

1,2,6-三取代苯并咪唑的合成研究

杨康^a 顾惠雯^a 张芳^b 许晓娟^b
张立洁^d 孙雅泉^{*,b,c}

(^a 南京工业大学化工学院 南京 210000)

(^b 盐城师范学院药学院 盐城 224002)

(^c 江苏海洋产业研究院 盐城 224100)

(^d 盐城通达药业有限公司 盐城 224100)

摘要 研究了 1,2,6-三取代苯并咪唑衍生物合成的新方法. 即以 3-氟-4-硝基苄腈和芳香胺为初始原料, 借助微波合成中间体 *N*-取代-2-硝基-4-腈基苯胺(**1**), 在 Na₂S₂O₄ 作用下, 化合物 **1** 与不同的醛反应, 一步关环合成 1,2,6-三取代苯并咪唑衍生物. 第一步反应微波技术的使用, 大大缩短了反应时间, 提高了产率. 通过优化, 第二步反应最优实验条件为: 以二甲基亚砜(DMSO)-H₂O 为溶剂, *n*(中间体): *n*(对氯苯甲醛): *n*(保险粉)=1:1:9, 在 80 °C 下反应 2 h. 应用该方法, 合成 21 个 1,2,6-三取代苯并咪唑衍生物.

关键词 合成; 苯并咪唑; 工艺优化; 一锅法

Synthesis of 1,2,6-Trisubstituted Benzimidazoles

Yang, Kang^a Gu, Huiwen^a Zhang, Fang^b Xu, Xiaojuan^b
Zhang, Lijie^d Sun, Yaquan^{*,b,c}

(^a School of Chemical Engineering, Nanjing TECH University, Nanjing 210000)

(^b School of Pharmacy, Yancheng Teachers University, Yancheng 224002)

(^c Jiangsu Marine Industry Research Institute, Yancheng 224100)

(^d Yancheng Tongda Pharmaceutical Co., Ltd., Yancheng 224100)

Abstract A novel synthetic method for 1,2,6-trisubstituted benzimidazole derivatives was developed, which started from 3-fluoro-4-nitrobenzonitrile and aromatic amines to give the intermediates *N*-substituted-2-nitro-4-cyanoaniline (**1**) with high yield and short reaction time under microwave irradiation condition. Then, compound **1** reacted with different aldehydes in the presence of Na₂S₂O₄ to provide the final compounds. Meanwhile, the process of the reactions was optimized in this study and the optimized conditions are described as: dimethyl sulfoxide (DMSO)-H₂O as solvent, *n*(compound **1**): *n*(4-chlorobenzaldehyde): *n*(sodium dithionite)=1:1:9 at 80 °C for 2 h. Employing the same synthetic method, 21 1,2,6-trisubstituted benzimidazole derivatives were synthesized.

Keywords synthesis; benzimidazole; process optimization; one-pot reaction

苯并咪唑核存在于多种天然产物和药物中^[1], 有多种生物活性, 如抗细菌、抗真菌、组胺受体拮抗剂、质子泵抑制剂、抗高血压、抗寄生虫、抗病毒、抗癌、镇痛等, 是新药研发的热点领域之一^[2], 此外还在材料科学^[3,4]、农用化学品^[5]、炸药^[6]等有广泛应用. 近年来, 将不同取代基引入苯并咪唑体系成为药物分子设计的重要领域^[7]. 同时, 在苯并咪唑上引入杂原子能够有效调

节咪唑环上的电子云密度, 进而影响其与体内多种酶和受体的相互作用方式, 从而改善化合物生物活性^[8]. 在苯并咪唑结构的苯环上引入氰基有利于提高其生物活性^[9]. 我们分别在苯并咪唑环的 1 位、2 位和 6 位分别引入苄基、其他取代基和腈基, 合成了新型的 1,2,6-三取代苯并咪唑衍生物, 希望筛选出高效、低毒的化合物. Wan^[10]和 Liu 等^[11]都以邻苯二胺(或邻苯二胺单取代物)

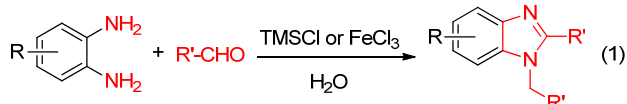
* Corresponding author. E-mail: sunyaquan@hotmail.com

Received February 28, 2018; revised May 5, 2018; published online May 24, 2018.

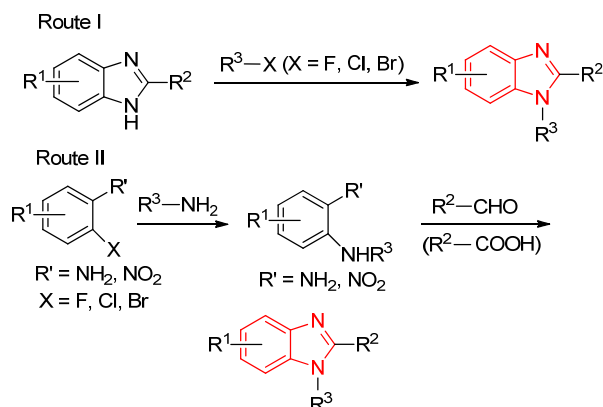
Project supported by the Jiangsu Prospective Joint Research Project (No. BY2016066-02).

