

环状磷酸催化合成 2-取代苯并咪唑

王湘波^a 简腾跃^b 马晓伟^a 何林^{*,a}^(a) 石河子大学化学化工学院 新疆兵团化工绿色过程重点实验室-省部共建国家重点实验室培育基地
石河子 832000)^(b) 中国科学院化学研究所 北京分子科学国家实验室 中国科学院分子识别与功能重点实验室 北京 100190)

摘要 以邻苯二胺和醛为原料, 四氢呋喃为溶剂, 在环状磷酸催化下, 室温下合成了一系列 2-取代苯并咪唑化合物. 考察了催化剂种类、用量和溶剂对反应的影响, 确定了最优反应条件, 提出了可能的反应机理. 该反应具有操作简单, 条件温和, 产率高及环境友好等优点.

关键词 邻苯二胺; 醛; 环状磷酸; 苯并咪唑

Synthesis of 2-Substituted Benzimidazoles Catalyzed by Cyclic Phosphoric Acid

Wang, Xiangbo^a Jian, Tengyue^b Ma, Xiaowei^a He, Lin^{*,a}^(a) Key Laboratory for Green Processing of Chemical Engineering of Xinjiang Bingtuan and School of Chemistry and Chemical Engineering, Shihezi University, Shihezi 832000)^(b) National Laboratory for Molecular Sciences, Chinese Academy of Sciences Key Laboratory of Molecular Recognition and Function, Institute of Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190)

Abstract In the presence of cyclic phosphoric acid, a series of 2-substituted benzimidazoles were synthesized by the reaction of *o*-phenylenediamine and aldehyde in tetrahydrofuran at room temperature. The influence of different catalysts, catalyst amount and solvent were investigated, the optimal reaction conditions were obtained and a possible mechanism was proposed. The reaction has the virtue of simple operation, mild reaction condition, high yield and environment friendliness.

Keywords *o*-phenylenediamine; aldehyde; cyclic phosphoric acid; benzimidazole

苯并咪唑是一类含有两个氮原子的杂环化合物, 现代药物研究表明, 苯并咪唑环是一个非常重要的药效基团^[1], 在抗病毒^[2]、抗癌^[3]、抗真菌^[4]、治疗溃疡、抗高血压、抗组胺剂^[5~7]等方面具有显著的活性. 由于其具有特殊的结构和生理活性, 被广泛应用于药理、工业和合成等方面. 该类化合物的合成主要有两种途径, 一种是以邻苯二胺和羧酸^[8]或者羧酸衍生物(腈类、酰胺类化合物或原酸酯)^[9]缩合而成. 另一种方法涉及两步反应, 包括苯胺席夫碱的环化脱氢氧化反应, 席夫碱通常由邻苯二胺和醛直接缩合而得. 目前, 国内外文献已报道的合成苯并咪唑的主要催化剂有氨基磺酸^[10], I₂^[11], FeCl₃·6H₂O^[12], In(OTf)₃^[13], Yb(OTf)₃^[14], KHSO₄^[15], *p*-

TsOH^[16], CoCl₂·6H₂O^[17], TiCl₄^[18], [pmim]BF₄^[19]体系等. 但这些方法存在反应温度高、反应时间过长、后处理复杂以及不可避免的金属污染等缺点, 限制了这些方法的应用. 因此, 开发更高效和环境友好的催化体系来合成取代苯并咪唑仍然具有很重要的意义. 最近, 我们利用环状磷酸催化二酮、醛、胺和乙酸铵的四组分“一锅”反应, 高产率得到四取代咪唑化合物^[20]. 我们在实验过程中发现环状磷酸可催化邻苯二胺和醛合成 2-取代苯并咪唑也有很好的催化效率. 这种强 Brønsted 磷酸催化合成 2-取代苯并咪唑化合物到目前为止还没有相关报道, 本文对环状磷酸催化邻苯二胺和醛合成 2-取代苯并咪唑进行了初步探究.

* E-mail: helin@shu.edu.cn

Received May 7, 2012; revised July 4, 2012; published online July 9, 2012.

Project supported by the Key Laboratory of Molecular Recognition and Function, Chinese Academy of Sciences (No. 2009LMRF002), the Team Innovation Project of Shihezi University (No. 2011ZRKETD-0403).

