铜催化偶联反应高效合成苯并[4,5]咪唑并[1,2-*b*]吡唑衍生物

崔涛 李丛香 李明 文丽荣*

(青岛科技大学化学与分子工程学院 生态化工国家重点实验室培育基地 青岛 266042)

摘要 建立了一种快速、高效的 CuI 催化 *N*-(2-溴芳基)-5-苯基-1*H*-吡唑-3-胺发生分子内 C—N 偶联反应合成苯并[4,5]咪唑并[1,2-*b*]吡唑衍生物的新方法。该方法以廉价的 CuI/杂环烯酮缩胺为催化剂, 在二甲基亚砜(DMSO)中反应只需 10 min, 具有反应迅速、操作简便、合成效率高等优点。

关键词 铜催化; C—N 偶联反应; 杂环烯酮缩胺; 苯并[4,5]咪唑并[1,2-*b*]吡唑衍生物

Efficient Copper-Catalyzed Coupling Reaction for the Synthesis of Benzo[4,5]imidazo[1,2-*b*]pyrazoles

Cui, Tao Li, Congxiang Li, Ming Wen, Lirong*

(State Key Laboratory Base of Eco-chemical Engineering, College of Chemistry and Molecular Engineering, Qingdao University of Science and Technology, Qingdao 266042)

Abstract A fast and efficient CuI-catalyzed intramolecular C—N coupling reaction of *N*-(2-bromoaryl)-1*H*-pyrazol-5-amines to synthesize benzo[4,5]imidazo[1,2-*b*]pyrazoles has been developed from *N*-(2-bromoaryl)-thioacetanilides. A series of benzo[4,5]imidazo[1,2-*b*]pyrazoles were obtained in excellent yields with CuI/heterocyclic ketene amins catalytic system in the presence of Cs₂CO₃ in dimethyl sulfoxide (DMSO) at 120 °C within 10 min. The reaction provides an fast and efficient protocol to access a series of benzo[4,5]imidazo[1,2-*b*]pyrazoles in good to high yields.

Keywords copper catalysis; C—N coupling reaction; heterocyclic ketene amins; benzo[4,5]imidazo[1,2-*b*]pyrazoles

近年来, 探索发展药物的优势结构一直是药物研究的一个重要领域^[1]。苯并[4,5]咪唑并[1,2-*b*]吡唑衍生物是一类重要的三环化合物, 具有良好的生物活性。例如, 化合物 **I** 是心血管用药^[2], 化合物 **II** 是抗菌药物^[3], 化合物 **III** 可以增强风湿病患者用药的抗炎活性^[4](图 1)。因此, 建立一种高效、快速合成苯并[4,5]咪唑并[1,2-*b*]吡唑衍生物的新方法具有重要意义。

在过去的几十年里, 由过渡金属催化的交叉偶联反应构建碳-碳、碳-杂键的方法, 已经引起了科研工作者的广泛的关注^[5]。与钯、镍等过渡金属相比, 铜是一种廉价且低毒的金属, 铜催化的碳-碳和碳-杂偶联反应一直是构建碳-碳、碳-杂化学键的基本方法之一^[6]。Buchwald^[7]、马大为^[8]、Taillefer^[9]、Larock^[10]、付华^[11]和席婵娟^[12]等在传统 Ullmann 反应的复兴中都做出了开创性的工作。他们的主要贡献在于: (1)使用合适的配体、

图 1 含有苯并[4,5]咪唑并[1,2-*b*]吡唑骨架的药物
Figure 1 Selected drugs containing benzo[4,5]imidazo[1,2-*b*]pyrazole framework

碱和溶剂, 使该反应在温和的条件下就可以进行; (2)拓展了该反应形成碳-碳和碳-杂键底物的适用范围以及官能团兼容性。从中可以发现, 合适的配体在改善

* Corresponding author. E-mail: wenlirong@qust.edu.cn

Received December 7, 2016; revised January 20, 2017; published online February 8, 2017.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21572110, 21372137) and the Natural Science Foundation of Shandong Province (No. ZR2014BM006).

国家自然科学基金(Nos. 21572110, 21372137)和山东省自然科学基金(No. ZR2014BM006)资助项目。

Ullmann 反应产率和提高反应效率中起着重要作用. 已被广泛使用的配体有: 二胺类化合物^[13]、氨基酸^[14]、*N*-羟基酰亚胺^[15]、双酮类或联苯酚类^[16]、*D*-葡萄糖胺及 2-吡啶基 β -酮^[17]等. 然而, 探索新型有效的配体用于 Cu 催化反应仍有很大的空间.

