



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107445899 A

(43)申请公布日 2017. 12. 08

(21)申请号 201710589775.0

(22)申请日 2017.07.19

(71)申请人 枣庄学院

地址 277160 山东省枣庄市市中区北安路
一号

(72)发明人 刘雪静 韩迎 杨亮

(74)专利代理机构 济南泉城专利商标事务所
37218

代理人 李桂存

(51)Int.Cl.

C07D 235/06(2006.01)

C07D 405/06(2006.01)

权利要求书2页 说明书7页

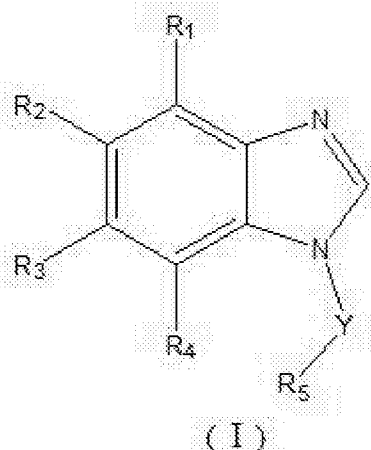
(54)发明名称

一种苯并咪唑类化合物及其制备方法

(57)摘要

本发明公开了一种苯并咪唑类化合物及其制备方法,通过SN2及环化反应合成各种取代苯并咪唑,即通过一锅反应从相应的邻氟代芳基-N,N-二甲基甲脒和伯胺经过胺取代氟原子,然后消除二甲胺环化形成产物。该方法不需要使用金属催化剂和/或有毒试剂,方法具有专一的选择性,反应产物中无异构体产生。

1. 一种苯并咪唑类化合物, 如式(I)所示,



式中, R_1 为-H, -Cl, 烷基;

R_2 为- NO_2 , -F, -Cl, Br, - CF_3 , -CN, - CO_2CH_3 , - $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$;

R_3 为-H, 烷基, -CN, - CF_3 ;

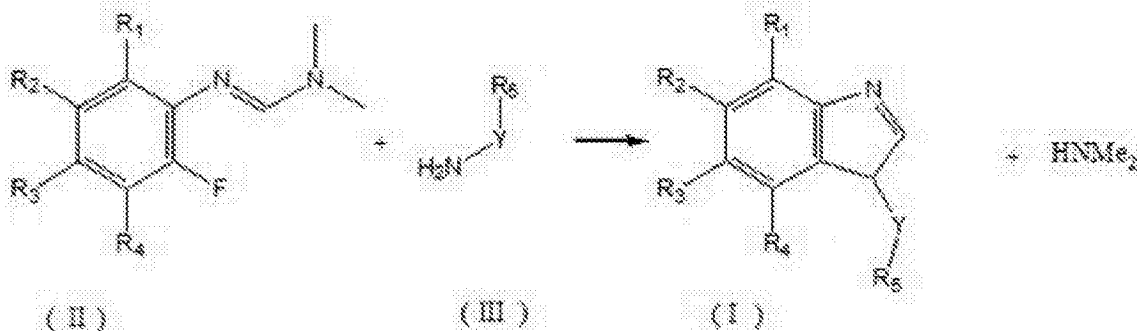
R_4 为 -H, -Cl, 烷基, 环烷基, -CN;

R_5 为-H, 烷基, 氟烷基, 环烷基, 芳环基, 杂芳环基;

Y 为-CH, - CH_2 , -N, -NH, - NH_2 , 环烷基。

2. 一种权利要求1所述苯并咪唑类化合物的制备方法, 其特征在于, 步骤包括:

以式(II)化合物和式(III)化合物, 即邻氟代芳基-N,N-二甲基甲脒和伯胺为起始原料, 在溶剂中反应, 合成式(I)化合物, 即苯并咪唑类化合物, 具体工艺如下所示:



式(II)化合物和式(III)化合物中的取代基 $R_1 \sim R_5$ 和Y, 定义同式(I)化合物。

3. 根据权利要求2所述的制备方法, 其特征在于: 式(II)化合物和式(III)化合物的摩尔量比为1:1~12。

4. 根据权利要求2所述的制备方法, 其特征在于: 式(II)化合物中, R_2 为吸电子基团。

5. 根据权利要求4所述的制备方法, 其特征在于: R_2 为- NO_2 , - CF_3 或-CN。

6. 根据权利要求2所述的制备方法, 其特征在于: 式(III)化合物为伯胺。

7. 根据权利要求6所述的制备方法, 其特征在于: 式(III)化合物为脂肪伯胺、芳香伯胺或含有杂环的伯胺。

8. 根据权利要求2所述的制备方法, 其特征在于: 溶剂为DMF、DMA、DMSO、HMPA、THF或二氧六环。

9. 根据权利要求2所述的制备方法, 其特征在于: 反应的温度为80~220℃, 时间为0.2

~5h。

一种苯并咪唑类化合物及其制备方法

技术领域

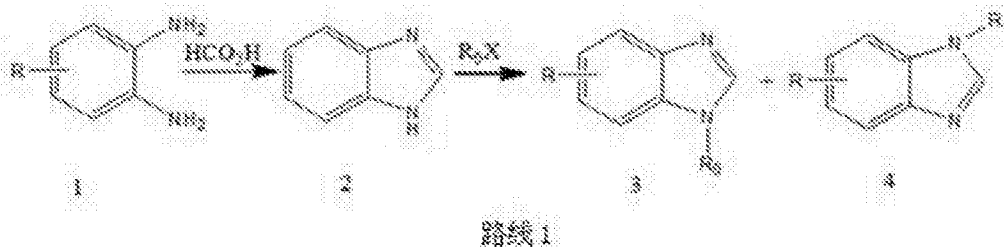
[0001] 本发明属于有机合成技术领域,涉及一种苯并咪唑类化合物及其制备方法。

背景技术

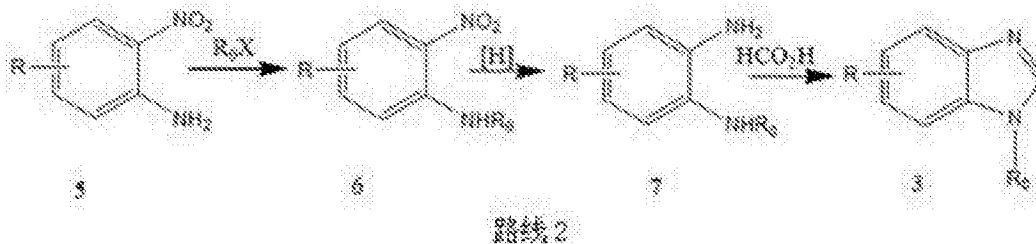
[0002] 苯并咪唑环系统是用于药物发现的多数普遍存在的核心结构之一,已经在许多生物活性化合物中发现。例如Raf(激酶抑制剂),LCK(淋巴细胞特异性激酶抑制剂等),5-羟色胺受体,磷酸二酯酶IV抗组胺药Astemizole和抗溃疡奥美拉唑。

[0003] 研究人员已经作出了许多努力来开发制备这类化合物,目前,主要有三种合成1-取代的苯并咪唑衍生物的方法:

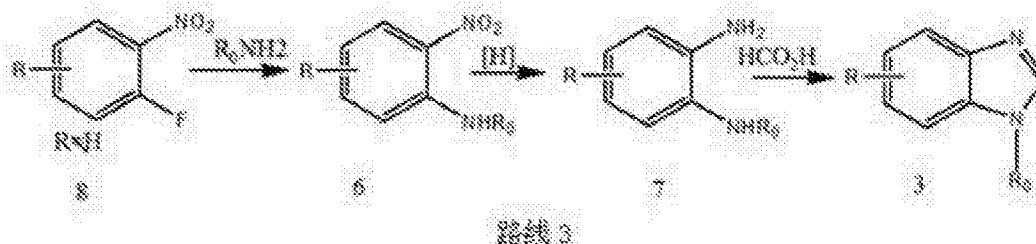
(a) 路线1:1,2-二氨基芳烃1与甲酸的缩合形成苯并咪唑核心2,然后在苯并咪唑环的一个氮上直接进行N-烷基化,产生两个区域异构体3和4。然而,在大多数情况下,在指定的氮上的区域选择性烷基化是困难的,导致方案1中合成产物中存在两种区域异构体3和4的混合物(约1:1异构体)。这些混合物的分离和表征通过HPLC和2D NMR技术进行,这是一个耗时、费力的过程。



[0004] (b) 路线2:2-硝基苯胺5的烷基化,将硝基还原为氨基,然后7与甲酸环化以形成所需化合物3。



[0005] (c) 路线3:邻氟代硝基苯化合物8是另一种前体通过三步合成产生化合物3,化合物8的氟基团被伯胺取代(SN2),将硝基还原为胺,然后用甲酸环化产生目标化合物。