中国科学院分子识别与功能重点实验室 2009 年开放基金(No. 2009LMRF002)、石河子大学团队创新(No. 2011ZRKETD-0403)资助项目.

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

熔点测定使用 WRS-1B 型数字熔点仪, 温度未经校正; 核磁共振氢谱(400 MHz)和碳谱(100 MHz)采用美国 Varian 公司 INOVA-400 MHz 型核磁共振仪测定, 用 DMSO- d_6 或 $CDCl_3$ 为溶剂, TMS 为内标。所有药品和试剂均为分析纯, 除苯甲醛、正丁醛需重蒸外其他试剂未加处理直接使用。

1.2 2-取代苯并咪唑 3a~3w 的合成

将 0.5 mmol 邻苯二胺、0.5 mmol 醛和 3 mL 四氢呋喃(THF)加入 25 mL 反应瓶中, 然后加入 10 mol% 催化剂。室温下搅拌反应, TLC 监测, 直至原料消失后停止反应, 经抽滤、乙醚洗涤或柱色谱分离, 即可得到相应的目标产物。

2-(4-氯苯基)-1*H*-苯并咪唑(**3a**): 白色固体, m.p. 291~292 °C (lit.^[19] 290 °C); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.99 (s, 1H), 8.19 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.76~7.48 (m, 4H), 7.32~7.14 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 150.0, 134.4, 129.0, 128.9, 128.0, 122.2.

2-(4-甲基)-1*H*-苯并咪唑(**3b**): 浅黄色固体, m.p. 273~274 °C (lit.^[19] 276~277 °C); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.80 (s, 1H), 8.07 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.19 (s, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 151.3, 143.7, 139.4, 134.8, 129.4, 127.3, 126.3, 122.2, 121.4, 118.6, 111.1, 20.9.

2-(4-羟基苯基)-1*H*-苯并咪唑(**3c**): 白色固体, m.p. 281~283 °C (lit.^[21] 279 °C); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.57 (br s, 1H), 10.07 (br s, 1H), 8.02 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.54 (s, 2H), 7.16 (s, 2H), 6.93 (d, $J=7.2$ Hz, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 159.1, 151.7, 128.0, 121.5, 120.9, 115.6.

2-(4-氟苯基)-1*H*-苯并咪唑(**3d**): 白色固体, m.p. 252~254 °C (lit.^[19] 250 °C); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.93 (s, 1H), 8.25~8.20 (m, 2H), 7.60 (s, 2H), 7.44~7.37 (m, 2H), 7.23~7.18 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 164.2, 161.7, 150.3, 128.6 (d, $J=9$ Hz), 126.7 (d, $J=3$ Hz), 115.9 (d, $J=21$ Hz).

2-(4-甲氧基苯基)-1*H*-苯并咪唑(**3e**): 浅黄色固体, m.p. 224~226 °C (lit.^[19] 224 °C); ¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ -DMSO- d_6) δ : 12.74 (s, 1H), 8.15~8.09 (m, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.20~7.14 (m, 2H), 7.14~7.08 (m, 2H), 3.84 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, $CDCl_3$ -DMSO- d_6) δ :

160.5, 151.2, 143.8, 134.8, 127.9, 122.6, 121.9, 121.3, 118.4, 114.2, 110.9, 55.2.

2-(3-硝基)-1*H*-苯并咪唑(**3f**): 黄色固体, m.p. 213 °C (lit.^[22] 210~212 °C); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 13.30 (s, 1H), 9.04~9.01 (m, 1H), 8.65~8.60 (m, 1H), 7.85 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.27 (s, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 148.9, 148.2, 143.5, 134.9, 132.3, 131.6, 130.5, 124.0, 123.1, 122.0, 120.7, 119.1, 111.6.

2-(3-溴苯基)-1*H*-苯并咪唑(**3g**): 白色固体, m.p. 259~261 °C (lit.^[19] 264 °C); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 13.04 (s, 1H), 8.39~8.36 (m, 1H), 8.21~8.16 (m, 1H), 7.72~7.65 (m, 2H), 7.57~7.48 (m, 2H), 7.28~7.17 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 149.5, 143.5, 134.9, 132.3 (d, $J=3$ Hz), 131.1, 128.8, 125.3, 122.8, 121.8, 119.0, 111.4.

