

多类型催化体系作用的苯并咪唑合成研究进展

刘文迪, 高道伟, 赵勇昌, 徐明慧, 徐英杰, 王彬*, 郑庚修*

济南大学化学化工学院, 山东 济南

收稿日期: 2026年4月27日; 录用日期: 2026年7月2日; 发布日期: 2026年7月13日

摘要

苯并咪唑是一类重要含氮杂环化合物, 在医药、材料等领域应用广泛, 其高效绿色合成是有机催化的研究热点。文章系统综述均相催化、非均相金属与纳米催化、多孔骨架催化、无金属催化、光催化及电化学合成、流动化学与连续流催化合成七大体系, 重点梳理不同催化策略的反应机理、工艺条件与底物适用性。研究表明, 各催化体系通过活性位点设计、载体修饰、外场辅助等手段, 可实现温和条件下苯并咪唑的高收率、高选择性合成, 部分体系副产物仅为氢气与水, 符合绿色化学要求, 非均相与光/电催化体系还具备催化剂易回收、循环稳定性好等优势。综上, 多类型催化体系为苯并咪唑的高效、绿色、可控制备提供了丰富路径, 未来可进一步聚焦催化机制解析、低成本催化剂开发与工业化放大研究, 推动苯并咪唑类化合物的合成与应用发展。

关键词

苯并咪唑, 催化合成, 非均相催化, 绿色合成

Advances in Benzimidazole Synthesis via Multifarious Catalytic Systems

Wendi Liu, Daowei Gao, Yongchang Zhao, Minghui Xu, Yingjie Xu, Bin Wang*, Gengxiu Zheng*

School of Chemistry and Chemical Engineering, University of Jinan, Jinan Shandong

Received: April 27, 2026; accepted: July 2, 2026; published: July 13, 2026

Abstract

Benzimidazoles are an important class of nitrogen-containing heterocyclic compounds with broad applications in pharmaceuticals, materials, and other fields. Efficient and green synthesis of

*共同通讯作者。

benzimidazoles has become a research hotspot in organic catalysis. This review systematically summarizes seven major catalytic systems, including homogeneous catalysis, heterogeneous metal and nanocatalysis, porous framework catalysis, metal-free catalysis, photocatalysis and electrochemical synthesis, as well as flow chemistry and continuous-flow catalysis. The reaction mechanisms, process conditions, and substrate applicability of these catalytic strategies are comprehensively discussed. Studies show that through active site design, support modification, and external field assistance, these systems can achieve high-yield and highly selective synthesis of benzimidazoles under mild conditions. Some systems generate only hydrogen and water as byproducts, meeting green chemistry principles, while heterogeneous, photocatalytic, and electrocatalytic systems also offer advantages such as facile catalyst recovery and excellent recyclability. In conclusion, diverse catalytic strategies provide versatile routes for the efficient, green, and controllable preparation of benzimidazoles. Future research may focus on mechanistic elucidation, development of low-cost catalysts, and industrial-scale implementation to further advance the synthesis and application of benzimidazole derivatives.

Keywords

Benzimidazole, Catalytic Synthesis, Heterogeneous Catalysis, Green Synthesis

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

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



Open Access

1. 引言

苯并咪唑(Benzimidazole)是一类由苯环与咪唑环稠合而成的经典含氮杂环化合物,其刚性共轭骨架与独特电子分布赋予其优异的结构稳定性、配位能力与生物相容性,使其广泛存在于生物碱、维生素等天然产物及多种市售药物分子中,成为有机化学、药物化学与材料科学领域长期关注的优势骨架。凭借高效抗菌、抗肿瘤、抗炎、抗氧化及酶抑制等多重生物活性,苯并咪唑类衍生物已被广泛应用于抗感染、抗病毒、抗癌[1]等药物研发,同时在农药、染料、光电材料、金属配体及多相催化等领域展现出巨大应用潜力,其高效、绿色、高选择性的合成方法一直是有机合成与催化领域的重要研究课题。

传统苯并咪唑的合成主要以邻苯二胺与羧酸、醛类等底物的缩合反应为主。但随着绿色化学理念的不断深入,传统方法在反应条件苛刻、原子经济性偏低、环境相容性差等方面的短板日益凸显,因此发展高效、温和、绿色的催化合成策略已成为该领域的重要趋势。近年来,在可持续化学与合成技术创新的推动下,各类催化体系被广泛应用于苯并咪唑及其衍生物的构建,显著提升了反应收率与选择性,并有效减少了副产物的生成。

目前,路易斯酸催化、过渡金属催化、纳米材料催化等体系已得到广泛开发,能够在更温和的条件下加速反应进程,提高合成效率与环境友好性。有机小分子催化与无金属策略凭借低毒、低污染、条件温和等优势,为苯并咪唑的可持续合成提供了新路径[2]-[4]。尤其值得关注的是,光催化与电催化作为新一代绿色合成技术,凭借条件温和、原子利用率高、无需外加氧化剂等特点,正逐渐成为苯并咪唑高效可控合成的重要发展方向[5] [6]。

尽管催化剂在苯并咪唑合成方面已取得显著进展,但现有方法仍面临一些挑战,特别是在底物适用范围、催化剂回收和反应条件的温和性等方面。为解决这些问题,开发高效、可回收且环境友好的催化策略,成为当前苯并咪唑合成研究的核心任务。本综述回顾近年来催化剂在苯并咪唑合成中的应用进展,探讨催化反应的机制理解,归纳不同策略的催化特性。

2. 均相催化体系

均相催化体系因其活性中心均一、电子结构可精细调控及反应路径清晰,在苯并咪唑的定向构建中具有重要优势。该类体系通常通过金属中心氧化还原循环或路易斯酸活化机制,精准调控关键步骤如 C-H 活化、亚胺形成及氧化脱氢芳构化。

在贵金属体系中,反应通常由金属参与的配位与氧化还原过程驱动。以 Pd 催化为例,在 N,N-二甲基甲酰胺(DMF)中引入具有较大环张力的双吡丙啉作为氮源,可以借助其结构特性实现 C-C 键活化,反应经历 Pd(0)/Pd(II)循环并形成钯杂环中间体,随后通过 N-N 键断裂与配位重排完成 C-N 键构建。这类路径的特点在于通过底物结构与金属中心的协同作用,改变原有反应能垒分布。Ma 等[7]的研究对这一过程给出了较为清晰的机理支持。类似地,在以二氯(五甲基环戊二烯基)铑(III)二聚体($[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$)为催化剂的体系中[8],Rh(III)通过配位诱导 C-H 活化生成五元铑环,并进一步经历插入与还原消除构建苯并咪唑骨架,如图 1 所示,其速率更多受到后续步骤影响,而非初始键断裂。

