铜催化 2-苄基苯并咪唑衍生物氧气氧化反应的研究

高 嵩^a 王瀚旻^a 黄章杰^a 姚丽萍^b
彭进松^a 陈春霞^{*,a}^(a) 东北林业大学理学院 化学化工系 哈尔滨 150040)^(b) 森林植物生态学教育部重点实验室 东北林业大学 哈尔滨 150040)

摘要 以 2-苄基苯并咪唑衍生物为反应原料, 详细探讨了在空气存在条件下铜催化苄位亚甲基氧化成相应酮的合成方法. 研究表明, 以醋酸铜为催化剂, *N,N*-二甲基甲酰胺为溶剂、氢氧化钠为碱, 于 120 °C 下反应 24 h 可获得较高收率的碳-氢氧化产物. 通过上述方法合成得到了系列 2-芳酰基苯并咪唑衍生物, 其结构经 ¹H NMR 和 ¹³C NMR 表征.

关键词 铜催化; 苯并咪唑衍生物; 氧气; 氧化; 碳-氢键活化

Copper-Catalyzed Aerobic Oxidation of 2-Arylmethyl Benzimidazoles

Gao, He^a Wang, Hanyang^a Huang, Zhangjie^a Yao, Liping^b
Peng, Jinsong^a Chen, Chunxia^{*,a}^(a) Department of Chemistry and Chemical Engineering, College of Science, Northeast Forestry University, Harbin 150040)^(b) Key Laboratory of Forest Plant Ecology, Ministry of Education, Northeast Forestry University, Harbin 150040)

Abstract Copper-catalyzed aerobic oxidation of 2-arylmethylidene-1*H*-benzo[d]imidazoles under air and basic conditions was examined in detail. With copper acetate as the catalyst and sodium hydroxide as the base in DMF at 120 °C for 24 h, the reaction afforded the corresponding ketones via oxidation of benzylic C—H bond in good yields. Various 2-arylmethyl-1*H*-benzimidazole derivatives were synthesized by the above method, and the structure was characterized by ¹H NMR and ¹³C NMR.

Keywords copper-catalyzed; benzimidazoles; oxygen; oxidation; C—H bond activation

苯并咪唑衍生物是一类含有两个氮原子的重要芳香杂环化合物, 这种特殊结构可以与生物体内的多种酶或受体形成氢键, 因此, 苯并咪唑类化合物呈现出广泛的生物活性, 如抗癌^[1]、磷酸二酯酶抑制活性^[2]、组胺^[3]或 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸^[4]受体拮抗活性、质子泵抑制活性^[5]、抗高血压^[6]及抗病毒等^[7]. 目前, 含有苯并咪唑骨架结构的众多药物已广泛应用于临床来治疗多种疾病, 如治疗胃溃疡药奥美拉唑、兰索拉唑; 抗病毒药物马立巴韦; 抗高血压药物替米沙坦、坎地沙坦; 治疗过敏性炎症的咪唑斯汀、阿司咪唑等, 如图 1 所示. 此外, 苯并咪唑类化合物还是优良的有机配体, 在配位化学、催化及分子识别等领域具有重要的应用^[8]. 基于此, 苯并咪唑及其衍生物的合成、功能化修饰及应用研究一直受到

化学家的广泛关注^[9], 已成为药物和功能材料研发领域中重要的研究课题之一.

在以苯并咪唑为母核构筑的药物分子中, 2 位存在酰基取代官能团是其中常见的一种结构类型, 以此结构片段为基础开发出了具有抗肿瘤活性^[10]、磷酸二酯酶抑制活性^[2]、过氧化物酶体增殖物激活受体 α/γ 激活活性^[11] 的诸多先导化合物. 构建 2-酰基苯并咪唑衍生物的常用合成方法包括傅-克酰基化反应^[10a,11]、醇氧化法^[12]、 α -羰基缩合法^[10b]及锂化-羧酸酯酰基化法等^[2,13], 但是, 上述合成方法或多或少存在反应条件苛刻、收率不高、选择性差、合成步骤长(保护-去保护)及需要特殊反应底物等缺点. 通过苄基位 C—H 键直接氧化转变为羰基官能团的方法, 是一个非常有效的替代合成路线^[14]. 2-苄

* E-mail: ccx1759@163.com

Received January 29, 2015; revised March 14, 2015; published online April 17, 2015.

Project supported by the Fundamental Research Funds for the Central Universities (No. 2572014DB04) and the National Natural Science Foundation of China (Nos. 31300286, 31400294).

中央高校基本科研业务费专项基金(No. 2572014DB04), 国家自然科学基金(Nos. 31300286; 31400294)资助项目.