江苏省前瞻科研(No. BY2016066-02)资助项目.

和芳香醛为原料, 以水为溶剂, 分别用三甲基氯硅烷 (TMSCl) 和 FeCl_3 为催化剂一步法合成了 1,2-二取代苯并咪唑衍生物, 如 Eq. 1 所示. 但是该方法不能同时控制苯并咪唑环 1 位和 2 位取代基的种类, 应用范围非常有限性.

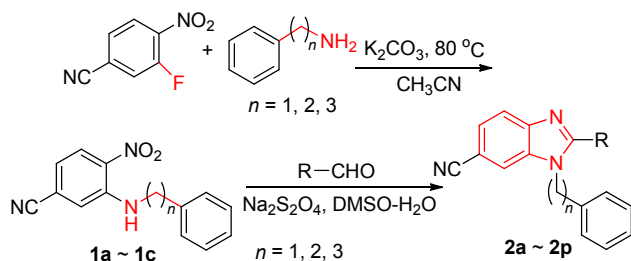


此外, 三取代苯并咪唑的合成途径主要有两条, 如 Scheme 1 所示: 途径 I 为先合成二取代苯并咪唑^[12~14], 再和卤代物反应生成三取代苯并咪唑^[15]. 途径 II 先由邻卤素硝基苯或邻卤素苯胺与伯胺生成仲胺, 再与醛^[16]或酸^[17]反应生成三取代苯并咪唑. 途径(I)中要经取代、还原、缩合的步骤, 比较繁琐, 而且反应时间较长. Yang 等^[18]在途径(II)中采用一锅法得到了三取代苯并咪唑, 但反应时间太长(22 h). 因此, 我们先对途径(II)进行工艺探索和优化, 在最优条件下合成了 21 个 1,2,6-三取代苯并咪唑化合物. 具体合成方法见 Scheme 2.



图式 1 三取代苯并咪唑常见的合成路线

Scheme 1 Tri-substituted benzimidazole common synthetic routes



图式 2 化合物 2a~2u 的合成路线

Scheme 2 Synthetic route of target compounds 2a~2u

1 结果与讨论

1.1 化合物 1 的合成

文献中并无化合物 1a~1c 合成方法, 分别参照

Yang^[18]、Kanhed^[19]和 Zhang^[20]的方法, 以 3-氟-4-硝基苄腈和苄胺为原料合成 1a 为例, 结果见表 1.

从表 1 可以看出, 加入 K_2CO_3 后, 反应时间缩短, 反应温度降低, 收率提高. 原因在于 K_2CO_3 在反应中既是碱, 催化反应进行, 还可以吸收反应生成的 HF, 促进反应向正反应方向进行^[20]. 与传统加热方法相比, 微波法制备化合物 1a~1c 有一定的优势.

表 1 不同反应条件下生成化合物 1a 的结果

Table 1 Results of compound 1a formation under different reaction conditions

Solvent	Base	T/°C	t/h	Yield/%	Ref.
DMSO	—	100	5	92.15	[18]
DMF	K_2CO_3	60	5	88.97	[19]
CH_3CN	K_2CO_3	83	0.25	97.63	[20]
CH_3CN	K_2CO_3	83	3	97.23	

1.2 目标化合物 2a~2u 的合成工艺优化

除了化合物 2d, 其他均为未见文献报道的新化合物. 先参照 Yang 等^[18]的方法以二甲基亚砜(DMSO)-EtOH 为溶剂“一锅法”合成, 发现反应时间过长且后处理会形成黏稠状液体, 提纯困难. 于是采用分步合成, 先合成化合物 1, 再与醛反应生成化合物 2. 以化合物 1a 和对氯苯甲醛为原料, 合成目标化合物 2m 为例, 考察了反应溶剂、保险粉用量、反应温度、原料物质的量比和溶剂体积比对产物产率的影响, 实验结果见表 2.

由表 2 可以看出, 反应的最佳条件是: 反应温度 80 °C, 反应时间 2 h, 原料及保险粉的物质的量比为 $n(3\text{-}(\text{苄基氨基})\text{-4-硝基苄腈}) : n(\text{对氯苯甲醛}) : n(\text{保险粉}) = 1 : 1 : 9$, 反应溶剂为 DMSO 和 H_2O , 体积比为 $V(\text{DMSO}) : V(\text{H}_2\text{O}) = 3 : 2$. 化合物 2m 的收率为 87.93%, 纯度为 99.8% (Entry 11). 溶剂的极性越大, 反应时间越短, 收率越高. 在 DMSO 中加入水可缩短反应时间, 提高产物收率, 原因在于保险粉在该反应中起还原环化作用, 而其在有机溶剂中溶解度小, 但易溶于水. 保险粉用量越多, 产率越高, 以 9 equiv. 为宜. 对氯苯甲醛用量增加时, 会发生一定的副反应, 产率有所降低.

1.3 目标化合物 2a~2u 的合成

利用上述实验条件合成化合物 2a~2u. 从表 3 可以发现: 化合物 1a 与吡啶甲醛反应分别生成 2a, 2b, 2c, 反应时间稍长, 产率相对较低. 脂肪醛(2r, 2s)收率较低. 相同取代基在苯环上不同位置时, 邻位产率最低, 对位产率最高, 可能因为在 2 位时空间位阻大, 在 4 位时空间位阻小, 反应易进行. 当不同取代基在苯环上相同位置时, F、 CH_3 产率较高. 化合物 1a 与硝基苯甲醛反应分别生成 2n 和 2o 时, 反应时间较长且产率较低. 在反应过程中硝基苯甲醛上的硝基也会被保险粉还原成氨基.

