苯并咪唑类化合物催化合成的研究进展

程 正 张群峰* 许孝良 李小年

(浙江工业大学工业催化研究所 绿色化学合成技术国家重点实验室培育基地 杭州 310014)

摘要 苯并咪唑类化合物在医药、农药等方面具有广泛的应用,因此这类化合物合成的新方法备受关注.从合成苯并咪唑类化合物的不同的原料出发,综述了近年来催化合成苯并咪唑类化合物的研究新进展.

关键词 苯并咪唑;邻苯二胺;合成;催化剂

Research Progress of Catalytic Synthesis of Benzimidazole Derivatives

Cheng, Zheng Zhang, Qunfeng* Xu, Xiaoliang Li, Xiaonian

(State Key Laboratory Breeding Base of Green Chemistry Synthesis Technology, Institute of Industrial Catalysis, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014)

Abstract Benzimidazole compounds are widely used in the field of medicine and pesticide, so new methods for the synthesis of these compounds have attracted enormous attentions worldwide. The recent advance in the synthetic method of benzimidazole compounds based on different raw materials is reviewed.

Keywords benzimidazole; *o*-phenylenediamine; synthesis; catalyst

苯并咪唑类化合物是一类含有两个氮原子的苯并杂环化合物,是多种药物的结构单元.许多苯并咪唑类化合物具有显著的生物活性,在抗肿瘤^[1]、抗癌^[2]、抗病毒^[3]、杀菌^[4]、消炎^[5]和抗寄生虫^[6]等方面具有重要的医用价值.同时,苯并咪唑化合物还可用于缓蚀剂^[7,8]、过渡金属配体^[9]、模拟天然超氧化物歧化酶(SOD)生物活性^[10]、表面活性处理剂^[11]、环氧树脂新型固化剂^[12]和化学发光^[13]等领域.

苯并咪唑类化合物的传统合成方法主要分为两种:一种是在盐酸或多聚磷酸等强酸作用下,由邻苯二胺及其衍生物与羧酸类化合物反应而制得^[14,15];该法通常需要较高的反应温度或较长的反应时间,且产率不理想,对设备要求高.另一种则是通过邻苯二胺及其衍生物与醛类化合物在氧化剂的作用下环合而得^[16~18];该反应过程比较简便,但副产物较多,分离困难.近年来,在传统的合成路线基础上,相继出现了一系列的以路易斯酸和过渡金属络合物等为催化剂的苯并咪唑类化合物的新合成路线,取得了较好的效果.

毛郑洲等^[19]按照以邻苯二胺、邻卤代硝基苯、邻硝基苯胺为合成原料进行分类,综述这类化合物的合成进展.彭湃等^[20]依据各种天然与非天然氨基酸为原料,论述了基于氨基酸的苯并咪唑合成,还具体地讲述了溶液法、微波法、固相等合成新技术合成与改性苯并咪唑的新进展.朱观明等^[21]首次按照 *N*-亚甲基邻苯二胺(或 *N*-亚甲基邻硝基苯胺)、*N*-酰基邻苯二胺和芳基脒(胍)三类中间体,较为详细地论述了苯并咪唑类化合物合成方法.本文总结了近年来苯并咪唑类化合物的催化合成方法,力求为开发合成苯并咪唑类化合物相关反应的新型催化剂和新的绿色工艺提供指导.

1 以邻苯二胺为原料合成苯并咪唑类化合物

1.1 邻苯二胺与醛反应合成苯并咪唑类化合物

邻苯二胺和醛为原料反应合成苯并咪唑类化合物是最常见的合成方法之一.大多采用酸催化剂促进邻苯二胺与醛反应生成苯并咪唑类化合物.例如,2-取代苯并咪唑的合成机理为:在催化剂或者其他试剂的作用

* E-mail: zhangqf@zjut.edu.cn

Received November 17, 2014; revised December 22, 2014; published online January 15, 2015.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21406199).

国家自然科学基金(No. 21406199)资助项目.

下,邻苯二胺与醛反应生成单席夫碱 **A**, 接下来席夫碱与邻位的氨基环化形成氢化苯并咪唑 **B**, 最后在脱氢试剂下生成 2-取代苯并咪唑 **1**。1,2-二取代苯并咪唑的合成机理为: 在上述形成单席夫碱 **A** 后, 其邻位的氨基再与醛反应形成双席夫碱 **C**, 或者一分子邻苯二胺与两分子醛一步形成双席夫碱 **C**, 随后通过环化、1,3-氢转移生成 1,2-二取代苯并咪唑 (Scheme 1)。

图式 1 邻苯二胺与醛反应合成 2-取代苯并咪唑和 1,2-二取代苯并咪唑的机理

Scheme 1 The mechanism for the synthesis of 2-substituted benzimidazoles or 1,2-disubstituted benzimidazoles from the reaction of *o*-phenylenediamines and aldehydes

传统方法通常以盐酸、磷酸和混酸等液体强酸为催化剂, 需要较高的反应温度和较长的反应时间等条件, 而这些条件对设备要求高, 环境污染大。将无机酸或者有机酸负载于载体中作为催化剂, 避免了强酸腐蚀问题, 而且可以回收利用。

2008 年, Sharghi 等^[22]报道了 TsOH/石墨为催化剂, 以邻苯二胺为原料, 与多种芳香醛在 75 °C 下反应, 合成了苯并咪唑类化合物 (Eq. 1), 但得到的产物为 2-取代苯并咪唑和 1,2-二取代苯并咪唑的混合物, 选择性差。

R = H, 4-MeO, 4-Cl, 4-CN, 4-Pr, 2-OH, 3-NO₂, 2,6-Cl₂, etc.

2011 年, Han 等^[23]报道了以活性炭负载磷酸为催化剂, 催化邻苯二胺与苯甲醛合成了 1-苄基-2-苄基苯并咪唑 (Eq. 2), 考察了催化剂用量、反应温度、反应时间和物料比等对产物产率的影响, 优化反应条件后, 产物 1-苄基-2-苄基苯并咪唑的收率最高可达 70%。该方法具有催化剂可重复利用, 后处理较为简单, 不需要加入碱

性物质调节酸碱性等优点。

杂多酸是一类由氧原子桥接金属原子形成的金属-氧簇化合物, 且具有良好的催化性能, 在许多酸催化反应中都具有良好的催化活性而受到人们的广泛关注。

2009 年, Fazaeli 等^[24]分别在有/无溶剂、微波和超声波辐射条件下, 以 Cu_{3/2}PMo₁₂O₄₀/SiO₂ 为催化剂, 使邻苯二胺或邻氨基硫醇与醛反应合成了 2-取代苯并咪唑或 2-取代苯并噻唑 (Eq. 3), 产率高 (尤其在微波和超声波辐射下), 反应时间短。但催化剂在重复使用过程中, 稳定性较差, 活性易下降。

X = NH, S; R = Ph, 2-MeOC₆H₄, 4-HOC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, 2-furyl, 2-pyridyl, C₆H₁₁, etc.

分子筛催化剂具有丰富的 Brønsted 酸中心和 Lewis 酸中心, 近年来在有机合成中得到关注。2010 年, Gadekar 等^[25]报道了利用改性的沸石分子筛为固体酸催化剂, 乙醇为溶剂, 在 70 °C 下, 催化邻苯二胺与醛反应高效地合成了苯并咪唑类化合物 (Eq. 4)。催化剂循环使用四次, 仍有 92% 的收率。

R = C₆H₅, 4-ClC₆H₄, 2,3-Cl₂C₆H₃, 2-HOC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄

2013 年, Ahmad 等^[26]研究了水热法制备的 H-alpha 分子筛用于催化苯甲醛和邻苯二胺合成苯并咪唑 (Eq. 5)。

R = 4-ClC₆H₄, 2,4-Cl₂C₆H₃, 4-NO₂C₆H₄, etc.

