3,6-二烷基咔唑-1-甲醛和 3,6-二烷基咔唑-1,8-二甲醛的高效合成

赵雨^{†,a} 刘阳^{†,a} 王鑫鑫^a 洪莹莹^a 满英秀^a
王进军^{*,b} 李家柱^{*,a}^(a) 烟台大学化学化工学院 山东烟台 264005)^(b) 烟台大学文经学院 食品与生物工程系 山东烟台 264005)

摘要 已报道的咔唑-1-甲醛或咔唑-1,8-二甲醛的合成方法要么合成步骤长, 产率低, 要么试剂毒性较大或者操作具有较大危险性, 严重影响了后续衍生物合成和应用的进展. 在本研究中, 用 2-(三甲硅烷基)乙氧甲基氯(SEMCl)保护溴代咔唑 9-NH, 成功利用正丁基锂/*N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)代替叔丁基锂/DMF 完成甲酰化, 降低了操作的危险性, 获得了一种更安全高效、适合规模化制备的 3,6-二烷基咔唑-1-甲醛或 1,8-二甲醛的制备方法. 此外, 还对咔唑-1-甲醛或 1,8-二甲醛的反应活性进行探索, 成功制备了一系列三齿氮或双齿氮型配体.

关键词 咔唑; 甲酰化; 咔唑-1-甲醛; 咔唑-1,8-二甲醛

Efficient Synthesis of 3,6-Dialkylcarbazole-1-formaldehyde and 3,6-Dialkylcarbazole-1,8-diformaldehyde

Zhao, Yu^{†,a} Liu, Yang^{†,a} Wang, Xinxin^a Hong, Yingying^a Man, Yingxiu^a
Wang, Jinjun^{*,b} Li, Jiazhu^{*,a}^(a) College of Chemistry and Chemical Engineering, Yantai University, Yantai, Shandong 264005)^(b) Department of Food & Biological Engineering, Wenjing College, Yantai University, Yantai, Shandong 264005)

Abstract The currently reported synthesis methods of carbazole-1-formaldehyde or carbazole-1,8-diformaldehyde have some drawbacks, such as long synthetic steps with low yield, high toxicity of reagents, or high risk of operation, which affected the progress of synthesis and application of subsequent derivatives. In this work, the 9-NH of bromocarbazole was protected by 2-(trimethylsilyl)ethoxymethyl chloride (SEMCl), the subsequent formylation was successfully accomplished by *n*-butyllithium/*N,N*-dimethylformamide (DMF) instead of *tert*-butyllithium/DMF to reduce the risk of operation process. Finally, a safe and efficient method that is more suitable for large-scale preparation of 3,6-dialkylcarbazole-1-formaldehyde or 1,8-diformaldehyde was developed. In addition, the reactivity of carbazole-1-formaldehyde or 1,8-diformaldehyde was explored, and a series of tridentate or bidentate ligands were successfully prepared.

Keywords carbazole; formylation; carbazole-1-formaldehyde; carbazole-1,8-diformaldehyde

咔唑(carbazole)又称 9-氮(杂)芴, 是一种主要来源于煤焦油中的重要含氮杂环化合物. 咔唑具有优良的化学性质和物理性质, 比如特殊的刚性稠环, 较强的光热稳定性以及良好的电荷转移和空穴传输能力等. 作为很多精细化学品的重要前体, 咔唑衍生物广泛应用于生物医药、光敏染料、光电材料及超分子识别等领域^[1], 因

此受到了越来越多的关注, 近年来的发展也越发活跃和迅速.

咔唑芳环上的亲电取代反应主要发生在 3,6-位, 比如卤代^[2]、硝化^[3]、磺化^[4]、傅克烷基化^[5]、傅克酰化^[6]以及维尔斯迈尔-哈克(Vilsmeier-Haack)反应^[7]等, 由 3,6-二卤代咔唑可合成一系列难以通过亲电取代制备的

* Corresponding authors. E-mail: jiazhu82@ytu.edu.cn; wjj1955@163.com

Received January 3, 2021; revised January 26, 2021; published online February 20, 2021.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 51472212), and the Natural Science Foundation of Shandong Province (No. ZR2015BQ012).

国家自然科学基金(No. 51472212)和山东省自然科学基金(No. ZR2015BQ012)资助项目.

[†] 共同第一作者(These authors contributed equally to this work).

咪唑衍生物,例如二烷氧基^[8]、二硼酸酯^[9]、二羧酸酯^[10]以及二芳基^[2a]等。咪唑分子内 NH 单元本身可作为一个配位位点,因此利用咪唑 1,8-位的反应构建钳形多齿氮配体在近年来吸引了越来越多的关注。3,6-二取代咪唑继续进行亲电取代反应主要发生在 1/8-位,比如 3,6-二硝基咪唑在浓硫酸催化下与溴反应可得 1,8-二溴代产物,在氧化亚铜催化下与吡唑进行 C—N 偶联,可得一系列作为 G-四链体配体的 1,8-二吡唑咪唑衍生物^[3];而 3,6-二甲基咪唑用 *N*-溴代丁二酰亚胺(NBS)即可完成 1,8-二溴代,锂卤交换后与二氧化碳反应即得二羧酸取代产物^[11]。3,6-二取代咪唑用发烟硝酸硝化可得 1,8-二硝基取代产物, Pd/C 催化氢化得二氨基取代产物^[2b,7a,12]; 3,6-二叔丁基咪唑与氯磺酸反应得到二磺酸取代产物^[13]等。

尽管通过维尔斯迈尔-哈克反应制备咪唑-3-甲醛或 3,6-二甲醛已有成功案例^[7],但用类似方法制备 3,6-二取代咪唑-1-甲醛或 1,8-二甲醛从没有文献报道。直到 2003 年 Gibson 课题组^[14]才由溴代咪唑通过 *n*-BuLi/TMSCl (或 CO₂)保护 9-NH, 然后 *t*-BuLi/*N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)甲酰化的方法成功合成了 3,6-二烷基咪唑-1,8-二甲醛,2017 年 Brooker 课题组^[15]利用这种方法成功制备了 3,6-二叔丁基咪唑-1,8-二甲醛,并用于系列钳形配体合成。但该方法需要用到危险性极强的叔丁基锂试剂,限制了该法的广泛应用。

为了更安全地获得咪唑-1,8-二甲醛这个关键中间体,近年来多个课题组做了不少有价值的工作。2005 年 Brown 课题组^[16]利用预官能团化的方法成功合成了咪唑-1,8-二甲醛。该方法由邻溴苯甲酸乙酯和邻氨基苯甲酸乙酯的 Buchwald-Hartwig 偶联反应开始,所得二苯胺化合物经分子内氧化偶联, LiAlH₄ 还原, MnO₂ 氧化多步反应即得目标产物。类似的预官能团化方法也可用于制备咪唑-1-甲醛^[17],但这种方法步骤较长,且经历至少两步偶联反应,反应条件也比较苛刻。2013 年 Takagi 课题组^[18]利用氰基还原法也成功得到了咪唑-1,8-二甲醛,但其前体咪唑-1,8-二甲腈的合成是通过溴代咪唑发生罗森蒙德-冯布劳恩(Rosenmund von Braun)反应获得,需要用到剧毒的 CuCN, 仍然不具有广泛应用价值^[19]。2018 年 Brooker 课题组^[20]开发了一种合成咪唑-1,8-二甲醛的新方法,1,8-二溴咪唑衍生物通过 Heck 偶联连接苯乙烯,然后经臭氧氧化断裂双键即得目标产物。该法两步反应总产率仅为 56%,需要用到价格较贵的钯催化剂,且所用臭氧具有高反应活性,易生成具有爆炸性的过氧化物,不适用于规模化制备。