表 2 影响化合物 2m 产率的因素

Table 2 Effects of some factors on the yields of compound 2m

Entry	Temperature/°C	<i>n</i> (1a) : <i>n</i> (<i>p</i> -ClC ₆ H ₄ CHO) : <i>n</i> (Na ₂ S ₂ O ₄)	Solvent ^a	Time/h	Yield ^b /%
1	80	1 : 1 : 10	EtOH	4	37.93
2	80	1 : 1 : 10	DMSO	3	60.72
3	80	1 : 1 : 10	DMSO-EtOH	12	78.32
4	80	1 : 1 : 10	EtOH-H ₂ O	3	25.97
5	80	1 : 1 : 10	CH ₃ CN-H ₂ O	3.5	64.28
6	80	1 : 1 : 10	DMSO-H ₂ O	2	79.84
7	80	1 : 1 : 10	DMF-H ₂ O	5	11.66
8	80	1 : 1 : 10	PhH	>40	—
9	80	1 : 1 : 3	DMSO-H ₂ O	6	74.03
10	80	1 : 1 : 6	DMSO-H ₂ O	3	80.66
11	80	1 : 1 : 9	DMSO-H ₂ O	2	87.93
12	80	1 : 1 : 12	DMSO-H ₂ O	1.5	84.51
13	80	1 : 1 : 15	DMSO-H ₂ O	1.5	83.74
14	60	1 : 1 : 9	DMSO-H ₂ O	5	79.32
15	70	1 : 1 : 9	DMSO-H ₂ O	3	83.62
16	90	1 : 1 : 9	DMSO-H ₂ O	1.5	84.38
17	100	1 : 1 : 9	DMSO-H ₂ O	1.5	83.88
18	80	1 : 1.2 : 9	DMSO-H ₂ O	2	82.97
19	80	1 : 1.4 : 9	DMSO-H ₂ O	2	83.15
20	80	1 : 1.6 : 9	DMSO-H ₂ O	2	83.18
21	80	1 : 1.8 : 9	DMSO-H ₂ O	2	83.13
22	80	1 : 2 : 9	DMSO-H ₂ O	2	83.10

^a *V*(有机溶剂) : *V*(H₂O) = 3 : 2; ^b 重结晶后产率.

表 3 1,2,6-三取代苯并咪唑化合物 2a~2u 的实验结果

Table 3 Experimental results of 1,2,6-trisubstituted benzimidazole compounds 2a~2u

Compd.	<i>n</i>	R	Time/h	Yield/%
2a	1	2-Py	2.5	69.25
2b	1	3-Py	2.5	55.91
2c	1	4-Py	2.5	61.02
2d	1	Ph	1.5	84.33
2e	1	C ₆ H ₄ (CH ₂) ₂	2.0	93.64
2f	1	<i>m</i> -F-C ₆ H ₄	2.5	82.19
2g	1	<i>p</i> -F-C ₆ H ₄	2.5	84.94
2h	1	<i>o</i> -Me-C ₆ H ₄	2.0	76.40
2i	1	<i>m</i> -Me-C ₆ H ₄	2.0	80.54
2j	1	<i>p</i> -Me-C ₆ H ₄	2.0	83.25
2k	1	<i>o</i> -Cl-C ₆ H ₄	2.0	67.21
2l	1	<i>m</i> -Cl-C ₆ H ₄	2.5	76.44
2m	1	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	2.0	87.93
2n	1	<i>o</i> -H ₂ N-C ₆ H ₄	4.0	71.45
2o	1	<i>p</i> -H ₂ N-C ₆ H ₄	4.0	71.67
2p	1	2-Furyl	2.5	82.76
2q	1	2-Thienyl	2.0	80.19
2r	1	Et	2.0	43.51
2s	1	<i>n</i> -Butyl	1.5	45.24
2t	2	Ph	1.5	87.17
2u	3	Ph	1.5	91.62

2n 和 2o 红外光谱图分别在 3442, 3439 cm⁻¹ 处有 N—H 的伸缩振动峰. 质谱表征结果也印证该结论. *n* 的值越大, 即苯并咪唑环 1 位取代基碳链越长(2d, 2t, 2u), 相

应的产物产率越高, 可能因为碳链越长, 位阻越小, 反应越易发生.

2 结论

以 3-氟-4-硝基苄腈、芳香胺和多种醛为原料, 经过两步反应合成了 21 个 1,2,6-三取代苯并咪唑衍生物 2a~2u. 该方法原料易得, 工艺成本低, 毒性小, 操作简便, 反应条件温和, 时间短, 以芳香醛为底物时产率较高, 但以脂肪醛为底物时产率较低.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

美国 CEM Discover Lab-Mate 微波合成仪; 美国 Waters e2695 高效液相色谱仪; 德国 Bruker Vertex80/RamanII 傅里叶变换红外光谱仪, KBr 压片; 德国 Bruker Advance 400MHz 核磁共振仪, CDCl₃ 或 DMSO-*d*₆ 为溶剂, TMS 为内标; 美国 Agilent 1100MSD 液相色谱质谱联用仪. 美国 METTLER TOLEDO MP90 熔点仪(温度计未校正). 所用试剂均为分析纯.