介孔硅铝材料具有高比表面积, 大孔径, 高酸度, 笼型三维孔结构也受到人们的关注。2010 年, Chari 等^[27]报道以 ALKIT-5 为催化剂, 邻苯二胺和醛类化合物为原料, 在空气氧化下合成了苯并咪唑类化合物 (Eq. 6)。对

催化剂 ALKIT-5 的硅铝比进行优化, 其中 ALKIT-5(10) 是最好的, 得到最高的产率 95%。以邻苯二胺和苯甲醛反应为例考察了该反应在乙腈、甲醇、乙醇和四氢呋喃等溶剂中进行的情况, 发现以乙腈为溶剂, 收率最好。

金属氧化物催化剂广泛用于多种类型反应, 尤其是氧化锆和硫酸化氧化锆催化剂, 它们具有较好的表面酸性, 无毒并且在低温下有很好的活性, 在有机合成中受到了人们的关注。2010 年, Shingalapur 等^[28]以 WO_x-ZrO₂ 为固体酸催化剂, 1,4-二氧六环为溶剂, 100 °C 下合成了 2-取代苯并咪唑(Eq. 7), 产率为 90%~96%。该方法目标产物选择性好, 且操作简单。

Rathod 等^[29]报道了以 20% MoO₃/CeO₂-ZrO₂ 为催化剂, 无溶剂条件下, 促进邻苯二胺和芳香醛合成了苯并咪唑类化合物(Eq. 8)。他们也微波法与传统方法进行了比较, 结果表明微波法反应时间短, 且收率比传统方法更高。

2011 年, Behbahani 等^[30]探索了 Fe/CeO₂-ZrO₂ 催化体系促进二胺与醛类反应生成 2-取代苯并咪唑(Eq. 9), 反应条件温和, 产率很好。该反应条件下, 能应用于多种类型的取代基, 但是脂肪醛并不反应。

2012 年, Rekha 等^[31]采用沉淀法在 120 °C 干燥、450 °C 焙烧下制备得到 MnAl₂O₃-120、MnAl₂O₃-450、MnZrO₂-120、MnZrO₂-450 等复合金属氧化物催化剂和在 120、450 °C 下考察干燥、焙烧制备得到 Al₂O₃-120、Al₂O₃-450、ZrO₂-120、ZrO₂-450 等氧化物催化剂, 催化邻苯二胺和醛或者酮反应合成了 2-取代苯并咪唑(Eq. 10), 结果表明 MnAl₂O₃-450 催化剂具有最好的催化效果, 产物收率可达 85%~95%。

纳米催化剂具有特殊的微观结构, 这决定了纳米催化剂的高催化活性和选择性。2011 年, Sharghi 等^[32]以 Cu/C 纳米粒子为催化剂, 在室温下合成了一系列的 2-取代苯并咪唑(Eq. 11), 产率为 82%~97%。他们还以杂环醛(如 2-吡啶甲醛、2-噻吩甲醛)和大体积的氮杂环冠醚醛为原料, 合成了相应的 2-取代杂环苯并咪唑。该反应体系具有催化剂廉价且可循环利用, 反应条件温和等优点。

2013 年, Teimouri 等^[33]分别以纳米氧化锌、氧化铝、ZSM-5 和晶粒硫化锆等固体酸为催化剂, 催化邻苯二胺与芳香醛一锅法合成 2-取代苯并咪唑化合物(Eq. 12), 获得了较好的收率。该方法还适用于合成苯并噁唑、苯并噻唑和喹啉类化合物。

Inamdar 等^[34]分别采用二氧化硅负载 CuO 纳米粒子为催化剂, 乙醇为溶剂, 在室温下催化邻苯二胺与苯甲醛合成苯并咪唑(Eq. 13)。该反应还可用于邻氨基苯硫酚和邻氨基苯酚和苯甲醛反应合成苯并噻唑和苯并噁唑, 得到不错的收率。该工艺的优点在于时间短, 常温反应, 催化剂易于回收利用。

在能源短缺的今天,可见光催化不断得到人们的重视.2013年,Samanta等^[35]以3,6-二(2-吡啶基)-1,2,4,5-四嗪(pytz)为催化剂,在可见光的照射,存在氧气气氛下,催化邻苯二胺和醛类合成了一系列的2-取代苯并咪唑(Eq. 14).该方法适用复杂的醛类(如葡萄糖、二茂铁甲醛等)合成苯并咪唑类化合物(Eq. 15),使苯并咪唑类化合物结构更加具有多样性.

2014年,Park等^[36]以空气为氧化剂,在蓝色的LEDs (7 W)照射下,进行邻苯二胺与醛的缩合反应合成2-取代苯并咪唑(Eq. 16),产率为70%~99%.通过该方法他们合成了候选药物的中间体(Scheme 2),得到56%的收率.

图式2 双苯并咪唑的合成路线

Scheme 2 Route for synthesis of bis-benzimidazole

微波辐射下可加快反应速率,降低反应温度,提高反应选择性和收率,使过去难以发生或速度很慢的反应能够快速完成,同时还能大大简化后处理过程,在有机合成中微波研究越来越多.2011年,Mungra等^[37]以对甲苯磺酸为催化剂,在微波辐射下,合成了一系列2-取代(四唑并[1,5-a]喹啉)苯并咪唑类化合物(Scheme 3).并对这些物质的抗菌活性进行了测试,结果显示大多数目标产物对白色念珠菌具有很好的抵抗作用.

图式3 四唑并[1,5-a]喹啉基苯并咪唑合成路线

Scheme 3 Route for the synthesis of tetrazolo [1, 5-a]quinoline-based benzimidazoles

2013年,Wang等^[38]以 NH_4Cl 为催化剂,以氧气为绿色氧化剂,在微波辐射下促进邻苯二胺与芳香醛反应高选择性地合成了一系列2-取代苯并咪唑类化合物(Eq. 17).研究发现产率与微波辐射的时间和功率有一定的关系.与传统方法相比,该方法具有反应时间短(≤ 10 min),产率较高等优点.

另外,2008年,Chen等^[39]报道了以4-甲氧基-四甲基吡啶为催化剂,在 O_2 气氛下,邻苯二胺与醛类反应生成苯并咪唑类化合物(Eq. 18).同样该方法也适用于合成苯并噻唑和苯并噻唑类化合物.

2012年,Chen等^[40]报道了 $\text{FeCl}_3/\text{Al}_2\text{O}_3$ 催化剂促进芳香醛和邻苯二胺反应合成苯并咪唑(Eq. 19),但产物为2-取代和1,2-二取代苯并咪唑的混合物.该反应条件温和,但选择性不好.

2013年,Jain等^[41]以邻苯二胺与芳香醛为原料,在 CuSO_4 和空气存在下,60 °C反应合成了2-取代苯并咪唑

(Eq. 20), 产率为 79%~96%. 对所有产物进行了抗病菌测试, 都具有良好的抗病菌活性.

2014 年, Srinivasulu 等^[42]研究了 Zn(OTf)₂ 催化邻苯二胺与芳香醛反应合成了一系列 2-取代苯并咪唑(Eq. 21), 该反应在乙醇中回流进行, 条件温和, 产率高.

Bai 等^[43]研究了 Fe₃O₄@SiO₂@(NH₄)₆Mo₇O₂₄ 催化剂, 并成功应用于催化邻苯二胺与芳香醛反应, 合成了 2-取代苯并咪唑类化合物(Eq. 22), 产率为 87%~95%. 该反应具有室温操作过程简单, 催化剂容易回收, 使用双氧水绿色氧化剂等特点.

