



论文

铜催化串联C-H官能化反应构建苯并咪唑稠合二氢苯并噁唑类化合物

谢丹¹, 赖婷婷¹, 吴云彬¹, 周成合^{1*}, 蔡桂鑫^{1,2*}

1. 西南大学化学化工学院, 生物有机与药物化学研究所, 重庆市高校应用化学重点实验室, 重庆 400715

2. 北京分子科学国家实验室, 北京 100190

*通讯作者, E-mail: zhouch@swu.edu.cn; gxcai@swu.edu.cn

收稿日期: 2017-07-03; 接受日期: 2017-08-17; 网络版发表日期: 2017-09-27

国家自然科学基金(编号: 21372186, 21672173), 西南大学博士基金(编号: SWU111075), 北京分子科学国家实验室基金(编号: 20140130)和中央高校基本科研业务费专项资金(编号: XDJK2017B015)资助项目

摘要 苯并咪唑稠合二氢苯并噁唑是一类复杂的氮氧杂环, 在生物医药和功能性材料中具有较高的应用价值. 本文在空气氛围中以苯并咪唑和2-溴苯酚为原料、廉价Cu(II)为催化剂, 采用“一锅法”合成了苯并咪唑稠合二氢苯并噁唑类化合物, 反应经历了N-芳基化、sp² C-H活化、C-O环化的串联过程. 研究表明, 该反应对于苯并咪唑类衍生物, 以及其他反应底物(如2-碘苯酚和2-羟基苯硼酸)均具有一定的官能团耐受性. 本文为高效合成苯并咪唑稠合二氢苯并噁唑类化合物提供了一种简便方法.

关键词 苯并咪唑, 苯并噁唑, 铜催化, 串联C-H活化, C-O环化

1 引言

氮氧杂环在生物医药和功能性材料中具有重要的应用价值, 但传统的合成方法不具有步骤经济性. 过渡金属催化的C-H官能化方法为高效构建新化学键提供了便利. 通过C-H键活化高效构建氮氧杂环化合物是目前有机合成方法学研究的热点领域之一^[1-3], 如利用催化C-H键活化与官能化反应合成噁唑^[4-6].

苯并咪唑类衍生物是一类重要的含氮杂环化合物^[7], 其衍生物的合成与官能团化^[8-10]也是目前研究的热点. 主要合成方法是通过苯并咪唑2位sp² C-H活化与官能化形成新的C-C/C-N/C-O键^[11-14], 其中大部分C-O键形成是以脂肪醇为反应底物^[15], 以苯酚为反应底物通过交叉脱氢偶联(CDC)过程形成C-O键的研究

报道较少^[16,17].

本文基于串联C-H键活化策略, 利用廉价过渡金属铜^[18]催化苯并咪唑与2-溴苯酚形成新的C-O键, 从而通过“一锅法”合成苯并咪唑稠合二氢苯并噁唑类化合物. 较传统合成方法^[19-21], 本反应更为高效和经济地合成了目标化合物.

2 实验部分

2.1 仪器与试剂

所有药品试剂均为市售且未经纯化. 5-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑(**2c**)^[22]、5-氟-1H-苯并[d]咪唑(**2f**)^[22]、5-溴-1H-苯并[d]咪唑(**2h**)^[22]、乙基1H-苯并[d]咪唑-5-羧酸乙酯(**2e**)^[23]、1H-萘并[2,3-d]咪唑(**2j**)^[24]和[Cu(1,10-邻

引用格式: 谢丹, 赖婷婷, 吴云彬, 周成合, 蔡桂鑫. 铜催化串联C-H官能化反应构建苯并咪唑稠合二氢苯并噁唑类化合物. 中国科学: 化学, 2017, 47: 1198-1207
Xie D, Lai TT, Wu YB, Zhou CH, Cai GX. Construction of benzimidazole-fused dihydrobenzoxazoles via Cu-catalyzed tandem C-H functionalization. *Sci Sin Chim*, 2017, 47: 1198-1207, doi: [10.1360/N032017-00104](https://doi.org/10.1360/N032017-00104)

菲啰啉)₃]Br₂^[25]按照文献方法合成. 使用的石油醚的沸程为60~90℃.

熔点测量使用Kruess M-5000型熔点测试仪(德国). 薄层色谱(TLC)分析使用预制硅胶板. ¹H NMR和¹³C NMR数据由Bruker AV 400 MHz或600 MHz核磁共振仪(德国)测定, 四甲基硅烷(TMS)作内标. 核磁数据中化学位移用ppm表示, 耦合常数(J)用Hz作单位, 字母s、d、t、m分别表示单峰、双峰、三重峰、多重峰. 由高分辨质谱仪Micromass Q-TOF (Waters, 美国)通过电喷雾电离(ESI)从Q-TOF仪器获得高分辨质谱.

化合物熔点测试方法: 先打开仪器, 预热30 min后将初始温度升到150℃, 将样品装入与熔点测试仪匹配的毛细测试管中, 待温度升到初始温度后, 将装有药品的毛细测试管插入熔点测试仪中, 仪器开始自动升温, 待升到样品的熔点时仪器自动提醒, 显示屏上的温度即为熔点.

2.2 化合物3的合成

2.2.1 苯并[d]苯并[4,5]咪唑并[2,1-b]噻唑(3a)的合成

方法一: 将1*H*-苯并[d]咪唑(24 mg, 0.2 mmol)、CuBr₂ (11 mg, 0.05 mmol)、1,10-邻菲啰啉(30 mg, 0.15 mmol)和Cs₂CO₃ (65 mg, 0.2 mmol)加入到10 mL反应试管中, 随后加入500 μL *N,N*-二甲基甲酰胺, 然后加入2-溴苯酚(69 mg, 46 μL, 0.4 mmol), 最后再加入500 μL *N,N*-二甲基甲酰胺, 在空气气氛、150℃条件下封管反应12 h. 反应结束后, 待反应液冷却至室温, 减压蒸馏出大量的溶剂. 随后加入10~15 mg 300~400目的硅胶和少量二氯甲烷, 然后旋干溶剂, 直接通过快速柱层析分离(乙酸乙酯/石油醚=1:25~1:15), 得到白色固体31 mg, 产率为75%. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.78 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.70 (d, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.65 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.54 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.36 (ddd, *J*=20.4, 15.1, 7.3 Hz, 4H).