3.2 测试条件

液相色谱条件: XBridgeTM C18 色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm), 检测器波长 293 nm, 流速 0.8 mL/min, 进样 5 μL, 柱温 25 °C, 溶剂甲醇, 流动相为甲醇+

0.2%乙酸铵溶液(体积比 80 : 20, 文中所述物质纯度皆为面积归一化法所确定)。

3.3 化合物 1a~1c 的合成

以 3-氟-4-硝基苄腈和苄胺合成化合物 1a 为例。

微波加热方法^[20]: 在装有回流冷凝管的 100 mL 烧瓶中加入 1.66 g (10 mmol) 3-氟-4-硝基苄腈 1.07 g (10 mmol) 苄胺、2.07 g (15 mmol) 碳酸钾和 60 mL 乙腈, 置于微波合成仪中。在 250 W、83 °C 回流条件下反应 15 min(保持时间)。降至常温后, 加入 100 mL 纯水, 0 °C 下搅拌 2 h 后过滤, 20 mL 纯水洗涤, 真空干燥, 得橘黄色固体 2.47 g, 产率 97.63%, 纯度 99.4%。

传统加热方法: 向 100 mL 烧瓶中加入 1.66 g (10 mmol) 3-氟-4-硝基苄腈、1.07 g (10 mmol) 苄胺、2.07 g (15 mmol) 碳酸钾和 60 mL 乙腈, 83 °C 下搅拌反应 3 h, 后处理同上。得橘黄色固体 2.46 g, 收率 97.23%, 纯度 99.3%。

3-(苄基氨基)-4-硝基苄腈(1a): 橘黄色固体, 产率 97.63%。m.p. 151.5~152.6 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.42 (d, *J*=6.2 Hz, 1H), 8.28 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.44~7.38 (m, 2H), 7.38~7.31 (m, 3H), 7.13 (d, *J*=1.6 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J*=8.7, 1.7 Hz, 1H), 4.55 (d, *J*=5.6 Hz, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 144.55, 136.00, 134.03, 129.25, 128.25, 127.92, 127.08, 119.29, 118.70, 117.70, 117.41, 47.29; IR (KBr) ν: 3393, 3100, 2929, 2226, 1617, 1489, 1412, 1322 cm⁻¹; HRMS calcd for C₁₄H₁₂N₃O₂ [M+H]⁺ 254.0924, found 254.0926。

4-硝基-3-(苄乙基氨基)苄腈(1b): 橘黄色固体, 产率 97.45%。m.p. 131.0~131.5 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.22 (dd, *J*=8.8, 2.0 Hz, 1H), 8.07 (d, *J*=5.4 Hz, 1H), 7.41~7.32 (m, 2H), 7.27 (d, *J*=6.7 Hz, 3H), 7.11 (s, 1H), 6.84 (d, *J*=8.8 Hz, 1H), 3.57 (q, *J*=6.6, 5.8 Hz, 2H), 3.04 (td, *J*=6.9, 1.9 Hz, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 144.60, 137.67, 133.62, 129.01, 128.74, 127.92, 127.16, 119.24, 118.41, 117.46, 117.16, 44.61, 35.12; IR (KBr) ν: 3382, 3092, 2867, 2234, 1618, 1406 cm⁻¹; HRMS calcd for C₁₅H₁₄N₃O₂ [M+H]⁺ 268.1081, found 268.1086。

4-硝基-3-(3-苄丙基氨基)苄腈(1c): 橘黄色固体, 产率 97.52%。m.p. 93.2~94.7 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.24 (dd, *J*=8.7, 2.0 Hz, 1H), 8.05 (d, *J*=5.4 Hz, 1H), 7.37~7.29 (m, 2H), 7.23 (dd, *J*=15.7, 7.0 Hz, 3H), 7.06 (s, 1H), 6.85 (dd, *J*=8.9, 1.7 Hz, 1H), 3.30 (q, *J*=6.7, 6.3 Hz, 2H), 2.79 (td, *J*=7.4, 2.0 Hz, 2H), 2.09 (pd, *J*=7.2, 1.9 Hz, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 144.70, 140.36, 133.59, 128.73, 128.37, 127.97, 126.46,

119.27, 118.40, 117.47, 117.01, 42.32, 32.98, 30.08; IR (KBr) ν: 3377, 3023, 2929, 2228 1617, 1443 cm⁻¹; HRMS calcd for C₁₆H₁₆N₃O₂ [M+H]⁺ 282.1237, found 282.1237。

3.4 化合物 2a~2u 的合成通法

向 250 mL 反应瓶中加入 1 mmol 化合物 1, 1 mmol 合适的醛, 15 mL DMSO, 9 mmol 保险粉溶解在 10 mL 水中形成的溶液。在 80 °C 下反应薄层色谱(TLC)跟踪反应至结束。降至室温, 加入 50 mL 纯水、0 °C 搅拌 1.5~4 h、过滤、20 mL 纯水洗涤滤饼, 丙酮重结晶, 真空干燥。

