



有机化学综合实验“1-苄基-2-苯基苯并咪唑的合成”设计

徐彦芹, 刘敏, 马佑才, 陈裕豪, 李鑫, 张晓慧, 熊燕

(重庆大学化学化工学院, 重庆 401331)

摘要: 针对教材中有机化学综合实验氧化还原类项目反应温度较高、易产生有毒有害气体、副反应多、产率不高、产品回收困难等问题, 设计了“1-苄基-2-苯基苯并咪唑的合成”实验。实验项目具有较强的综合性, 包含了有机化学实验基本操作及柱层析、薄层色谱、熔点测定及核磁表征, 采用 ChemDraw、MestReNova 等软件制图、谱图解析等对数据处理分析。此实验项目适用于本科大三(下)或者大四(上), 有效避免了当前有机化学综合实验氧化还原实验项目中存在的一些问题, 使化学化工类相关专业本科生的综合实验能力得到锻炼。

关键词: 有机化学综合实验; 氧化还原反应; N,N'-二苄基邻苯二胺; 2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌; 1-苄基-2-苯基苯并咪唑

中图分类号: O657.39

文献标志码: A

DOI: 10.12179/1672-4550.20220161

Organic Chemistry Comprehensive Experiment: Synthesis of 1-Benzyl-2-Phenylbenzimidazole

XU Yanqin, LIU Min, MA Youcai, CHEN Yuhao, LI Xin, ZHANG Xiaohui, XIONG Yan

(School of Chemistry and Chemical Engineering, Chongqing University, Chongqing 401331, China)

Abstract: Aiming at the problems of high reaction temperature, easy to produce toxic and harmful gases, many side effects, low yield, and difficult product recovery of organic chemistry comprehensive experiments in the textbook, the experiment of “Synthesis of 1-Benzyl-2-Phenylbenzimidazole” was designed. This experiment had strong comprehensiveness, including the basic operation of organic chemical experiment and column chromatography, thin layer chromatography (TLC), melting point determination and nuclear magnetic determination, and ChemDraw, MetReNova and other software were used to analyze and process data. This experiment is suitable for senior undergraduates, which effectively avoids some problems existing in the current organic chemistry comprehensive experiment oxidation and reduction experimental project, so that the comprehensive experimental ability of undergraduates majoring in chemical industry can be exercised.

Key words: organic chemistry comprehensive experiment; redox reaction; N,N'-dibenzyl-phenylenediamine; 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone; 1H-Imidazole,2-phenyl-1-(phenylmethyl)

有机化学综合实验是高等学校本科化学化工类相关专业开设的重要实验课程之一, 有机氧化还原反应实验项目是有机化学实验的重要组成部分^[1-7]。查阅当前一些高校相关实验教材^[8-11], 有机氧化还原反应实验项目通常采用强氧化性的无机氧化剂(铬酸钠、硝酸等), 加热温度一般高于 50 ℃, 反应过程中易产生有毒有害气体(NO、NO₂

等), 且副反应多, 产率不高, 产品回收困难。

为解决上述问题, 重庆大学化学化工学院实验中心有机化学实验教学团队重新设计了有机氧化还原反应实验项目, 不再采用强氧化剂硝酸、铬酸钠, 而采用氧化性相对较弱的有机氧化剂 2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌(DDQ)。实验方案为: 以 N, N'-二苄基邻苯二胺为原料, 氧化作用下去

收稿日期: 2022-03-18; 修回日期: 2023-06-30

基金项目: 2022 年教育部产学研合作协同育人项目(220900575222005); 2023 年重庆市高等教育教学改革研究项目(233010)。

作者简介: 徐彦芹(1984-), 女, 硕士, 高级工程师, 主要从事有机化学方面的研究。E-mail: xuyanqin666@163.com

氢得到单边亚胺结构, 利用分子内亲核加成, 经环合反应制得苯并咪唑啉, 氧化作用下去氢得到具有芳香性的苯并咪唑。此过程有效减少了有害气体的产生, 利用分子内的氧化脱氢偶联制备出苯并咪唑类化合物, 室温即可发生反应, 不需要再添加其他催化剂或添加剂, 目标产物相对单一, 副反应少, 反应 1~2 h 的收率即可达 90% 以上, 且后续步骤简单, 目标产物易于分离提取。