总体而言,目前报道的咪唑-1-甲醛或 1,8-二甲醛的合成方法要么步骤过长,耗时费力,要么毒性较大或者

操作具有较大危险性,严重影响了后续衍生物合成和应用的进展。因此,继续研究开发一种安全便捷的咪唑-1-甲醛或 1,8-二甲醛新合成方法,具有重要的科学意义和应用价值。在本研究工作中,我们用 2-(三甲硅烷基)乙氧甲基氯(SEMCl)保护溴代咪唑 9-NH, 成功利用 *n*-BuLi/DMF 代替 *t*-BuLi/DMF 完成甲酰化,降低了操作的危险性,获得了一种更安全,适合规模化制备的 3,6-二烷基咪唑-1-甲醛或 1,8-二甲醛的制备方法。

1 结果与讨论

首先尝试了 3,6-二叔丁基咪唑 **1** 的维尔斯迈尔-哈克反应以制备咪唑-1-甲醛或 1,8-二甲醛,在多种不同条件下均以较高产率得到相同产物,但其核磁共振氢谱显示,甲酰化反应并非发生在预期的 1-位或 1,8-位,而是在咪唑环的 4-位得到可能的结构 **2** (Scheme 1)。

图式 1 3,6-二叔丁基咪唑 **1** 的维尔斯迈尔-哈克反应
Scheme 1 Vilsmeier-Haack reaction of 3,6-di-*tert*-butyl-9H-carbazole **1**

2003 年 Gibson 课题组^[14]曾用三甲基硅(TMS)保护 3,6-二烷基-1,8-二溴咪唑的 9-NH, 然后用 *t*-BuLi/DMF 甲酰化的方法合成了 3,6-二烷基咪唑-1,8-二甲醛;同时,有大量文献报道了 *N*-烷基取代的溴代咪唑用 *n*-BuLi 即可完成锂卤交换^[21]。基于此设想,如果用 *n*-BuLi/DMF 代替 *t*-BuLi/DMF 完成甲酰化,将会大大降低操作的危险性,从而获得一种更安全、适合规模化制备的咪唑-1,8-二甲醛的制备方法。因此,接下来参考 Gibson 课题组的方法,先用 TMSCl 或 CO₂ 保护 3,6-二叔丁基-1,8-二溴咪唑 **3** 的 9-NH, 然后用 *n*-BuLi 替换 *t*-BuLi 进行锂卤交换(表 1, Entries 1 和 2),但最终没有得到目标产物 **5**。其原因可能是正丁基锂反应活性比叔丁基锂低, TMS 或 CO₂ 保护基位阻较大,阻碍了锂卤交换的发生。我们尝试制备不同基团保护的 3,6-二叔丁基-1,8-二溴咪唑,结果发现,因 1,8-位两个溴原子的存在,位阻较大的保护试剂如二碳酸二叔丁酯(Boc₂O)、氯甲酸甲酯(Cl-CO₂Me)以及氯甲酸苄酯(CbzCl)在常规条件下均未能与咪唑 **3** 反应得到预期 *N*-保护产物 **4c~4e**(表 1, Entries 3~9);而氯甲基甲醚(MOMCl)和 2-(三甲硅烷基)乙氧甲基氯(SEMCl)与二溴咪唑 **3** 反应分别得到 *N*-保护产物 **4f** (90%)和 **4g** (95%)(表 1, Entries 10~20)。

表 1 反应条件优化
Table 1 Optimization of reaction conditions

Entry ^a	Protection	PG	Product ^a	<i>n</i> -BuLi/DMF (equiv.) ^b	<i>T</i> ^c /°C	Time ^d /h	Deprotection	Yield ^e / % of 5
1	<i>n</i> -BuLi/TMSCl	TMS	4a	—	—	—	—	—
2	<i>n</i> -BuLi/CO ₂	CO ₂ ⁻	4b	—	—	—	—	—
3	DMAP/Boc ₂ O	—	4c	—	—	—	—	—
4	NaH/Boc ₂ O	Boc	4c	—	—	—	—	—
5	<i>n</i> -BuLi/Boc ₂ O	—	4c	—	—	—	—	—
6	NaH/ClCO ₂ Me	CO ₂ Me	4d	—	—	—	—	—
7	<i>n</i> -BuLi/ClCO ₂ Me	—	4d	—	—	—	—	—
8	NaH/CbzCl	Cbz	4e	—	—	—	—	—
9	<i>n</i> -BuLi/CbzCl	—	4e	—	—	—	—	—
10	—	—	4f	2.2/5	0/r.t.	0.5/1	—	—
11	—	—	4f	2.2/5	−40/r.t.	0.5/1	HCl	18
12	NaH/MOMCl	MOM	4f	2.2/5	−78/r.t.	0.5/1	HCl	33
13	—	—	4f	2.2/10	−78/r.t.	1/2	HCl	56
14	—	—	4f	3/20	−78/r.t.	2/12	HCl	55
15	—	—	4g	2.2/5	−40/r.t.	0.5/1	TBAF	32
16	—	—	4g	2.2/5	−78/r.t.	0.5/2	TBAF	67
17	NaH/SEMC1	SEM	4g	2.2/10	−78/r.t.	0.5/2	TBAF	79
18	—	—	4g	2.2/10	−78/r.t.	1/2	TBAF	93
19	—	—	4g	2.2/10	−78/r.t.	1/2	HCl ^f	92
20	—	—	4g	3/20	−78/r.t.	2/12	HCl ^f	90

^a 4a~4e were not isolated; ^b based on the substrate 4f or 4g; ^c temperature for stepwise adding *n*-BuLi and DMF/stirring temperature after adding DMF; ^d stirring time after adding *n*-BuLi/stirring time after adding DMF; ^e total yield of two-step reaction starting from 4; ^f 2 h reflux in 0.1 mol·L⁻¹ HCl.

