

微波辐射合成 2-苯基-1H,1'H-2',5-双苯并咪唑

马柏林,高娟丽,闫宣凯,杨鹏飞

(西北农林科技大学 理学院,陕西 杨陵 712100)

摘 要:采用微波辅助,以 3,4-二氨基苯甲酸和苯甲醛为原料,合成了 2-苯基-1H,1'H-2',5-双苯并咪唑。探讨了物料比、微波输出功率、微波辐射时间和催化剂 PPA 与 HCl 比例对反应产率的影响。结果表明,第 1 步较佳反应条件为 3,4-二氨基苯甲酸:苯甲醛=1.0:1.2,微波输出功率 320 W,间歇辐射 30 min;第 2 步较佳反应条件为 5-(2-苯基-1H-苯并咪唑)甲酸:邻苯二胺=1.0:1.1,PPA/HCl=1:1,微波输出功率 500 W,间歇辐射 15 min。该方法具有原料消耗少、操作简单、反应条件温和、易纯化、对环境无污染、产率高的优点。

关键词:2-苯基-1H,1'H-2',5-双苯并咪唑;微波;合成

中图分类号:Q621.392

文献标志码:A

文章编号:1001-7461(2012)03-0135-04

Synthesis of 2-phenyl-1H,1'H-2',5-bibenzo[d]imidazole with Microwave Radiation

MA Bai-lin, GAO Juan-li, YAN Xuan-kai, YANG Peng-fei

(College of Sciences, Northwest A&F University, Yangling, Shaanxi 712100, China)

Abstract: The synthesis of 2-phenyl-1H,1'H-2',5-bibenzo[d]imidazole under microwave irradiation by using 3,4-Diaminobenzoic acid and benzaldehyde as reactants was reported. The influences of the mole ratio of reactants, output power of microwave generator, reaction time and the ratio of catalysts, which was PPA and HCl, on yield were investigated. At the first reaction, optimal reaction condition were obtained as the ratio of 3, 4-Diaminobenzoic acid to benzaldehyde was 1.0:1.2, output power: 300 W, intermit radiate time: 30 minutes; at the second reaction, optimal reaction conditions were obtained as the ratio of 2-benzyl-1H-benzimidazole-5-methanoic acid to o-phenylenediamine was 1.0:1.1, the ratio of PPA to HCl was 1:1, output power: 500 W, intermit radiate time: 15 minutes. Compared to the previous methods, this new method has the advantages of simplified procedure, mild conditions, easy purification, and good yield.

Key words: 2-phenyl-1H,1'H-2',5-bibenzo[d]imidazole; microwave; synthesis

苯并咪唑类化合物大多具有生物活性,部分衍生物具有重要的药理活性,因其结构特点和生物活性使此类化合物的合成成为研究热点^[1-3]。双苯并咪唑基化合物作为杂环化合物具有特殊的生理活性。药理研究证明,它除了对鼻病毒有抑制作用、对肠道病毒及各种类型的炎症具有治疗与预防作用外,还可以作为有机合成反应的中间体^[4]。因此,合成具有双苯并咪唑结构的化合物对新药的开发和生物化学的研究具有十分重要的意义。

此类化合物合成有许多方法,主要是在 HCl 催

化条件下,使邻苯二胺和邻苯醛类经加热回流反应所得^[5-9]。这类合成方法的缺点是反应时间长、条件要求高、副反应多、方法单一、产率低等。因此,找出一条时间短、产率高、消耗低的工艺路线势在必行。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂

Galanz-P7021TP-6 型微波炉,频率 800 MHz; XT-4 型显微熔点测定仪(温度计未校正,北京泰克仪器有限公司);Nicolet Avatar 330 FT-IR 型红外光谱

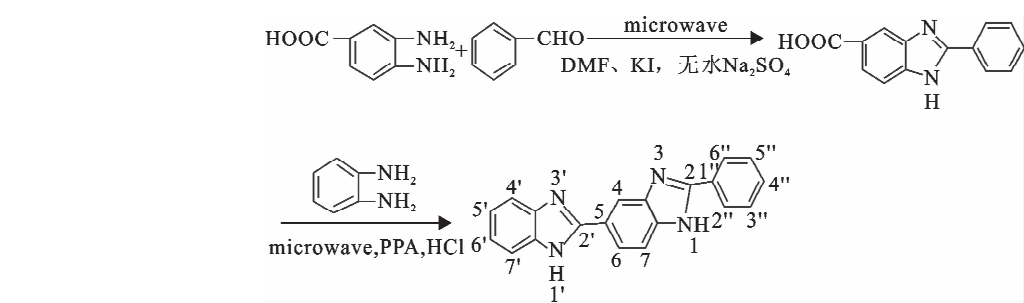
仪(美国 Nicolet 公司);Bruker Avance DPX500 核磁共振仪(瑞士 Bruker BioSpin 公司);Finnigan Trace 型质谱仪(美国 Thermo Finnigan 公司)。

