

2-羟基咪唑的合成与表征

周 铎^{1,2}, 杨振强¹, 陈 辉¹, 王朝杰^{1,2}, 杨瑞娜¹

(1. 河南省科学院化学研究所有限公司, 郑州 450002; 2. 濮阳惠成电子材料股份有限公司, 河南 濮阳 457000)

摘 要:以邻溴硝基苯为起始原料,依次与双(频那醇合)二硼,对溴苯甲醚经 Suzuki-Miyaura 反应合成了 2-硝基-4'-甲氧基联苯,然后经亚磷酸三乙酯还原反应,三溴化硼催化脱甲基化合成了目标产物 2-羟基咪唑,总收率 68.9%。通过¹H NMR、¹³C NMR 表征了合成化合物结构。

关键词:2-羟基咪唑;2-甲氧基咪唑;合成;表征

中图分类号:O625.63

文献标志码:A

咪唑是一种很重要的含氮杂环芳烃,具有特殊的刚性稠环结构,其衍生物表现出许多特有的光电性能及生物活性^[1,2]。咪唑类化合物具有以下特点:易于形成相对稳定的正离子;分子内具有较大的共轭体系及强的分子内电子转移;较高的热稳定性和光化学稳定性;易于进行结构修饰等。咪唑这种特殊结构使其衍生物在诸如染料、医药、超分子识别,尤其是光电材料等领域具有潜在的应用价值,近些年来得到了广泛的研究与开发^[3-5]。

2-羟基咪唑易于进行结构化学修饰,不仅在咪唑环上可方便的引入各种功能基团,羟基也可进行基团转换或连接其他功能基团,使其形成较大分子共轭体系,由此得到的咪唑衍生物可应用于有机电致发光材料和空穴传输材料^[6]。此外,羟基咪唑也是一种具有生物活性的生物碱,其能抑制病原微生物的生长,可作为抗真菌、抗肿瘤等的活性基团应用于药物合成。目前 2-羟基咪唑的合成方法均收率较低或反应条件苛刻,难以量化生产^[7-9],本文以邻溴硝基苯为起始原料,依次与双(频那醇合)二硼,对溴苯甲醚经 Suzuki-Miyaura 反应“两步一锅法”合成 2-硝基-4'-甲氧基联苯,然后经亚磷酸三乙酯还原反应,三溴化硼催化脱甲基化合成了目标产物 2-羟基咪唑。合成路线如图 1 所示。

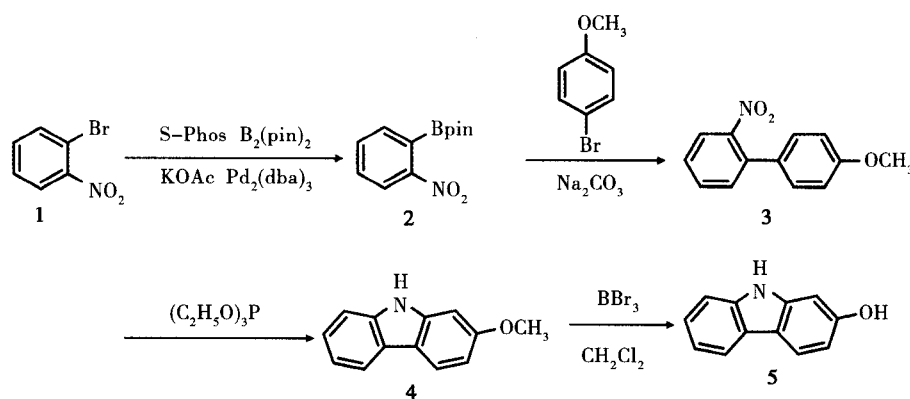


图1 2-羟基咪唑的合成路线

收稿日期:2014-12-23;修回日期:2015-02-09.

基金项目:河南省科技成果转化项目(142201210046);郑州市重点攻关项目(141PZDGG218).

