



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116554087 A

(43) 申请公布日 2023.08.08

(21) 申请号 202310538468.5

C07D 495/04 (2006.01)

(22) 申请日 2023.05.15

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 491/048 (2006.01)

(71) 申请人 陕西师范大学

地址 710062 陕西省西安市长安南路199号

(72) 发明人 薛东 杨晨 李刚 万亚飞

冯美林

(74) 专利代理机构 西安永生专利代理有限责任

公司 61201

专利代理师 高雪霞

(51) Int. Cl.

C07D 209/86 (2006.01)

C07D 209/88 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 209/80 (2006.01)

C07D 491/056 (2006.01)

权利要求书1页 说明书9页

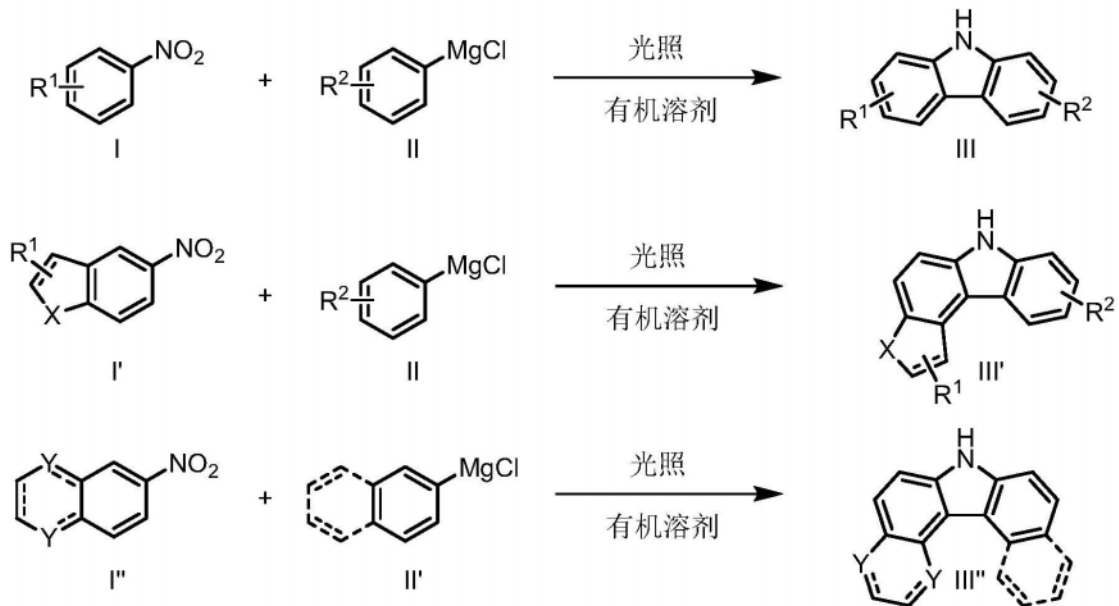
(54) 发明名称

一种光诱导合成咪唑类化合物的方法

(57) 摘要

本发明公开了一种光诱导合成咪唑类化合物的方法,该方法以简单易得的硝基芳烃和芳基格氏试剂为底物,在氩气氛围下通过光照实现了分子间连续的C-N键和C-C键偶联反应,获得了一系列咪唑类化合物。本发明反应体系简单、操作简便、反应条件温和、收率良好;从简单易得硝基芳烃出发,避免了复杂底物的制备;同时避免了使用传统的贵金属催化剂。本发明为制药业和有机材料提供了一种无过渡金属、绿色、高效合成咪唑类化合物的新途径。

1. 一种光诱导合成咪唑类化合物的方法,其特征在于:将式I或I'或I''所示硝基芳烃和式II或II'所示芳基格氏试剂加入有机溶剂中,在氩气保护条件下通过光照进行分子间连续的C-N键和C-C键偶联反应,反应完全后淬灭、分离纯化产物,得到式III或III'或III''所示咪唑类化合物;



式中, R^1 、 R^2 各自独立的代表H、 $C_1\sim C_4$ 烷基、 $C_1\sim C_4$ 烷氧基、苯基、 $C_1\sim C_4$ 烷基取代苯基、 $C_1\sim C_4$ 烷氧基取代苯基、吡唑基、 $C_1\sim C_4$ 烷基取代吡唑基、 $C_1\sim C_4$ 烷氧基取代吡唑基中任意一种或两种,且 R^1 、 R^2 不同时为H; X代表 CH_2 、O、S、N- CH_3 中任意一种; Y代表O或CH。

