

铜催化微波辅助合成苯并咪唑衍生物的研究

柯方^{*a} 许建华^a 刘彩琴^a 黎迁^a 吴雯^b 李鹏^a^(a) 福建医科大学药学院 福州 350004)^(b) 厦门市妇幼保健院 厦门 361003)

摘要 报道了一种简便、高效地构建苯并咪唑衍生物的催化体系. 实验发现以廉价的 CuI 作为催化剂, 价廉、易得的 8-羟基喹啉为配体, 运用微波辅助催化手段, 在 *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)中 100 °C 下 2-卤代芳胺与脒盐能顺利发生反应生成相应的目标产物, 得到中等到优良的产率.

关键词 微波辅助合成; 2-卤代芳胺; 脒盐; 苯并咪唑

Copper-Catalyzed Microwave-Assisted Synthesis of Benzimidazole Derivatives

Ke, Fang^{*a} Xu, Jianhua^a Liu, Caiqin^a Li, Qian^a Wu, Wen^b Li, Peng^a^(a) Department of Pharmacy, Fujian Medical University, Fuzhou 350004)^(b) Xiamen Maternity and Child Care Hospital, Xiamen 361003)

Abstract A simple, efficient, inexpensive and powerful microwave-assisted method for the Cu-catalyzed reactions of 2-haloanilines with amidines was developed by using cheap CuI as catalyst, inexpensive and readily available 8-hydroxyquinoline as ligand, and *N,N*-dimethylformamide (DMF) as solvent at 100 °C. Most target products were obtained in good to excellent yields.

Keywords microwave-assisted synthesis; 2-haloaniline; amidine; benzimidazole

苯并咪唑及其衍生物是一类具有潜在抗癌和杀菌等生物活性的杂环化合物, 在医药、农业等方面有广泛应用. 近年来, 此类化合物的合成及其生物活性研究日益成为杂环化学研究的热点^[1]. 传统的苯并咪唑合成法是以邻苯二胺为原料与羧酸及其衍生物经过环化、脱水反应制得, 但是这种方法需要在强酸条件下, 且操作繁琐; 另一类方法则采用邻苯二胺与醛在氧化剂作用下获得, 但是该类方法副产物较多, 分离和提纯目标产物相对困难^[2]. 因此, 寻求更为简单、高效的苯并咪唑衍生物的合成方法, 对丰富该类化合物的应用和生物活性研究具有重要意义. 2011 年崔冬梅课题组^[3]发现通过金催化连烯氧化-脱水环合反应, 高收率地合成了苯并咪唑类化合物的方法. 脒盐由于其良好的化学特性和优异的稳定性, 在苯并咪唑和其它杂环化合物的合成方面具有很

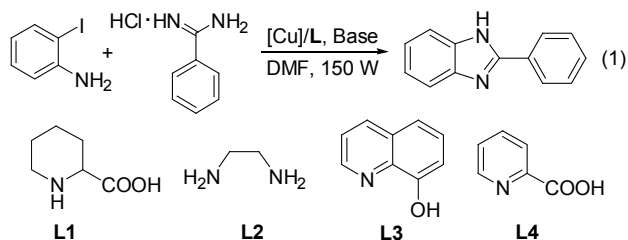
强优势. 2010 年, Deng 和 Mani^[4]共同对苯并咪唑的合成方法进行扩展和深入研究. 发现具有 *N*-取代的脒盐和 1,2-二卤代芳烃的胺化串联反应可实现区域选择性, 获得 1,2-二取代苯并咪唑产物. 最近, 周向葛课题组^[5]成功以廉价、商业易得的 *N,N'*-二甲基乙二胺为配体, Cu₂O 为催化剂, 在 DMF 中实现 2-卤代芳胺与脒盐合成苯并咪唑衍生物的反应. 其次从成本和环保的角度考虑, 使用微波辅助铜催化手段实现苯并咪唑衍生物的合成不但利用了铜催化剂绿色、低毒的特点^[6], 而且具有微波加热时间短、产率高、对环境友好等优点, 拥有十分诱人的前景^[7]. 基于本课题组前期对微波催化反应的研究^[8], 本工作以 2-卤代芳胺和脒盐为原料, 通过微波辅助铜催化手段快速、高效地合成了苯并咪唑衍生物(Eq. 1).

* E-mail: kefang612@163.com

Received April 10, 2014; revised May 4, 2014; published online May 7, 2014.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 81173096, 81202560) and the Natural Science Foundation of Fujian Province (No. 2012J05150).

