氨基取代苯并咪唑衍生物的合成及在酮的氢转移反应中的应用

段 凯 李小娜 李云庆 王家喜*

(河北工业大学化工学院 天津 300130)

摘要 以 α -氨基酸与邻苯二胺在微波辐射下反应合成了 α -氨基取代苯并咪唑(**1**~**5**)。1-(1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)乙胺(**1**)与溴丁烷反应可形成单丁基、二丁基、三丁基取代产物 **1a**~**1d**, **1** 的氨基经 Boc 保护, *N*-烷基化后制备咪唑环上的 *N*-烷基化产物 **1i**~**1g**。制备的氨基取代咪唑与 Ru(II)化合物原位组成催化体系, 考察了其在取代苯乙酮的氢转移反应中的催化活性。结果表明 RuCl₂(PPh₃)₃ 与各配体组成的催化剂均有较好的催化活性, 含有 NH₂ 基团的 α -氨基取代苯并咪唑化合物参与的催化体系催化活性最好, TOF (Turnover frequency) 可达到 40200 h⁻¹。

关键词 氨基酸; 苯并咪唑; *N*-烷基化; 微波; 钌络合物; 酮; 氢转移反应

Syntheses and Application of Aminated Benzimidazole Derivatives in Transfer Hydrogenation Reaction of Ketones

Duan, Kai Li, Xiaona Li, Yunqing Wang, Jiayi*

(School of Chemical Engineering, Hebei University of Technology, Tianjin 300130)

Abstract A series of α -amino-benzimidazole derivatives **1**~**5** were synthesized by reaction of α -amino acid with *o*-phenylenediamine under microwave irradiation. 1-(1*H*-Benzo[d]imidazol-2-yl)ethanamine (**1**) reacted with bromobutane forming mono-butyl, dibutyl and tributyl substituted benzimidazole **1a**~**1d**; and the *N*-alkylated derivatives **1i**~**1g** were synthesized by protection of amine group by Boc and then *N*-alkylation. The catalytic capability of the catalyst generated *in situ* from Ru(II) compound and obtained benzimidazole derivatives were evaluated in the transfer hydrogenation of ketones using *iso*-PrOH as hydrogen donor and solvent. The results revealed that catalyst generated *in situ* from RuCl₂(PPh₃)₃ and ligands had moderate to high activity. The catalyst system with α -amino-benzimidazole derivative containing NH₂ group is the most active and the highest TOF (turnover frequency) was up to 40200 h⁻¹.

Keywords amino acid; benzimidazole; *N*-alkylation; microwave; Ru(II) complex; ketone; transfer hydrogenation

不饱和化合物如羰基化合物及亚胺的还原反应在醇、胺的制备反应中非常重要, 氢转移反应是以氢给予体代替氢气进行还原的反应^[1]。氢转移反应所用的催化剂中以 Ru^[2], Rh^[3]及 Ir^[4]络合物最多, 其中含 N—H 官能团的络合物表现出良好的催化活性。近年来 Baratta 及 Ohkuma 小组^[5]发现含氨基吡啶的钌络合物在不对称氢转移反应中具有很高的反应活性, Sandoval 小组发现钌与氨基咪唑衍生物及有机膦的混合物在苯乙酮的不对称催化氢化反应中有高的不对称选择性, 这种高不对称选择性可能是手性膦与手性胺的协同作用诱导的^[6]。苯并咪唑氨基酸衍生物与钌组成的催化剂对苯乙酮的不对称氢转移反应具有较好的催化性能^[7], 而仅用氨基取

代咪唑为配体的氢转移反应未见报道。本文利用邻苯二胺与 α -氨基酸在微波作用下的无溶剂反应合成了相应的氨基取代苯并咪唑, 经 *N*-烷基化反应合成出系列氨基取代的咪唑衍生物, 考察了所得咪唑衍生物的结构对其在钌催化的苯乙酮氢转移反应中的催化性能。

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

试剂: 化学试剂均为分析纯直接使用。RuCl₂(PPh₃)₃ 的制备参考文献[8], m.p. 132~134 °C, ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃) δ : 29.8 (s)。

仪器: 气相色谱仪(山东鲁南瑞虹化工仪器有限公

* E-mail: jwang252004@126.com

Received March 30, 2012; revised May 7, 2012; published online May 11, 2012.

Project supported by the Natural Science Foundation of Hebei Province of China (No. B2011202087).