图式 2 不同取代基 3,6-二烷基咔唑-1,8-二甲醛及 1-甲醛的合成

Scheme 2 Synthesis of 3,6-dialkylcarbazole-1,8-diformaldehyde and 1-formaldehyde with different substituents

对 *n*-BuLi/DMF 物质的量、反应温度、时间进行了筛选。如表 1 所示, 对于 *N*-MOM 保护底物 4f, 首先固定 *n*-BuLi/DMF 物质的量和反应时间, 采用浓盐酸进行脱保护, 对反应温度进行筛选。结果显示反应温度对目标化合物产率有较大影响, 在较高温度下(0 或 −40 °C)要么没有得到目标产物, 要么产物复杂, 产率很低, 原因可能是在较高温度下, 正丁基锂碱性强, 易与所用溶剂四氢呋喃反应, 或与 MOM 保护基中活泼亚甲基(NCH₂O)反应, 从而消耗正丁基锂。最终在 −78 °C 依次滴加 *n*-BuLi 和 DMF, 然后升至室温反应条件下获得

更好产率(Entries 10~12)。接下来固定反应温度, 对 *n*-BuLi/DMF 物质的量比, 反应时间进行筛选, 发现滴加 *n*-BuLi (2.2 equiv.)后先搅拌 1 h, 再滴加 DMF (10 equiv.), 升至室温继续搅拌 2 h 可获得较好产率(56%, Entry 13), 但继续增加 *n*-BuLi/DMF 物质的量及反应时间并不能提高产率。对于 *N*-[2-(三甲基硅)乙氧基甲基]保护底物 4g, 同样发现低温条件(−78 °C)有利于提高产率(Entries 15~16)。对原料比例及反应时间进行调整, 最终在滴加 *n*-BuLi (2.2 equiv.)后先搅拌 1 h, 再滴加 DMF (10 equiv.), 升至室温继续搅拌 2 h 条件下获得最

高产率(93%, Entry 18). 对于 *N*-[2-(三甲基硅)乙氧甲基]保护基的脱除, 研究发现无论用四丁基氟化铵(TBAF)还是稀盐酸($0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$), 均可高产率获得目标化合物. 考虑原料成本, 最终确定用稀盐酸在加热回流条件下进行脱保护.

在优化反应条件的基础上, 利用 3,6-二羟基溴代咪唑进行了底物拓展. 如 Scheme 2 所示, 参考文献方法合成了 3,6-二甲基-1,8-二溴咪唑 **6a**^[14a]和 3,6-二苯基-1,8-二溴咪唑 **6b**^[22], 利用 NaH 去氢, 再与 SEMCl 反应顺利得到 **7a** (94%)和 **7b** (94%). 在优化反应条件下, 即预冷至 -78°C 滴加 *n*-BuLi (2.2 equiv.), 搅拌 1 h 后滴加 DMF (10 equiv.), 升至室温继续搅拌 2 h, 最后加入 HCl ($0.1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$)回流 2 h 即得目标化合物 **8a** (91%)和 **8b** (94%). 咪唑-1-甲醛衍生物可以采用类似的方法合成. 1-溴咪唑 **9a**~**9c** 用 NaH/SEMCl 保护后可顺利获得 **10a**~**10c** (90%~92%), 下一步经 *n*-BuLi (1.1 equiv.)和 DMF (5 equiv.)甲酰化, 稀盐酸回流脱保护即可高产率得到目标化合物 **11a**~**11c**(基于 **10a**~**10c** 两步反应产率 90%~92%). 值得注意的是, 目前咪唑-1-甲醛衍生物文献报道极少且合成过程复杂, 与文献方法^[17,23]相比, 本工作提供的方法更简洁高效, 适合规模化制备.

为验证上述醛基取代咪唑的反应活性, 利用 3,6-二叔丁基咪唑-1,8-二甲醛(**5**)和 3,6-二叔丁基咪唑-1-甲醛(**11a**)进行了一系列反应尝试. 如 Scheme 3 所示, **5**和 **11a** 均可顺利与邻苯二胺或邻氨基苯硫酚缩合, 从而得到咪唑-苯并咪唑或咪唑-苯并噻唑衍生物 **12**~**15**. 研究发现, 咪唑-1,8-二甲醛 **5** 与邻苯二胺反应需要在高沸点溶剂 DMF 中回流才能完成, 且产率较低(58%); 而其与邻氨基苯硫酚的缩合, 以及咪唑-1-甲醛 **11a** 与邻苯二胺或邻氨基苯硫酚的缩合仅需要在乙醇中回流即可(75%~

92%). **5** 和 **11a** 与活性较低的邻氨基苯酚缩合, 需要 Ag_2O 辅助完成芳构化, 其中 **5** 与邻氨基苯酚反应后得到难以分离的复杂混合物, 而 **11a** 与邻氨基苯酚缩合后以 53%的产率得到目标化合物咪唑-苯并噻唑衍生物 **16**. 这些新合成的化合物 **12**~**16** 具有三齿氮或双齿氮配位性质, 有潜力用于某些金属配合物或者荧光染料的合成与研究, 其中化合物 **15**~**16** 的二氟硼络合物合成及光学性质研究已有文献报道^[24].

2 结论

针对目前报道的咪唑-1-甲醛或 1,8-二甲醛合成方法的诸多缺点, 本工作利用 2-(三甲基硅烷基)乙氧甲基氯(SEMCl)保护溴代咪唑 9-NH, 以 *n*-BuLi/DMF 代替 *t*-BuLi/DMF 完成甲酰化, 降低了操作的危险性, 获得了一种更安全, 适合规模化制备的 3,6-二羟基咪唑-1-甲醛或 1,8-二甲醛的制备方法. 此外, 还对咪唑-1-甲醛或 1,8-二甲醛的反应活性进行了探索, 制备了一系列三齿氮或双齿氮型配体. 研究结果为其后续衍生物的合成及应用奠定了基础.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

本工作使用的化学试剂均为商业购得, 使用前未经再次处理, 所用无水溶剂用 Pure Solv-MD-7 型溶剂纯化系统处理. 无水条件的反应均采用标准方法在氮气保护下进行. ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 用 Bruker AVANCE 400/600 核磁共振仪测试, 以 CDCl_3 或 $\text{DMSO}-d_6$ 为溶剂, TMS 为内标; 质谱结果由 SCIEX API 4000LC/MS 系统

Reagents and conditions: (a) *o*-phenylenediamine, TsOH, DMF, reflux; (b) 2-aminothiophenol, P₂O₅, EtOH, reflux; (c) *o*-phenylenediamine, TsOH, EtOH, reflux; (d) (1) 2-aminophenol, P₂O₅, EtOH, reflux, (2) Ag₂O

图式 3 3,6-二叔丁基咔唑-苯并咪唑、苯并噻唑及苯并噁唑衍生物的合成

Scheme 3 Synthesis of 3,6-di-*tert*-butylcarbazole-benzimidazole, benzothiazole and benzoxazole conjugates

测得; 元素分析用 Perkin-Elmer 2400 型元素分析仪测定; 熔点通过 X-4A 型熔点仪测得, 测试前未经校正。所有样品测试前均用无水乙醇重结晶。

3.2 3,6-二叔丁基咔唑-4-甲醛(2)的合成

在 100 mL 干燥的圆底烧瓶中加入无水 DMF (3.5 mL, 45 mmol), 预冷至 0 °C, 氮气保护后边搅拌边缓慢滴加三氯氧磷(2.5 mL, 27 mmol)。滴完后升至室温, 将溶于无水二氯甲烷(DCM, 5 mL)的 3,6-二叔丁基咔唑(447 mg, 1.6 mmol)缓慢滴加至上述溶液, 约 2 h 滴完。升至 90 °C 搅拌反应 48 h, 然后将反应液倒入冰水(300 mL)搅拌过夜, 用 NaOH 溶液中和反应, DCM 萃取, 干燥, 浓缩, 柱层析分离后得白色固体产物 **2** (365 mg, 1.19 mmol, 74%)。m.p. 153~154 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.62 (s, 1H), 8.45 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.61 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 7.54 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.49 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 1.45 (s, 18H); ¹³C NMR (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 159.36, 147.09, 146.70, 135.83, 134.68, 125.91, 125.14, 124.67, 124.39, 117.16, 116.88, 115.29, 110.65, 39.99, 34.63, 31.46; MS (ESI) *m/z*: 308.7 (M+H⁺). Anal. calcd for C₂₁H₂₅NO: C 82.04, H 8.20, N 4.56, found C 82.18, H 8.15, N 4.53.