1-苄基-2-(吡啶-2-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-甲腈(2a): 黄色粉末, 产率 69.25%。m.p. 168.8~170.3 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.70~8.65 (m, 1H), 8.46 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.92~7.86 (m, 2H), 7.65 (d, *J*=1.4 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J*=8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.40 (ddd, *J*=7.7, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.31~7.26 (m, 3H), 7.19~7.14 (m, 2H), 6.22 (s, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 152.94, 149.57, 148.95, 145.54, 137.21, 136.33, 128.91, 127.91, 126.80, 126.26, 125.25, 124.76, 121.05, 119.84, 115.83, 106.26, 49.40; IR (KBr) ν: 3056, 2217, 1580, 1436, 1333 cm⁻¹; HRMS calcd for C₂₀H₁₅N₄ [M+H]⁺ 311.1291, found 311.1291。

1-苄基-2-(吡啶-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-甲腈(2b): 黄色粉末, 产率 55.91%。m.p. 163.9~164.5 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.96 (d, *J*=2.2 Hz, 1H), 8.77 (dd, *J*=4.9, 1.7 Hz, 1H), 8.05 (dt, *J*=7.9, 2.0 Hz, 1H), 7.97~7.91 (m, 1H), 7.60 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.45 (dd, *J*=7.9, 4.8 Hz, 1H), 7.40~7.33 (m, 3H), 7.06 (dd, *J*=7.3, 2.1 Hz, 2H), 5.51 (s, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 154.39, 151.61, 149.69, 146.02, 136.76, 135.75, 134.72, 129.54, 128.60, 126.56, 125.72, 125.48, 123.73, 121.24, 119.57, 115.57, 106.47, 48.79; IR (KBr) ν: 3039, 2215, 1567, 1453, 1329 cm⁻¹; HRMS calcd for C₂₀H₁₅N₄ [M+H]⁺ 311.1291, found 311.1292。

1-苄基-2-(吡啶-4-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-甲腈(2c): 黄色粉末, 产率 61.02%。m.p. 148.1~148.9 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.78 (m, 1H), 8.54 (dd, *J*=4.9, 1.7 Hz, 1H), 8.15 (dt, *J*=7.9, 2.0 Hz, 1H), 7.89~7.94 (m, 1H), 7.74 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.45 (dd, *J*=7.5, 4.5 Hz, 1H), 7.45~7.38 (m, 3H), 7.06~7.11 (m, 2H), 5.79 (s, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ: 153.33, 149.80, 147.03, 137.37, 134.95, 134.02, 128.64, 127.69, 126.51, 125.73, 121.34, 120.56, 118.63, 115.74, 105.41, 50.76; IR (KBr) ν: 3024, 2216, 1523, 1450, 1313 cm⁻¹; HRMS calcd

for $C_{20}H_{15}N_4 [M+H]^+$ 311.1291, found 311.1289.

1-苄基-2-苯基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈(**2d**): 淡黄色粉末, 产率 84.33%. m.p. 163.8~164.7 °C(文献值^[21]: 161~163 °C); NMR、IR 和 HRMS 数据和文献[21]相同.

1-苄基-2-苯乙基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈(**2e**): 白色粉末, 产率 93.64%. m.p. 53.8~55.2 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.94 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.34~7.29 (m, 3H), 7.25~7.19 (m, 3H), 7.15~7.09 (m, 2H), 6.97~6.90 (m, 2H), 5.21 (s, 2H), 3.31 (dd, $J=8.9$, 6.5 Hz, 2H), 3.18 (dd, $J=8.9$, 6.6 Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 157.86, 139.60, 133.89, 133.83, 129.44, 128.82, 128.73, 128.41, 127.14, 126.83, 126.24, 119.44, 119.23, 115.23, 106.71, 47.69, 33.59, 29.30; IR (KBr) ν : 3030, 2216, 1611, 1502, 1331, 1251 cm^{-1} ; HRMS calcd for $C_{21}H_{16}N_3 [M+H]^+$ 338.1652, found 338.1648.

1-苄基-2-(3-氟苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈(**2f**): 白色粉末, 产率 82.19%. m.p. 183.5~184.8 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.84 (dd, $J=8.4$, 0.7 Hz, 1H), 7.55~7.44 (m, 2H), 7.44~7.35 (m, 3H), 7.35~7.23 (m, 3H), 7.20~7.16 (m, 1H), 7.05~6.95 (m, 2H), 5.43 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 162.8 (d, $^1J_{C-F}=247.3$ Hz), 155.9, 145.9, 135.6, 134.9, 131.0 (d, $^3J_{C-F}=8.2$ Hz), 130.7 (d, $^3J_{C-F}=9.1$ Hz), 129.4, 128.5, 126.4, 125.8, 124.9 (d, $^4J_{C-F}=4.0$ Hz), 121.1, 119.6, 117.9 (d, $^2J_{C-F}=21.4$ Hz), 116.6 (d, $^2J_{C-F}=23.0$ Hz), 115.5, 106.2, 48.8; IR (KBr) ν : 3064, 2217, 1582, 1451, 1336, 1259 cm^{-1} ; HRMS calcd for $C_{21}H_{15}FN_3 [M+H]^+$ 328.1245, found 328.1241.