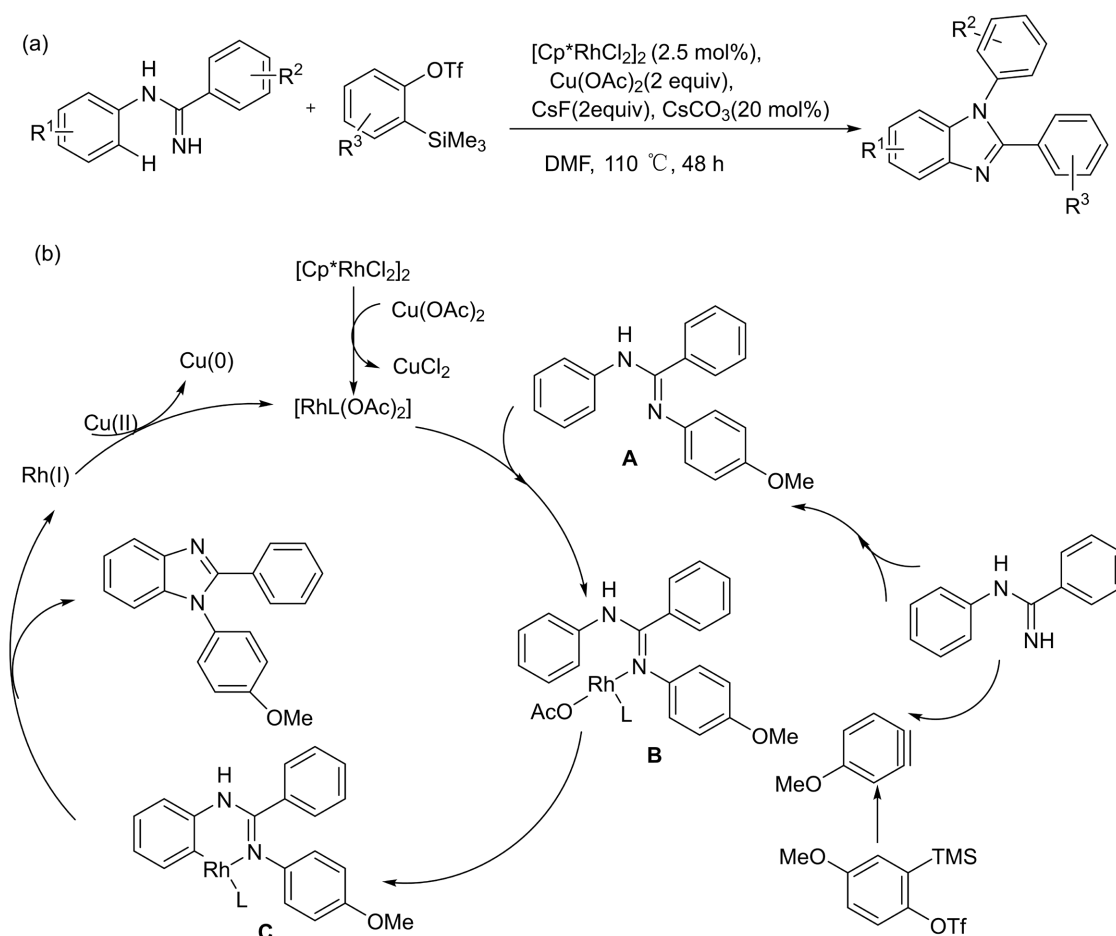


Figure 1. Reaction and mechanism for rhodium-catalyzed synthesis of benzimidazole derivatives from amidines [8]

图 1. 铑催化脒合成苯并咪唑衍生物的反应及机理[8]

另一类更具代表性的路径以原位生成羰基中间体为起点。在 Pd 配合物催化条件下,伯醇可先脱氢转化为醛,随后与邻苯二胺缩合形成亚胺,经分子内亲核进攻生成二氢苯并咪唑,最终在 Pd-H 物种参与下完成脱氢芳构化并释放 H_2 。该过程将脱氢与环化整合在同一体系中,使反应无需额外氧化剂即可完成,

Anandaraj 等[9]的工作展示了这一策略在温和条件下的有效性,也反映出串联反应在提高原子利用效率方面的潜力。

当催化体系转向非贵金属时,反应路径逐渐表现出更明显的电子转移特征。以 $\text{Co}(\text{acac})_2/\text{H}_2\text{O}_2$ 体系[10]为例,反应可在室温甚至无溶剂条件下快速完成,其关键在于 $\text{Co}(\text{III})/\text{Co}(\text{II})$ 循环驱动二氢中间体向芳香结构转化,其中单电子转移使中间体以自由基或阳离子形式参与后续反应。类似的氧化脱氢过程在 Mohaghegh 等[11]的 $\text{Cu}(\text{II})$ 体系中同样存在,其一方面通过活化羰基促进亚胺生成,另一方面参与芳构化过程,使缩合、环化与氧化在同一体系中连续发生,从而实现多取代苯并咪唑的一锅构建。

与上述依赖氧化还原循环的体系相比,路易斯酸催化更直接作用于底物本身。稀土金属氯化物[12]如 GdCl_3 、 EuCl_3 和 TbCl_3 可以通过与 $\text{C}=\text{N}$ 键配位,促进其水解并重新进入缩合与环化过程,使反应路径发生一定程度的重组。Vinayagam 团队[13]开发的 AlCl_3 体系能够进一步诱导 $\text{C}-\text{O}$ 键与 $\text{C}-\text{F}$ 键断裂,实现 $-\text{CHF}_2$ 基团的分子内迁移并同步完成环化与芳构化; BiCl_3 [14]则在较温和条件下表现出路径分化特征,使醛与酮底物分别导向不同环化结果,从而体现出一定的选择性调控能力。

3. 非均相金属与纳米催化

非均相催化体系通过将活性中心锚定于固体载体表面,实现界面反应驱动的选择性转化,在易分离、可循环及抗金属残留方面具有显著优势。其催化本质通常涉及吸附-活化-表面反应-脱附的连续过程,其中金属位点、缺陷结构及酸碱位点之间的协同作用决定整体反应效率与路径选择。

金属氧化物体系通常依赖酸碱位点与氧空位协同实现底物活化。以 $\text{Fe}-\text{Co}$ 双金属氧化物纳米线(FCO@NWs)为例[15],该材料能够在常压条件下促进 CO_2 参与环化反应,其关键在于双金属位点之间的电子耦合增强了 CO_2 的极化能力,同时促进还原剂中 $\text{B}-\text{H}$ 键的活化,从而加速甲酰基中间体生成并降低环化能垒。Srinivasappa 等[16]的研究进一步表明,孔结构与表面位点分布同样会影响反应效率(见图 2),中空 CeO_2 纳米球利用 $\text{Ce}^{4+}/\text{O}^{2-}$ 构成的路易斯酸碱对,在较温和条件下即可实现高转化,这种表现与其对 CO_2 与还原剂的协同活化能力密切相关。在多金属体系中,如 $\text{Co}-\text{Mg}-\text{Ce}$ 三元氧化物[17],通过调控表面酸碱性质,可使 CO_2 活化与后续环化在同一界面上连续完成,即使在无溶剂条件下仍保持较高活性与稳定性。

相比之下,磁性纳米催化剂在保证活性的同时强化了磁性性能,使其更便于分离。Rasal 等[18]的 CuFe_2O_4 体系展示了一种较为典型的整合策略,在 DMF 条件下,底物在催化剂表面依次经历硝基还原、缩合与环化,实现一锅转化,其中 DMF 同时充当 C_1 源与还原介质,从而避免中间体分离步骤。另一类方法[19]则通过机械研磨强化固-固接触,利用 CoFe_2O_4 中 $\text{Co}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ 位点的路易斯酸性性质促进羰基活化,在无溶剂条件下实现反应。此外,通过 Cu 掺杂构建的 ZnAl_2O_4 磁性氧化物[20]能够在水相室温条件下实现快速转化,这主要归因于掺杂引入的电子态增强了对羰基及中间体的吸附,同时 $\text{Zn}-\text{O}$ 与 $\text{Al}-\text{O}$ 位点提供酸碱协同环境,加快环化与脱水过程。这些结果说明,磁性体系不仅具备易回收的优势,也能够通过结构调控实现反应路径整合。

负载型金属催化剂则体现为载体与金属之间的电子协同效应。Zhang 等[21]开发了一种 $\text{Fe/g-C}_3\text{N}_4$ 复合体系,石墨相氮化碳($\text{g-C}_3\text{N}_4$)作为载体,其 π 共轭结构能够向金属中心提供电子,从而增强对 CO_2 的活化能力,使其更容易转化为甲酰或羰基中间体,并进一步完成缩合与环化。类似地,由 $\text{Ni}/\text{Zn-MOF}$ 衍生得到的 $\text{Ni-Ni}_3\text{ZnC}_{0.7}/\text{ZnO}-\text{C}$ 多孔碳负载催化剂[22],通过调节金属间电子相互作用优化吸附强度,使“硝基还原-缩合-环化”过程更加顺畅。进一步研究发现, P/N 共掺杂的碳负载钴催化剂[23]($\text{Co}_2\text{PN}_x@\text{NC}$)能够在水相中实现高选择性还原偶联,而在此基础上引入少量 Ru 后[24],体系的氢气活化能力明显增强,使反应条件进一步温和。这类体系的核心优势在于通过电子结构调控,实现多步反应在同一催化平台上的协同进行。