2. 根据权利要求1所述的光诱导合成咪唑类化合物的方法,其特征在于:所述芳基格氏试剂的用量为硝基芳烃摩尔量的4.0~5.0倍。

3. 根据权利要求1所述的光诱导合成咪唑类化合物的方法,其特征在于:所述有机溶剂为四氢呋喃,或2-甲基四氢呋喃、乙二醇二甲醚、乙醚、甲苯、1,4-二氧六环中任意一种与四氢呋喃的混合溶剂。

4. 根据权利要求1所述的光诱导合成咪唑类化合物的方法,其特征在于:在氩气保护条件下,以波长为365~420nm的光源照射下60~80℃反应5~12小时。

一种光诱导合成咪唑类化合物的方法

技术领域

[0001] 本发明属于咪唑类化合物的合成技术领域,具体涉及以硝基芳烃和芳基格氏试剂为原料,通过光诱导合成咪唑类化合物的方法。

背景技术

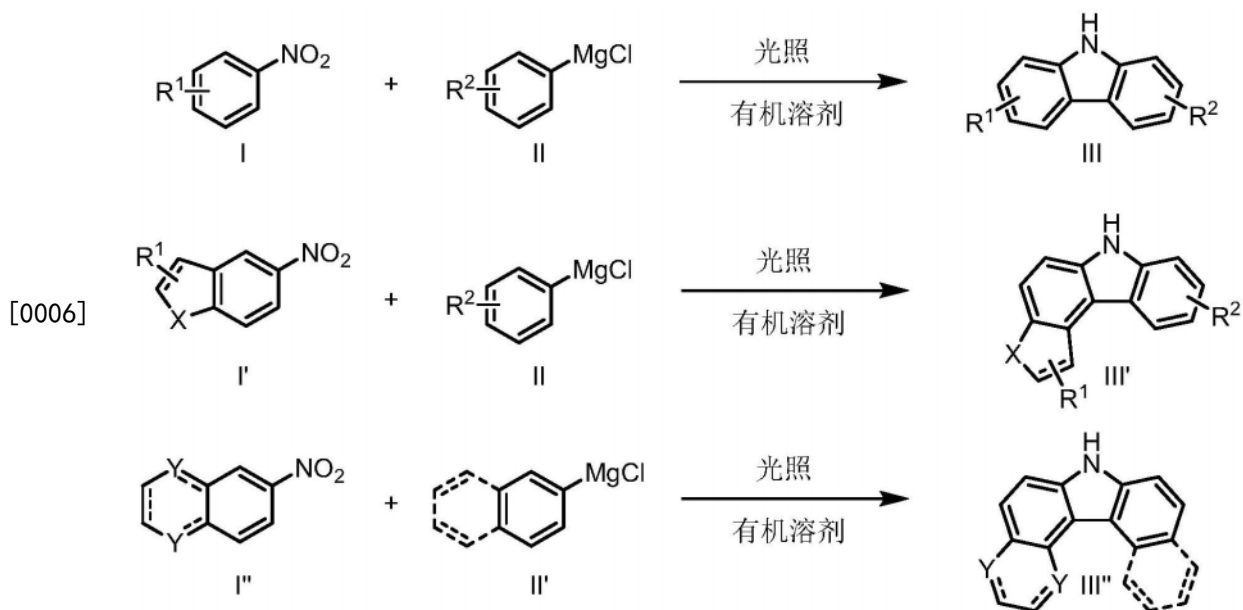
[0002] 咪唑是天然产物、医药和有机新材料中常见的结构骨架。因此,在过去的几十年里,已经开发了多种合成咪唑的策略。从合成策略可以分为三大类:第一类通过分子内的C-N键的偶联反应;第二类通过分子内的C-C键的偶联反应;第三类通过分子间连续的C-C键和C-N键的偶联反应。具有代表性的C-N键偶联环化策略包含了:(1)过渡金属催化2-氨基-2'-卤代联苯或2-氨基联苯的胺化反应(Bioorg.Med.Chem.Lett.,2007,17,1043-1046;J.Am.Chem.Soc.,2008,130,16184-16186;J.Am.Chem.Soc.,2011,133,5996-6005)。(2)过渡金属催化或光催化2-叠氮联苯发生乃春中间体的插入反应(Tetrahedron,2007,63,10320-10329;J.Org.Chem.,2009,74,3225-3228)。(3)2-硝基联苯的还原偶联(J.Chem.Soc.C,1969,2808-2813;Angew.Chem.,Int.Ed.,2014,53,2701-2705)。此外,过渡金属催化二芳胺分子内C-C键的偶联也可以构建咪唑骨架(J.Am.Chem.Soc.,2006,128,581-590;J.Org.Chem.2008,73,5022-5028)。虽然上述这些方法的产率很高,并且对大多数有机官能团都有耐受性,但它们需要制备复杂的起始材料(例如2-氨基或叠氮或硝基联苯和二芳胺)合成咪唑类化合物。Bedford课题组和Ackermann课题组分别报道了钯催化C-H键活化和Buchwald-Hartwig胺化的串联反应(J.Org.Chem.,2006,71,940-39410;Angew.Chem.,Int.Ed.,2007,46,1627-1629)。Jean课题组报道了钯催化Suzuki交叉偶联和SNAr反应的串联反应(Org.Lett.,2007,9,4893-4896)。因此,发展使用市售或易于制备的起始材料,通过连续的C-C键和C-N键偶联反应合成咪唑是一种高效经济的策略。