方法二: 将1*H*-苯并[d]咪唑(24 mg, 0.2 mmol)、2-碘苯酚(88 mg, 0.4 mmol)、CuBr₂ (11 mg, 0.05 mmol)、1,10-邻菲啰啉(30 mg, 0.15 mmol)、Cs₂CO₃ (65 mg, 0.2 mmol)分别加入到10 mL反应试管中, 随后加入1 mL *N,N*-二甲基甲酰胺, 在空气气氛、150℃条件下封管反应12 h. 反应结束后, 待反应液冷却至室温, 减压蒸馏出大量的反应溶剂. 随后加入10~15 mg 300~400

目的硅胶和少量二氯甲烷, 然后旋干溶剂, 直接通过快速柱层析分离(乙酸乙酯/石油醚=1:25~1:15), 得到产物为白色固体18 mg, 回收苯并咪唑11 mg, 回收的苯并咪唑产率为46%, 分离产率根据反应的苯并咪唑计算为79%.

方法三: 将1*H*-苯并[d]咪唑(24 mg, 0.2 mmol)、2-羟基苯硼酸(55 mg, 0.4 mmol)、CuBr₂ (11 mg, 0.05 mmol)、1,10-邻菲啰啉(30 mg, 0.15 mmol)和Cs₂CO₃ (65 mg, 0.2 mmol)分别加入到10 mL反应试管中, 随后加入1 mL *N,N*-二甲基甲酰胺, 在空气气氛、150℃条件下封管反应12 h. 反应结束后, 待反应液冷却至室温, 减压蒸馏出大量的反应溶剂. 随后加入10~15 mg 300~400目的硅胶和少量二氯甲烷, 然后旋干溶剂, 直接通过快速柱层析分离(乙酸乙酯/石油醚=1:25~1:15), 得到产物为白色固体16 mg, 回收苯并咪唑12 mg, 回收的苯并咪唑产率为50%, 分离产率根据反应的苯并咪唑计算为78%.

2.2.2 3-氟苯并[d]苯并[4,5]咪唑并[2,1-b]噻唑(3d)的合成

将1*H*-苯并[d]咪唑(24 mg, 0.2 mmol)、[Cu(1,10-邻菲啰啉)₃]Br₂ (41 mg, 0.05 mmol)和Cs₂CO₃ (65 mg, 0.2 mmol)分别加入到10 mL反应试管中, 随后加入500 μL *N,N*-二甲基甲酰胺, 然后加入2-溴-5-氟苯酚(76 mg, 45 μL, 0.4 mmol), 最后再加入500 μL *N,N*-二甲基甲酰胺, 在空气气氛、150℃条件下封管反应12 h. 反应结束后, 待反应液冷却至室温, 减压蒸馏出大量的反应溶剂. 随后加入10~15 mg 300~400目的硅胶和少量二氯甲烷, 然后旋干溶剂, 直接通过快速柱层析分离(乙酸乙酯/石油醚=1:25~1:15), 得到白色固体12 mg, 产率为27%, 熔点: 209~211℃. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.79 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.69 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J*=8.6, 4.4 Hz, 1H), 7.36 (dt, *J*=18.2, 7.0 Hz, 3H), 7.15 (t, *J*=8.9 Hz, 1H). ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 160.1, 159.7, 158.5, 150.7, 150.6, 145.2, 127.5, 123.7, 123.4, 122.1, 120.3, 111.5, 111.4, 110.6, 110.1, 101.8, 101.6. HRMS (TOF)计算值 C₁₃H₇FN₂O [M+H]⁺: 227.0621; 实测值: 227.0624.

2.2.3 2-氟苯并[d]苯并[4,5]咪唑并[2,1-b]噻唑(3e)的合成

将1*H*-苯并[d]咪唑(24 mg, 0.2 mmol)、2-溴-4-氟

苯酚 (76 mg, 0.4 mmol)、 $[\text{Cu}(1,10\text{-邻菲啰啉})_3]\text{Br}_2$ (41 mg, 0.05 mmol) 和 Cs_2CO_3 (65 mg, 0.2 mmol) 分别加入到 10 mL 反应试管中, 随后加入 1 mL N,N -二甲基甲酰胺, 在空气气氛、150℃ 条件下封管反应 12 h. 反应结束后, 待反应液冷却至室温, 减压蒸馏出大量的反应溶剂. 随后加入 10~15 mg 300~400 目的硅胶和少量二氯甲烷, 然后旋干溶剂, 直接通过快速柱层析分离 (乙酸乙酯/石油醚=1:25~1:15), 得到白色固体 8 mg, 产率为 18%, 熔点: 211~213℃. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.80 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J=8.9, 4.0$ Hz, 1H), 7.39 (ddd, $J=24.1, 12.3, 4.9$ Hz, 3H), 7.06 (td, $J=9.1, 2.5$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 160.4, 159.9, 158.8, 146.4, 145.5, 127.3, 127.2, 127.1, 123.9, 122.1, 120.3, 112.9, 110.5, 110.3, 99.3, 99.1. HRMS (TOF) 计算值 $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{FN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 227.0621; 实测值: 227.0624.

2.2.4 2-氯苯并[d]苯并[4,5]咪唑并[2,1-b]噻唑(3f)的合成

将 1H-苯并[d]咪唑 (24 mg, 0.2 mmol)、2-溴-4-氯苯酚 (83 mg, 0.4 mmol)、 CuBr_2 (11 mg, 0.05 mmol)、1,10-邻菲啰啉 (30 mg, 0.15 mmol) 和 Cs_2CO_3 (65 mg, 0.2 mmol) 分别加入到 10 mL 反应试管中, 随后加入 1 mL N,N -二甲基甲酰胺, 在空气气氛、150℃ 条件下封管反应 12 h. 反应结束后, 待反应液冷却至室温, 减压蒸馏出大量的反应溶剂. 随后加入 10~15 mg 300~400 目的硅胶和少量二氯甲烷, 然后旋干溶剂, 直接通过快速柱层析分离 (乙酸乙酯/石油醚=1:25~1:15), 得到白色固体 22 mg, 产率为 46%, 熔点: 190~192℃. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.77 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.71~7.62 (m, 2H), 7.48 (dd, $J=8.7, 2.0$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J=14.7, 7.3$ Hz, 2H), 7.29 (dd, $J=15.2, 5.5$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 158.5, 147.9, 144.5, 129.2, 126.5, 126.3, 122.9, 122.9, 121.2, 119.3, 112.1, 110.2, 109.3. HRMS (TOF) 计算值 $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{ClN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 243.0325; 实测值: 243.0326.