1.2 邻苯二胺与羧酸反应合成苯并咪唑类化合物

2007 年, Niknam 等^[44]在甲磺酸和氧化铝共同存在下, 微波促使邻苯二胺与羧酸反应得到苯并咪唑类化合物(Eq. 23). 此外, 通过此方法还以脂肪酸和芳香二酸为原料合成了许多双苯并咪唑(Eq. 24).

2008 年, Liu 等^[45]也以 SiO₂ 负载钨磷杂多酸为催化剂, 催化肉桂酸与邻苯二胺合成了相应的苯并咪唑类化合物(Eq. 25). 采用正交法优化了实验条件, 相应产物的收率可达 86.8%. 采用杂多酸作催化剂, 虽然避免了无机酸的使用, 但这类催化剂稳定性不好, 套用 5 次后催化剂活性严重下降, 难以用于工业化生产.

2009 年, Ansari 等^[46]报道了以邻苯二胺为起始原料先与羧酸反应合成 2-取代苯并咪唑, 再通过亲和取代反应生成乙酸 1-(2-取代-1H-苯并咪唑基)乙酯, 又与水合肼反应产生 2-(2-取代-1H-苯并咪唑基)乙酸肼, 最后在三氯氧磷的作用下与羧酸反应得到目标产物(Scheme 4). 所得的产物都具有一定的抗细菌、真菌等活性.

图式 4 1,2-二取代苯并咪唑化合物合成路线

Scheme 4 Route for synthesis of 1,2-disubstituted benzimidazole derivatives

2011 年, Dey 等^[47]报道了以乙酰丙酮氧钒催化剂, 在无溶剂条件下, 微波促进邻苯二胺与羧酸或醛反应生成 2-取代苯并咪唑(Eq. 26), 产率为 80%~92%. 该方法在无溶剂条件下进行, 避免了有机溶剂的污染, 微波辐射的使用有效缩短了反应时间.

2012 年, Eren 等^[48]以氧化铁改性的海泡石为催化剂, 在 70 °C 下催化邻苯二胺与甲酸反应合成了苯并咪唑(Eq. 27). 该催化剂无毒, 且廉价, 可再生循环利用.

Bai 等^[49]对传统合成工艺进行了改进,首次以邻苯二胺磷酸盐为原料,与脂肪酸经环合反应合成了五个苯并咪唑类化合物(Scheme 5). 邻苯二胺与磷酸反应形成邻苯二胺磷酸盐,不仅实现了无溶剂合成,而且有效地避免了邻苯二胺被氧化,促进了环合反应的进行,并通过正交设计试验对合成工艺进行了优化. 反应机理为:在反应过程中,邻苯二胺磷酸盐中的磷酸一方面保护了邻苯二胺在反应过程中不被氧化,另一方面活化了脂肪酸中的羰基,使其很容易与氨基结合生成单酰胺,然后环合脱水,得到 2-取代苯并咪唑.

图式 5 邻苯二胺磷酸盐与脂肪酸反应合成苯并咪唑的路线
Scheme 5 Route for synthesis of benzimidazoles from the reaction of *o*-phenylenediamine phosphate and fatty acids

2014 年, Bian 等^[50]以咪唑为起始原料,经烷基化、甲酰化反应合成 *N*-烷基咪唑-3-甲醛,然后,在 45 °C、空气气氛下, *N*-烷基咪唑-3-甲醛与邻苯二胺经缩合-环化“一锅”反应合成了两类新型含咪唑单元的苯并咪唑化合物(Scheme 6). 通过改变两种反应物的摩尔比可选择性地得到以其中一类苯并咪唑衍生物为主的产物. 该方法具有反应条件较温和和环境友好等特点,但产物选择性差,部分产品收率较低.

图式 6 含咪唑单元的苯并咪唑衍生物合成路线
Scheme 6 Route for synthesis of benzimidazole derivatives containing carbazole unit

1.3 邻苯二胺与羧酸衍生物反应合成苯并咪唑类化合物

2007 年, Zhang 等^[51]研究了一系列路易斯酸催化邻苯二胺和原酸酯反应合成苯并咪唑类化合物(Eq. 28). 研究结果发现 ZrCl_4 、 $\text{SnCl}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 、 TiCl_4 、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 、 $\text{ZrCl}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ 和 HfCl_4 等对此反应显示很高的催化活性.

他们还以 ZrCl_4 为催化剂催化 3,3'-二氨基联苯胺和原酸酯合成了联苯并咪唑,产率高达 92%. 路易斯酸具有很好的催化活性,反应时间短,用量适当,引起副反应和设备腐蚀的可能性较小,可以节约成本等优点,越来越受到人们的重视.

2012 年, Karami 等^[52]制备了 Fe_3O_4 纳米颗粒催化剂,在 80 °C、无溶剂的条件下,催化邻苯二胺和原酸酯环化合生成苯并咪唑类化合物(Eq. 29). 反应时间 12~15 min, 产率高达 90% 左右. 催化容易回收,循环使用 5 次后,催化剂仅微小的失活.

随后, Karami 等^[53]又制备了钨硅酸催化剂,相同的其他反应条件下,邻苯二胺与原酸酯反应也成功地合成了 2-取代苯并咪唑,产率为 80%~92%. 并对此提出的反应机理是:在酸性催化剂的作用下,原酸酯与邻苯二胺进行亲核置换反应,脱去醇分子环化生成 2-取代苯并咪唑(Scheme 7).

图式 7 邻苯二胺与原酸酯反应合成 2-取代苯并咪唑的机理
Scheme 7 The mechanism for the synthesis of 2-substituted benzimidazoles from the reaction of *o*-phenylenediamines and orthoesters

2008 年, Heravi 等^[54]报道了在各种各样的杂多酸作用下,邻苯二胺与酰氯反应合成了 2-取代苯并咪唑类化合物(Eq. 30). 研究发现 $\text{H}_{14}[\text{NaP}_5\text{W}_{30}\text{O}_{110}]$ 催化效果最好,产率都在 96% 以上.

2009 年, Sharma 等^[55]以长链酰氯与邻苯二胺为原料, 在 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 催化下, 合成了 2-取代苯并咪唑类化合物(Scheme 8). 但产率普遍较低, 仅有 7%~14%.

图式 8 长链酰氯与邻苯二胺反应合成苯并咪唑的路线

Scheme 8 Route for synthesis of benzoimidazoles from the reaction of *o*-phenylenediamine and long-chain acyl chlorides

2011 年, Khalilil 等^[56]报道了 25 mol% KF/Al₂O₃ 催化酰氯、醛、酯和邻苯二胺或者 3,3'-二氨基联苯胺室温反应一锅法合成了苯并咪唑类化合物(Eq. 31), 反应时间短, 产率高达 95%. 该方法操作简单, 反应条件温和, 但产率会受到原料分子上所携带官能团的影响, 供电子取代基原料相应的目标产物的收率相对较低.

2013 年, Mayo 等^[57]在对甲基苯磺酸存在下, 邻苯二胺与二酮反应生成了 2-取代苯并咪唑类化合物(Eq. 32). 由于空间效应, 当 $R^2=R^3=Ph$ 时, 苯并咪唑的产率只有 49%, 反应底物受到限制. 该方法具有不需要氧化剂、金属、辐射等优点.

该反应的机理为: 在对甲苯磺酸催化下, 邻苯二胺上的氨基进攻羰基脱水缩合形成中间体 **3**, 接下来中间体 **3** 在催化剂的作用下进行分子内亲核加成产生 **5**, 最后碳碳键断裂形成目标产物(Scheme 9).

