铁粉促进“一锅法”合成 1-苯基苯并咪唑类化合物

余祖滔^a 王泽瑜^a 吴肖^b 胡高云^a 李乾斌^{*,a}^(a) 中南大学药学院药物化学系 长沙 410013^(b) 湖南师范大学医学院药学 长沙 410013

摘要 成功开发了由铁粉促进“一锅法”合成 1-苯基苯并咪唑类化合物的简易合成方法. 以取代邻硝基二苯胺为原料, 液体有机酸为溶剂, 在铁粉作用下还原并直接环合生成 1-苯基-苯并咪唑类化合物, 产率 80%~93%. 通过高效液相色谱(HPLC)监测分析反应进程, 探讨反应的机理, 并确定了最佳反应条件. 该合成方法条件温和, 操作简单, 原料易得, 产率较高, 为该类化合物的合成提供了一种新的便利方法.

关键词 一锅法; 1-苯基苯并咪唑; 铁粉促进; 反应机理

“One-Pot” Synthesis of 1-Phenyl-1*H*-benzimidazole Derivatives Facilitated by FeYu, Zutao^a Wang, Zeyu^a Wu, Xiao^b Hu, Gaoyun^a Li, Qianbin^{*,a}^(a) Medicinal Chemistry of Pharmacy Department, Central South University, Changsha 410013^(b) Medicine Department, Hunan Normal University, Changsha 410013

Abstract An easy and efficient “one-pot” synthetic method facilitated by Fe to synthesize substituted 1-phenyl-1*H*-benzimidazole has been developed successfully. By using liquid organic acid as solvent, 2-nitro-*N*-phenylaniline is converted to substituted 1-phenyl-1*H*-benzimidazole directly after reduction and cyclization catalyzed by Fe, with the yield of 80%~92%. Through the application of high performance liquid chromatography (HPLC) detection, the effects of the amount of solvent, the type of liquid organic acid, temperature and reaction time on the “one-pot” reaction have been fully investigated, as well as the reaction mechanism. The “one-pot” method proposed here has multiple advantages, such as mild condition, easy procedure, cheap ingredients and high yield, which provide a newly convenient synthetic route.

Keywords one-pot synthesis; 1-phenyl-1*H*-benzimidazole; Fe catalysis; reaction mechanism

苯并咪唑类化合物是含有 2 个氮原子的芳香杂环化合物, 该芳香杂环结构可与生物体内的酶和受体的氨基酸残基、金属离子配位形成氢键、疏水和 π - π 等电子相互作用^[1,2]. 苯并咪唑类化合物具有广泛的生物学活性, 目前上市的应用领域主要有抗病毒(马立巴韦)^[3]、质子泵抑制剂(奥美拉唑、兰索拉唑)^[4,5]、抗寄生虫(阿苯达唑、甲苯达唑)^[6,7]以及农药科学(苯菌灵)^[8]等. 同时, 此类化合物是有机合成反应的重要中间体, 大量的研究均旨在寻找和优化出高效、简易、经济的合成方法.

在苯并咪唑类化合物中, N-1 位苯基取代化合物研究广泛, 其合成方法比较多^[9], 主要包括以下三种类型.

Mukhopadhyay 等^[10]报道了先合成咪唑环, 再和碘苯反应得到 1-苯基苯并咪唑, 整个合成过程需要 3-4 步反应. Muangpaisal 等^[11]报道了以邻氨基二苯胺和醛反应生成苯并咪唑环. 但反应需要先将硝基还原为氨基才能进行, 而邻苯二胺的制备和分离使反应过程复杂繁琐^[12], 尤其对不稳定的邻苯二胺类化合物, 往往导致反应收率较低^[13,14]. 有研究报道直接使用邻硝基苯胺为原料合成苯并咪唑类化合物, 省去了硝基还原为氨基的独立步骤^[15~17]. 如 Selvam 等^[18]报道了从 2-取代邻硝基二苯胺与醇一步法直接合成 1-苯基苯并咪唑, 需要使用高度分散在 TiO₂ 载体上的 Pt 催化剂, 并在紫外光或太阳光下

* E-mail: qbli@csu.edu.cn

Received December 3, 2015; revised March 10, 2016; published online March 25, 2016.