作者简介:周 铎(1983-),男,河南郑州人,工程师,研究方向为电子化学品化学,E-mail: zhouduo1983@163.com.

通信作者:杨瑞娜(1965-),女,河南南阳人,研究方向:电子化学品化学,E-mail: 13938506031@163.com.

1 实验部分

1.1 仪器与试剂

Agilent GC-7890A 气相色谱仪; Shimadzu LC-20AT 液相色谱仪; Yanagimoto MFG CO 熔点测定仪; Bruker Avance 型核磁共振仪(TMS 作内标, 400 MHz).

邻溴硝基苯(99%, 浙江寿尔福化学有限公司), 双(频那醇合)二硼(99%, 大连联化化学有限公司), Pd₂(dba)₃(西安凯立化工有限公司), 2-二环己基膦-2', 6'-二甲氧基联苯^[10](99%, 自制), 对溴苯甲醚(99%, 百灵威科技有限公司), 其他试剂均为分析纯.

1.2 合成与表征

1.2.1 4-甲氧基-2'-硝基联苯(化合物 3)

氩气保护下, 向 250 mL 三口瓶中加入邻溴硝基苯 10.1 g(50 mmol)、1,4-二氧六环 60 mL、双(频那醇合)二硼(B₂pin₂) 12.7 g(50 mmol)、无水醋酸钾 10.8 g(110 mmol), 搅拌均匀后将 Pd₂(dba)₃ 0.9 g(1 mmol)、2-二环己基膦-2', 6'-二甲氧基联苯(S-Phos) 0.4 g(1 mmol) 加入反应瓶, 保持 90 °C 反应 8 h, 气相色谱(GC)检测无原料后, 停止反应, 得到邻硝基硼酸频哪醇酯^[11](化合物 2). 降至室温, 加入对溴苯甲醚 9.4 g(50 mmol)、无水碳酸钠 12.7 g(120 mmol) 和蒸馏水 5 mL 到反应体系, 加热至 90 °C 反应 5 h, 降至室温, 将反应液倒入 100 mL 蒸馏水中, 60 mL 乙酸乙酯萃取, 分液, 有机层水洗(30 mL × 2), 无水 MgSO₄ 干燥, 减压回收溶剂, 干燥得到浅黄色固体 2-硝基-4'-甲氧基联苯^[12](化合物 3) 10.1 g, 收率 87.7%, 含量 96.3% (HPLC). m. p.: 59.4~62.2 °C; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆), δ/ppm: 7.94~7.92(dd, 1H, J=8.0 Hz, J=1.0 Hz, Ar), 7.75~7.71(m, 1H, Ar), 7.60~7.56(m, 1H, Ar), 7.55~7.52(dd, 1H, J=7.7 Hz, J=1.2 Hz, Ar), 7.29~7.25(m, 2H, Ar), 7.04~7.01(m, 2H, Ar), 3.80(s, 3H, OCH₃); ¹³C NMR(400 MHz, DMSO-d₆), δ/ppm: 159.3, 149.0, 134.5, 132.7, 131.7, 129.0, 128.8, 128.3, 123.9, 114.3, 65.2.

1.2.2 2-甲氧基咪唑(化合物 4)

