

学校代码： 10285

学 号： 20185226014

苏州大学

SOOCHOW UNIVERSITY

硕士学位论文

(专业学位)



DMF 作为碳源合成苯并噻二嗪 1,1 二氧化基衍生物的研究

和 DprE1 抑制剂的设计合成及抗结核活性的研究

Study of DMF as carbon source to synthesise

Benzothiadiazine 1,1-dioxide derivatives and The design,

Synthesis and anti-tuberculosis activity study of DprE1

inhibitors

研究生姓名	申贝
指导教师姓名	乔春华、马振坤
专业名称	药学
研究方向	药物化学
所在院部	药学院
论文提交日期	2021 年 3 月

学位论文使用授权声明

本人完全了解苏州大学关于收集、保存和使用学位论文的规定，即：学位论文著作权归属苏州大学。本学位论文电子文档的内容和纸质论文的内容相一致。苏州大学有权向国家图书馆、中国社科院文献信息情报中心、中国科学技术信息研究所（含万方数据电子出版社）、中国学术期刊（光盘版）电子杂志社送交本学位论文的复印件和电子文档，允许论文被查阅和借阅，可以采用影印、缩印或其他复制手段保存和汇编学位论文，可以将学位论文的全部或部分内容编入有关数据库进行检索。

涉密论文

本学位论文属在 2023年 6月 11解密后适用本规定。
非涉密论文

论文作者签名：申凡 日期：2021.06.08
导师签名：齐春华 日期：2021.06.08

学位论文数据真实性和原创性承诺

本人郑重声明：所提交的学位论文是本人在指导教师的指导下，独立进行研究工作所取得的成果，内容真实可靠，不存在抄袭、造假等学术不端行为。除文中已经注明引用的内容外，本论文不含其他个人或集体已经发表或撰写过的研究成果。对本文的研究做出重要贡献的个人和集体，均已在文中以明确方式标明。如被发现论文中存在抄袭、造假等学术不端行为，本人愿承担本声明的法律责任和一切后果。

学生签名： 申贝 日期： 2021.06.08

指导教师关于学生论文真实性审核的声明

本人郑重声明：已经对学生学位论文所涉及的内容进行严格审核，确定其内容均由学生在本人指导下取得，对他人论文及成果的引用已经明确注明，不存在抄袭等学术不端行为。

导师签名： 李华峰 日期： 2021.06.08

DMF 作为碳源合成苯并噻二嗪 1,1-二氧基衍生物的研究和 DprE1 抑制剂的设计合成及抗结核活性的研究

中文摘要

第一部分为 DMF 作为碳源合成苯并噻二嗪 1,1-二氧基衍生物的方法学研究。苯并噻二嗪 1,1-二氧基衍生物作为一类重要的杂环化合物，其骨架在药物领域中应用非常广泛，具有抗高血压、抗菌、和抗病毒等一系列生物活性。基于此，我们探索了以 2-氨基苯磺酰胺及其类似物为底物，在咪唑盐酸盐作催化剂，DMF 及其类似物既作为溶剂又提供碳源的情况下合成苯并噻二嗪 1,1-二氧基衍生物的方法。该方法碳源经济绿色，底物安全广泛，反应快速高效，产物收率在 70%至 98%之间。

第二部分为 DprE1 抑制剂的设计合成与抗结核活性的研究。结核病 (*Tuberculosis*, TB) 是由结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*, Mtb) 引起的传染性疾 病。随着异烟肼、利福平、吡嗪酰胺、乙胺丁醇等一、二线抗结核药物的广泛应用，结核病的发生得到了有效地控制。但随着结核杆菌突变导致的多重耐药结核病 (*multidrug resistant tuberculosis*, MDR-TB) 和广泛耐药结核病 (*extensively drug resistant tuberculosis*, XDR-TB) 的出现，传统的一、二线抗结核药物已难以达到满意的治疗效果，因此研究开发出新型的抗结核药物已刻不容缓。癸烯基磷酸- β -D-核糖氧化酶 (*decaprenylphosphoryl- β -D-ribose 2'oxidase*, DprE1) 是被基因 Rv3790 编码的一种黄素蛋白，具有黄素腺嘌呤二核苷酸 (*flavinadeninedinucleotide*, FAD) 辅基。DprE1 与下游的癸烯基磷酸- β -D-酮基赤型戊糖还原酶 (*decaprenylphosphoryl-keto- β -D-erythro-pentose 2'reductase*, DprE2) 协同参与癸烯基-磷酸-阿拉伯糖 (*decaprenyl-phospho-arabinose*, DPA) 的生物合成。DPA 是合成结核杆菌细胞壁的重要组成成分阿拉伯半乳聚糖 (*Arabinogalactan*) 的唯一前体。因此，DprE1 成为新型抗结核药物研究中非常具有潜力的靶点。

