水相中可见光催化腈合成苯并咪唑衍生物

林 媚^{*,a} 吴 凡^a 刘天惠^a 陈志涛^a 许秀枝^a 柯 方^{*,a,b}^(a) 福建医科大学药学院 福州 350004^(b) 福建省天然药物药理学重点实验室 福州 350004

摘要 报道了在水相中可见光下 1,2-苯二胺与苯腈的环化反应, 合成了一系列苯并咪唑类化合物. 反应用便宜、易处理、对环境无污染的曙红 Y 作为光催化剂. 室温下在水相中反应, 获得的产物有较好收率, 最高产率可达到 91%. 提供了一种合成苯并咪唑类化合物的简便经济的方法.

关键词 可见光; 曙红 Y; 苯并咪唑; 催化剂

Visible-Light Promoted Preparation of Benzimidazoles by Eosin Y Catalyzed Reaction of Benzonitrile Derivatives in Water

Lin, Mei^{*,a} Wu, Fan^a Liu, Tianhui^a Chen, Zhitao^a Xu, Xiuzhi^a Ke, Fang^{*,a,b}^(a) Department of Pharmacy, Fujian Medical University, Fuzhou 350004^(b) Fujian Provincial Key Laboratory of Natural Medicine Pharmacology, Fuzhou 350004

Abstract A novel visible-light-introduced reaction for the construction of benzimidazole derivatives via radical cyclization of *o*-phenylenediamines with benzonitrile derivatives in water has been developed. The reaction has been achieved in high yield under mild conditions by using Eosin Y as photocatalyst, which is cheap, easy to handle and environmentally friendly. A variety of benzimidazoles were obtained in up to 91% yields. It might provide a promising protocol for the synthesis of benzimidazole derivatives.

Keywords visible-light photoredox catalysis; eosin Y; benzimidazole; catalyst

苯并咪唑类化合物是许多碱性天然产物和众多具有生物活性药物的分子骨架, 此外苯并咪唑类 C-2 位取代基的类型、空间构型不同, 都使此类化合物具有不同的药用活性^[1]. 例如宠物心脏病肥大、宠物心力衰竭药 Pimobendan 和驱虫药 Vermox 等(图 1). 因此, 苯并咪唑结构的合成便成为无数有机和药物化学家非常感兴趣的领域之一.

目前合成此类化合物的传统途径主要有以下几种: 一种是在强酸作用下, 如盐酸等, 由 1,2-苯二胺及其衍生物与羧酸类化合物反应制得; 该法通常需要较高的反应温度或较长的反应时间, 效果不理想, 其次对生产设备要求较高^[2]. 另一种则是通过 1,2-苯二胺衍生物与醛类化合物在氧化剂的作用下环合而得; 该反应过程比较简便, 但副产物较多, 分离困难(Scheme 1a)^[3]. 近年来,

图 1 一些具有苯并咪唑结构的活性分子

Figure 1 Some active molecules with benzimidazole moieties

在传统的合成路线基础上, 相继出现了一系列以路易斯酸和过渡金属络合物等为催化剂的新合成路线, 取得了较好的效果^[4]. 此外采用其他原料合成苯并咪唑的方法

* Corresponding authors. E-mail: linmei@fjmu.edu.cn; kefang@163.com

Received April 11, 2020; revised May 9, 2020; published online May 25, 2020.

Project supported by the Natural Science Foundation of Fujian Province (Nos. 2016Y9052, 2016Y9053, 2017J01820).

福建省自然科学基金(Nos. 2016Y9052, 2016Y9053, 2017J01820)资助项目.

也有报道^[5], 2013 年, 周向葛课题组^[6]以商业易得的 *N,N'*-二甲基乙二胺为配体, Cu_2O 为催化剂, 发现了以 2-卤代芳胺与脒盐为原料合成苯并咪唑衍生物的方法, 大量苯并咪唑衍生物被高效合成出来. 2013 年, Xiang 课题组^[7]发现 *N*-芳基酰胺可以由卤代芳烃和脒发生取代反应制备(Scheme 1b). 受此启发, 目前各种 *N*-芳基酰胺苯并咪唑衍生物可以根据这种方法.

图式 1 苯并咪唑的合成方法

Scheme 1 Strategies for the synthesis of benzimidazoles

脒类化合物结构比较简单, 却拥有十分丰富的化学性质. 首先氰基是一个很好的离去基团, 可以被一些亲核试剂取代; 其次在不同的反应条件下, 氰基作为含氮杂环的氮源, 能选择地参加反应^[8], 这使得脒类化合物表现出异乎寻常的化学性质, 并被广泛深入的研究, 但是利用脒为原料制备苯并咪唑的研究却较少. 2014 年, Lu 等^[9]发现苯并咪唑可以通过 2-碘苯胺和苯脒为原料, 在铜催化剂下可有效进行反应, 但是产率不高、反应时间过长等缺点限制了其发展.