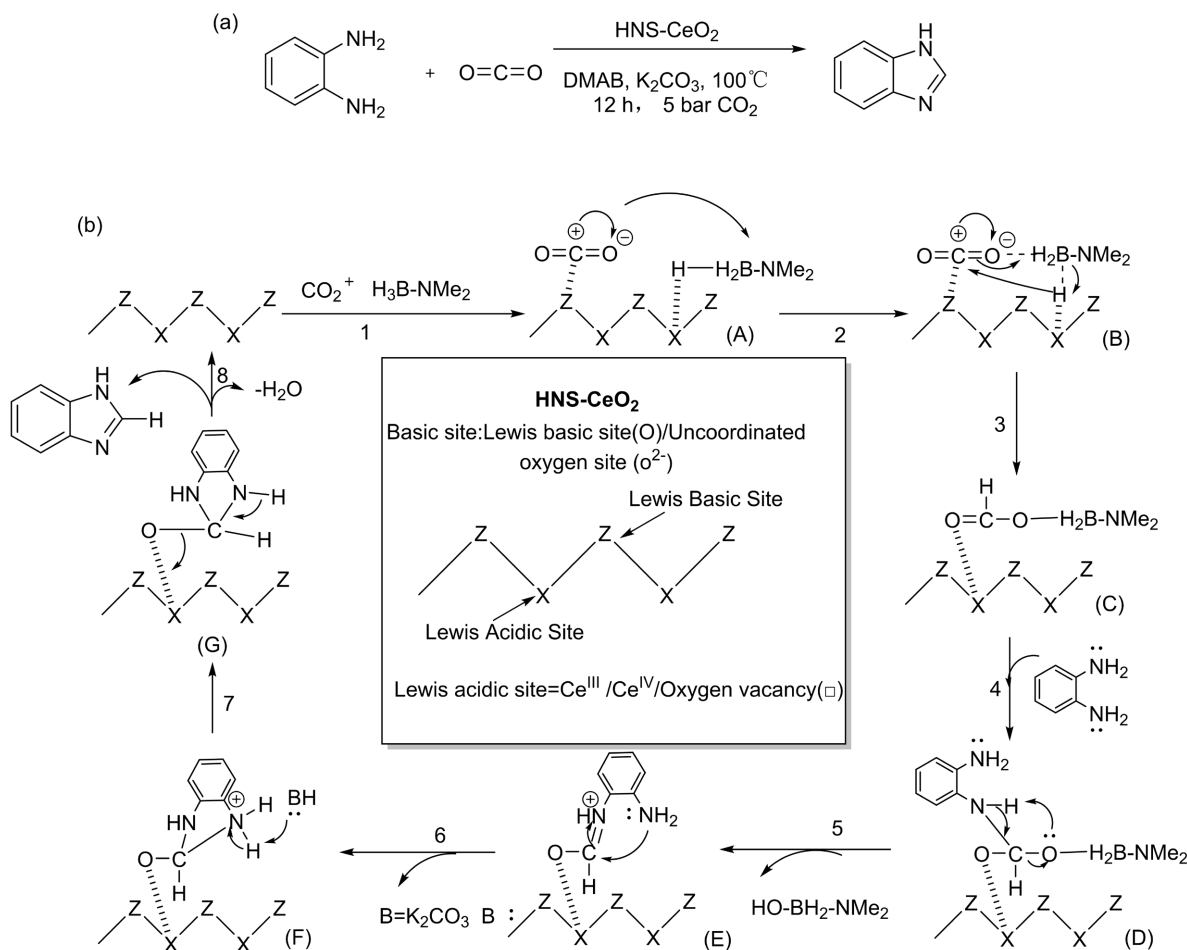


Figure 2. Reaction and mechanism for the synthesis of benzimidazole catalyzed by porous CeO₂ catalyst [16]

图 2. 多孔 CeO₂ 催化剂催化合成苯并咪唑的反应及机理[16]

近年来,原子级分散的单原子催化剂成为非均相催化领域的前沿方向,在苯并咪唑合成中展现出超高原子利用率与明确活性位点。钴基单原子催化剂[25] Co₁/NC 以 Co-N₄ 为活性中心,能够在常压氧气条件下高效活化 O₂,催化生成单线态氧(¹O₂)和超氧阴离子自由基(•O₂⁻),这两种活性氧物种可选择性地催化亚胺中间体发生脱氢芳构化,从而高效驱动醛与邻苯二胺的氧化环化,其本征催化活性与原子利用率显著高于传统钴纳米催化剂。Wang 等[26]构建的双尺寸钴基催化剂结合 Co 单原子与 Co 纳米颗粒的协同作用,Co 单原子位点主要催化生物质醇发生无受体脱氢,提供原位氢源;Co 纳米颗粒位点则高效完成硝基的原位加氢还原,二者协同实现氢转移、缩合、环化与脱氢的连续进行,在不依赖贵金属与外源碱的条件下完成苯并咪唑的高选择性合成。铁基单原子催化剂[27] Fe-NC-800 以 Fe-N₄ 为活性位点,通过分子间还原偶联机制将 2-硝基乙酰苯胺与醛直接转化为结构多样的苯并咪唑,底物适用性广且可多次循环使用,为模块化制备复杂苯并咪唑衍生物提供了高效绿色的非均相催化新平台。

4. 多孔骨架催化体系

多孔骨架催化体系在苯并咪唑合成中的优势,往往并不体现在单一活性中心的强化,而更多源于反应空间的重构。有序孔道不仅提供了高比表面积,更重要的是通过限域效应改变反应物的分布状态与反应路径,使原本依赖高温或强氧化条件的过程在温和条件下得以实现。在典型反应中,邻苯二胺与羰基

底物首先在孔道内富集并发生初始缩合,而后续中环化与芳构化步骤则明显受到局部微环境的影响。尤其是在含有路易斯酸或离子型官能团的体系中,孔道不仅作为反应容器,还直接参与中间体的稳定与转化。这一点在 Zn@MTPOF 体系[28]中有所体现,在无外加氧化剂条件下,仅依赖 Zn^{2+} 路易斯酸位点,即可在室温、乙醇体系中实现 8~20 min 内 87%~96% 的转化效率,说明在限域环境中,传统认为较慢的环化-脱氢过程已被显著加速,然而该类体系仍主要依赖金属中心提供活性。

相比之下,Ye 等[29]开发了磺酸内盐接枝的铅基 MOF 催化剂(PS/MOFs),以 UiO-66(Zr)与 UiO-67(Zr)为载体,通过后修饰法引入 3-(吡啶鎓)-1-丙磺酸盐(PS),以侧链- SO_3^- 作为有机催化活性中心,使催化由单一金属活化转变为离子对协同模式,在 CO_2 参与反应中表现出更高效率(见图 3)。计算结果显示,其反应能垒由 2.03 eV 降至 0.97 eV,表明功能化孔道对过渡态具有实质性稳定作用。进一步发展中,PS-TpBpy 共价有机框架[30]则完全摆脱金属中心,通过吡啶鎓/磺酸根双功能位点实现 CO_2 的吸附与极化,在 100℃、2 MPa 条件下仍可获得 94% 的产率。