苯甲醛、3,4-二氨基苯甲酸、邻苯二胺、DMF、KI、无水 Na₂SO₄、多聚磷酸(PPA)、盐酸(4 mol/

L)、乙酸乙酯、浓氨水、饱和硫酸铜溶液、无水乙醇。所用试剂均为分析纯或化学纯。

1.2 合成路线

合成路线如下：



第 1 步反应:在 50 mL 的锥形瓶中依次加入 3,4-二氨基苯甲酸、苯甲醛、DMF、KI 和少许吸水剂无水 Na₂SO₄。用微波间接加热,每次加热数十秒,加热后将锥形瓶置于空气中。待反应混合物温度降低后继续加热,反复数次。TLC 跟踪反应,反应完全后混合物用乙酸乙酯溶解,再用饱和 CuSO₄ 溶液洗涤(2 次)。有机层用无水 Na₂SO₄ 干燥,再减压浓缩,得到粗产物。无水乙醇重结晶,得 5-(2-苯基-1H-苯并咪唑)甲酸。

第 2 步反应:将合成的 5-(2-苯基-1H-苯并咪唑)甲酸与邻苯二胺加入到 50 mL 的烧杯中,加入 PPA 和 HCl,搅拌均匀。微波间歇辐射数十次,每次辐射 1 min。反应结束后,将反应混合物冷却至

室温,倒入冰水中,浓氨水调节 pH 为 8—9,抽滤,水洗,乙醇洗,得粗品,无水乙醇重结晶得 2-苯基-1H,1'-H-2',5'-双苯并咪唑。

2 结果与分析

2.1 物料比对产率的影响

在第 1 步反应中,依次加入 0.1 g KI、5 mL DMF、0.2 g 无水 Na₂SO₄、10 mmol 3,4-二氨基苯甲酸与不同物质的量的苯甲醛,微波输出功率 320 W,间歇辐射 30 min。第 2 步反应中,依次加入 5 mL PPA、5 mL HCl、5 mmol 5-(2-苯基-1H-苯并咪唑)甲酸与不同物质的量的邻苯二胺,微波输出功率 500 W,间歇辐射 15 min(表 1)。

表 1 物料比对产率的影响

Table 1 Effect of the mole ratio of reactants on yield

反应步骤	苯甲醛 /mmol	3,4-二氨基苯甲酸 /苯甲醛	邻苯二胺 /mmol	5-(2-苯基-1H-苯并咪唑) 甲酸/邻苯二胺	产率/%
第 1 步	10	1.0 : 1.0			80
	12	1.0 : 1.2			92
	15	1.0 : 1.5			87
	20	1.0 : 2.0			81
第 2 步			5.0	1.0 : 1.0	85
			5.5	1.0 : 1.1	90
			7.5	1.0 : 1.5	89
			10	1.0 : 2.0	89

由表 1 可知,在第 1 步反应中,在催化剂、溶剂、吸水剂一定量的条件下,随苯甲醛的增加,产率增高,当物质的量之比为 1.0 : 1.2 时,5-(2-苯基-1H-苯并咪唑)甲酸的产率最高为 92%。但当苯甲醛物质的量继续增大时,产率反而减少。第二步反应中:在溶剂一定量的条件下,随邻苯二胺的增加产率增高,当物质的量之比为 1.0 : 1.1 时,2-苯基-1H,1'-H-2',5'-双苯并咪唑产率为 90%。且随着邻苯二胺物质的量继续增大,产率不变。

2.2 微波输出功率对产率的影响

在第 1 步反应中,依次加入 0.1 g KI、5 mLDMF、0.2 g 无水 Na₂SO₄、10 mmol 3,4-二氨基苯甲酸与 12 mmol 苯甲醛,间歇辐射 30 min。在反应第 2 步中,依次加入 5 mL PPA、5 mL HCl、5 mmol 5-(2-苯基-1H-苯并咪唑)甲酸与 5.5 mmol 邻苯二胺,间歇辐射 15 min(表 2)。

由表 2 可知,随着输出功率的增大,产率呈增长趋势。当输出功率分别为 320 W 和 500 W 时,第 1 步和

第 2 步的产率最高。但随着输出功率继续增大时,产率有所下降且有少量的焦化现象,后处理比较困难。

表 2 微波输出功率对产率的影响

Table 2 Effect of power of microwave radiation on yield

第 1 步反应	输出功率/W	160	210	320	400	510
	产率/%	62	85	92	83	72
第 2 步反应	输出功率/W	160	320	500	550	600
	产率/%	62	80	90	83	焦灼