河北省自然科学基金(No. B2011202087)资助项目。

司 SP-6890, 毛细管柱, 固定相: CP-Chirasil-Dex CB; 数据处理: N2000 色谱数据工作站, 浙江大学智达信息工程研究所); 核磁共振谱仪(瑞士布鲁克公司 AVANCE400); 红外光谱仪(布鲁克公司 TENSOR27); 显微熔点测定仪(北京科仪电光仪器厂 XT4-100A); 微波实验仪(南京汇研微波系统工程有限公司 MG08S-2B), 元素分析仪(德国 Elementar 公司 Vario EL)

1.2 α -氨基取代苯并咪唑衍生物的合成

1.2.1 1-(1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)乙胺(**1**)的合成

100 mL 中单口瓶中加入磷酸 5 mL、多聚磷酸 2 mL、丙氨酸 2.67 g (0.03 mol)、邻苯二胺 3.24 g (0.03 mol), 室温下搅拌均匀. 放入微波反应器中, 80 mA (255W) 下间歇反应, TLC 检测反应进程. 反应完毕后加入 30 mL 水稀释, 用 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 调 pH 至 8~9, 过滤. 滤液减压浓缩, 所得固体通过硅胶柱层析(淋洗剂: 乙酸乙酯), 得到 4.12 g 淡黄色固体, 收率 85%. m.p. 169~171 °C(文献值^[9]: 168~170 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.58~7.56 (m, 2H), 7.24~7.21 (m, 2H), 4.47 (q, $J=6.8$ Hz, 1H), 1.60 (d, $J=7.2$ Hz, 3H); IR (KBr) ν : 3366, 3051, 2975, 2891, 2734, 1932, 1882, 1775, 1620, 1590, 1530, 1456, 1420, 1311, 1273, 1221, 1124, 1062, 1020, 991, 933, 850, 750 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_3$: C 67.06, H 6.88, N 26.07; found C 67.15, H 6.74, N 26.12.

1.2.2 1-(1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲基丙胺(**2**)的合成

方法同第 1.2.1 节. 缬氨酸 3.51 g (0.03 mol) 与邻苯二胺 3.24 g (0.03 mol) 微波下反应, 制得 4.70 g 淡黄色固体, 收率 83%. m.p. 183~184 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.59~7.57 (m, 2H), 7.24~7.22 (m, 2H), 4.16 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 2.38~2.32 (m, 1H), 0.99 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 0.93 (d, $J=6.8$ Hz, 3H); IR (KBr) ν : 3423, 3374, 3081, 3052, 2958, 2870, 2739, 1936, 1894, 1620, 1590, 1538, 1455, 1432, 1307, 1272, 1230, 1027, 935, 749, 732 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_3$: C 69.81, H 7.99, N 22.20; found C 69.60, H 7.90, N 22.50.

1.2.3 1-(1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-2-苯基乙胺(**3**)的合成

方法同第 1.2.1 节. 苯丙氨酸 4.95 g (0.03 mol) 与邻苯二胺 3.24 g (0.03 mol) 微波下反应, 后用 $\text{Ca}(\text{OH})_2$ 调 pH 至 8~9, 有大量固体生成, 过滤. 将滤饼用乙醇洗两次, 乙醇相减压浓缩, 所得固体用乙酸乙酯重结晶, 得到 5.03 g 淡黄色固体, 收率 71%. m.p. 178~180 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.60~7.58 (m, 2H), 7.35~7.31 (m, 2H), 7.28~7.23 (m, 5H), 4.53 (dd, $J=9.5$, 4.1 Hz, 1H), 3.52 (dd, $J=13.7$, 4.1 Hz, 1H), 2.92 (dd, $J=13.7$,

9.5 Hz, 1H); IR (KBr) ν : 3386, 3302, 3081, 3026, 2915, 2852, 2753, 2673, 1931, 1890, 1812, 1769, 1619, 1590, 1538, 1454, 1425, 1358, 1315, 1275, 1227, 1099, 1029, 931, 751, 699 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3$: C 75.92, H 6.37, N 17.71; found C 76.18, H 6.27, N 17.47.

1.2.4 1,3-(1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-1-丙胺(**4**)的合成

方法同第 1.2.1 节. 谷氨酸 4.41 g (0.03 mol) 与邻苯二胺 3.24 g (0.03 mol) 微波下反应后, 制得 6.92 g 淡黄色固体, 收率 79%. m.p. 124~126 °C(文献值^[10]: 123~125 °C); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.49~7.47 (m, 4H), 7.14~7.09 (m, 4H), 4.12 (q, $J=6.8$ Hz, 1H), 2.94~2.90 (m, 2H), 2.39~2.34 (m, 1H), 2.23~2.14 (m, 1H); IR (KBr) ν : 3359, 3174, 3096, 3061, 2930, 2862, 2780, 1930, 1625, 1537, 1442, 1322, 1275, 1220, 1112, 1026, 737 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_5$: C 70.08, H 5.88, N 24.04; found C 70.03, H 5.90, N 24.12.

1.2.5 2-(吡咯烷-2-基)-1*H*-苯并[d]咪唑(**5**)的合成

方法同第 1.2.1 节. 脯氨酸 3.45 g (0.03 mol) 与邻苯二胺 3.24 g (0.03 mol) 微波下反应, 制得到 4.65 g 淡黄色固体^[11], 收率 83%. m.p. 166~167 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.57~7.55 (m, 2H), 7.24~7.21 (m, 2H), 4.60 (dd, $J=8.4$, 5.7 Hz, 1H), 3.15~3.02 (m, 2H), 2.38~2.31 (m, 1H), 2.18~2.10 (m, 1H), 1.88~1.81 (m, 2H); IR (KBr) ν : 3417, 3151, 3051, 2973, 2873, 2680, 1932, 1892, 1771, 1620, 1590, 1538, 1454, 1428, 1324, 1310, 1272, 1223, 1092, 1028, 935, 749, 741 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3$: C 70.56, H 7.00, N 22.44; found C 70.63, H 6.94, N 22.42.