1 设计原理

苯并咪唑是一类杂环化合物^[12], 常见于药物、天然产物和金属络合物催化剂^[13-14], 结构与天然存在的核苷酸相似, 具有较强的生物活性^[15]。具有不同取代基的苯并咪唑已被证明具有抗病毒、抗菌、抗肿瘤、抗高血压、抗糖尿病和抗艾滋病毒等多种临床和生物活性潜力。带有苯并咪唑结构的化合物具有杀真菌和植物生长调节的特性, 常用于农用化学品。

苯并咪唑化合物常见的合成方式主要有以下

两种。

1) 将邻苯二胺与羧酸在有或无催化剂的情况下反应。此方法先经 N-酰基化反应, 氨基再与羰基进行加成环化脱水制备苯并咪唑。

2) 将邻苯二胺与醛反应。邻苯二胺与醛羰基缩合形成单或双席夫碱, 席夫碱发生亲核关环、氧化脱氢得到目标产物苯并咪唑。

本实验与上述两种方法不同, 以 N, N'-二苯基邻苯二胺为原料, 在二甲亚砜溶剂中, 加入 DDQ, 恒温油浴 40 °C, 搅拌反应 1 h 制备 1-苯基-2-苯基苯并咪唑, 如图 1 所示。DDQ 氧化偶联反应机理如图 2 所示。

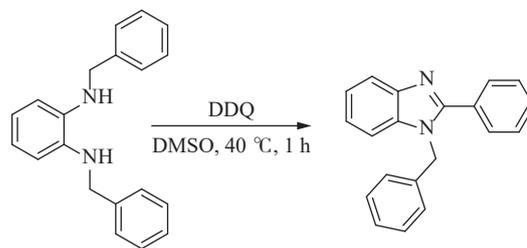


图 1 1-苯基-2-苯基苯并咪唑的合成

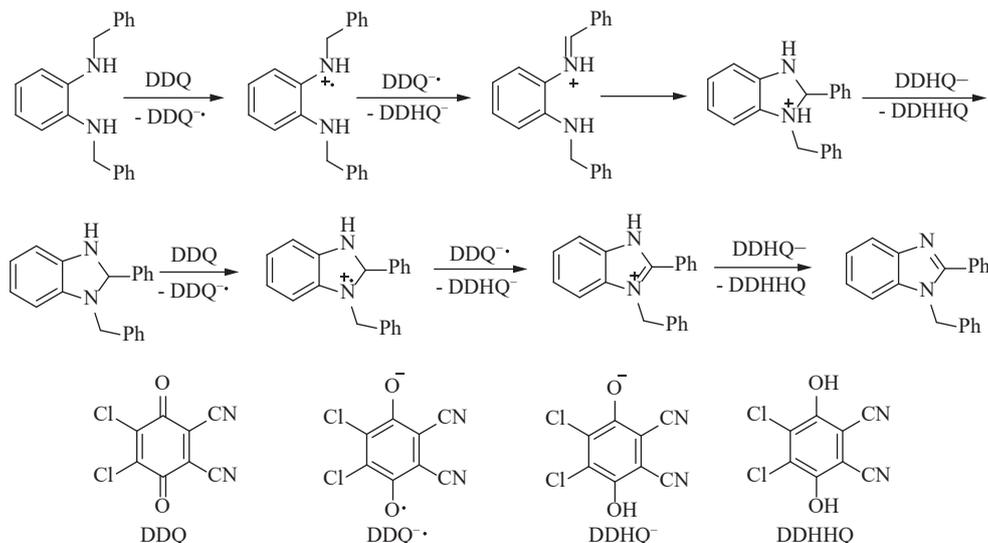


图 2 DDQ 氧化 N, N'-二苯基邻苯二胺合成 1-苯基-2-苯基苯并咪唑的机理

反应底物 N, N'-二苯基邻苯二胺在 DDQ 氧化作用下失去一个电子, 即单电子转移过程(single electron transfer, SET), 生成自由基正离子中间体, DDQ 在得到一个电子后变成自由基负离子 DDQ⁻, 自由基负离子与苄位的氢作用生成亚胺正离子(或质子化的亚胺), 自由基负离子 DDQ⁻夺得苄位氢后得到 DDHQ⁻负离子, 苄胺结构单元的氮上孤对电子亲核进攻缺电子的亚胺碳, 发生分子

