочеркасск 346428, Россия
e-mail: fkoh@novoch.ru

Поступило 11.02.2009

^aНаучно-исследовательский институт
физической и органической химии
Южного федерального университета,
Ростов-на-Дону 344090, Россия
e-mail: bluk@ipoc.rsu.ru