图式 9 邻苯二胺与二酮反应合成 2-取代苯并咪唑的机理

Scheme 9 The mechanism for the synthesis of 2-substituted benzimidazoles from the reaction of *o*-phenylenediamine and β -diketones

1.4 邻苯二胺与醇反应合成苯并咪唑类化合物

2007 年, Ren 等^[58]没有选择传统的醛或酸作为反应底物, 而是选择了伯醇, 在碘的氧化作用下直接合成了目标产物, 该反应为合成苯并咪唑化合物的提供了一个新方法(Eq. 33).

他们认为此反应的机理为: 首先伯醇在碘的作用下脱去一分子碘化氢形成相应的醛。由于碘具有强的亲氧性, 其可与羰基上的氧原子结合, 使羰基上的碳原子更加活泼, 从而邻苯二胺上的氨基更加容易进攻羰基碳原子生成中间产物席夫碱。最后席夫碱经环合和脱氢形成相应的苯并咪唑化合物(Scheme 10)。

图式 10 邻苯二胺与醇反应合成 2-取代苯并咪唑的机理

Scheme 10 The mechanism for the synthesis of 2-substituted benzimidazoles from the reaction of *o*-phenylenediamine and alcohols

2009 年, Blacker 等^[59]以 $\text{Ru}(\text{PPh}_3)_3(\text{CO})\text{H}_2$ 金属络合

物为催化剂, 通过添加双二苯基膦, 2-丁烯腈实现了醇和邻苯二胺的反应得到苯并咪唑类化合物(Eq. 34), 但是这个产率只达到 48%. 然而添加 5 mol% 的 *p*-TsOH 或 10 mol% 哌啶乙酸盐后, 产率可达到 98%. 并成功将该方法用于苯并噻唑和苯并噻唑的合成. 该方法的不足之处催化剂较贵, 反应过程中有毒试剂的使用等.

贵金属催化剂具有较高的催化活性, 在化工、生物催化以及环境保护等方面都有着广泛地应. 2010 年, Ruiz 等^[60]分别以 Au/TiO₂、Au/CeO₂、Au/Fe₂O₃ 和 Pd/MgO 等为催化剂, 以邻苯二胺和醇为原料, 合成了 2-取代苯并咪唑(Eq. 35). 结果表明 Au/CeO₂ 催化效果最好. 在三氟甲苯中加热至 90 °C 和 O₂ 存在下, Au/CeO₂ 催化苯甲醇和邻苯二胺反应, 合成了 2-取代苯并咪唑, 产率为 40%~91%. 该方法还适用于正丁醇及 2-辛烯-1-醇与邻苯二胺的反应, 但是目标产物的收率较低. 反应历程: 在氧气的作用下, 醇被氧化成醛, 最后醛与邻苯二胺环化脱氢生成 2-取代苯并咪唑.

Shiraishi 等^[61]以邻苯二胺和脂肪醇或芳香醇为原料, Pt@TiO₂ 为催化剂, 合成苯并咪唑类化合物(Eq. 36). 在光照下, TiO₂ 产生电子 e⁻ 和空穴, 而金属 Pt 有效地捕获电子 e⁻, 并加强电子与空穴的分离, 从而加速乙醇的氧化脱氢形成乙醛, 促进乙醛和邻苯二胺的反应生成所需的目标产物.

2011 年, Raghavendra 等^[62]探索了丙基膦酸酐(T₃P)和 DMSO 体系催化醇(芳香醇、脂肪醇和杂环醇等)与邻苯二胺合成了 2-取代和 1,2-二取代苯并咪唑类化合物(Eq. 37), 产率为 85%~97%. T₃P 是作为氧化和环合脱水剂的作用. 但该反应使用了有毒和昂贵的试剂. 该反应体

系也可用于苯并噻唑的合成.

2013 年, Yu 等^[63]在室温条件下, 邻苯二胺与醇在 CuCl、Bpy 和四甲基哌啶(TEMPO)中反应, 生成 2-取代苯并咪唑(Eq. 38), 产率为 85%~94%. 该反应条件温和, 不需溶剂, 提供了新的合成方法. 该方法也同样适用于 2-取代苯并噻唑和 2-取代苯并噻唑的合成.

1.5 邻苯二胺与脂肪胺反应合成苯并咪唑类化合物

在有机合成中, 叔胺常用来替代醛或羧酸衍生物作为原料. 2011 年, Luca 等^[64]以 Pd/C 为催化剂, 2-丁烯腈为氢受体, 在微波辐射下, 通过邻苯二胺与叔胺作用生成 2-取代苯并咪唑或 1,2-二取代苯并咪唑(Eq. 39), 产率高达 95%. 该方法为合成苯并咪唑提供了一种新的合成方向, 且催化剂可循环利用.

该反应机理为: 在钯催化下, 叔胺被氧化消除氢形成活化的亚胺离子, 然后与邻苯二胺反应形成席夫碱, 最后环化脱氢生成目标产物(Scheme 11).

2012 年, Pizzetti 等^[65]在 Luca 的研究基础上, 同样的反应条件下, 以邻苯二胺与伯胺为原料, 合成了 2-取代苯并咪唑或 1,2-二取代苯并咪唑(Eq. 40). 该方法的适用范围也可进一步扩展到 2-取代苯并噻唑. 该反应历程为: 在催化剂的作用下, 伯胺脱氢形成亚胺, 酸催

图式 11 邻苯二胺与叔胺反应合成 2-取代苯并咪唑的机理
Scheme 11 The mechanism for the synthesis of 2-substituted benzimidazoles from the reaction of *o*-phenylenediamines and tertiary amines

化下亚胺消除氨气后, 与邻苯二胺反应生成席夫碱, 随后环化脱氢生成 2-取代苯并咪唑。

R = aromatic, heteromatic, aliphatic
 R¹ = C₆H₅, COOMe, CN, Cl, Me, H
 R² = H, Me
 R³ = Ph, Me, C₃H₇, C₆H₁₃, CH₂CH₂Ph

1.6 *N*-取代邻苯二胺合成苯并咪唑类化合物

2008 年, Cho 等^[66]直接用 *N*-烷基-1,2-苯二胺为原料, 分子内环化合成 1,2-二取代苯并咪唑类化合物(Eq. 41)。产物的收率不受 R 的苯环上的取代基的位置和电子性质的影响, 但是与烷基链的长短有关, 烷基链越长产率越低。至于反应机理还不清楚。

R = Ph, 3-MeOC₆H₅, 4-BrC₆H₅, CH₂CH₂Ph, etc.

2 以邻硝基苯胺为原料合成苯并咪唑类化合物

合成苯并咪唑类化合物多数以邻苯二胺为原料, 而邻苯二胺制备和分离使反应过程复杂繁琐, 尤其对不稳定的邻苯二胺类化合物, 这些方法往往导致反应产物收率较低, 对工业化不利。

因而, 人们开始尝试直接使用邻硝基苯胺为原料合成苯并咪唑类化合物, 该方法具有原料易得, 且省去了硝基还原为氨基的独立步骤, 简化了工艺等特点。直接合成苯并咪唑类化合物的反应受到了人们的关注。

2.1 邻硝基苯胺与醛反应合成苯并咪唑类化合物

2007 年, Surpur 等^[67]在硫代硫酸钠和微波辐射条件下, 促使邻硝基苯胺和醛反应合成了苯并咪唑类化合物(Eq. 42)。

R = 2-ClC₆H₄, 2-HOC₆H₄, 2-furyl, 4-*N,N*-(CH₃)₂C₆H₄, 4-FC₆H₄, 3,4-(CH₃O)₂C₆H₄, etc.