2-(2-甲氧基)-1*H*-苯并咪唑(**3h**): 白色固体, m.p. 180~182 °C (lit.^[23] 178~181 °C); ¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 10.70 (br s, 1H), 8.61 (dd, $J=7.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.67 (br s, 2H), 7.45~7.41 (m, 1H), 7.29~7.24 (m, 2H), 7.15 (td, $J=7.9, 1.0$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.08 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, $CDCl_3$ -DMSO- d_6) δ : 156.5, 148.9, 130.8, 129.5, 121.5, 120.6, 117.9, 111.3, 55.3.

2-(2-甲基)-1*H*-苯并咪唑(**3i**): 白色固体, m.p. 203~205 °C (lit.^[24] 199~202 °C); ¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ -DMSO- d_6) δ : 12.39 (br s, 1H), 7.71 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.62~7.56 (m, 2H), 7.39~7.30 (m, 3H), 7.22~7.16 (m, 2H), 2.62 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, $CDCl_3$ -DMSO- d_6) δ : 151.8, 136.8, 130.8, 130.0, 129.3, 128.9, 125.4, 121.5, 20.7.

2-苯基-1*H*-苯并咪唑(**3j**): 白色固体, m.p. 287 °C (lit.^[19] 288 °C); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.92 (s, 1H), 8.22~8.15 (m, 2H), 7.75~7.65 (m, 1H), 7.58~7.47 (m, 4H), 7.25~7.17 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 151.1, 143.7, 134.9, 130.1, 129.7, 128.8, 126.3, 122.4, 121.5, 118.8, 111.2.

2-(2,4-二氯苯基)-1*H*-苯并咪唑(**3k**): 白色固体, m.p. 227~228 °C (lit.^[25] 227 °C); ¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 12.99 (br s, 1H), 8.39 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.40 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.37~7.29 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 147.9, 143.0, 134.9, 134.6, 133.1, 132.5, 129.7, 128.7, 127.5, 122.8, 121.7, 119.0, 111.7.

2-(2-萘基)-1*H*-苯并咪唑(**3l**): 白色固体, m.p. 267~269 °C (lit.^[19] 270 °C); ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ :

δ : 13.04 (s, 1H), 8.38~8.36 (m, 1H), 8.21~8.17 (m, 1H), 7.75~7.64 (m, 3H), 7.59~7.48 (m, 3H), 7.29~7.16 (m, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 149.5, 143.5, 134.9, 132.3 (d, $J=3$ Hz), 131.1, 128.8, 125.2, 122.8, 122.1, 121.8, 118.9, 111.4.

2-叔丁基-1*H*-苯并咪唑(**3m**): 白色固体, m.p. > 300 °C (lit.^[26] 321~323 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 -DMSO- d_6) δ : 7.53~7.46 (m, 2H), 7.14~7.09 (m, 2H), 1.46 (s, 9H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 -DMSO- d_6) δ : 161.9, 144.2, 134.5, 122.1, 120.8, 119.1, 110.3, 32.9, 29.0.

2-丙基-1*H*-苯并咪唑(**3n**): 白色固体, m.p. 156 °C (lit.^[27] 156~157 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.00 (br s, 1H), 7.58~7.53 (m, 2H), 7.25~7.20 (m, 2H), 2.95 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 1.91 (q, $J=7.4$ Hz, 2H), 1.00 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 155.4, 138.5, 122.0, 114.6, 31.2, 21.7, 13.9.

2-苯乙基-1*H*-苯并咪唑(**3o**): 白色固体, m.p. 189 °C (lit.^[28] 187~189 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.87 (br s, 1H), 7.57~7.51 (m, 2H), 7.27~7.23 (m, 2H), 7.23~7.16 (m, 2H), 7.14~7.10 (m, 2H), 3.27~3.21 (m, 2H), 3.21~3.14 (m, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 153.9, 140.4, 138.1, 128.7, 128.3, 126.5, 122.4, 114.6, 34.3, 31.2.

2-环己基-1*H*-苯并咪唑(**3p**): 白色固体, m.p. 277~278 °C (lit.^[29] 282~283 °C); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.60~7.51 (m, 2H), 7.24~7.19 (m, 2H), 2.98~2.88 (m, 1H), 2.20~2.13 (m, 2H), 1.80~1.62 (m, 3H), 1.48~1.23 (m, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 158.7, 137.8, 122.3, 114.7, 38.5, 31.8, 26.0, 25.8.