1.3 1-(1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)乙胺(**1**)与溴丁烷反应合成 **1a**~**1d**

100 mL 单口瓶中加入 **1** 1.61 g (0.01 mol), KOH 1.20 g (0.02 mol), 50 mL 异丙醇, 常温搅拌 0.5 h 后加入溴丁烷 2.06 g (0.015 mol), 在 85 °C 下回流反应, TLC 检测反应进程. 48 h 后, 停止反应, 过滤, 滤液减压浓缩后经硅胶柱层析[淋洗剂: $V(\text{乙酸乙酯}): V(\text{石油醚})=1:4$ 后加大极性至 $V(\text{乙酸乙酯}): V(\text{石油醚})=1:2$]分离, 制得产物 **1a**~**1d**.

N-[1-(1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)乙基]-1-丁胺(**1a**): 粘稠液体 0.43 g, 收率 20%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.72~7.71 (m, 2H), 7.37~7.34 (m, 2H), 5.12 (q, $J=6.8$ Hz, 1H), 3.21~2.88 (m, 2H), 2.10 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 2.05~1.78 (m, 2H), 1.42~1.29 (m, 2H), 0.92~0.78 (m, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 148.2, 123.8, 53.0, 45.6, 28.3, 19.9, 17.7, 13.4; IR (KBr) ν : 3424, 3153, 2964, 2785, 1534, 1455, 1270, 752 cm^{-1} . Anal. calcd for

C₁₃H₁₉N₃: C 71.85, H 8.81, N 19.34; found C 72.01, H 8.78, N 19.20.

N-[1-(1-丁基-苯并[d]咪唑-2-基)乙基]-1-丁胺(**1b**): 粘稠液体 0.58 g, 收率 17%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.80~7.78 (m, 1H), 7.49~7.29 (m, 3H), 4.96 (q, *J*=6.8 Hz, 1H), 4.50~4.42 (m, 1H), 4.28~4.08 (m, 1H), 3.27~3.23 (m, 1H), 3.04~2.86 (m, 1H), 1.99 (d, *J*=7.8 Hz, 3H), 1.93~1.90 (m, 2H), 1.86~1.72 (m, 2H), 1.52~1.24 (m, 4H), 0.98 (t, *J*=5.2 Hz, 3H), 0.90 (t, *J*=7.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 149.3, 141.8, 134.9, 123.7, 123.0, 120.0, 110.4, 50.5, 45.9, 44.3, 32.3, 28.6, 20.2, 19.9, 19.2, 13.7, 13.4; IR (KBr) ν: 3441, 2959, 2933, 2871, 2782, 1884, 1764, 1614, 1561, 1515, 1471, 1457, 1379, 1280, 1093, 746 cm⁻¹. Anal. calcd for C₁₇H₂₇N₃: C 74.68, H 9.95, N 15.37; found C 74.75, H 9.78, N 15.45.

N-[1-(1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)乙基]-*N*-丁基-1-丁胺(**1c**): 粘稠液体 0.33 g, 收率 13%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.76~7.67 (m, 1H), 7.44~7.42 (m, 1H), 7.25~7.17 (m, 2H), 4.21 (q, *J*=5.6 Hz, 1H), 2.51~2.40 (m, 4H), 1.65~1.54 (m, 7H), 1.48~1.25 (m, 4H), 1.02~0.83 (m, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 158.8, 143.8, 133.2, 122.5, 121.7, 119.4, 110.4, 54.6, 50.2, 30.77, 20.62, 14.06, 10.39; IR (KBr) ν: 3469, 2954, 2931, 2867, 2819, 2730, 1913, 1877, 1620, 1455, 1415, 1367, 1314, 1273, 1186, 1107, 1096, 743 cm⁻¹. Anal. calcd for C₁₇H₂₇N₃: C 74.68, H 9.95, N 15.37; found C 74.70, H 9.81, N 15.48.

N-[1-(1-丁基-苯并[d]咪唑-2-基)乙基]-*N*-丁基-1-丁胺(**1d**): 粘稠液体 0.69 g, 收率 22%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.79~7.74 (m, 1H), 7.34~7.32 (m, 1H), 7.32~7.21 (m, 2H), 4.31~4.30 (m, 1H), 4.29~4.25 (m, 1H), 4.18~4.02 (m, 1H), 2.62~2.47 (m, 2H), 2.47~2.34 (m, 2H), 1.92~1.68 (m, 2H), 1.55 (d, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.49~1.33 (m, 4H), 1.35~1.06 (m, 6H), 0.96 (t, *J*=8.7 Hz, 3H), 0.80 (t, *J*=7.3 Hz, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 155.5, 142.2, 135.7, 122.1, 121.4, 119.6, 109.4, 53.2, 50.1, 43.4, 32.1, 30.9, 20.5, 13.9, 9.9; IR (KBr) ν: 2957, 2871, 2861, 1690, 1614, 1503, 1459, 1412, 1367, 1277, 1091, 737 cm⁻¹. Anal. calcd for C₂₁H₃₅N₃: C 76.54, H 10.71, N 12.75; found C 76.60, H 10.78, N 12.62.