2.2.5 8-甲基苯并[d]苯并[4,5]咪唑并[2,1-b]噻唑(3g)和9-甲基苯并[d]苯并[4,5]咪唑并[2,1-b]噻唑(3g')的合成

将 5-甲基-1H-苯并[d]咪唑 (26 mg, 0.2 mmol)、 CuBr_2 (11 mg, 0.05 mmol)、1,10-邻菲啰啉 (30 mg,

0.15 mmol) 和 Cs_2CO_3 (65 mg, 0.2 mmol) 分别加入到 10 mL 反应试管中, 随后加入 500 μL N,N -二甲基甲酰胺, 然后加入 2-溴苯酚 (69 mg, 46 μL , 0.4 mmol), 最后再加入 500 μL N,N -二甲基甲酰胺, 在空气气氛、150℃ 条件下封管反应 12 h. 反应结束后, 待反应液冷却至室温, 减压蒸馏出大量的反应溶剂. 随后加入 10~15 mg 300~400 目的硅胶和少量二氯甲烷, 然后旋干溶剂, 直接通过快速柱层析分离 (乙酸乙酯/石油醚=1:25~1:15), 得到白色固体 29 mg, 产率为 66%, 熔点: 192~194℃. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.60 (s, 1H), 7.53 (d, $J=22.2$ Hz, 3H), 7.37 (s, 1H), 7.27 (d, $J=21.5$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=21.0$ Hz, 1H), 2.51 (d, $J=22.5$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 159.4, 159.1, 150.4, 150.4, 145.7, 143.3, 133.3, 131.7, 127.6, 126.8, 125.5, 124.7, 124.5, 124.4, 123.8, 123.7, 122.9, 120.1, 119.6, 112.2, 110.6, 110.5, 110.5, 109.7, 21.7, 21.7. HRMS (TOF) 计算值 $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 223.0871; 实测值: 223.0873.

2.2.6 8-甲氧基苯并[d]苯并[4,5]咪唑并[2,1-b]噻唑(3h)和9-甲氧基苯并[d]苯并[4,5]咪唑并[2,1-b]噻唑(3h')的合成

将 5-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑 (30 mg, 0.2 mmol)、 CuBr_2 (11 mg, 0.05 mmol)、1,10-邻菲啰啉 (30 mg, 0.15 mmol) 和 Cs_2CO_3 (65 mg, 0.2 mmol) 分别加入到 10 mL 反应试管中, 随后加入 500 μL N,N -二甲基甲酰胺, 然后加入 2-溴苯酚 (69 mg, 46 μL , 0.4 mmol), 最后再加入 500 μL N,N -二甲基甲酰胺, 在空气气氛、150℃ 条件下封管反应 12 h. 反应结束后, 待反应液冷却至室温, 减压蒸馏出大量的反应溶剂. 随后加入 10~15 mg 300~400 目的硅胶和少量二氯甲烷, 然后旋干溶剂, 直接通过快速柱层析分离 (乙酸乙酯/石油醚=1:25~1:15), 得到白色固体 25 mg, 产率为 60%, 熔点: 189~191℃. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.68~7.49 (m, 3H), 7.39 (dd, $J=17.1, 8.0$ Hz, 1H), 7.34~7.27 (m, 1H), 7.21 (d, $J=15.0$ Hz, 1H), 7.01~6.89 (m, 1H), 3.90 (dd, $J=20.2, 7.4$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 159.7, 158.7, 156.9, 155.7, 150.4, 150.2, 146.5, 139.4, 127.8, 126.7, 126.6, 124.5, 124.4, 123.9, 123.6, 121.9, 120.3, 112.2, 111.1, 110.5, 110.4, 110.3, 103.8, 95.7, 56.1, 55.8. HRMS (TOF) 计算值 $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 239.0821; 实测值: 239.0826.

2.2.7 乙基苯并[d]苯并[4,5]咪唑并[2,1-*b*]噻唑-9-羧酸乙酯(3j)的合成

将乙基 1*H*-苯并[d]咪唑-5-羧酸乙酯(38 mg, 0.2 mmol)、CuBr₂ (11 mg, 0.05 mmol)、1,10-邻菲啰啉(30 mg, 0.15 mmol)和Cs₂CO₃ (65 mg, 0.2 mmol)分别加入到10 mL反应试管中,随后加入500 μL *N,N*-二甲基甲酰胺,然后加入2-溴苯酚(69 mg, 46 μL, 0.4 mmol),最后再加入500 μL *N,N*-二甲基甲酰胺,在空气气氛、150℃条件下封管反应12 h.反应结束后,待反应液冷却至室温,减压蒸馏出大量的反应溶剂.随后加入10~15 mg 300~400目的硅胶和少量二氯甲烷,然后旋干溶剂,直接通过快速柱层析分离(乙酸乙酯/石油醚=1:25~1:15),得到白色固体17 mg^[10],产率为31%,熔点: 224~226℃. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.50 (s, 1H), 8.10 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J*=17.8, 8.0 Hz, 1H), 7.59 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.45 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.39 (t, *J*=7.8 Hz, 1H), 4.43 (q, *J*=6.9 Hz, 2H), 1.44 (t, *J*=6.9 Hz, 3H). ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 166.7, 160.1, 150.6, 145.2, 130.4, 126.4, 126.1, 124.8, 124.7, 123.6, 122.1, 112.6, 111.1, 109.8, 61.0, 14.4. HRMS (TOF)计算值 C₁₆H₁₂N₂O₃ [M+H]⁺: 281.0926; 实测值: 281.0925.

2.2.8 8-氟苯并[d]苯并[4,5]咪唑并[2,1-*b*]噻唑(3k)和9-氟苯并[d]苯并[4,5]咪唑并[2,1-*b*]噻唑(3k')的合成

将5-氟-1*H*-苯并[d]咪唑(27 mg, 0.2 mmol)、CuBr₂ (11 mg, 0.05 mmol)、1,10-邻菲啰啉(30 mg, 0.15 mmol)和Cs₂CO₃ (65 mg, 0.2 mmol)分别加入到10 mL反应试管中,随后加入500 μL *N,N*-二甲基甲酰胺,然后加入2-溴苯酚(69 mg, 46 μL, 0.4 mmol),最后再加入500 μL *N,N*-二甲基甲酰胺,在空气气氛、150℃条件下封管反应12 h.反应结束后,待反应液冷却至室温,减压蒸馏出大量的反应溶剂.随后加入10~15 mg 300~400目的硅胶和少量二氯甲烷,然后旋干溶剂,直接通过快速柱层析分离(乙酸乙酯/石油醚=1:25~1:15),得到白色固体21 mg,产率为47%,熔点: 210~212℃. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.70 (dd, *J*=8.7, 4.6 Hz, 1H), 7.64 (t, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.60~7.53 (m, 1H), 7.44 (dd, *J*=35.0, 7.8 Hz, 2H), 7.36 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.16~7.03 (m, 1H). ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 161.5, 160.7, 160.3, 159.6, 159.4, 157.8, 150.5, 150.3, 146.4, 146.3, 141.6, 127.1, 127.0, 126.6, 126.5, 124.8, 124.7, 124.4,

124.2, 120.7, 120.7, 112.5, 111.4, 111.2, 110.7, 110.5, 109.7, 109.5, 106.9, 106.8, 97.9, 97.7. HRMS (TOF)计算值 C₁₃H₇FN₂O [M+H]⁺: 227.0621; 实测值: 227.0620.