具有苯并噻嗪酮骨价的 PBTZ-169 作为目前抗菌活性最好的共价型 DprE1 抑制剂，其对 Mtb H37Rv 的 MIC 值为 0.0003 $\mu\text{g/mL}$ ，目前正在进行临床 II 期研

究。但由于其较差的水溶性（小于 0.01 $\mu\text{g/mL}$ ），PBTZ169 在进行临床 II 期评价中的单次口服给药剂量为 1280 mg/d, 与其极低的 MIC 值明显不相符。为了改善 PBTZ169 的水溶性，实验室前期将 6 位三氟甲基用更加亲水性的甲磺酰基替代得到化合物 MsPBTZ169，结果显示，MsPBTZ169 的水溶性得到了明显得改善（0.74 $\mu\text{g/mL}$ ）。MsPBTZ169 对 Mtb H37Rv 的 MIC 值为 0.007 $\mu\text{g/mL}$ ，但在人肝微粒体酶的代谢半衰期（ $T_{1/2}$ ）少于 30 min。为了提高化合物的代谢稳定性，我们将化合物 MsPBTZ169 的哌嗪环开环并引入噻唑、噁唑及噻二唑侧链，分 A、B、C 三类合成了 22 个目标化合物。在随后对 Mtb H37Rv 的体外抗菌实验中，化合物 **A4**（MIC: 0.010 $\mu\text{g/mL}$ ）、**B1**（MIC: 0.007 $\mu\text{g/mL}$ ）、**C4**（MIC: 0.002 $\mu\text{g/mL}$ ）、**C5**（MIC: 0.008 $\mu\text{g/mL}$ ）、**C6**（MIC: 0.009 $\mu\text{g/mL}$ ）、**C7**（MIC: 0.006 $\mu\text{g/mL}$ ）均表现出与 MsPBTZ169（MIC: 0.007 $\mu\text{g/mL}$ ）相近的抗菌活性。其中化合物 **C4** 的抗菌活性略优于 MsPBTZ169，是异烟肼的 25 倍。化合物 **C4** 的 ClogP 值为 2.17，同时也展现出良好的生物利用度。

目前，我们正在对化合物的水溶性和代谢稳定性进行测试，期待能够得到满意的结果。

关键词：苯并噻二嗪 1,1-二氧基衍生物；结核病；结核分枝杆菌；DprE1 抑制剂；

作者：申贝

导师：乔春华

Study of DMF as carbon source to synthesize benzothiadiazine 1,1-dioxide derivatives and the design, synthesis and anti-tuberculosis activity of DprE1 inhibitors

Abstract

The first part is the study of DMF as carbon sources to synthesize benzothiadiazine 1,1-dioxide derivatives. As an important class of heterocyclic compounds, benzothiadiazine 1,1-dioxide derivatives have a wide range of applications in the field of medicine, and have a series of biological activities such as antihypertensive, antibacterial, and antiviral. Based on this, we explored the synthesis of benzothiadiazine 1,1-dioxide derivatives using 2-aminobenzenesulfonamide and its analogues as substrates, imidazolium chloride as catalyst, DMF and its analogues as both solvent and carbon source. The method has economical and green carbon sources, safe and wide substrates, rapid and efficient reaction, and the product yield is between 70% and 98%.

The second part is the design, synthesis and anti-tuberculosis activity of DprE1 inhibitors. Tuberculosis(TB) is an infectious disease caused by *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb). With the widespread use of first- and second-line anti-tuberculosis drugs such as isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, ethambutol, the occurrence of TB has been effectively controlled. However, with the emergence of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) and extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB) caused by the mutation of Mtb, traditional first-line and second-line anti-TB drugs have been difficult to achieve satisfactory results, so it is urgent to develop new anti-TB drugs. Decenyl phosphoryl- β -D-ribose oxidase (DprE1) is a flavin protein encoded by the gene Rv3790, which has flavinadeninedinucleotide (FAD) prosthetic group. DprE1 cooperates with downstream decaprenyl phosphoryl-keto- β -D-erythro-pentose 2'reductase (DprE2) to participate in the biosynthesis of Decaprenyl-phospho-arabinose (DPA). DPA is the only precursor for the synthesis of Arabinogalactan, an important component of the cell wall of Mtb. Therefore, DprE1 has become a very promising target in the research of new anti-tuberculosis drugs.