3.3 *N*-甲氧甲基-3,6-二叔丁基-1,8-二溴咔唑(4f)的合成

3,6-二取代 1,8-二溴咔唑 **3**, **6a** 和 **6b** 参考文献[14, 22, 25]方法制备, 表征数据与文献相同。

在 250 mL 完全干燥的三口瓶中, 将 3,6-二叔丁基-1,8-二溴咔唑 **3** (875 mg, 2 mmol)溶于无水 DMF(10 mL), 冰水浴冷却, 氮气流保护下分批缓慢加入 60% NaH (88

mg, 2.2 mmol, 1.1 equiv.), 继续搅拌 10 min 后缓慢滴加溶于无水 DMF (5 mL)的 MOMCl (194 mg, 2.4 mmol, 1.2 equiv.), 加完继续搅拌反应 30 min, 加水淬灭, DCM 萃取, 有机相水洗, 无水硫酸镁干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 柱层析分离 [*V*(二氯甲烷): *V*(石油醚)=1:1]后得白色固体 **4f** (866 mg, 1.8 mmol, 90%)。m.p. 166~167 °C; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 7.95 (d, *J*=1.8 Hz, 2H), 7.66 (d, *J*=1.9 Hz, 2H), 6.46 (s, 2H), 3.16 (s, 3H), 1.42 (s, 18H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ: 144.73, 136.29, 130.41, 126.61, 115.93, 103.98, 73.71, 55.15, 34.91, 31.90; MS (ESI) *m/z*: 481.4 [M+2H]⁺. Anal. calcd for C₂₂H₂₇Br₂NO: C 54.90, H 5.66, N 2.91; found C 54.81, H 5.70, N 2.86.

3.4 1,8-二溴咔唑的 *N*-[2-(三甲基硅)乙氧基甲基]保护方法

在 250 mL 完全干燥的三口瓶中, 将 3,6-二取代的 1,8-二溴代咔唑(20 mmol)溶于无水 DMF(80 mL), 冰水浴冷却, 氮气流保护下分批缓慢加入 60% NaH (880 mg, 22 mmol, 1.1 equiv.), 搅拌 30 min 后缓慢滴加溶于无水 DMF (50 mL)的 SEMCl (3.67 g, 22 mmol, 1.1 equiv.), 加完后升至室温继续搅拌反应 1.5 h, 加水淬灭, DCM 萃取, 有机相水洗, 无水硫酸镁干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 硅胶柱层析分离 [*V*(二氯甲烷): *V*(石油醚)=1:1]后即得目标化合物。

N-[2-(三甲基硅)乙氧基甲基]-3,6-二叔丁基-1,8-二溴咔唑(**4g**): 白色固体, 产率 95%。m.p. 120~121 °C; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ: 7.94 (d, *J*=1.8 Hz, 2H), 7.66 (d, *J*=1.8 Hz, 2H), 6.47 (s, 2H), 3.31~3.22 (m, 2H), 1.43

(s, 18H), 0.81~0.73 (m, 2H), -0.19 (s, 9H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 145.73, 137.69, 130.39, 127.40, 115.53, 104.86, 72.31, 65.00, 34.79, 31.86, 17.98, -1.48; MS (ESI) m/z : 588.3, 590.2, 592.3 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{Br}_2\text{NOSi}$: C 55.03, H 6.57, N 2.47; found C 55.15, H 6.60, N 2.44.

N-[2-(三甲基硅)乙氧基甲基]-3,6-二甲基-1,8-二溴咔唑(**7a**): 白色固体, 产率 94%. m.p. 144~145 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.71 (s, 2H), 7.46 (s, 2H), 6.44 (s, 2H), 3.30~3.27 (m, 2H), 2.46 (s, 6H), 0.79~0.76 (m, 2H), -0.17 (s, 9H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 137.51, 133.32, 131.77, 127.16, 119.22, 104.55, 72.23, 64.84, 20.70, 17.87, -1.63; MS (ESI) m/z : 483.2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{Br}_2\text{NOSi}$: C 49.70, H 5.21, N 2.90; found C 49.75, H 5.16, N 2.87.

N-[2-(三甲基硅)乙氧基甲基]-3,6-二苯基-1,8-二溴咔唑(**7b**): 白色固体, 产率 94%. m.p. 114~145 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.22 (d, $J=1.7$ Hz, 2H), 7.93 (d, $J=1.7$ Hz, 2H), 7.71~7.65 (m, 4H), 7.49 (dd, $J=8.4$, 6.9 Hz, 4H), 7.41~7.35 (m, 2H), 6.55 (s, 2H), 3.42~3.35 (m, 2H), 0.87~0.80 (m, 2H), -0.15 (s, 9H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 140.00, 138.70, 135.97, 131.97, 129.06, 127.73, 127.49, 127.32, 117.67, 105.37, 72.38, 65.16, 18.06, -1.44; MS (ESI) m/z : 606.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{Br}_2\text{NOSi}$: C 59.32, H 4.81, N 2.31; found C 59.41, H 4.77, N 2.29.

3.5 咔唑-1,8-二甲醛的合成方法

在 250 mL 干燥的三口瓶中, 将 *N*-[2-(三甲基硅)乙氧基甲基]保护的 3,6-二取代 1,8-二溴咔唑(10 mmol)溶于 100 mL 无水 THF 并充分氮气保护, 冷却至 -78 $^{\circ}\text{C}$ 后, 通过注射器缓慢滴加 *n*-BuLi (2.5 mol/L in THF, 8.8 mL, 22 mmol), 加完后继续氮气保护搅拌 1 h, 通过注射器缓慢滴加无水 DMF (7.3 mL, 0.1 mol), 升至室温继续搅拌 2 h 后薄层色谱(TLC)检测, 反应结束取少量反应液加水淬灭, DCM 萃取, 有机相水洗, 干燥, 减压浓缩, 硅胶柱层析分离[先用二氯甲烷/石油醚($V:V=1:1$), 后用 DCM 洗脱]得未脱保护的产物 **5-SEM**, **8a-SEM** 和 **8b-SEM**, 用于结构表征. 剩余反应液直接加入 150 mL 稀盐酸(0.1 mol/L), 氮气保护条件下升温回流反应 2 h. 冷至室温, 减压浓缩至原体积四分之一, 加入 200 mL 水, 将析出的白色固体减压抽滤, 滤饼用冷水洗涤至中性, 抽干, 将所得滤饼用乙醇重结晶后即得目标产物 **5**, **8a** 和 **8b**.