1.4 叔丁基-1-(1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酸乙酯(**1e**)的合成

100 mL 三口瓶中加入 NaOH 0.48 g (0.012 mol), **1** 1.61 g (0.01 mol), 25 mL 水, 10 mL 1,4-二氧六环, 搅拌均匀后, 于冰浴下滴加溶有 Boc₂O 2.62 g (0.012 mol)的

1,4-二氧六环溶液 15 mL, 滴毕室温反应. TLC 检测反应进程, 反应过程中有大量白色固体生成. 反应毕, 过滤, 滤饼经水洗三次, 石油醚洗两次, 干燥后得白色固体 2.14 g, 收率 82%. m.p. 183~185 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.60~7.46 (m, 2H), 7.25~7.22 (m, 2H), 5.27 (s, 1H), 5.02 (q, *J*=7.7 Hz, 1H), 1.75 (d, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.46 (s, 9H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 156.4, 155.0, 121.2, 78.1, 45.0, 28.2, 20.1; IR (KBr) ν: 3329, 2981, 2875, 2738, 1680, 1527, 1445, 1384, 1324, 1264, 1171, 1069, 994, 863, 743, 629 cm⁻¹. Anal. calcd for C₁₄H₁₉N₃O₂: C 64.35, H 7.33, N 16.08; found C 64.41, H 7.21, N 15.96.

1.5 叔丁基-1-(1-丁基-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酸乙酯(**1f**)的合成

合成方法同第 1.3 节. 将 **1e** 0.26 g (1 mmol), KOH 0.12 g (2 mmol)和 30 mL 异丙醇常温搅拌 0.5 h 后加入溴丁烷 0.21 g (1.5 mmol), 加热至回流反应, 产物经柱层析分离纯化[淋洗剂: *V*(乙酸乙酯): *V*(石油醚)=1:2], 最后得到白色固体 0.24 g, 收率 75%. m.p. 125~126 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.76~7.72 (m, 1H), 7.37~7.35 (m, 1H), 7.30~7.25 (m, 2H), 5.45 (s, 1H), 5.20~5.13 (m, 1H), 4.32~4.25 (m, 1H), 4.19~4.12 (m, 1H), 1.81 (dt, *J*=15.3, 7.6 Hz, 2H), 1.66 (d, *J*=6.8 Hz, 3H), 1.43~1.39 (m, 11H), 0.97 (t, *J*=7.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 155.2, 154.9, 142.2, 134.7, 122.5, 122.0, 119.2, 109.5, 79.3, 43.4, 42.5, 32.0, 28.4, 21.1, 19.9, 13.3; IR (KBr) ν: 3356, 3337, 2983, 2964, 2932, 2868, 1681, 1518, 1468, 1371, 1334, 1247, 1174, 1061, 876, 741 cm⁻¹. Anal. calcd for C₁₈H₂₇N₃O₂: C 68.11, H 8.57, N 13.24; found C 68.31, H 8.63, N 13.26.

1.6 1-(1-丁基-苯并[d]咪唑-2-基)乙胺(**1g**)的合成

100 mL 单口瓶中, 将 **1f** 0.32 g (1 mmol)溶于 8 mL 乙酸乙酯溶液中, 冰浴下加入 0.9 mL HCl (约 10 mmol), TLC 检测反应进程. 4 h 后反应毕, 旋蒸除去乙酸乙酯及过量的 HCl, 用 Na₂CO₃ 溶液调体系的 pH 至 8~9, 旋蒸除去水, 得到的白色固体用 CHCl₃ 溶液洗, 过滤, 滤液浓缩, 得到淡黄色粘稠液 0.18 g, 收率 82%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.74~7.73 (m, 1H), 7.33~7.31 (m, 1H), 7.26~7.23 (m, 2H), 4.33~4.31 (m, 1H), 4.21~4.12 (m, 2H), 2.36 (s, 2H), 1.83~1.78 (m, 2H), 1.61 (d, *J*=6.4 Hz, 3H), 1.44~1.39 (m, 2H), 0.97 (t, *J*=7.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 158.3, 142.3, 135.1, 122.3, 121.9, 119.4, 109.6, 44.2, 43.5, 32.1, 23.9, 20.2, 13.7; IR (KBr) ν: 3356, 3286, 3053, 2961, 2872, 1613, 1502, 1459, 1424, 1330, 1281, 1065, 952, 747 cm⁻¹. Anal. calcd for

$C_{13}H_{19}N_3$: C 71.85, H 8.81, N 19.34; found C 72.10, H 8.73, N 19.16.