内亲核加成生成质子化的苯并咪唑啉, DDHQ⁻负离子脱质子作用下得到苯并咪唑啉, DDQ 氧化作用下苯并咪唑啉失去一个电子变为苯并咪唑啉的自由基正离子结构, 经去氢, 双键迁移得到目标产物 1-苯基-2-苯基苯并咪唑。此过程消耗 2 mol/L 的 DDQ, 经两种去氢过程(自由基结合和脱质子)生成对苯二酚结构。

2 实验过程

2.1 试剂、材料和仪器设备

试剂: N, N'-二苄基邻苯二胺、2, 3-二氯-5, 6-二氰基-1, 4 苯醌(DDQ, AR)、二甲亚砜(DMSO)、无水乙醇、二氯甲烷、乙酸乙酯、二氧化硅(SiO_2 , 固体颗粒)、饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液、石油醚、氘代氯仿等。

材料和设备: 铁架台、圆底烧瓶、冷凝管、层析柱、分液漏斗、普通漏斗、锥形瓶、薄层色谱(TLC)硅胶板、薄层色谱展开缸、点样毛细管、熔点测样管、核磁管、电子分析天平、磁力搅拌器、旋转蒸发仪、熔点仪(X-4A)、真空泵、核磁共振谱仪(布鲁克 AVANCE-500 MHz)。

2.2 步骤

1) 制备

称取原料 N, N'-二苄基邻苯二胺(86.5 mg, 0.3 mmol), 氧化剂 DDQ(163.4 mg, 0.72 mmol)备用。40 °C 恒温油浴搅拌。向 50 mL 干燥茄形瓶中依次放入备好的 N, N'-二苄基邻苯二胺、DDQ、搅拌子, 将茄形瓶固定在铁架台, 加入 1.0 mL 二甲亚砜, 安装冷凝管, 开启冷凝水, 打开搅拌器, 将反应烧瓶下移至 40 °C 的油浴锅中持续反应, 利用 TLC 对反应进行监测。回流加热反应 1 h 后, 关闭加热装置, 升起反应装置, 移走水浴锅, 待反应液冷却至室温后, 关闭冷凝水, 取下冷凝管, 得到反应液。

2) 淬灭萃取

搅拌条件下, 茄形瓶中滴加 5 mL 饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液淬灭反应, 直至反应液由红褐色变为橘黄色, 加入 10 mL 蒸馏水稀释反应液。将反应液转移至 125 mL 分液漏斗, 乙酸乙酯洗涤搅拌子和反应瓶, 将洗涤液转移至分液漏斗。乙酸乙酯萃取(10 mL \times 3), 萃取所得有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸镁干燥, 将有机相转入 100 mL 圆底烧瓶进行旋转蒸发浓缩得黄褐色浆状物。

3) 柱层析分离

实验采用干法装柱, 装柱前柱底要垫一层脱脂棉以防吸附剂外漏。固定好层析柱, 将 H 化学纯硅胶通过漏斗装入柱内, 中间不应间断, 形成一细流慢慢加入管内, 用橡皮槌轻轻敲打柱硅胶柱使硅胶装填连续均匀、紧密。柱装好后, 打开

下端活塞, 然后倒入 PET 洗脱以排尽柱内空气, 并保持一定液面。向旋干的圆底烧瓶中转入 2~3 mL 二氯甲烷, 震荡溶解所得浆状物, 用胶头滴管吸取溶解的样液装入填好的层析柱中, 重复操作 2~3 次, 直至样品全部装入。洗脱剂为 EtOAc: PET = 1:5(v/v), 等份收集洗脱液, 每份洗脱液采用 TLC 检查, 合并含相同成分的洗脱液。经旋转蒸发浓缩处理后得到目标成分。再经真空干燥, 得到白色结晶状固体 1-苄基-2-苯基苯并咪唑, 称重 77.3 mg, 计算产率为 91%。

4) 表征

取少量样品, 熔点测样管装样夯实(0.2~0.3 cm), 打开熔点仪, 预热 10 min, 装入样品, 调整熔点仪粗准焦及细准焦, 待样品管清晰可见, 持续升温(25 °C/min, 待接近熔点时适当降低升温速率), 仔细观察物态的变化(此时视野内可以明显观察到熔点测样管由黑色逐渐变浅, 随着温度的上升而愈加明显), 记录熔程, 重复 3 次, 计算得 1-苄基-2-苯基苯并咪唑的熔程为 130.3~132.5 °C。