2008 年, Wang 等^[68]以邻硝基苯胺和甲醛为原料, 纳米 TiO₂ 为催化剂, 采用自制的微型光催化反应器, 在 250 W 的紫外光照射下, 快速合成了苯并咪唑(Eq. 43)。与传统方法相比, 该法反应条件温和, 操作简便, 耗时短, 产率高。

2009 年, Mao 等^[69]以邻硝基苯胺为原料, 氯化亚锡为还原剂, 碘化钾为催化剂, 还原催化依次进行, 盐酸溶液中一锅法合成苯并咪唑类化合物的新方法(Eq. 44)。当用对苯二甲醛与邻硝基苯胺为原料, 在相同实验条件下反应时, 也可以生成目标产物双苯并咪唑类化合物(Eq. 45), 且产率很高, 达到 93%。该方法反应条件适用范围广泛, 成本低廉, 可大大简化实验和后处理步骤, 实用性强, 且以水为溶剂符合绿色化学要求, 为苯并咪唑类化合物的合成提供了一种新的方法。其反应路径为: 邻硝基苯胺首先被氯化亚锡还原为邻苯二胺, 紧接着在碘化钾的催化下邻苯二胺和芳香醛合成苯并咪唑类化合物。

R = C₆H₅, 4-HOC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-O₂NC₆H₄, 4-(CH₃)₂C₆H₃, 4-CH₃OC₆H₄, 4-CH₃C₆H₄, 3-CH₃C₆H₄, 3-O₂NC₆H₄, 2,4-Cl₂C₆H₃, 3-CH₃O-4-HOC₆H₃

2012 年, Weires 等^[70]以 Pd/C 和蒙脱土-K10 为催化剂, 甲酸铵为氢供体, 甲苯为溶剂, 加热回流促进邻硝基苯胺和苯甲醛一锅法合成苯并咪唑类化合物(Eq. 46)。

但是此反应体系易产生 1,2-二取代苯并咪唑。该反应历程为: 在 Pd/C 催化作用下, 通过转移加氢对硝基的还原生成邻苯二胺, 蒙脱土-K10 催化邻苯二胺与醛的缩合生成目标产物。

2.2 邻硝基苯胺与醇反应合成苯并咪唑类化合物

2011 年, Selvam 等^[71]以 *N*-取代邻硝基苯胺和简单脂肪醇为原料, Pt/TiO₂ 为催化剂, 在紫外光或者太阳光的照射下, 一步合成了 1,2-取代苯并咪唑(Eq. 47)。但以 *N*-羟烷基-邻硝基苯胺为原料时, 得到的产物为 2-取代苯并咪唑。实验结果还表明该反应在紫外光照射比太阳光照射时的产率要高。

2013 年, Li 等^[72]报道了以二茂铁为催化剂, 甲苯作溶剂, 邻硝基苯胺和芳香醇为起始原料, 经醇氧化、硝基还原、缩合及脱氢一连串反应一锅法合成了苯并咪唑类化合物(Eq. 48), 产率可达 80%左右。但是反应时间很长, 而且以烯醇和乙醇为原料时, 并不反应。

该反应路径为: 首先, 在催化剂的作用下, 醇被氧化成醛, 同时通过氢转移将邻硝基苯胺还原成邻苯二胺, 然后醛与邻苯二胺缩合环化生成二氢苯并咪唑, 最后又在催化剂的作用下脱氢形成 2-取代苯并咪唑(Scheme 12)。在这里, 脱下来的氢会通过氢转移再次对硝基的加氢还原。

2014 年, Tang 等^[73]也报道了 Au/TiO₂ 为催化剂, 催化邻硝基苯胺和邻硝基苯酚与苯甲醇一锅法合成了苯并咪唑和 2-取代苯并咪唑(Eq. 49)。

图式 12 邻硝基苯胺与醇反应合成 2-取代苯并咪唑的路径
Scheme 12 The pathway for the synthesis of 2-substituted benzimidazoles from the reaction of 2-nitroaniline and alcohols

Chen 等^[74]用 Pd/HT 催化苯甲醇与硝基苯反应生成亚胺类化合物, 效果显著, 并将该方法成功用于 2-硝基苯胺和 1,2-二硝基苯与苯甲醇反应合成 2-取代苯并咪唑(Eq. 50), 反应 48 h 后收率达到 96%。该反应收率高, 催化剂可回收利用, 但反应温度高, 反应时间较长。

2.3 邻硝基苯胺与羧酸衍生物反应合成苯并咪唑类化合物

2011 年, Kim 等^[75]以邻硝基苯胺或 1,2-二硝基苯与酯为原料, 在金属铟存在下, 合成了 2-取代苯并咪唑(Eq. 51)。当邻硝基苯胺上的取代基为卤素时, 会生成脱卤产物; 而以 1,2-二硝基苯为原料时, 生成的 2-取代苯并咪唑的产率相对较低。

2014 年, Duan 等^[76]通过邻硝基苯胺和 *N,N*-二甲苯酰胺在三氯氧磷催化下合成 2-硝基苯胺席夫碱, 随后在 SnCl₂ · 2H₂O 的催化下 2-硝基苯胺席夫碱环化合成苯并咪唑类化合物(Scheme 13), 产率为 88%~92%。

图式 13 邻硝基苯胺和酰胺反应合成苯并咪唑的路线

Scheme 13 Route for the synthesis of benzimidazoles from the reaction of *o*-nitroaniline and amides

2.4 邻硝基苯胺与 CO_2 和 H_2 反应合成苯并咪唑类化合物

CO_2 是主要的温室气体, 同时也是一种廉价、丰富的 C1 资源, 因此将 CO_2 转化为高附加值化学品具有重要意义. 2013 年, Yu 等^[77]以 $\text{RuCl}_2(\text{dppe})_2$ 为催化剂, 催化邻苯二胺、 CO_2 和 H_2 三组分反应合成苯并咪唑的绿色新反应, “一锅法”制得了苯并咪唑(Eq. 52). 此反应体系利用了 CO_2 可再生资源, 副产物只有水, 对环境友好. 但反应时间长, 压力较高, 对设备要求高.

该反应路径为: 第一步, 在 $\text{RuCl}_2(\text{dppe})_2$ 催化剂作用下, 二氧化碳与氢气反应生成甲酸; 第二步, 甲酸与邻苯二胺反应脱水形成中间体甲酰胺; 最后分子内环化脱水生成苯并咪唑(Scheme 14).

图式 14 邻苯二胺与 CO_2 及 H_2 反应合成 2-取代苯并咪唑的路径

Scheme 14 The pathway for the synthesis of benzimidazole from the reaction of *o*-phenylenediamine with alcohol CO_2 and H_2

2014 年, Hao 等^[78]以 Au/TiO_2 、 $\text{Au/Al}_2\text{O}_3$ 、 Au/ZnO 、 Au/PU 和 Au/HT 为催化剂, 在 $100\text{ }^\circ\text{C}$ 、 8 MPa 、 12 h 的条件下, 催化邻硝基苯胺与 H_2 和 CO_2 反应合成苯并咪唑(Eq. 53), 发现 Au/TiO_2 对苯并咪唑的选择性最好, 收率

为 28%~86%. 但反应压力较高.

3 卤代苯胺原料合成苯并咪唑类化合物

Cu 盐具有廉价、稳定及其低毒性等优点, Cu 催化有机合成反应在医药以及日用化工品等的合成中得到广泛的应用. 2007 年, Zou 等^[79]以邻卤代酰胺和伯胺为原料, 首先在 $\text{CuI/L-poline/K}_2\text{CO}_3$ 催化体系下, DMSO 为溶剂, 反应一段时间形成邻氨基苯酰胺和 1,2-二取代苯并咪唑的混合物, 然后在 $100\sim 140\text{ }^\circ\text{C}$ 加热或者添加乙酸和 $40\sim 60\text{ }^\circ\text{C}$ 条件下继续反应得到 1,2-二取代苯并咪唑化合物(Eq. 54). 该反应适用于多种多样的底物, 但是反应时间较长.