β -芳甲酰基硫代酰胺类化合物(β -Ketothioamides, KTAs)含有多个反应活性中心. 并且, 由于其羰基官能团及羰基与双键的共轭效应, 使其成为功能多变的 1,3-亲电子平衡体, 是一类构建杂环化合物的重要合成子^[18]. 杂环烯酮缩胺(Heterocyclic ketene aminals, HKAs), 由于其内在独特和多变的化学性质, 已经被证明是构建杂环化合物的重要中间体^[19], 但将其应用于铜催化剂配体的报道只有一例^[20]. Junjappa 等^[21]报道了一种以 CuI/*L*-脯氨酸为催化剂、5-(2-溴苯基)吡唑类化合物为前体合成苯并[4,5]咪唑并[1,2-*b*]吡唑类化合物的方法. 然而, 该方法需要在强碱 NaH 存在下, 以 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)为溶剂反应 0.5~2.5 h. 基于我们对 KTAs 和 HKAs 的成功应用^[20,22], 报道一种以 CuI/杂环烯酮缩胺为催化体系, 在 10 min 内快速、高效地合成苯并[4,5]咪唑并[1,2-*b*]吡唑类衍生物的新方法(Scheme 1).

1 结果与讨论

1.1 反应条件优化

取代的 *N*-(2-溴芳基)-5-芳基-1*H*-吡唑-3-胺(**2**)是在

图式 1 苯并[4,5]咪唑并[1,2-*b*]吡唑类衍生物的合成
Scheme 1 Synthesis of benzo[4,5]imidazo[1,2-*b*]pyrazoles

参考文献[23]基础上合成的. 反应条件的优化以 *N*-(2-溴苯基)-5-苯基-1*H*-吡唑-3-胺(**2a**)为模型底物进行, 结果见表 1.

由表 1 可见, 不加催化剂, 在 K_2CO_3 存在下, 二甲基亚砜(DMSO)溶剂中, 室温或 120 °C 下搅拌 5 h, 反应均不发生(Table 1, Entries 1, 2). 当加入 0.2 equiv. 的 CuCl 作为催化剂时, 120 °C 反应 2 h, 得到目标产物 **3a**, 产率为 42% (Entry 3). 令我们高兴的是, 当以 CuI (0.2 equiv.) 替代 CuCl 时, 反应 1 h, 得产率为 56% 的 **3a** (Entry 4). 确定 CuI 作为催化剂后, 其它碱被筛选, 如 CS_2CO_3 和 NaOH. 结果表明, CS_2CO_3 是最合适的碱(Entries 5, 6). 考虑到配体对铜催化反应的重要性, 三种不同类型的配体, 即 N,O-, O,O-, N,N-配体, 如 *L*-脯氨酸(**L1**)、戊烷-2,4-二酮(**L2**)和 1,10-菲罗啉(**L3**)被筛选, 结果都不令人

表 1 反应条件优化^a

Table 1 Optimization of reaction conditions

Entry	Cat. (equiv.)	L (equiv.)	Base	Solvent	<i>T</i> /°C	Time/min	Isolated yield/%
1	—	—	K_2CO_3	DMSO	rt	5 h	NR
2	—	—	K_2CO_3	DMSO	120	5 h	NR
3	CuCl (0.2)	—	K_2CO_3	DMSO	120	2 h	42
4	CuI (0.2)	—	K_2CO_3	DMSO	120	1 h	56
5	CuI (0.2)	—	CS_2CO_3	DMSO	120	40	73
6	CuI (0.2)	—	NaOH	DMSO	120	40	45
7	CuI (0.2)	L1 (0.2)	CS_2CO_3	DMSO	120	40	71
8	CuI (0.2)	L2 (0.2)	CS_2CO_3	DMSO	120	20	70
9	CuI (0.2)	L3 (0.2)	CS_2CO_3	DMSO	120	20	68
10	CuI (0.2)	L4 (0.2)	CS_2CO_3	DMSO	120	10	92
11	CuI (0.2)	L4 (0.2)	CS_2CO_3	DMF	120	10	73
12	CuI (0.2)	L4 (0.2)	CS_2CO_3	Dioxane	120	10	25
13	CuI (0.15)	L4 (0.15)	CS_2CO_3	DMSO	120	10	75
14	CuI (0.3)	L4 (0.3)	CS_2CO_3	DMSO	120	10	90
15	CuI (0.2)	L4 (0.2)	CS_2CO_3	DMSO	110	10	65

^a 反应条件: **2a** (0.5 mmol), 碱(2 equiv.), 溶剂(2 mL).