[0006] 总的来说,目前这些合成路线在某些情况下是费时费力的,需要纯化几种中间体,

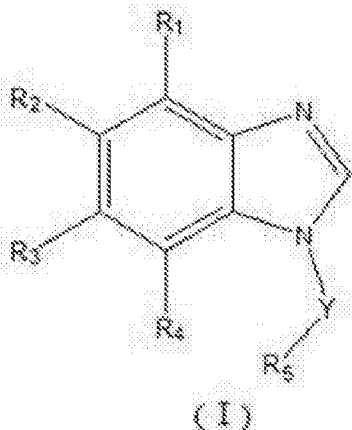
以及区域异构体的分离和表征。

发明内容

[0007] 本发明针对现有技术中存在的上述不足,提供一种苯并咪唑类化合物,并提供了其制备方法,通过SN2及环化反应合成各种取代的苯并咪唑类化合物,即通过一锅反应从相应的邻氟代芳基-N,N-二甲基甲脒和伯胺经过胺取代氟原子然后消除二甲胺环化形成产物。

[0008] 本发明技术方案如下:

一种苯并咪唑类化合物,如式(I)所示,



式中, R_1 为-H, -Cl, 烷基;

R_2 为- NO_2 , -F, -Cl, Br, - CF_3 , -CN, - CO_2CH_3 , - $\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$;

R_3 为-H, 烷基, -CN, - CF_3 ;

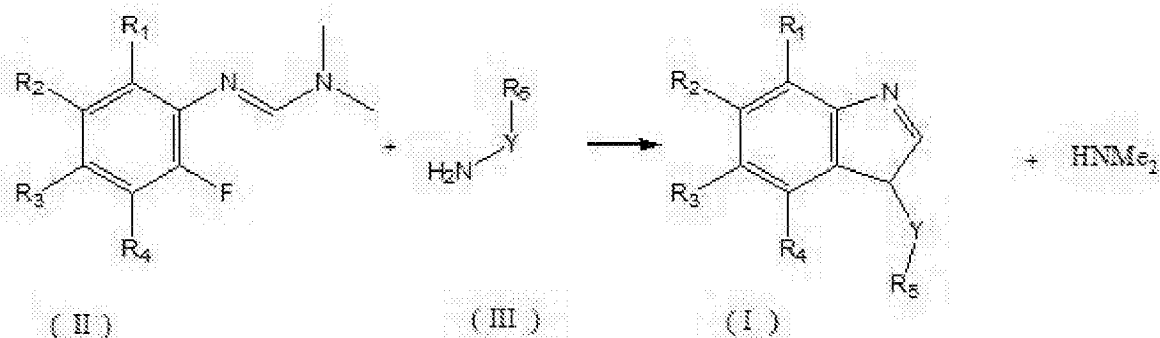
R_4 为-H, -Cl, 烷基, 环烷基, -CN;

R_5 为-H, 烷基, 氟烷基, 环烷基, 芳环基, 杂芳环基;

Y 为-CH, - CH_2 , -N, -NH, - NH_2 , 环烷基。

[0009] 本发明苯并咪唑类化合物的制备方法,步骤包括:

以式(II)化合物和式(III)化合物,即邻氟代芳基-N,N-二甲基甲脒和伯胺为起始原料,在溶剂中反应,合成式(I)化合物,即苯并咪唑类化合物,具体工艺如下所示:



式(II)化合物和式(III)化合物中的取代基 $R_1 \sim R_5$ 和Y,定义同式(I)化合物。

[0010] 进一步地,所述制备方法中,式(II)化合物和式(III)化合物的摩尔量比为1:1~12。

[0011] 进一步地,所述制备方法中,式(II)化合物中, R_2 为吸电子基团, R_2 优选为- NO_2 , -

CF₃或-CN。

[0012] 进一步地,所述制备方法中,式(III)化合物为伯胺,优选脂肪伯胺、芳香伯胺或含有杂环的伯胺。

[0013] 进一步地,所述制备方法中,溶剂为DMF、DMA、DMSO、HMPA、THF或二氧六环。

[0014] 进一步地,所述制备方法中,反应的温度为80~220℃,时间为0.2~5h。

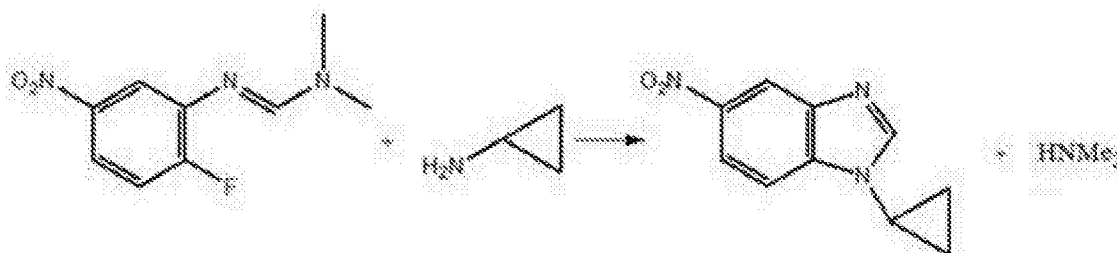
[0015] 本发明有益效果具体在于:通过SN₂及环化反应合成各种取代的苯并咪唑类化合物,即通过一锅反应从相应的邻氟代芳基-N,N-二甲基甲脒和伯胺经过胺取代氟原子然后消除二甲胺环化形成产物。与传统方法相比,取代和关环一锅完成,反应过程不需要使用金属催化剂和/或有毒试剂,合成方法具有专一的选择性,反应产物无异构体产生,工艺流程简单,收率高。

具体实施方式

[0016] 为更好的理解本发明的内容,下面结合实施例用作进一步解释本发明。

[0017] 本发明中,若未作明确说明,则室温为25℃;转速限定的搅拌方式为常规的搅拌方式,转速为500~1000转/分钟。

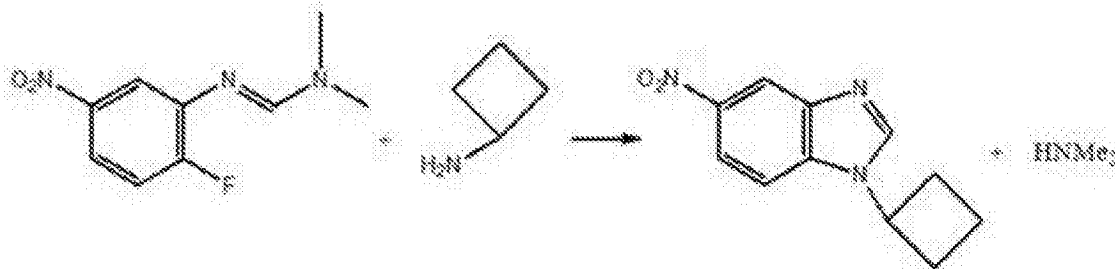
[0018] 实施例1



在一个25mL的单口圆底烧瓶中分别加入磁力搅拌子、二甲基亚砜(DMSO) 15mL、(E)-N'-(2-氟-5-硝苯基)-N,N-二甲基甲脒【(E)-N'-(2-fluoro-5-nitrophenyl)-N,N-dimethylformamidine】0.21g(1 mmol)和环丙基胺 0.285g(5mmol)。在单口圆底烧瓶上放一个空气冷凝管。将反应瓶放入油浴中加热到150℃并保持2小时。停止反应后,将反应瓶冷至室温后,把反应混合物倒入装有50mL水的250mL分液漏斗中。用3×30mL乙酸乙酯萃取混合液,合并有机相,依次用饱和食盐水和水洗洗涤有机相,再用无水硫酸钠干燥过夜。旋蒸除去有机相中乙酸乙酯,旋蒸后混合物用硅胶柱层析分离产物1-环丙基-5-硝基-1H-苯并[d]咪唑【1-cyclopropyl-5-nitro-1H-benzo[d]imidazole】0.115g,产率57%。

[0019] ¹H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.07 - 1.17 (m, 2 H), 1.21 - 1.32 (m, 2 H), 3.60 (dt, J=7.02, 3.51 Hz, 1 H), 7.81 - 7.88 (m, 1 H), 8.22 - 8.32 (m, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.55 (br. s., 1 H); ¹³C NMR (126 MHz, MeOD) δ ppm 5.32, 42.80, 11.31, 115.63, 118.80, 139.51, 142.57, 144.46, 148.01; HRMS calcd. for C₁₀H₉N₃O₂: 203.0695, found 203.0682.