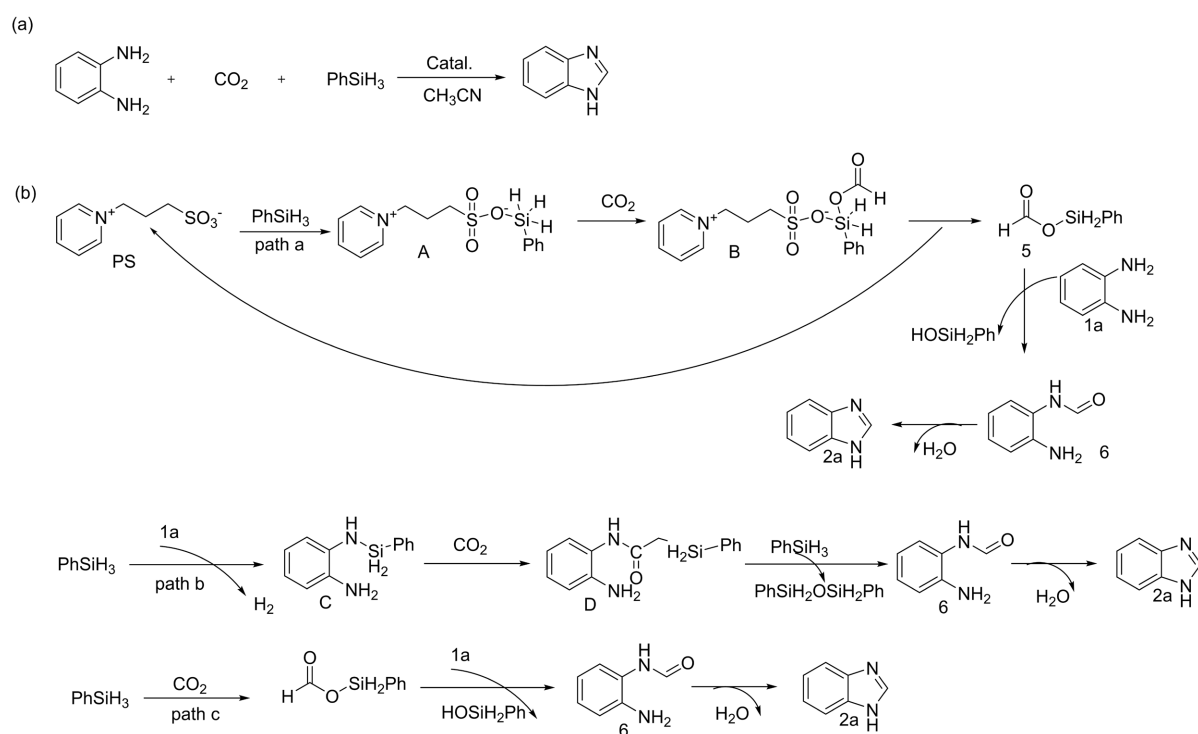


Figure 3. Reaction and three possible mechanisms for the synthesis of benzimidazole catalyzed by PS/MOFs [29]

图 3. PS/MOFs 催化合成苯并咪唑的反应及三种可能的机理[29]

5. 无金属介导的催化体系

无金属催化体系主要围绕在缺乏过渡金属参与的条件,实现苯并咪唑构建过程中关键的氧化芳构化步骤。整体反应通常仍遵循“缩合-环化-脱氢芳构化”的基本路径,但决定反应效率与选择性的,往往是后续氧化过程的实现方式。因此,不同体系之间的差异主要体现在电子转移路径上,包括单电子转移(SET)、质子耦合电子转移(PCET)以及氢原子转移(HAT)等。

在较强氧化条件下,反应多通过 SET 路径快速推进。以 Chaudhary 等[31]的工作为例, KIO_4 体系能够在较短时间内完成芳构化,其关键在于通过 SET 过程将二氢苯并咪唑中间体转化为自由基阳离子,从而绕过逐步脱氢路径并加速反应进程。在微波条件下反应进一步加快,这通常归因于极性中间体与电磁

场之间的能量耦合。Bai 等[32]构建的 Cs_2CO_3 介导体系无需外加强氧化剂即可实现环化与芳构化的串联转化,其特点在于通过连续去质子化诱导 6π 电环化,并结合 CO 参与还原,使反应依赖体系内部电子重分布完成,从而在保持较高效率的同时提升原子利用率。

在更温和条件下,反应则更多依赖反应环境对中间体的稳定与调控,一类方法通过有机小分子构建局部酸碱环境来引导反应路径,以 Luo 等[33]提出的 L-赖氨酸/L-酪氨酸协同体系可在水相、室温条件下实现环化反应,其优势在于通过连续的质子转移过程稳定关键中间体,从而在温和条件下推动芳构化并有效抑制副反应生成(见图 4)。另一类方法则利用酶催化提供更为精细的反应微环境,已有研究表明, α -胰凝乳蛋白酶[34]通过 Ser-His-Asp 催化三联体实现底物的定向活化与环化,而漆酶[35]与过氧化氢酶[36]则分别通过活化 O_2 或 H_2O_2 生成高活性氧物种参与氧化过程,这类体系依赖酶活性位点的空间构型与氢键网络对底物进行精准调控,因此在区域选择性方面表现更为突出,但其底物适用范围仍存在一定局限。

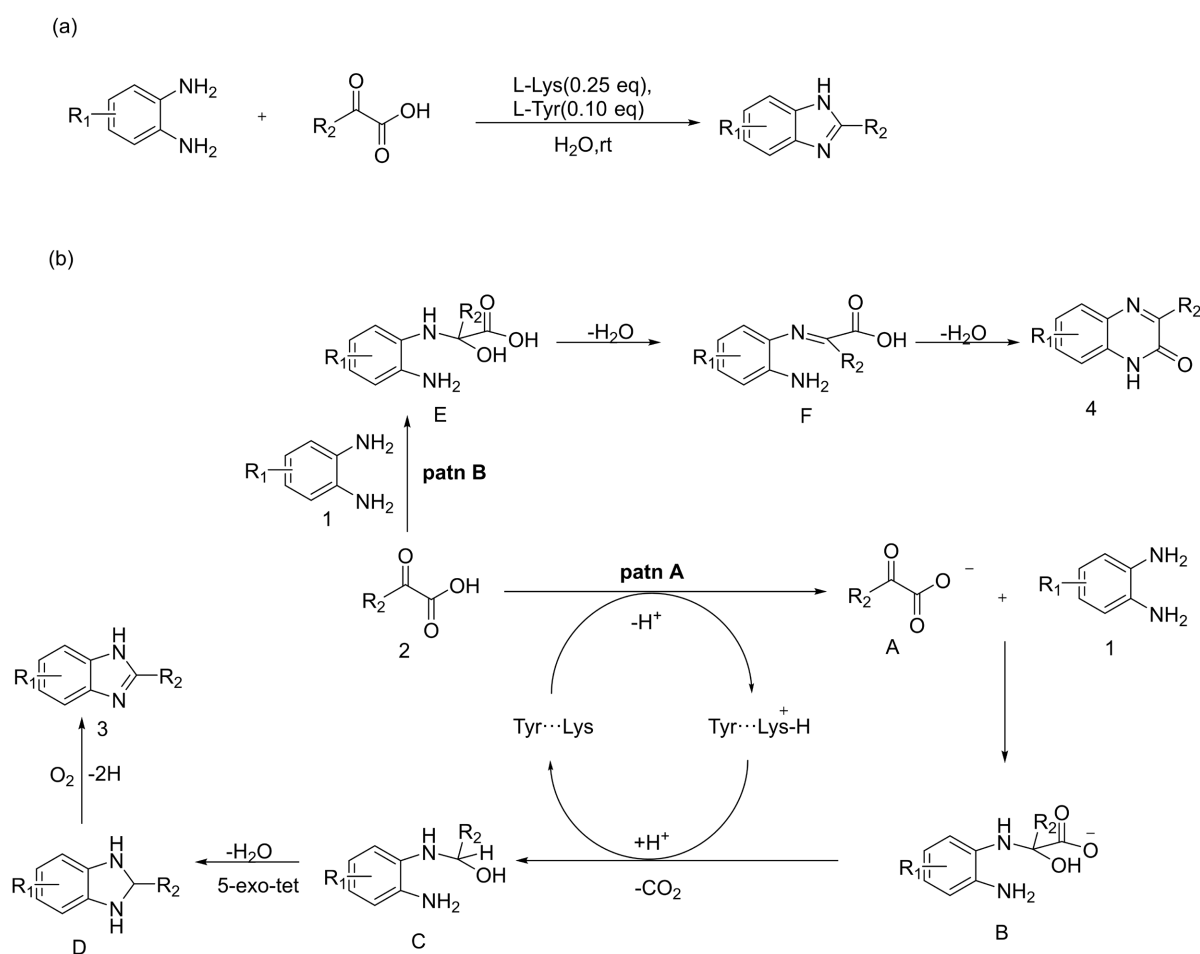


Figure 4. Reaction and mechanism for the synthesis of benzimidazole derivatives from o-phenylenediamine and α -keto acids under synergistic catalysis of L-lysine/L-tyrosine [30]