1.7 叔丁基-1-(1-苄基-苯并[d]咪唑-2-基)氨基甲酸乙酯(1h)的合成

合成方法同第 1.3 节, 将 **1e** 0.26 g (1 mmol), KOH 0.12 g (2 mmol) 和 30 mL 异丙醇常温搅拌 0.5 h 后加入氯化苄 0.19 g (1.5 mmol), 产物经柱层析分离纯化[淋洗剂: $V(\text{乙酸乙酯}): V(\text{石油醚}) = 1:3$], 最后得到白色固体 0.26 g, 收率 74%. m.p. 174~176 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.80~7.78 (m, 1H), 7.32~7.27 (m, 5H), 7.09~7.07 (m, 2H), 5.56~5.46 (m, 2H), 5.35 (s, 1H), 5.16~5.12 (m, 1H), 1.57 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.38 (s, 9H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 155.7, 154.9, 142.3, 136.1, 135.3, 128.9, 127.8, 126.3, 123.0, 122.4, 119.7, 110.2, 79.8, 46.9, 42.8, 28.3, 20.9; IR (KBr) ν : 3341, 3063, 3034, 2981, 2932, 1677, 1524, 1455, 1411, 1332, 1250, 1172, 1064, 751, 724 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$: C 71.77, H 7.17, N 11.96; found C 71.98, H 7.33, N 12.16.

1.8 1-(1-苄基-苯并[d]咪唑-2-基)乙胺(1i)的合成

合成方法同第 1.6 节. **1h** 0.35 g (1 mmol) 溶于 8 mL 乙酸乙酯溶液中, 冰浴下加入 0.9 mL HCl (约 10 mmol), 反应毕经纯化得淡黄色粘稠液体 0.22 g, 收率 88%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.97~7.22 (m, 1H), 7.46~7.16 (m, 6H), 7.12~6.96 (m, 2H), 5.47 (q, $J=16.8$ Hz, 2H), 4.29 (q, $J=6.7$ Hz, 1H), 2.49 (s, 2H), 1.53 (d, $J=6.7$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 174.6, 158.5, 142.2, 136.1, 135.6, 129.0, 128.8, 127.9, 126.1, 125.8, 122.8, 122.3, 119.8, 109.8, 46.8, 44.5, 23.5; IR (KBr) ν : 3355, 3277, 3053, 2974, 2926, 1502, 1457, 1417, 738 cm^{-1} . Anal. calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3$: C 76.46, H 6.82, N 16.72; found C 76.24, H 7.09, N 16.66.

1.9 苯乙酮的氢转移反应

在氮气保护下, 向 100 mL 厚壁 Schlenk 管中加入一定量的催化剂前体、配体、苯乙酮、异丙醇钠的异丙醇溶液及计算量的异丙醇, 混合体系经抽、排 3 次后在氮气下封闭, 在一定温度下, 反应一定时间后冷却, 溶液经硅胶柱过滤, 脱除金属化合物后气相色谱 (CP-Chirasil-Dex CB) 检测分析, 计算催化效率.

2 结果与讨论

2.1 氨基取代苯并咪唑的合成

邻苯二胺和氨基酸的反应已有文献报道, 不同文献描述的不尽相同. 当用 $6 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 盐酸做催化剂时, 反应很慢, 需要很长时间回流反应^[9,12]. 刘思全等^[13]报道用

磷酸、PPA(多聚磷酸)在 200 °C 下催化该反应取得很好的结果. 在我们实验中, $6 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 盐酸催化邻苯二胺和丙氨酸的反应很慢, 加热回流 72 h 后薄层检测显示仍有大量未反应的原料; 以乙二醇为溶剂丙氨酸盐酸盐与邻苯二胺反应可以形成产物, 但产物和盐分离较困难, 采用磷酸和 PPA 混酸作溶剂及催化剂, 上述反应在 180~200 °C 需要 6~8 h 才能反应完全. 张精安等^[14]采用微波辅助、 $6 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 盐酸催化氨基乙酸与邻苯二胺反应合成 2-氨基苄基咪唑. 为此, 我们考察了邻苯二胺与氨基酸的物质的量比 1:1, 磷酸:PPA ($V:V=2.5:1$) 为催化剂, 经微波辐照合成苯并咪唑衍生物. 研究发现氨基酸与邻苯二胺的缩合反应在微波辐照下 0.5 h 就基本完全. 氨基取代苯并咪唑的合成反应式见 Scheme 1. 所得化合物经 NMR, FT-IR 及元素分析确认. 旋光测定发现, 产物氨基取代的苯并咪唑发生了外消旋化. 氨基酸在酸、碱、高温及微波辐照下可以发生消旋化反应^[15]. 手性氨基取代的苯并咪唑的合成有文献报道^[6], 在该条件下反应很慢, 转化率很低. 酸性条件下的外消旋化的可能途径见 Scheme 2, 邻苯二胺与氨基酸首先形成酰胺 **A**, 氨基进一步与酰胺的 C=O 加成形成中间体 **B**, **B** 脱水可以形成中间体 **C** 和 **D**, **D** 经 1,3-氢迁移可形成外消旋化的胺.