图1 苯并咪唑类药物分子

Figure 1 Benzimidazole derivatives in medical chemistry

基苯并咪唑在各种氧化剂, 如三氧化二铬^[15]、二氧化锰^[16]、二氧化硒^[17]存在条件下, 苄基位 C—H 键皆能顺利地转化为羰基官能团, 但此种氧化方法通常需要使用化学当量以上的氧化剂, 大量废弃物的后处理过程已成为不可避免的问题。近十年来, 过渡金属催化 C—H 键氧气氧化反应因温和、高效、选择性高和“绿色”等特点而备受瞩目, 已逐渐发展成为一项成熟的催化技术并应用到有机合成之中^[18]。作为廉价、新型的 C—H 键氧化官能化催化剂, 铜络合物在官能团有机物的制备中表现出良好的应用潜力^[19], 在此, 论文拟通过铜催化空气氧化苄位亚甲基来合成 2-芳酰基苯并咪唑衍生物, 如 Eq. 1 所示^[20]。

1 结果与讨论

1.1 控制条件筛选与优化

以 2-苄基苯并咪唑为底物, 铜催化空气氧化苄基甲基为酮的反应控制条件优化结果如表 1 所示。由表 1 可知, 以氢氧化钠为碱, 在无铜催化剂存在条件下, 2-苄基苯并咪唑很难发生氧化反应, 原料几乎被完全回收; 当加入 20 mol% 醋酸铜作为催化剂时即可获得 66% 收率的目标氧化产物(表 1, Entries 1~3)。当以醋酸铜为催化剂, 在 *N,N*-二甲基甲酰胺溶剂中反应 24 h, 碱性物质的存在对反应结果影响较大: 碳酸铯与碳酸钾为碱时反应效果相当, 结果好于无碱性条件(表 1, Entries 3, 6, 7); 氢氧化钾、醋酸钾或叔丁醇钠的使用对氧化反应过程不利, 收率依次降低(表 1, Entries 5, 8, 9); 氢氧化钠为碱时反应效果最好, 可获得 82% 的分离收率, 即使在

表1 铜催化苄位碳-氢键空气氧化控制条件筛选与优化^a

Table 1 Reaction condition optimization of copper-catalyzed benzyl C—H bond oxidation in air

Entry	Catalyst	Base	Solvent	Temp./°C	Time/h	Yield ^b /%
1	—	—	DMF	120	24	trace
2	—	NaOH	DMF	120	24	trace
3	Cu(OAc) ₂	—	DMF	120	24	66
4	Cu(OAc) ₂	NaOH	DMF	120	24	82 ^c /74 ^d
5	Cu(OAc) ₂	KOH	DMF	120	24	65
6	Cu(OAc) ₂	K ₂ CO ₃	DMF	120	24	71
7	Cu(OAc) ₂	CS ₂ CO ₃	DMF	120	24	76
8	Cu(OAc) ₂	KOAc	DMF	120	24	61
9	Cu(OAc) ₂	NaOBu- <i>t</i>	DMF	120	24	50
10	CuI	NaOH	DMF	120	24	65
11	Cu ₂ O	NaOH	DMF	120	24	64
12	CuO	NaOH	DMF	120	24	50
13	CuCl ₂	NaOH	DMF	120	24	59
14	Cu(OAc) ₂	NaOH	DMF	120	24	67 ^e /50 ^f
15	Cu(OAc) ₂	NaOH	1,4-Dioxane	100	24	36
16	Cu(OAc) ₂	NaOH	Toluene	110	24	0
17	Cu(OAc) ₂	NaOH	THF	70	24	0
18	Cu(OAc) ₂	NaOH	DMF	100	24	44
19	Cu(OAc) ₂	NaOH	DMF	120	18	70
20	Cu(OAc) ₂	NaOH	DMF	120	12	43

^a 反应条件: 2-苄基苯并咪唑(104 mg, 0.5 mmol), 催化剂(20 mol%), 0.1 mmol), 碱(0.5 mmol)和溶剂(2.0 mL), 空气。^b 柱色谱分离收率。^c NaOH (0.5 mmol)。^d NaOH (40 mol%, 0.2 mmol)。^e 10 mol% Cu(OAc)₂。^f 5 mol% Cu(OAc)₂。

40 mol% 氢氧化钠存在条件下, 收率也可达到 74% (表 1, Entry 4)。以氢氧化钠为碱, 不同前体催化剂如碘化亚铜、氯化铜、氧化铜和氧化亚铜对该反应的催化效果明显差于醋酸铜(表 1, Entries 10~13), 醋酸铜催化剂的用