图 4. L-赖氨酸/L-酪氨酸协同催化下邻苯二胺与 α -酮酸合成苯并咪唑衍生物的反应及机理[30]

6. 光催化体系

光催化通过光生电子-空穴对(e^-/h^+)驱动反应,使苯并咪唑的构建从传统的离子型路径部分转向自由基过程,其优势不仅体现在温和条件下的反应进行,更在于能够改变关键中间体的生成方式,从而重构

反应路径。在金属/半导体复合体系中,这种路径转变尤为明显。Wang 等[37]构建的 Pd/ZnO 超薄纳米片体系中, ZnO 表面提供路易斯酸位点吸附邻苯二胺,而 Pd 纳米颗粒促进载流子分离并选择性活化醇的 α -C-H 键,直接生成碳中心自由基而非传统醛中间体,该自由基进一步参与偶联与环化过程,同时伴随 H_2 释放,使有机转化与析氢过程耦合进行(见图 5)。类似的自由基机制在缺陷调控体系中同样存在,如 Pt/Nb₂O₅-V₀ 中[38],氧空位增强底物吸附并促进 α -C-H 断裂,而 Pt 则负责电子转移与析氢过程,从而在无外加氧化剂条件下实现高选择性转化。

与此相比,有机光敏剂体系则更强调可控的单电子转移过程。Shiogai 等[39]利用黄素(flavin)在蓝光与空气条件下催化苄胺氧化,通过 SET 与 HAT 过程生成苄基自由基并进一步转化为亚胺中间体,随后与邻苯二胺缩合并环化生成苯并咪唑,整个过程中氧气作为终端氧化剂参与循环。光催化体系还可与其他反应耦合,Liu 等[40]构建的 CZS/BU6S 型异质结,通过内建电场实现载流子高效分离,使 Cu_{0.1}Zn_{0.9}S 负责 CO₂ 还原,而功能化 UiO-66 驱动苯并咪唑生成,以有机转化替代传统水氧化过程,从而在同一体系中实现能量利用与反应路径的协同优化。整体来看,光催化的价值不仅在于条件温和,更在于通过自由基与载流子调控,为传统环化路径提供了新的实现方式。

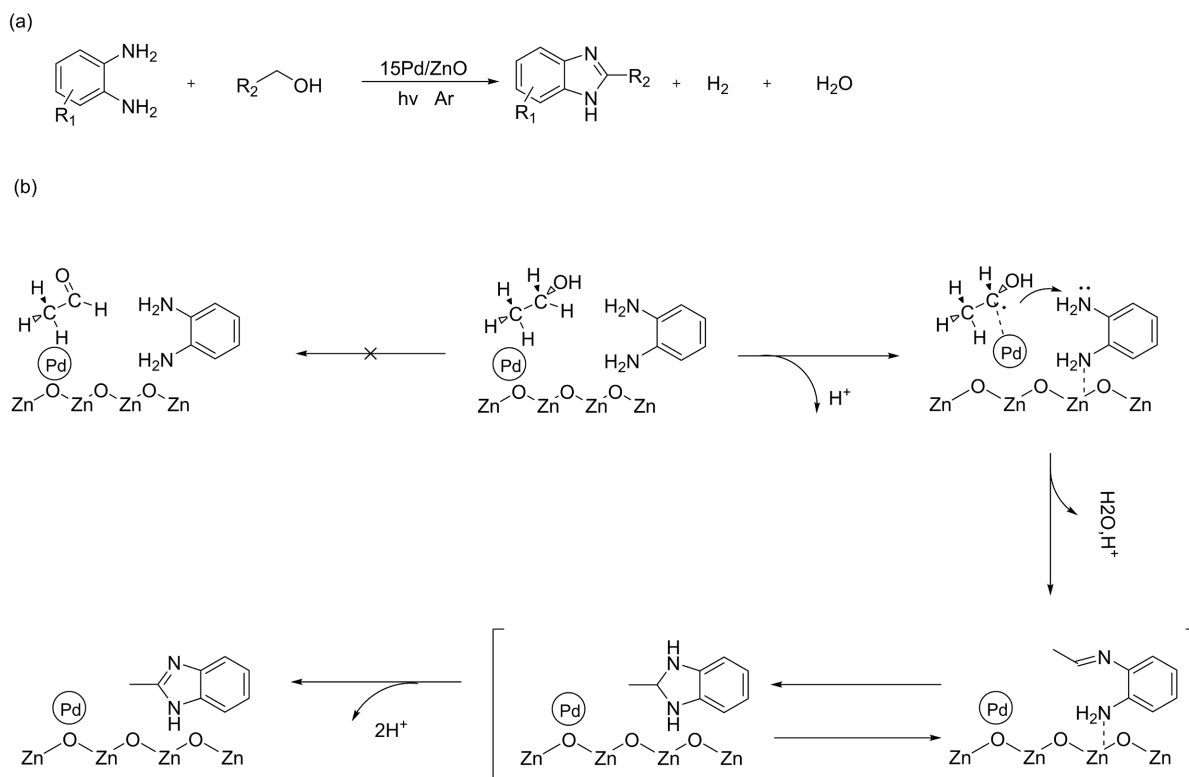


Figure 5. Reaction and mechanism for the photocatalytic synthesis of benzimidazole derivatives over Pd/ZnO [37]

图 5. Pd/ZnO 光催化合成苯并咪唑衍生物的反应及机理[37]

7. 电化学合成体系

电化学合成以外加电流驱动电子转移,在苯并咪唑构建中主要通过阳极氧化或阴极还原生成关键自由基或离子中间体,从而替代传统氧化还原试剂,实现更清洁的反应过程,同时可在温和条件下实现自由基中间体的可控生成。Zhao 等[41]以 N-芳基脒为底物,在无隔膜电解池中通过恒电流电解实现脱氢环化,底物在阳极发生单电子氧化生成氮中心自由基,随后经分子内环化、再次氧化与脱质子生成苯并咪

唑(见图 6), 同时阴极释放 H_2 作为唯一副产物, 体现出电化学路径在绿色合成中的优势。在此基础上, 电化学体系可进一步与其他催化方式结合以增强选择性 with 反应控制。例如在酶-电化学耦合体系[42]中, 底物可在电极或酶作用下转化为羰基中间体, 并进一步缩合与环化生成苯并咪唑, 使生物催化的区域选择性与电化学驱动相结合。另一方面, 有机电催化体系如二茂铁的非均相电催化剂[43](Fc-PDABA-TCP)通过引入铁夹心结构(Fc)作为电子传递单元, 在电化学条件下促进底物氧化并生成亚胺中间体, 从而完成后续环化过程。这类体系通过分子结构设计调控电子传递路径, 使反应能够在较温和条件下稳定进行。

Jayan 等[44]构建了基于导电聚噻吩-3-乙酸(pTAA)负载四氨基钴酞菁(TACoPc)的电催化电极 CFP-TAA-TACoPc, 该体系在恒电位条件下能够促进邻苯二胺与醛的氧化缩合反应。机理研究表明, 该反应经历亚胺中间体形成, 并在 Co(II)/Co(III) 可逆氧化还原循环作用下生成自由基中间体, 随后发生分子内环化生成苯并咪唑产物。Zou 等[45]发展了无金属、无化学氧化剂的电化学氧化环化体系, 以伯胺与邻苯二胺、邻巯基苯胺等为底物, 在不分室电解池中高效构建苯并咪唑、苯并噻唑等重要氮杂环。在反应过程中伯胺首先在阳极发生氧化生成亚胺中间体, 经缩合形成席夫碱型中间体后发生分子内环化, 再经阳极氧化脱氢实现芳构化, 最终得到目标杂环产物; 酸性条件可显著促进阳极氧化进程, 反应整体遵循自由基机理。