PBTZ-169 with benzothiazinone bone value is currently covalent DprE1 inhibitor with the best antibacterial, Its MIC value against Mtb H37Rv is 0.0003

$\mu\text{g/mL}$, it is currently undergoing clinical phase II research. However, due to its poor water solubility (less than $0.01 \mu\text{g/mL}$), the single oral dose of PBTZ169 in the Phase II clinical evaluation is 1280 mg/d, which is obviously inconsistent with its extremely low MIC value. In order to improve the water solubility of PBTZ169, the 6-position trifluoromethyl group was replaced with a more hydrophilic methanesulfonyl group to obtain the compound MsPBTZ169, the results showed that the water solubility of MsPBTZ169 was significantly improved ($0.74 \mu\text{g/mL}$). The MIC value of MsPBTZ169 against the Mtb H37Rv is $0.007 \mu\text{g/mL}$, but the metabolic half-life ($T_{1/2}$) of human liver microsomal enzymes is less than 30 min. In order to improve the metabolic stability of the compound, we opened the piperazine ring of the compound MsPBTZ169 and introduced the side chains of thiazole, oxazole and thiadiazole, and synthesized 22 target compounds into three categories: A, B, and C. In subsequent in vitro antibacterial experiments on Mtb H37Rv, compound **A4** (MIC: $0.010 \mu\text{g/mL}$), **B1** (MIC: $0.007 \mu\text{g/mL}$), **C4** (MIC: $0.002 \mu\text{g/mL}$), **C5** (MIC: $0.008 \mu\text{g/mL}$), **C6** (MIC: $0.009 \mu\text{g/mL}$) and **C7** (MIC: $0.006 \mu\text{g/mL}$) all showed similar antibacterial activity to MsPBTZ169 (MIC: $0.007 \mu\text{g/mL}$). Among them, the antibacterial activity of compound **C4** is slightly better than that of MsPBTZ169, which is 25 times that of Isoniazid. The ClogP value of compound **C4** is 2.17, and it also exhibits good bioavailability.

Currently, we are testing the water solubility and stability of the compound, and we look forward to obtaining satisfactory results.

Key words: benzothiadiazine 1,1-dioxide derivatives; Tuberculosis; Mycobacterium tuberculosis; DprE1 inhibitor

Written by Shen Bei

Supervised by Qiao Chunhua

目 录

第一章 DMF 作为碳源合成苯并噻二嗪 1,1-二氧基衍生物的研究	1
1.1 引言.....	1
1.1.1 含有苯并噻二嗪 1,1-二氧基骨架的化合物及其生物活性.....	1
1.1.2 合成苯并噻二嗪 1,1-二氧基衍生物的方法.....	2
1.1.3 DMF 及其类似物提供碳源的反应.....	3
1.1.4 小结.....	4
1.1.5 本部分实验内容.....	4
1.2 实验设计.....	4
1.2.1 条件筛选.....	4
1.2.2 底物拓展.....	5
1.2.3 结果与讨论.....	6
1.2.4 可能的反应机理.....	8
1.2.5 实验小结.....	8
1.3 实验部分.....	9
1.3.1 试剂材料来源及分析仪器型号.....	9
1.3.2 实验步骤.....	9
1.3.2.1 底物的合成路线.....	9
1.3.2.2 目标环合产物的合成路线.....	12
参考文献	15
第二章 DprE1 抑制剂的设计合成及抗结核活性的研究	19
2.1 引言.....	19
2.1.1 结核病与结核分枝杆菌.....	19
2.1.2 DprE1 的发现及晶体结构.....	19
2.1.3 DprE1 的在细菌内的作用机制.....	20
2.1.4 新型抗结核药物.....	21
2.1.5 DprE1 抑制剂.....	23
2.1.5.1 共价型 DprE1 抑制剂.....	23