[0003] 上述反应通常以官能化的芳胺、联苯、二苯胺为原料,而芳胺是一般由硝基还原制备,复杂官能化的联苯和二苯胺往往需要过渡金属催化的偶联或Buchwald-Hartwig胺化反应制备。此外,这些反应或其原料的制备需要过渡金属催化参与,而过渡金属的残留对药物活性和材料性能有很大的毒害作用。所以,无过渡金属催化的有机合成反应受到制药和有机材料工艺开发研究人员的青睐。硝基芳烃是医药、农药和功能材料中常见的中间体。直接利用硝基芳烃作为氮源,既可以实现步骤经济性,而且可以提高了官能团的相容性。因此,发展无过渡金属催化,以简单易得的硝基芳烃做氮源,直接合成高附加值的咪唑类化合物在有机合成中具有重要的研究意义。

发明内容

[0004] 本发明的目的是提供一种无需过渡金属催化和外加还原剂,通过光诱导硝基芳烃与芳基格氏试剂直接发生分子间连续的C-N键和C-C键的偶联反应合成高附加值的咪唑类化合物的方法。该方法不仅解决了底物难制备的问题,同时避免了使用过渡金属催化剂和外加还原剂,是一种经济、高效的合成咪唑类化合物的方法。

[0005] 针对上述目的,本发明所采用的技术方案是:将式I或I'或I''所示硝基芳烃和式II或II'或II''所示芳基格氏试剂加入有机溶剂中,在氩气保护条件下通过光照进行分子间连续的C-N键和C-C键偶联反应,反应完全后淬灭、分离纯化产物,得到式III或III'或III''所示咪唑类化合物。



[0007] 式中, R^1 、 R^2 各自独立的代表H、 $C_1\sim C_4$ 烷基、 $C_1\sim C_4$ 烷氧基、苯基、 $C_1\sim C_4$ 烷基取代苯基、 $C_1\sim C_4$ 烷氧基取代苯基、吡唑基、 $C_1\sim C_4$ 烷基取代吡唑基、 $C_1\sim C_4$ 烷氧基取代吡唑基中任意一种或两种,且 R^1 、 R^2 不同时为H;X代表 CH_2 、O、S、N- CH_3 中任意一种;Y代表O或CH。

[0008] 上述合成方法中,优选芳基格氏试剂的用量为硝基芳烃摩尔量的4.0~5.0倍。

[0009] 上述合成方法中,优选有机溶剂为四氢呋喃,或2-甲基四氢呋喃、乙二醇二甲醚、乙醚、甲苯、1,4-二氧六环中任意一种与四氢呋喃的混合溶剂。

[0010] 上述合成方法中,优选在氩气氛围中,在波长为365~420nm的近紫色光照射下60~80℃反应5~12小时。

[0011] 本发明的有益效果如下:

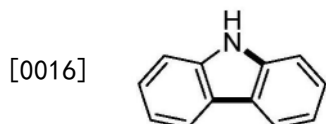
[0012] 本发明反应体系简单,在无需过渡金属催化剂和外加还原剂,通过光诱导硝基芳烃与芳基格氏试剂直接分子间连续的C-N键和C-C键偶联反应,合成高附加值的咪唑类化合物。利用该方法实现了从简单原料一步合成了咪唑生物碱Glycozoline和具有抗HIV活性的Glycporine,此外,对Glycozoline进一步衍生化制备了Glycozolinol和具有抗结核的咪唑生物碱;同时也制备了具有大共轭结构的含萘环的咪唑化合物。由于该方法避免了使用过渡金属,也避免了硝基芳烃还原为芳胺的步骤,因此,该反应为制药和材料工业合成咪唑类化合物提供了操作简单,高效的新途径。此外,该方法与环保、经济、绿色的化学概念相符合,具有重要的应用潜力。