取少量产品装入核磁管中, 加入氘代氯仿(0.5 mL)进行 ^1H NMR 及 ^{13}C NMR 检测。表征数据为^[6]: ^1H NMR(500 MHz, CDCl_3) δ 7.88~7.87(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.70~7.68(d, J = 6.5 Hz, 2H), 7.49~7.44(m, 3H), 7.35~7.28(m, 4H), 7.24~7.20(m, 2H), 7.11~7.10(d, J = 7.0 Hz, 2H), 5.46(s, 2H); ^{13}C NMR(125 Hz, CDCl_3) δ 154.4, 143.4, 136.6, 136.3, 130.3, 130.1, 129.5, 129.2, 128.9, 128.0, 126.2, 123.2, 122.9, 120.2, 110.7, 48.6。

3 结果与讨论

3.1 反应过程 TLC 检测

待原料反应 0.5 h, 冷却至室温后, 用点样毛细管选取微量反应溶液进行 TLC 检测, 其中展开剂为 EtOAc:PET = 1:10(v/v), 紫外灯($\lambda = 254$ nm)下发现 4 个检测点的展开高度和形状如图 3 所示。点 A 为原料 N, N'-二苄基邻苯二胺, R_f 值为 0.5; 点 B 为 DDQ, 展开后 R_f 值为 0; 点 C 为交叉点, 展开后有 2 个显著点, $R_f = 0.5$ 判断为 N, N'-二苄基邻苯二胺, $R_f = 0.1$ 的点为所生成新物质的点; 点 D 为反应 0.5 h 的反应液, 有两个点, 判断反应未完全, 反应有新物质生成, 且新生成物的极性较大, 初步判定其为目标产物。

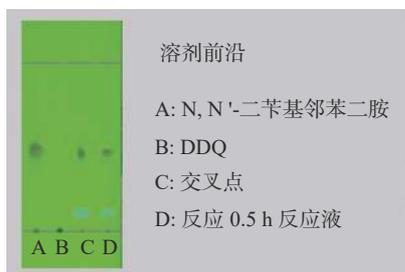


图 3 反应 0.5 h 反应液 TLC 检测图

3.2 后处理过程

1) 淬灭反应

反应 1 h 过程中, 反应液颜色为红褐色, 整个反应过程无明显变化。反应结束后, 用饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液淬灭反应, 直至反应液由红褐色变为浅黄色。此过程中发生反应为:



2) 反应结束 TLC 检测

待反应结束, 萃取得到有机相(上层), 干燥、抽滤、旋干后对有机相进行 TLC 检测, 选取原料 N, N' -二苄基邻苯二胺, 反应 1 h(反应液较粘稠), 0.3 mm 的点样管取样至 PCR 管(聚合酶链式反应), 用少许的二氯甲烷稀释, 进行薄层色谱试验, 展开剂为 $\text{EtOAc}:\text{PET} = 1:10(\text{v/v})$, 紫外灯($\lambda = 254 \text{ nm}$)下展开高度和形状如图 4 所示。点 A 为原料二苄基邻苯二胺, R_f 值为 0.5, 点 B 为 DDQ, 点 C 为交叉点, 点 D 为反应 1 h 后反应液, 展开后主要有 1 个点, $R_f = 0.1$ 的点为目标产物, 新生成产物的极性较大, 初步判定反应已完全结束。通过 TLC 分析, 反应 1 h 后原料已完全转化, 下一步可提取分离。

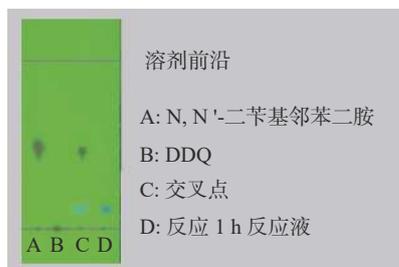


图 4 反应 1 h 后反应液薄层色谱 TLC 分析

3) 柱层析分离

柱层析分离得到目标产物。选取纯品 1-苄基-2-苄基苯并咪唑、反应 1 h 柱层析分离产物薄层色谱试验, 展开剂为 $\text{EtOAc}:\text{PET} = 1:10(\text{v/v})$, 紫外灯($\lambda = 254 \text{ nm}$)下展开高度和形状如图 5 所示。点