2.1.5.2 非共价型 DprE1 抑制剂.....	24
2.1.6 小结.....	25
2.2 设计思路.....	25
2.2.1 实验室的前期工作.....	25
2.2.2 本课题的设计.....	26
2.2.3 A 系列化合物合成路线.....	27
2.2.4 B 系列化合物合成路线.....	28
2.2.5 C 系列化合物合成路线.....	29
2.3 化学实验部分.....	30
2.3.1 试剂材料来源与分析仪器型号.....	30
2.3.2 实验步骤.....	30
2.3.2.1 A 系列化合物合成步骤.....	30
2.3.2.2 B 系列化合物合成步骤.....	33
2.3.2.3 C 系列化合物合成步骤.....	36
2.4 生物实验部分.....	41
2.4.1 体外抗结核分枝杆菌实验 (MIC 值的测定)	41
2.4.2 A 系列化合物对 Mtb H37Rv 的体外抗菌实验及 ClogP 值.....	41
2.4.3 B 系列化合物对 Mtb H37Rv 的体外抗菌实验及 ClogP 值.....	42
2.4.4 C 系列化合物对 Mtb H37Rv 的体外抗菌实验及 ClogP 值.....	44
2.5 小结.....	45
参考文献.....	48
谱图.....	50
致谢.....	80

第一章 DMF 作为碳源合成苯并噻二嗪 1,1-二氧基衍生物的研究

1.1 引言

1.1.1 含有苯并噻二嗪 1,1-二氧基骨架的化合物及其生物活性

苯并噻二嗪 1,1-二氧基衍生物是一类重要的杂环化合物，其骨架在药物领域中应用非常广泛，具有抗高血压^[1,2]、抗菌^[3]、和抗病毒^[4]等一系列生物活性。二氮嗪（Diazoxide）（图 1-1）作为一种 ATP 敏感钾离子通道激活剂用于治疗高胰岛素血症^[5]。氢氯噻嗪（Hydrochlorothiazide）（图 1-1）作为利尿药、抗高血压药与其它降压药（如沙坦类、普利类）联合治疗原发性高血压^[6]。环噻嗪（Cyclothiazide）（图 1-1）作为一种 AMPA（ α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噻唑丙酸）受体增强剂用于治疗心源性、肝源性、肾源性水肿，并与其它降压药物配合治疗不同类型的高血压^[7]。BPDZ-73（图 1-1）作为一种 ATP 敏感钾离子通道激活剂用于减少葡萄糖引起的胰岛素释放^[8]。基于含有苯并噻二嗪 1,1-二氧基骨架的化合物体现出的重要生物活性，因此开发出苯并噻二嗪 1,1-二氧基衍生物更为绿色安全的合成方法就显得尤为重要。

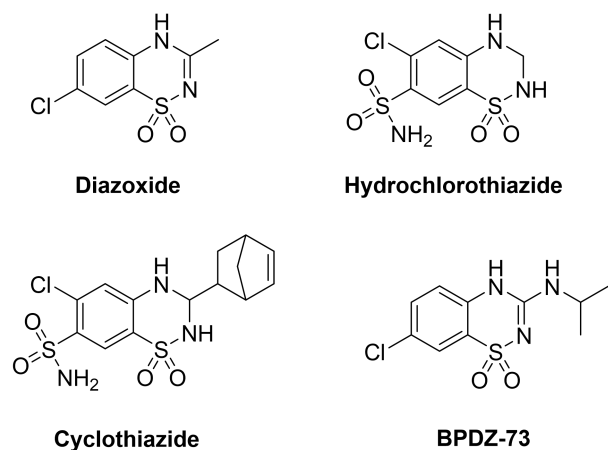


图 1-1 含有苯并噻二嗪 1,1-二氧基骨架的化合物结构式

1.1.2 合成苯并噻二嗪 1,1-二氧基衍生物的方法

Xin Chen.等人^[9]报道了一种高效便捷合成苯并噻二嗪 1,1-二氧基衍生

方法（图 1-2）。该方法以 4-取代的苯胺衍生物为起始原料，硝基甲烷作溶剂，首先加入氯磺酸异氰酸酯生成脲类衍生物，紧接着在三氯化铝催化下完成环合。随后环合后的产物在 50%浓硫酸的作用下开环，经氢氧化钠（2 M）水溶液调节 pH 后得到不同取代基的邻氨基苯磺酰胺底物。最后邻氨基苯磺酰胺衍生物与提供碳源的原甲酸三乙酯在乙醇回流温度下环合生成苯并噻二嗪 1,1-二氧化基衍生物。合成产率 88%—95%。该方法底物经济，反应温和，产率较高。缺点是原甲酸三乙酯有刺激性气味，闪点 30°C，易燃，不利于规模化生产。