1-苄基-2-(4-氟苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈(**2g**): 白色粉末, 产率 84.94%. m.p. 137.9~139.4 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.88~7.78 (m, 1H), 7.67~7.57 (m, 2H), 7.50 (dd, $J=8.4$, 1.5 Hz, 1H), 7.46 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 7.35~7.26 (m, 3H), 7.17~7.05 (m, 2H), 7.05~6.92 (m, 2H), 5.40 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ : 164.2 (d, $^1J_{C-F}=251.2$ Hz), 156.4, 145.9, 135.6, 135.0, 131.4, 131.3, 129.4, 128.4, 126.4, 125.7, 125.1 (d, $^3J_{C-F}=3.1$ Hz), 120.9, 119.7, 116.3 (d, $^2J_{C-F}=21.2$ Hz), 115.4, 105.9, 48.7; IR (KBr) ν : 3027, 2218, 1607, 1457, 1334, 1231 cm^{-1} ; HRMS calcd for $C_{21}H_{15}FN_3 [M+H]^+$ 328.1245, found 328.1243.

1-苄基-2-(邻甲苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈(**2h**): 黄色粉末, 产率 76.40%. m.p. 111.9~113.4 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.85~7.76 (m, 1H), 7.49 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.36 (td, $J=7.5$, 1.6 Hz, 1H), 7.31~7.26 (m, 2H), 7.20 (dd, $J=6.7$, 3.2 Hz, 4H), 6.91~6.83 (m, 2H),

5.16 (s, 2H), 2.14 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 157.17, 146.06, 138.19, 134.89, 134.45, 130.85, 130.55, 129.80, 129.11, 128.77, 128.37, 126.57, 126.03, 125.97, 120.97, 119.88, 115.50, 105.71, 48.37, 19.74; IR (KBr) ν : 3029, 2945, 2858, 1612, 1453, 1282 cm^{-1} ; HRMS calcd for $C_{22}H_{18}N_3 [M+H]^+$ 324.1495, found 324.1497.

1-苄基-2-(间甲苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈(**2i**): 黄色粉末, 产率 80.54%. m.p. 152.2~153.1 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.82 (dd, $J=8.3$, 0.7 Hz, 1H), 7.52~7.46 (m, 2H), 7.45~7.43 (m, 1H), 7.37 (dt, $J=6.7$, 2.2 Hz, 1H), 7.33~7.29 (m, 2H), 7.28 (q, $J=1.6$, 1.0 Hz, 3H), 7.01 (dd, $J=7.6$, 1.9 Hz, 2H), 5.41 (s, 2H), 2.32 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 131.55, 130.20, 129.36, 128.82, 128.33, 126.29, 126.07, 125.93, 120.87, 115.43, 48.83, 21.39; IR (KBr) ν : 3062, 2218, 1615, 1453, 1336, 1290 cm^{-1} ; HRMS calcd for $C_{22}H_{18}N_3 [M+H]^+$ 324.1495, found 324.1490.

1-苄基-2-(对甲苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈(**2j**): 黄色粉末, 产率 83.25%. m.p. 182.3~183.6 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.91 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.66~7.60 (m, 2H), 7.57 (dd, $J=8.3$, 1.5 Hz, 1H), 7.52 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 7.42~7.35 (m, 3H), 7.32 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.13~7.03 (m, 2H), 5.50 (s, 2H), 2.44 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 146.17, 141.15, 135.69, 135.31, 129.75, 129.36, 129.20, 128.30, 126.27, 126.05, 125.88, 120.77, 119.87, 115.36, 105.59, 48.78, 21.50; IR (KBr) ν : 3059, 2957, 2915, 2214, 1610, 1455, 1293, 1186 cm^{-1} ; HRMS calcd for $C_{22}H_{18}N_3 [M+H]^+$ 324.1495, found 324.1498.

1-苄基-2-(2-氯苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈(**2k**): 黄色粉末, 产率 67.21%. m.p. 95.6~96.7 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.95~7.89 (m, 1H), 7.57 (d, $J=7.5$ Hz, 3H), 7.51 (dd, $J=7.9$, 6.4 Hz, 2H), 7.43~7.35 (m, 3H), 7.29~7.26 (m, 3H), 5.28 (s, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ : 154.62, 145.65, 134.57, 134.35, 134.11, 132.12, 130.09, 129.13, 128.83, 128.49, 127.89, 127.29, 126.69, 126.22, 121.20, 119.68, 115.83, 106.28, 77.25, 48.79; IR (KBr) ν : 3030, 2218, 1593, 1447, 1285, 1168 cm^{-1} ; HRMS calcd for $C_{21}H_{15}ClN_3 [M+H]^+$ 344.0949, found 344.0957.

1-苄基-2-(3-氯苯基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲腈(**2l**): 白色粉末, 产率 76.44%, m.p. 186.4~189.1 °C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.84 (dd, $J=8.4$, 0.7 Hz, 1H), 7.68 (t, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J=8.4$, 1.5 Hz, 1H), 7.48 (ddt, $J=4.8$, 2.9, 1.4 Hz, 2H), 7.44 (ddd, $J=8.1$, 2.1, 1.1 Hz, 1H), 7.36 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.34~7.28 (m, 3H),

7.04~6.95 (m, 2H), 5.41 (s, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 155.82, 145.94, 135.70, 135.22, 134.93, 130.89, 130.74, 130.27, 129.62, 129.48, 128.53, 127.17, 126.48, 125.86, 121.16, 119.65, 115.54, 106.27, 48.84; IR (KBr) ν : 3063, 2216, 1611, 1456, 1400 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{ClN}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 344.0949, found 344.0959.