1972 年, Fujishima 和 Honda^[10]在 *n* 型半导体 TiO_2 电极上实现了水的光电催化分解, 自此光催化正式进入人类的视野. 光催化反应是在光和催化剂的同时作用下所进行的化学反应, 是光反应和催化反应的融合. 与传统的金属催化、有机小分子催化以及酶催化相比较, 光催化剂具有用量少、反应条件温和、底物适用性好以及实验操作简单等优点, 不仅符合当今绿色化学主题, 而且在理论和实际应用上具有非常重要的科学意义^[11]. 光催化已经在有机化学中得到广泛关注. 水具有无毒、环境友好、廉价、易得等绿色反应介质的所有特性. 用水来代替有机溶剂, 符合当今绿色化学发展的主题. 目前为止, 绝大多数光催化反应都是在有机相中进行, 在纯水相中进行可见光介导的有机反应报道鲜少^[12]. 2017 年, Kumar 小组^[13]以 Langlois 试剂和 9,10-二酮菲蒽作为光氧化还原催化剂, 水作为氧源, 实现了光诱导氧化、

无金属串联自由基环化、三氟甲基化和 1,6-烯炔的脱氢氧化反应. 该方案可以得到多种含 CF_3 取代基的杂环化合物.

基于本课题组前期对环境友好型催化体系的研究^[14], 本文报道一种用廉价易得、易处理的曙红 Y 作为光催化剂, 1,2-苯二胺与苯脒为原料, 在水相中高效合成一系列苯并咪唑衍生物的反应, 为苯并咪唑类化合物的合成提供了一种简便经济的方法(Scheme 1c).

1 结果与讨论

1.1 反应条件的优化

以 1,2-苯二胺、苯甲脒为原料, CuI 为催化剂, 1,10-菲啰啉(L1, 1,10-Phen)为配体, 氢氧化钾(KOH)为碱, 在室温下用 25 W 白色节能灯照射, 在纯水溶剂中考察了一系列光催化剂对反应的影响. 结果如表 1 所示: 当使用 $\text{Ir}(\text{bpy})_3$ 为光敏剂时, 在 25 W 的白色节能灯照射下, 反应可以获得 80% 的收率; 当使用有机光敏剂曙红 (Eosin Y) 时, 获得 83% 的收率; 但使用有机光催化剂 2,4,6-三苯基吡喃四氟硼酸盐(TPT)时, 却达不到预期效果(表 1, Entries 1~3). 通过条件控制实验证明(表 1, Entry 4), 可见光光照以及光催化剂是保证该反应顺利进行不可或缺的因素, 确定了该反应是可见光诱导的环化反应. 随后, 以 Eosin Y 作为光催化剂, 考察了不同的铜源, 如 CuCl_2 、 CuSO_4 和 CuCl 等. CuCl_2 表现出最好的催化效果(表 1, Entries 6, 7). 有趣的是, 如果不使用铜盐, 只能收获痕量的目标产物, 我们认为铜盐在这个催化体系中能很好地降低催化门槛(表 1, Entry 8). 进一步探索优化配体发现, 通过研究不同配体和 CuCl_2 的相互作用, L1 配体在光催化合成苯并咪唑的反应中于 CuCl_2 能更好地促进反应的进行(表 1, Entries 9~11). 该催化体系在缺少配体的情况下反应效果很差(表 1, Entry 12). 对碱进行筛选发现, Cs_2CO_3 作碱时, 反应能以高达 90% 的分离收率得到目标化合物(Entries 13~15). 此外, 研究发现反应催化过程中相转移催化剂(PTC)是必要的, 而且四丁基溴化铵(TBAB)的收率明显优于四丁基碘化铵(TBAI) (Entries 16, 17). 因此, 从实验结果中得出该反应体系的最佳催化条件为: 1,2-苯二胺(0.5 mmol), 苯脒(0.6 mmol), Eosin Y (5 mol%), CuCl_2 (0.05 mmol), 配体 L1 (0.05 mmol), Cs_2CO_3 (1 mmol), TBAB (0.05 mmol), 2 mL 水作为溶剂, 25 W 可见光, 反应 7 h.