Scheme 1

氨基取代苯并咪唑分子中有 3 个氮原子, 其衍生物可用于研究取代基效应. 1-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)乙胺 (**1**) 与溴丁烷直接反应, 反应选择性差, 经柱层析分离得到 4 种物质 **1a**~**1d**, 化合物 **1** 中伯氨基反应活性高, 先形成单取代的 **1a**, 此时 **1a** 分子中含有二个仲胺官能团, 可以进一步 N-烷基化, 形成 **1b** 及 **1c**, **1b** 及 **1c** 进一步 N-烷基化形成 **1d**. 该反应虽然选择性差, 但一次合成出

Scheme 2

不同结构的四个化合物, 方便了咪唑衍生物催化性能研究的需要. 为了进一步研究咪唑衍生物的取代基对其催化性能的影响, 先将 **1** 中伯氨基用 Boc 保护, 再与卤代烃反应, 即可得到咪唑环上单取代的产物 **1f** 和 **1h**, 脱除 Boc 保护基团得到 **1g** 和 **1i**, 反应式见 Scheme 3.

正丁基取代的苯并咪唑类产物的结构经核磁分析 (图 1), 从图中可以看出由于苯并咪唑环共轭效应的影响, 环上与 N 相连丁基中的亚甲基处于低场, 化学位移

较大 (**1b**, **1d**, **1g**), 化合物的结构得到 NMR, FT-IR 及元素分析的验证.

2.2 催化性能的研究

在研究催化性能的初期, 我们考察了配体 **1**, **2** 与 $[\text{RuCl}_2(p\text{-Cymene})]_2$, $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$, RuCl_3 络合物催化体系对苯乙酮氢转移反应的催化性能, 苯乙酮选择性被还原成 2-苯乙醇, 结果列于表 1. 从表中可以看出 25 °C 时, 只有 $1/[\text{RuCl}_2(p\text{-Cymene})]_2$ 催化体系苯乙酮的转化率达到 94%, 配体 **1**, **2** 与各催化剂前体组成的催化体系几乎没有催化活性; 90 °C 时, 各催化体系的催化活性都有了一定程度的提高, 以 $[\text{RuCl}_2(p\text{-Cymene})]_2$, $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ 的催化活性较好, 3 h 时苯乙酮的转化率都已经达到了 95% 以上, 而以 RuCl_3 为催化剂前体的催化剂活性只有 40% 左右.

不同氨基取代苯并咪唑与 $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ 组成的催化体系对苯乙酮氢转移反应的结果列于表 2. 从表 2 中可以看出, 咪唑环上引入取代基有利于提高形成钌催化剂的催化活性, **1e**, **1f**, **1g**, **1i** 参与反应的催化活性较高. 在相同的催化条件下, 氨基取代咪唑 **1**~**5** 与 $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ 的催化活性随时间的关系如图 2 所示. 从图 2 中可以看出, **2**/ $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ 催化体系苯乙酮的转化率迅速上升, 很快趋于稳定, 40 min 时转化率已经达到 91%, **1**, **5** 与 $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ 的催化体系的苯乙酮转化率上升的相对慢

Scheme 3

图1 氨基取代苯并咪唑的核磁谱图
Figure 1 ^1H NMR spectra of aminated benzimidazoles

表1 配体 **1**, **2** 与钌前体络合物催化的苯乙酮氢转移反应^a
Table 1 Transfer hydrogenation of acetophenone promoted by complexes of **1**, **2** and Ru precursors

Entry	配体	催化剂前体	$t/^\circ\text{C}$	转化率/%
1	1	$[\text{RuCl}_2(p\text{-Cymene})]_2$	25	94
2	1	$\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$	25	1.3
3	1	RuCl_3	25	0
4	2	$[\text{RuCl}_2(p\text{-Cymene})]_2$	25	0
5	2	$\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$	25	0
6	2	RuCl_3	25	0
7	1	$\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$	90	95
8	1	RuCl_3	90	40
9	2	$[\text{RuCl}_2(p\text{-Cymene})]_2$	90	97
10	2	$\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$	90	97
11	2	RuCl_3	90	38

^a Ru(II)催化剂 0.01 mmol, [酮]:[Ru]:[配体]:[iso-PrONa]=200:1:1:10, 苯乙酮 0.2 mol·L⁻¹, 反应 3 h.

一些, 最后也趋于稳定, **3**, **4** 与 $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ 的催化体系的苯乙酮的转化率随时间几乎线性增加, 催化体系的稳定性较好. **1b**~**1i** 与 $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ 的催化体系的苯乙酮转化率与反应时间的曲线见图 3. 从图 3 中看出, 含有 NH_2 官能团的 **1g** 和 **1i** 参与反应催化剂的催化活性最高, 反应 30 min 时苯乙酮的转化率已经达到 90%左右, TOF 为 3600 h^{-1} . 从 **1b**, **1d**, **1f**, **1g** 催化体系的催化活性对比中可以发现, 随着端氨基上的取代基增加, 参与反应的配体催化活性降低, Boc 保护的化合物 **1f** 活性相比最低.