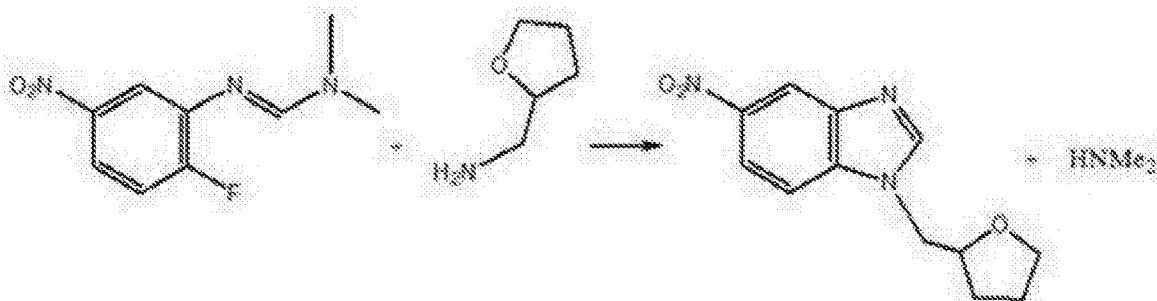
[0020] 实施例2



在一个25 mL的单口圆底烧瓶中分别加入磁力搅拌子、二甲基亚砜(DMSO)15 mL、(E)-N'-(2-氟-5-硝苯基)-N,N-二甲基甲脒【(E)-N'-(2-fluoro-5-nitrophenyl)-N,N-dimethylformamidine】0.21g(1 mmol)和环丁基胺 0.355 g(5 mmol)。在单口圆底烧瓶上放一个空气冷凝管。将反应瓶放入油浴中加热到150℃并保持2小时。停止反应后,将反应瓶冷至室温后,把反应混合物到入装有50 mL水的250 mL分液漏斗中。用3×30 mL乙酸乙酯萃取混合液,合并有机相,依次用饱和食盐水和水洗涤有机相,再用无水硫酸钠干燥过夜。旋蒸除去有机相中乙酸乙酯,旋蒸后混合物用硅胶柱层析分离得产物1-环丁基-5-硝基-1H-苯并[d]咪唑【1-cyclobutyl-5-nitro-1H-benzo[d]imidazole】0.117 g, 产率54%。

[0021] ^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.94 – 2.15 (m, 2 H), 2.51 – 2.73 (m, 4 H), 4.98 – 5.10 (m, 1 H), 7.72 (d, $J=8.85$ Hz, 1 H), 8.20 (d, $J=8.85$ Hz, 1 H), 8.54 (d, $J=8.85$ Hz, 2 H); ^{13}C NMR (126 MHz, MeOD) δ ppm 15.12, 29.83, 47.50, 47.66, 47.84, 48.01, 48.18, 48.35, 48.52, 48.63, 48.66, 50.46, 111.27, 115.61, 118.50, 137.66, 142.76, 144.22, 145.75; HRMS calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$: 217.0851, found 217.0838.

[0022] 实施例3



在一个25 mL的单口圆底烧瓶中分别加入磁力搅拌子、二甲基亚砜(DMSO)15 mL、(E)-N'-(2-氟-5-硝苯基)-N,N-二甲基甲脒【(E)-N'-(2-fluoro-5-nitrophenyl)-N,N-dimethylformamidine】0.21g(1 mmol)和环丁基胺 0.355 g(5 mmol)。在单口圆底烧瓶上放一个空气冷凝管。将反应瓶放入油浴中加热到160℃并保持3小时。停止反应后,将反应瓶冷至室温后,把反应混合物到入装有50 mL水的250 mL分液漏斗中。用3×30mL乙酸乙酯萃取混合液,合并有机相,依次用饱和食盐水和水洗涤有机相,再用无水硫酸钠干燥过夜。旋蒸除去有机相中乙酸乙酯,旋蒸后混合物用硅胶柱层析分离得产物5-硝基-1-((四氢呋喃-2)甲基)-1H-苯并[d]咪唑【5-nitro-1-((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)-1H-benzo[d]imidazole】0.192 g, 产率78%。

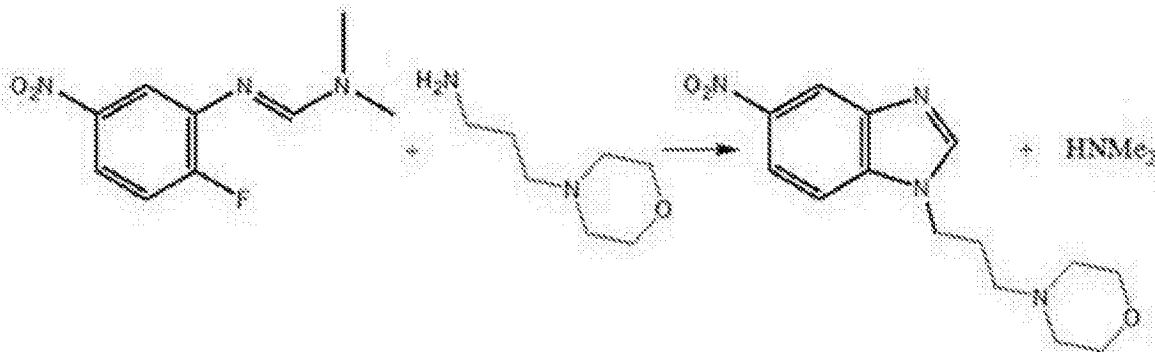
[0023] ^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.56 – 1.71 (m, 1 H), 1.77 – 1.86 (m, 1 H), 1.86 – 1.96 (m, 1 H), 2.14 (ddd, $J=7.78, 5.19, 5.04$ Hz, 1 H), 3.69 – 3.78