具体实施方式

[0013] 下面结合实施例对本发明进一步详细说明,但本发明的保护范围并不仅限于这些实施例。

[0014] 实施例1

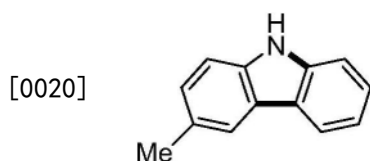
[0015] 在氩气氛围下,将装有磁子干燥的Schlenk管抽真空充氩气重复3次。依次加入51 μ L (0.5mmol) 硝基苯、0.8mL四氢呋喃,随后,在冰水浴条件下缓慢加入1.25mL2.0mol/L (2.5mmol) 苯基氯化镁的四氢呋喃溶液,将Schlenk管用两个9W波长390~395nm的LED灯照射,并且使其70 $^{\circ}$ C回流反应5h。反应结束冷却至室温后,用饱和NH₄Cl水溶液淬灭反应,用乙酸乙酯(3次 \times 15.0mL)萃取,所得有机相用饱和NaCl水溶液洗涤,用无水Na₂SO₄干燥有机相,减压浓缩获得粗产物;粗产物用石油醚:二氯甲烷:乙酸乙酯体积比为20:2:1的淋洗剂,通过柱层析分离纯化得到结构式如下的白色固体咪唑,其产率为60%。



[0017] 所得产物的核磁共振数据为:¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.25 (br s, 1H), 8.11 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.49 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.38 (t, J=7.6Hz, 2H), 7.15 (t, J=7.6Hz, 2H); ¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ 139.9, 125.7, 122.5, 120.3, 118.7, 111.1。该数据与已知文献报道一致 (GreenChem., 2018, 20, 1362-1366)。

[0018] 实施例2

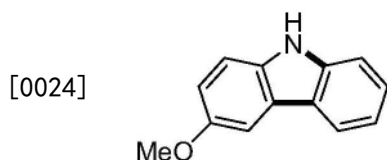
[0019] 本实施例中,用等摩尔4-硝基甲苯替换实施例1中的硝基苯,其他步骤与实施例1相同,得到结构式如下的白色固体3-甲基咪唑,其产率为68%。



[0021] 所得产物的核磁共振数据为:¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.09 (br s, 1H), 8.05 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.44 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.39-7.31 (m, 2H), 7.23-7.17 (m, 1H), 7.15-7.08 (m, 1H), 2.46 (s, 3H); ¹³C NMR (100MHz, DMSO-d₆) δ 140.1, 138.1, 127.3, 127.0, 125.5, 122.7, 122.4, 120.2, 120.0, 118.4, 111.0, 110.8, 21.2。该数据与已知文献报道一致 (Green Chem., 2018, 20, 1362-1366)。

[0022] 实施例3

[0023] 本实施例中,用等摩尔4-硝基苯甲醚替换实施例1中的硝基苯,其他步骤与实施例1相同,得到结构式如下的白色固体3-甲氧基咪唑,其产率为55%。

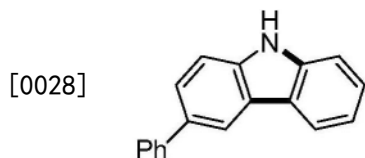


[0025] 所得产物的核磁共振数据为:¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.04 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.57 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.46-7.37 (m, 2H), 7.33 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.25-7.15 (m, 1H), 7.08 (dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 3.94 (s, 3H); ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ 154.1, 140.4, 134.5, 125.9, 123.9, 123.5, 120.4, 119.2, 115.2, 111.4, 110.9, 103.4, 56.2。该数据与已知文献报道一致 (GreenChem., 2018, 20, 1362-1366)。