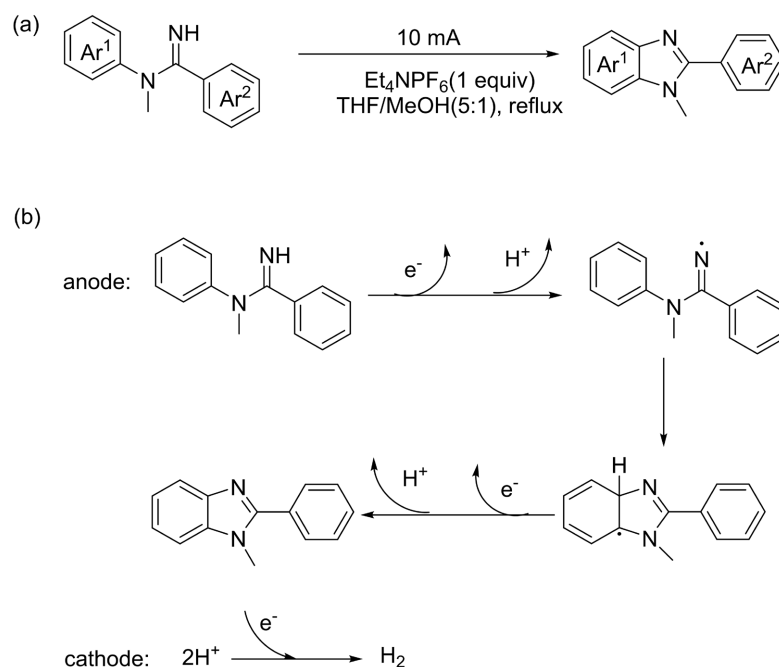


Figure 6. Reaction and mechanism for electrochemically promoted cyclization of N-arylamidines to N-methylbenzimidazole [41]

图 6. 电化学促进 N-芳基脒环化合成 N-甲基苯并咪唑的反应及机理[41]

8. 流动化学与连续流催化合成

流动化学作为高效绿色的过程强化技术, 借助微尺度传质、精准温度控制与实时在线调控, 可从反应动力学与中间体演化层面系统强化苯并咪唑的合成效率与选择性, 实现多步串联转化的高效匹配。在热催化连续流体系[46]中, 钾修饰的 $\text{Cu-Pd}/\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ 双金属催化剂可协同驱动多步基元反应, 乙醇在 Cu 活性位点发生 $\beta\text{-C-H}$ 键断裂与脱氢生成乙醛, 原位产生活性氢并快速界面传输至 Pd 位点, 高效将邻硝基苯胺还原为邻苯二胺, 生成的邻苯二胺与醛中间体在催化剂碱性位点作用下依次完成分子内缩合、脱水环

化与脱氢芳构化，而滴流床特有的气-液-固三相接触模式可稳定关键中间体，有效抑制副反应并提升目标产物选择性。基于缩合环化的连续流集成工艺[47]可通过停留时间的精准调控，使缩合、环化、脱氢三步能垒差异显著的反应在对应区间内高效进行，避免中间体积累与分解，实现多取代苯并咪唑的快速高选择性合成。在光化学流动合成体系[48]中，吡啶分子在特定波长紫外光照下发生 $\pi\text{-}\pi^*$ 跃迁与开环，生成氮邻位双自由基中间体，继而经历分子内自由基重组、氢转移与芳构化形成苯并咪唑骨架，连续流光反应器可显著提升光场均匀性与光子利用效率，有效解决间歇反应中光渗透不均、中间体过度反应等问题，在温和条件下实现苯并咪唑骨架的高效、高选择性构建。

9. 各类催化体系的对比

各类催化体系的对比如表 1 所示：

Table 1. Comparison of various catalytic systems
表 1. 各类催化体系的对比

催化体系	催化剂成本	反应条件	原子经济性	稳定性与回收
均相催化	中-高	多需惰性气氛、中高温	中	分离困难，金属残留风险较高
非均相金属与纳米催化	中等	条件较温和，可无溶剂/水相	高	易回收，可循环使用
多孔骨架催化	较高	温和至中等条件	高	结构稳定，但制备复杂
无金属催化	低	温和，部分可室温水相进行	高	无金属污染、体系绿色
光催化	中-高	光照条件下常温反应	极高	催化剂可循环，但设备要求较高
电化学合成	中等	常温常压、电流驱动	极高	电极稳定性较好，可连续化
流动化学与连续流催化	较高	精准控温控时、连续运行	极高	易于长期稳定运行

10. 结论

苯并咪唑凭借其独特的稠环结构、优异的生物活性与配位性能，在药物研发、材料合成及精细化工领域中占据重要地位。现有研究表明，其构建反应本质可归结为“缩合-环化-脱氢芳构化”三步连续转化过程。围绕该核心转化路径，不同催化体系通过对关键中间体生成方式与电子转移过程的调控，发展出多样化且高效的合成策略，可在温和条件下高效、绿色地构建苯并咪唑骨架，显著提升反应收率、选择性与原子经济性。多样化的催化体系不仅极大丰富了苯并咪唑衍生物的结构种类，还为其提供了可循环、低污染、易放大的合成路径，有效推动了这类杂环化合物在医药与材料领域的应用拓展。本综述系统展现了多类型催化体系在苯并咪唑合成中的关键作用，可为后续催化剂理性设计、合成工艺优化及苯并咪唑类功能分子的应用拓展提供参考。

基金项目

国家自然科学基金(22378159)。

参考文献

[1] Uthumange, S.S., Zaki, M.A.F.b.A. and Yeong, K.Y. (2025) Synthesis and Anticancer Potential of New Benzimidazole Theranostic. *ChemistryOpen*, **14**, e202500263. <https://doi.org/10.1002/open.202500263>
[2] Shinde, R.B., Pansare, D.N., Shelke, R.N., Sarkate, A.P., Tiwari, S.V., Bangal, M.N., et al. (2023) A Facile Synthesis