满意(Entries 7~9). 然而, 当加入 0.2 equiv. 的杂环烯酮缩胺类化合物 3-(咪唑烷-2-亚基)戊烷-2,4-二酮(**L4**)作配体时, 反应在 10 min 内完成. 而且, **3a** 的产率达到 92% (Entry 10). 确定了以 0.2 equiv. 的 CuI/**L4** 为催化体系后, 其它溶剂如 DMF 和二氧六环也被筛选. 结果显示, 效果均不如 DMSO (Entries 11, 12). 接着, 我们对催化剂的用量进行了研究, 结果显示更低的用量(0.15 equiv.)不能有效地促进反应(Entry 13), 而更高的用量(0.3 equiv.)也没有进一步提高 **3a** 的产率(Entry 14). 最后, 反应温度也被研究, 但降低温度至 110 °C, 产率明显下降(Entry 15).

最终, 确定最优反应条件为: 20 mol% CuI/**L4** 作催化剂, 2.0 equiv. 的 Cs_2CO_3 作碱, 在 DMSO 溶剂中, 120 °C 下反应 10 min.

1.2 取代基对反应的影响

在上述最佳反应条件下, 我们对各种取代基对反应的影响进行了考察, 结果见表 2.

如表 2 所示, 所有反应都进行的很顺利, 在 10 min 内给出优秀的产率. 其中, 底物 **2** 中吡唑环上的取代基 (R^1), 无论是吸电子基团还是供电子基团都给出了优良的产率(**3a**~**3i**); 而与吡唑环相连的芳氨基上的取代基 (R^2), 则显示出给电子基团的产率比吸电子取代基稍低, 这应该这是由于吸电子取代基更有利于溴负离子的离去(**3j**~**3q**).

所有新化合物 **2** 和 **3** 的结构均经 IR、 ^1H NMR、 ^{13}C NMR、HRMS 表征, 并通过化合物 **2o** 的 X 射线单晶衍射分析证实(图 2, CCDC882033).

1.3 可能的反应机理

基于以上实验结果和已有文献的报道^[25], 我们推测了该反应可能的机理. 如 Scheme 2 所示. 首先, 前体 **2** 在碱性条件下失去 H^+ 形成中间体 **A**, **A** 发生分子内

表 2 取代基对反应的影响^a

Table 2 Effect of the substituents on the reactions

^a 反应条件: **2** (0.5 mmol), CuI (0.1 mmol), **L4** (0.1 mmol), Cs_2CO_3 (1 mmol), DMSO (2 mL), 分离产率.

图式 2 可能的铜催化反应机理

Scheme 2 Possible copper-catalyzed reaction mechanism

图 2 2o 的 X 射线单晶结构

Figure 2 X ray structure of 2o

电子转移形成中间体 **B**。同时, 配体 **L4** 在碱性条件下与 CuI 配位形成 **C**。然后 **C** 与 **B** 发生氧化加成反应形成 **D**。接着中间体 **D** 发生分子内配体取代反应形成中间体 **E**。最后, 中间体 **E** 发生还原消除反应并释放出 **C**, 得到目标产物 **3**。

2 结论

发展了一种铜催化 *N*-(2-溴芳基)-5-苯基-1*H*-吡唑-3-胺发生分子内 C—N 键偶联反应合成苯并[4,5]咪唑并[1,2-*b*]吡唑衍生物的新方法。该方法以 CuI /杂环烯酮缩胺为催化体系, 在碳酸铯存在下, 在 DMSO 中, 120 °C 下反应只需 10 min, 避免了强碱 NaH 的使用, 具有操作简单、反应时间短和产率高等优点。

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

Nicolet iS10 傅立叶变换红外光谱仪, KBr 压片; Bruker AC-500 型核磁共振仪, TMS 为内标, CDCl_3 或 $\text{DMSO}-d_6$ 为溶剂; Bruker Esquire Hct 质谱仪, ESI 源(电喷雾离子源); EYELA, N-1100 型旋转蒸发器(上海爱朗