Project supported by the the National Natural Science Foundation of China (No. 21102184) and the Specialized Research Fund for the Doctoral Program of Higher Education of China (No. 20110162120033).

国家自然科学基金(No. 21102184)和高等学校博士学科点专项科研基金(No. 20110162120033)资助项目.

进行. 该反应机理为有机醇被氧化为醛, 与还原得到的氨基生成 Schiff 碱, 然后环合得到产物. 对比文献报道的三种方法, 本研究报道一种简单、经济的合成方法.

本文以邻硝基苯胺为原料, 有机液体羧酸为溶剂, 在铁粉还原促进作用下“一锅法”合成了 1-苯基苯并咪唑类化合物. 该方法操作简单、产率高、原料易得, 具有较大应用价值.

1 结果与讨论

1.1 反应条件的选择

以 2-甲基-1-苯基苯并咪唑(**1a**)的合成为例, 对反应的投料比及温度进行了筛选, 每隔 1 h 用 HPLC 监测反应进程, 其结果见表 1 和图 1.

表 1 “一锅法”合成条件优化

Table 1 Reaction condition optimization of “one-pot” synthesis

Entry	Starting compd.	Fe	CH ₃ COOH/mL	Temp./°C	Time/h	Yield/%
1	0.50 g (2.34 mmol)	0.13 g (2.34 mmol)	30	120	8	23.5
2	0.50 g (2.34 mmol)	0.39 g (7.02 mmol)	30	120	6	90.1
3	0.50 g (2.34 mmol)	0.65 g (11.70 mmol)	30	120	6	92.9
4	0.50 g (2.34 mmol)	0.39 g (7.02 mmol)	30	80	8	41.9
5	0.50 g (2.34 mmol)	0.39 g (7.02 mmol)	30	100	20	64.5
6	0.50 g (2.34 mmol)	0.39 g (7.02 mmol)	30	140 ^a	6	93.1

^a 封管反应.

图 1 “一锅法”合成 HPLC 检测

Figure 1 HPLC analysis of “one-pot” synthesis

首先将温度恒定在 120 °C, 设计了 3 组不同投料比的平行实验. 如表 1 中 Entries 1~3 所示, 原料和铁粉的物质的量比分别为 1:1、1:3 和 1:5 (图 1). 可以看出, 投料比为 1:1 时大量原料未反应, 产率仅为 23.5% (Entry 1). 当铁粉投料增加至 1:3 (Entry 2) 和 1:5 (Entry 3) 时, 原料分别在 4 和 2 h 完全反应. 1:3 和 1:5 反应产率相差较小(90%和 92%), 反应时间也相近, 但 1:5 投料比中铁粉投入量过大, 给后处理带来麻烦, 且不利于环境保护, 所以选择投料比 1:3 为最佳投料比.

在确定了最佳投料比后, 接下来本研究设计了不同反应温度对反应速率和产率的影响. 将投料比固定为 1:3, 设置 4 个梯度温度, 分别为 80、100 和 140 °C, 和上组中 120 °C 反应(图 1). 如表 1 中 Entry 2 和 Entries 4~6 所示, 当温度为 80 和 100 °C 时, 当反应时间延长至 20 h, 产率分别基本恒定在 41.9% (Entry 4) 和 64.5% (Entry 5), 分别剩余 17.1% 和 16.0% 的原料. 140 °C 的反应在 5~6 h 基本反应完全, 产率达到了 93% (Entry 6), 但温度过高可能会使取代的苯并咪唑类化合物适用性变小, 且和 120 °C 反应产率接近, 同时, 120 °C 反应在常压即可反应, 所以考虑 120 °C 为较合适的反应温度.

1.2 反应机理研究

条件优化实验可得出, 反应温度 120 °C, 原料: 铁粉的物质的量比 1:3, 为最佳反应条件. 另外, 在实验过程中监测到了两个中间体随着时间的变化生成和减少, 首先, 硝基被铁粉还原生成邻氨基二苯胺 **1b**, 用茚三酮显色剂显紫色. 乙酸在回流条件下与氨基反应产生乙酰化产物 **1c**, 最后在 120 °C 和铁粉促进条件下, **1c** 迅速环合生成咪唑环化合物 **1a**, 机理如 Scheme 1 所示.