[0026] 实施例4

[0027] 本实施例中,用等摩尔4-硝基联苯替换替换实施例1中的硝基苯,其他步骤与实施

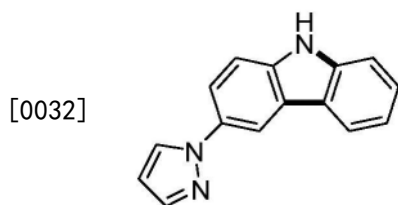
例1相同,得到结构式如下的白色固体3-苯基咪唑,其产率为45%。



[0029] 所得产物的核磁共振波谱数据为: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.33 (br s, 1H), 8.45 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 8.22 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.81-7.73 (m, 2H), 7.71 (dd, $J=8.4, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.57 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.54-7.45 (m, 3H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.33 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.18 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H); ^{13}C NMR (100MHz, DMSO- d_6) δ 141.3, 140.2, 139.3, 131.0, 128.8, 126.7, 126.3, 125.7, 124.6, 123.1, 122.6, 120.4, 118.6, 118.3, 111.3, 111.1。该数据与已知文献报道一致 (GreenChem., 2018, 20, 1362-1366)。

[0030] 实施例5

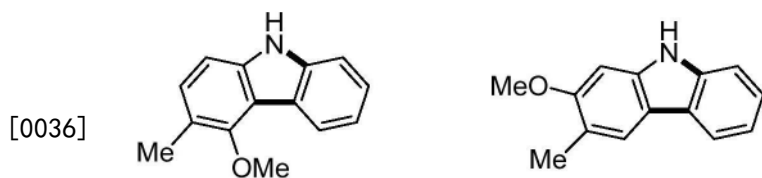
[0031] 本实施例中,用等摩尔1-(4-硝基苯基)-1H-吡唑替换实施例1中的硝基苯,其他步骤与实施例1相同,得到结构式如下的白色固体产物,其产率为57%。



[0033] 所得产物的核磁共振波谱数据为: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.39 (br s, 1H), 8.70-8.34 (m, 2H), 8.19 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.96-7.83 (m, 1H), 7.80-7.66 (m, 1H), 7.58 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.52 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.42 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.19 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 6.68-6.39 (m, 1H); ^{13}C NMR (100MHz, DMSO- d_6) δ 140.6, 140.1, 138.1, 132.5, 127.7, 126.1, 122.6, 122.4, 120.5, 118.7, 117.6, 111.4, 111.2, 110.6, 107.2; HRMS (ESI) (m/z) $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_3$ [M+H] $^+$: 理论值234.1026, 实际值234.1022。

[0034] 实施例6

[0035] 本实施例中,用等摩尔5-硝基-2-甲基苯甲醚替换实施例1中的硝基苯,其他步骤与实施例1相同,得到结构式如下的白色固体产物,4-甲氧基3-甲基咪唑产率为39%,2-甲氧基3-甲基咪唑产率为28%。



4-甲氧基-3-甲基咪唑

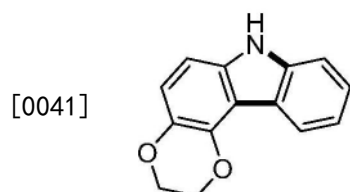
2-甲氧基-3-甲基咪唑

[0037] 4-甲氧基-3-甲基咪唑的核磁共振波谱数据为: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.21 (br s, 1H), 8.10 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.46 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.36 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.25-7.10 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.37 (s, 3H); ^{13}C NMR (100MHz, DMSO- d_6) δ 153.0, 140.1, 139.6, 128.6, 125.1, 121.9, 120.6, 119.0, 118.7, 115.4, 110.7, 106.8, 59.4, 14.9; HRMS (ESI) (m/z) $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{NO}$ [M+H] $^+$: 理论值212.1070, 实际值212.1075。

[0038] 2-甲氧基3-甲基咪唑的核磁波数据为： ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.00 (br s, 1H), 7.93 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.40 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.25 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.08 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.28 (s, 3H); ^{13}C NMR (100MHz, DMSO- d_6) δ 156.7, 139.5, 139.4, 123.7, 122.6, 121.1, 119.0, 118.3, 117.3, 115.2, 110.5, 92.7, 55.3, 16.6。该数据与已知文献报道一致 (Org. Biomol. Chem., 2016, 14, 122-130)。

[0039] 实施例7

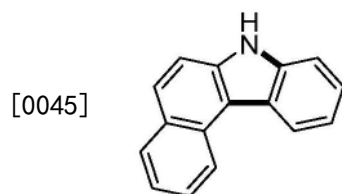
[0040] 本实施例中,用等摩尔6-硝基-1,4-苯并二氧六环替换实施例1中的硝基苯,其他步骤与实施例1相同,得到结构式如下的白色固体产物,其产率为61%。