1.2 反应条件的优化

为了探索该催化体系的适用范围, 选择了一系列取代的 1,2-苯二胺与各种苯脒在纯水相中 25 W 白光进行光照, 对底物的普适性进行考察, 结果见表 2. 结果发

表 1 反应条件的优化^a

Table 1 Optimization of the reaction conditions

Entry	Photo cat.	[Cu]	Ligand	Base	PTC	Yield ^b /%
1	Ir(bpy) ₃	CuI	L1	KOH	TBAB	80
2	Eosin Y	CuI	L1	KOH	TBAB	83
3	TPT	CuI	L1	KOH	TBAB	65
4	—	CuI	L1	KOH	TBAB	10
5	Eosin Y	CuCl ₂	L1	KOH	TBAB	87
6	Eosin Y	CuSO ₄	L1	KOH	TBAB	69
7	Eosin Y	CuCl	L1	KOH	TBAB	40
8	Eosin Y	—	L1	KOH	TBAB	trace
9	Eosin Y	CuCl ₂	L2	KOH	TBAB	40
10	Eosin Y	CuCl ₂	L3	KOH	TBAB	55
11	Eosin Y	CuCl ₂	L4	KOH	TBAB	48
12	Eosin Y	CuCl ₂	—	KOH	TBAB	20
13	Eosin Y	CuCl ₂	L1	Cs ₂ CO ₃	TBAB	90
14	Eosin Y	CuCl ₂	L1	NaOH	TBAB	88
15	Eosin Y	CuCl ₂	L1	K ₃ PO ₄	TBAB	72
16	Eosin Y	CuCl ₂	L1	Cs ₂ CO ₃	TBAI	80
17	Eosin Y	CuCl ₂	L1	Cs ₂ CO ₃	—	0

^a Reaction conditions: 1,2-diaminobenzene (0.5 mmol), benzonitrile (0.6 mmol), photo catalyst (5 mol%), Cu source (0.05 mol), ligand (0.05 mol), base (1 mmol), PTC (0.05 mmol), and H₂O (2 mL), 25 W LED, 7 h; ^b Isolated yield.

现该催化体系对于各种 1,2-苯二胺和苯腈均具有较高的催化活性, 大部分底物均能以较好的收率专一地生成相应目标产物, 无论是供电子基团还是吸电子基团, 如甲基、甲氧基、氟、氯、溴、硝基和羟基等, 都能获得较好收率的苯并咪唑化合物. 首先将各种不同取代基的苯腈与 1,2-苯二胺进行反应, 发现含供电子取代基的苯腈的产率略高于吸电子取代基的苯腈, 如对位是甲氧基取代苯腈, 与 1,2-苯二胺反应产率可达 91%, 而对硝基取代苯腈反应, 仅得到 72%产率(3b, 3o). 其次含供电子基团的 1,2-苯二胺的活性高于含吸电子基团的 1,2-苯二胺, 因为供电子性对胺基正离子和自由基电子具有稳定作用. 如 4-硝基-1,2-苯二胺与苯腈反应的产率为 71% (3l), 4-甲基-1,2-苯二胺与苯腈反应的产率为 81% (3m). 此外, 该体系对脂肪族腈类化合物同样适用, 产率略低于芳香族腈类(3j). 最后, 该体系对含杂环的腈类同样适用, 如采用 2-氰基吡啶和 1,2-苯二胺为原料, 得到产率为 75%的 2-(吡啶-2-基)-1H-苯并[d]咪唑(3n).

表 2 苯并咪唑衍生物的合成^a

Table 2 Synthesis of benzimidazoles

3a 90% ^b	3b 91%
3c 91%	3d 82%
3e 78%	3f 91%
3g 77%	3h 71%
3i 78%	3j 72%
3k 73%	3l 71%
3m 81%	3n 75%
3o 72%	3p 80%

^a Reaction conditions: *o*-phenylenediamines (0.5 mmol), benzonitriles (0.6 mmol), Eosin Y (5 mol%), CuCl₂ (0.05 mol), L₁ (0.05 mol), Cs₂CO₃ (1 mmol), TBAB (0.05 mmol), and H₂O (2 mL), 25 W LED, 7 h; ^b Isolated yield.

1.3 克级反应

依据最优反应条件, 对底物进行克级放大实验. 以 1,2-苯二胺(5 mmol), 苯甲腈(6 mmol)为原料, Eosin Y (5 mol%), CuCl₂ (0.5 mmol), 配体 L₁ (0.5 mmol)为催化剂, 10 mmol Cs₂CO₃ 作为碱, 0.5 mmol TBAB 作为添加剂, 20 mL 水作为溶剂, 25 W LED 白光照射下反应 10 h, 能顺利生成 2-苯基-1H-苯并[d]咪唑, 产率为 66%.