量降低到 10 和 5 mol% 时, 收率大幅降低(表 1, Entries 4, 14). 为促进该反应的顺利进行, 溶剂的选择至关重要: 非极性溶剂, 如甲苯和四氢呋喃, 对反应过程极其不利, 氧化过程无法进行(表 1, Entries 16, 17); 增加反应介质的极性(如 1,4-二氧六环)氧化产物收率增加至 36%(表 1, Entry 15), 强极性的 *N,N*-二甲基甲酰胺溶剂反应效果最好(表 1, Entry 4). 此外, 反应温度和时间对反应结果影响较大: 温度降低至 100 °C 时, 氧化反应速率明显变慢, 单位时间产率降低(表 1, Entry 18); 随着反应时间的缩短, 产物收率也会随之降低, 反应时间缩短到 12 h 时, 产率仅为 43% (表 1, Entry 20). 简言之, 在空气存在条件下, 铜催化 2-苄基苯并咪唑苄位 C—H 键氧化成羰基的反应, 以 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 为催化剂, DMF 作溶剂, NaOH 为碱, 120 °C 下反应 24 h 效果较佳.

1.2 底物取代基团对化学反应的影响

在获得较佳反应控制条件后, 论文探讨了带有不同

取代基团的苄基苯并咪唑衍生物发生氧化反应的情况, 其研究结果如表 2 所示. 大体而言, 目前所报道的合成方法具有较强的底物适应性及官能团耐受性, 诸多取代基团, 如卤素、三氟甲基、甲基和甲氧基等在该反应条件下都能存在. 当苄基芳环对位或间位上连有吸电子或强供电子取代基团时, 亚甲基更容易被氧化成羰基官能团, 得到较高的反应收率(表 2, Entries 1~3, 5, 7), 而连有弱供电子取代基团时, 反应收率相对偏低(表 2, Entries 4, 6); 当苄基芳环邻位连有取代基团时, 只能获得 50% 左右的氧化产物(表 2, Entries 8, 9), 表现出了取代基团的空间位阻效应; 其他芳香体系, 如萘环也适用于该氧化反应过程(表 2, Entry 10). 当苯并咪唑杂环结构上存在吸电子取代基团, 如 5,6-二氯取代底物 **1l** (表 2, Entry 12), 或连接有供电子取代基团, 如 5,6-二甲基底物 **1k** 和 4-甲基底物 **1m** (表 2, Entries 11, 13), 该反应也能顺利进行并得到相应的氧化产物. 必须指出的是, 苯

表 2 反应底物对氧化反应的影响研究^a

Table 2 Effect of 2-benzylbenzimidazoles on the reaction

Entry	2-Benzylbenzimidazole	Ketone	Yield ^b /%
1	1a	2a	78
2	1b	2b	83
3	1c	2c	74
4	1d	2d	60
5	1e	2e	82
6	1f	2f	59

续表

Entry	2-Benzylbenzimidazole	Ketone	Yield ^b /%
7	1g	2g	94
8	1h	2h	53
9	1i	2i	47
10	1j	2j	41
11	1k	2k	42
12	1l	2l	37
13 ^c	1m	2m	40
14	1n	2n	0

^a 反应条件: 2-苄基苯并咪唑(0.5 mmol), Cu(OAc)₂ (20 mol%), NaOH (0.5 mmol), DMF (2.0 mL), 空气, 120 °C, 24 h. ^b 柱色谱分离收率. ^c 4-甲基与 7-甲基互变异构混合产物被分离得到(1 : 1.4).

并咪唑 2 位连有苄基取代基团时(表 2, Entry 14), 在该反应条件下, 两个苄位亚甲基皆不能被氧化, 底物被完

全回收, 进一步的实验也表明, 2-烷基苯并咪唑衍生物在该反应条件下也不能被氧化。

1.3 反应机理探讨

该氧化反应的可能机理如图 3 所示。2-苄基苯并咪唑 **1** 在碱性 Cu(II) 催化剂作用下生成苯并咪唑基铜中间产物 **3**, 其后被空气中的氧气氧化成为三价过氧化铜活性物种 **4**。通过分子内 1,3-氢迁移反应过程, 中间体 **4** 转变为苄基自由基中间体 **5**^[21], 与含铜过氧自由基结合后形成中间体 **6** 后^[22], 经消除反应即可形成目标氧化产物 **2** 并使催化剂得以还原, 完成整个催化循环过程。

2 结论

本文详细研究了铜催化 2-苄基苯并咪唑衍生物在空气存在条件下, 苄位亚甲基被氧化成为羰基官能团的化学反应过程, 当以醋酸铜为催化剂、氢氧化钠为碱, 在 120 °C 条件下于 DMF 溶剂中反应 24 h 即可获得较高产率的芳香酮化合物。在上述标准条件下, 通过改变苄基取代基的结构合成了系列目标产物, 探讨了该合成方法的适用范围与局限性。总之, 在此报道的合成方法为 2-芳酰基苯并咪唑物质的获得提供了一条步骤少、成本低、操作简单和产品收率相对较高的绿色合成途径, 为该类化合物在药物化学研究领域的应用奠定了基础。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