[0042] 所得产物的核磁波谱数据为： ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.22 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.73 (br s, 1H), 7.34 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.29-7.12 (m, 2H), 6.96 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 6.77 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 4.50-4.37 (m, 2H), 4.35-4.24 (m, 2H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 139.7, 139.1, 136.4, 135.5, 125.3, 123.0, 122.4, 119.3, 116.1, 112.9, 110.2, 103.0, 65.1, 64.4; HRMS (ESI) (m/z) $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{NO}_2$ [M+H] $^+$: 理论值226.0863, 实际值226.0871。

[0043] 实施例8

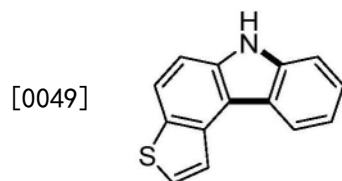
[0044] 本实施例中,用等摩尔2-硝基萘替换实施例1中的硝基苯,回流反应时间延长至12小时,其他步骤与实施例1相同,得到结构式如下的白色固体产物,其产率为63%。



[0046] 所得产物的核磁波谱数据为： ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.80 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.59 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 8.36 (br s, 1H), 8.02 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.87 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.71 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.66-7.35 (m, 5H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 138.6, 137.2, 130.1, 129.3, 127.6, 127.0, 124.5, 124.1, 123.4, 123.2, 122.2, 120.4, 115.6, 112.7, 111.3。该数据与已知文献报道一致 (Org. Biomol. Chem., 2016, 14, 122-130)。

[0047] 实施例9

[0048] 本实施例中,用等摩尔5-硝基苯并噻吩替换实施例1中的硝基苯,回流反应时间延长至12小时,其他步骤与实施例1相同,得到结构式如下的白色固体产物,其产率为55%。

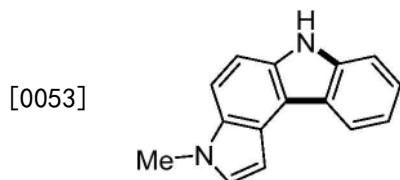


[0050] 所得产物的核磁波谱数据为： ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.55 (br s, 1H), 8.41 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 8.20 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 8.10-7.84 (m, 1H), 7.69-7.51 (m, 2H), 7.42 (t, $J=$

7.6Hz, 1H), 7.25 (t, J=7.4Hz, 1H); ^{13}C NMR (100MHz, DMSO- d_6) δ 138.8, 137.2, 133.1, 131.0, 128.2, 124.7, 121.8, 121.8, 121.1, 119.8, 118.9, 115.6, 111.2, 109.7; HRMS (APCI) (m/z) $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{NS}[\text{M}+\text{H}]^+$: 理论值224.0528, 实际值224.0527。

[0051] 实施例10

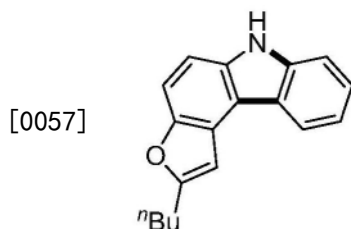
[0052] 本实施例中,用等摩尔N-甲基-5-硝基吡咯替换实施例1中的硝基苯,回流反应时间延长至12小时,其他步骤与实施例1相同,得到结构式如下的白色固体产物,其产率为53%。



[0054] 所得产物的核磁共振波谱数据为: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.25 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.42-7.33 (m, 3H), 7.31-7.25 (m, 1H), 7.22 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.17 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.00 (d, J=2.6Hz, 1H), 3.83 (s, 3H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 139.1, 134.4, 132.0, 128.7, 124.3, 123.9, 121.9, 121.4, 119.2, 114.6, 110.6, 108.5, 106.0, 99.2, 33.4; HRMS (ESI) (m/z) $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_2[\text{M}+\text{H}]^+$: 理论值221.1073, 实际值221.1078。

[0055] 实施例11

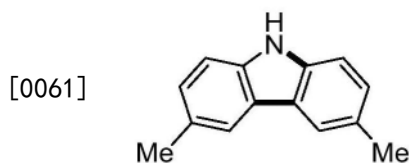
[0056] 本实施例中,用等摩尔2-正丁基5-硝基苯并呋喃替换实施例1中的硝基苯,回流反应时间延长至12小时,其他步骤与实施例1相同,得到结构式如下的白色固体产物,其产率为60%。