国家自然科学基金(Nos. 81173096, 81202560)和福建省自然科学基金(No. 2012J05150)资助项目.



1 结果与讨论

1.1 反应条件的优化

我们首先以 2-碘苯胺和苄脒盐酸盐为原料作为模板反应, 探索配体、铜盐、碱、温度和辐射时间对反应的影响, 实验结果见表 1. 从表 1 可以看出, 所选用的 4 种结构简单、价廉的配体中(表 1, Entries 1~4), 8-羟基喹啉的催化效果最好. 对铜盐的考察实验中, 由于 CuI 与 8-羟基喹啉配位最好, CuI 的催化效果最好, 除此之外采用 CuCl, CuSO₄, Cu(OAc)₂ 和 CuCl₂, 均未获得理想收率(表 1, Entries 4~8), 此外无金属催化剂时, 反应几乎不能发生(表 1, Entry 9); 其次我们考察了各种碱对反应的影响, 在被考察的碱中, 碱性较强的 KOH 给出高达 82% 的收率, 而其它无机碱虽有一定效果, 但与 KOH 相比结果均不理想(表 1, Entries 10~12); 最后我们考察了温度和辐射时间对该反应的影响. 如表 1 所示, 温度在该反应中起重要作用, 单纯升高温度并不能使收率一直增加, 而单纯延长反应时间也不能得到更好的收率. 考虑到一些取代基团在碱性高温情况下不稳定, 我们选定 100 °C 和 15 min 为最优条件.

1.2 底物的拓展

模板反应的条件筛选得到的优化条件是: 2-卤代芳胺(1.0 mmol)、脒盐(1.5 mmol)、CuI (0.1 mmol)、8-羟基喹啉(0.1 mmol)、KOH (3.0 mmol), 加入 DMF (3.0 mL) 作为溶剂, 在 150 W 微波辐射下加热至 100 °C 反应 15 min. 为了探索该催化体系的适用范围, 我们选择了一系列 2-卤代芳胺与各种脒盐进行反应, 结果见表 2. 从表 2 可知: 该催化体系对于各种 2-卤代芳胺和脒盐均具有较高的催化活性, 对于大部分底物均能以较好收率专一地生成相应目标产物, 碘代芳胺的活性明显高于溴代芳胺. 我们首先对各种取代基的脒盐进行了尝试. 发现带有吸电子基团的脒盐比供电子基团的脒盐的产率要好, 如对位是硝基, 氯取代的苄脒盐酸盐与 2-碘苯胺反应的产率可分别达到 84% 和 86%, 而与对甲基取代的苄脒盐酸盐反应仅得到 72% 产率(表 2, Entries 2~4), 同时可以看到该反应对于脂肪族的乙脒也具有耐受性, 得到中等收率的 2-甲基苯并咪唑(表 2, Entry 6); 随后, 我们尝试用各种取代基的 2-卤代芳胺与苄脒盐酸盐进行反应, 从表中结果可见, 对于各种取代基的 2-卤代芳胺, 都能以较好的产率得到目标产物, 其中带吸电子基团取代的 2-卤代芳胺明显比供电子基团取代的 2-卤代芳胺效果好, 如氨基对位是硝基, 氯取代的 2-卤代芳胺比氨基对位是甲基的 2-卤代芳胺反应产率明显升高, 其中 4-氯-2-碘苯胺与脒盐反应得到了最高产率 89%(表 2, Entry 9). 此外氨基对位是羧酸酯的 2-碘芳胺与苄脒反应的产率相对较少, 其原因是由于羧酸酯与脒盐反应生成酰胺类副产物(表 2, Entry 10)^[5].

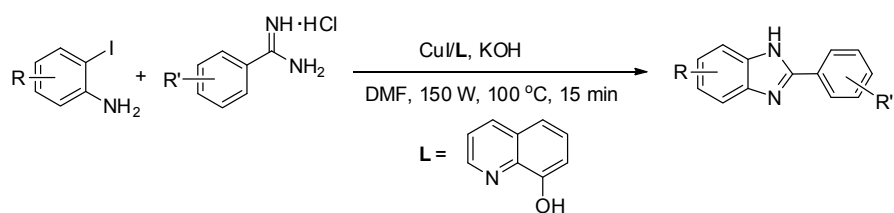
表 1 铜催化下邻碘苯胺与苄脒盐酸盐最优反应条件优化^a

Table 1 Optimization of reaction conditions in the copper-catalyzed coupling of 2-iodoaniline and benzamidine hydrochloride