仪器有限公司); DLSB-10/40 型低温冷却液循环泵(巩义市予华仪器有限责任公司); RY-1 型毛细管显微熔点仪, 天津分析仪器厂, 温度计未校正; 薄层色谱(TLC, Thin layer chromatography)所用硅胶为 GF254, 青岛海洋化工厂产品, 紫外 254 nm 或 365 nm 观察。所有溶剂和试剂均为分析纯, 使用前未经进一步纯化。

3.2 目标化合物苯并[4,5]咪唑并[1,2-*b*]吡唑衍生物(3)的合成

向 50 mL 圆底烧瓶中加入底物 **2** (0.5 mmol)、碘化亚铜(0.1 mmol)、配体 **L4** (0.1 mmol)、碳酸铯(1 mmol) 和 DMSO (2 mL), 将其置于 120 °C 油浴中搅拌 10 min。薄层色谱(TLC)检测反应底物消失, 反应结束。反应体系冷至室温后, 加入 5 mL 水, 然后用 30 mL 乙酸乙酯分三次进行萃取。合并有机相, 并用无水 MgSO_4 干燥 30 min, 过滤, 滤液用旋转蒸发器浓缩得粗产物。粗产物通过硅胶柱色谱[洗脱剂 *V*(石油醚): *V*(乙酸乙酯) = 4:1] 分离, 利用旋转蒸发器浓缩得纯净目标产物 **3**。

2-苯基-4*H*-苯并[4,5]咪唑[1,2-*b*]吡唑(**3a**): 107 mg 白色固体, 产率 92%。m.p. 251~253 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 7.93 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.88~7.89 (m, 1H), 7.43 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.32~7.35 (m, 2H), 7.27~7.28 (m, 1H), 7.23~7.25 (m, 1H), 6.11 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 110.7, 111.4, 121.3, 123.4, 126.1, 128.0, 128.7, 134.2, 134.9, 156.6; IR (KBr) ν : 3069, 2927, 1626, 1595, 1492, 777, 742, 718 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_3$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 234.1031, found 234.1039。

2-(4-氟苯基)-4*H*-苯并[4,5]咪唑[1,2-*b*]吡唑(**3b**): 108

mg 棕色固体, 产率 86%. m.p. 229~231 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 11.52 (s, 1H, NH), 7.94~7.97 (m, 2H), 7.76 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.23~7.29 (m, 3H), 7.17~7.20 (m, 1H), 6.32 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ : 80.3, 112.7, 114.9, 118.5 ($^2J_{\text{C-F}}=21.2$ Hz), 123.2, 126.3, 128.4, 130.4 ($^3J_{\text{C-F}}=8.5$ Hz), 133.8, 138.3, 148.0, 157.1, 164.8 ($^1J_{\text{C-F}}=241.9$ Hz); IR (KBr) ν : 3061, 1623, 1581, 1492, 843, 738 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{FN}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 252.0937, found 252.0939.

2-(4-氯苯基)-4*H*-苯并[4,5]咪唑[1,2-*b*]吡啶(**3c**): 116 mg 棕色固体, 产率 87%. m.p. 253~254 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 11.57 (s, 1H, NH), 7.78~7.98 (m, 2H), 7.79 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 7.47~7.51 (m, 2H), 7.45 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.27~7.32 (m, 1H), 7.19~7.23 (m, 1H), 6.38 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ : 77.9, 110.2, 112.4, 120.6, 123.9, 125.8, 127.6, 129.0, 132.6, 133.6, 135.8, 145.4, 154.2; IR (KBr) ν : 3067, 1628, 1585, 1491, 1327, 836, 743 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClN}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 268.0642, found 268.0652.

2-(4-溴苯基)-4*H*-苯并[4,5]咪唑[1,2-*b*]吡啶(**3d**): 138 mg 红色固体, 产率 89%. m.p. 260~261 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 11.55 (s, 1H, NH), 7.87~7.89 (m, 1H), 7.77 (d, $J=7.85$ Hz, 1H), 7.60~7.62 (m, 2H), 7.43 (d, $J=7.95$ Hz, 1H), 7.25~7.30 (m, 1H), 7.18~7.21 (m, 2H), 6.36 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ : 78.0, 110.2, 112.4, 120.7, 121.1, 123.9, 125.8, 127.9, 131.9, 134.0, 135.8, 145.4, 154.2; IR (KBr) ν : 3061, 1626, 1583, 1490, 833, 743 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{BrN}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 312.0136, found 312.0142.