5-甲基-2-苯基-1*H*-苯并咪唑(**3q**): 白色固体, m.p. 239~240 °C (lit.^[30] 240 °C); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.77 (d, $J=15.7$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J=7.1$ Hz, 2H), 7.58~7.49 (m, 3H), 7.49~7.44 (m, 1H), 7.44~7.30 (m, 1H), 7.08~7.00 (m, 1H), 2.44 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 150.5, 141.8, 135.0, 130.1, 129.5, 128.8, 126.1, 123.9, 123.1, 118.3, 110.9, 21.2.

2-(4-氯苯基)-5-甲基-1*H*-苯并咪唑(**3r**): 白色固体, m.p. 222~223 °C (lit.^[30] 225~228 °C); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.69 (s, 1H), 8.17 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.04 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 149.7, 134.1, 131.4, 129.1, 128.9, 127.9, 123.7.

5-甲基-2-甲基苯基-1*H*-苯并咪唑(**3s**): 白色固体, m.p. 180~182 °C (lit.^[31] 190~191 °C); ^1H NMR (400 MHz,

CDCl_3) δ : 10.42 (br s, 1H), 8.05 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.11 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 152.4, 140.1, 139.0, 137.9, 132.5, 129.7, 127.3, 126.8, 124.2, 115.0, 114.4, 21.7, 21.4.

5,6-二甲基-2-苯基-1*H*-苯并咪唑(**3t**): 白色固体, m.p. 251~253 °C (lit.^[32] 253~254 °C); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.63 (br s, 1H), 8.12~8.16 (m, 2H), 7.56~7.51 (m, 2H), 7.50~7.44 (m, 1H), 7.37 (s, 2H), 2.33 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 150.2, 130.4, 130.3, 129.3, 128.7, 126.1, 19.9.

2-(4-氯苯基)-5,6-二甲基-1*H*-苯并咪唑(**3u**): 白色固体, m.p. 259~261 °C (lit.^[33] 259~263 °C); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.69 (br s, 1H), 8.15 (dt, $J=9.0$, 2.5 Hz, 2H), 7.60 (dt, $J=8.6$, 2.5 Hz, 2H), 7.37 (s, 2H), 2.33 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 149.1, 133.9, 130.7, 129.2, 128.8, 127.8.

5,6-二甲基-2-甲基苯基-1*H*-苯并咪唑(**3v**): 白色固体, m.p. 240~241 °C (lit.^[34] 244 °C); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.54 (br s, 1H), 8.03 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.37~7.31 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.32 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 150.4, 139.0, 130.2, 129.3, 127.6, 126.0, 20.8, 19.9.

5-硝基-2-苯基-1*H*-苯并咪唑(**3w**): 黄色固体, m.p. 159~160 °C (lit.^[35] 147~149 °C); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8.47 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.22~8.19 (m, 2H), 8.12 (dd, $J=8.8$, 2.2 Hz, 1H), 7.76 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.61~7.56 (m, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 155.6, 142.6, 130.9, 129.0, 128.8, 126.8, 117.9.

2 结果与讨论

2.1 产物结构表征

所有目标化合物 **3a**~**3w** 经熔点、 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 测定分析, 证实了所有目标化合物均与文献报道数据相符. 以化合物 **3a** 为例: m.p. 为 291~292 °C, 文献[19]报道为 291~293 °C; 经 ^1H NMR 分析, 化学位移 δ 12.99 处吸收峰为单峰, 氢的数目为 1, 表明为仲氨基(N—H)中活泼氢的吸收峰, 化学位移 δ 8.19~7.14 范围内出现芳氢的一组双峰和两组多重峰, 芳氢个数为 8 个, 且氢的总数为 9, 符合化合物 2-(4-氯苯基)-1*H*-苯并咪唑化合物中氢的分布; 经 ^{13}C NMR 分析, 谱图中各个峰的位移归属也与该化合物一致. 综上所述, 化合物 **3a** 的分析数据与其结构式符合, 表明所得到的化合物为目标化合物.