图式 1 “一锅法”合成的机理探讨

Scheme 1 Reaction mechanism of “one-pot” synthesis

1.3 “一锅法”合成的适用性研究

本研究继续 “一锅法” 的适用性, 探索了 Fe-液体有机酸以及 Fe-芳香酸体系, 如表 2 所示. 实验结果表明, 该 “一锅法” 可以适用于乙酸、三氟乙酸和丙酸等液态烷烃羧酸, 操作简单, 产率高. R^2 为不同取代基, 如 Br, N_3 和丙二酸二乙酯时, 反应条件仍然适用, 这进一步扩大了 “一锅法” 的应用范围.

表 2 “一锅法”合成的适用性研究

Table 2 Applicability study of “one-pot” synthesis

Compd.	R^1	R^2	Solvent	Time/h	Yield/%
1a	Me	H	乙酸	6	90
2a	Me	Br	乙酸	6	80
3a	Me	N_3	乙酸	6	93
4a	Me	$(C_2H_5COO)_2CH$	乙酸	6	48 ^a
5a	CF_3	H	三氟乙酸	8	86 ^b
6a	CF_3	Br	三氟乙酸	8	84 ^b
7a	Et	H	丙酸	6	85

^a在乙酸回流条件下, 5-位的丙二酸二乙酯取代基发生脱羧反应. ^b反应温度为 90 °C, 封管反应.

在探索 Fe-芳香酸体系的 “一锅法” 适用性的结果发现, 使用有机酸如苯甲酸、苯乙酸和对甲氧基肉桂酸时, 在不同溶剂如 DMSO、DMF 和水条件下, 未能得到所期待的产物. 分析该方法对固态芳香酸体系效果欠佳的原因, 从反应的机理可以看出(Scheme 1), 亚胺的孤对电子进攻酰胺羰基的时候, R^1 取代基的空间大小会影响到反应的进行, 由于芳香有机酸的空间位阻比较大, 阻碍了环合的发生.

2 结论

与文献报道的方法的优势, 从反应机理解释. 本文得到了具有较大应用价值的取代 1-苯基苯并咪唑类化合物 “一锅法” 合成方法. 以邻硝基二苯胺为原料, 液态有机酸为溶剂, 在铁粉作用下合成得到, 产率达到 80%~93%. 此方法操作简单, 安全, 能耗少, 具有较高应用价值.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

中低压分离使用 EI 型号中低压装置(LISUI 公司); 熔点测定使用 WRS-2 熔点仪(申光牌微机熔点仪); 质谱用基质辅助激光解析电离串联飞行时间质谱仪(瑞士布

鲁克公司)测定; HPLC 用岛津 20AT 型高效液相色谱测定, 流动相为甲醇: 水或乙腈: 水, 柱温为 25 °C, 柱子型号为 Promosil C18 (5 μ m, 100 Å, 4.6 mm $\times$ 250 mm, Agela 公司), 流速为 1 mL/min, 检测波长 λ =254 nm; ^1H NMR 和 ^{13}C NMR AVANCE III 400M 和 500M 核磁共振波谱仪(瑞士布鲁克公司)测定, 溶剂为 DMSO- d_6 或 CD_3Cl .

取代邻硝基二苯胺为实验室合成的中间体, 铁粉、乙酸、三氟乙酸、丙酸、苯甲酸、苯乙酸和肉桂酸等均市售分析纯或化学纯试剂.

3.2 1-苯基苯并咪唑类化合物的合成

以产物 2-甲基-1-苯基苯并咪唑(**1a**)的合成例. 称取邻硝基二苯胺 0.50 g (2.33 mmol)、铁粉 0.39 g (7.02 mmol)放于 50 mL 的单口烧瓶中, 加入 20 mL 的冰醋酸, 3 滴盐酸充分活化铁粉, 再加入搅拌子. 搅拌均匀后, 放入 120 °C 油浴中回流反应, TLC 监测反应进程 [V (正己烷): V (乙酸乙酯)=3:1], 6 h 后, 停止反应并冷却至室温. 加入 20 mL 的乙酸乙酯, 用硅藻土过滤后, 滤液中加入 40 mL 水, 用乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋干, 然后用柱层析分离 [V (石油醚): V (乙酸乙酯)=3:1], 最后得到 0.43 g 白固体 **1a**, 产率为 90.1%.