2.2.9 8-氯苯并[d]苯并[4,5]咪唑并[2,1-*b*]噻唑(3l)和9-氯苯并[d]苯并[4,5]咪唑并[2,1-*b*]噻唑(3l')的合成

将5-氯-1*H*-苯并[d]咪唑(31 mg, 0.2 mmol)、CuBr₂ (11 mg, 0.05 mmol)、1,10-邻菲啰啉(30 mg, 0.15 mmol)和Cs₂CO₃ (65 mg, 0.2 mmol)分别加入到10 mL反应试管中,随后加入500 μL *N,N*-二甲基甲酰胺,然后加入2-溴苯酚(69 mg, 46 μL, 0.4 mmol),最后再加入500 μL *N,N*-二甲基甲酰胺,在空气气氛、150℃条件下封管反应12 h.反应结束后,待反应液冷却至室温,减压蒸馏出大量的反应溶剂.随后加入10~15 mg 300~400目的硅胶和少量二氯甲烷,然后旋干溶剂,直接通过快速柱层析分离(乙酸乙酯/石油醚=1:25~1:15),得到白色固体20 mg,产率为42%,熔点: 189~191℃. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.75 (d, *J*=22.6 Hz, 1H), 7.72~7.63 (m, 2H), 7.58 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.44 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.41~7.31 (m, 2H). ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 160.0, 159.6, 150.5, 150.4, 146.3, 144.0, 129.1, 127.8, 127.3, 126.5, 126.4, 124.8, 124.5, 124.4, 124.0, 122.1, 120.9, 120.2, 112.6, 112.6, 110.9, 110.8, 110.7, 110.6. HRMS (TOF)计算值 C₁₃H₇ClN₂O [M+H]⁺: 243.0325; 实测值: 243.0327.

2.2.10 8-溴苯并[d]苯并[4,5]咪唑并[2,1-*b*]噻唑(3m)和9-溴苯并[d]苯并[4,5]咪唑并[2,1-*b*]噻唑(3m')的合成

将5-溴-1*H*-苯并[d]咪唑(39 mg, 0.2 mmol)、CuBr₂ (11 mg, 0.05 mmol)、1,10-邻菲啰啉(30 mg, 0.15 mmol)和Cs₂CO₃ (65 mg, 0.2 mmol)分别加入到10 mL反应试管中,随后加入500 μL *N,N*-二甲基甲酰胺,然后加入2-溴苯酚(69 mg, 46 μL, 0.4 mmol),最后再加入500 μL *N,N*-二甲基甲酰胺,在空气气氛、150℃条件下封管反应12 h.反应结束后,待反应液冷却至室温,减压蒸馏出大量的反应溶剂.随后加入10~15 mg 300~400目的硅胶和少量二氯甲烷,然后旋干溶剂,直接通过快速柱层析分离(乙酸乙酯/石油醚=1:25~1:15),得到白色固体22 mg,产率为39%,熔点: 189~191℃. ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.89 (d, *J*=26.2 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J*=9.3, 5.9 Hz, 2H), 7.61~7.55 (m, 1H),

7.49~7.40 (m, 2H), 7.37 (t, $J=7.9$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 159.8, 159.5, 150.5, 150.4, 146.7, 144.4, 128.2, 126.7, 126.4, 126.3, 124.8, 124.8, 124.5, 124.4, 123.1, 121.3, 116.4, 114.4, 113.5, 112.6, 112.6, 111.3, 110.8, 110.8. HRMS (TOF) 计算值 $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{BrN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 286.9820; 实测值: 286.9824.

2.2.11 8,9-二甲基苯并[d]苯并[4,5]咪唑并[2,1-b]噻唑(3n)的合成

将5,6-二甲基-1*H*-苯并[d]咪唑(29 mg, 0.2 mmol)、 CuBr_2 (11 mg, 0.05 mmol)、1,10-邻菲啰啉(30 mg, 0.15 mmol)和 Cs_2CO_3 (65 mg, 0.2 mmol)分别加入到10 mL反应试管中, 随后加入500 μL *N,N*-二甲基甲酰胺, 然后加入2-溴苯酚(69 mg, 46 μL , 0.4 mmol), 最后再加入500 μL *N,N*-二甲基甲酰胺, 在空气气氛、145 $^\circ\text{C}$ 条件下封管反应12 h. 反应结束后, 待反应液冷却至室温, 减压蒸馏出大量的反应溶剂. 随后加入10~15 mg 300~400目的硅胶和少量二氯甲烷, 然后旋干溶剂, 直接通过快速柱层析分离(乙酸乙酯/石油醚=1:25~1:15), 得到白色固体25 mg, 产率为53%, 熔点: 193~195 $^\circ\text{C}$. ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.62 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.37 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.39 (s, 3H). ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 159.0, 150.4, 143.8, 132.2, 130.6, 126.9, 125.8, 124.4, 123.6, 120.4, 112.1, 110.7, 110.4, 20.3, 20.2. HRMS (TOF) 计算值 $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 237.1028; 实测值: 237.1027.