2.2 反应条件的优化

2.2.1 催化剂种类对反应的影响

在室温下,以四氢呋喃作溶剂,反应时间为 6 h, 催化剂用量为 10 mol% 情况下,考察了 5 种不同催化剂对反应的影响(Eq. 1). 结果见表 1, 结果表明,虽然 5 种催化剂对反应都有催化活性,但催化剂 **4a** 的催化效率最高(表 1, Entry 1). 对于催化剂体系 **4**, 氮原子上不同取代基的催化剂催化活性不同, 供电子取代基的催化活性高于强吸电子基(表 1, Entries 1~4). 联萘酚合成的磷酸 **5** 对此反应也有较强的催化活性, 但考虑到催化剂的成本和制备的难易程度及其催化活性, 故选用 **4a** 作为合成 2-取代苯并咪唑的催化剂.

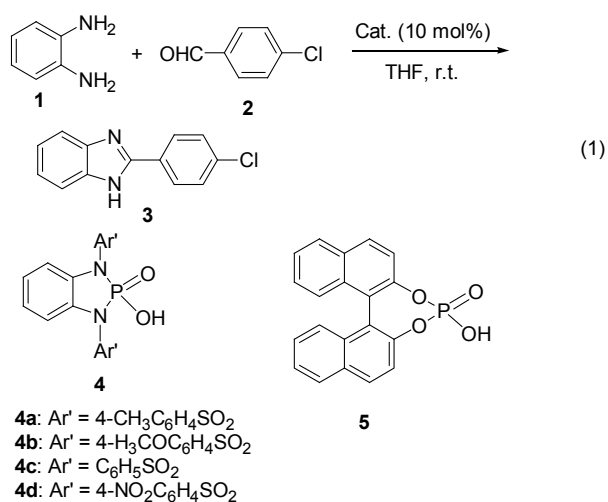


表 1 不同催化剂对反应产率的影响^a

Table 1 Effects of different catalysts on reaction yield

Entry	Cat.	Time/h	Yield ^b /%
1	4a	6	97
2	4b	6	90
3	4c	6	84
4	4d	6	62
5	5	6	88

^a Reactions were carried out in 3 mL of THF at room temperature with 10 mol% of catalyst, using *o*-phenylenediamines (0.5 mmol) and 4-chlorobenzaldehyde (0.5 mmol). ^b Isolated yields after silica gel column chromatography.

2.2.2 催化剂用量对反应的影响

室温条件下,以四氢呋喃为溶剂,考察了催化剂用量对反应的影响,结果见表 2. 可以看出,当催化剂用量为 10 mol% 时,产率可高达 97%(表 2, Entry 1), 而催化剂 **4a** 用量为 5 mol% 和不加催化剂时,产率明显降低(表 2, Entries 2, 3). 所以,本实验确定催化剂用量为 10 mol% 对后续反应进行研究.

2.2.3 溶剂对反应的影响

室温条件下,以 10 mol% 的催化剂用量,考察了 Et₂O, DCM, EtOH, CH₃CN, 1,4-二氧六环和 THF/H₂O 溶

表 2 合成 2-取代苯并咪唑的条件优化^a

Table 2 Reaction conditions evaluation for 2-substituted benzimidazoles synthesis

Entry	Cat. loading	Solvent	Time/h	Yield ^b /%
1	10 mol%	THF	6.0	97
2	5 mol%	THF	6.0	77
3	—	THF	6.0	44
4	10 mol%	THF	3.5	83
5	—	THF	3.5	29
6	10 mol%	Et ₂ O	6.0	67
7	10 mol%	DCM	6.0	65
8	10 mol%	EtOH	6.0	81
9	10 mol%	CH ₃ CN	6.0	50
10	10 mol%	1,4-Dioxane	6.0	74
11	10 mol%	V(THF): V(H ₂ O)=1:1	6.0	76

^a Reactions were carried out in 3 mL of solvent at room temperature with catalyst **4a**, using *o*-phenylenediamines (0.5 mmol) and 4-chlorobenzaldehyde (0.5 mmol). ^b Isolated yields after silica gel column chromatography.

剂对反应的影响,结果见表 2, Entries 1, 6~11. 可以看出,四氢呋喃作溶剂时,产率为 97%,而在其他的溶剂中,反应产率都比较低. 因此,本实验确定四氢呋喃为最适合反应溶剂.

综合以上研究,得到最优化的反应条件为:在室温条件下,催化剂 **4a** 用量为 10 mol%,溶剂为 THF, TLC 跟踪监测反应进行程度,并确定反应时间,可以得到较高产率的 2-取代苯并咪唑产品.