A 为纯品 BPB, R_f 值为 0.1; 点 B、C、D 均为柱层析反应液, 由前面的讨论可知为新生成产物, $R_f = 0.1$, 初步判定分离得到 1-苄基-2-苄基-苯并咪唑。

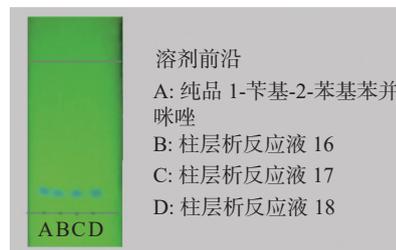


图 5 柱层析分离液薄层色谱 TLC 分析

3.3 产物分析

1) 熔点测定

采用熔点测定仪对产物进行熔点测定, 熔程为 $130.3 \sim 132.5 \text{ }^\circ\text{C}$ (lit. $130 \sim 133 \text{ }^\circ\text{C}$, JOC2012, 77, 10158), 与文献 [17] 产物熔点数据相比, 熔程较短, 说明产品纯度较高。

2) 产物的 $^1\text{H NMR}$ 图谱分析

采用 500 MHz 核磁共振谱仪对产物表征, $^1\text{H NMR}$ 谱图如图 6 所示。以 CDCl_3 (含 0.03% v/v 四甲基硅烷) 为溶剂, 以 TMS 上氢的化学位移定标为 0, 对制得的 1-苄基-2-苄基苯并咪唑进行 $^1\text{H NMR}$ 表征。氢谱可知: 第 1 组峰 7.87 (d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 1H), 双峰, 对应苯并咪唑结构 4 位上的氢; 第 2 组峰 7.69 (d, $J = 6.5 \text{ Hz}$, 2H), 双峰, 对应苯并咪唑结构 2 位取代苯基上邻位上的 2 个氢; 第 3 组峰 7.49~7.44 (m, 3H), 多重峰, 对应苯并咪唑结构 2 位取代苯基上对位的 1 个氢和苯并咪唑结构上 5、6 位上的两个氢, 共 3 个氢; 第 4 组峰 7.35~7.28 (m, 4H), 多重峰, 对应苯并咪唑 2 位取代苯基上间位的 2 个氢和苄基上间位的 2 个氢, 共 4 个氢; 第 5 组峰 7.24~7.20 (m, 2H), 对应所连苄基苯环上的对位上的一个氢和苯并咪唑结构 7 位上的 1 个氢, 共 2 个氢; 第 6 组峰 7.11 (d, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 2H), 对应苄基上邻位的 2 个氢; 第 7 组峰 5.46 (s, 2H), 单峰, 对应苄基上的 2 个氢。

3) 产物的 $^{13}\text{C NMR}$ 谱图分析

采用 125 MHz 核磁共振谱仪对产物表征, 以氘代氯仿峰的化学位移值 77.2 ppm 为定标, 得 $^{13}\text{C NMR}$ 谱图如图 7 所示。碳谱上共有 16 个峰, 分别对应结构中 16 种碳原子。苯并咪唑结构的 2 位碳出现独特的碳信号, 其位移为 154.4 ppm;

δ 为 143.4, 136.3, 136.6, 130.1, 130.3, 129.5, 129.2, 128.9, 128.0, 126.2, 123.2, 122.9, 120.2, 110.7 ppm 对应于苯并咪唑结构上苯环,

2 位取代苯基和 1 位苄基苯环上碳的信号, 共 14 种碳; $\delta = 48.6$ ppm, 对应于苄位的碳。苯环上的 14 种碳的进一步归属需要二维核磁判断。