2-(对甲苯基)-4*H*-苯并[4,5]咪唑[1,2-*b*]吡啶(**3e**): 111 mg 紫色固体, 产率 90%. m.p. 265~267 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 11.49 (s, 1H, NH), 7.80 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.17~7.25 (m, 4H), 6.27 (s, 1H), 2.31 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ : 21.4, 77.6, 110.2, 112.3, 120.6, 123.7, 125.9, 129.7, 135.7, 137.5, 145.4, 155.6; IR (KBr) ν : 3066, 1622, 1595, 1491, 825, 739 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 248.1188, found 248.1192.

2-(3-氯苯基)-4*H*-苯并[4,5]咪唑[1,2-*b*]吡啶(**3f**): 123 mg 棕色固体, 产率 92%. m.p. 255~257 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 11.56 (s, 1H, NH), 7.93~7.95 (m, 2H), 7.77 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.46~7.48 (m, 2H), 7.43 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.27~7.30 (m, 1H), 7.18~7.21

(m, 1H), 6.36 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ : 78.1, 110.3, 112.5, 120.8, 124.0, 125.8, 127.6, 129.1, 132.7, 133.6, 135.8, 145.4, 154.2; IR (KBr) ν : 3068, 1629, 1585, 1491, 836, 743 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClN}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 268.0642, found 268.0652.

2-(2-氯苯基)-4*H*-苯并[4,5]咪唑[1,2-*b*]吡啶(**3g**): 115 mg 红色固体, 产率 86%. m.p. 237~239 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 11.54 (s, 1H, NH), 7.88 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.37~7.43 (m, 2H), 7.30 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.28 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ : 81.8, 110.5, 112.6, 120.7, 124.1, 125.7, 127.7, 129.8, 130.8, 131.5, 125.7, 144.6, 152.8; IR (KBr) ν : 3068, 1626, 1593, 1478, 768, 739 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClN}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 268.0642, found 268.0653.

2-(2,4-二氯苯基)-4*H*-苯并[4,5]咪唑[1,2-*b*]吡啶(**3h**): 131 mg 绿色固体, 产率 87%. m.p. 231~233 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 11.59 (s, 1H, NH), 7.92 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.70~7.72 (m, 1H), 7.50 (dd, $J=8.5$, 2.0 Hz, 1H), 7.47 (d, $J=8$ Hz, 1H), 7.31 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.21 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.33 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ : 81.7, 110.4, 112.6, 120.7, 124.2, 125.7, 127.9, 130.1, 132.2, 133.3, 135.7, 144.7, 151.6; IR (KBr) ν : 3064, 1621, 1594, 1478, 826, 787, 740 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 302.0252, found 302.0249.

2-(2,3-二氯苯基)-4*H*-苯并[4,5]咪唑[1,2-*b*]吡啶(**3i**): 136 mg 绿色固体, 产率 90%. m.p. 231~233 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 11.63 (s, 1H, NH), 8.14 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J=8.5$, 1.7 Hz, 1H), 7.79 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.29 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.48 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ : 78.54, 110.4, 112.5, 120.7, 124.1, 125.6, 125.8, 127.3, 130.3, 131.3, 131.2, 135.4, 135.8, 145.4, 152.8; IR (KBr) ν : 3074, 1630, 1608, 1489, 834, 729 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 302.0252, found 302.0259.

7-氟-2-(4-氟苯基)-4*H*-苯并[4,5]咪唑[1,2-*b*]吡啶(**3j**): 116 mg 紫色固体, 产率 86%. m.p. 227~229 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 11.60 (s, 1H, NH), 7.97~8.00 (m, 2H), 7.70 (dd, $J=8.5$, 2.3 Hz, 1H), 7.45 (dd, $J=8.8$, 4.4 Hz, 1H), 7.28 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.16 (td, $J=9.6$, 2.4 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ : 77.9, 97.9 ($^2J_{\text{C-F}}=28.7$ Hz), 110.8 ($^2J_{\text{C-F}}=24.8$ Hz),

113.0 ($^3J_{\text{C-F}}=8.9$ Hz), 113.1, 115.9 ($^2J_{\text{C-F}}=21.4$ Hz), 125.8 ($^3J_{\text{C-F}}=12.6$ Hz), 128.0 ($^3J_{\text{C-F}}=6.9$ Hz), 131.1, 132.3, 146.8, 155.2, 157.3 ($^1J_{\text{C-F}}=235.5$ Hz), 162.4 ($^1J_{\text{C-F}}=244.2$ Hz); IR (KBr) ν : 3056, 1633, 1600, 1491, 838, 813, 746 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{-N}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 270.0843, found 270.0856.