(m, 1 H), 3.80 - 3.88 (m, 1 H), 4.23 - 4.32 (m, 1 H), 4.32 - 4.42 (m, 1 H), 4.54 (dd, $J=14.65, 2.75$ Hz, 1 H), 7.82 (d, $J=8.85$ Hz, 1 H), 8.25 (dd, $J=8.85, 2.14$ Hz, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.57 (d, $J=2.14$ Hz, 1 H); ^{13}C NMR (126 MHz, MeOD) δ ppm 25.66, 28.68, 49.19, 68.28, 77.80, 111.53, 115.42, 118.56, 138.75, 142.22, 144.09, 148.44; HRMS calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$: 247.0957, found 247.0942.

[0024] 实施例4

4-(3-(5-硝基-1H-苯并[d]咪唑)丙基)吗啉

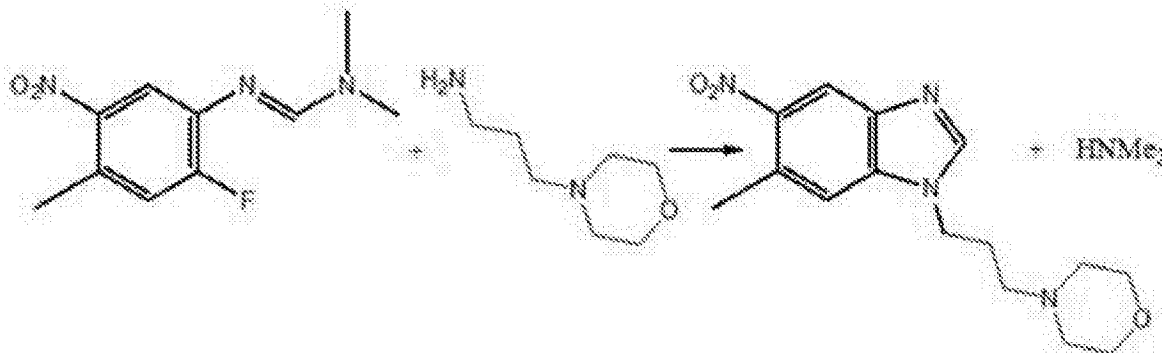
4-(3-(5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)morpholine



在一个25 mL的单口圆底烧瓶中分别加入磁力搅拌子、二甲基乙酰胺(DMSO)15 mL、(E)-N'-(2-氟-5-硝基)-N,N-二甲基甲脒【(E)-N'-(2-fluoro-5-nitrophenyl)-N,N-dimethylformamidine】0.21g(1 mmol)和N-(3-氨基丙基)吗啉 0.355 g(7mmol)。在单口圆底烧瓶上放一个空气冷凝管。将反应瓶放入油浴中加热到160℃并保持3小时。停止反应后,将反应瓶冷至室温后,把反应混合物到入装有50 mL水的250 mL分液漏斗中。用3×30mL乙酸乙酯萃取混合液,合并有机相,依次用饱和食盐水和水洗涤有机相,再用无水硫酸钠干燥过夜。旋蒸除去有机相中乙酸乙酯,旋蒸后混合物用硅胶柱层析分离得产物5-硝基-1-((四氢呋喃-2)甲基)-1H-苯并[d]咪唑【4-(3-(5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)morpholine】0.246 g, 产率85%。

[0025] ^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 2.13 (t, $J=6.71$ Hz, 2 H), 2.29 - 2.47 (m, 6 H), 3.65 (t, $J=4.73$ Hz, 4 H), 4.48 (t, $J=6.71$ Hz, 2 H), 7.83 (d, $J=9.16$ Hz, 1 H), 8.28 (dd, $J=8.85, 2.14$ Hz, 1 H), 8.49 (s, 1 H), 8.60 (d, $J=2.14$ Hz, 1 H); ^{13}C NMR (126 MHz, MeOD) δ ppm 26.11, 43.38, 47.50, 47.67, 47.84, 48.01, 48.18, 48.35, 48.52, 53.60, 55.28, 66.77, 111.11, 115.58, 118.61, 138.35, 142.47, 144.15, 148.13; HRMS calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3$: 290.1379, found 290.1381.