[0058] 所得产物的核磁共振波谱数据为: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.16 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.09 (br s, 1H), 7.51 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.48-7.36 (m, 2H), 7.33-7.20 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 2.89 (t, J=7.4Hz, 2H), 1.97-1.72 (m, 2H), 1.58-1.40 (m, 2H), 0.99 (t, J=7.4Hz, 3H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 160.5, 150.0, 139.6, 135.8, 125.1, 123.5, 122.2, 121.3, 119.4, 114.8, 110.8, 109.3, 106.0, 101.0, 30.2, 28.6, 22.5, 14.0; HRMS (ESI) (m/z) $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{NO}[\text{M}+\text{H}]^+$: 理论值264.1383, 实际值264.1389。

[0059] 实施例12

[0060] 本实施例中,用等摩尔4-甲基苯基氯化镁替换实施例2中的苯基氯化镁,其他步骤与实施例2相同,得到结构式如下的白色固体产物,其产率为68%。



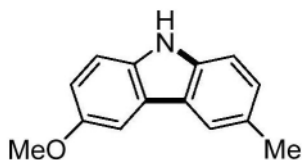
[0062] 所得产物的核磁共振波谱数据为: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.84 (s, 3H), 7.30 (d, J=

8.2Hz, 2H), 7.21 (d, J=8.2Hz, 2H), 2.52 (s, 6H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 138.2, 128.6, 127.1, 123.6, 120.3, 110.4, 21.6。该数据与已知文献报道一致 (Angew. Chem. Int. Ed. 2014, 53, 3505-3509)。

[0063] 实施例13

[0064] 本实施例中,用等摩尔4-硝基苯甲醚替换实施例12中的4-硝基甲苯,其他步骤与实施例12相同,得到白色固体咪唑生物碱Glycozoline,其产率为70%。

[0065]

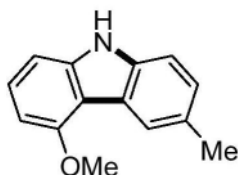


[0066] 所得产物的核磁共振波谱数据为: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.85 (br s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.61 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.33 (t, J=8.0Hz, 2H), 7.17 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.98 (dd, J=8.8, 2.2Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.45 (s, 3H); ^{13}C NMR (100MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 152.8, 138.7, 134.8, 126.7, 126.5, 122.6, 122.5, 119.9, 114.5, 111.5, 110.7, 102.9, 55.6, 21.1。该数据与已知文献报道一致 (J. Org. Chem., 2018, 83, 7347-7359)。

[0067] 实施例14

[0068] 本实施例中,用等摩尔3-硝基苯甲醚替换实施例12中的4-硝基甲苯,其他步骤与实施例12相同,得到白色固体咪唑生物碱Glycporine,其产率为56%。

[0069]

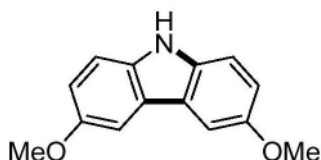


[0070] 所得产物的核磁共振波谱数据为: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.12 (s, 1H), 7.94 (br s, 1H), 7.37-7.25 (m, 2H), 7.21 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.67 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 2.54 (s, 3H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 156.4, 141.4, 137.0, 129.0, 126.6, 126.3, 123.1, 123.0, 112.6, 109.7, 103.7, 100.3, 55.6, 21.6。该数据与已知文献报道一致 (Org. Lett., 2020, 22, 7244-7249)。

[0071] 实施例15

[0072] 本实施例中,用等摩尔4-硝基苯甲醚替换实施例2中的4-硝基甲苯,用等摩尔4-甲氧基苯基氯化镁替换实施例2中的苯基氯化镁,其他步骤与实施例2相同,得到结构式如下白色固体产物,其产率为60%。

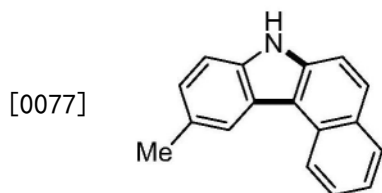
[0073]



[0074] 所得产物的核磁共振波谱数据为: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.75 (br s, 1H), 7.49 (d, J=2.0Hz, 2H), 7.25 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.03 (dd, J=8.6, 2.4Hz, 2H), 3.91 (s, 6H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 153.8, 135.4, 123.8, 115.4, 111.7, 103.1, 56.2。该数据与已知文献报道一致 (J. Org. Chem., 2018, 83, 7347-7359)。

[0075] 实施例16

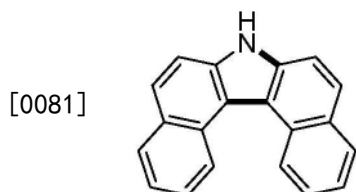
[0076] 本实施例中,用等摩尔2-萘溴化镁替换实施例2中的苯基氯化镁,回流反应时间延长至12小时,其他步骤与实施例2相同,得到结构式如下白色固体产物,其产率为56%。