Entry	[Cu]	Ligand	Base	Time/min	Temp./°C	Yield ^b /%
1	CuCl	L1	K ₂ CO ₃	15	100	35
2	CuCl	L2	K ₂ CO ₃	15	100	22
3	CuCl	L3	K ₂ CO ₃	15	100	52
4	CuCl	L4	K ₂ CO ₃	15	100	15
5	CuSO ₄	L3	K ₂ CO ₃	15	100	45
6	Cu(OAc) ₂	L3	K ₂ CO ₃	15	100	66
7	CuI	L3	K ₂ CO ₃	15	100	73
8	CuCl ₂	L3	K ₂ CO ₃	15	100	40
9	—	L3	K ₂ CO ₃	15	100	5
10	CuI	L3	NaOH	15	100	72
11	CuI	L3	Na ₂ CO ₃	15	100	26
12	CuI	L3	KOH	15	100	82
13	CuI	L3	—	15	100	0
14	CuI	L3	KOH	15	90	68
15	CuI	L3	KOH	15	110	81
16	CuI	L3	KOH	10	100	60
17	CuI	L3	KOH	20	100	81

^a 反应条件: 2-碘苯胺(1.0 mmol), 苄脒盐酸盐(1.5 mmol), 铜盐(0.1 mmol), 配体(0.1 mmol), 碱(3.0 mmol), DMF (3.0 mL), 150 W; ^b 分离产率.

表 2 苯并咪唑衍生物的合成^a
Table 2 Synthesis of benzimidazole derivatives

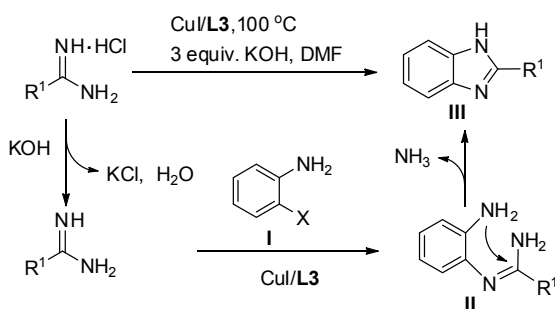


Entry	Amidine	2-Haloaniline	Product	Yield ^b /%
1				82 (X=I) 73 (X=Br)
2				84 (X=I) 76 (X=Br)
3				72 (X=I) 62 (X=Br)
4				86 (X=I) 76 (X=Br)
5				71 (X=I) 62 (X=Br)
6				47 (X=I) 40 (X=Br)
7				87 (X=I) 65 (X=Br)
8				61 (X=I) 43 (X=Br)
9				89 (X=I) 75 (X=Br)
10				50
11				83

^a 反应条件: 2-卤代芳胺(1.0 mmol), 脒盐(1.5 mmol), 碘化亚铜(0.1 mmol), 8-羟基喹啉(0.1 mmol), 氢氧化钾(3.0 mmol), DMF (3.0 mL), 150 W, 100 °C, 15 min; ^b 分离产率.

1.3 反应机理

基于以上研究, 我们提出了可能的反应机理(Scheme 1). 首先, 脒盐酸盐在强碱KOH存在下反应形成自由的脒^[9]. 然后, 铜盐催化脒和卤代苯胺之间的分子间 *N*-芳基化反应生成中间体 II, 最后中间体 II 发生分子内亲核进攻的闭环反应, 消除 NH₃ 得到的目标产物 III^[10].



Scheme 1

2 结论

报道了一种简便、高效的构建苯并咪唑衍生物的催化体系. 该体系以经济实用的 CuI 作为催化剂, 价廉易得的 8-羟基喹啉为配体, 运用微波辅助催化手段, 2-卤代芳胺与脒盐能顺利发生串联反应生成相应目标产物. 在此体系中, 引入微波辅助催化极大地促进了反应的进程, 含不同取代基的 2-碘芳胺和 2-溴芳胺均可与脒盐高效地参与合成苯并咪唑衍生物反应, 以较好收率生成相应产物, 具有良好的普适性, 因此该体系非常适合用于合成生物学上含有苯并咪唑框架的重要化合物.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

微电脑微波反应器: DISCOVER-S; 质谱仪: Agilent 6310; 核磁共振仪: Bruker AM 400, 以 TMS 为内标, 氘代氯仿和氘代二甲基亚砜为溶剂; X-4 型数字熔点仪. 所用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

在干燥的 10 mL 长颈烧瓶内加入 2-卤代芳胺(1.0 mmol)、脒盐(1.5 mmol)、CuI (0.1 mmol)、8-羟基喹啉(0.1 mmol)和氢氧化钾(3.0 mmol), 最后加入 DMF (3.0 mL) 作为溶剂, 放入微波反应器中在 150 W 功率下加热至 100 °C 反应 15 min. 当反应完成后冷却至室温, 过滤, 蒸出滤液后, 粗产品通过柱层析分离纯化[V(乙酸乙酯): V(石油醚) = 1 : 6]得到目标产物, 计算产率. 目标产物通过 ¹H NMR, ¹³C NMR 和质谱进行结构表征.