N-[2-(三甲基硅)乙氧基甲基]-3,6-二叔丁基咔唑-1,8-二甲醛(**5-SEM**): 白色固体, m.p. 107~108 $^{\circ}\text{C}$; ^1H

NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.42 (s, 2H), 8.33 (d, $J=2.0$ Hz, 2H), 8.05 (d, $J=2.0$ Hz, 2H), 5.30 (s, 2H), 3.08 (t, $J=8.2$ Hz, 2H), 1.49 (s, 18H), 0.71 (t, $J=8.2$ Hz, 2H), -0.18 (s, 9H); MS (ESI) m/z : 466.4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 488.4 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{NO}_3\text{Si}$: C 72.21, H 8.44, N 3.01; found C 72.32, H 8.46, N 2.98.

3,6-二叔丁基咔唑-1,8-二甲醛(**5**): 白色固体, 产率 93%. m.p. 191~192 $^{\circ}\text{C}$ (文献值 190~191 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 11.45 (br s, 1H), 10.23 (s, 2H), 8.41 (d, $J=1.8$ Hz, 2H), 7.94 (d, $J=1.9$ Hz, 2H), 1.52 (s, 18H); MS (ESI) m/z : 336.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; 其它数据与文献[14b]相同.

N-[2-(三甲基硅)乙氧基甲基]-3,6-二甲基咔唑-1,8-二甲醛(**8a-SEM**): 白色固体. m.p. 128~129 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.37 (s, 2H), 8.07 (d, $J=0.8$ Hz, 2H), 7.81 (d, $J=0.8$ Hz, 2H), 5.95 (s, 2H), 3.06 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.58 (s, 6H), 0.71 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), -0.17 (s, 9H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 190.85, 139.41, 132.27, 130.70, 126.53, 126.08, 122.98, 79.53, 65.33, 21.07, 17.64, -1.50; MS (ESI) m/z : 382.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{Si}$: C 69.26, H 7.13, N 3.67; found C 69.39, H 7.08, N 3.62.

3,6-二甲基咔唑-1,8-二甲醛(**8a**): 白色固体, 产率 91%. m.p. 242~243 $^{\circ}\text{C}$ (文献值^[14a] 241~242 $^{\circ}\text{C}$); ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 11.34 (s, 1H), 10.13 (s, 2H), 8.03 (s, 2H), 7.62 (s, 2H), 2.58 (s, 6H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 192.58, 136.80, 132.67, 129.20, 126.97, 123.32, 119.97, 21.13; MS (ESI) m/z : 252.4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; 其它数据与文献[14a]同.

N-[2-(三甲基硅)乙氧基甲基]-3,6-二苯基咔唑-1,8-二甲醛(**8b-SEM**): 白色固体. m.p. 95~96 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.43 (s, 2H), 8.56~8.45 (m, 2H), 8.27~8.17 (m, 2H), 7.73 (d, $J=7.6$ Hz, 4H), 7.52 (t, $J=7.6$ Hz, 4H), 7.43 (q, $J=9.2$, 7.3 Hz, 2H), 6.02 (s, 2H), 3.12 (t, $J=8.2$ Hz, 2H), 0.74 (t, $J=8.2$ Hz, 2H), -0.16 (s, 9H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 190.52, 140.14, 139.87, 134.75, 130.76, 129.20, 127.71, 127.26, 126.62, 124.28, 123.50, 79.50, 65.56, 17.62, -1.50; MS (ESI) m/z : 506.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{NO}_3\text{Si}$: C 76.01, H 6.18, N 2.77; found C 76.14, H 6.22, N 2.74.

3,6-二苯基咔唑-1,8-二甲醛(**8b**): 白色固体, 产率 94%. m.p. 219~220 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 11.58 (s, 1H), 10.26 (s, 2H), 8.53 (d, $J=1.7$ Hz, 2H), 8.09 (d, $J=1.7$ Hz, 2H), 7.77~7.67 (m, 4H), 7.53 (t, $J=7.7$ Hz, 4H), 7.46~7.39 (m, 2H); ^{13}C NMR (151 MHz,

CDCl_3) δ : 192.57, 140.28, 138.01, 133.94, 131.22, 129.11, 127.44, 127.23, 125.12, 124.16, 120.60; MS (ESI) m/z : 375.4 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{17}\text{NO}_2$: C 83.18, H 4.56, N 3.73; found C 83.30, H 4.51, N 3.70.

3.6 1-溴吡啶的 *N*-[2-(三甲基硅)乙氧基甲基]保护方法

3,6-二取代 1-溴吡啶 **9a**~**9c** 参考文献[24]方法制备, 表征数据与文献相同。

在 250 mL 完全干燥的三口瓶中, 将 3,6-二取代的 1-溴吡啶(20 mmol)溶于无水 DMF (80 mL), 冰水浴冷却, 氮气流保护下分批缓慢加入 60% NaH (880 mg, 22 mmol, 1.1 equiv.), 搅拌 30 min 后缓慢滴加溶于无水 DMF (50 mL) 的 SEMCl (3.67 g, 22 mmol, 1.1 equiv.), 加完后升至室温继续搅拌反应 1.5 h, 加水淬灭, DCM 萃取, 有机相水洗, 无水硫酸镁干燥, 抽滤, 滤液减压浓缩, 硅胶柱层析分离 [V (二氯甲烷): V (石油醚)=1:1] 后即得目标化合物 **10**。

N-[2-(三甲基硅)乙氧基甲基]-3,6-二叔丁基-1-溴吡啶(**10a**): 半固体, 产率 90%。 ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 8.03 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J=8.6, 1.9$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.10 (s, 2H), 3.62~3.57 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.44 (s, 9H), 0.92~0.87 (m, 2H), -0.09 (s, 9H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 144.44, 143.65, 140.57, 135.50, 129.24, 127.13, 124.65, 122.85, 116.05, 115.67, 109.86, 103.25, 72.44, 65.42, 34.87, 34.74, 32.08, 31.95, 18.15, -1.29; MS (ESI) m/z : 488.4 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{Br}-\text{NOSi}$: C 63.92, H 7.84, N 2.87; found C 64.05, H 7.79, N 2.85.

N-[2-(三甲基硅)乙氧基甲基]-3,6-二甲基-1-溴吡啶(**10b**): 半固体, 产率 92%。 ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 7.79 (s, 1H), 7.78 (dd, $J=1.7, 0.9$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.29 (dd, $J=8.4, 1.7$ Hz, 1H), 6.09 (s, 2H), 3.57 (t, $J=8.1$ Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 0.89 (t, $J=8.1$ Hz, 2H), -0.09 (s, 9H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 140.58, 135.50, 132.39, 130.61, 129.92, 128.02, 127.04, 122.94, 120.04, 119.53, 110.01, 103.16, 72.44, 65.44, 21.48, 20.87, 18.15, -1.31; MS (ESI) m/z : 403.0 (M^+). Anal. calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{BrNOSi}$: C 59.40, H 6.48, N 3.46; found C 59.53, H 6.50, N 3.43.