¹H NMR 和 ¹³C NMR 以 DMSO-*d*₆ 或 CDCl₃ 为溶剂,

德国 Bruker 公司; MP470 全自动熔点仪, 济南海能仪器公司。所有化学试剂均为分析纯, 安耐吉化学, 溶剂经无水处理。

3.2 底物及目标产物通用合成方法

3.2.1 2-苄基苯并咪唑类底物合成方法及结构表征

2-苄基苯并咪唑 **1a**^[23a], **1c**^[23b], **1d**^[23c], **1e**^[23d], **1g**^[23a], **1h**^[23e], **1j**^[23f], **1l**^[23d] 和 **1n**^[23c] 按文献报道方法合成。

在装有搅拌磁子、回流冷凝管的 50 mL 圆底烧瓶中, 依次加入邻苯二胺 (0.277 g, 2.5 mmol)、对甲基苯乙酸 (0.75 g, 5 mmol) 和 20 mL 乙二醇, 加热至 190 °C 下反应 3 小时, 待反应混合物冷却到室温后加入 10% 氢氧化钠水溶液洗涤, 有淡黄色固体析出, 抽滤、蒸馏水洗涤, 干燥, 得到目标产物 2-(4-甲基苄基)苯并咪唑 (**1d**) 0.54 g, 收率 90%, m.p. 196~198 °C (Lit.^[23c], m.p. 196~197 °C); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 12.27 (br s, 1H), 7.51 (br s, 1H), 7.40 (br s, 1H), 7.21 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.11~7.09 (m, 4H), 4.11 (s, 2H), 2.25 (s, 3H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ : 153.7, 143.3, 135.5, 134.5, 129.0, 128.6, 121.5, 120.9, 118.2, 110.9, 34.5, 20.6。

2-(4-三氟甲基苯基)苯并咪唑 (**1b**): 白色固体, m.p. 218~220 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ : 12.41 (br s, 1H), 7.69 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.57 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.52 (br s, 2H), 7.16~7.13 (m, 2H), 4.32 (s, 2H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ : 153.2, 142.9, 130.1, 128.9, 127.8 (q, *J*_{C-F}=32 Hz), 126.2, 125.7 (q, *J*_{C-F}=4 Hz), 123.5, 121.9, 120.8, 125.18, 118.9, 111.6, 35.1。

图 3 铜催化苄位碳-氢键氧气氧化反应机理

Figure 3 Proposed mechanism for copper-catalyzed aerobic oxidation of benzyl C—H bond

HRMS-ESI calcd for $C_{15}H_{11}F_3N_2Na$ $[M+Na]^+$ 299.0772, found 299.0779.

2-(3,5-二甲基苯基)苯并咪唑(**1f**): 白色固体, m.p. 169~171 °C; 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 7.50 (dd, $J=8.0, 4.0$ Hz, 2H), 7.13 (dd, $J=8.0, 4.0$ Hz, 2H), 6.94 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 4.10 (s, 2H), 2.23 (s, 6H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 153.9, 138.8, 137.4, 137.3, 127.9, 126.5, 121.2, 114.6, 34.9, 20.8. HRMS-ESI calcd for $C_{16}H_{16}N_2Na$ $[M+Na]^+$ 259.1211, found 259.1217.

2-(2-氯苯基)苯并咪唑(**1i**): 白色固体, m.p. 231~233 °C; 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 12.33 (br s, 1H), 7.51~7.46 (m, 3H), 7.41~7.39 (m, 1H), 7.33~7.30 (m, 2H), 7.16~7.12 (m, 2H), 4.34 (s, 2H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 152.1, 135.1, 133.2, 131.4, 129.2, 128.6, 127.3, 121.3, 114.5, 32.7. HRMS-ESI calcd for $C_{14}H_{11}ClN_2Na$ $[M+Na]^+$ 265.0508, found 265.0511.

5,6-二甲基-2-(4-甲氧基苯基)苯并咪唑(**1k**): 白色固体, m.p. 176~178 °C; 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 12.03 (br s, 1H), 7.25~7.23 (m, 4H), 6.67 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.28 (s, 6H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 158.4, 153.4, 130.3, 130.2, 129.8, 128.4, 118.5, 114.3, 55.5, 34.6, 20.4. HRMS-ESI calcd for $C_{17}H_{18}N_2NaO$ $[M+Na]^+$ 289.1317, found 289.1325.

4-甲基-2-(4-甲氧基苯基)苯并咪唑(**1m**): 白色固体, m.p. 177~180 °C; 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 12.26 (br s, 1H), 7.29~7.26 (m, 3H), 7.03~7.01 (m, 1H), 6.93~6.88 (m, 3H), 4.11 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.49 (s, 3H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 157.9, 153.5, 153.3, 129.7, 129.6, 122.2, 121.9, 121.6, 121.2, 119.2, 113.8, 55.0, 34.1, 16.8. HRMS-ESI calcd for $C_{16}H_{16}N_2NaO$ $[M+Na]^+$ 275.1160, found 275.1154.

