

Rapid and Efficient Synthesis of 2-Phenyl Imidazolines under Ultrasonic Acceleration

Liang Hong¹, Chunqi Hu^{1,2*}

¹Zhejiang Yongning Pharmaceutical Co., Ltd., Taizhou Zhejiang

²Shaoxing University, Shaoxing Zhejiang

Email: hucq@usx.edu.cn

Received: Feb. 2nd, 2017; accepted: Feb. 18th, 2017; published: Feb. 21st, 2017

Abstract

Objective: To synthesize 2-phenylimidazoline derivatives rapidly and efficiently. **Methods:** Benzaldehyde and substituted benzaldehydes were used as the reaction substrate, and ethylenediamine was used as the catalyst to synthesize 2-phenylimidazolines by ultrasound. **Results:** 15 ml dichloromethane as the reaction solvent, reaction under ultrasonic conditions for 25 min, after the termination of the reaction directly filtered product, the yield was 78.1% - 99%. **Conclusion:** This method can rapidly and mildly prepare such small molecular compounds.

Keywords

2-Phenylimidazoline, Ultrasonic Synthesis, One-Pot Synthesis, Rapid Post-Treatment

超声加速下2-苯基咪唑啉的高效合成

洪亮¹, 胡纯琦^{1,2*}

¹浙江永宁药业股份有限公司, 浙江 台州

²绍兴文理学院, 浙江 绍兴

Email: hucq@usx.edu.cn

收稿日期: 2017年2月2日; 录用日期: 2017年2月18日; 发布日期: 2017年2月21日

摘要

目的: 快速高效且温和地合成2-苯基咪唑啉衍生物。 **方法:** 苯甲醛及取代苯甲醛为反应底物, 和乙二胺

*通讯作者。

在NBS的催化下, 以超声合成各类2-苯基咪唑啉。结果: 以二氯甲烷15毫升为反应溶剂, 超声条件为25 min, 反应结束直接过滤即得产物, 产率为78.1%~99%。结论: 该方法可以迅速温和地制备该类小分子化合物。

关键词

2-苯基咪唑啉, 超声合成, 一锅合成法, 快速后处理

Copyright © 2017 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

咪唑啉是五元含氮杂环化合物中吸引眼球的一个代表物, 大多药物、天然产物、金属有机催化剂以及缓蚀剂的关键结构中都含有该结构片段, 咪唑啉杂环结构单元的合成及构建成为了环化学研究领域的一个热点[1]。咪唑啉是强碱性固体, 熔点较低。根据双键位置可以分为2-咪唑啉、3-咪唑啉和4-咪唑啉。在医药和农药研究中, 咪唑啉衍生物尤其是2-咪唑啉的衍生物起着非常重要的作用。如血管扩张剂和降压药2-苄基-4, 5-二氢咪唑。咪唑啉类抗菌药物在临床上应用广泛, 不断出现了新的咪唑啉衍生物的抗菌药物, 如克霉唑、咪康唑、益康唑, 近年来的酮康唑、硫康唑等等, 这些药物是抗真菌药物开发的新途径[2]; 在农药中, 如苹果黑星病的杀菌剂2-羟甲基-2-十七烷基-4, 5-二氢咪唑。

已报道的一种非常有效的一锅制备法来制备2-咪唑啉, 即从醛和乙二胺在催化剂条件下反应制备。一旦2-咪唑啉被合成, 它们就很容易被MnO₂, Pd/C, KMnO₄, 三氯乙氰尿酸, (CoCl)₂-DMSO和IBX等氧化剂氧化[3]。但是, 这种方法存在缺陷, 比如, 这些氧化剂具有爆炸性或者有毒, 或者步骤较为繁琐。最近, 在有机合成研究中被综合利用的碘被广泛研究使用了。因为这类分子有较强的氧化能力, 并且对城市环境造成毒害作用更小[4]。特别是, 碘苯二乙酯, 亚碘酰苯和羟基对甲苯磺酰氧基苯碘是最流行的和实用的三价碘试剂[5]。但该类反应后处理繁琐, 不适合工业化生产。

本文对已报道的合成方法进行改良[6], 以常用催化剂NBS为催化条件, 引入超声合成加快反应进程, 且反应后处理简单, 操作简便, 产率理想, 适合2-苯基咪唑及其衍生物的工业化生产。