N-[2-(三甲基硅)乙氧基甲基]-3,6-二苯基-1,8-二溴吡啶(**10c**): 半固体, 产率 92%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.30 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J=8.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.75~7.68 (m, 4H), 7.65 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J=7.8$ Hz, 4H), 7.37 (dddd, $J=10.2, 4.6, 2.5, 1.3$ Hz, 2H),

6.18 (s, 2H), 3.69~3.62 (m, 2H), 0.97~0.91 (m, 2H), -0.06 (s, 9H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 141.87, 141.68, 140.32, 136.74, 134.88, 134.41, 130.91, 129.03, 128.96, 127.58, 127.41, 127.32, 127.28, 126.92, 126.53, 123.61, 118.69, 117.89, 110.75, 103.97, 72.52, 65.71, 18.17, -1.28; MS (ESI) m/z : 528.3 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{BrNOSi}$: C 68.17, H 5.72, N 2.65; found C 68.23, H 5.69, N 2.63.

3.7 吡啶-1-甲醛的合成方法

在 250 mL 干燥的三口瓶中, 将 *N*-[2-(三甲基硅)乙氧基甲基]保护的 3,6-二取代 1-溴吡啶(10 mmol)溶于 100 mL 无水 THF 并充分氮气保护, 冷却至 -78°C 后, 通过注射器缓慢滴加 *n*-BuLi (2.5 mol/L in THF, 4.4 mL, 11 mmol), 加完后继续氮气保护搅拌 1 h, 通过注射器缓慢滴加无水 DMF (3.65 mL, 50 mmol), 升至室温继续搅拌 2 h 后 TLC 检测, 反应结束取少量反应液加水淬灭, DCM 萃取, 有机相水洗, 干燥, 减压浓缩, 硅胶柱层析分离(先用 DCM:PE=1:1, 后用 DCM 洗脱)后得未脱保护的产物 **11a-SEM**, **11b-SEM** 和 **11c-SEM**, 用于结构表征。剩余反应液直接加入 150 mL 稀盐酸(0.1 mol/L), 氮气保护条件下升温回流反应 2 h, 冷至室温, 减压浓缩至原体积四分之一, 加入 200 mL 水, 将析出的白色固体减压抽滤, 滤饼用冷水洗涤至中性, 抽干, 将所得滤饼用乙醇重结晶后即得目标产物 **11a**~**11c**。

N-[2-(三甲基硅)乙氧基甲基]-3,6-二叔丁基吡啶-1-甲醛(**11a-SEM**): 半固体。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.54 (s, 1H), 8.35 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J=8.7, 1.9$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 3.53 (t, 3H, $J=8.0$ Hz, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.46 (s, 9H), 0.87 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), -0.10 (s, 9H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 191.77, 143.88, 142.67, 140.40, 137.89, 127.31, 126.53, 124.68, 122.91, 122.74, 121.86, 116.11, 109.33, 74.90, 65.62, 34.74, 34.67, 31.92, 31.76, 17.83, -1.46; MS (ESI) m/z : 438.4 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{NO}_2\text{Si}$: C 74.09, H 8.98, N 3.20; found C 74.18, H 8.95, N 3.23.

3,6-二叔丁基吡啶-1-甲醛(**11a**)^[23]: 白色固体, 产率 92%。m.p. $138\sim139^\circ\text{C}$; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 10.18 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.39 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J=8.5, 1.9$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J=8.5, 0.6$ Hz, 1H), 1.51 (s, 9H), 1.47 (s, 10H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 193.71, 143.35, 141.90, 138.48, 136.87, 128.50, 124.91, 124.62, 123.70, 121.84, 119.03, 116.34, 110.87, 34.81, 34.75, 32.00, 31.96; MS (ESI) m/z : 308.3 ($\text{M}+\text{H}^+$); 其它

数据与文献[23]相同。

N-[2-(三甲基硅)乙氧基甲基]-3,6-二甲基咪唑-1-甲醛(**11b-SEM**): 半固体。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.49 (s, 1H), 8.08 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.81 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J=8.4$, 1.3 Hz, 1H), 5.92 (s, 2H), 3.51 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 0.86 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), -0.11 (s, 9H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 191.68, 140.56, 137.90, 130.89, 130.31, 129.13, 128.20, 126.73, 126.57, 122.99, 122.20, 120.20, 109.61, 75.01, 65.78, 21.46, 21.01, 17.98, -1.33 ; MS (ESI) m/z : 353.4 (M^+), 376.4 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$. Anal. calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_2\text{Si}$: C 71.35, H 7.70, N 3.96; found C 71.48, H 7.65, N 3.94.

3,6-二甲基咪唑-1-甲醛(**11b**): 白色固体, 产率 91%. m.p. 111~112 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 10.13 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.86 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J=8.3$, 1.6 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.54 (s, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 193.42, 138.50, 136.81, 131.90, 129.62, 127.99, 127.30, 124.82, 121.94, 120.30, 119.20, 111.02, 21.48, 21.14; MS (ESI) m/z : 224.3 ($\text{M}+\text{H}^+$), 246.3 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$. Anal. calcd for $\text{C}_5\text{H}_7\text{NO}$: C 80.69, H 5.87, N 6.27; found C 80.76, H 5.89, N 6.23.

N-[2-(三甲基硅)乙氧基甲基]-3,6-二苯基咪唑-1-甲醛(**11c-SEM**): 半固体。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.57 (s, 1H), 8.55 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.37~8.29 (m, 1H), 8.26 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.85~7.69 (m, 5H), 7.65 (t, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.59~7.47 (m, 4H), 7.47~7.33 (m, 2H), 6.00 (s, 2H), 3.65~3.52 (m, 2H), 0.91 (td, $J=8.1$, 2.2 Hz, 3H), -0.06 (s, 9H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 191.43, 141.83, 141.48, 140.33, 138.82, 134.74, 133.44, 129.73, 129.12, 129.01, 127.42, 127.29, 127.23, 127.06, 126.70, 124.57, 123.67, 122.81, 118.84, 110.40, 75.07, 66.04, 17.99, -1.31 ; MS (ESI) m/z : 477.4 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{NO}_2\text{Si}$: C 77.95, H 6.54, N 2.93; found C 78.01, H 6.51, N 2.90.

3,6-二苯基咪唑-1-甲醛(**11c**): 白色固体, 产率 90%. m.p. 197~198 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 12.13 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 9.18 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.86 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 8.56 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.11~8.04 (m, 2H), 7.97 (td, $J=4.0$, 3.4, 1.5 Hz, 4H), 7.73~7.68 (m, 2H), 7.68~7.63 (m, 2H), 7.59~7.54 (m, 1H), 7.54~7.49 (m, 1H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 193.42, 141.71, 140.70, 139.88, 137.90, 134.17, 132.76, 130.48, 129.09, 128.91, 127.37, 127.23, 127.20, 126.84, 126.52, 125.50,

125.32, 122.69, 119.72, 119.04, 111.83; MS (ESI) m/z : 347.3 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{NO}$: C 86.43, H 4.93, N 4.03; found C 86.55, H 4.90, N 4.00.

