

化工技术

经 Cu(I) 催化合成 2-苯基噁唑 [3, 2-a] 苯并咪唑

赵霞 向玉波 吴晓慧 吕必能 陈定奔*

(台州学院医药化工学院, 临海 317000)

摘要 2-巯基苯并咪唑经溴化反应得到 2-溴苯并咪唑。然后与 ω -溴代苯乙酮发生亲核取代反应, 进一步得到中间体。最后通过 Cu(I) 催化偶联关环得到产物 2-苯基噁唑[3, 2-a] 苯并咪唑。化合物的结构通过 $^1\text{H NMR}$, $^{13}\text{C NMR}$ 得到了证实。初步考察了溶剂、碱、配体对 Cu(I) 催化偶联关环得到产物 2-苯基噁唑[3, 2-a] 苯并咪唑反应的影响。

关键词 2-苯基噁唑[3, 2-a] 苯并咪唑 Cu(I) 催化 偶联反应 合成

中图法分类号 TQ463.53;

文献标志码 A

在有机合成中, 铜催化 Ullmann 偶联反应是形成碳-碳、碳-杂键的重要反应。许多天然产物、重要的医药、农药中间体、具有生物活性的化合物中含有 C—N、C—O、C—C 键的母体骨架, 大多可以用铜催化 Ullmann 偶联反应来构建^[1,2]。近年来, 铜催化偶联反应应用到许多杂环化合物的合成中。例如, 研究工作者利用偶联反应合成了吡咯、吡唑、苯并咪唑、2,3-苯并咪唑-2-酮、吲唑、喹诺酮、喹唑啉等^[3-8]。

苯并咪唑及其衍生物是一类应用广泛的化合物, 在制药、纺织、杀菌等众多领域都有应用^[9]。此外, 苯并咪唑衍生物还被用作抗炎药物、抗组胺药物、抗癌药物和治疗白血病药物^[10-14]。本论文主要是围绕具有潜在生理活性的杂环化合物 2-苯基噁唑[3, 2-a] 苯并咪唑合成而展开的。合成路线如图 1, 以 2-巯基苯并咪唑为原料, 经溴化反应后得到 2-溴苯并咪唑, 然后进一步跟 ω -溴代苯乙酮发生亲核取代反应得到中间体, 最后通过铜催化偶联反应关环得到 2-苯基噁唑[3, 2-a] 苯并咪唑。

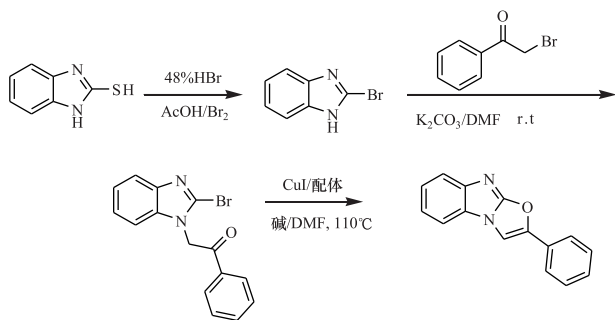


图 1 2-苯基噁唑[3, 2-a] 苯并咪唑的合成路线

1 实验部分

1.1 主要仪器与试剂

WRS21B 型数字熔点仪(温度为校正), NMR—200 型核磁共振仪(CDCl_3 为溶剂, TMS 为内标)。

2-巯基苯并咪唑, ω -溴代苯乙酮, 碳酸钾, L-脯氨酸, 碘化亚铜, 碳酸铯, 磷酸钾, 1,10-邻菲罗啉, 液溴等均为化学纯试剂, 其他溶剂均购买于化学试剂公司, 其中, N, N-二甲基甲酰胺做过无水处理。

1.2 合成方法

1.2.1 2-溴苯并咪唑的合成

在烧瓶中加入 2-巯基苯并咪唑 10.0 g (66 mmol)、100 mL 醋酸和 48% HBr 10 mL (89 mmol), 在冰浴冷却下, 缓慢滴加液溴 12 mL (239 mmol), 慢慢会有很多沉淀析出, 这时再加入醋酸 200 mL, 混合物再搅拌 4.5 h 后结束反应。反应液用 200 mL 水稀

2011 年 10 月 27 日收到 浙江省自然科学基金项目(Y4110491)、大学生科技创新活动计划(新苗人才计划)项目(2010R428017)资助
第一作者简介: 赵霞(1989—), 女, E-mail: jiangnan420@126.com。