2-(4-氯苯基)-7-氟-4*H*-苯并[4,5]咪唑[1,2-*b*]吡唑 (**3k**): 128 mg 紫色固体, 产率 90%. m.p. 256~258 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 11.62 (s, 1H, NH), 7.94~7.97 (m, 2H), 7.67 (dd, $J=8.5, 2.5$ Hz, 1H), 7.49~7.51 (m, 2H), 7.43~7.45 (m, 1H), 7.13~7.17 (m, 1H), 6.39 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ : 78.3, 98.1 ($^2J_{\text{C-F}}=28.8$ Hz), 111.1 ($^2J_{\text{C-F}}=24.6$ Hz), 113.2 ($^3J_{\text{C-F}}=9.7$ Hz), 113.3, 125.9 ($^3J_{\text{C-F}}=13.0$ Hz), 127.8, 129.2, 132.4, 132.9, 134.5, 146.8, 154.9, 157.4 ($^1J_{\text{C-F}}=235.7$ Hz); IR (KBr) ν : 3065, 1634, 1589, 1491, 835, 805, 742 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClFN}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 286.0547, found 286.0553.

2-(4-溴苯基)-7-氟-4*H*-苯并[4,5]咪唑[1,2-*b*]吡唑 (**3l**): 153 mg 棕色固体, 产率 93%. m.p. 264~265 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 11.61 (s, 1H, NH), 7.96~7.97 (m, 1H), 7.94~7.95 (m, 1H), 7.69 (dd, $J=8.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.48~7.51 (m, 2H), 7.44 (dd, $J=8.9, 4.4$ Hz, 1H), 7.13~7.17 (m, 1H), 6.38 (s, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ : 82.9, 102.7 ($^2J_{\text{C-F}}=28.5$ Hz), 115.7 ($^2J_{\text{C-F}}=24.8$ Hz), 117.9 ($^3J_{\text{C-F}}=9.5$ Hz), 130.5 ($^3J_{\text{C-F}}=7.8$ Hz), 132.5, 133.9, 137.1, 137.7, 138.1, 151.5, 159.6, 162.2 ($^1J_{\text{C-F}}=248.5$ Hz); IR (KBr) ν : 3064, 1633, 1598, 1493, 830, 804, 748 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{BrFN}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 330.0042, found 330.0051.

7-氟-2-(对甲苯基)-4*H*-苯并[4,5]咪唑[1,2-*b*]吡唑 (**3m**): 128 mg 红色固体, 产率 96%. m.p. 263~265 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 11.51 (s, 1H, NH), 7.80 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.60~7.70 (m, 1H), 7.40 (dd, $J=8.6, 4.3$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.09~7.11 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 2.32 (s, 3H, CH₃); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ : 21.3, 77.6, 97.8 ($^2J_{\text{C-F}}=28.4$ Hz), 110.6 ($^2J_{\text{C-F}}=24.9$ Hz), 112.9 ($^3J_{\text{C-F}}=11.4$ Hz), 125.9, 129.6, 131.8, 132.2, 137.7, 146.7, 156.2, 157.3 ($^1J_{\text{C-F}}=236.7$ Hz); IR (KBr) ν : 3066, 1632, 1597, 1489, 834, 824, 740 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{FN}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 266.1094, found 266.1086.

2-(4-氟苯基)-7-甲基-4*H*-苯并[4,5]咪唑[1,2-*b*]吡唑 (**3n**): 114 mg 紫色固体, 产率 86%. m.p. 225~227 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 11.51 (s, 1H, NH), 7.94~

7.97 (m, $J=4.8$ Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.23~7.32 (m, 4H), 7.08~7.10 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.29 (s, 1H), 2.44~2.50 (s, 3H, CH₃); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ : 21.5, 77.7, 111.3 ($^1J_{\text{C-F}}=217.5$ Hz), 115.9 ($^2J_{\text{C-F}}=21.4$ Hz), 124.7, 126.1, 127.9 ($^3J_{\text{C-F}}=7.4$ Hz), 130.1, 131.4, 133.8, 145.7, 154.4, 161.4, 163.3; IR (KBr) ν : 3065, 1632, 1587, 1482, 840, 802, 744 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{F-N}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 266.1094, found 266.1087.