3.8 3,6-二叔丁基-1,8-二(2-苯并咪唑基)咪唑(**12**)的合成

在预先干燥的 100 mL 圆底烧瓶里将 3,6-二叔丁基咪唑-1,8-二甲醛 **5** (500 mg, 1.49 mmol), 邻苯二胺(668.7 mg, 5.97 mmol)和 TsOH (10 mg)溶于 50 mL DMF 中, 170 $^{\circ}\text{C}$ 回流反应 40 h, TLC 检测反应结束后减压蒸馏, 蒸出 DMF 后, 用 DCM 和水萃取, 有机相水洗, 干燥, 浓缩后硅胶柱层析分离(MeOH/DCM, $V:V=1:100$), 得浅黄色固体产物, 产率 58%. m.p. >300 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 13.31 (s, 1H), 13.27 (s, 1H), 8.53 (d, $J=1.7$ Hz, 2H), 8.46 (d, $J=1.8$ Hz, 2H), 8.08 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.71 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.44 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.38 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 1.59 (s, 18H); ^{13}C NMR (151 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 162.70, 151.90, 144.39, 142.29, 136.69, 134.84, 123.93, 123.21, 122.37, 121.50, 119.30, 112.38, 111.70, 36.17, 35.38; MS (ESI) m/z : 511.5 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{33}\text{N}_5$: C 79.81, H 6.50, N 13.69; found C 79.73, H 6.54, N 13.73.

3.9 3,6-二叔丁基-1,8-二(2-苯并噻唑基)咪唑(**13**)的合成

在预先干燥的 50 mL 圆底烧瓶里将 3,6-二叔丁基咪唑-1,8-二甲醛 **5** (615 mg, 2 mmol)溶于 20 mL 绝对乙醇, 然后依次加入 2-氨基苯硫酚(600 mg, 4.8 mmol)和 P_2O_5 (230 mg), 氮气保护回流反应 48 h, TLC 点板检测反应进程, 反应结束后旋干溶剂, 加 DCM 和水萃取, 有机相水洗, 干燥, 浓缩后硅胶柱层析分离(二氯甲烷/石油醚, $V:V=1:20$)得浅黄色固体产物, 产率 75%. m.p. 257~258 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (600 MHz, $\text{Benzene}-d_6$) δ : 13.25 (br s, 1H), 8.60 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 8.40 (d, $J=1.6$ Hz, 2H), 8.21 (d, $J=1.7$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.47~7.30 (m, 2H), 7.11~7.06 (m, 2H), 1.46 (s, 18H); ^{13}C NMR (151 MHz, $\text{Benzene}-d_6$) δ : 155.16, 142.76, 137.06, 134.47, 127.62, 126.61, 125.35, 124.94, 124.09, 123.36, 121.85, 120.22, 116.80, 34.87, 32.09; MS (ESI) m/z : 545.4 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{34}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{S}_2$: C 74.83, H 5.73, N 7.70; found C 74.95, H 5.77, N 7.63.

3.10 3,6-二叔丁基-1-(2-苯并咪唑基)咪唑(**14**)的合成

在干燥的 50 mL 两口瓶中, 将 3,6-二叔丁基咪唑-1-甲醛 **11a** (615 mg, 2 mmol), 邻苯二胺(260 mg, 2.4 mmol, 1.2 equiv.)和对甲苯磺酸(20 mg, 0.1 mmol, 0.1 equiv.)溶于 15 mL 无水乙醇中, 氮气保护条件下回流过夜, TLC

检测。反应结束后, 放至室温加入 DCM 和水萃取, 有机相用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸干溶剂, 硅胶柱层析分离(石油醚/二氯甲烷, $V:V=1:2$) 得浅黄色固体产物, 产率 81%. m.p. 291~292 °C; ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 10.92 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.23 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.15~8.10 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.78 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.57~7.51 (m, 3H), 7.32 (dd, $J=6.4, 2.9$ Hz, 2H), 1.54 (s, 9H), 1.48 (s, 9H); ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ : 151.44, 144.07, 142.26, 141.44, 138.47, 136.95, 133.16, 124.69, 124.25, 123.28, 122.53, 122.49, 119.40, 118.87, 118.57, 116.27, 110.81, 110.58, 110.46, 34.85, 34.73, 32.15, 32.04; MS (ESI) m/z : 396.2 ($\text{M}+\text{H}^+$). Anal. calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_3$: C 81.99, H 7.39, N 10.62; found C 82.08, H 7.35, N 10.57.

3.11 3,6-二叔丁基-1-(2-苯并噁唑基)咪唑(15)的合成

在干燥的 50 mL 圆底烧瓶里将 3,6-二叔丁基咪唑-1-甲醛 **11a** (615 mg, 2 mmol) 溶于 20 mL 绝对乙醇, 然后依次加入 2-氨基苯硫酚 (300 mg, 2.4 mmol) 和 P_2O_5 (113.4 mg), 氮气保护回流反应过夜, TLC 点板检测, 反应结束后旋干溶剂, 加 DCM 和水萃取, 有机相水洗, 干燥, 浓缩, 硅胶柱层析分离(二氯甲烷/石油醚, $V:V=1:20$), 得浅黄色固体产物 **15**^[24b], 产率 92%. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 10.73 (br s, 1H), 8.24 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.95 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J=7.9, 1.1$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J=8.5, 1.8$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.52 (ddd, $J=8.1, 7.2, 1.0$ Hz, 1H), 7.39 (ddd, $J=8.1, 7.2, 1.1$ Hz, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.48 (s, 9H); 其它数据与文献[24b]相同。

3.12 3,6-二叔丁基-1-(2-苯并噁唑基)咪唑(16)的合成

在预先干燥的 50 mL 圆底烧瓶里将 3,6-二叔丁基咪唑-1-甲醛 **11a** (615 mg, 2 mmol), 2-氨基苯酚 (262 mg, 2.4 mmol) 和 P_2O_5 (130 mg) 溶于 20 mL 绝对乙醇, 氮气保护回流反应 48 h, TLC 检测确定反应时间, 反应结束后旋干溶剂, 加 DCM 和水萃取, 有机相干燥后旋干, 真空油泵抽干后加入预先干燥的转子, Ag_2O (3 equiv.) 和 10 mL 无水 DCM, 回流反应 24 h, TLC 检测, 反应结束后冷却, 抽滤出过量的 Ag_2O , 滤液旋干, DCM/ H_2O 萃取, 有机相干燥后旋干, 硅胶柱层析分离(二氯甲烷/石油醚, $V:V=1:20$) 得浅黄色固体产物 **16**^[24b], 产率 53%. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ : 10.35 (s, 1H), 8.28 (t, $J=1.5$ Hz, 2H), 8.13 (dd, $J=1.8, 0.9$ Hz, 1H), 7.84~7.81 (m, 1H), 7.66~7.63 (m, 1H), 7.55 (dd, $J=8.5, 1.8$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J=8.4, 0.8$ Hz, 1H), 7.40~7.34 (m, 2H), 1.54 (s, 9H), 1.48 (s, 9H); 其它数据与文献[24b]相同。

辅助材料(Supporting Information) 所有中间体及产物的 ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 图谱。这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载。