* 通信作者简介: 陈定奔(1979—), 男, 讲师。研究方向: 有机合成方法学、杂环化学。E-mail: Cdb23@163.com。

释,所得的产物加入固体氢氧化钠颗粒,直到 pH 值达到 4。由此产生的白色沉淀,先过滤,再用去离子水洗净,烘干,得到 2-溴代苯并咪唑,8.8 g,产率 68%。白色粉末,熔点:198.5—200.3℃。¹HNMR (200 mol, CDCl₃) δppm:9.80 (s, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.24—7.31 (m, 3H)。

1.3.2 中间体的合成

称取 2-溴苯并咪唑 1.19 g(6 mmol)、ω-溴代苯乙酮 1.31 g(6.6 mmol)、碳酸钾 18.46 g(13 mmol), DMF 12 ml 常温搅拌一个晚上。反应液倒入水中,用乙酸乙酯萃取 3 次,有机层合并,再用水洗 3 次,有机层用无水硫酸钠干燥。用旋转蒸发仪旋干,然后硅胶过柱,石油醚/乙酸乙酯(1:1)洗脱,得到中间产物,1.38 g,产率 63.3%。黄色粉末,熔点:185.2—186.4℃。¹HNMR(200 mol, CDCl₃) δppm:8.04—8.08 (m, 2H), 7.54—7.78 (m, 4H), 7.12—7.29 (m, 3H), 5.62(s, 2H)。

1.3.3 2-苯基噁唑[3, 2-a]苯并咪唑化合物的合成

在反应试管中,称取中间体 331 mg(1 mmol),加入碱 2 mmol,催化剂 10% (0.1 mmol),配体 20% (0.2 mmol)。塞上橡胶塞,并对其进行抽真空充氩气,反复三次。用针筒注入 DMF 1 mL,然后使其温度在 110℃下反应。反应 24 h 后结束反应。反应液加水,用乙酸乙酯萃取 3 次,水反洗 3 次,有机层用无水硫酸钠干燥。用旋转蒸发仪旋干,然后用硅胶过柱,石油醚/乙酸乙酯(3:1)洗脱,得到 2-苯基噁唑[3, 2-a]苯并咪唑化合物。具体产率见讨论。黄色固体,熔点 235℃—237℃。¹HNMR (200 mol, CDCl₃) δppm:7.27—7.59 (m, 6H), 7.71—7.80 (m, 4H)。¹³CNMR (CDCl₃) δ:159.15, 149.57, 146.14, 129.51, 129.35, 128.77, 127.53, 124.16, 123.61, 121.11, 120.15, 108.90, 104.58。

2 结果与讨论

第三步反应是在亚铜盐催化下经偶联关环反应得到 2-苯基噁唑[3, 2-a]苯并咪唑,该反应合成的关键在于配体、碱、溶剂等的选择。我们对这些因素进行探索。

表 1 制备 2-苯基噁唑[3, 2-a]苯并咪唑的反应条件优化

序号	催化剂	配体	碱	溶剂	温度/℃	收率/%
1	CuI	—	碳酸钾	DMF	110	21.7
2	CuI	L-脯氨酸	碳酸钾	DMF	110	32.0
3	CuI	DMEDA	碳酸钾	DMF	110	23.4
4	CuI	邻菲罗林	碳酸钾	DMF	110	0
5	CuI	L-脯氨酸	碳酸铯	DMF	110	51.2
6	CuI	L-脯氨酸	磷酸钾	DMF	110	42.4

从表 1 结果可看出,选择不同的配体对反应产率的影响较大,采用 L-脯氨酸作为配体产率最高,加入配体邻菲罗林反应基本不进行,配体 DMEDA (N,N'-二甲基乙二胺)的加入对反应影响不大。另外,选择不同的碱对反应收率的影响也较大,采用碳酸铯收率较高,磷酸钾次之,碳酸钾最低。其中用碳酸铯作碱,产率可达 51.2%。综上分析,该反应,以 L-脯氨酸作配体,碳酸铯为碱,在 CuI 的催化下,在 DMF 溶剂中,温度 110℃的条件下,反应所得的产率较高。