1-苄基-2-(4-氯苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-甲腈(**2m**): 黄色粉末, 收率 87.32%. m.p. 199.5~200.9 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.91 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.68~7.62 (m, 2H), 7.58 (dd, $J=8.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 7.51~7.45 (m, 2H), 7.41~7.34 (m, 3H), 7.10~7.04 (m, 2H), 5.47 (s, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 156.23, 146.00, 137.21, 135.75, 134.98, 130.58, 129.50, 129.40, 128.50, 127.42, 126.48, 125.75, 121.04, 119.71, 115.46, 106.11, 48.78; IR (KBr) ν : 3402, 3064, 2220, 1615, 1596, 1450, 1438 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{ClN}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 344.0949, found 344.0948.

1-苄基-2-(2-氨基苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-甲腈(**2n**): 黄色粉末, 收率 71.45%. m.p. 97.7~98.6 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.21 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J=8.3, 1.5$ Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.27 (d, $J=2.1$ Hz, 2H), 7.26~7.23 (m, 2H), 7.07~6.99 (m, 2H), 6.93~6.86 (m, 1H), 6.66 (td, $J=7.5, 1.0$ Hz, 1H), 5.56 (s, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 155.97, 148.01, 145.12, 136.45, 135.05, 132.21, 130.78, 129.22, 128.22, 127.09, 126.62, 120.11, 119.89, 117.01, 116.69, 116.50, 111.30, 105.08, 48.38; IR (KBr) ν : 3442, 3032, 2222, 1615, 1452, 1329 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 325.1448, found 325.1448.

1-苄基-2-(4-氨基苯基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-甲腈(**2o**): 橘黄色粉末, 产率 71.67%. m.p. 150.4~151.2 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.28 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.87~7.79 (m, 1H), 7.59~7.53 (m, 2H), 7.44~7.28 (m, 4H), 7.14 (dd, $J=8.5, 6.7$ Hz, 2H), 6.80~6.72 (m, 2H), 5.75 (s, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 156.09, 152.03, 149.40, 135.93, 134.82, 131.50, 131.02, 129.44, 128.39, 128.21, 126.88, 126.80, 119.63, 117.82, 117.37, 114.72, 106.08, 48.90; IR (KBr) ν : 3442, 3032, 2222, 1615, 1452, 1329 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 325.1448, found 325.1446.

1-苄基-2-(呋喃-2-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-甲腈(**2p**): 淡黄色粉末, 产率 82.76%. m.p. 192.3~193.8 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.93~7.84 (m, 1H), 7.61~7.52 (m, 3H), 7.44~7.33 (m, 4H), 7.12 (td, $J=7.1, 6.3, 2.7$ Hz, 3H), 5.64 (s, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ :

145.96, 135.96, 134.86, 130.87, 130.25, 129.48, 129.00, 128.42, 128.31, 126.59, 125.75, 120.70, 114.81, 105.93, 48.63; IR (KBr) ν : 3126, 2219, 1603, 1501, 1456, 1414 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 300.1131, found 300.1131.

1-苄基-2-(噻吩-2-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-甲腈(**2q**): 白色粉末, 产率 80.19%. m.p. 221.9~223.4 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.86 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=1.4$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J=8.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.38~7.30 (m, 3H), 7.25 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J=1.8$ Hz, 1H), 6.62 (dd, $J=3.6, 1.8$ Hz, 1H), 5.75 (s, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 147.32, 145.98, 145.14, 144.32, 135.36, 135.23, 129.23, 128.31, 126.62, 126.25, 120.66, 119.74, 114.90, 112.46, 105.94, 48.84; IR (KBr) ν : 3109, 3056, 2214, 1611, 1454, 1283 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 316.0903, found 316.0907.

1-苄基-2-乙基-1*H*-苯并[d]咪唑-6-甲腈(**2r**): 淡黄色粉末, 产率 43.51%. m.p. 118.8~119.5 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.72 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.47~7.37 (m, 2H), 7.30~7.20 (m, 3H), 6.98~6.90 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 2.84 (q, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.36 (t, $J=7.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 158.98, 144.54, 134.03, 133.75, 128.23, 127.35, 125.05, 124.76, 119.13, 118.90, 113.25, 104.12, 46.18, 20.04, 10.39; IR (KBr) ν : 3451, 3033, 2215, 1613, 1457, 1252 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 262.1339, found 262.1342.

1-苄基-2-丁基-1*H*-苯并[d]咪唑-6-甲腈(**2s**): 黄色固体, 产率 45.24%. m.p. 127.4~128.6 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.72 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.46~7.37 (m, 2H), 7.31~7.22 (m, 3H), 7.02~6.84 (m, 2H), 5.29 (s, 2H), 2.94~2.68 (m, 2H), 1.89~1.63 (m, 2H), 1.34 (dt, $J=14.7, 7.4$ Hz, 2H), 0.85 (t, $J=7.3$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 158.18, 144.57, 133.90, 133.80, 128.23, 127.36, 125.04, 124.78, 119.09, 118.91, 113.32, 104.07, 46.27, 28.40, 26.34, 21.49, 12.71; IR (KBr) ν : 3444, 3028, 2952, 2215, 1616, 1500, 1457 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 290.1652, found 290.1649.

