

文章编号: 1000-5862(2017)04-0421-04

多羟基 1,2-二取代苯并咪唑的选择性合成和 抗氧化性质研究

周 佳, 方秋生, 余治宇, 宋智彬*

(江西师范大学化学化工学院, 教育部功能有机小分子重点实验室, 江西 南昌 330022)

摘要: 苯并咪唑衍生物是一类具有多种生理活性的化合物, 在医药学中应用广泛。化合物分子中含有羟基会有助于提高其对自由基的清除能力。但是在传统合成路线上, 对于羟基等易氧化基团需在合成过程中先对羟基进行保护。采用一步合成实现了多羟基取代的 1,2-二取代苯并咪唑类化合物的合成, 对合成出的 1,2-二取代苯并咪唑类化合物进行了抗自由基活性研究。在 ABTS、DPPH 自由基清除实验中, 多羟基取代的 1,2-二取代苯并咪唑都显示出了较好的活性。

关键词: 苯并咪唑; 抗氧化; 自由基清除

中图分类号: O 621.32 **文献标志码:** A **DOI:** 10.16357/j.cnki.issn1000-5862.2017.04.16

0 引言

抗氧化剂在保健和医疗中都发挥了重要作用。众所周知, 机体内存在自由基产生和清除的平衡。随着年龄的增长, 抗氧化酶的活性降低, 产生的自由基逐渐增加并积累, 造成一系列影响, 最终引起甚至是加速衰老。同时活性氧自由基可通过攻击细胞组织中的多种物质从而诱发多种疾病、癌变^[1]。因此维持机体内自由基产生和清除的平衡是保持健康的关键, 这也是众多研究者研究抗氧化剂的原因。

苯并咪唑衍生物大多具有生物活性, 如组胺受体拮抗剂^[2]、质子泵抑制剂^[3]等, 常被用作抗高血压^[4]、抗寄生虫^[5]、抗菌、抗真菌^[6]、抗病毒^[7]、抗癌^[8]等药物运用于临床。可以说苯并咪唑衍生物在药物上发挥着重要作用。

一般合成苯并咪唑衍生物有 2 种方法, 其一是用邻苯二胺与羧酸及其类似物在高温强酸下进行的偶合反应合成; 另一种方法则是用邻苯二胺与醛缩合反应生成, 但此法需经 2 个过程, 首先是形成席夫碱中间体, 然后再经过氧化形成苯并咪唑。虽然这种方法容易发生, 但也很容易有副产物的生成。另外, 反应也很可能不完全, 原料转化率不高^[9]。这 2 种方法都不能较好地实现对含羟基底物的直接制备,

都需要先对羟基进行保护, 完成苯并咪唑合成之后再再进行脱保护等 2 个过程。本文提供了一种简单一步合成含有羟基的 1,2-二取代苯并咪唑化合物, 羟基不需要进行保护和脱保护过程, 这种方法符合绿色化学要求, 且操作简单, 产率高。

1 实验部分

1.1 试剂与仪器

邻苯二胺、对羟基苯甲醛、对甲氧基苯甲醛、3,4-二羟基苯甲醛、3,4-二甲氧基苯甲醛、乳酸等均为分析纯; 400 Hz 核磁共振氢谱, 可见光分光光度计。

1.2 化合物的合成^[10]

合成路线见 Scheme 1。

称取一定质量的邻苯二胺和含取代基的苯甲醛按摩尔比为 1.0:2.2, 再向其中加入乳酸, 反应过夜后将反应液倒入饱和 NaHCO₃ 水溶液中, 搅拌, 使混合均匀后, 静置一段时间, 再加入少量 NaHCO₃ 固体, 至无气体产生后, 用乙酸乙酯萃取 3 次, 最后用柱层析方法分离提纯。

1.3 氢谱数据

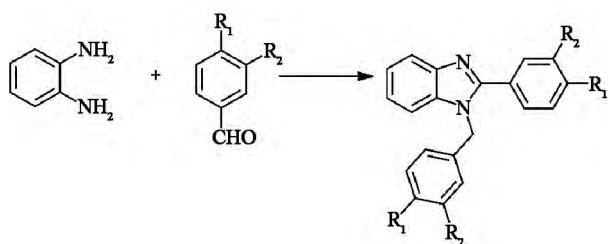
FQS-4-3 (1-(4-methoxybenzyl)-2-(4-methoxyphenyl)-4H-benzo[d]imidazole): ¹H NMR (400 MHz,

收稿日期: 2016-12-19

基金项目: 江西省自然科学基金(2016BAB213070)和江西省教育厅科技计划(GJJ13214)资助项目。

通信作者: 宋智彬(1982-), 男, 江西横峰人, 副教授, 博士, 主要从事功能有机分子合成与应用研究。E-mail: zbsong@jxnu.edu.cn

CDCl_3) δ : 7.96 ~ 7.98 (m, 1H), 7.80 ~ 7.83 (m, 3H), 7.69 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.38 ~ 7.43 (m, 3H), 7.20 ~ 7.23 (m, 3H), 5.55 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.71 (s, 3H); HRMS m/z (MH) + calcd.: 345.159 8, found: 345.157 6; m. p.: 128 ~ 131 °C (lit. 130 ~ 131 °C).