3.2.2 2-芳酰基苯并咪唑产物的合成方法

在装有搅拌磁子、回流冷凝管的 10 mL 圆底烧瓶中, 依次加入 2-苄基苯并咪唑(104 mg, 0.5 mmol), 醋酸铜(18 mg, 0.1 mmol)、氢氧化钠(20 mg, 0.5 mmol)和 2.0 mL 无水 DMF 溶剂, 于 120 °C 下反应 24 h. 待反应混合物冷却至室温后, 加入 5 mL 蒸馏水, 乙酸乙酯萃取三次合并, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析分离[硅胶, 洗脱剂为 V (石油醚): V (乙酸乙酯)=10:1 的混合溶剂]得白色固体 **2** 91 mg, 产率 82%. m.p. 216~218 °C (Lit.^[23c], m.p. 218~219 °C); 1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 10.74 (br s, 1H), 8.70 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.96 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.61~7.54 (m, 3H), 7.44 (dd, $J=8.0, 7.2$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J=7.2, 7.0$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ :

184.0, 147.7, 143.9, 135.3, 133.9, 133.1, 131.3, 128.5, 126.5, 123.8, 122.3, 112.0.

3.3 产物表征分析

2-(4-氯苯甲酰基)苯并咪唑(**2a**)^[10a]: 白色固体, m.p. 226~227 °C (Lit.^[10a], m.p. 224~226 °C); 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13.57 (br s, 1H), 8.61 (dd, $J=6.8, 2.0$ Hz, 2H), 7.88 (br s, 1H), 7.70~7.65 (m, 3H), 7.39 (br s, 2H); ^{13}C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ : 182.7, 148.1, 143.6, 139.3, 134.6, 133.2, 132.0, 129.1, 126.3, 123.8, 121.8, 113.3.

2-(4-三氟甲基苯甲酰基)苯并咪唑(**2b**): 白色固体, m.p. 235~237 °C; 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13.64 (br s, 1H), 8.70 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.98 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.77 (br s, 2H), 7.40 (br s, 2H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 182.8, 147.5, 138.9, 132.6 (q, $J_{C-F}=22$ Hz), 131.5, 127.9, 125.3, 125.26, 125.22, 125.18, 125.14, 122.4, 119.7. HRMS-ESI calcd for $C_{15}H_9F_3N_2NaO$ $[M+Na]^+$ 313.0565, found 313.0569.

2-(4-溴苯甲酰基)苯并咪唑(**2c**): 白色固体, m.p. 252~254 °C; 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13.50 (br s, 1H), 8.55~8.52 (m, 2H), 7.86~7.83 (m, 2H), 7.76 (br s, 2H), 7.40~7.38 (m, 2H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 182.4, 147.6, 143.5, 134.5, 132.8, 131.5, 128.0, 124.9, 113.4. HRMS-ESI calcd for $C_{14}H_9BrN_2NaO$ $[M+Na]^+$ 322.9796, found 322.9798.

2-(4-甲基苯甲酰基)苯并咪唑(**2d**)^[11]: 白色固体, m.p. 254~256 °C (Lit.^[11], m.p. 256~257 °C); 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13.48 (br s, 1H), 8.53 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.76 (br s, 2H), 7.43 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.39~7.37 (m, 2H), 2.43 (s, 3H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 182.9, 148.0, 144.3, 143.3, 132.9, 131.0, 129.0, 123.1, 111.2, 21.3.

2-(4-甲氧基苯甲酰基)苯并咪唑(**2e**)^[10a]: 白色固体, m.p. 253~255 °C (Lit.^[10a], m.p. 251~253 °C); 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13.44 (br s, 1H), 8.68 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.88 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 3.91 (s, 3H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 182.0, 164.3, 148.8, 143.6, 134.4, 133.9, 128.7, 125.9, 123.5, 121.6, 114.4, 113.2, 55.3.

2-(3,5-二甲基苯甲酰基)苯并咪唑(**2f**): 白色固体, m.p. 257~259 °C; 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13.52 (br s, 1H), 7.73~7.67 (m, 3H), 7.37 (br s, 2H), 7.33~7.30 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 2.33 (s, 6H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 188.4, 148.3, 136.5, 134.2, 134.1,

131.8, 130.8, 128.8, 124.5, 20.5. HRMS-ESI calcd for $C_{16}H_{14}N_2NaO [M+Na]^+$ 273.1004, found 273.1009.