3.3 产品结构表征

2-苯基苯并咪唑(a): 白色固体, m.p. 291~292 °C (lit.^[11]: 290~292 °C); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 12.92 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.61~7.55 (m, 4H), 7.52~7.48 (m, 1H), 7.23~7.19 (m, 2H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ: 151.7, 144.3, 135.5, 130.7, 130.3, 129.4, 126.9, 123.0, 122.1, 119.4, 111.8; MS (EI) *m/z*: 194 [M⁺].

2-(4-硝基苯基)苯并咪唑(b): 黄色固体, m.p. 311~312 °C (lit.^[11]: 312~314 °C); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 13.30 (s, 1H), 8.42 (s, 4H), 7.74 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.28 (s, 2H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ: 162.7, 157.8, 149.4, 148.2, 136.5, 127.8, 127.4, 124.7, 123.3, 119.8, 112.4; MS (EI) *m/z*: 239 [M⁺].

2-(4-甲基苯基)苯并咪唑(c): 白色固体, m.p. 272~273 °C (lit.^[11]: 273~275 °C); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 12.83 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.59 (s, 2H), 7.37 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.21~7.19 (m, 2H), 2.39 (s, 3H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ: 151.9, 144.3, 140.0, 135.4, 130.0, 127.9, 126.9, 122.8, 122.0, 119.2, 111.7, 21.4; MS (EI) *m/z*: 208 [M⁺].

2-(4-氯苯基)苯并咪唑(d): 白色固体, m.p. 291~292 °C (lit.^[11]: 291~293 °C); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 13.00 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H), 7.24~7.21 (m, 2H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ: 150.6, 144.3, 135.0, 134.8, 129.5, 128.6, 128.2, 122.9, 122.5, 119.4, 111.9; MS (EI) *m/z*: 228 [M⁺].

2-(3-甲基苯基)苯并咪唑(e): 白色固体, m.p. 211~212 °C (lit.^[11]: 212~214 °C); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 12.88 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.44 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.23~7.19 (m, 2H), 2.42 (s, 3H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ: 156.2, 143.1, 141.4, 136.1, 130.1, 127.4, 126.8, 126.7, 118.3, 112.8, 21.5; MS (EI) *m/z*: 208 [M⁺].

2-甲基苯并咪唑(f): 白色固体, m.p. 171~172 °C (lit.^[12]: 172~173 °C); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ: 9.82 (s, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.26 (s, 2H), 2.70 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ: 151.4, 138.6, 122.2, 114.5; MS (EI) *m/z*: 132 [M⁺].

5-硝基-2-苯基-1*H*-苯并咪唑(g): 黄色固体, m.p. 201~203 °C (lit.^[13]: 202~203 °C); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ: 13.59 (s, 1H), 8.22~8.18 (m, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.94 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 7.61~7.59 (m, *J* = 4.0

Hz, 3H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 149.5, 148.3, 144.3, 136.5, 135.7, 127.9, 124.8, 124.1, 122.8, 119.9, 112.3; MS (EI) m/z : 239 [M^+].

5-甲基-2-苯基-1*H*-苯并咪唑(**h**): 白色固体, m.p. 241~242 °C (lit.^[14]: 240~241 °C); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.54 (s, 1H), 8.12~8.11 (m, 2H), 7.53 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.40~7.39 (m, 2H), 7.28 (s, 2H), 7.08 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 2.45 (s, 3H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ : 151.3, 131.8, 130.8, 130.1, 129.6, 129.4, 129.2, 126.8, 126.6, 126.4, 124.0, 21.8; MS (EI) m/z : 208 [M^+].

5-氯-2-苯基-1*H*-苯并咪唑(**i**): 白色固体, m.p. 211~212 °C (lit.^[14]: 211~212 °C); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 9.92 (s, 1H), 8.09 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.48 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.44~7.39 (m, 4H), 7.21 (d, $J=8.6$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 153.2, 139.6, 137.8, 130.6, 129.3, 129.2, 128.6, 126.8, 123.6, 116.0, 114.8; MS (EI) m/z : 228 [M^+].