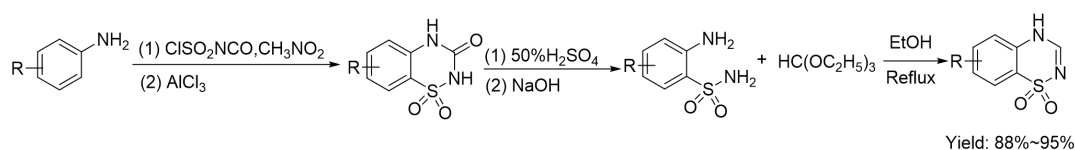


图 1-2 Xin Chen.等人报道的苯并噻二嗪 1,1-二氧化基衍生物的合成方法

Feng Li.等人^[10]报道了一种以 2-氨基苯磺酰胺为底物，在金属铱配合物作催化剂，碳酸铯作缚酸剂以及甲醇提供碳源的条件下合成苯并噻二嗪 1,1-二氧化基化合物的方法（图 1-3）。合成产率 76%。该方法碳源经济绿色，合成步骤简便。缺点是铱金属配体价格昂贵，反应条件较为苛刻。

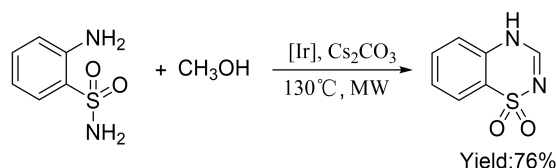


图 1-3 Feng Li.等人报道的苯并噻二嗪 1,1-二氧化基化合物的合成方法

Daoshan Yang.等人^[11]报道了一种以邻卤素苯磺酰胺为底物，在溴化亚铜作催化剂，碳酸铯作缚酸剂以及脒类盐酸盐提供碳源的条件下合成苯并噻二嗪 1,1-二氧化基衍生物的方法（图 1-4）。合成产率 65%—81%。该方法底物经济易得，催化剂安全高效。缺点是有氨气释放，反应条件较为严格。

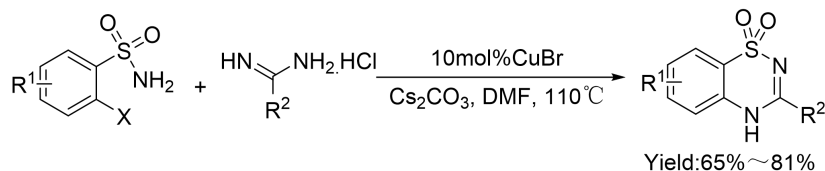


图 1-4 Daoshan Yang.等人报道的苯并噻二嗪 1,1-二氧化基衍生物的合成方法

1.1.3 DMF 及其类似物提供碳源的反应

P.P. Kattimani.等人^[12]报道了一种以邻苯二胺及其类似物为底物，在 70%浓

盐酸作溶剂，*N,N*-二甲基甲酰胺（DMF）提供碳源的情况下合成苯并咪唑衍生物的方法（图 1-5）。合成产率 80%—82%。该反应底物广泛易得，反应快速高效。缺点是使用腐蚀性强的浓盐酸且用量较大，安全性较差。

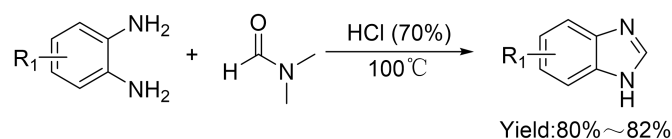


图 1-5 P.P. Kattimani.等人报道的 DMF 作为碳源的反应

H.Mostafavi.等人^[13]报道了一种以邻苯二胺及其类似物为底物，在六甲基二硅胺烷（HMDS）作催化剂，DMF 既作为溶剂又提供碳源的情况下合成苯并咪唑衍生物的方法（图 1-6）。合成产率 60%—97%。该反应不使用额外溶剂，无需强酸强碱或过渡金属。缺点是有氨气释放，HMDS 用量较大。

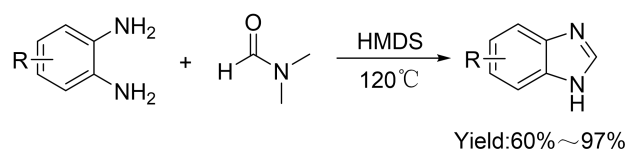


图 1-6 H.Mostafavi.等人报道的 DMF 作为碳源的反应

Zongjie Gan.等人^[14]报道了一种以邻苯二胺及其类似物为底物，在咪唑盐酸盐作催化剂，DMF 及其类似物既作为溶剂又提供碳源的情况下合成苯并咪唑衍生物的方法（图 1-7）。合成产率 62%—90%。该反应底物广泛易得，催化剂便宜经济，无需添加别的溶剂，也无需强酸强碱或过渡金属，符合绿色化学。