2-(3-甲氧基苯甲酰基)苯并咪唑(**2g**): 白色固体, m.p. 236~238 °C; 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13.50 (br s, 1H), 8.22 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.76 (br s, 2H), 7.55 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.40~7.38 (m, 2H), 7.34~7.31 (m, 1H), 3.87 (s, 3H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 183.1, 159.0, 147.8, 136.7, 131.5, 129.6, 128.8, 124.6, 123.5, 119.4, 115.6, 55.4. HRMS-ESI calcd for $C_{15}H_{12}N_2NaO_2 [M+Na]^+$ 275.0796, found 275.0799.

2-(2-甲氧基苯甲酰基)苯并咪唑(**2h**): 白色固体, m.p. 228~230 °C; 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13.45 (br s, 1H), 8.31 (br s, 2H), 7.69~7.55 (m, 2H), 7.36 (br s, 2H), 7.20 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.10 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 187.1, 157.6, 148.5, 138.7, 132.6, 129.9, 127.3, 123.6, 119.9, 112.1, 55.7. HRMS-ESI calcd for $C_{15}H_{12}N_2NaO_2 [M+Na]^+$ 275.0796, found 275.0799.

2-(2-氯苯甲酰基)苯并咪唑(**2i**): 白色固体, m.p. 210~212 °C; 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13.71 (br s, 1H), 7.80 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.72 (br s, 2H), 7.63~7.61 (m, 2H), 7.55~7.51 (m, 1H), 7.39 (br s, 2H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 186.1, 147.5, 136.8, 132.2, 131.4, 130.5, 130.4, 129.8, 128.6, 126.8, 115.2. HRMS-ESI calcd for $C_{14}H_9ClN_2NaO [M+Na]^+$ 279.0301, found 279.0307.

2-(2-萘甲酰基)苯并咪唑(**2j**): 白色固体, m.p. 248~250 °C; 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13.61 (br s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.48 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.81 (br s, 2H), 7.76~7.72 (m, 1H), 7.69~7.65 (m, 1H), 7.43~7.41 (m, 2H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 183.4, 148.0, 135.2, 133.4, 132.9, 131.9, 131.7, 131.5, 129.9, 129.1, 128.6, 128.0, 127.7, 127.0, 125.7. HRMS-ESI calcd for $C_{18}H_{12}N_2NaO [M+Na]^+$ 295.0847, found 295.0852.

5,6-二甲基-2-(4-甲氧基苯甲酰基)苯并咪唑(**2k**): 白色固体, m.p. 249~251 °C; 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13.24 (s, 1H), 8.72 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.21 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.56 (s, 6H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 181.3, 163.6, 147.7, 142.0, 135.0, 133.3, 132.6, 132.0, 128.4, 120.7, 113.8, 112.3, 55.6, 20.3, 20.0. HRMS-ESI calcd for $C_{17}H_{16}N_2NaO_2 [M+Na]^+$ 303.1109, found 303.1114.

2-(4-甲氧基苯甲酰基)-5,6-二氯苯并咪唑(**2l**): 白色固体, m.p. 244~246 °C; 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz)

δ : 13.89 (br s, 1H), 8.63 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 8.01 (br s, 2H), 7.16 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 3.91 (s, 3H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 181.6, 164.5, 150.8, 144.9, 133.9, 128.3, 127.3, 117.0, 114.5, 56.2. HRMS-ESI calcd for $C_{15}H_{10}Cl_2N_2NaO_2 [M+Na]^+$ 343.0017, found 343.0023.