氩气保护下, 向 100 mL 三口瓶中加入 4-甲氧基-2'-硝基联苯 10.1 g(44 mmol), 加热至 160 °C, 搅拌使原料完全溶解, 缓慢向反应瓶内滴入亚磷酸三乙酯 19.9 g(120 mmol), 滴毕回流 12 h, 浓缩反应液, 得到棕色固体, 用 30 mL 二氯甲烷加热回流 2 h, 抽滤, 干燥得到白色固体 2-甲氧基咪唑^[13](化合物 4) 7.9 g, 收率 91.2%, 含量 99.1% (HPLC). m. p.: 238.7~239.3 °C; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆), δ/ppm: 11.10(s, 1H, NH), 7.99~7.95(t, 2H, J=10.0 Hz, Ar), 7.44~7.42(d, 1H, J=8.0 Hz, Ar), 7.31~7.27(t, 1H, J=7.6 Hz, Ar), 7.12~7.09(t, 1H, J=7.6 Hz, Ar), 6.98~6.98(d, 1H, J=2.4 Hz, Ar), 6.79~6.76(dd, 1H, J=8.8 Hz, J=2.0 Hz, Ar), 3.85(s, 3H, OCH₃); ¹³C NMR(400 MHz, DMSO-d₆), δ/ppm: 158.5, 141.1, 139.7, 124.1, 122.7, 120.9, 119.2, 118.5, 116.2, 110.6, 107.7, 94.4, 55.2.

1.2.3 2-羟基咪唑(化合物 5)

氩气保护下, 向 100 mL 三口瓶中加入 2-甲氧基咪唑 7.9 g(40 mmol), 30 mL 二氯甲烷, 将反应瓶内温度降至 -30 °C, 滴加 20 mL 二氯甲烷与三溴化硼(BBr₃) 20.0 g(80 mmol) 的混合溶液, 控制反应温度低于 0 °C, 滴毕自然升至室温反应 12 h, 将反应瓶内温度降至 -30 °C 以下, 控制反应瓶内温度滴入 10 mL 水, 滴加完后将反应液缓慢倒入 160 mL 1.5 mol/L 的氢氧化钠水溶液中, 抽滤, 100 mL 水洗, 将粗品烘干, 20 mL 氯仿加热回流 3 h, 降至 0 °C, 抽滤, 滤饼干燥得到淡黄色固体 2-羟基咪唑^[14](化合物 5) 6.3 g, 收率 86.0%, 含量 98.1% (HPLC). ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆), δ/ppm: 10.96(s, 1H, NH), 9.28(s, 1H, OH), 7.93~7.91(d, 1H, J=7.6 Hz, Ar), 7.87~7.84(d, 1H, J=8.4 Hz, Ar), 7.40~7.38(d, 1H, J=8.0 Hz, Ar), 7.27~7.23(m, 1H, Ar), 7.10~7.06(t, 1H, J=7.6 Hz, Ar), 6.87~6.86(d, 1H, J=2.0 Hz, Ar), 6.68~6.65(dd, 1H, J=8.4 Hz, J=2.1 Hz, Ar); ¹³C NMR(400 MHz, DMSO-d₆), δ/ppm: 156.4, 141.4, 139.6, 123.7, 123.0, 120.8, 118.6, 118.3, 115.2, 110.3, 108.3, 96.4.

2 结果与讨论

2-羟基咪唑的羟基和亚氨基均易于进行化学修饰, 作为中间体广泛应用于有机电致发光材料和医药领

域. 作者研究了以邻溴硝基苯为起始原料, 依次与双(频那醇合)二硼, 对溴苯甲醚经 Suzuki-Miyaura 反应“两步一锅”合成了 2-硝基-4'-甲氧基联苯, 然后经分子内关环和脱甲基化合成了目标产物 2-羟基咔唑, 总收率达到 68.9%. 通过 $^1\text{H NMR}$, $^{13}\text{C NMR}$ 表征合成化合物及目标产物 2-羟基咔唑结构. 本文方法在合成 2-硝基-4'-甲氧基联苯过程中, 没有分离纯化邻硝基苯硼酸频哪醇酯, 简化了反应过程, 提高了反应收率.