2-(4-氯苯基)-7-甲基-4*H*-苯并[4,5]咪唑[1,2-*b*]吡唑 (**3o**): 124 mg 棕色固体, 产率 88%. m.p. 248~250 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 11.42 (s, 1H, NH), 7.95~7.97 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.48~7.52 (m, 2H), 7.33 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 2.46 (s, 3H, CH₃); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ : 21.5, 78.0, 110.5, 112.2, 124.9, 126.0, 127.6, 129.2, 160.2, 132.6, 133.7, 133.8, 145.7, 154.11; IR (KBr) ν : 3068, 1632, 1600, 1485, 1399, 853, 830, 739 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClN}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 282.0798, found 282.0786.

2-(4-溴苯基)-7-甲基-4*H*-苯并[4,5]咪唑[1,2-*b*]吡唑 (**3p**): 140 mg 红色固体, 产率 86%. m.p. 247~249 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 11.39 (s, 1H, NH), 7.84~7.89 (m, 2H), 7.58~7.62 (m, 3H), 7.30 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 2.44 (s, 3H, CH₃); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ : 21.4, 77.9, 110.5, 112.1, 121.2, 124.9, 126.0, 127.9, 130.2, 132.1, 133.9, 134.1, 145.7, 154.1; IR (KBr) ν : 3068, 1611, 1498, 1385, 844, 828, 748 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{Br-N}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 326.0293, found 326.0285.

7-甲基-2-(对甲苯基)-4*H*-苯并[4,5]咪唑[1,2-*b*]吡唑 (**3q**): 119 mg 红色固体, 产率 91%. m.p. 216~218 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz) δ : 11.31 (s, 1H, NH), 7.80 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.29 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.32 (s, 3H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz) δ : 21.3, 21.5, 77.4, 110.3, 112.0, 124.5, 125.8, 126.2, 129.6, 132.1, 133.8, 137.4, 145.7, 155.4; IR (KBr) ν : 3031, 2918, 1608, 1476, 1408, 1385, 825, 800, 752 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 262.1344, found 262.1352.