- and Characterization of Some Novel Benzimidazole Derivatives. *Results in Chemistry*, **6**, Article ID: 101134. <https://doi.org/10.1016/j.rechem.2023.101134>
- [3] Kafash, S. and Abdolmaleki, A. (2026) Metal-Free Synthesis of Benzimidazoles via Pyridinium-Catalyzed Silane Activation under Atmospheric CO₂. *Results in Chemistry*, **24**, Article ID: 103182. <https://doi.org/10.1016/j.rechem.2026.103182>
 - [4] Nardi, M., Bonacci, S., Herrera Cano, N., Oliverio, M. and Procopio, A. (2022) The Highly Efficient Synthesis of 1,2-Disubstituted Benzimidazoles Using Microwave Irradiation. *Molecules*, **27**, Article No. 1751. <https://doi.org/10.3390/molecules27051751>
 - [5] Yao, X.R., Rao, C.H., Jia, M.Z., Miao, X.L. and Zhang, J. (2023) Metal-Free Photocatalyst with Redox Center and Lewis Acid Site for Selective Synthesis of Mono- and Disubstituted Benzimidazoles via Alcohol and Aromatic Diamine Cross-Dehydrocoupling. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, **11**, 14056-14067. <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.3c03348>
 - [6] Li, J.S., Yang, P.P., Xie, X.Y., Jiang, S., Tao, L., Li, Z., *et al.* (2020) Catalyst-Free Electrosynthesis of Benzimidazolones through Intramolecular Oxidative C-N Coupling. *Advanced Synthesis & Catalysis*, **362**, 1977-1981. <https://doi.org/10.1002/adsc.202000198>
 - [7] Ma, D., Ji, X., Wu, Z., Cheng, C., Zhou, B. and Zhang, Y. (2019) Synthesis of Benzimidazoles through Palladium-Catalyzed Amination of 2-Iodobenzimines with Diaziridinone. *Advanced Synthesis & Catalysis*, **361**, 739-746. <https://doi.org/10.1002/adsc.201801367>
 - [8] Xu, F., Zhang, S., Huo, J., Zeng, F., Zhou, F. and Barboni, L. (2026) Rh(III)-Catalyzed Cascade C-H Activation/Amination Enables the Synthesis of 1,2-Disubstituted Benzimidazoles from Amidines and Arynes. *Organic & Biomolecular Chemistry*, **24**, 3218-3222. <https://doi.org/10.1039/d6ob00074f>
 - [9] Anandaraj, P., Ramesh, R. and Malecki, J.G. (2023) Direct Synthesis of Benzimidazoles by Pd(II) N^NS-Pincer Type Complexes via Acceptorless Dehydrogenative Coupling of Alcohols with Diamines. *Journal of Organometallic Chemistry*, **985**, Article ID: 122577. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2022.122577>
 - [10] Zhong, R.Y., Xiong, W.L., Zhang, H.Y., Zeng, T.T., Gong, S.S. and Sun, Q. (2022) Highly Efficient and Ambient-Temperature Synthesis of Benzimidazoles via Co(III)/Co(II)-Mediated Redox Catalysis. *Catalysts*, **12**, Article No. 59. <https://doi.org/10.3390/catal12010059>
 - [11] Mohaghegh, F. and Jafarpour, F. (2025) Copper-Catalyzed Synthesis of Polysubstituted Benzimidazoles: An Efficient One-Pot Synthetic Approach to *n*-Enylated Benzimidazoles. *Organic & Biomolecular Chemistry*, **23**, 7742-7745. <https://doi.org/10.1039/d5ob00418g>
 - [12] Rodrigues, F.S., de Almeida, H.B., Bortoluzzi, A.J., Cuin, A., de Almeida, E.T., de Góis, E.P., *et al.* (2022) Unexpected Synthesis of Benzimidazole from Schiff Base Mediated by Lanthanide Chloride and Cytotoxic Activities. *Journal of Molecular Structure*, **1252**, Article ID: 132140. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.132140>
 - [13] Vinayagam, V., Karre, S.K., Kasu, S.R., Srinath, R., Bathula, H.S.N.B. and Sadhukhan, S.K. (2022) AlCl₃-Mediated CHF₂ Transfer and Cyclocondensation of Difluoromethoxy Functionalized *o*-Phenylenediamines to Access N-Substituted Benzimidazoles. *Organic Letters*, **24**, 6142-6147. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.2c02231>
 - [14] Sun, J., Li, S., Meng, M., Xue, Q., Chen, X., Qin, Q., *et al.* (2023) Divergent Synthesis of 1,5-Benzodiazepines and Benzimidazoles via a BiCl₃-Catalyzed One-Pot Condensation-Cyclization Process. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **59**, 564-573. <https://doi.org/10.1007/s10593-023-03234-7>
 - [15] Tu, X.W., Chen, Y.T., Sun, C., Hu, Y., Zhu, S.X., Qu, J.Y., *et al.* (2024) A Novel CO₂ Fixation Catalyst FCO@NWs to Synthesize Benzimidazole at Atmospheric Pressure. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, **12**, Article ID: 112097. <https://doi.org/10.1016/j.jece.2024.112097>
 - [16] Srinivasappa, P.M., Singh, C., Alla, S.C., Gholap, S.S., Samal, A.K., Chaudhari, N.K., *et al.* (2024) Hollow CeO₂ Nanospheres as Catalyst for the Conversion of Aromatic Diamines to Benzimidazoles. *ACS Applied Nano Materials*, **7**, 2956-2970. <https://doi.org/10.1021/acsanm.3c05323>
 - [17] Prasad, D., Srinivasappa, P.M., Raju, N.A., Samal, A.K. and Jadhav, A.H. (2023) Stable Engineered Trimetallic Oxide Scaffold as a Catalyst for Enhanced Solvent-Free Conversion of CO₂ into Value-Added Products. *Energy & Fuels*, **37**, 1187-1206. <https://doi.org/10.1021/acs.energyfuels.2c03513>
 - [18] Rasal, K.B. and Yadav, G.D. (2018) One-Pot Synthesis of Benzimidazole Using DMF as a Multitasking Reagent in Presence CuFe₂O₄ as Catalyst. *Catalysis Today*, **309**, 51-60. <https://doi.org/10.1016/j.cattod.2017.10.014>
 - [19] Borade, R.M., Kale, S.B., Tekale, S.U., Jadhav, K.M. and Pawar, R.P. (2021) Cobalt Ferrite Magnetic Nanoparticles as Highly Efficient Catalyst for the Mechanochemical Synthesis of 2-Aryl Benzimidazoles. *Catalysis Communications*, **159**, Article ID: 106349. <https://doi.org/10.1016/j.catcom.2021.106349>
 - [20] Kadam, U.D., Pandav, R.S., Arde, S.M., Hossain, M.S., Dinesh, A., Radhakrishnan, K., *et al.* (2025) Green Synthesis of Benzimidazole Scaffolds Using Copper-Substituted Zinc Aluminate in a Sol-Gel Process. *Journal of the Indian Chemical*