为了进一步考察催化体系的催化性能, 反应条件对 $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ /**1g** 催化苯乙酮氢转移反应的反应结果列于表 3. 从表 3 中可以看出, 催化体系的催化活性随温度、碱浓度及底物浓度的增大而增加. 碱浓度增大两倍, 苯乙酮的转化率从 65%增大到 86%(表 3, Entries 4, 8); 苯乙酮的浓度从 $0.2 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 增大到 $0.8 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时苯乙酮的转化率能从 65%增大到 89%(表 3, Entries 4~6), 进一步增加苯乙酮的浓度到 $1.0 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时, 苯乙酮的转化率

表2 RuCl₂(PPh₃)₃/1~1i 催化的苯乙酮氢转移反应Table 2 Transfer hydrogenation of acetophenone catalyzed by RuCl₂(PPh₃)₃/1~1i

Entry	配体	转化率/%	Entry	配体	转化率/%
1	1	46	8	1c	52
2	2	63	9	1d	52
3	3	30	10	1e	96
4	4	21	11	1f	91
5	5	46	12	1g	97
6	1a	60	13	1h	69
7	1b	73	14	1i	97

^a RuCl₂(PPh₃)₃ 催化剂 0.01 mmol, [酮]:[Ru]:[配体]:[*iso*-PrONa] 为 200:1:1:10, 苯乙酮 0.2 mol·L⁻¹, 90 °C 反应 20 min

图2 RuCl₂(PPh₃)₃/1~5 催化的苯乙酮氢转移反应Figure 2 Transfer hydrogenation of acetophenone catalyzed by RuCl₂(PPh₃)₃/1~5

RuCl₂(PPh₃)₃ 催化剂 0.01 mmol, [酮]:[Ru]:[配体]:[*iso*-PrONa] = 200:1:1:10, 苯乙酮 0.2 mol·L⁻¹, 90 °C 反应 3 h

图3 RuCl₂(PPh₃)₃/1b~1i 催化的苯乙酮氢转移反应Figure 3 Transfer hydrogenation of acetophenone catalyzed by RuCl₂(PPh₃)₃/1b~1i

[酮]:[Ru]:[配体]:[*iso*-PrONa] 为 2000:1:1:10, 苯乙酮 0.2 mol·L⁻¹, 110 °C

反而降低到 85%(表 3, Entry 7), 温度升到 140 °C 反应 15 min, 苯乙酮的转化率可达到 97%, TOF 为 7760 h⁻¹ (表

3, Entry 9); 进一步增加底物浓度、底物与催化剂活性中心钌的物质的量比, TOF 可达到了 40200 h⁻¹ (表 3, Entry 13).

表3 RuCl₂(PPh₃)₃/1g 催化条件的优化^aTable 3 Optimization reaction condition of RuCl₂(PPh₃)₃/1g

Entry	t/°C	S/C	[S]	转化率/%	TOF/h ⁻¹
1	90	200	0.2	97	582
2	90	500	0.2	83	1245
3	110	1000	0.2	97	2910
4	110	2000	0.2	65	3900
5	110	2000	0.5	75	4500
6	110	2000	0.8	89	5340
7	110	2000	1.0	85	5100
8 ^b	110	2000	0.2	86	5160
9 ^c	140	2000	0.2	97	7760
10 ^b	140	4000	0.8	91	10920
11 ^b	140	5000	0.8	90	13500
12 ^b	140	10000	0.8	88	26400
13 ^b	140	20000	0.8	67	40200

^a [Ru]:[配体]:[*iso*-PrONa] 为 1:1:10, 反应 20 min; ^b [Ru]:[*iso*-PrONa]=1:20; ^c 反应 15 min.

为了拓展催化体系的适用性, RuCl₂(PPh₃)₃/1g 对取代苯乙酮的催化活性列于表 4. 从表中可以看出, 取代苯乙酮的反应活性随对位、间位及邻位依次减低, 邻羟基苯乙酮在该催化体系的催化下没有发生氢转移反应.

表4 RuCl₂(PPh₃)₃/1g 催化芳香酮的氢转移反应^aTable 4 Transfer hydrogenation of aromatic ketones catalyzed by RuCl₂(PPh₃)₃/1g

Entry	酮	转化率/%	TON
1		50	5000
2		44	4400
3		5	500
4		0	0

^a [酮]:[Ru]:[配体]:[*iso*-PrONa] 为 10000:1:1:20, [S]=0.8, 140 °C 反应 3 h.