1.4 机理探索

为了探索反应机理,进行了自由基捕获实验(Scheme 2). 依据最优反应条件,以 1,2-苯二胺(0.5 mmol), 苯甲腈(0.6 mmol)为原料, Eosin Y (5 mol%), CuCl_2 (0.05 mmol), 配体 **L1** (0.05 mmol)为催化剂, 1 mmol Cs_2CO_3 作为碱, 0.05 mmol TBAB 作为添加剂, 2 mL 水作为溶剂, 加入 2.0 equiv. 2,2,6,6-四甲基哌啶-1-氧(TEMPO), 这个反应被终止. 遗憾的是没有得到捕获产物, 因此认为捕获产物应该为铜盐复合物. 为了验证, 在标准反应条件下分别加入 2.0 equiv. 2,6-二叔丁基对甲酚(BHT)和 1,1-二苯基乙烯进行反应, 也都没有得到捕获产物. 所以进一步印证捕获产物应该为铜盐复合物.

图式 2 自由基捕获实验

Scheme 2 Radical trapping experiments

1.5 反应机理

根据实验结果和文献报道^[15-17], 提出本实验过程可能发生的反应机理(Scheme 3). 铜盐在碱性条件下和配体形成铜盐配体复合物, 然后作为路易斯酸和苯腈形成中间体苯腈-铜(II)盐配体复合物. 同时, 曙红 Y 吸收光子变为激发态的曙红 Y, 然后处于激发态的曙红 Y 给出一个电子给溴离子, 生成了溴自由基. 随后苯腈-铜(II)盐配体复合物受到溴自由基的进攻, 生成中间体溴苯胺-铜(II)盐配体复合物 **A**. 紧接着, 中间体 **A** 与邻苯二胺反应生成瞬时中间体 **B**. 中间体 **B** 分子内电子发生转移进行了分子内消除耦合产生中间体 **C**. 最后在反应条件下脱去一分子氨基铜盐配体复合物, 生成苯并咪唑. 脱去的氨基铜盐配体复合物进入光循环, 被还原成一分子的氨和铜(II)盐配体复合物.

图式 3 可能发生的反应机理

Scheme 3 Proposed mechanism for this transformation

2 结论

通过用曙红 Y 作光催化剂, 实现了以 CuCl_2 作金属催化剂和 1,10-菲罗啉作配体, 以 1,2-苯二胺与苯腈取代物为原料, 水相中自由基环化反应合成苯并咪唑衍生物的方法. 反应用曙红 Y 作为光催化剂, 价格便宜、易处理、对环境无污染, 利用纯水作为溶剂, 较大地降低了反应成本. 该反应为一系列通过苯腈合成苯并咪唑衍生物的合成提供了一种更简便经济的方法, 更多关于可见光催化的自由基环化反应的研究正在我们实验室进行中.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

光反应器: Perfectlight PCX50C Discover; 质谱仪: Agilent 6890N 进行气相色谱/质谱(GC/MS)测试[5973N 质量检测器(EI)和 HP5-MS 30 m×0.25 mm 毛细管非极性柱]; 核磁共振仪: Bruker AM 400, 以 TMS 为内标, 氘代 DMSO 等为溶剂; X-4 型数字熔点仪. 柱色谱用硅胶(200~300 目)进行, 乙酸乙酯和石油醚为洗脱剂. 硅胶 GF254 板进行薄层色谱. 所用的药品和试剂均为市售分析纯或化学纯, 除特别说明外, 未经进一步处理.

3.2 实验方法

在 10 mL 的圆底烧瓶中加入 1,2-苯二胺(0.5 mmol), 苯甲腈(0.6 mmol), 曙红 Y (0.05 equiv.), CuCl_2 (0.05 mmol)、配体 1,10-Phen (0.05 mmol)、 Cs_2CO_3 (1 mmol)、TBAB (0.05 mmol)和溶剂 H_2O (2 mL). 反应液在一个 25

W 的白光 LED 灯下(距离反应瓶 5 cm)在光反应器内室温搅拌 7 h. 反应用薄层色谱(TLC)检测, 反应完全后, 减压蒸馏, 粗产品通过柱层析分离纯化[V(乙酸乙酯): V(石油醚)=3:1]得到目标产物, 计算产率. 目标产物通过 ^1H NMR, ^{13}C NMR 和质谱进行结构表征.