References

- [1] (a) Li, J.; Han, Y.; Chen, C. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 3714 (in Chinese).
(李晶, 韩莹, 陈传峰, 有机化学, **2020**, *40*, 3714.)
(b) Liu, Y.; Zhang, F.; Zou, L.; Jian, J.; Bao, X. *Chin. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 2485 (in Chinese).
(刘勇, 张峰, 邹林波, 蹇军友, 鲍小平, 有机化学, **2013**, *33*, 2485.)
(c) Gupta, I.; Kesavan, P. E. *Front. Chem.* **2019**, *7*, 841.
(d) Su, Y.; Lin, H.; Li, W. *Prog. Chem.* **2015**, *27*, 1384 (in Chinese).
(苏玉苗, 林海娟, 李文木, 化学进展, **2015**, *27*, 1384.)
(e) Zhang, L.; Li, M.; Gao, Q.; Chen, C. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 516 (in Chinese).
(张亮, 李猛, 高庆宇, 陈传峰, 有机化学, **2020**, *40*, 516.)
(f) Song, W.-Y.; Rao, X.; Bu, Q.; Liu, N. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 489 (in Chinese).
(宋文越, 饶小峰, 卜庆青, 刘宁, 有机化学, **2020**, *40*, 489.)
(g) Wang, N.; Arulkumar, M.; Chen, X.; Wang, B.; Chen, S.; Yao, C.; Wang, Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 2771 (in Chinese).
(王能, Mani Arulkumar, 陈孝云, 王柏文, 陈思鸿, 姚辰, 汪朝阳, 有机化学, **2019**, *39*, 2771.)
- [2] (a) Berton, N.; Fabre-Francke, I.; Bourrat, D.; Chandezon, F.; Sadki, S. *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 14087.
(b) Chmielewski, M. J.; Charon, M.; Jurczak, J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3501.
- [3] Chen, W. J.; Zhou, C. X.; Yao, P. F.; Wang, X. X.; Tan, J. H.; Li, D.; Ou, T. M.; Gu, L. Q.; Huang, Z. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 2829.
- [4] Hu, L.; Li, Z. R.; Wang, Y. M.; Wu, Y.; Jiang, J. D.; Boykin, D. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 1193.
- [5] Liu, Y.; Nishiura, M.; Wang, Y.; Hou, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5592.
- [6] Gross, D. E.; Mikkilineni, V.; Lynch, V. M.; Sessler, J. L. *Supramol. Chem.* **2010**, *22*, 135.
- [7] (a) Qiu, F.; Tu, C.; Chen, Y.; Shi, Y.; Song, L.; Wang, R.; Zhu, X.; Zhu, B.; Yan, D.; Han, T. *Chem.-Eur. J.* **2010**, *16*, 12710.
(b) Mahapatra, A. K.; Roy, J.; Sahoo, P.; Mukhopadhyay, S. K.; Chattopadhyay, A. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2231.
(c) Cai, L.; Lyu, L.; Wang, M.; Wu, Y.; Huang, J.; Zeng, X. *Chin. J. Org. Chem.* **2018**, *38*, 1126 (in Chinese).
(蔡柳, 吕柳, 王梦颖, 吴禹胜, 黄锦锋, 曾向潮, 有机化学, **2018**, *38*, 1126.)
(d) Li, Y.; Yang, K.; Jin, K.; Gao, L.; Sheng, L.; Liu, X.; Yang, H.; Lin, L.; Li, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 162 (in Chinese).
(李英俊, 杨凯栋, 靳焜, 高立信, 靳焜, 盛丽, 刘雪洁, 杨鸿境, 林乐弟, 李佳, 有机化学, **2020**, *40*, 162.)
- [8] (e) Li, Y.; Liu, X.; Liu, J.; Gao, L.; Jin, K.; Sheng, L.; Yang, H.; Lin, L.; Li, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 478 (in Chinese).
(李英俊, 刘雪洁, 刘季红, 高立信, 靳焜, 盛丽, 杨鸿境, 林乐弟, 李佳, 有机化学, **2020**, *40*, 478.)
- [9] Louillat, M.-L.; Patureau, F. W. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 164.
- [10] Park, J. S.; Jin, S.-H.; Gal, Y.-S.; Lee, J. H.; Lee, J. W. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **2012**, *567*, 102.
- [11] Maeda, C.; Todaka, T.; Ema, T. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3090.
- [12] Cheng, C.; Kim, B. G.; Guirionnet, D.; Brookhart, M.; Guan, C.; Wang, D. Y.; Krogh-Jespersen, K.; Goldman, A. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 6672.
- [13] Sanchez, G.; Espinosa, A.; Curiel, D.; Tarraga, A.; Molina, P. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 9725.
- [14] Fuentes de Arriba, A.; Turiel, M. G.; Simon, L.; Sanz, F.; Boyero, J. F.; Muniz, F. M.; Moran, J. R.; Alcazar, V. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 8321.

- [15] (a) Britovsek, G. J. P.; Gibson, V. C.; Hoarau, O. D.; Spitzmesser, S. K.; White, A. J. P.; Williams, D. J. *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 3454.
(b) Gibson, V. C.; Spitzmesser, S. K.; White, A. J. P.; Williams, D. J. *Dalton Trans.* **2003**, 2003, 2718.
- [16] Malthus, S. J.; Wilson, R. K.; Vikas Aggarwal, A.; Cameron, S. A.; Larsen, D. S.; Brooker, S. *Dalton Trans.* **2017**, *46*, 3141.
- [17] Brown, A. B.; Gibson, T. L.; Baum, J. C.; Ren, T.; Smith, T. M. *Sens. Actuators, B* **2005**, *110*, 8.
- [18] Dutta, R.; Firmansyah, D.; Yoo, J.; Kumar, R.; Mulugeta, E.; Jo, H.; Ok, K. M.; Lee, C.-H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2017**, *38*, 1163.
- [19] Takagi, K.; Takao, H.; Nakagawa, T. *Polym. J.* **2013**, *45*, 396.
- [20] Suzuki, T.; Kinoshita, A.; Kawada, H.; Nakada, M. *Synlett* **2003**, 570.
- [21] Malthus, S. J.; Cameron, S. A.; Brooker, S. *Inorg. Chem.* **2018**, *57*, 2480.
- [22] (a) Mysliwiec, D.; Stepień, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1713.
(b) Das, S.; Herng, T. S.; Zafra, J. L.; Burrezo, P. M.; Kitano, M.; Ishida, M.; Gopalakrishna, T. Y.; Hu, P.; Osuka, A.; Casado, J.; Ding, J.; Casanova, D.; Wu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 7782.
- (c) Li, Z.; Wang, J.; Cao, W.; Zhong, C.; Mei, A.; Fang, M.; Liu, F.; Chen, X. *Sci. China Chem.* **2016**, *46*, 496.
- (d) Zhang, T.; Qiu, Z.; Cheng, X.; Zhang, Y.; Wang, X. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 2534 (in Chinese).
(张婷, 邱子夜, 程肖杰, 张雨露, 汪徐春, 有机化学, **2019**, *39*, 2534.)
- [23] Koskinen, A.; Rembiak, A. *Synthesis* **2015**, *47*, 3347.
- [24] Maeda, C.; Nomoto, S.; Takaishi, K.; Ema, T. *Chem.-Eur. J.* **2020**, *26*, 13016.
- [25] (a) Maeda, C.; Todaka, T.; Ueda, T.; Ema, T. *Chem.-Eur. J.* **2016**, *22*, 7508.
(b) Maeda, C.; Nagahata, K.; Takaishi, K.; Ema, T. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 3136.
- [26] Bennington, M. S.; Feltham, H. L.; Buxton, Z. J.; White, N. G.; Brooker, S. *Dalton Trans.* **2017**, *46*, 4696.

(Li, L.; Fan, Y.)