FQS-1-3 $R_1 = \text{OCH}_3$, $R_2 = \text{H}$; FQS-1-4 $R_1 = \text{OCH}_3$, $R_2 = \text{OCH}_3$; FQS-1-5 $R_1 = \text{OH}$, $R_2 = \text{OH}$; FQS-1-6 $R_1 = \text{OH}$, $R_2 = \text{H}$.

Scheme 1 合成路线

FQS-1-4 (1-(3,4-dimethoxybenzyl)-2-(3,4-dimethoxyphenyl)-1H-benzo[d]imidazole): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.88 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.31 ~ 7.34 (m, 2H), 7.24 ~ 7.28 (m, 2H), 6.92 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.64 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.77 (s, 3H); HRMS m/z (MH) + calcd.: 405.180 9, found: 405.181 3; m. p.: 148 ~ 150 °C (lit. 142 ~ 144 °C).

FQS-1-5 (4-(1-(3,4-dihydroxybenzyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)benzene-1,2-diol): ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8.40 (s, 1H), 8.24 ~ 8.26 (m, 2H), 7.71 ~ 7.73 (m, 2H), 7.48 ~ 7.502 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.50 ~ 6.56 (m, 2H), 6.50 ~ 6.56 (m, 2H), 5.87 (s, 1H), 2.20 (s, 2H); HRMS m/z (MH) + calcd.: 349.118 3, found: 349.118 0; m. p.: 256 ~ 258 °C (lit. 254 ~ 256 °C).

FQS-1-6 (4-(1-(4-hydroxybenzyl)-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)phenol): ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.97 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.18 ~ 7.21 (m, 2H), 6.89 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 6.83 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 6.65 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 5.42 (s, 2H); HRMS m/z (MH) + calcd.: 317.128 5, found: 317.130 5; m. p.: 256 ~ 258 °C (lit. 254 ~ 256 °C).

1.4 ABTS 自由基清除实验

配制 ABTS 自由基储存液后向其中加入乙醇稀释,直到在可见分光光度计仪器上,波长为 517 nm 下 A_{bs} 值为 0.7 左右;再将一定量样品溶液与 ABTS 自由基乙醇溶液混合避光反应 0.5 h 后测混合液在 517 nm 下的 A_{bs} 值。

1.5 DPPH 自由基清除实验

配制 0.036 $\text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的 DPPH 溶液,此时在 517 nm 下的 A_{bs} 值约为 0.7;再将一定量样品溶液与 DPPH 溶液混合避光反应 0.5 h 后测混合液在 517 nm 下的 A_{bs} 值。

2 结果与讨论

2.1 ABTS 自由基清除实验结果

通过表 1 和图 1 可以发现:①对 ABTS 自由基抑制率影响: FQS-1-5 > FQS-1-6 > FQS-1-3 > FQS-1-4;②在相同条件下,随着化合物浓度的升高,标号为 FQS-1-5 的化合物对 ABTS 自由基抑制效果最好;在 0.1 ~ 10 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 浓度范围内,化合物浓度的升高对抑制率有较小的影响;③而当化合物 FQS-1-5 浓度由 10 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 升高到 100 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时,抑制率迅速升高;④化合物 IC_{50} 值的大小: FQS-1-5 > FQS-1-6 > FQS-1-3 > FQS-1-4,化合物 FQS-1-5 的 IC_{50} 值约为 81.6 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

表 1 不同化合物对 ABTS 自由基抑制率

化合物最终浓度/ ($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	0.1	1.0	2.0	5.0	10.0	100.0
FQS-1-3	10.42	9.86	9.86	9.58	8.03	20.70
FQS-1-4	9.01	11.83	8.17	8.17	8.03	18.03
FQS-1-5	11.41	11.27	12.68	12.68	17.75	58.31
FQS-1-6	11.69	10.00	10.28	9.30	9.44	24.37