2-苯基-1*H*-苯并[d]咪唑(**3a**): 白色固体, m.p. 294~296 °C (Lit.^[16a]: 293~295 °C); ^1H NMR (400 MHz, acetonitrile- d_3) δ : 10.92 (s, 1H), 8.10 (d, $J=4.0$ Hz, 2H), 7.56 (dd, $J=21.2, 13.6$ Hz, 5H), 7.23~7.26 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 151.2, 143.8, 135.0, 130.1, 129.8, 128.9, 126.4, 122.5, 121.6, 118.8, 111.3; ESI-MS m/z : 195.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2-(对甲苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑(**3b**): 白色固体, m.p. 278~279 °C (Lit.^[16a]: 276~278 °C); ^1H NMR (400 MHz, acetonitrile- d_3) δ : 12.23 (s, 1H), 7.98 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.59 (s, 2H), 7.36 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.23 (dd, $J=5.8, 3.0$ Hz, 2H), 2.41 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 144.7, 142.6, 135.7, 133.8, 130.2, 129.7, 129.0, 126.5, 122.5, 120.1, 118.2, 112.6; ESI-MS m/z : 209.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2-(对甲氧基苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑(**3c**): 白色固体, m.p. 222~223 °C (Lit.^[16a]: 221~223 °C); ^1H NMR (400 MHz, acetonitrile- d_3) δ : 11.06 (s, 1H), 8.03 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.61~7.52 (m, 2H), 7.21 (dd, $J=5.8, 3.0$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 160.6, 151.3, 143.9, 134.9, 128.0, 122.7, 122.0, 121.4, 118.5, 114.3, 111.0, 55.3; ESI-MS m/z : 225.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2-(4-氯苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑(**3d**): 白色固体, m.p. 304~305 °C (Lit.^[16f]: 302~303 °C); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 13.04 (s, 1H), 8.23 (s, 2H), 7.47 (d, $J=16.4$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 158.0, 150.1, 134.4, 129.0, 128.1, 122.2, 118.5, 111.7, 106.6, 106.5, 99.5; ESI-MS m/z : 229.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2-(4-溴苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑(**3e**): 黄色固体, m.p. 295~296 °C (Lit.^[16j]: 295~299 °C); ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.74 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.67 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.28~7.26 (m, 1H), 6.95 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 5.58 (s, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ : 152.6, 143.1, 132.3, 132.2, 131.5, 129.7, 128.8, 121.1, 119.9, 111.6, 47.4; ESI-MS m/z : 273.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

4-(1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-2-甲氧基苯酚(**3f**): 白色固体, m.p. 222~224 °C (Lit.^[16k]: 221~222 °C); ^1H NMR (400 MHz, acetone- d_6) δ : 11.15 (s, 1H), 8.10 (s, 1H),

7.84 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J=6.0, 3.2$ Hz, 2H), 7.17 (dd, $J=6.0, 3.2$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ : 151.8, 148.5, 147.9, 121.7, 121.5, 119.8, 115.7, 114.5, 110.5, 55.8, 29.9, 29.1, 22.1, 14.0; ESI-MS m/z : 241.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

3-(1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)苯甲腈(**3g**): 白色固体, m.p. 257~258 °C (Lit.^[16d]: 257~259 °C); ^1H NMR (400 MHz, acetonitrile- d_3) δ : 10.96 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.35 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.69 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J=6.0, 3.2$ Hz, 2H), 7.28 (dd, $J=6.0, 3.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 149.15, 143.31, 134.85, 132.97, 131.31, 130.82, 130.23, 129.68, 122.55, 118.34, 112.12, 59.69, 20.68, 14.01; ESI-MS m/z : 220.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2-(2-氟苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑(**3h**): 白色固体, m.p. 200~203 °C (Lit.^[16l]: 201~207 °C); ^1H NMR (400 MHz, acetone- d_6) δ : 11.68 (s, 1H), 8.45 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=2.7$ Hz, 2H), 7.58~7.52 (m, 1H), 7.42~7.31 (m, 2H), 7.24 (dd, $J=4.0, 4.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 160.7, 158.2, 146.4, 146.4, 131.8, 131.8, 130.2, 130.2, 125.0, 125.0, 122.3, 118.1, 118.0, 116.6, 116.4; ESI-MS m/z : 213.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2-(1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)苯酚(**3i**): 白色固体, m.p. 241~242 °C (Lit.^[16f]: 240~242 °C); ^1H NMR (400 MHz, acetonitrile- d_3) δ : 13.16 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 7.80 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=28.0$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J=32.0$ Hz, 3H), 7.06~7.00 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 158.0, 151.7, 140.8, 133.1, 131.7, 126.2, 123.2, 122.4, 119.1, 117.9, 117.1, 112.6, 111.5; ESI-MS m/z : 221.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