辅助材料(Supporting Information) 所有新化合物 **2** 和 **3** 的 ^1H NMR、 ^{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] Douglas, A. H.; Gregory, T. B.; Mark, L. S. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 893.
- [2] (a) Sadowski, S.; Ruf, T.; Wirth, K.; Schreuder, H.; Buning, C. *WO 2014053533*, **2014** [*Chem. Abstr.* **2014**, 160, 567598].
(b) Ruf, S.; Sadowski, T.; Horstick, G.; Schreuder, H.; Buning, C.; Olpp, T.; Wirth, K. *WO 2012101199*, **2012** [*Chem. Abstr.* **2012**, 157, 295144].
- [3] Wardakhan, W. W. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2006**, 181, 2051.
- [4] Van Gelder, J. M.; Basel, Y.; Kraiz, B. O.; Mouallem, O.; Miron, D.; Gur-Arie, N.; Klein, J. *WO 2005074375*, **2005** [*Chem. Abstr.* **2005**, 143, 229556].
- [5] (a) Shang, X.-J.; Liu, Z.-Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, 35, 522 (in Chinese).
(尚筱洁, 刘忠全, 有机化学, **2015**, 35, 522.)
(b) Zhang, W.-M.; Dai, J.-J.; Xu, H.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2015**, 35, 1820 (in Chinese).
(张文曼, 戴建军, 许华建, 有机化学, **2015**, 35, 1820.)
- [6] (a) Ma, D.-W.; Cai, Q.-A. *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1450.
(b) Bi, H.-P.; Zhao, L.; Liang, Y.-M.; Li, C.-J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 792.
(c) Liao, Q.; Xi, C.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, 32, 986 (in Chinese).
(廖骞, 席婵娟, 有机化学, **2012**, 32, 986.)
(d) Zhang, J.-X.; Yin, H.-Q.; Han, S.-Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2012**, 32, 1429 (in Chinese).
(张敬先, 殷慧清, 韩世清, 有机化学, **2012**, 32, 1429.)
(e) Huang, A. P.; Chen, Y. M.; Ma, C. *Org. Lett.* **2013**, 21, 5480.
(f) Liu, Y.-Y.; Wan, J.-P. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 6873.
- [7] (a) Zheng, N.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2007**, 9, 4749.
(b) Brasche, G.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 1932.
- [8] (a) Zou, B.-L.; Yuan, Q.-L.; Ma, D.-W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 2598.
(b) Zhu, S.-L.; Yu, S.-Y.; Ma, D.-W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 545.
- [9] Monnier, F.; Taillefer, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 6954.
- [10] Verma, A. K.; Kesharwani, T.; Singh, J.; Tandon, V.; Larock, R. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 1138.
- [11] (a) Rao, H.-H.; Fu, H.; Jiang, Y.-Y.; Zhao, Y.-F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 1114.
(b) Wang, F.; Liu, H.-X.; Fu, H.; Jiang, Y.-Y.; Zhao, Y.-F. *Org. Lett.* **2009**, 11, 2469.
- [12] (a) You, W.; Yan, X.-Y.; Liao, Q.; Xi, C.-J. *Org. Lett.* **2010**, 12, 3930.
(b) Liao, Q.; Zhang, L.-Y.; Li, S.-T.; Xi, C.-J. *Org. Lett.* **2010**, 13, 228.
- [13] Liao, Q.; Wang, Y.-X.; Zhang, L.-Y.; Xi, C.-J. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 6371.
- [14] Chen, Y.; Wang, Y.-J.; Sun, Z.-M.; Ma, D.-W. *Org. Lett.* **2008**, 10, 625.
- [15] Yang, K.; Qiu, Y.-T.; Li, Z.; Wang, Z.-Y.; Jiang, S. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 3151.
- [16] Xie, Y.-X.; Pi, S.-F.; Wang, J.; Yin, D.-L.; Li, J.-H. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 8324.
- [17] Wang, D.-P.; Ding, K. *Chem. Commun.* **2009**, 1891.
- [18] (a) Guo, W.-S.; Wen, L.-R.; Li, M. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 1942.
(b) Kumar, S.; Ila, H.; Junjappa, H. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 7046.
(c) Zhao, Y.-L.; Zhang, W.; Wang, S.; Liu, Q. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 4985.
(d) Wen, L.-R.; Sun, J.-H.; Li, M.; Sun, E.-T.; Zhang, S.-S. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 1852.
- [19] (a) Wang, K.-M.; Yan, S.-J.; Lin, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 1129.
(b) Yu, F.-C.; Yan, S.-J.; Hu, L.; Wang, Y.-C.; Lin, J. *Org. Lett.* **2011**, 13, 4782.
(c) Wen, L.-R.; Li, Z.-R.; Li, M.; Cao, H. *Green Chem.* **2012**, 14, 707.
- [20] Wen, L.-R.; Jin, X.-J.; Niu, X.-D.; Li, M. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 90.
- [21] Kumar, S.; Ila, H.; Junjappa, H. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 7046.
- [22] (a) Li, M.; Cao, H.; Wang, Y.; Lv, X.-L.; Wen, L.-R. *Org. Lett.* **2012**, 14, 3470.
(b) Wen, L.-R.; Men, L.-B.; He, T.; Ji, G.-J.; Li, M. *Chem.-Eur. J.* **2014**, 20, 5028.
(c) Wen, L.-R.; Man, N.-N.; Yuan, W.-K.; Li, M. *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 5942.
(d) Li, M.; Kong, X.-J.; Wen, L.-R. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 11999.
(e) Wen, L.-R.; Yuan, W.-K.; Li, M. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 4942.
- [23] Peruncheralathan, S.; Khan, T. A.; Ila, H.; Junjappa, H. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10030.
- [24] Kuz'menko, T. A.; Divaeva, L. N.; Morkovnik, A. S. *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* **2011**, 60, 548.
- [25] (a) Lou, Z.-B.; Zhang, S.; Chen, C.; Pang, X.-L.; Li, M.; Wen, L.-R. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 153.
(b) Hoover, J. M.; Ryland, B. L.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 2357.
(c) Wang, Y.; Chen, C.; Peng, J.; Li, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 5323.
(d) Zhu, S.-L.; Niljianskul, N.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 15746.
(e) Yao, C.-S.; Wang, D.-L.; Lu, J.; Li, T.-J.; Jiao, W.-H.; Yu, C.-X. *Chem.-Eur. J.* **2012**, 18, 1914.
(f) Zeng, X.; Huang, W.-M.; Qiu, Y.-T.; Jiang, S. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 8224.

(Li, L.; Lu, Z.)