2009 年, Hirano 等^[80]以 CuI 为催化剂, DBU 为碱, 在 DMSO 中使卤代苯胺发生分子内环化合成 *N*-取代苯并咪唑(Eq. 55). 该方法主要为合成 *N*-芳基苯并咪唑类化合物提供了新方法.

2010 年, Jin 等^[81]以 CuI/TEA 或 $\text{CuI/L-poline/K}_2\text{CO}_3$ 为催化体系, DMSO 为溶剂, 催化卤代苯胺、炔烃和磺酰叠氮物三组一锅法合成了一系列的 2-取代-1-磺酰苯并咪唑化合物(Eq. 56). 该方法涉及多组分连串反应与分子内 C—N 偶合策略, 为合成 *N*-磺酰化苯并咪唑类化合物开辟了新途径.

2011 年, Kim 等^[82]以邻卤苯胺、醛和叠氮钠为原料, DMSO 为溶剂, 存在 CuCl 和 TEMEDA 催化体系下, 合成了 2-取代苯并咪唑化合物(Eq. 57), 产率为 40%~98%. 该方法适用于各种醛类, 应用范围广泛.

4 邻二卤代苯为原料合成苯并咪唑类化合物

在过度金属催化剂作用下, 合成的苯并咪唑存在同

X = Cl, Br, I

R¹ = 4-MeC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-*i*-PrC₆H₄, *n*-Bu, Me, 4-MeC₆H₄

R² = Ph, TMS, *n*-pentyl, Bu, 4-MeC₆H₄, 3-FC₆H₄

R³ = H, 4-Me, 4-Cl

X = I, Br

R¹ = H, COOMe, pyridine

R² = aromatic, heteromatic, aliphatic

分异构体混合物。2010 年, Deng 等^[83]在 CuI 为催化剂, Cs₂CO₃ 为碱, 使邻二卤代苯和脒类反应控制选择性合成区域专一的 1,2-二取代苯并咪唑(Eq. 58)。研究发现仅当邻二卤代苯上的两取代基为两种不同的卤素时, 得到的产物才是区域专一的 1,2-二取代苯并咪唑。该方法具有原料易得, 反应底物范围广等特点, 但是该反应产率较低, 且需要高温条件。

2013 年, Jui 等^[84]在 Cs₂CO₃ 和钯系催化剂下, 邻二卤代苯或邻氯苯磺酸与苯胺及酰胺反应区域选择性合成区域专一的 1,2-二取代苯并咪唑类化合物(Eq. 59)。同时, 还以同一邻氯苯酚衍生而来两种不同的邻氯苯磺酸为原料, 同样条件下反应得到两种完全相反的同分异构的苯并咪唑。该方法过程涉及分子内胺化和酰胺化串联反应, 广泛用于芳胺(杂环芳胺)、酰胺和亲电体底物等合成相应的苯并咪唑类化合物, 为区域选择性苯并咪唑的合成开辟了一种新途径。

卤代苯胺和邻二卤代苯是有机合成中重要的原料, 通常也用来合成苯并咪唑类化合物。但是, 此类原料在

反应过程中会发生脱卤反应, 从而产生大量的含卤废水, 对环境极为不利。

5 以硝基苯衍生物为原料合成苯并咪唑类化合物

2007 年, Hubbard 等^[85]先将邻卤硝基苯上卤素和伯胺反应形成 *N*-取代-2-硝基苯, 然后, 在催化剂的作用下发生硝基还原环化形成 2-取代苯并咪唑(Scheme 15)。该反应涉及不寻常插入 sp³ 杂化碳氢键的过程。

图式 15 邻卤硝基苯与伯胺反应合成苯并咪唑的路线

Scheme 15 Route for the synthesis of benzimidazoles from the reaction of *o*-halogenated nitrobenzene and primary amines

2009 年, Selvam 等^[86]以 2-叠氮硝基苯和脂肪醇为原料, 以 TiO₂、Ag/TiO₂ 和 Pt/TiO₂ 为催化剂, 在紫外光或太阳光的照射下, 合成了 2-取代苯并咪唑(Eq. 60)。该反应利用光照高效合成目标产物, 符合绿色化学的要求。

6 其他原料合成苯并咪唑类化合物

2008 年, Brasche 等^[87]以廉价的醋酸铜为催化剂, DMSO 为溶剂, 存在醋酸和 O₂ 条件下, 使 *N*-苯基苯甲脒经 C—H 功能化, 然后环化形成 C—N 键制备得到 2-芳基苯并咪唑类化合物(Eq. 61), 收率为 70%~89%。该

方法使用廉价催化剂, 适用于含各种取代基的底物, 但反应时间较长. 该方法还是用于合成 *N*-甲基 2-芳基苯并咪唑类化合物.

$R^1 = \text{H}, 4\text{-OMe}, 4\text{-F}, 4\text{-Br}, 4\text{-Cl}, 4\text{-CO}_2t\text{-Bu}, 4\text{-I}$
 $R^2 = 2\text{-CH}_3, 2\text{-CF}_3, 2\text{-TBS}, 2\text{-OMe}, 2\text{-Cl}, 2\text{-Me-4-Cl}, 2\text{-Me-5-F}, \text{etc.}$
 $R^3 = \text{H}, \text{Me}$

2009 年, Rosen 等^[88]以商业易得的苯并噻二唑磺酰胺为原料, 在金属锌作用下, 化学选择性还原脱硫得到中间体苯二胺, 然后在焦亚硫酸钠氧化下与醛反应合成 2-取代苯并咪唑磺酰胺化合物(Scheme 16). 该反应原料易得, 反应条件温和.

$R^1 = \text{NHPh}, \text{NHBn}, N\text{-piperidinyl}$
 $R^2 = \text{Ph}, 4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4, 3\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4,$
 $2\text{-ClC}_6\text{H}_4, \text{tert-butyl}, n\text{-pentyl}$

图式 16 苯并咪唑磺酰胺类化合物合成路线

Scheme 16 Route for the synthesis of benzimidazole sulfonamides

2011 年, Fu 等^[89]以 *N*-(2-亚胺)苯基磺酰胺为原料, $\text{PdCl}_2(10 \text{ mol}\%)/\text{PhI}(\text{OAc})_2$ 和 K_2CO_3 为催化体系, 室温下 *N*-(2-亚胺)苯基磺酰胺发生分子内的环化合成了 1,2-二取代苯并咪唑(Eq. 62). 反应过程通过氧化、分子内亲核进攻和环化脱氢连串反应得以形成目标产物.

$R^1 = 4\text{-CH}_3, 4\text{-MeO}, 4\text{-Cl}, 5\text{-NO}_2, 5\text{-COOEt}$
 $R^2 = \text{COOEt}, \text{COCH}_3, \text{COC}_6\text{H}_5, \text{CH}_3, \text{CH}_2\text{Ph}, \text{CH}=\text{CHPh}$
 $R^3 = 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4, \text{CH}_3$

这些反应原料往往在分子中引入其他的官能团, 使得苯并咪唑类化合物更加多样化. 另外, 仍然采用过渡金属均相催化剂, 存在催化剂分离和回收困难等缺点.

虽然早期有文献报道^[71-74]固相催化醇类与邻硝基苯胺反应合成苯并咪唑类化合物, 但大多采用较为活泼的芳香醇为原料, 而脂肪族伯醇的活化一直是个难题. 我们课题组在对双金属催化剂催化一锅法合成 2-甲基

咪唑的研究^[90]基础上, 设计了多金属催化剂, 实现了脂肪醇脱氢、邻硝基苯胺原位加氢还原、邻苯二胺与醛缩合环化串联反应一锅法合成苯并咪唑类化合物^[91], 得到高收率产物. 该反应为 2-烷基取代苯并咪唑类化合物的合成提供了新方法.