2-异丙基-1*H*-苯并[d]咪唑(**3j**): 黄色固体, m.p. 219~221 °C (Lit.^[16m]: 220~225 °C); ^1H NMR (400 MHz, acetonitrile- d_3) δ : 7.48 (dd, $J=6.0, 3.2$ Hz, 2H), 7.15 (dd, $J=6.0, 3.2$ Hz, 2H), 3.21~3.13 (m, 1H), 1.38 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, acetone- d_6) δ : 205.4, 205.1, 159.8, 121.2, 114.3, 30.8, 20.9; ESI-MS m/z : 161.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5,6-二氯-2-苯基-1*H*-苯并[d]咪唑(**3k**): 白色固体, m.p. 220~221 °C (Lit.^[16l]: 220~222 °C); ^1H NMR (400 MHz, acetonitrile- d_3) δ : 11.07 (s, 1H), 8.07 (d, $J=4.0$ Hz, 2H), 7.78 (d, $J=56.0$ Hz, 2H), 7.54 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 153.79, 143.45, 134.52, 130.48, 129.26, 129.00, 126.70, 124.69, 124.19, 119.91, 112.64; ESI-MS m/z : 264.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5-硝基-2-苯基-1*H*-苯并[d]咪唑(**3l**): 黄色固体, m.p.

205~208 °C (Lit.^[16n]: 208~210 °C); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 13.61 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.18 (dd, *J*=40.0, 8.0 Hz, 3H), 7.60 (d, *J*=8.0 Hz, 4H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 155.6, 142.6, 132.7, 130.8, 129.3, 129.0, 128.5, 127.0, 117.8, 114.6, 111.6; ESI-MS *m/z*: 240.1 [M+H]⁺.

5-甲基-2-苯基-1*H*-苯并[*d*]咪唑(3m): 白色固体, m.p. 240~241 °C (Lit.^[16f]: 246 °C); ¹H NMR (400 MHz, acetonitrile-*d*₃) δ: 11.99 (s, 1H), 8.07 (d, *J*=8.0 Hz, 2H), 7.51 (dt, *J*=13.4, 7.2 Hz, 4H), 7.40 (s, 1H), 7.07 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 150.78, 135.33, 131.90, 130.37, 129.67, 128.94, 126.35, 124.02, 123.29, 118.50, 111.08, 21.43; ESI-MS *m/z*: 209.1 [M+H]⁺.

2-(吡啶-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑(3n): 白色固体, m.p. 218~219 °C (Lit.^[16n]: 216~219 °C); ¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆) δ: 12.06 (s, 1H), 8.70~8.64 (m, 1H), 8.41 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.97 (td, *J*=7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J*=5.6, 3.4 Hz, 2H), 7.46 (ddd, *J*=7.6, 4.8, 1.0 Hz, 1H), 7.25 (dd, *J*=6.0, 3.2 Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 150.8, 149.4, 148.5, 139.4, 137.6, 124.8, 122.6, 121.5, 115.7; ESI-MS *m/z*: 196.1 [M+H]⁺.

2-(4-硝基苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑(3o): 黄色固体, m.p. 310~311 °C (Lit.^[16o]: 311~312 °C); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 13.22 (s, 1H), 8.34 (s, 4H), 7.59 (d, *J*=40.0 Hz, 2H), 7.20 (s, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 149.0, 147.8, 143.8, 136.0, 135.3, 130.3, 127.4, 124.2, 122.4, 119.5, 111.8; ESI-MS *m/z*: 229.1 [M+H]⁺.

2-(噻吩-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑(3p): 黄色固体, m.p. 341~342 °C (Lit.^[16p]: 342~343 °C); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ: 11.15 (d, *J*=3.09 Hz, 1H), 8.33~8.27 (m, 2H), 7.42~7.34 (m, 2H), 7.81 (dd, *J*=6.01, 3.03 Hz, 1H), 7.56 (d, *J*=5.43 Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 131.5, 128.9, 127.6, 127.2, 125.1, 124.6, 120.0, 110.6; ESI-MS *m/z*: 200.1 [M+H]⁺.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 3a~3p 的 ¹H NMR 和 ¹³C 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) Zhu, G.; Yang, L.; Cui, D. *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.)
(b) Dhanamjayulu, P.; Boga, R. B.; Mehta, A. *Toxicon* **2019**, *170*, 60.