1-苄基-2-苯基-1*H*-苯并[d]咪唑-6-甲腈(**2t**): 白色粉末, 产率 87.17%. m.p. 133.3~134.1 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.85 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.59~7.42 (m, 6H), 7.18 (d, $J=7.4$ Hz, 3H), 6.84 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 4.49 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 3.03 (t, $J=7.3$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 157.19, 145.83, 136.71, 135.04, 130.41, 129.25, 129.19, 128.88, 128.83,

128.58, 127.26, 126.01, 120.90, 119.92, 115.07, 105.53, 46.60, 35.91; IR (KBr) ν : 3449, 3056, 3026, 2218, 1609, 1443 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 324.1495, found 324.1498.

2-苯基-1-(3-苯丙基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-甲腈(**2u**): 黄色粉末, 产率 91.62%. m.p. 132.7~134.1 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.87 (dd, $J=8.2, 2.0$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.60~7.44 (m, 5H), 7.33~7.27 (m, 2H), 7.25 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J=7.3$ Hz, 2H), 4.26 (td, $J=7.8, 2.0$ Hz, 2H), 2.68~2.57 (m, 2H), 2.23~2.09 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 156.67, 145.61, 139.72, 135.13, 130.63, 129.21, 129.12, 129.04, 128.77, 128.31, 126.66, 126.13, 120.83, 119.85, 114.96, 105.63, 44.30, 32.67, 31.04; IR (KBr) ν : 3446, 3025, 3026, 2929, 2217, 1611, 1446 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 338.1652, found 338.1653.

辅助材料(Supporting Information) 化合物 **1a**~**1c** 和 **2a**~**2u** 的 ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR 和 HRMS 谱图. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Obot, I. B.; Edouk, U. M. *J. Mol. Liq.* **2017**, *246*, 66.
- [2] Akhtar, W.; Khan, M. F.; Verma, G.; Shaquiquzzaman, M.; Rizvi, M. A.; Mehdi, S. H.; Akhter, M.; Alam, M. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *126*, 705.
- [3] Zhao, B.; Xu, Y.; Fang, Y.; Wang, L. Y.; Deng, Q. G. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 2460.
- [4] Kaur, N.; Dhaka, G.; Singh, J. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 1162.
- [5] Borys, K. M.; Korzynski, M. D.; Ochal, Z. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 259.
- [6] Klapotke, T. M.; Preimesser, A.; Stierstorfer, J. *Pyrotechnica* **2015**, *40*, 60.
- [7] Chang, C. S.; Liu, J. F.; Lin, H. J.; Lin, C. D.; Tang, C. H.; Lu, D. Y.; Sing, Y. T.; Chen, L. Y.; Kao, M. C.; Ku, S. C.; Lai, C. H. *Eur. Med. Chem.* **2012**, *48*, 244.
- [8] Keri, R. S.; Hiremathad, A.; Budagumpi, S.; Nagaraoa, B. M. *Chem. Biol. Drug Des.* **2014**, *28*, 1.
- [9] Püsküllü, M. O.; Yıldız, S.; Göker, H. *Arch. Pharm.* **2010**, *343*, 31.
- [10] Wan, J. P.; Gan, S. F.; Wu, J. M.; Pan, Y. J. *Green Chem.* **2009**, *11*, 1633.
- [11] Liu, Y. Y.; Wang, C. P. *J. Chem. Res.* **2012**, 61.
- [12] 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, 李幼年, 有机化学, **2015**, *35*, 1189.)
- [13] 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.)
- [14] Zhan, Z. H.; Li, T. S.; Li, J. J. *Monatsh. Chem.* **2007**, *138*, 89.
- [15] Greiner, I.; Sypaseuth, F. D.; Grun, A.; Karsai, E.; Keglevich, G. *Lett. Org. Chem.* **2009**, *6*, 529.
- [16] Roy, P.; Pramanik, A. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5243.
- [17] Wang, Z. T.; Wang, Z. Y.; Wu, X.; Hu, G. Y.; Li, Q. B. *Chin. J. Org. Chem.* **2016**, *36*, 1672 (in Chinese).
(余祖滔, 王泽瑜, 吴肖, 胡高云, 李乾斌, 有机化学, **2016**, *36*, 1672.)
- [18] Yang, D.; Fokas, D.; Li, J.; Yu, L.; Baldino, C. M. *Synthesis* **2005**, 47.
- [19] Kanhed, A. M.; Sinha, A.; Machhi, J.; Tripathi, A.; Parikh, Z. S.; Pillai, P. P.; Giridhar, R.; Yadav, M. R. *Bioorg. Chem.* **2015**, *61*, 7.
- [20] Zhang, L. J.; Li, C. Y.; Jin, H. Q.; Zhou, L.; Song, J. L.; Sun, Y. Q. *Fine Chem.* **2018**, *35*, 443 (in Chinese).
(张立洁, 李淳玉, 金华强, 周沥, 宋佳亮, 孙雅泉, 精细化工, **2018**, *35*, 443.)
- [21] Sadig, J. E. R.; Foster, R.; Wakenhut, F.; Willis, M. C. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9473.

(Cheng, F.)