2-苯基-1*H*-苯并咪唑-5-羧酸乙酯(**j**): 白色固体, m.p. 180~181 °C (lit.^[15]: 180~181 °C); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 11.89 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.19 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.96 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.42~7.34 (m, 3H), 4.41~4.37 (m, 2H), 1.37 (t, $J=7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 167.5, 154.9, 143.1, 138.6, 130.7, 129.3, 129.1, 127.2, 124.9, 124.4, 117.2, 115.0, 61.1, 14.3; MS (EI) m/z : 267 [M^+].

6-氯-2-苯基-1*H*-苯并咪唑(**k**): 白色固体, m.p. 211~212 °C (lit.^[15]: 210~212 °C); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 8.07 (t, $J=3.6$ Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.53 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J=4.9$ Hz, 3H), 7.25~7.22 (m, 1H), 5.87 (s, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 151.6, 138.6, 137.6, 133.0, 130.1, 129.7, 129.1, 126.7, 124.6, 115.2, 114.4; MS (EI) m/z : 228 [M^+].

References

- [1] (a) Roth, T.; Morningstar, M. L.; Boyer, P. L.; Hughes, S. H.; Buckheit, J. R. W.; Michejda, C. J. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 4199.
(b) Horton, D. A.; Bourne, G. T.; Smythe, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 893.
- (c) Lu, Y.; Qu, Z.; Hu, W.; Le, X. *Acta Chim. Sinica* **2012**, *70*, 973 (in Chinese).
(卢艳梅, 区志敏, 胡伟, 乐学义, 化学学报, **2012**, *70*, 973.)
- (d) Yuan, H.; Chen, Y.; Song, J.; Chen, C.; Chen, B. *Chin. J. Chem.* **2013**, *31*, 1247.
- [2] (a) Plater, M. J.; Barnes, P.; Lauren, K. M.; Wallace, S.; Archer, N.; Gelbrich, T.; Horton, P. N.; Hursthouse, M. B. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1633.
(b) Mao, Z.; Wang, C.; Hou, X.; Song, X.; Luo, Y. *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.)
- (c) 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.)
- [3] Cui, D.-M.; Zhuang, D.-W.; Chen, Y.; Zhang, C. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 860.
- [4] Deng, X.; Mani, N. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 680.
- [5] Qu, Y.; Pan, L.; Wu, Z.; Zhou, X. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 1717.
- [6] (a) Li, Z.; Wu, Z.; Ddeng, H.; Zhou, X. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 760 (in Chinese).
(李正凯, 吴之清, 邓杭, 周向葛, 有机化学, **2013**, *33*, 760.)
(b) Yang, X.; Liu, H.; Fu, H.; Qiao, R.; Jiang, Y.; Zhao, Y. *Synlett* **2010**, 101.
- [7] (a) Ranu, B. C.; Jana, R.; Dey, S. S. *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 274.
(b) Raju, B. C.; Theja, N. D.; Kumar, J. A. *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 175.
(c) Head-Gordon, T.; Hura, G. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2651.
- [8] (a) Ke, F.; Wu, W.; Lin, C.; Li, P. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 2559 (in Chinese).
(柯方, 吴雯, 林晨, 李鹏, 有机化学, **2013**, *33*, 2559.)
(b) Ke, F.; Chen, X.; Li, Z.; Xiang, H.; Zhou, X. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 22837.
- [9] (a) Yang, D.; Fu, H.; Hu, L.; Jiang, Y.; Zhao, Y. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7841.
(b) Malakar, C. C.; Baskakova, A.; Conrad, J.; Beifuss, U. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 8882.
- [10] (a) Xu, S.; Lu, J.; Fu, H. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5596.
(b) Gupta, S.; Agarwal, P. K.; Kundu, B. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1887.
- [11] 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.)
- [12] Yu, B.; Zhang, H.; Zhao, Y.; Chen, S.; Xu, J.; Huang, C.; Liu, Z. *Green Chem.* **2013**, *15*, 95.
- [13] Bahrami, K.; Khodaei, M. M.; Naali, F. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6835.
- [14] Shen, M.; Driver, T. G. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3367.
- [15] Sharghi, H.; Mansouri, S. G.; Aberi, M. *Catal Lett.* **2011**, *141*, 1845.

(Zhao, C.)