- (c) Ghadari, R.; Namazi, H.; Aghazadeh, M. *Appl. Organomet. Chem.* **2018**, *32*, 3965.
- (d) Horton, D. A.; Bourne, G. T.; Smythe, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 893.
- (e) Ziarati, A.; Badieli, A.; Ziarani, G. M.; Eskandarloo, H. *Catal. Commun.* **2017**, *95*, 77.
- (f) Ashok, D.; Reddy, M. R.; Nagaraju, N.; Dharavath, R.; Ramakrishna, K.; Gundu, S.; Shravan, P.; Sarasija, M. *Med. Chem. Res.* **2020**, *29*, 699.
- [2] (a) Algul, O.; Kaessler, A.; Apcin, Y.; Yilmaz, A.; Jose, J. *Molecules* **2008**, *13*, 736.
(b) Khattab, M.; Galal, S. A.; Ragab, F. A. F.; Diwani, H. I. E. *Res. Chem. Intermed.* **2013**, *39*, 2917.
- (c) Khalili, S. B.; Sardarian, A. R. *Monatsh. Chem.* **2012**, *143*, 841.
- (d) Hu, Z.; Zhao, T.; Wang, M.; Wu, J.; Yu, W.; Chang, J. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 3152.
- (e) Wang, S.; Guan, L.; Zang, J.; Xing, K.; Zhang, J.; Liu, D.; Zhao, L. *Molecules* **2019**, *24*, 1198.
- [3] (a) Khosravi, K.; Kazemi, S. *Chin. Chem. Lett.* **2012**, *23*, 61.
(b) Zhang, C.; Zhang, L.-R.; Jiao, N. *Green Chem.* **2012**, *14*, 3273.
- (c) Shelkar, R.; Sarode, S.; Nagarkar, J. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 6986.
- [4] (a) Rostamizadeh, S.; Amani, A. M.; Aryan, R.; Ghaieni, H. R.; Norouzi, L. *Monatsh. Chem.* **2009**, *140*, 547.
(b) Brasche, G.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *120*, 1958.
- (c) Martins, G. M.; Puccinelli, T.; Gariani, R. A.; Xavier, F. R.; Silveira, C. C.; Mendes, S. R. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 1969.
- (d) Nale, D. B.; Bhanage, B. M. *Synlett* **2015**, *26*, 2835.
- (e) De Luca, L.; Porcheddu, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 5791.
- [5] (a) Dia, X.; Wang, Y.; Jiang, Y.; Ma, D. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7974.
(b) Xiao, Q.; Wang, W.-H.; Liu, G.; Meng, F.-K.; Chen, J.-H.; Yang, Z.; Shi, Z.-J. *Chem.-Eur. J.* **2009**, *15*, 7292.
- (c) Deng, X.; Mani, N. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 680.
- (d) Wray, B. C.; Stambuli, J. P. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4576.
- (e) Bhagat, S. B.; Ghodse, S. M.; Telvekar, V. N. *J. Chem. Sci.* **2018**, *130*, 10.
- [6] Qu, Y.; Pan, L.; Wu, Z.; Zhou, X. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 1717.
- [7] Xiang, S.-K.; Zhang, D.-X.; Hu, H.; Shi, J.-L.; Guo, L.-G.; Feng, C.; Wang, B.-Q.; Zhao, K.-Q.; Hu, P.; Yang, H.; Yu, W.-H. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1495.
- [8] (a) Wasilke, J.-C.; Obrey, S. J.; Baker, R. T.; Bazan, G. C. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1001.
(b) Wu, L.; Wang, L.; Chen, P.; Guo, Y.-L.; Liu, G. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 2189.
- (c) Niknam, E.; Panahi, F.; Khalafi-Nezhad, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *2020*, 2699.
- [9] (a) Yu, J.; Xia, Y.; Lu, M. *Appl. Organomet. Chem.* **2014**, *28*, 764.
(b) Cao, Z.; Zhu, Q.; Lin, Y.-W.; He, W.-M. *Chin. Chem. Lett.* **2019**, *30*, 2132.
- [10] Fujishima, A.; Honda, K. *Nature (London)* **1972**, *238*, 37.
- [11] (a) Zeng, F.-L.; Sun, K.; Chen, X.-L.; Yuan, X.-Y.; He, S.-Q.; Liu, Y.; Peng, Y.-Y.; Qu, L.-B.; Lv, Q.-Y.; Yu, B. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 5176.
(b) Samanta, S.; Khilari, S.; Srivastava, R. *ACS Appl. Nano Mater.* **2018**, *1*, 426.
(c) Li, Z.; Song, H.; Guo, R.; Zuo, M.; Hou, C.; Sun, S.; He, X.; Sun, Z.; Chu, W. *Green Chem.* **2019**, *21*, 3602.
(d) Chen, D.; Liu, J.; Zhang, X.; Jiang, H.; Li, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 3353 (in Chinese).
(陈丹, 刘剑沉, 张馨元, 蒋合众, 李加洪, 有机化学, **2019**, *39*, 3353.)
(e) Peng, S.; Song, Y.-X.; He, J.-Y.; Tang, S.-S.; Tan, J.-X.; Cao, Z.; Lin, Y.-W.; He, W.-M. *Chin. Chem. Lett.* **2019**, *30*, 2287.
(f) Xie, L.-Y.; Fang, T.-G.; Tan, J.-X.; Zhang, B.; Cao, Z.; Yang, L.-H.; He, W.-M. *Green Chem.* **2019**, *21*, 3858.
(g) Xie, L.-Y.; Liu, Y.-S.; Ding, H.-R.; Gong, S.-F.; Tan, J.-X.; He,