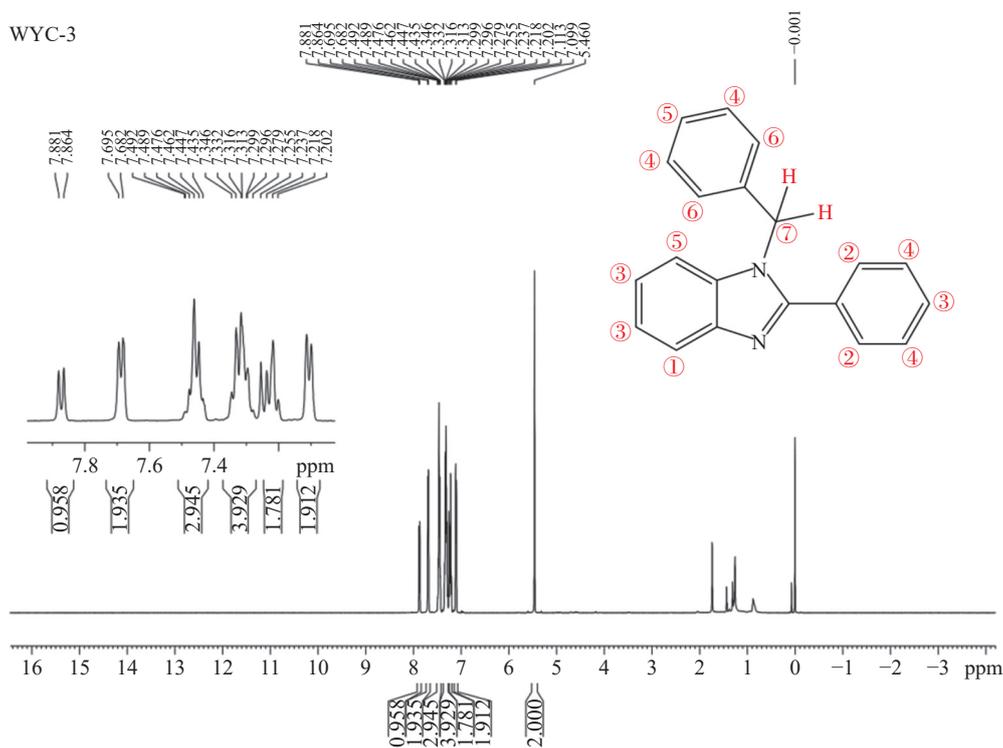


图 6 产物 ^1H NMR 谱图: ①~⑦分别对应第 n 组峰

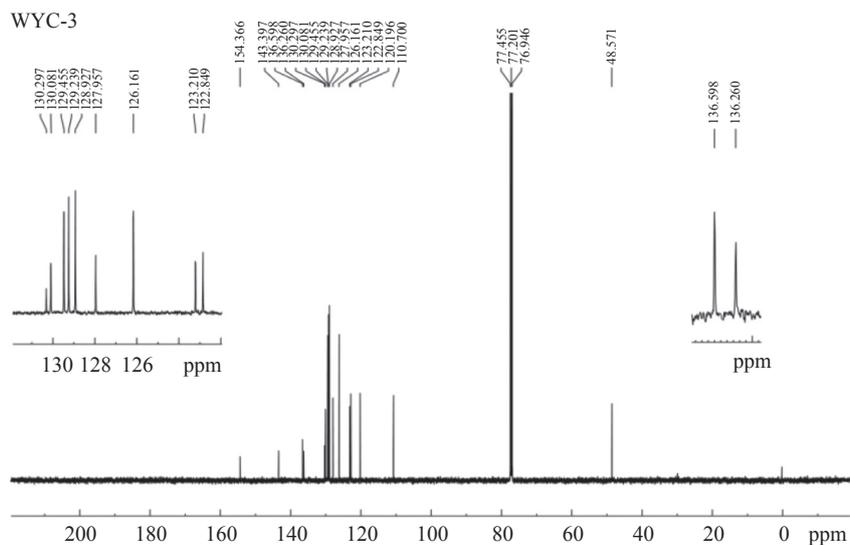


图 7 产物 ^{13}C NMR 谱图

4) 产率计算

以 0.3 mmol 的双苄基邻苯二胺为原料, 理论所得产品应为 0.3 mmol, 制备干燥后的产品为 0.272 mmol, 产率为 91%。

4 结束语

实验以 N, N' -二苄基邻苯二胺为底物, 二甲亚砜 (DMSO) 为溶剂, 2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯

醌(DDQ)为氧化剂, 40 °C 恒温油浴 1 h, 经氧化脱氢分子内偶联制备 1-苯基-2-苯基苯并咪唑(BPB), 经淬灭、萃取、柱层析分离、旋蒸制得样品, 收率为 91%。采用薄层色谱(TLC)对反应监测, 利用熔点测定仪对其熔点测定, 采用¹H NMR 及 ¹³C NMR 图谱分析对产物结构表征。

实验项目复习了有机化学实验基本操作, 加深了学生对基础理论和实验知识的理解, 拓宽了本科生在有机合成路线的设计思路; 具有较强的综合性, 包含了有机化学实验基本操作及柱层析、薄层色谱、熔点测定及核磁表征; 采用 ChemDraw、MestReNova 等软件制图、谱图解析等对数据处理分析, 提升了学生定性分析有机化合物的能力。此实验适用于本科大三(下)或者大四(上), 有效避免了当前有机化学综合实验氧化还原实验项目中通常采用强氧化性的无机氧化剂(铬酸钠、硝酸等), 加热温度一般高于 50 °C 等问题; 实验项目为毕业设计课程和大学生科研训练创新项目打下基础。

参考文献

- [1] 王书文, 王静, 辛飞飞, 等. 基于拔尖人才培养的有机化学实验改革与探索——以青岛科技大学为例[J]. *实验技术与管理*, 2019, 36(7): 171–173.
- [2] 王金权, 钱国庆, 王鑫, 等. 有机化学实验中的几个细节问题探讨[J]. *实验室研究与探索*, 2019, 38(8): 224–226.
- [3] 解正峰. 有机化学实验教学的探索与实践[J]. *实验技术与管理*, 2011, 28(9): 127–128.
- [4] 毛近隆, 张萍, 胡晶红. 在有机化学实验中基于5个模块进行PBL教学的实践[J]. *实验技术与管理*, 2013, 30(6): 107–109.
- [5] 安胜姬, 吕蕾, 郑松志. 国内8所大学基础有机化学实验课程现状调查[J]. *实验室研究与探索*, 2018, 37(1): 150–153.
- [6] 郑婷婷, 武沛, 刘佳奇, 等. 师范专业有机化学实验教学模式探索与实践[J]. *实验技术与管理*, 2015, 32(1): 188–191.
- [7] 熊非, 洪丹凤, 常海洲, 等. 有机化学实验课程教学改革的探索与实践[J]. *实验室研究与探索*, 2018, 37(8): 188–190.
- [8] 曹健, 郭玲香. 有机化学实验[M]. 南京: 南京大学出版社, 2018.
- [9] 李红. 有机化学实验[M]. 2版. 北京: 化学工业出版社, 2018.
- [10] 门秀琴, 田晓燕. 有机化学实验[M]. 北京: 化学工业出版社, 2020.
- [11] 曹渊, 陈昌国. 现代基础化学实验[M]. 重庆: 重庆大学出版社, 2012.
- [12] TAHLAN S, KUMAR S, KAKKAR S. Benzimidazole scaffolds as promising antiproliferative agents: A review[J]. *BioMed Central Chemistry*, 2019, 13(1): 1–16.
- [13] YOGITA B, OM S. The therapeutic journey of benzimidazoles: A review[J]. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2012, 20: 6208–6236.
- [14] KENAN B, İSMAIL Ö. 5-Nitrobenzimidazole containing Pd(II) catalyzed CC cross-coupling reactions: The effect of the N-substituent of the benzimidazole structure on catalyst activity[J]. *Journal of Molecular Structure*, 2019, 1192: 172–177.
- [15] ZHU H, LIU D, LI Y, et al. Syntheses, crystal structures, and photocatalytic properties of two zinc(II) coordination polymers based on dicarboxylates and flexible bis(benzimidazole) ligands[J]. *Polyhedron*, 2019, 167: 44–50.
- [16] LIU Q, YUAN S, HU L, et al. Cross-dehydrogenative coupling strategy for phosphonation and cyanation of secondary N-alkyl anilines by employing 2, 3-dichloro-5, 6-dicyanobenzoquinone[J]. *Tetrahedron*, 2018, 50(74): 7209–7217.
- [17] BUI H, BUU T, NGUYEN H, et al. Facile sodium metabisulfite mediated synthesis of 1, 2-disubstituted benzimidazoles and cytotoxicity evaluation[J]. *Heterocycles*, 2019(5): 650–665.

编辑 钟晓