2.3 2-(1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)苯酚(4a)的合成

将1*H*-苯并[d]咪唑(170 mg, 1.43 mmol)、8-羟基喹啉(15 mg, 0.1 mmol)、 KHCO_3 (100 mg, 1 mmol)分别加入到10 mL反应试管中, 随后加入500 μL *N,N*-二甲基甲酰胺、0.1 mL H_2O , 然后加入2-溴苯酚(172 mg, 115 μL , 1 mmol), 最后再加入500 μL *N,N*-二甲基甲酰胺, 在空气气氛、130 $^\circ\text{C}$ 条件下封管反应16 h. 反应结束后, 待反应液冷却至室温, 减压蒸馏出大量的反应溶剂. 随后加入15~20 mg 300~400目的硅胶和少量二氯甲烷, 然后旋干溶剂, 直接通过快速柱层析分离(乙酸乙酯/石油醚=1:5~1:1), 得到白色固体42 mg^[26], 产率为20%. ^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 8.27 (s, 1H), 7.77~7.69 (m, 1H), 7.36 (dd, $J=13.9, 7.6$ Hz, 2H),

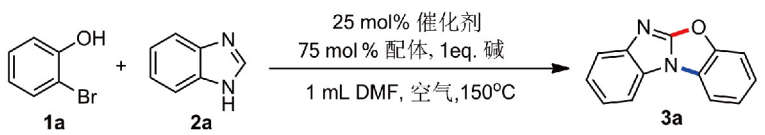
7.26 (dd, $J=22.6, 6.1$ Hz, 3H), 7.12 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.01 (t, $J=7.5$ Hz, 1H).

3 结果与讨论

首先将2-溴苯酚(1a)和1*H*-苯并咪唑(2a)在 $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 、1,10-邻菲啰啉配体和 Cs_2CO_3 作用下获得了分离产率为12%的目标产物3a(表1, 序号1). 进一步筛选不同价态和不同阴离子的铜催化剂发现: 相比一价铜, 二价铜催化剂具有较好的催化活性, 其中 CuBr_2 的催化活性最高, 但不加铜催化剂没有生成3a(序号2~6). 配体对反应的影响研究表明, 使用吡啶和2,2'-联吡啶均能得到中等产率目标化合物(序号7~8); 8-羟基喹啉作为配体完全抑制了反应的进行(序号9); 使用二苯甲酰甲烷作为配体或者不加配体时, 目标化合物的产率较低(序号10~11). 多种有机碱或无机碱对反应的影响研究表明: 有机弱碱, 如 Et_3N 和DABCO(1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷), 完全抑制了目标产物3a的形成(序号12~13); 使用强碱乙醇钠只得到27%的3a(序号14). 进一步测试不同碳酸盐对于该反应的影响, 发现使用 Li_2CO_3 没有获得目标产物, 使用 Na_2CO_3 仅生成痕量的产物, 使用 K_2CO_3 和 KHCO_3 分别得到51%和41%的3a(序号15~18), 不加碱或者用 CsI 代替 Cs_2CO_3 均没有获得目标产物(序号19~20). 以上结果说明碳酸盐中抗衡阳离子的半径大小和碱性^[27]对反应都有一定影响. 温度对反应的影响研究表明, 当降到120 $^\circ\text{C}$, 没有目标产物生成(序号21). 进一步对不同种类的溶剂进行筛选, 实验结果表明极性非质子溶剂更有利于反应的进行(序号22~27). 以上实验结果表明: 催化剂、碱和反应温度是本反应的关键因素, 而配体极大地促进反应的进行. 反应的较优条件为: CuBr_2 为催化剂、1,10-邻菲啰啉为配体、 Cs_2CO_3 为无机碱、*N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)为溶剂, 在150 $^\circ\text{C}$ 下反应目标产物3a的分离产率可达到75%(序号3).

在反应条件优化的基础上, 我们继续探索了反应底物的普适性与官能团耐受性, 研究结果见表2. 用2-碘苯酚和2-羟基苯硼酸分别代替2-溴苯酚也可以和苯并咪唑反应, 给出较好产率的化合物3a. 在这个反应体系中, 由于2-碘苯酚的反应活性较2-溴苯酚的反应活性高, 2-碘苯酚自身发生一系列的副反应, 从而导致苯并咪唑原料大量剩余; 而2-羟基苯硼酸反应活性低于2-溴苯酚也导致苯并咪唑原料的大量剩余. 因此, 2-