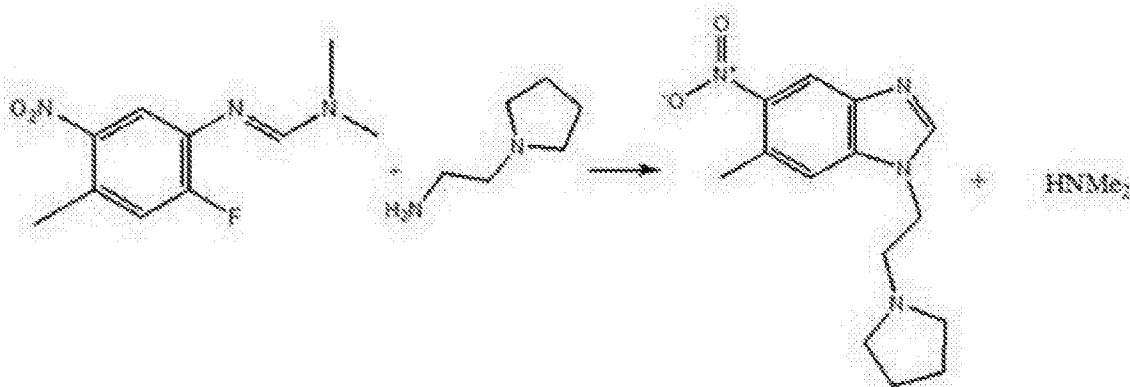
[0026] 实施例5



在一个25 mL的单口圆底烧瓶中分别加入磁力搅拌子、二甲基乙酰胺(DMSO)15 mL、(E)-N'-(2-氟-4-甲基-5-硝苯基)-N,N-二甲基甲脒【(E)-N'-(2-fluoro-4-methyl-5-nitrophenyl)-N,N-dimethylformamidine】0.225g(1 mmol)和N-(3-氨基丙基)吗啉 0.355 g(7mmol)。在单口圆底烧瓶上放一个空气冷凝管。将反应瓶放入油浴中加热到170℃并保持1小时。停止反应后,将反应瓶冷至室温后,把反应混合物到入装有50 mL水的250 mL分液漏斗中。用3×30mL乙酸乙酯萃取混合液,合并有机相,依次用饱和食盐水和水洗洗涤有机相,再用无水硫酸钠干燥过夜。旋蒸除去有机相中乙酸乙酯,旋蒸后混合物用硅胶柱层析分离得产物4-(3-(6-甲基-5-硝基-1H-苯并[d]咪唑-1)丙基)吗啉4-(3-(6-methyl-5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)propyl)morpholine】0.216 g, 产率71%。

[0027] ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm 2.11 (t, $J=6.65$ Hz, 2 H), 2.33 (t, $J=6.78$ Hz, 2 H), 2.35 - 2.44 (m, 4 H), 2.72 (s, 3 H), 3.62 - 3.70 (m, 4 H), 4.42 (t, $J=6.78$ Hz, 2 H), 7.66 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H); ^{13}C NMR (101 MHz, MeOD) δ ppm 19.83, 25.76, 42.76, 53.23, 54.86, 66.40, 113.04, 115.98, 128.43, 136.74, 140.44, 145.31, 147.20; HRMS calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3$: 304.1535, found 304.1519.

[0028] 实施例6



在一个25 mL的单口圆底烧瓶中分别加入磁力搅拌子、二甲基乙酰胺(DMA)15 mL、(E)-N'-(2-氟-4-甲基-5-硝苯基)-N,N-二甲基甲脒【(E)-N'-(2-fluoro-4-methyl-5-nitrophenyl)-N,N-dimethylformamidine】0.225g(1 mmol)和N-(3-氨基丙基)吗啉 0.355 g(7mmol)。在单口圆底烧瓶上放一个空气冷凝管。将反应瓶放入油浴中加热到170℃并保持1小时。停止反应后,将反应瓶冷至室温后,把反应混合物到入装有50 mL水的250 mL分液漏斗中。用3×30mL乙酸乙酯萃取混合液,合并有机相,依次用饱和食盐水和水洗洗涤有机相,再