- J.-Y.; Cao, Z.; He, W.-M. *Chin. J. Catal.* **2020**, *41*, 1168
- [12] (a) Li, L.; Huang, M.; Liu, C.; Xiao, J. C.; Chen, Q. Y.; Guo, Y.; Zhao, Z. G. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4714.
 (b) Zhang, M.; Ruzi, R.; Li, N.; Xie, J.; Zhu, C. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 749.
 (c) Hou, H.; Zhu, S.; Pan, F.; Rueping, M. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2872.
- [13] Jana, S.; Verma, A.; Kadu, R.; Kumar, S. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 6633.
- [14] (a) Ke, F.; Xu, Y.; Zhu, S.; Lin, X.; Lin, C.; Zhou, S.; Su, H. *Green Chem.* **2019**, *21*, 4329.
 (b) Ke, F.; Liu, C.; Zhang, P.; Xu, J.; Chen, X. *Synth. Commun.* **2018**, *48*, 3089.
- [15] (a) Tian, W.; Xu, S.; Liang, Z.; Sun, D.; Zhang, R. *Chin. J. Org. Chem.* **2016**, *36*, 2121 (in Chinese).
 (田文艳, 徐松, 梁中卫, 孙德立, 张荣华, 有机化学, **2016**, *36*, 2121.)
 (b) Jiang, W.-J.; Song, Y.-T.; Wei, X.-J.; Xu, Y.; Lu, J.; Jiang, B.; Hao, W.-J. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 1095 (in Chinese).
 (蒋文婕, 宋雅婷, 韦晓静, 徐义, 陆娟, 姜波, 郝文娟, 有机化学, **2019**, *39*, 1095.)
 (c) Yue, H.-L.; Bao, P.-L.; Wang, L.-L.; Lü, X.-X.; Yang, D.-S.; Wang, Y.; Wei, W. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 463 (in Chinese).
 (岳会兰, 鲍鹏丽, 王雷雷, 吕晓霞, 杨道山, 王桦, 魏伟, 有机化学, **2019**, *39*, 463.)
 (d) Peng, S.; Hu, D.; Hu, J.-L.; Lin, Y.-W.; Tang, S.-S.; Tang, H.-S.; He, J.-Y.; Cao, Z.; He, W.-M. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 5721.
- [16] (a) Chen, C.; Chen, C.; Li, B.; Tao, J.; Peng, J. *Molecules* **2012**, *17*, 12506.
 (b) Rahim, G.; Namazi, H.; Aghazadeh, M. *Appl. Organomet. Chem.* **2018**, *32*, e3965.
 (c) Ghosh, P.; Subba, R. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 2691.
- (d) Qiu, D.; Wei, H.; Zhou, L.; Zeng, Q. *Appl. Organomet. Chem.* **2014**, *28*, 109.
- (e) Alapati, M. L. P. R.; Abburi, S. R.; Mukkamala, S. B.; Rao Krishnaji, M. *Synth. Commun.* **2015**, *45*, 2436.
- (f) Sharghi, H.; Asemani, O.; Khalifeh, R. *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 1128.
- (g) Sun, P.; Hu, Z. *J. Heterocycl. Chem.* **2006**, *43*, 773.
- (h) Park, S.; Jung, J.; Cho, E. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 4148.
- (i) Ravi, O.; Shaikh, A.; Upare, A.; Singarapu, K. K.; Bathula, S. R. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 4422.
- (j) Itoh, T.; Nagata, K.; Ishikawa, H.; Ohsawa, A. *Heterocycles* **2004**, *63*, 2769.
- (k) Panda, S. S.; Jain, S. *Synth. Commun.* **2011**, *41*, 729.
- (l) Sandera, G.; Isensee, R. W.; Joseph, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 5173.
- (m) Wallace, J. M.; Soederberg, B. C. G.; Tamariz, J.; Akhmedov, N. G.; Hurley, M. T. *Tetrahedron* **2008**, *41*, 9675.
- (n) Murugulla, A. C.; Donthabhakthuni, S.; Takehiko, S. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5575.
- (o) Mao, Z.; Wang, C.; Song, X.; Mo, Y. *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.)
- (p) Kim, Y.; Kumar, M. R.; Park, N.; Heo, Y.; Lee, S. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9577.
- [17] (a) Sharghi, H.; Hosseini Sarvari, M.; Moeini, F. *Can. J. Chem.* **2008**, *86*, 1044.
 (b) Sharghi, H.; Aberi, M.; Doroodmand, M. M. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2380.
 (c) Chen, Y. X.; Qian, L. F.; Zhang, W.; Han, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *120*, 9470.

(Li, L.; Fan, Y.)