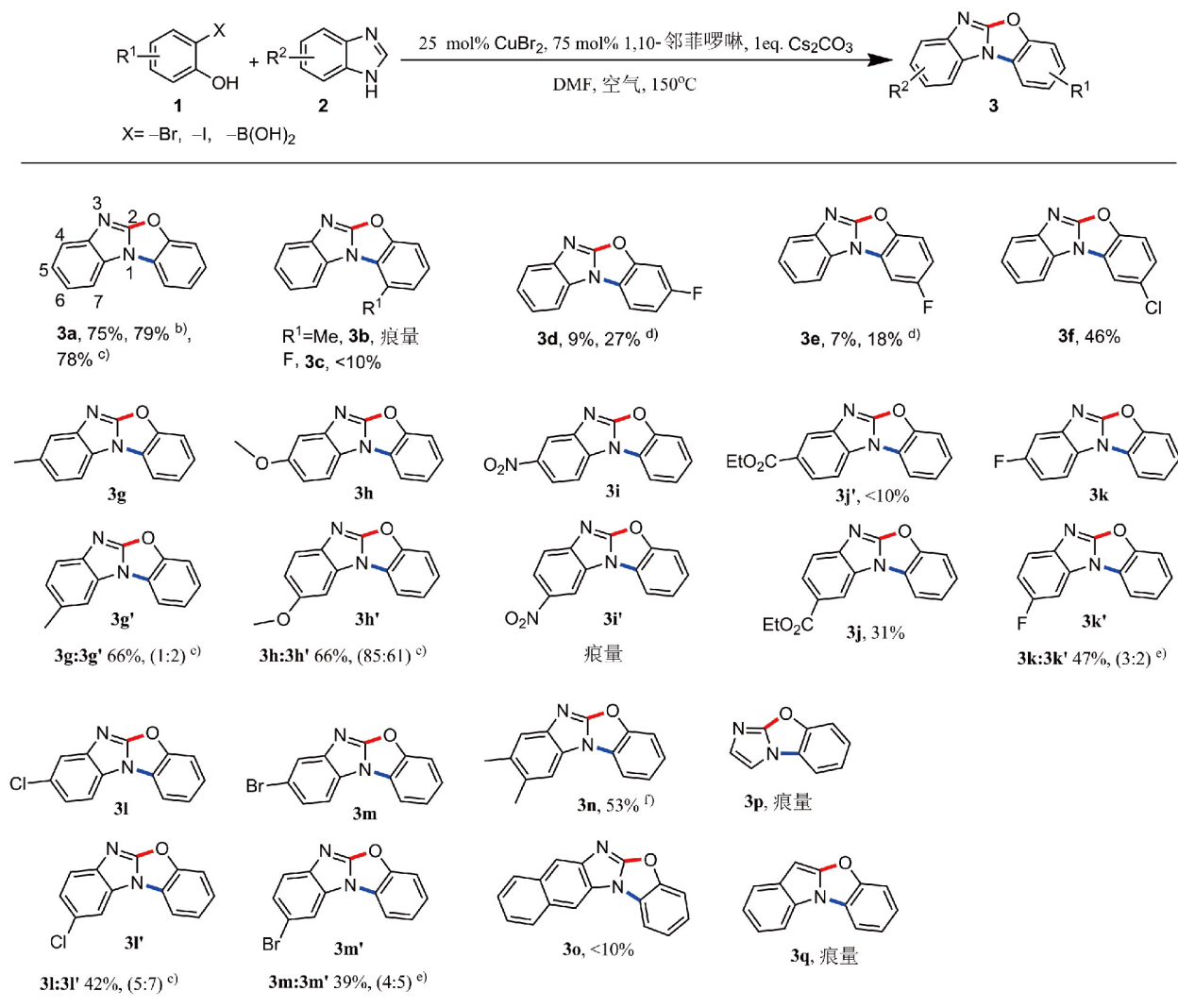
表 1 反应条件的优化^{a)}

				
序号	催化剂	配体	碱	产率(%) ^{b)}
1	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	1,10-邻菲啰啉	Cs ₂ CO ₃	12
2	CuCl ₂	1,10-邻菲啰啉	Cs ₂ CO ₃	46
3	CuBr ₂	1,10-邻菲啰啉	Cs ₂ CO ₃	75
4	CuBr	1,10-邻菲啰啉	Cs ₂ CO ₃	44
5	CuI	1,10-邻菲啰啉	Cs ₂ CO ₃	20
6	—	1,10-邻菲啰啉	Cs ₂ CO ₃	0
7	CuBr ₂	吡啶	Cs ₂ CO ₃	48
8	CuBr ₂	2,2'-联吡啶	Cs ₂ CO ₃	46
9	CuBr ₂	8-羟基喹啉	Cs ₂ CO ₃	0
10	CuBr ₂	二苯甲酰甲烷	Cs ₂ CO ₃	15
11	CuBr ₂	—	Cs ₂ CO ₃	20
12	CuBr ₂	1,10-邻菲啰啉	Et ₃ N	0
13	CuBr ₂	1,10-邻菲啰啉	DABCO	0
14	CuBr ₂	1,10-邻菲啰啉	EtONa	27
15	CuBr ₂	1,10-邻菲啰啉	Li ₂ CO ₃	0
16	CuBr ₂	1,10-邻菲啰啉	Na ₂ CO ₃	痕量
17	CuBr ₂	1,10-邻菲啰啉	K ₂ CO ₃	51
18	CuBr ₂	1,10-邻菲啰啉	KHCO ₃	41
19	CuBr ₂	1,10-邻菲啰啉	—	0
20	CuBr ₂	1,10-邻菲啰啉	CsI	0
21 ^{c)}	CuBr ₂	1,10-邻菲啰啉	Cs ₂ CO ₃	0
22 ^{d)}	CuBr ₂	1,10-邻菲啰啉	Cs ₂ CO ₃	39
23 ^{e)}	CuBr ₂	1,10-邻菲啰啉	Cs ₂ CO ₃	0
24 ^{f)}	CuBr ₂	1,10-邻菲啰啉	Cs ₂ CO ₃	12
25 ^{g)}	CuBr ₂	1,10-邻菲啰啉	Cs ₂ CO ₃	0
26 ^{h)}	CuBr ₂	1,10-邻菲啰啉	Cs ₂ CO ₃	0
27 ⁱ⁾	CuBr ₂	1,10-邻菲啰啉	Cs ₂ CO ₃	0

a) **1a** (0.4 mmol), **2a** (0.2 mmol), 催化剂 (0.05 mmol), 配体 (0.15 mmol), 碱 (0.2 mmol), DMF (1 mL) 加入反应试管中在空气中 150℃ 条件下反应 12 h; b) 分离产率; c) 120℃; d) DMSO; e) 间二甲苯回流; f) 甲苯 150℃ 在耐压封管中反应; g) 丙醇 150℃ 在耐压封管中反应; h) 硝基甲烷 150℃ 在耐压封管中反应; i) 1,4-二氧六环 150℃ 在耐压封管中反应。

溴苯酚更利于该反应的进行。具有不同取代基的邻溴苯酚衍生物在反应中表现出不同的反应活性, 实验结果表明: 3-甲基-2-溴苯酚、3-氟-2-溴苯酚由于 3-位的取代基的立体位阻作用, 不利于 C-N 键的形成, 因而仅检测到痕量或少量的目标化合物 (表 2, **3b** 和 **3c**); 2-

溴苯酚 5-位或 4-位有取代基的底物, 在较优条件下反应, 也仅检测到的 9% 和 7% 的产物 (**3d** 和 **3e**)。通过进一步优化条件, 当 [Cu(1,10-邻菲啰啉)₃]Br₂ 作为催化剂时, 目标化合物 **3d** 和 **3e** 的产率略有提高。采用 2-溴-4-氯苯酚为底物, 可获得中等产率的目标化合物 **3f**, 其 C-Cl

表 2 化合物3的制备^{a)}


a) **1** (0.4 mmol), **2** (0.2 mmol), CuBr₂ (0.05 mmol), 1,10-邻菲啰啉 (0.15 mmol), Cs₂CO₃ (0.2 mmol), DMF (1 mL), 空气, 150°C, 反应 12 h, 分离产率; b) 2-碘苯酚 (0.4 mmol), 回收 46% 苯并咪唑, 分离产率根据反应的苯并咪唑计算; c) 2-羟基苯硼酸 (0.4 mmol), 回收 50% 苯并咪唑, 分离产率根据反应的苯并咪唑计算; d) **1** (0.4 mmol), **2** (0.2 mmol), [Cu(1,10-邻菲啰啉)₃]Br₂ (0.05 mmol), Cs₂CO₃ (0.2 mmol), DMF (1 mL), 空气, 150°C, 反应 12 h, 分离产率; e) 其比例由 ¹H NMR 测定; f) 反应温度为 145°C

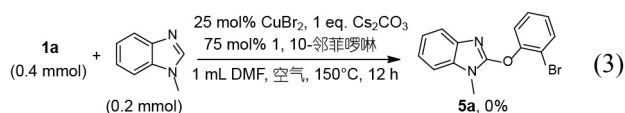
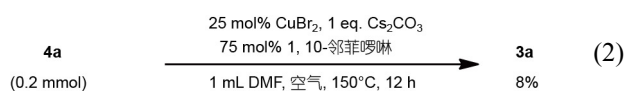
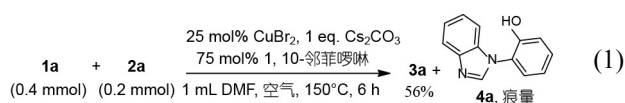
键在反应后保持不变。