2.3 反应底物的普适性研究

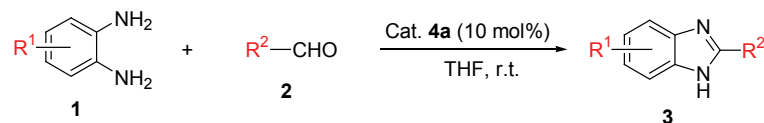
在最优化的反应条件下,我们对该反应的普适性进行了研究,结果见表 3. 从实验结果可以看出,各种取代基的芳香醛都能顺利与邻苯二胺进行反应,并以较高的产率得到目标化合物. 芳环上取代基的电子效应对反应的影响较小,不管是吸电子还是供电子的取代基都能得到较高产率的化合物. 此外,2,4-二氯苯甲醛和 2-萘醛也是很好的底物,与邻苯二胺反应也能获得很好的产率(表 3, Entries 11, 12). 另外,我们还考察了不同位置的取代基对反应的影响,结果表明,取代基的位置对反应的影响不大. 实验结果表明,脂肪族醛也可以进行这类多组分串联反应,但与芳香醛相比,其产率明显降低(表 3, Entries 13~16). 最后,我们对不同取代的邻苯二胺进行了研究,发现均可与芳香醛进行加成,以较高的产率得到取代咪唑(表 3, Entries 17~23).

2.4 反应机理

在前人^[36~38]研究环状磷酸双功能催化反应的基础上,我们提出了 Brønsted 酸和 Lewis 碱协同催化机理(Scheme 1). 磷酸通过氢键同时活化邻苯二胺和醛,然后活化的氨基对醛进行亲核加成反应,脱去一分子水得到中间体 **4**,然后在磷酸双功能催化作用下发生分子内环化脱氢——氧化得到目标化合物 **6**.

表3 环状磷酸催化合成2-取代苯并咪唑衍生物^a

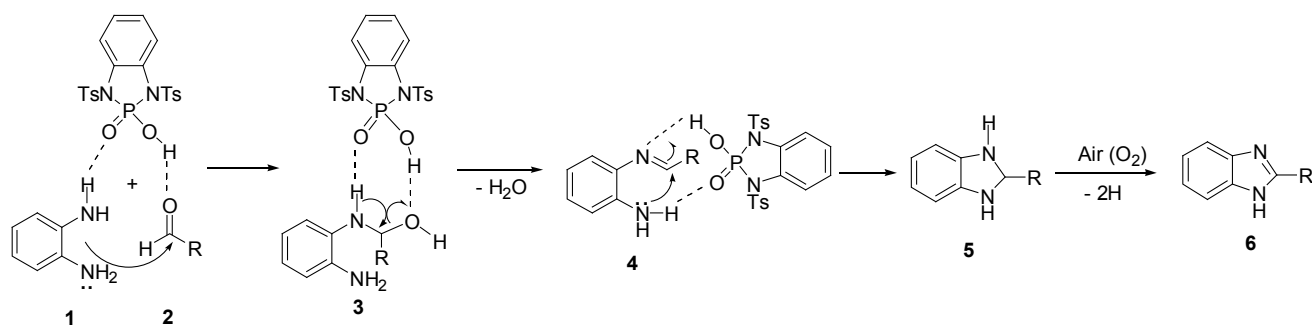
Table 3 Synthesis of 2-substituted benzimidazoles under catalysis of cyclic phosphoric acid