2-甲基-1-苯基苯并咪唑(**1a**): 白色固体, m.p. 69.5~71.0 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.78 (d, J =7.9 Hz, 1H), 7.64~7.57 (m, 2H), 7.57~7.51 (m, 1H), 7.39 (dt, J =8.7, 2.6 Hz, 2H), 7.33~7.26 (m, 1H), 7.25~7.18 (m, 1H), 7.15 (d, J =7.9 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 152.1, 142.5, 136.4, 135.8, 130.4, 128.9, 127.2, 122.7, 122.5, 119.0, 109.8, 14.8. HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 209.1079, found 209.1066.

N-苯基邻苯二胺(**1b**): 红色固体, m.p. 77.2~78.6 °C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.11 (dd, J =9.4, 6.3 Hz, 3H), 7.01~6.97 (m, 1H), 6.87~6.81 (m, 1H), 6.77~6.69 (m, 3H), 6.66 (t, J =7.3 Hz, 1H), 6.54 (td, J =7.6, 1.4 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ : 146.50, 142.93, 129.33, 127.97, 124.68, 123.81, 118.04, 116.92, 115.67, 114.90. HRMS calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 185.2500, found 185.0210.

N-苯基-*N*-乙酰基邻苯二胺(**1c**): 白色固体, m.p. 112.3~114.5 °C; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.87 (dd, J =6.3, 1.9 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.23~7.27 (m, 1H), 7.21 (t, J =7.5 Hz, 2H), 7.09~7.13 (m, 2H), 6.87 (t, J =7.5 Hz, 2H), 6.78 (d, J =8.2 Hz, 2H), 5.64 (s, 1H), 2.11 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ : 169.00, 144.87, 133.99, 132.08, 129.49, 125.66, 124.84, 123.86, 122.79,

120.46, 116.39, 24.49. HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 227.2870, found 227.0497.

2-甲基-5-溴-1-苯基苯并咪唑(**2a**): 白色固体, m.p. 122.3~123.8 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.83 (d, J =1.6 Hz, 1H), 7.65 (t, J =7.4 Hz, 2H), 7.61~7.53 (m, 3H), 7.32 (dd, J =8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.07 (d, J =8.5 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 153.47, 144.23, 135.56, 130.54, 129.48, 127.35, 125.48, 121.36, 114.57, 112.11, 14.62. HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{BrN}_2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 287.0184, found 287.0184.

2-甲基-5-叠氮-1-苯基苯并咪唑(**3a**): 无色油状物. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.68~7.52 (m, 3H), 7.47~7.34 (m, 3H), 7.10 (d, J =8.5 Hz, 1H), 6.90 (d, J =8.3 Hz, 1H), 2.55 (d, J =20.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) δ : 152.97, 143.53, 135.76, 134.88, 134.21, 130.03, 129.03, 126.96, 114.39, 110.82, 108.92, 14.49. HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_5$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 250.1093, found 250.1080.

2-三氟甲基-1-苯基苯并咪唑(**4a**): 白色固体, m.p. 103.2~105.9 °C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.63 (dd, J =14.4, 8.0 Hz, 4H), 7.57~7.51 (m, 2H), 7.24 (dd, J =8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.11 (dd, J =7.0, 5.8 Hz, 4H), 1.14 (t, J =7.1 Hz, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 168.18, 152.11, 142.04, 135.95, 135.40, 130.01, 128.83, 127.17, 126.97, 123.28, 118.16, 110.63, 61.16, 56.60, 14.08, 13.81. HRMS calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 367.1358, found 367.1653.

2-三氟甲基-1-苯基苯并咪唑(**5a**): 白色固体, m.p. 61.4~62.8 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.00~7.93 (m, 1H), 7.65~7.57 (m, 3H), 7.48~7.42 (m, 3H), 7.42~7.36 (m, 2H), 7.22~7.15 (m, 1H). HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{BrF}_3\text{N}_2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 263.0796, found 263.0797.