进一步研究表明, 具有不同取代基的苯并咪唑衍生物发生反应, 均能得到中等产率的目标化合物。但由于 1*H*-苯并咪唑的 1,3-互变异构现象的存在, 苯并咪唑苯环上有单取代基团的衍生物得到的异构体产物较难分离。当苯环上有给电子基团如甲基和甲氧基时可以得到较好分离产率(见 **3g** (**3g'**) 和 **3h** (**3h'**)), 分离产率分别为 66% 和 60%。当苯环上有单取代吸电子基团

如硝基时, 仅得到痕量的目标产物(**3i**和**3i'**); 而对于吸电子基团如酯基, 我们成功分离了两个异构体, 其中 **3j** 的分离产率为 31%。当苯环上有单取代的卤素原子时, 得到了中等产率的对应产物(**3k**~**3m**)。降低反应温度, 对于苯环上具有双取代基团的苯并咪唑衍生物, 如 5,6-二甲基 1*H*-苯并-[*d*]咪唑也得到了中等收率的目标产物 **3n**。其他的苯并咪唑类似物, 如 1*H*-萘并[2,3-*d*]咪唑、咪唑和呋唑, 只能得到痕量的目标产物(**3o**~**3q**)。

为了进一步研究反应可能的机理, 我们在**1a**和**2a**反应的较优条件下加入1当量的自由基捕获剂2,2,6,6-四甲基哌啶氮氧化物(TEMPO), 发现仅有痕量的产物形成; 用1当量的抗坏血酸代替TEMPO, 没有检测到目标产物. 以上两个自由基捕获实验表明该反应涉及自由基历程. 在标准反应条件下, 缩短反应时间至6 h, 得到56%分离产率的产物**3a**和痕量苯并咪唑 N -芳基化产物**4a** (反应式(1)). **4a**在标准条件下反应得到8%的目标产物**3a** (反应式(2)); 同时, N -甲基-苯并[d]咪唑和2-溴苯酚在标准条件下进行反应, 没有发现目标产物**5a** (反应式(3)), 说明在此反应体系中, 分子间的C-O键不能形成. 根据以上实验结果, 我们推断反应可能经历了分子间苯并咪唑 N -芳基化、苯并咪唑2位 sp^2 C-H活化以及酚进行分子内C-O环化的过程, 而不是苯并咪唑2-位 sp^2 C-H活化、酚进行分子间C-O键形成和分子内苯并咪唑 N -芳基化. 基于实验结果和相关的报道^[28-32], 我们提出该串联反应机理可能同时涉及图1所示的两个催化循环: 在催化循环I中, 溴化铜与1,10-邻菲罗啉形成催化活性配合物(A), 在碱作用下与**2a**形成中间体(B), 接着通过单电子转移与**1a**形成自由基中间体(C), 进一步形成三价铜中间体(D), 通过还原消除得到中间体**4a**, 一价铜被氧化再生成配合物

(A); 在催化循环II中, 在碱作用下**4a**与A形成络合物E, 经中间体F形成六元铜金属络合物(G), 通过还原消除得到目标产物**3a**, 零价铜被氧化再生成配合物A, 实现催化循环.



4 结论

本文报道了在溴化铜催化下苯并咪唑类化合物与2-溴苯酚衍生物通过串联 N -芳基化/ sp^2 C-H活化/C-O环化高效合成苯并咪唑稠合二氢苯并咪唑类衍生物的新方法. 该方法具有步骤经济、条件简单和易于操作等优点. 同时对反应机理的研究表明: 该反应涉及自由基过程, 溴化铜催化剂同时参与两个催化循环, 实现了串联的C-H活化和官能团化反应过程.

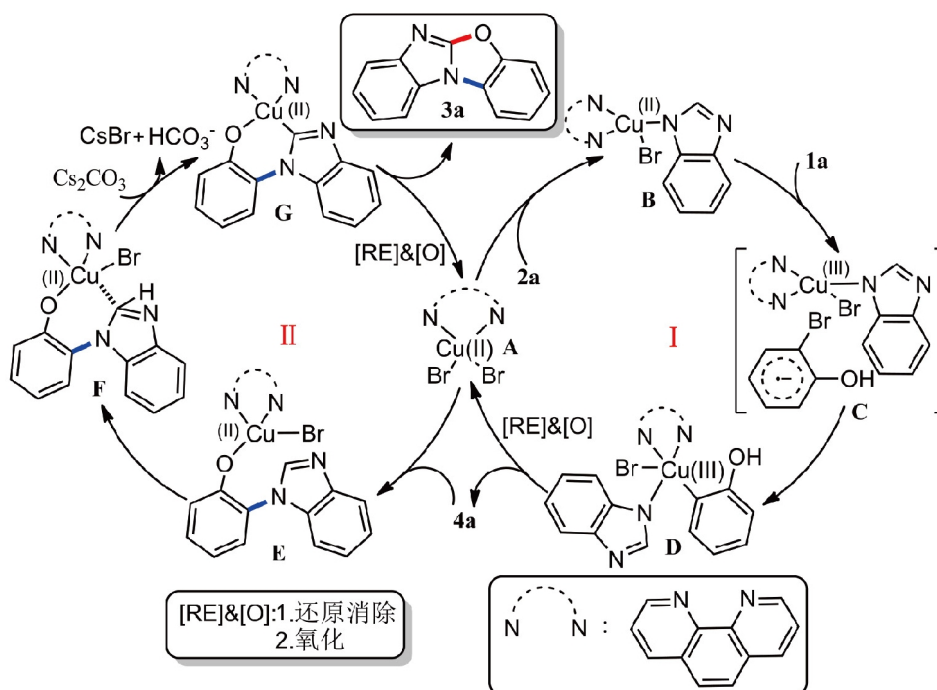


图1 反应机理 (网络版彩图)

补充材料

本文的补充材料见网络版. 补充材料为作者提供的原始数据, 作者对其学术质量和内容负责.