Entry	R ¹	R ²	Product	Time/h	Yield ^b /%	m.p./°C	Lit./°C	Ref.
1	H	4-Cl-C ₆ H ₄	3a	6.0	97	291~292	290	[19]
2	H	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	3b	6.0	91	273~274	276~277	[19]
3	H	4-HO-C ₆ H ₄	3c	6.0	83	281~283	279	[21]
4	H	4-F-C ₆ H ₄	3d	6.0	81	252~254	250	[19]
5	H	4-MeO-C ₆ H ₄	3e	6.0	84	224~226	224	[19]
6	H	3-NO ₂ -C ₆ H ₄	3f	6.0	88	213	210~212	[22]
7	H	3-Br-C ₆ H ₄	3g	6.0	81	259~261	264	[19]
8	H	2-MeO-C ₆ H ₄	3h	6.0	82	180~182	178~181	[23]
9	H	2-Me-C ₆ H ₄	3i	6.0	80	203~205	199~202	[24]
10	H	C ₆ H ₅	3j	6.0	82	287	288	[19]
11	H	2,4-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	3k	5.5	98	227~228	227	[25]
12	H	2-Naphthyl	3l	7.0	93	267~269	270	[19]
13	H	(CH ₃) ₃ C	3m	10	70	>300	321~323	[26]
14	H	CH ₃ CH ₂ CH ₂	3n	7.5	36	156	156~157	[27]
15	H	C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂	3o	6.0	37	189	187~189	[28]
16	H	Cyclohexyl	3p	6.0	51	277~278	282~283	[29]
17	4-CH ₃	C ₆ H ₅	3q	10	85	239~240	240	[30]
18	4-CH ₃	4-Cl-C ₆ H ₄	3r	7.0	78	222~223	225~228	[30]
19	4-CH ₃	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	3s	10	84	180~182	190~191	[31]
20	4,5-(CH ₃) ₂	C ₆ H ₅	3t	9.0	71	251~253	253~254	[32]
21	4,5-(CH ₃) ₂	4-Cl-C ₆ H ₄	3u	8.0	73	259~261	259~263	[33]
22	4,5-(CH ₃) ₂	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	3v	8.0	65	240~241	244	[34]
23	4-NO ₂	C ₆ H ₅	3w	9.0	65	159~160	147~149	[35]

^a Reactions were carried out in 3 mL of THF at room temperature with 10 mol% of catalyst, using phenylenediamines (0.5 mmol) and aldehyde (0.5 mmol).

^b Isolated yields after silica gel column chromatography.



Scheme 1

3 结论

总之, 在强 Brønsted 磷酸的催化下, 通过邻苯二胺与醛的缩合, 合成了一系列 2-取代苯并咪唑衍生物, 产率最高可达到 98%。该合成方法具有反应条件温和、操作简单、产率高、后处理方便等优点, 催化剂对空气稳定且环境友好, 这为该类化合物的合成提供了一种简单、有效的绿色合成方法。

致谢 感谢叶松研究员对本工作的讨论和帮助。

References

- [1] Tebbe, M. J.; Spitzer, W. A.; Victor, F.; Miller, S. C.; Lee, C. C.; Sattelberg, T. R.; Mckinney, E.; Tang, C. J. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 3937.
- [2] (a) Porcari, A. R.; Devivar, R. V.; Kucera, L. S.; Drach, J. C.; Townsend, L. B. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1252.
(b) Roth, M.; Morningstar, M. L.; Boyer, P. L.; Hughes, S. H.; Bukheit, R. W.; Michejda, C. J. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 4199.
(c) Migawa, M. T.; Giradet, J. L.; Walker, J. A.; Koszalka, G. W.; Chamberlain, S. D.; Drach, J. C.; Townsend, L. B. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1242.