2.2 DPPH 自由基清除实验结果

通过表2和图2可以发现:①对DPPH自由基抑制率影响: FQS-1-5 > FQS-1-6 > FQS-1-4 > FQS-1-3,且化合物FQS-1-3和化合物FQS-1-4浓度由 $0.1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 升高到 $100 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时,抑制率基本不变;②在相同条件下,随着化合物浓度的升高,标号为FQS-1-5的化合物对DPPH自由基抑制效果最好;③化合物FQS-1-5在 $0.1 \sim 2.0 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时,抑制率变化不大,但当浓度由 $2.0 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 升高到 $100 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时,抑制率变化较大,由20.32%变到87.99%;而化合物FQS-1-6在 $0.1 \sim 10.0 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的范围时,抑制率随浓度的升高变化不大,但由 $10.0 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 升到 $100 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时,抑制率由18.94%升到47.81%;④化合物 IC_{50} 值的大小: FQS-1-5 > FQS-1-6 > FQS-1-4 > FQS-1-3,化合物FQS-1-5的 IC_{50} 值约为 $7.57 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$.

表2 不同化合物对DPPH自由基抑制率

化合物最终浓度/ ($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	0.1	1.0	2.0	5.0	10.0	100.0
FQS-1-3	10.90	8.81	9.22	10.27	8.81	19.29
FQS-1-4	15.25	9.75	16.31	15.25	14.62	25.00
FQS-1-5	12.24	19.63	20.32	38.11	61.20	87.99
FQS-1-6	15.94	15.70	18.48	13.63	18.94	47.81

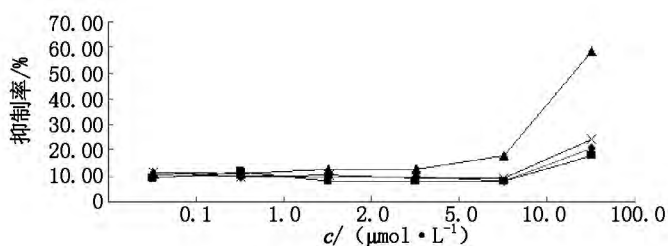


图1 不同化合物对ABTS自由基抑制率随浓度变化关系图

但由于在 $2 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1} \sim 100 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 浓度范围时,化合物FQS-1-5对ABTS和DPPH的抑制率由20%上升到90%,变化幅度较大,因此设计了缩小浓度梯度的实验,将化合物的最终浓度改为50, 60, 70, 80, 90 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,再进行自由基清除实验.实验结果如下:通过图3可以发现化合物FQS-1-5对自由基的抑制率与化合物浓度呈线性相关,可以计算出其 IC_{50} 值大约是 $43.77 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$.

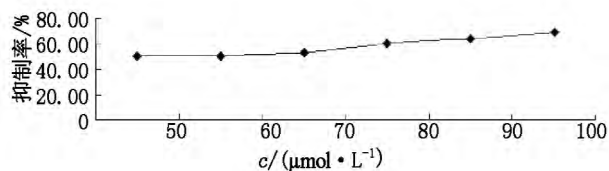


图3 抑制率与FQS-1-5化合物浓度关系曲线

3 结论

通过简单的合成方法一步合成得到四羟基1,2-二取代苯并咪唑.之后通过ABTS自由基清除实验发现,化合物对ABTS自由基抑制率影响: FQS-1-5 > FQS-1-6 > FQS-1-3 > FQS-1-4;这可能是由于化

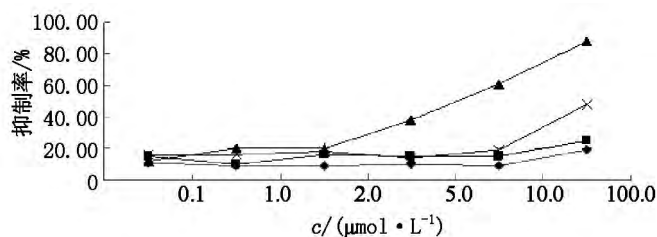


图2 不同化合物对DPPH自由基抑制率随浓度变化关系

表3 抑制率与FQS-1-5化合物浓度关系

浓度/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	50	60	70	80	90	100
抑制率/%	50.45	50.45	53.01	60.24	63.86	69.28

合物FQS-1-5和FQS-1-6的结构中含苯酚结构,而酚类物质自身可电离出 H^+ ,直接清除自由基,但是由于 $\text{ABTS}^{\cdot+}$ 对H原子的选择性差,它可与任何含羟基的芳香族化合物反应,这与本身抗氧化性无关,因此还进行了DPPH自由基清除实验.通过这一实验也可得出同样的结论. FQS-1-5的其他相关测试研究还在进行中.