7 总结

苯并咪唑类化合物具有优良的生理活性和药理活性, 应用极为广泛. 如今, 用于合成苯并咪唑类化合物的原料和方法已有很多, 但这些方法普遍还存在不足. 传统的合成工艺, 对设备要求高, 特别是使用无机酸等物质, 产生大量的废水, 对环境不友好. 现有的其他合成工艺大多采用间歇生产, 具有生产操作不方便, 催化剂回收分离困难等问题; 也无法同时实现满足绿色化学、高效收率以及工业化生产三个要求. 但是如何利用绿色、高效的方法合成苯并咪唑类化合物, 一直是化学工作者探索的课题. 人们放弃传统的强酸和强氧化剂催化、高温反应等苛刻的反应条件, 尝试使用微波辐射和可回收固体催化剂等新的合成手段, 取得了良好效果. 但是, 目前此类合成新方法的研究大多还处于实验室研究阶段, 用于工业生产尚有一定难度, 还有待进一步研究和开发. 另外, 开发新的合成工艺, 从绿色化学的原子经济性角度来合成苯并咪唑类化合物, 或通过一步法连续化从简单的、廉价的原料直接合成问题将是今后研究的又一新方向.

References

- [1] Denny, W. A.; Rewcastle, G. W.; Baguley, B. C. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 814.
- [2] Huang, S. T.; Hsei, I. J.; Chen, C.; *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 6106.
- [3] Porcari, A. R.; Devivar, R. V.; Kucera, L. S.; Drach, J. C.; Townsend, L. B. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1252.
- [4] Sharma, S.; Gangal, S.; Rauf, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 1751.
- [5] Fonseca, T.; Gigantea, B.; Gilchrist, T. L. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1793.
- [6] Goodwin, K. D.; Lewis, M. A.; Tanious, F. A.; Tidwell, R. R.; David Wilson, W.; Georgiadis, M. M.; Long, E. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7846.
- [7] Zhang, J.; Zhao, W.-M.; Guo, W.-Y.; Wang, Y.; Li, Z.-P. *Acta Phys.-Chim. Sin.* **2008**, *24*, 1239 (in Chinese). (张军, 赵卫民, 郭文跃, 王勇, 李中谱, 物理化学学报, **2008**, *24*, 1239.)
- [8] Shen, J.; Yu, D.-S.; Pang, Z.-Z. *J. Beijing Univ. Chem. Technol.* **2005**, *32*, 110 (in Chinese). (沈建, 余鼎声, 庞正智, 北京化工大学学报, **2005**, *32*, 110.)
- [9] Isele, K.; Franz, P.; Ambrus, C.; Bernardinelli, G.; Decurtins, S.; Williams, A. F. *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 3896.
- [10] Miao, Z.-W.; Zhou, W.-H.; Liu, X.-L. *Chin. J. Org. Chem.* **1999**, *19*, 537 (in Chinese). (苗志伟, 周卫红, 刘小兰, 有机化学, **1999**, *19*, 537.)