- Society*, **102**, Article ID: 101494. <https://doi.org/10.1016/j.jics.2024.101494>
- [21] Zhang, L., Tu, X.W., Han, W.H., Chen, L.C., Chen, Y.T. and Zheng, H. (2023) The Efficient CO₂ Fixation Catalyzed by Fe-Based Catalyst for Synthesizing Benzimidazoles. *Catalysis Letters*, **153**, 3383-3391. <https://doi.org/10.1007/s10562-022-04220-y>
- [22] Sun, X.H., Chen, Y.J., Ji, M.M., Zhang, W.Y., Sun, Z.Z., Chu, W.Y. and Wang, X. (2023) Design and Synthesis of Ni₃ZnCo_{0.7} Catalyst Derived from a Bimetallic Ni/Zn Metal-Organic Frameworks for Efficient Synthesis of 2-Arylbenzimidazole. *Applied Surface Science*, **628**, Article ID: 157353. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2023.157353>
- [23] del Río-Rodríguez, J.L., Gutiérrez-Tarriño, S., Chinchilla, L.E., Holgado, J.P., Villar-García, I.J., Pérez-Dieste, V., *et al.* (2024) Multifunctional Heterogeneous Cobalt Catalyst for the One-Pot Synthesis of Benzimidazoles by Reductive Coupling of Dinitroarenes with Aldehydes in Water. *ChemSusChem*, **18**, e202402141. <https://doi.org/10.1002/cssc.202402141>
- [24] del Río-Rodríguez, J.L., Gutiérrez-Tarriño, S., Molina, M.A., Costley-Wood, L., Falcini, C., Beale, A.M., *et al.* (2025) Green One-Pot Synthesis of Benzimidazoles from Dinitroarenes in Water Using a Ru-Doped Co-Based Heterogeneous Catalyst. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, **13**, 15533-15546. <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.5c05806>
- [25] Chen, J.Y., Li, K.M., Sun, Y.X., Xiao, Y., Guo, F.S., Huang, Y.B. and Lu, Q. (2024) An Atomically Dispersed Co Catalyst for Efficient Oxidative Fabrication of Benzoheterocycles under Ambient Oxygen Conditions. *Green Chemistry*, **26**, 4834-4843. <https://doi.org/10.1039/d4gc00445k>
- [26] Wang, B.Y., Li, M.R., Zhang, S.D., Wu, H.G., Liao, Y.H. and Li, H. (2023) Synergistic Effect between Co Single Atoms and Nanoparticles Enables Selective Synthesis of Bio-Based Benzimidazoles. *Applied Catalysis B: Environmental*, **327**, Article ID: 122454. <https://doi.org/10.1016/j.apcatb.2023.122454>
- [27] Ma, Z., Zhang, B.Y., He, Z., Xu, T., Cheng, Y.H., Cui, Y.B. and Chen, Z.P. (2025) Atomically Dispersed Fe-n-c-Catalyzed Intermolecular Reductive Coupling toward the Synthesis of Benzimidazoles. *ACS Catalysis*, **15**, 11875-11885. <https://doi.org/10.1021/acscatal.5c03077>
- [28] Dani, S.H., Gouda, A., Verma, A. and Pratap, U.R. (2023) Zinc-Embedded Porous Organic Framework Catalyzed Synthesis of 2-Phenyl Benzimidazoles. *ChemistrySelect*, **8**, e202302193. <https://doi.org/10.1002/slct.202302193>
- [29] Ye, Z.C. and Chen, J.Z. (2021) Sulfonate-Grafted Metal-Organic Frameworks for Reductive Functionalization of CO₂ to Benzimidazoles and *n*-Formamides. *ACS Catalysis*, **11**, 13983-13999. <https://doi.org/10.1021/acscatal.1c03329>
- [30] Wei, S.Y., Yu, B.L., Wang, Y., Wang, H., Li, M., Li, J.W. and Huang, J.H. (2025) *In Situ* Engineering of Zwitterionic Betaine-Based Covalent Organic Frameworks Boost Cooperative CO₂ Catalytic Conversion. *Small*, **21**, e202505352. <https://doi.org/10.1002/sml.202505352>
- [31] Chaudhary, G., Verma, A., Manna, B., Shrivastav, A., Prabhakar, A. and Verma, D. (2025) Potassium Periodate Catalysis for Benzimidazoles Synthesis: Analysis of Microwave Irradiation versus Conventional Methods. *ChemistrySelect*, **10**, e202501206. <https://doi.org/10.1002/slct.202501206>
- [32] Bai, J.Y., Wu, T.B., Dong, B., Ma, J.W., Liang, Y. and Shi, Z.Z. (2025) A Streamlined Approach to Indoles, Pyrroles, and Benzimidazoles via Redox-Neutral Aromatization and CO Reduction Mediated by Cs₂CO₃. *Angewandte Chemie International Edition*, **64**, e202511725. <https://doi.org/10.1002/anie.202511725>
- [33] Luo, Z.B., Huang, M.L., Wang, X.Y., Wang, X.Y., Hu, Z.H., Zhao, L. and Huang, T. (2025) Synthesis of Benzimidazoles from *o*-Phenylenediamines with *A*-Keto Acids via Amino Acid Catalysis. *RSC Advances*, **15**, 36803-36807. <https://doi.org/10.1039/d5ra06371j>
- [34] Liu, L.S., Xie, Z.B., Zhang, C., Fu, L.H., Zhu, H.B. and Le, Z.G. (2018) α -Chymotrypsin-Catalyzed Synthesis of 2-Substituted Benzimidazole through Retro-Claisen Reaction. *Green Chemistry Letters and Reviews*, **11**, 503-507. <https://doi.org/10.1080/17518253.2018.1540726>
- [35] Maphupha, M., Juma, W.P., de Koning, C.B. and Brady, D. (2018) A Modern and Practical Laccase-Catalysed Route Suitable for the Synthesis of 2-Arylbenzimidazoles and 2-Arylbenzothiazoles. *RSC Advances*, **8**, 39496-39510. <https://doi.org/10.1039/c8ra07377e>
- [36] Shrivastava, P., Zodape, S., Wankhade, A. and Pratap, U. (2020) Facile Synthesis of Benzazoles through Biocatalytic Cyclization and Dehydrogenation Employing Catalase in Water. *Enzyme and Microbial Technology*, **138**, Article ID: 109562. <https://doi.org/10.1016/j.enzmictec.2020.109562>
- [37] Wang, Y.F., Qi, M.Y., Conte, M., Tang, Z.R. and Xu, Y.J. (2023) New Radical Route and Insight for the Highly Efficient Synthesis of Benzimidazoles Integrated with Hydrogen Evolution. *Angewandte Chemie International Edition*, **62**, e202304306. <https://doi.org/10.1002/anie.202304306>
- [38] Xie, Y.Y., Tan, C.L., Mao, L., Tang, Z.R. and Xu, Y.J. (2026) Highly Efficient Hydroxyethyl Radicals-Mediated Photocatalytic Benzimidazole Synthesis and Hydrogen Evolution over Defect-Engineered Pt/Nb₂O₅. *Chinese Journal of Catalysis*, **83**, 132-142. [https://doi.org/10.1016/s1872-2067\(26\)64999-6](https://doi.org/10.1016/s1872-2067(26)64999-6)
- [39] Shiogai, Y., Oka, M., Miyake, H. and Iida, H. (2024) Aerobic Oxidative Synthesis of Benzimidazoles by Flavin Photocatalysis.

- Organic & Biomolecular Chemistry*, **22**, 4450-4454. <https://doi.org/10.1039/d4ob00360h>
- [40] Liu, W., Zhang, H., Zhang, Z., Ji, Y., Xu, T., Li, X., *et al.* (2025) Two Birds with One Stone: S-Scheme Charge Transfer Enables Simultaneous Efficient Photocatalytic Complete Methanation of CO₂ and Benzimidazole Synthesis. *Chemical Engineering Journal*, **521**, Article ID: 166914. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2025.166914>
- [41] Zhao, H.B., Zhuang, J.L. and Xu, H.C. (2021) Electrochemical Synthesis of Benzimidazoles via Dehydrogenative Cyclization of Amidines. *ChemSusChem*, **14**, 1692-1695. <https://doi.org/10.1002/cssc.202100254>
- [42] Shi, T.T., Wang, S.Z., Yang, Z., Wang, Y., Liu, C.K., He, W., Fang, Z. and Guo, K. (2021) Enzymatic Electrochemical Continuous Flow Cascade Synthesis of Substituted Benzimidazoles. *Reaction Chemistry & Engineering*, **6**, 937-943. <https://doi.org/10.1039/d1re00058f>
- [43] Thadathil, D.A., Bharath, M., Varghese, A. and Ghosh, M. (2022) Anchored Ferrocene Based Heterogeneous Electrocatalyst for the Synthesis of Benzimidazoles. *Electrochimica Acta*, **435**, Article ID: 141399. <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2022.141399>
- [44] Jayan, K. and Varghese, A. (2026) Redox-Active Tetra-Amino Cobalt Phthalocyanine Electrocatalyst for Sustainable Electrochemical Synthesis of 2-(Pyridin-4-yl)-1h-benzo[d]imidazole. *Molecular Catalysis*, **597**, Article ID: 115932. <https://doi.org/10.1016/j.mcat.2026.115932>
- [45] Zou, J., Xu, J., Li, L., Yang, Z. and Zhou, C. (2025) Electrochemical Oxidation of Primary Amines for the Synthesis of Benzimidazole, Benzothiazole, Quinazolinone, and Quinoxaline. *The Journal of Organic Chemistry*, **90**, 7793-7800. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.5c00664>
- [46] Feng, F., Ye, J., Cheng, Z., Xu, X., Zhang, Q., Ma, L., *et al.* (2016) Cu-Pd/ γ -Al₂O₃ Catalyzed the Coupling of Multi-Step Reactions: Direct Synthesis of Benzimidazole Derivatives. *RSC Advances*, **6**, 72750-72755. <https://doi.org/10.1039/c6ra13004f>
- [47] Hood, S., O'Connor, C. and Browne, D.L. (2020) Telescoped Continuous Flow Synthesis of Benzimidazoles from *o*-Phenylenediamines and Carboxylic Acids. *Organic & Biomolecular Chemistry*, **18**, 8945-8952.
- [48] Kutsyk, N., Nenajdenko, V. and Akhrem, I. (2024) Phototransposition of Indazoles to Benzimidazoles: Tautomer-Dependent Reactivity, Wavelength Dependence, and Continuous Flow Studies. *Advanced Synthesis & Catalysis*, **366**, 1123-1131.