3 结论

本文以 2-巯基苯并咪唑为初始原料合成 2-溴苯并咪唑,再以 2-溴苯并咪唑与 ω-溴苯乙酮为原料合成其中间体。最后所得的中间体经 Cu(I)催化偶联关环得到 2-苯基噁唑[3, 2-a]苯并咪唑,经过初步反应探讨,以 L-脯氨酸为配体,碳酸铯为碱,CuI 为催化剂,DMF 为溶剂,温度为 110℃的条件下,2-苯基噁唑[3, 2-a]苯并咪唑的关环收率为 51.2%。目前该反应的最佳反应条件还在进一步探讨中。

参 考 文 献

1 Monnier F, Taillefer M. Catalytic C-C, C-N, and C-O ullmann-type coupling reactions. *Angew Chem Int Ed*, 2009; 48 (38): 6954—6971

2 Evano G, Nicolas B, Mathieu T. Copper-mediated coupling reactions and their applications in natural products and designed biomolecules synthesis. *Chem Rev*, 2008; 108(8): 3054—131

3 Martín R, Rivero M, Buchwald S L. Domino Cu-catalyzed C-N coupling/hydroamidation: a highly efficient synthesis of nitrogen heterocycles. *Angew Chem Int Ed*, 2006; 45(42): 7079—7082

4 Zou B L, Yuan Q L, Ma D W. Synthesis of 1,2-disubstituted benzimidazoles by a Cu-catalyzed cascade aryl amination/condensation

- process. *Angew Chem Int Ed*, 2007; 119(15): 2652—2655
- 5 Zou B L, Yuan Q L, Ma D W. Cascade coupling/cyclization process to n-substituted 1,3 - dihydrobenzimidazol-2-ones. *Org Lett*, 2007; 9(21): 4291—4294
- 6 Viña D, del Olmo E, López-Pérez J L, *et al.* Regioselective synthesis of 1-alkyl-or 1-aryl-1H-indazoles *via* copper-catalyzed cyclizations of 2-haloarylcarbonylic compounds. *Org Lett*, 2007;9(23): 525—528
- 7 Jones C P, Anderson K W, Buchwald S L. Sequential Cu-catalyzed amidation-base-mediated camps cyclization; a two-step synthesis of 2-aryl-4-quinolones from o-halophenones. *J Org Chem*, 2007; 72(21): 7968—7973
- 8 Huang C, Fu Y, Fu H, *et al.* Highly efficient copper-catalyzed cascade synthesis of quinazoline and quinazolinone derivatives. *Chem. Commun.* 2008; 39(47): 6333—6335
- 9 史子兴,庞正智.2-烷基苯并咪唑的合成及结构表征. *北京化工大学学报*,1997;24(2):27
- 10 孟江平,耿荣霞,周成合,等. 苯并咪唑类药物研究进展. *中国新药杂志*,2009;18(16): 1505—1514
- 11 王 敏,张一斌. 具咪唑基杀菌剂的研究开发进展. *现代农药*, 2003;2(1):36—38
- 12 田 敏,王陆瑶. 陈 邦,等. 芳香基苯并咪唑衍生物的合成、表征及抑菌活性研究. *化学通报*,2005;(9):709—713
- 13 张 英,杨 松,宋宝安,等. 苯并咪唑类化合物杀菌活性的研究进展. *农药*,2008;47(3):164—170
- 14 毛 煌,余佳红,袁伯俊. 苯并咪唑类质子泵抑制剂的药理和临床研究进展. *中国新药杂志*,2006;15(1):17—21

Synthesis of 2-Phenyloxazolo[3,2-a]benzimidazole by Cu(I)-Catalyzed Cyclization

ZHAO Xia, XIANG Yu-bo, WU Xiao-hui, LÜ Bi-neng, CHEN Ding-ben*

(School of Pharmaceutical and Chemical Engineering, Taizhou University, Linhai 317000, P. R. China)

[**Abstract**] The product, 2-phenyloxazolo[3,2-a]benzimidazole was synthesized by three steps. Firstly, 2-bromo-1H-benzo[d]imidazole was obtained after 1H-benzo[d]imidazole-2-thiol was brominated. Then 2-bromo-1H-benzo[d]imidazole reacted with 2-bromo-1-phenyl-ethanone, the intermediat was gotten. At last, 2-Phenyloxazolo[3,2-a]benzimidazole was synthesized by copper-catalyzed cyclization. The influence of the solvents, bases, ligands on the Coupling cyclization of 2-Phenyloxazolo[3,2-a]benzimidazole is investigated.

[**Key words**] 2-Phenyloxazolo[3,2-a]benzimidazole coupling reaction copper(I)-catalyzed synthesis