4-甲基-2-(4-甲氧基苯甲酰基)苯并咪唑(**2ma**)和 7-甲基-2-(4-甲氧基苯甲酰基)苯并咪唑(**2mb**) (**2ma** : **2mb** = 1 : 1.4): 白色固体, m.p. 250~255 °C; **2ma**: 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13.47 (s, 1H), 8.66 (d, $J=1.6$ Hz, 2H), 7.69 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.24~7.22 (m, 1H), 7.17~7.13 (m, 3H), 3.91 (s, 3H), 2.80 (s, 3H); **2mb**: 1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 13.37 (s, 1H), 8.74 (d, $J=1.6$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.30~7.28 (m, 1H), 7.17~7.13 (m, 3H), 3.91 (s, 3H), 2.85 (s, 3H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 181.8, 181.4, 163.7, 148.3, 147.6, 143.0, 142.8, 133.6, 133.5, 133.4, 130.8, 128.4, 128.3, 125.7, 125.4, 123.1, 123.0, 122.8, 118.4, 113.9, 113.8, 110.1, 55.6, 17.2, 16.5. HRMS-ESI calcd for $C_{16}H_{14}N_2NaO_2 [M+Na]^+$ 289.0953, found 289.0957.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **1b**~**1m**, **2a**~**2m** 的 1H NMR 和 ^{13}C NMR 谱图. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] (a) Kamal, A.; Ramulu, P.; Srinivas, O.; Ramesh, G.; Kumar, P. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 4791.
(b) Hoang, H.; LaBarbera, D. V.; Mohammed, K. A.; Ireland, C. M.; Skibo, E. B. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 4561.
- [2] (a) Hu, E.; Kunz, R. K.; Chen, N.; Rumfelt, S.; Siegmund, A.; Andrews, K.; Chmait, S.; Zhao, S.; Davis, C.; Chen, H.; Lester-Zeiner, D.; Ma, L.; Biorn, C.; Shi, J.; Porter, A.; Treanor, J.; Allen, J. R. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 8781.
(b) Hu, E.; Chen, N.; Bourbeau, M. P.; Harrington, P. E.; Biswas, K.; Kunz, R. K.; Andrews, K.; Chmait, S.; Zhao, S.; Davis, C.; Ma, J.; Shi, J.; Lester-Zeiner, D.; Danao, J.; Able, J.; Cueva, M.; Talreja, S.; Kornecook, T.; Chen, H.; Porter, A.; Hungate, R.; Treanor, J.; Allen, J. R. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 6632.
- [3] Venable, J. D.; Cai, H.; Chai, W.; Dvorak, C. A.; Grice, C. A.; Jablonowski, J. A.; Shah, C. R.; Kwok, A. K.; Ly, K. S.; Pio, B.; Wei, J.; Desai, P. J.; Jiang, W.; Nguyen, S.; Ling, P.; Wilson, S. J.; Dunford, P. J.; Thurmond, R. L.; Lowenberg, T. W.; Karlsson, L.; Carruthers, N. I.; Edwards, J. P. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 8289.
- [4] (a) McCauley, J. A.; Theberge, C. R.; Romano, J. J.; Billings, S. B.; Anderson, K. D.; Claremon, D. A.; Freidinger, R. M.; Bednar, R. A.; Mosser, S. D.; Gaul, S. L.; Connolly, T. M.; Condra, C. L.; Xia, M.; Cunningham, M. E.; Bednar, B.; Stump, G. L.; Lynch, J. J.; Macaulay, A.; Wafford, K. A.; Koblan, K. S.; Liverton, N. J. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 2089.
(b) Fuchigami, T.; Yamaguchi, H.; Ogawa, M.; Biao, L.; Nakayama, M.; Haratake, M.; Magata, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 7497.
- [5] Lindberg, P.; Brändström, A.; Wallmark, B.; Rikner, L.; Hoffmann,