- (d) Tamm, I.; Seghal, P. B. *Adv. Virus Res.* **1978**, *22*, 187.
(e) Tamm, I. *Science* **1957**, *126*, 1235.
- [3] Denny, W. A.; Rewcastle, G. W.; Baguley, B. C. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 814.
[4] Fonseca, T.; Gigante, B.; Gilchrist, T. L. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1793.
[5] Gravatt, G. L.; Baguley, B. C.; Wilson, W. R.; Denny, W. A. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 4338.
[6] Kim, J. S.; Gatto, B.; Yu, C.; Liu, A.; Liu, L.-F.; Lavoie, E. J. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 992.
[7] Rott, T.; Morningstar, M. L.; Boyer, P. L.; Hughes, S. H.; Buckheit, R. W. C. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 4199.
[8] (a) Grimmet, M. R. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 5, Eds.: Katritzky, A. R.; Rees, C. W., Pergamon, New York, **1984**, p. 457.
(b) Wright, J. B. *Chem. Rev.* **1951**, *48*, 396.
(c) Middleton, R. W.; Wibberley, D. G. *J. Heterocycl. Chem.* **1980**, *17*, 1757.
(d) Hisano, T.; Ichikawa, M.; Tsumoto, K.; Tasaki, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 2996.
(e) Geratz, J. D.; Stevens, F. M.; Polakoski, K. L.; Parrish, R. F. *Arch. Biochem. Biophys.* **1979**, *197*, 551.
- [9] (a) Czarny, A.; Wilson, W. D.; Boykin, D. W. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *33*, 1393.
(b) Tidwell, R. R.; Geratz, J. D.; Dann, O.; Volz, G.; Zeh, D.; Loewe, H. *J. Med. Chem.* **1978**, *21*, 613.
(c) Fairley, T. A.; Tidwell, R. R.; Donkor, I.; Naiman, N. A.; Ohemeng, K. A.; Lombardy, R. J.; Bentley, J. A.; Cory, M. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 1746.
- [10] Chakrabarty, M.; Karmakar, S.; Mukherji, A.; Arima, S. *Heterocycles* **2006**, *68*, 967.
[11] Gogoi, P.; Konwar, D. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 79.
[12] Singh, M. P.; Sasmal, S.; Lu, W. *Synthesis* **2000**, 1380.
[13] Trivedi, R.; De, S. K.; Gibbs, R. A. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, *245*, 8.
[14] Massimo, C.; Francesco, E.; Francesca, M. *Synlett* **2004**, 1832.
[15] Ma, H.-Q.; Wang, Y.-L.; Wang, J.-Y. *Heterocycles* **2006**, *68*, 1669.
[16] Han, X.; Ma, H.; Wang, Y. *ARKIVOC* **2007**, 150.
[17] Khan, A. T.; Pravin, T.; Choudhury, L. H. *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 2339.
[18] Nagawade, R. R.; Shinde, D. B. *Indian J. Chem.* **2007**, 349..
[19] Chandrachood, P. S.; Garud, D. R.; Gadakari, T. V.; Torane, R. C.; Deshpande, N. R.; Kashalkar, R. V. *Acta Chim. Slov.* **2011**, *58*, 367.
[20] Wang, X.-B.; He, L.; Jian, T.-Y.; Ye, S. *Chin. Chem. Lett.* **2012**, *23*, 13.
[21] Charlton, P. T.; Malipliant, G. K.; Oxley, P.; Peak, D. A. *J. Chem. Soc.* **1951**, 485.
[22] Aliyan, H.; Fazaeli, R.; Fazaeli, N.; Mssah, A. R.; Naghash, H. J.; Alizadeh, M.; Emami, G. *Heteroat. Chem.* **2009**, *20*, 202.
[23] Heravi, M. M.; Tajbakhsh, M.; Ahmadi, A. N.; Mohajerani, B. *Monatsh. Chem.* **2006**, *137*, 175.
[24] Du, L.-H.; Wang, Y.-G. *Synthesis* **2007**, 675.
[25] Das, S. S.; Konwar, D. *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 980.
[26] Murugulla, A. C.; Donthabhakthuni, S.; Takehiko, S. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5575.
[27] James, V. H.; David, E. P.; James, F. W. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 4379.
[28] Tan, K. L.; Park, S.; Ellman, J. A.; Bergman, R. G. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7329.
[29] Cui, Y.; Tang, X.-B.; Shao, C.-X.; Li, J.-T.; Sun, W.-H. *Chin. J. Chem.* **2005**, *23*, 589.
[30] Behbahani, F. K.; Ziaei, P.; Fakhroueian, Z.; Doragi, N. *Monatsh. Chem.* **2011**, *142*, 901.
[31] Vanden Eynde, J. J.; Delfosse, F.; Lor, P.; Haverbeke, Y. V. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 5813.
[32] Shen, M.-H.; Driver, T. G. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3367.
[33] Rostamizadeh, S.; Aryan, R.; Ghaieni, H. R. *Synth. Commun.* **2011**, *41*, 1794.
[34] Cohen, V. I. *J. Heterocycl. Chem.* **1979**, *16*, 13.
[35] Romero-Castro, A.; León-Rivera, I.; Ávila-Rojas, L. C.; Navarrete-Vázquez, G.; Nieto-Rodríguez, A. *Arch. Pharm. Res.* **2011**, *34*, 181.
[36] Yamanaka, M.; Itoh, J.; Fuchibe, K.; Akiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6756.
[37] Simón, L.; Goodman, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4070.
[38] Chen, X.; Xu, X.; Liu, H.; Cun, L.; Gong, L. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14802.

(Qin, X.)