参考文献

- 1 Guo XX, Gu DW, Wu Z, Zhang W. *Chem Rev*, 2015, 115: 1622–1651
- 2 Willcox D, Chappell BGN, Hogg KF, Calleja J, Smalley AP, Gaunt MJ. *Science*, 2016, 354: 851–857
- 3 Shi ZJ, Lin GQ. *Sci China Chem*, 2015, 58: 1245–1248
- 4 Han SJ, Doi R, Stoltz BM. *Angew Chem Int Ed*, 2016, 55: 7437–7440
- 5 Alvarado J, Fournier J, Zakarian A. *Angew Chem Int Ed*, 2016, 55: 11625–11628
- 6 Xiao B, Gong TJ, Liu ZJ, Liu JH, Luo DF, Xu J, Liu L. *J Am Chem Soc*, 2011, 133: 9250–9253
- 7 Wei X, Qu B, Zeng X, Savoie J, Fandrick KR, Desrosiers JN, Teyrulnikov S, Marsini MA, Buono FG, Li Z, Yang BS, Tang W, Haddad N, Gutierrez O, Wang J, Lee H, Ma S, Campbell S, Lorenz JC, Eckhardt M, Himmelsbach F, Peters S, Patel ND, Tan Z, Yee NK, Song JJ, Roschangar F, Kozlowski MC, Senanayake CH. *J Am Chem Soc*, 2016, 138: 15473–15481
- 8 Luo YL, Baathulaa K, Kannekanti VK, Zhou CH, Cai GX. *Sci China Chem*, 2015, 58: 483–494
- 9 Wen J, Luo YL, Zhang HZ, Zhao HH, Zhou CH, Cai GX. *Chin Chem Lett*, 2016, 27: 391–394
- 10 Lai TT, Xie D, Zhou CH, Cai GX. *J Org Chem*, 2016, 81: 8806–8815
- 11 Tan KL, Bergman RG, Ellman JA. *J Am Chem Soc*, 2001, 123: 2685–2686
- 12 Fujiwara Y, Dixon JA, O'Hara F, Funder ED, Dixon DD, Rodriguez RA, Baxter RD, Herlé B, Sach N, Collins MR, Ishihara Y, Baran PS. *Nature*, 2012, 492: 95–99
- 13 Nishino M, Hirano K, Satoh T, Miura M. *Angew Chem Int Ed*, 2013, 52: 4457–4461
- 14 Huang Q, Qin X, Li B, Lan J, Guo Q, You J. *Chem Commun*, 2014, 50: 13739–13741
- 15 Takemura N, Kuninobu Y, Kanai M. *Org Lett*, 2013, 15: 844–847
- 16 Zhang Z, Dai Z, Ma X, Liu Y, Ma X, Li W, Ma C. *Org Chem Front*, 2016, 3: 799–803
- 17 Hong F, Chen Y, Lu B, Cheng J. *Adv Synth Catal*, 2016, 358: 353–357
- 18 Zhang W, Wang F, McCann SD, Wang D, Chen P, Stahl SS, Liu G. *Science*, 2016, 353: 1014–1018
- 19 Kulkarni MV, Patil VD. *Arch Pharm Pharm Med Chem*, 1981, 314: 440–447
- 20 Martineau A, DeJongh DC. *J Anal Appl Pyrolysis*, 1983, 5: 39–68
- 21 Yu H, Liu Q, Li Y, Ni C. *Tetrahedron Lett*, 2012, 53: 5253–5256
- 22 Alasmay FAS, Snelling AM, Zain ME, Alafeefy AM, Awaad AS, Karodia N. *Molecules*, 2015, 20: 15206–15223
- 23 Galal SA, Hegab KH, Kassab AS, Rodriguez ML, Kerwin SM, Elkhamry AMA, Eldiwani HI. *Eur J Med Chem*, 2009, 44: 1500–1508
- 24 Yang QL, Xie MS, Xia C, Sun HL, Zhang DJ, Huang KX, Guo Z, Qu GR, Guo HM. *Chem Commun*, 2014, 50: 14809–14812
- 25 Du Z, Xiong L, Lin Z, Li X, Ding Y, Wu Y. *Chin J Chem Eng*, 2014, 22: 1117–1121
- 26 Liu L, Frohn M, Xi N, Dominguez C, Hungate R, Reider PJ. *J Org Chem*, 2005, 70: 10135–10138
- 27 欧阳昆冰, 席振峰. *化学学报*, 2013, 71: 13–25
- 28 Tye JW, Weng Z, Johns AM, Incarvito CD, Hartwig JF. *J Am Chem Soc*, 2008, 130: 9971–9983
- 29 Strieter ER, Bhayana B, Buchwald SL. *J Am Chem Soc*, 2009, 131: 78–88
- 30 Maiti D, Buchwald SL. *J Am Chem Soc*, 2009, 131: 17423–17429
- 31 Allen SE, Walvoord RR, Padilla-Salinas R, Kozlowski MC. *Chem Rev*, 2013, 113: 6234–6458
- 32 Yu M, Wang Z, Hu J, Li S, Du H. *J Org Chem*, 2015, 80: 9446–9453

Construction of benzimidazole-fused dihydrobenzoxazoles via Cu-catalyzed tandem C–H functionalization

Dan Xie¹, Ting-Ting Lai¹, Yun-Bin Wu¹, Cheng-He Zhou^{1*}, Gui-Xin Cai^{1,2*}

¹ Institute of Bioorganic & Medicinal Chemistry, Key Laboratory of Applied Chemistry of Chongqing Municipality, School of Chemistry and Chemical Engineering, Southwest University, Chongqing 400715, China

² Beijing National Laboratory for Molecular Sciences, Beijing 100190, China

*Corresponding authors (email: zhouch@swu.edu.cn; gxcai@swu.edu.cn)

Abstract: Benzimidazole-fused dihydrobenzoxazoles are an important class of complex heterocycles containing both nitrogen and oxygen as building blocks for materials and pharmaceuticals. Traditional synthetic method for the skeleton lacks of step economy. This article describes the tandem cyclization of 1*H*-benzimidazole and 2-bromophenol catalyzed by copper(II) via *N*-arylation/sp² C–H activation/C–O bond cyclization to construct benzimidazole-fused dihydrobenzoxazoles in one-pot. The reaction was carried out under an air atmosphere with simple reactive conditions and easy handling. In addition, other benzimidazole derivatives, as well as 2-iodophenol and 2-hydroxybenzeneboronic acid, are also suitable for this reaction. This transformation provides a convenient method to synthesize a series of benzimidazole-fused dihydrobenzoxazoles.

Keywords: benzimidazole, benzoxazole, copper catalyst, tandem C–H activation, C–O cyclization

doi: [10.1360/N032017-00104](https://doi.org/10.1360/N032017-00104)