2.3 微波辐射时间对产率的影响

第 1 步反应:依次加入 0.1 g KI、5 mL DMF、0.2 g 无水 Na₂SO₄、10 mmol 3,4-二氨基苯甲酸与 12 mmol 苯甲醛,微波辐射功率为 320 W。第 2 步反应:依次加入 5mL PPA、5 mL HCl、5 mmol 5-(2-苯基-1H-苯并咪唑)甲酸与 5.5 mmol 邻苯二胺,微波辐射功率为 500 W(表 3)。

表 3 辐射时间对产率的影响

Table 3 Effect of time of microwave radiation on yield

辐射时间/min	第 1 步反应的产率/%	第 2 步反应的产率/%
5	43	51
10	51	86
15	86	90
30	92	82
35	91	67
40	85	焦灼
60	焦灼	严重焦灼

由表 3 表可知,随着反应时间的增加,产率提高,在反应中,当辐射时间分别为 30、15 min 时,第 1 步和第 2 步反应的产率达到最高。但继续延长辐射时间时,副反应增加,产率下降,产物难以提纯,并出现焦灼现象。

2.4 催化剂多聚磷酸(PPA)与盐酸(4 mol · L⁻¹)的比例对产率的影响

在第 2 步反应中,依次加入 5 mmol 5-(2-苯基-1H-苯并咪唑)甲酸与 5.5 mmol 邻苯二胺,微波辐射功率为 500 W,间歇辐射 15 min(表 4)。

表 4 多聚磷酸与盐酸的比例对产率的影响

Table 4 Effect of proportion of PPA and HCl on yield

PPA/HCl	0 : 1	1 : 2	1 : 1	2 : 1	1 : 0
产率/%	68	76	90	焦灼	严重焦灼

由表 4 可见,在此反应中,PPA 的催化效果明显,当 PPA 与 HCl 的体积比为 1 : 1 时,联合催化剂的催化效果最好。当 PPA 的量大于 HCl 时反应混合物会发生炭化现象。故 PPA 与 HCl 2 种催化剂的最佳体积比为 1 : 1。

2.5 产物的波谱分析

由图 1 知,产物的 IR(波数/cm⁻¹) : 3 068. 69 处吸收峰是苯环上 C-H 伸缩振动峰;1 619. 80 处为 C=N 伸缩振动峰;1 549. 29 处吸收峰是 N-H 变形振动峰;1 686. 51、1 452. 90、1 393. 18 处为苯环骨架伸缩振动峰;1 280. 63 为 C—N 伸缩振动峰;

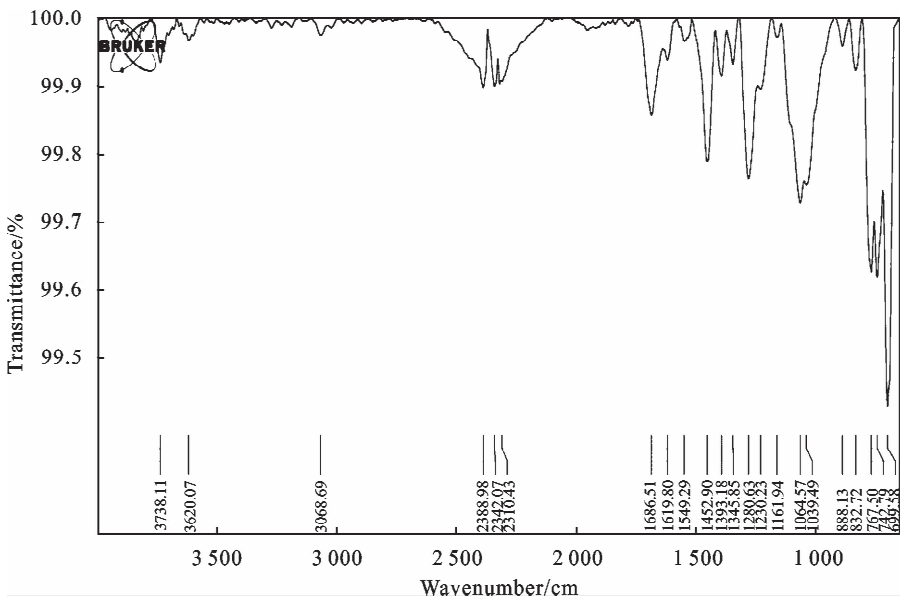


图 1 产物的红外光谱

Fig. 1 Infrared spectrum of the products

742.79处的峰说明结构中含有苯环邻二取代结构; 699.58处的峰说明结构中含有苯环一取代结构; 888.13和832.72处的峰说明结构中存在其上含有一个孤立氢和两个邻接氢的苯环结构。