2. 实验部分

2.1. 仪器、试剂

实验所需仪器如表所示, 试剂购于国药集团, 纯度为分析纯, 使用前未进一步纯化。

仪器设备名称	型号	厂家
集热式恒温加热磁力搅拌器	DF-101Z	河南科华
电子天平	YP502N	上海精科
暗箱三用紫外分析仪	ZF-7	上海嘉鹏
电热鼓风干燥箱	101A-1E	上海实验
熔点测定仪	JH30L	上海佳航

2.2. 2-苯基咪唑啉的合成

在一定量二氯甲烷中加入苯甲醛(0.5 g)和乙二胺 0℃超声反应 1 min, 加入 NBS 后超声波下反应, 所得反应液经抽滤分离得白色固体即为目标产物。(图 1)反应过程中反应物的比例为: 苯甲醛:乙二胺:NBS = 1:1.05:1.05, 调整二氯甲烷的体积(5, 10, 15, 20 mL) (结果见表 1)以及超声时间(10, 15, 20, 25 min) (结果见表 2)控制反应产率。最终确定为溶剂体积 15 mL, 反应时间 25 min 为最佳反应条件。

熔点: 101.7℃~102.4℃ (文献报道 102℃~103℃ [7])。

氢谱: $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO) δ 10.50 (s, 2H), 8.00 (m, 2H), 7.81 (m, 1H), 7.70 (m, 2H), 4.03 (s, 4H)。

质谱: ESI/MS(M-Br) $^+$:147。

2.3. 取代 2-苯基咪唑啉衍生物的合成

确定以上基本反应条件后, 改变反应底物考察该反应条件及后处理的适用性。(图 2)反应结果见表 3。

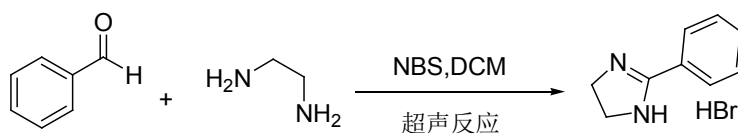


Figure 1. Synthesis Route of 2-Phenyl-imidazoline

图 1. 2-苯基咪唑啉的基本合成路线

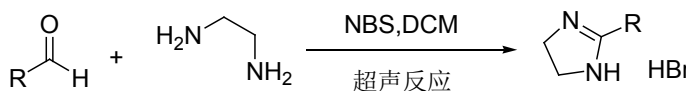


Figure 2. Synthesis Route of 2-Substituted Phenyl-imidazoline

图 2. 取代 2-苯基咪唑啉合成的基本路线

Table 1. Yield of 2-phenylimidazoline in different solvent volumes

表 1. 不同溶剂体积下的 2-苯基咪唑啉产率

编号	溶剂体积	超声反应时间	产率
1	5 ml	20 min	85.7%
2	10 ml	20 min	91.0%
3	15 ml	20 min	92.4%
4	20 ml	20 min	90.1%

Table 2. Yield of 2-phenylimidazoline under different solvent ultrasonic reaction time

表 2. 不同溶剂超声反应时间下的 2-苯基咪唑啉产率

编号	溶剂体积	超声反应时间	产率
5	15 ml	10 min	87.8%
6	15 ml	15 min	91.6%
7	15 ml	20 min	92.8%
8	15 ml	25 min	97.1%
9	15 ml	30 min	92.2%

Table 3. Reaction productivity of different substituted benzaldehydes with ethylenediamine**表 3.** 不同取代苯甲醛与乙二胺的反应产率

编号	底物	超声反应时间	产率
1	苯甲醛	25 min	95.3%
2	对甲氧基苯甲醛	25 min	96.3%
3	邻甲氧基苯甲醛	25 min	78.1%
4	间甲氧基苯甲醛	25 min	94.2%
5	对氯苯甲醛	25 min	99.9%
6	间氯苯甲醛	25 min	86.9%
7	对硝基苯甲醛	25 min	94.4%
8	邻硝基苯甲醛	25 min	83.3%

3. 结果与讨论

从反应结果可见, 溶剂剂量少, 溶质不能完全溶解, 导致反应产率下降。当溶剂的量定于 10~20 ml 时, 产率的差异不大, 综合考虑本实验采用二氯甲烷量为 15 mL。

利用超声波辐射, 使原本反应过夜的时间大幅度缩短, 超声时间为 10 min 时, 时间太短会导致反应不够完全, 产率降低, 但如果时间太长, 如 30 min 又会使产物重新溶解, 因而当超声超过 25 分钟时, 产率有所下降, 这是由于得到的产物在超声的作用下重新溶于溶液中。在对照组过夜的操作实验中, 我们发现, 溴代琥珀亚酰胺加入到苯甲醛与乙二胺的混合物中时, 容易结块, 导致反应不易进行, 得到的产物杂质多, 颜色偏黄。而放在超声波清洗仪里的反应, 溴代琥珀亚酰胺加入后, 一分钟内就可溶解, 变成乳白色或者米白色的混悬液, 随着超声时间的增加, 在一定范围内, 混悬液增多。