2-三氟甲基-5-溴-1-苯基苯并咪唑(**6a**): 白色固体, m.p. 70.8~71.9 °C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.21 (d, J =1.7 Hz, 1H), 7.66 (ddd, J =9.9, 6.9, 3.5 Hz, 5H), 7.60 (dd, J =8.8, 1.8 Hz, 1H), 7.17 (d, J =8.8 Hz, 1H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6) δ : 141.81, 136.57, 133.98, 130.81, 130.41, 129.43, 127.94, 123.82, 116.67, 113.78. HRMS calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{BrF}_3\text{N}_2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 340.9901, found 340.9901.

2-乙基-1-苯基苯并咪唑(**7a**): 无色油状物. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.84 (d, J =8.0 Hz, 1H), 7.66~7.51 (m, 3H), 7.43~7.36 (m, 2H), 7.33~7.29 (m, 1H), 7.26~7.19 (m, 1H), 7.13 (t, J =6.5 Hz, 1H), 2.86 (qd, J =7.5, 1.6 Hz, 2H), 1.36 (td, J =7.5, 0.7 Hz, 3H); ^{13}C NMR (400

MHz, CDCl₃) δ : 156.2, 143.0, 137.2, 136.5, 131.3, 129.2, 127.7, 122.9, 122.7, 119.5, 110.3, 21.9, 12.3. HRMS calcd for C₁₄H₉BrF₃N₂ [M+H]⁺ 223.1235, found 223.1223.

辅助材料(Supporting Information) 合成化合物的结构和¹H NMR、¹³C NMR、HRMS和HPLC原始图谱。这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载。

References

- [1] Kaur, G.; Kaur, M.; Silakari, O. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2014**, *14*, 747.
- [2] 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.)
- [3] Whitehurst, C. B.; Sanders, M. K.; Law, M.; Wang, F. Z.; Xiong, J.; Dittmer, D. P.; Pagano, J. S. *J. Virol* **2013**, *87*, 5311.
- [4] Hetzel, D. J.; Dent, J.; Reed, W. D.; Narielvala, F. M.; Mackinnon, M.; McCarthy, J. H.; Mitchell, B.; Beveridge, B. R.; Laurence, B. H.; Gibson, G. G.; Granta, A. K.; Shearmana, D.; Whitehead, R.; Bucklea, P. *Gastroenterology* **1988**, *95*, 903.
- [5] Satoh, H. *Curr. Pharm. Design* **2013**, *19*, 67.
- [6] Horton, J. *Fundam.-Clin. Pharmacol.* **2003**, *17*, 205.
- [7] Pawluk, S. A.; Roels, C. A.; Wilby, K. J.; Ensom, M. H. *Clin. Pharmacokinet.* **2015**, *54*, 371.
- [8] Pech, P.; Heneberg, P. *J. Invertebr. Pathol.* **2015**, *130*, 61.
- [9] Cheng, Z.; Zhang, Q. F.; Xu, X. L.; Li, X. N. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 1189 (in Chinese).
(程正, 张群峰, 许孝良, 李小年, 有机化学, **2015**, *35*, 1189.)
- [10] Mukhopadhyay, C.; Tapaswi, P. K. *Synth. Commun.* **2012**, *42*, 2217.
- [11] Muangpaisal, R.; Hung, W. I.; Lin, J. T.; Ting, S. Y.; Chen, L. Y. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 2992.
- [12] Ansari, K. F.; Lal, C. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 4028.
- [13] Sharghi, H.; Asemani, O.; Tabaei, S. M. H. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, *45*, 1293.
- [14] Chari, M. A.; Shobha, D.; Kenawy, E. R.; Al-Deyab, S. S.; Reddy, B. V. S.; Vinu, A. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5195.
- [15] Weires, N. A.; Boster, J.; Magolan, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6508.
- [16] Sekar, R.; Srinivasan, M.; Marcelis, A. T. M.; Sambandam, A. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3347.
- [17] Zou, B. L.; Yuan, Q. L.; Ma, D. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 2598.
- [18] Selvam, K.; Swaminathan, M. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3386.

(Li, L.; Fan, Y.)