4 参考文献

- [1] 赵克默. 氧自由基与临床 [M]. 北京: 中国医药科技出版社 2000.
- [2] Venable J D, Cain Chaiw. Preparation and biological evaluation of indole benzimidazole and thienopyrrole piperazine carboxamides: Potent human histamine H4 antagonists [J]. J Med Chem 2005 48(26): 8289-8298.
- [3] Borza I. Selective NR1/2B N-methyl-D-aspartate receptor antagonists among indole-2-carboxamides and benzimidazole-2-carboxamides [J]. J Med Chem 2007 50(5):

- 901-914.
- [4] Watanabe M ,Kazuta Y ,Hayash I H. Stereochemical diversity-oriented conformational restriction strategy: Development of potent histamine H3 and/or H4 receptor antagonists with an imidazolyl cyclopropane structure [J]. J Med Chem 2006 ,49(18) : 5587-5596.
- [5] Patel M V ,Kolasa T ,Mortell K. Discovery of 3-methyl-*N*-(1-oxy-3,4,5,6-tetrahydro-2,*H*-[2,4-bipyridine]-1,2-ylmethyl) benzamide(ABT 2670) ,an orally bioavailable dopamine D4 agonist for the treatment of erectile dysfunction [J]. J Med Chem 2006 ,49(25) : 7450-7465.
- [6] Yild I I ,Yalc I I ,Aki-Sener E. Synthesis and structure activity relationships of new antimicrobial active multisubstituted benzazole derivatives [J]. Eur J Med Chem , 2004 ,39(3) : 291-298.
- [7] 于克贵 ,周成合 ,李东红. 大环类药物研究进展 [J]. 中国药理学杂志 2008 ,43(7) : 481-488.
- [8] Guven O O ,Erdogan T ,Goker H. Synthesis and antimicrobial activity of some novel phenyl and benzimidazole substituted benzylethers [J]. Bioorg Med Chem Lett 2007 ,17(8) : 2233-2236.
- [9] Middleton R W ,Wibberley D G. Synthesis of imidazo [4,5-*b*] and [4,5-*c*] pyridines [J]. J Heterocycl Chem , 1980 ,17(8) : 1757-1760.
- [10] Yu Zhiyu ,Fang Qiusheng ,Zhou Jia ,et al. Reusable proline-based ionic liquid catalyst for the simple synthesis of 2-arylbenzothiazoles in a biomass [J]. Medium Res Chem Intermed 2016 ,42(3) : 2035-2045
- [11] Anthony Romero F ,Remond Moninka. A one-pot three-component reaction to access 1-alkyl-2-aryl-5-nitrobenzimidazoles under solvent-free conditions [J]. Tetrahedron Lett 2010 ,41(48) : 4459-4461.
- [12] Damodara N Kommi ,Dinesh Kumar ,Rohit Bansal ,et al. Chakraborti "All-water" chemistry of tandem *N*-alkylation-reduction-condensation for synthesis of *N*-arylmethyl-2-substituted benzimidazoles [J]. Green Chem ,2013 ,44(16) : 3329.
- [13] Dinesh Kumar ,Damodara N Kommi ,Rajesh Chebolu ,et al. Chakraborti; Selectivity control during the solid supported protic acids catalysed synthesis of 1,2-disubstituted benzimidazoles and mechanistic insight to rationalize selectivity [J]. RSC Advances 2013(3) : 91-98.
- [14] Damodara N Kommi ,Pradeep S Jadhavar ,Dinesh Kumar ,et al. Chakraborti "All-water" one-pot diverse synthesis of 1,2-disubstituted benzimidazoles: hydrogen bond driven 'synergistic electrophile-nucleophile dual activation' by water [J]. Green Chem 2013 ,15(3) : 798-810.
- [15] 张璇. 苯并咪唑衍生物的绿色合成及其初步抗菌活性 [D]. 哈尔滨: 东北林业大学 2011.

The Chemoselective Synthesis of 1,2-Disubstituted Benzoimidazoles and Their Antioxidant Properties for Radical Scavenging

ZHOU Jia ,FANG Qiusheng ,YU Zhiyu ,SONG Zhibing*

(College of Chemistry and Chemical Engineering ,Key Laboratory of Functional Small Organic Molecule ,
Ministry of Education ,Jiangxi Normal University ,Nanchang Jiangxi 330022 ,China)

Abstract: Benzoimidazole derivatives are a class of compounds with a variety of physiological activity which are widely used in medicine. The hydroxyl group in the compounds can enhance the biological activities in antioxidation. But hydroxyl group often needs protection in the traditional procedure due to the sensitive to air or oxidant. Herein we report a convenient and efficient method for preparation of 1,2-disubstituted benzoimidazoles without the protection of the hydroxyl group. And the 1,2-disubstituted benzoimidazole with multi hydroxyl group showed good activity at antioxidation and radical scavenging which is confirmed though ABTS and DPPH radical scavenging experiments.

Key words: benzimidazole; antioxidant; radicals scavenger

(责任编辑: 刘显亮)