- K.-J. *Med. Res. Rev.* **1990**, *10*, 1.
- [6] Bali, A.; Bansal, Y.; Sugumaran, M.; Saggu, J. S.; Balakumar, P.; Kaur, G.; Bansal, G.; Sharma, A.; Singh, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3962.
- [7] Biron, K. K. *Antiviral Res.* **2006**, *2*~3, 154.
- [8] (a) Guo, S.; Huynh, H. V. *Organometallics* **2012**, *31*, 4565.
(b) Li, X.-N.; Zhou, H.-Y.; Feng, L.; Duan, K.; Wang, J.-X. *Appl. Organomet. Chem.* **2012**, *26*, 168.
(c) Li, Y.-H.; Ding, K.-L.; Sandoval, C. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 907.
- [9] (a) Preston, P. N. *Chem. Rev.* **1974**, *74*, 279.
(b) Li, Y.; Ma, H.-Q.; Wang, Y.-L. *Chin. J. Org. Chem.* **2008**, *28*, 210 (in Chinese).
(李焱, 马会强, 王玉炉, 有机化学, **2008**, *28*, 210.)
(c) Mao, Z.-Z.; Wang, C.-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.)
(d) Asensio, J. A.; Sánchez, E. M.; Gómez-Romero, P. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3210.
(e) Carvalho, L. C. R.; Fernandes, E.; Marques, M. M. B. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 12544.
(f) Rauws, T. R. M.; Maes, B. U. W. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2463.
(g) Bansal, Y.; Silakari, O. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 6208.
(h) Shah, K.; Chhabra, S.; Shrivastava, S. K.; Mishra, P. *Med. Chem. Res.* **2013**, *22*, 5077.
- [10] (a) Demirayak, S.; Kayagil, I.; Yurttas, L. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 411.
(b) Rashid, M.; Husain, A.; Mishra, R. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *54*, 855.
(c) Husain, A.; Rashid, M.; Mishra, R.; Parveen, S.; Shin, D.-S.; Kumar, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 5438.
- [11] Ushiroda, K.; Maruta, K.; Takazawa, T.; Nagano, T.; Taiji, M.; Kohno, T.; Sato, Y.; Horai, S.; Yanagi, K.; Nagata, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 1978.
- [12] Chang, H. C.; Son, B. C.; Song, G. Y.; Shin, J. Y.; Ha, C.-S.; Suh, H.; Kim, I. *Macromol. Res.* **2013**, *21*, 118.
- [13] Asakawa, K.; Dannenberg, J. J.; Fitch, K. J.; Hall, S. S.; Kadowaki, C.; Karady, S.; Kii, S.; Maeda, K.; Marcune, B. F.; Mase, T.; Miller, R. A.; Reamer, R. A.; Tschaen, D. M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5081.
- [14] (a) Roduner, E.; Kaim, W.; Sarkar, B.; Urlacher, V. B.; Pleiss, J.; Gläser, R.; Einicke, W.-D.; Sprenger, G. A.; Beifus, U.; Klemm, E.; Liebner, C.; Hieronymus, H.; Hsu, S.-F.; Plietker, B.; Laschat, S. *ChemCatChem* **2013**, *5*, 82.
(b) Chen, K.; Zhang, P.; Wang, Y.; Li, H. *Green Chem.* **2014**, *16*, 2344.
- [15] Chattopadhyay, S. *Ind. J. Chem., Sec. B* **1981**, *20*, 242.
- [16] Ooi, H. C.; Suschitzky, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1982**, 2871.
- [17] Alcalde, E.; Gisbert, M.; Pons, J. M.; Perez-Garcia, L. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 15197.
- [18] (a) Punniyamurthy, T.; Velusamy, S.; Iqbal, J. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2329.
(b) Xu, Q.; Jia, X.-J.; Li, X.-H.; Sun, Q.; Zhou, Y.-B.; Yin, S.-F.; Han, L.-B. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, *34*, 1340 (in Chinese).
(徐清, 贾小娟, 李晓慧, 孙清, 周永波, 尹双凤, 韩立彪, 有机化学, **2014**, *34*, 1340.)
(c) Ke, F.; Xu, J.-H.; Liu, C.-Q.; Li, Q.; Wu, W.; Li, P. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, *34*, 1900 (in Chinese).
(柯方, 许建华, 刘彩琴, 黎迁, 吴雯, 李鹏, 有机化学, **2014**, *34*, 1900.)
(d) Zhang, Y.; Luo, S.; Feng, B.-N. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, *34*, 2249 (in Chinese).
(张艳, 罗莎, 冯柏年, 有机化学, **2014**, *34*, 2249.)
- [19] (a) Punniyamurthy, T.; Rout, L. *Coord. Chem. Rev.* **2008**, *252*, 134.
(b) Wendlandt, A. E.; Suess, A. M.; Stahl, S. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 11062.
(c) Shi, Z.; Zhang, C.; Tang, C.; Jiao, N. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3381.
(d) Zhang, C.; Xu, Z.; Zhang, L.; Jiao, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 11088.
- [20] Other transition-metal-catalyzed oxidation of benzyl C—H bond, such as Co, Pd and Ru, see: (a) Yao, H.-C.; Li, M.-M.; Yang, G.-S.; Li, Z.-J.; Zhu, Y. *Inorg. Chim. Acta* **2007**, *360*, 3959.
(b) Fan, X.; He, Y.; Zhang, X.; Guo, S.; Wang, Y. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 6369.
(c) Santos, A. D.; Kaim, L. E.; Grimaud, L. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 3282.
(d) Fan, X.; He, Y.; Wang, Y.; Zhang, X.; Wang, J. *Chin. J. Chem.* **2011**, *29*, 773.
- [21] (a) Yoshikai, N.; Mieczkowski, A.; Matsumoto, A.; Ilies, L.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5568.
(b) Fujitani, M.; Tsuchiya, M.; Okano, K.; Takasu, K.; Ihara, M.; Tokuyama, H. *Synlett* **2010**, 822.
(c) Robertson, M.; Peplow, M. A.; Pillai, J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5825.
(d) Williams, L.; Booth, S. E.; Undheim, K. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 13697.
(e) Snieckus, V.; Cuevas, J.-C.; Sloan, C. P.; Liu, H.; Curran, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 896.
- [22] Zhang, L.; Ang, G. Y.; Chiba, S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1622.
- [23] (a) Hunger, A.; Kebrle, J.; Rossi, A.; Hoffmann, K. *Helvetica Chimica Acta* **1960**, *43*, 800.
(b) Zhang, T.; Huang, L.-Z.; Wu, J.; Lu, D.; Ma, B.-L.; Du, Z.-T. *Heterocycles* **2013**, *87*, 1545.
(c) Aurelie, D. S.; Laurent, El K.; Laurence, G. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 3282.
(d) She, J.; Jiang, Z.; Wang, Y. *Synlett* **2009**, 2023.
(e) Letsinger, R. L.; McLean, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2230.
(f) Charton, J.; Girault-Mizzi, S.; Debreu-Fontaine, M.-A.; Foufelle, F.; Hainault, I.; Bizot-Espiard, J.-G.; Caignard, D.-H.; Sergheraert, C. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 4490.

(Cheng, F.)