综上所述超声波能使反应加快。此反应超声时间设置在 25 min 时, 可以得到 97.1% 的高产率。

当底物换成对氯苯甲醛, 间氯苯甲醛, 邻甲氧基苯甲醛, 对甲氧基苯甲醛, 间甲氧基苯甲醛, 对硝基苯甲醛和邻硝基苯甲醛时, 其他条件不变, 其结果如表 2 所示。

从实验结果可知此反应活性受电子效应和空间效应两个因素影响

1) 取代基吸电子效应的影响。表 2 中对氯苯甲醛和对甲氧基苯甲醛作为反应底物得到的产率高于苯甲醛, 且对位取代的产率均高于间位取代的产率, 说明对位吸电子基团的存在有利于反应的进行。2) 空间效应的影响。表中邻甲氧基苯甲醛和邻硝基苯甲醛为底物的反应产率低于对位取代底物的产率, 说明邻位的空间位阻对反应有一定的影响, 涉及到相关邻位取代底物的反应, 在工业化生产上会受到一定的影响。

4. 结论

以取代苯甲醛为原料一锅法高效合成 2-咪唑啉的最佳工艺为以对氯苯甲醛为底物, 溶剂二氯甲烷为 15 ml (对氯苯甲醛:乙二胺:NBS = 1:1.05:1.05), 超声时间为 25 min, 最高产率可达 99.9%。

综上所述该实验不仅摒弃以往的高温需求, 降低能耗, 而且大大的缩短了反应时间, 实验易操作, 而且在人为因素不可避免的实验条件下仍取得高产率。在此探究过程中, 超声波起到了重要作用, 超声能量能加速和控制化学反应, 提高反应产率, 不仅条件温和, 反应迅速, 后处理方便, 利于工业化生产。

参考文献 (References)

- [1] Gulevich, A.V., Balenkova, E.S. and Nenajdenko, V.G. (2007) The First Example of a Diastereoselective Thio-Ugi Reaction: A New Synthetic Approach to Chiral Imidazole Derivatives. *The Journal of Organic Chemistry*, **72**, 7878-7885. <https://doi.org/10.1021/jo071030o>
- [2] 傅送保. 环烷基咪唑啉的合成及其缓蚀杀菌性能研究[J]. 精细化工中间体, 2004, 8(2): 8-11.
- [3] Huang, Y., Zu, X., Wu, F., *et al.* (2012) Highly Efficient Oxidation of 2-Imidazoline-5-Carboxylic Derivatives to Imidazole-5-Carboxylic Derivatives by Dioxygen. *Tetrahedron*, **68**, 3123-3128. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2012.01.025>
- [4] Varvoglis, A. (1996) Hypervalent Iodine in Organic Synthesis. Academic Press.
- [5] Ueno, M., Nabana, T. and Togo, H. (2003) Novel Oxidative Tosyloxylation of Alcohols with Iodosylbenzene and p-Toluenesulfonic Acid and Its Synthetic Use for Direct Preparation of Heteroaromatics. *The Journal of Organic Chemistry*, **68**, 6424-6426. <https://doi.org/10.1021/jo030045t>
- [6] Fujioka, H., Murai, K., Ohba, Y., Hiramatsu, A. and Kita, Y. (2005) A Mild and Efficient One-Pot Synthesis of 2-Dihydroimidazoles from Aldehydes. *Tetrahedron Letters*, **46**, 2197-2199. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2005.02.025>
- [7] Sun, M., Wei, H.T., Li, D., *et al.* (2008) Mild and Efficient One-Pot Synthesis of 2-Imidazolines from Nitriles Using Sodium Hydrosulfide as Catalyst. *Synthetic Communications*, **38**, 3151-3158. <https://doi.org/10.1080/00397910802109232>

期刊投稿者将享受如下服务:

1. 投稿前咨询服务 (QQ、微信、邮箱皆可)
2. 为您匹配最合适的期刊
3. 24 小时以内解答您的所有疑问
4. 友好的在线投稿界面
5. 专业的同行评审
6. 知网检索
7. 全网络覆盖式推广您的研究

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: hjmce@hanspub.org