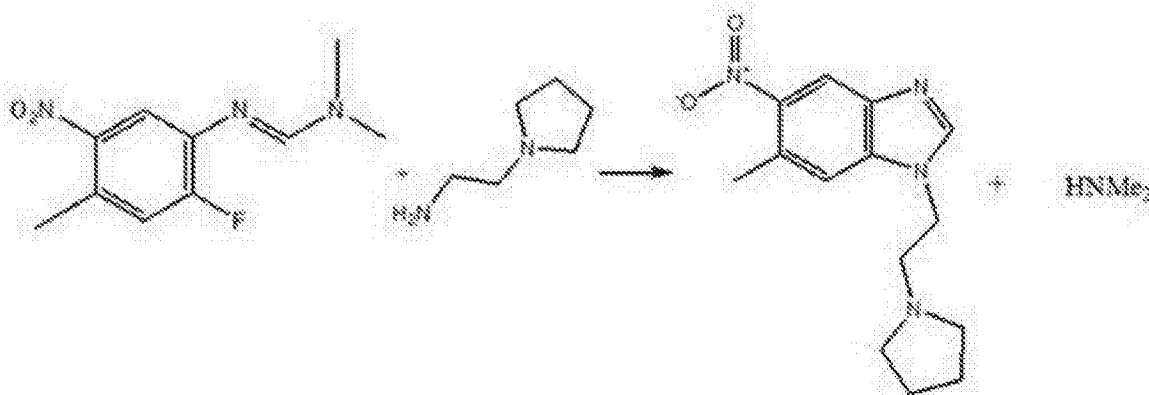
用无水硫酸钠干燥过夜。旋蒸除去有机相中乙酸乙酯,旋蒸后混合物用硅胶柱层析分离得产物6-甲基-5-硝基-1-(2-(吡咯-1)乙基)-1H-苯并[d]咪唑-1【6-methyl-5-nitro-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)-1H-benzo[d]imidazole】0.120 g, 产率44%。

[0029] ^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.78 (br. s., 4 H), 2.59 (br. s., 4 H), 2.66 (s, 3 H), 2.90 – 3.02 (m, 2 H), 4.42 (t, $J=6.71$ Hz, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H); ^{13}C NMR (126 MHz, MeOD) δ ppm 20.18, 23.45, 44.30, 47.50, 47.68, 47.85, 48.02, 48.19, 48.36, 48.53, 54.11, 54.98, 113.25, 116.38, 128.90, 137.04, 140.86, 145.72, 147.55; HRMS calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$: 274.1430, found 274.1415.

[0030] 实施例7

6-甲基-5-硝基-1-(2-(吡咯-1)乙基)-1H-苯并[d]咪唑-1

6-methyl-5-nitro-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)-1H-benzo[d]imidazole



在一个2 mL的Biotage 微波反应管中分别加入磁力搅拌子、二甲基乙酰胺(DMSO)1.8 mL、(E)-N'-(2-氟-4-甲基-5-硝基苯基)-N,N-二甲基甲脒【(E)-N'-(2-fluoro-4-methyl-5-nitrophenyl)-N,N-dimethylformamidine】45 mg(0.2 mmol)和N-(3-氨基丙基)吗啉0.355 g(7mmol)。压盖后,反应混合物在一个Biotage的微波反应器中加热到160℃、15分钟。停止反应后,将反应瓶冷至室温后,把反应混合物到入装有10 mL水的50 mL分液漏斗中。用3×5mL乙酸乙酯萃取混合液,合并有机相,依次用饱和食盐水和水洗涤有机相,再用无水硫酸钠干燥过夜。旋蒸除去有机相中乙酸乙酯,旋蒸后混合物用硅胶柱层析分离得产物6-甲基-5-硝基-1-(2-(吡咯-1)乙基)-1H-苯并[d]咪唑-1【6-methyl-5-nitro-1-(2-(pyrrolidin-1-yl)ethyl)-1H-benzo[d]imidazole】0.120 g, 产率48%。

[0031] ^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 1.78 (br. s., 4 H), 2.59 (br. s., 4 H), 2.66 (s, 3 H), 2.90 – 3.02 (m, 2 H), 4.42 (t, $J=6.71$ Hz, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H); ^{13}C NMR (126 MHz, MeOD) δ ppm 20.18, 23.45, 44.30, 47.50, 47.68, 47.85, 48.02, 48.19, 48.36, 48.53, 54.11, 54.98, 113.25, 116.38, 128.90, 137.04, 140.86, 145.72, 147.55; HRMS calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$: 274.1430, found 274.1415.