产物的 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) 为 δ : 12.923(s, 2H, 1, 1'-H), 8.220(m, 2H, 2'', 6''-H), 8.110(d, 1H, J=5.6Hz, 6-H), 7.857(s, 1H, 4-H), 7.672(d, 1H, J=5.6Hz, 7-H), 7.562(m, 2H, 4', 7'-H), 7.491(m, 2H, 3'', 5''-H), 7.387(m, 1H, 4''-H), 7.192(m, 2H, 5', 6'-H)。

产物的熔点是 201~204℃, 且产物含有 1 个结晶水[MS(ESI), m/z : 329.10 (M^+)]。由以上波谱数据可以推出, 目标产物为 2-苯基-1H, 1'H-2', 5'-双苯并咪唑。

3 结论与讨论

第 1 步反应中, 在微波输出功率 320 W、间歇辐射 30 min 的条件下, 以 KI 做催化剂, DMF 做溶剂, 无水 Na_2SO_4 做吸水剂, 当 3,4-二氨基苯甲酸与苯甲醛比例为 1.0 : 1.2 时快速合成了 5-(2-苯基-1H-苯并咪唑)甲酸, 产率为 92%。第 2 步反应中, 在微波输出功率 500 W、间歇辐射 15 min 的条件下, 以 PPA 与 HCl 比例为 1 : 1 做为催化剂, 当 5-(2-苯基-1H-苯并咪唑)甲酸与邻苯二胺比例为 1.0 : 1.1 时成功合成了 2-苯基-1H, 1'H-2', 5'-双苯并咪唑, 产率为 90%。

试验条件下, 用微波辐射合成化合物, 有效地利用了微波能量, 节约时间, 产率较高。由于微波对反应物分子的“致热效用”和“非热效应”, 使微波辐射合成与常规加热方法比较, 具有速度快、能耗低、选择性高的特点和反应装置简单、操作方便、过程环保等优点, 是合成某些杂环化合物的有效方法。但由于体系温度较高, 需要很好地控制输出功率和辐射时间, 否则容易造成反应物及产物的分解和炭化。

参考文献:

- [1] VALDEZ J, CEDILLO R, HERNANDEZ C, *et al.* Synthesis and antiparasitic activity of 1H-benzimidazole derivations[J]. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2002, 12 (16): 2221-2224.
- [2] LUKEVICS E, ARSENYAN P, SHESTAKOVA I, *et al.* Synthesis and antitumour activity of trimethylsilylpropyl substituted benzimidazoles [J]. European Journal of Medicinal Chemistry, 2001, 36(6):507-515.
- [3] AAGELA R, ALBA C, ERIK D C, *et al.* Synthesis and anti-HIV activity of 1-(2,6-difluorophenyl)-1H,3H-thiazolo[3,4-a]benzimidazole structurally related 1,2 - substituted benzimidazoles[J]. J Farmaco, 2002, 57(10):819-823.
- [4] 王陆瑶, 高勇, 杨秉勤, 等. 硝基苯并咪唑衍生物的合成、表征及抑菌活性的测定[J]. 高等学校化学学报, 2005, 26(12):2241-2246.
WANG L Y, GAO Y, YANG B Q, *et al.* Synthesis, structure and bioactivity of nitrobenzimidazole derivatives [J]. Chemical Research In Chinese Universities, 2005, 26(12): 2241-2246. (in Chinese)
- [5] ZHAO H Y, QIU X H, SHEN P. Bis(2-aminoethyl-1Hbenzimidazole-KN3)-chlorocopper(II) perchlorate[J]. Acta Cryst. , 2004, 60:1111-1113.
- [6] ZHAO H Y, YANG M L, SHEN F J. Bis(2-aminoethyl-benzimidazole)-chlorocopper(II) nitrate[J]. Acta Cryst. , 2006, 62:3343-3344.
- [7] 马柏林, 邓平, 崔军凯. 微波辐射合成 2-氨基苯并咪唑[J]. 西北林学院学报, 2010, 25(3): 167-169.
MA B L, DENG P, CUI J K. Synthesis of 2-aminomethyl benzimidazole with microwave radiation[J]. Journal of Northwest Forestry cluiversity, 2010, 25(3):167-169. (in Chinese)
- [8] LIU Q D, JIA W L, WANG S N. Blue luminescent 2-(2-pyridyl)benzimidazole derivative ligands and their orangeluminescent mononuclear and polynuclearorganoplatinum(II) complexes[J]. Inorg. Chem. , 2005, 44:1332-1343.
- [9] PASCALY M, DUDA M, SCHWEPPE F, *et al.* The systematic influence of tripodal ligands on the catechol cleaving activity of iron(III) containing model compounds for catechol 1, 2-dioxygenases[J]. J. Chem. Soc., Dalton Trans. , 2001: 828-837.