3 结论

采用微波辐射, 以磷酸及多聚磷酸催化氨基酸和邻苯二胺的无溶剂下反应合成了一系列氨基取代苯并咪

唑类配体, 进一步 *N*-烷基化反应合成不同取代的苯并咪唑衍生物. 将其与 Ru(II) 催化剂前体组成催化体系, 考察原位形成的催化剂对取代苯乙酮氢转移反应的催化活性. RuCl₂(PPh₃)₃ 为催化剂前体时, 含伯氨基咪唑环上 *N*-烷基化的苯并咪唑衍生物参与的催化反应活性高, 催化活性随反应温度、底物浓度增加而增加, RuCl₂(PPh₃)₃/1g 催化体系的催化活性 TOF 可达 40200 h⁻¹.

References

- [1] (a) Johnstone, R. A. W.; Wilby, A. H. *Chem. Rev.* **1985**, *85*, 129.
(b) Zassinovich, G.; Mestroni, G.; Gladiali, S. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1051.
(c) Palmer, M. J.; Wills, M. *Tetrahedron: Asymmetry*. **1999**, *10*, 2045.
- [2] (a) Cheng, Z.-B.; Yu, S.-L.; Li, Y.-Y.; Dong, Z.-R.; Sun, G.-S.; Huang, K.-L.; Gao, J.-X. *Chem. Res. Chin. Univ.* **2011**, *27*, 170.
(b) Ahlford, K.; Ekström, J.; Zaitsev, A. B.; Ryberg, P.; Eriksson, L.; Adolfsson, H. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11197.
- [3] (a) Frediani, P.; Rosi, L.; Cetrini, L.; Frediani, M. *Inorg. Chim. Acta* **2006**, *359*, 2650.
(b) Nait Ajjou, A.; Pinet, J. L. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2004**, *214*, 203.
- [4] (a) Chen, J.; Li, Y.; Dong, Zh.; Li, B.; Gao, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8415.
(b) Li, Y.; Zhang, H.; Chen, J.; Liao, X.; Dong, Z.; Gao, J. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2004**, *218*, 153.
(c) Diez, C.; Nagel, U. *Appl. Organomet. Chem.* **2010**, *24*, 509.
- [5] (a) Arai, N.; Suzuki, K.; Sugizaki, S.; Sorimachi, H.; Ohkuma, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 1770.
(b) Baratta, W.; Ballico, M.; Chelucci, G.; Siega, K.; Rigo, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 4362.
- [6] Li, Y.; Ding, K.; Sandoval, Ch. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 907.
- [7] Li, X.-N.; Zhou, H.-Y.; Feng, L.; Duan, K.; Wang, J.-X. *Appl. Organomet. Chem.* **2012**, *26*, 168.
- [8] Hallman, P. S.; Stephenson, T. A.; Wilkinson, G. *Inorg. Synth.* **1970**, *12*, 237.
- [9] Aminabhavi, T. M.; Biradar, N. S.; Patil, S. B. *Inorg. Chim. Acta* **1986**, *125*, 125.
- [10] Shi, X.-F.; Zhang, M.-J.; Yang, Q.-C.; Cai, G.-M.; Li, J. *Chem. Reag.* **2001**, *23*, 355 (in Chinese).
(施秀芳, 张明杰, 杨启超, 蔡桂梅, 李靖, 化学试剂, **2001**, *23*, 355.)
- [11] Chen, G.; Wang, Y.; Yang, X.-S.; Hao, X.-J. *Chin. J. Synth. Chem.* **2010**, *18*, 738 (in Chinese).
(陈刚, 汪冶, 杨小生, 郝小江, 合成化学, **2010**, *18*, 738.)
- [12] Alatorre-Santamaría, S.; Gotor-Fernández, V.; Gotor, V. *J. Org. Chem.* **2009**, 2533.
- [13] Liu, S.-Q.; Bi, C.-F.; Wang, L.-G. *Chin. J. Fine Chem.* **2009**, *26*, 102 (in Chinese).
(刘思全, 毕彩丰, 王立国, 精细化工, **2009**, *26*, 102.)
- [14] Zhang, J.-A.; Bao, J.; Zhang, Z.-Y.; Lin, D.-H. *Spec. Petrochem.* **2008**, *25*, 19 (in Chinese).
(张精安, 鲍娟, 张忠妍, 林东红, 精细石油化工, **2008**, *25*, 19.)
- [15] (a) Kuroda, H.; Kubo, S.; Chino, N.; Kimura, T.; Sakakibara, S. *Int. J. Pept. Protein Res.* **1992**, *40*, 114.
(b) Ebbens, E. J.; Arianas, G. J.; Houbiers, J. P. M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 9417.
(c) Fang, B.-Y.; Feng, D.-Y. *Chem. Res. Appl.* **1997**, *9*, 40 (in Chinese).
(方百盈, 冯大炎, 化学研究与应用, **1997**, *9*, 40.)
(d) Liu, Y.; Guo, L.-F.; Wu, X.-Y.; Qiao, Q.-C. *Chemistry* **2005**, *12*, 935 (in Chinese).
(刘毅, 郭丽芳, 吴晓燕, 焦庆才, 化学通报, **2005**, *12*, 935.)

(Li, L.; Fan, Y.)