参 考 文 献

- [1] Nagaki A, Moriwaki Y, Yoshida J. Flow synthesis of arylboronic esters bearing electrophilic functional groups and space integration with Suzuki-Miyaura coupling without intentionally added base[J]. *Chemical Communications*, 2012, 48(91): 11211-11213.
- [2] Lu J, Guan ZZ, Gao J W, et al. An improved procedure for the synthesis of arylboronates by palladium-catalyzed coupling reaction of aryl halides and bis(pinacolato)diboron in polyethylene glycol[J]. *Applied Organometallic Chemistry*, 2011, 25(7): 537-541.
- [3] Kato S, Noguchi H, Kobayashi A, et al. Bicarbazole: systematic structure-property investigations on a series of conjugated carbazole dimers[J]. *The Journal of Organic Chemistry*, 2012, 77(20): 9120-9133.
- [4] Wee K, Cho Y, Jeong S, et al. Carborane-based optoelectronically active organic molecules: wide band gap host materials for blue phosphorescence[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2012, 134(43): 17982-17990.
- [5] Curiel D, Más-Montoya M, Usea L, et al. Indolocarbazole-based ligands for ladder-type four-coordinate boron complexes[J]. *Organic Letters*, 2012, 14(13): 3360-3363.
- [6] Cedric W H, Catherine D. Stille and Suzuki cross coupling reactions of o-nitrophenyl triflates; a versatile route to a variety of heterocycles[J]. *Heterocycles*, 1998, 48(8): 1513-1518.
- [7] Kishbaugh T L S, Gribble G W. Diels-Alder reactions of 2- and 3-nitroindoles. A simple hydroxycarbazole synthesis[J]. *Tetrahedron Letters*, 2001, 42(29): 4783-4785.
- [8] Ou Y, Jiao N. Recyclable copper catalyzed nitrogenation of biphenyl halides: a direct approach to carbazoles[J]. *Chemical Communication*, 2013, 49(33): 3473-3475.
- [9] Sanz R, Escribano J, Pedrosa M, et al. Dioxomolybdenum(VI)-catalyzed reductive cyclization of nitroaromatics. synthesis of carbazoles and indoles[J]. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 2007, 349(4-5): 713-718.
- [10] Timothy E B, Shawn D W, Joseph R M, et al. Catalysts for Suzuki-miyaura coupling processes: scope and studies of the effect of ligand structure[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2005, 127(13): 4685-4696.
- [11] Wang L H, Li J Y, Cui X L, et al. Cyclopalladated ferrocenylimine as efficient catalyst for the syntheses of arylboronate esters[J]. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 2010, 352(11-12): 2002-2010.
- [12] Kelley C J, Ansu K, Budisusetyo W, et al. Syntheses and photophysical properties of some 4-arylpyridinium salts[J]. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 2001, 38(1): 11-23.
- [13] Appukkuttan P, Van der E E, Dehaen W. Microwave-enhanced cadogan cyclization: an easy access to the 2-substituted carbazoles and other fused heterocyclic systems[J]. *Synlett*, 2005, 1: 127-133.
- [14] 彭晓春, 伍建华, 肖竹平, 等. 4,5-二乙炔基-2-甲氧基苯酚的合成与表征[J]. *化学试剂*, 2012, 34(11): 1033-1037.

Synthesis and Characterization of 2-Hydroxycarbazole

ZHOU Duo^{1,2}, YANG Zhenqiang¹, CHEN Hui¹, WANG Chaojie^{1,2}, YANG Ruina¹

(1. Institute of Chemistry Henan Academy of Sciences Co., Ltd, Zhengzhou 450002, China;

2. Puyang Huicheng Electronic Material Co. Ltd, Puyang 457000, China)

Abstract: 2-nitro-4'-methoxy-biphenyl was synthesized with 2-bromonitrobenzene as the starting material, sequentially reacting with bis(pinacolato)diboron and 4-bromoanisole via Suzuki-Miyaura reaction. Then this compound was reduced with triethylphosphite, followed by demethylation with BBr_3 to synthesize the target product 2-hydroxycarbazole with the total yield of 68.9%. Synthetic compound was characterized by $^1\text{H NMR}$ and $^{13}\text{C NMR}$.

Keywords: 2-hydroxycarbazole; 2-methoxycarbazole; synthesis; characterization