[0078] 所得产物的核磁共振波谱数据为: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.79 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.00 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.84 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.72 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.64-7.56 (m, 1H), 7.54-7.39 (m, 2H), 7.34-7.23 (m, 1H), 2.65 (s, 3H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 137.5, 136.9, 130.2, 129.7, 129.3, 129.3, 127.3, 126.9, 125.9, 124.4, 123.4, 130.0, 122.1, 115.4, 112.8, 110.9, 22.0。该数据与已知文献报道一致 (Org. Biomol. Chem., 2016, 14, 122-130)。

[0079] 实施例17

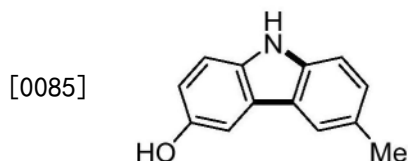
[0080] 本实施例中,用等摩尔2-硝基萘替换实施例16中的4-硝基甲苯,其他步骤与实施例16相同,得到结构式如下白色固体产物,其产率为55%。



[0082] 所得产物的核磁共振波谱数据为: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.28 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.08 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.84 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 7.75 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.59 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 7.46 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 136.2, 130.1, 129.3, 129.3, 126.9, 125.6, 125.3, 123.4, 117.7, 112.7。该数据与已知文献报道一致 (Chem. Commun., 2019, 55, 13749-13752)。

[0083] 上述实施例13合成的咪唑生物碱Glycozoline可以进一步衍生化制备Glycozolinol和具有抗结核的咪唑生物碱,具体方法如下:

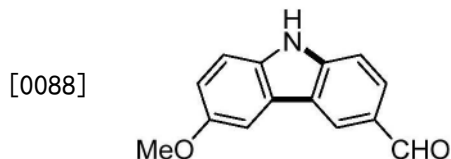
[0084] 将105.6mg (0.5mmol) Glycozoline溶于5.0mLDCM中,冷却至 -78°C 后,加入1.0mL 1mol/L (1mmol) 三溴化硼的二氯甲烷溶液,加热至室温,将反应混合物在室温下搅拌4小时。随后用甲醇冷却,将混合物转移到有乙酸乙酯的分离漏斗中,用饱和NaCl水溶液洗涤数次,用乙酸乙酯萃取后,有机相用无水硫酸钠干燥,减压浓缩后得到粗产物,用石油醚:丙酮体积比为3:1的洗脱剂,通过柱层析纯化粗产物,得到结构式如下的白色固体产物Glycozolinol,其产率为85%。



[0086] 所得产物的核磁共振波谱数据为: ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.72 (br s, 1H), 8.89 (br

s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.32-7.21 (m, 2H), 7.13 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.92-6.82 (m, 1H), 2.43 (s, 3H); ^{13}C NMR (100MHz, DMSO- d_6) δ 150.2, 138.7, 134.1, 126.5, 126.2, 122.9, 122.4, 119.8, 114.8, 111.2, 110.5, 104.7, 21.0。该数据与已知文献报道一致 (Chem. Commun., 2021, 57, 5274-5277)。

[0087] 将249.7mg (1.1mmol) DDQ加入到5.0mL含105.6mg (0.5mmol) Glycozoline的甲醇溶液中, 并加入1.5mL四氢呋喃和0.5mL水, 反应混合物在室温下搅拌1.5h, 用质量浓度为10%的NaOH水溶液稀释, 用乙醚多次提取, 收集的有机相用饱和NaCl水溶液洗涤, 然后有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩后得粗产物, 用石油醚: 乙酸乙酯体积比为4:1的洗脱剂, 通过柱层析纯化粗产物, 得到结构式如下的具有抗结核的白色固体咪唑生物碱, 其产率为70%。



[0089] 所得产物的核磁波谱数据为: ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 10.09 (s, 1H), 8.59-8.53 (m, 1H), 8.46 (br s, 1H), 7.95 (dd, J=8.6, 1.6Hz, 1H), 7.59 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.38 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.12 (dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 3.94 (s, 3H); ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 192.0, 154.9, 144.1, 134.8, 128.9, 127.3, 124.3, 123.9, 123.7, 116.4, 112.1, 111.2, 103.4, 56.1; HRMS (ESI) (m/z) $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 理论值226.0863, 实际值226.0867。