- [11] Raban, M.; Chang, H.; Craine, L. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2205.
- [12] Berrada, M.; Carriere, F.; Abboud, Y. *Mater. Chem.* **2002**, *12*, 3551.
- [13] Kuroda, N.; Shimoda, R.; Wada, M. *Anal. Chim. Acta* **2000**, *403*, 131.
- [14] Phillips, M. A. *J. Chem. Soc.* **1928**, 1928, 2393.
- [15] Hein, D. W.; Alheim, R. J.; Leavitt, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 427.
- [16] Vanden Eynde, J. J.; Delfosse, F.; Lor, P.; Van Haverbeke, Y. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 5813.
- [17] Lee, K. J.; Janda, K. D. *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 1556.
- [18] Bhatnagar, I.; George, M. V. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 1293.
- [19] Mao, Z.-Z.; Wang, Z.-Y.; Hou, X.-N.; Song, X.-M.; Luo, Y.-F. *Chin. J. Org. Chem.* **2008**, *28*, 542 (in Chinese).
(毛郑州, 汪朝阳, 侯晓娜, 宋秀美, 罗玉芬, 有机化学, **2008**, *28*, 542.)
- [20] Peng, P.; Xiong, J.-F.; Li, B.; Mo, G.-Z.; Chen, R.-H.; Wang, Z.-Y. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 1891 (in Chinese).
(彭湃, 熊金锋, 李豹, 莫广珍, 陈任宏, 汪朝阳, 有机化学, **2013**, *33*, 1891.)
- [21] Zhu, G.-M.; Yang, L.-Y.; Cui, D.-M. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, *34*, 495 (in Chinese).
(朱观明, 杨柳阳, 崔冬梅, 有机化学, **2014**, *34*, 495.)
- [22] Sharghi, H.; Asemani, O.; Tabaei, S. M. H. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, *45*, 1293.
- [23] Han, B.; Jiang, H.-J.; Jia, X.-J.; Gu, X.-H. *Appl. Chem. Ind.* **2011**, *40*, 1553 (in Chinese).
(韩波, 蒋海金, 贾小维, 顾晓慧, 应用化工, **2011**, *40*, 1553.)
- [24] Fazaeli, R.; Aliyan, H. *Appl. Catal. A: Gen.* **2009**, *353*, 74.
- [25] Gadekar, L. S.; Arbad, B. R.; Lande, M. K. *Chin. Chem. Lett.* **2010**, *21*, 1053.
- [26] Ahmad, K. W.; Majid, S. A.; Radha, T. *Res. J. Chem. Environ.* **2013**, *17*, 40.
- [27] Chari, M. A.; Shobha, D.; Kenawy, E.; Al-Deyab, S. S.; Reddy, B. V. S.; Vinu, A. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5195.
- [28] Shingalapur, R. V.; Hosamani, K. M. *Catal. Lett.* **2010**, *137*, 63.
- [29] Rathod, S. B.; Lande, M. K.; Arbad, B. R. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2010**, *31*, 2835.
- [30] Behbahani, F. K.; Ziaei, P.; Fakhroueian, Z.; Doragi, N. *Monatsh. Chem.* **2011**, *142*, 901.
- [31] Rekha, M.; Hamza, A.; Venugopal, B. R.; Nagaraju, N. *Chin. J. Catal.* **2012**, *33*, 439.
- [32] Sharghi, H.; Khalifeh, R.; Mansouri, S. G.; Aberi, M.; Eskandari, M. M. *Catal. Lett.* **2011**, *141*, 1845.
- [33] Teimouri, A.; Chermahini, A. N.; Salavati, H.; Ghorbanian, L. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2013**, *373*, 38.
- [34] Inamdar, S. M.; More, V. K.; Mandal, S. K. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 579.
- [35] Samanta, S.; Das, S.; Biswas, P. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 11184.
- [36] Park, S.; Jung, J.; Cho, E. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 4148.
- [37] Mungra, D. C.; Patel, M. P.; Patel, R. G. *Med. Chem. Res.* **2011**, *20*, 782.
- [38] Wang, J.; Li, J.-J.; Chu, H.-T.; Su, L.-Q.; Zhang, Y.-M.; Wei, T.-B. *Chem. Res. Appl.* **2013**, *25*, 423 (in Chinese).
(王军, 李军舰, 初红涛, 苏立强, 张有明, 魏太保, 化学研究与应用, **2013**, *25*, 423.)
- [39] Chen, Y. X.; Qian, L. F.; Zhang, W.; Han, B. *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 9470.
- [40] Chen, G. F.; Dong, X. Y. *Eur.-J. Chem.* **2012**, *9*, 289.
- [41] Jain, R.; Agarwal, D. D.; Sahu, P. K.; Selvam, D. T.; Sharma, Y.; Gupta, R.; Prakash, A. *Med. Chem. Res.* **2013**, *22*, 1788.
- [42] Srinivasulu, R.; Kumar, K. R.; Satyanarayana, P. V. *Green Sustainable Chem.* **2014**, *4*, 33.
- [43] Bai, G. Y.; Lan, X. W.; Liu, X. F.; Liu, C.; Shi, L. J.; Chen, Q. Z.; Chen, G. F. *Green Chem.* **2014**, *16*, 3160.
- [44] Niknam, K.; Fatehi-Raviz, A. *J. Iran. Chem. Soc.* **2007**, *4*, 438.
- [45] Liu, H.; Deng, Y.-J. *Spec. Petrochem.* **2008**, *25*, 59 (in Chinese).
(刘鸿, 邓勇军, 精细石油化工, **2008**, *25*, 59.)
- [46] Ansari, K. F.; Lal, C. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 4028.
- [47] Dey, M.; Deb, K.; Dhar, S. S. *Chin. Chem. Lett.* **2011**, *22*, 296.
- [48] Eren, B.; Erdogan, G. *Reac. Kinet., Mech. Catal.* **2012**, *107*, 333.
- [49] Bai, C.-B.; Li, J.-J.; Zhang, P.; Zhang, Y.-M.; Wei, T.-B. *Chin. J. Synth. Chem.* **2012**, *20*, 359 (in Chinese).
(白翠冰, 李军舰, 张鹏, 张有明, 魏太保, 合成化学, **2012**, *20*, 359.)
- [50] Bian, L.; Zeng, X.-C.; He, R.; Luo, C.-L.; Lin, Z.-Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, *34*, 994 (in Chinese).
(卞垒, 曾向潮, 何如, 罗创龙, 林志强, 有机化学, **2014**, *34*, 994.)
- [51] Zhang, Z. H.; Yin, L.; Wang, Y. M. *Catal. Commun.* **2007**, *8*, 1126.
- [52] Karami, B.; Nikoseresht, S.; Khodabakhshi, S. *Chin. J. Catal.* **2012**, *33*, 298.
- [53] Karami, B.; Ghashghaee, V.; Khodabakhshi, S. *Catal. Commun.* **2012**, *20*, 71.
- [54] Heravi, M. M.; Sadjadi, S.; Oskooie, H. A.; Shoar, R. H.; Bamoharram, F. F. *Catal. Commun.* **2008**, *9*, 504.
- [55] Sharma, S.; Gangal, S.; Rauf, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 1751.
- [56] Khalili, S. B.; Sardarian, A. R. *Monatsh. Chem.* **2012**, *143*, 841.
- [57] Mayo, M. S.; Yu, X. Q.; Zhou, X. Y.; Feng, X. J.; Yamamoto, Y.; Bao, M. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 764.
- [58] Ren, Y.-M.; Cai, C. *Chin. J. Appl. Chem.* **2007**, *24*, 847 (in Chinese).
(任一鸣, 蔡春, 应用化学, **2007**, *24*, 847.)
- [59] Blacker, A. J.; Farah, M. M.; Hall, M. I.; Marsden, S. P.; Saidi, O.; Williams, J. M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2039.
- [60] Ruiz, V. R.; Corma, A.; Sabater, M. J. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 730.
- [61] Shiraishi, Y.; Sugano, Y.; Tanaka, S.; Hirai, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 1656.
- [62] Raghavendra, G. M.; Ramesha, A. B.; Revanna, C. N.; Nandeesh, K. N.; Mantelingu, K.; Rangappa, K. S. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5571.
- [63] Yu, J. T.; Xu, J.; Lu, M. *Appl. Organomet. Chem.* **2013**, *27*, 606.
- [64] Luca, L. D.; Porcheddu, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 5791.
- [65] Pizzetti, M.; Luca, E. D.; Petricci, E.; Porcheddu, A.; Taddei, M. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2453.
- [66] Cho, C. S.; Kim, J. U. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2008**, *29*, 1097.
- [67] Surpur, M. P.; Singh, P. R.; Patil, S. B.; Samant, S. D. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 1375.
- [68] Wang, J.-K.; Zhang, Y.-J.; Chen, G.-S.; Lu, X.-H. *Chem. Reag.* **2008**, *30*, 115 (in Chinese).
(王济奎, 张友娟, 陈国松, 陆小华, 化学试剂, **2008**, *30*, 115.)
- [69] Mao, Z.-Z.; Wang, Z.-Y.; Song, X.-M.; Mo, Y.-Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2009**, *29*, 985 (in Chinese).
(毛郑州, 汪朝阳, 宋秀美, 莫阳青, 有机化学, **2009**, *29*, 985.)
- [70] Weires, N. A.; Boster, J.; Magolan, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6508.
- [71] Selvam, K.; Swaminathan, M. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3386.
- [72] Li, G.; Wang, J.; Yuan, B.; Zhang, D. F.; Lin, Z. Y.; Li, P.; Huang, H. H. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 6934.
- [73] Tang, L.; Guo, X. F.; Yang, Y.; Zha, Z. G.; Wang, Z. Y. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 6145.
- [74] Chen, J.; Huang, S. J.; Lin, J.; Su, W. P. *Appl. Catal. A: Gen.* **2014**, *470*, 1.
- [75] Kim, J.; Kim, J.; Lee, H.; Lee, B. M.; Kim, B. H. *Tetrahedron* **2011**,

- 67, 8027.
- [76] Duan, L. P.; Li, Q.; Wu, N. B.; Xu, D. F.; Zhang, H. B. *Chin. Chem. Lett.* **2014**, 25, 155.
- [77] Yu, B.; Zhang, H. Y.; Zhao, Y. F.; Chen, S.; Xu, J. L.; Huang, C. L.; Liu, Z. M. *Green Chem.* **2013**, 15, 95.
- [78] Hao, L. D.; Zhao, Y. F.; Yu, B.; Zhang, H. Y.; Xu, H. J.; Liu, Z. M. *Green Chem.* **2014**, 16, 3039.
- [79] Zou, B. L.; Yuan, Q. L.; Ma, D. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 2598.
- [80] Hirano, K.; Biju, A. T.; Glorius, F. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 9570.
- [81] Jin, H. W.; Xu, X. L.; Gao, J. R.; Zhong, J. H. Wang, Y. G. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 347.
- [82] Kim, Y.; Kumar, M. R.; Park, N.; Heo, Y.; Lee, S. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 9577.
- [83] Deng, X. H.; Mani, N. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 680.
- [84] Jui, N. T.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem.* **2013**, 125, 11838.
- [85] Hubbard, J. W.; Piegols, A. M.; Soderberg, B. C. G. *Tetrahedron.* **2007**, 63, 7077.
- [86] Selvam, K.; Krishnakumar, B.; Velmurugan, R.; Swaminathan, M. *Catal. Commun.* **2009**, 11, 280.
- [87] Brasche, G.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem.* **2008**, 120, 1958.
- [88] Rosen, M. D.; Simon, Z. M.; Tarantino, K. T.; Zhao, L. X.; Rabinowitz, M. H. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 1219.
- [89] Fu, S. M.; Jiang, H. F.; Deng, Y. F.; Zeng, W. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 2795.
- [90] Feng, F.; Xiang, Y.-Z.; Wang, X.-H.; Ma, L.; Lu, C.-S.; Zhang, Q. F.; Xu, X.-L.; Li, X.-N. *Sci. China Chem.* **2011**, 41, 914 (in Chinese).
(丰枫, 项益智, 汪小华, 马磊, 卢春山, 张群峰, 许孝良, 李小平, 中国科学: 化学, **2011**, 41, 914.)
- [91] Li, X.-N.; Ye, J.; Zhang, Q. F.; Lu, C.-S.; Feng, F.; Xu, X.-L.; Ma, L. *CN 103288743*, **2013** [*Chem. Abstr.* **2013**, 159, 516512].

(Li, L.)