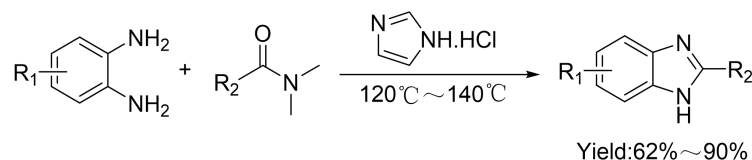


图 1-7 Zongjie Gan.等人报道的 DMF 及其类似物作为碳源的反应

Yiwen Xu.等人^[15]报道了一种以 2-胍吡啶及其类似物为底物，在咪唑盐酸盐作催化剂，DMF 及其类似物既作为溶剂又提供碳源的情况下合成[1,2,4]-三唑并[4,3-a]吡啶衍生物的方法（图 1-8）。合成产率 50%—97%。该反应底物广泛易得，催化剂便宜经济，无需添加别的溶剂，也无需强酸强碱或过渡金属，符合绿色化学。

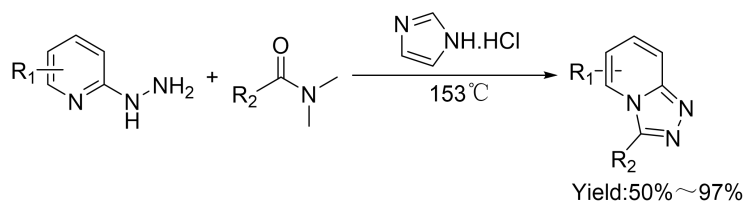


图 1-8 Yiwen Xu.等人报道的 DMF 及其类似物作为碳源的反应

1.1.4 小结

苯并噻二嗪 1,1-二氧基衍生物是一类重要的杂环化合物，其骨架在药物领域中应用非常广泛。多篇文献也报道了关于苯并噻二嗪 1,1-二氧基衍生物的合成方法，为苯并噻二嗪 1,1-二氧基衍生物的合成提供了诸多选择。但由于反应中易燃的溶剂、昂贵的催化剂的使用以及有害气体的释放等不利条件，因此寻找到苯并噻二嗪 1,1-二氧基衍生物更为绿色安全的合成方法就显得尤为重要。查阅文献我们了解到以 DMF 及其类似物为碳源，在 70%浓盐酸、HMDS 及咪唑盐酸盐条件下均可以得到相应目标环合产物。基于此，我们将以 2-氨基苯磺酰胺及其类似物为底物进行实验探究，期待得到相应目标环合产物。

1.1.5 本部分实验内容

本部分实验内容是以 2-氨基苯磺酰胺及其类似物为底物，DMF 及其类似物为碳源，在 70%浓盐酸、HMDS 及咪唑盐酸盐条件下探究是否可以得到目标环合产物。实验工作主要分为三个方面：一是条件筛选，以无取代的 2-氨基苯磺酰胺和 DMF 作为反应模型，对包括反应温度、时间、溶剂、催化剂、当量比在内的反应条件进行筛选，优化出最佳反应条件；二是将优化出的最佳反应条件进行底物拓展，包括 2-氨基苯磺酰胺及其类似物以及 DMF 及其类似物，探寻在不同取代基条件下的底物耐受性；三是进行克级别放大实验，探寻在放大实验情况下的重现性；四是根据实验反应条件结果来推导合理的反应机制。

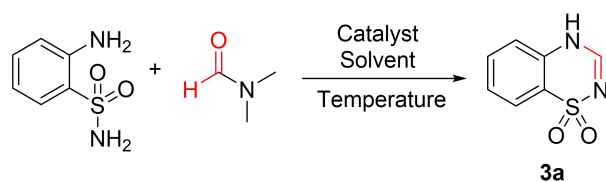
1.2 实验设计

1.2.1 条件筛选

我们首先按照文献所报道的反应条件进行筛选，选择无取代的 2-氨基苯磺

酰胺与 DMF 作为反应底物模型，分别对催化剂种类、反应溶剂、时间、温度以及当量比进行了条件筛选，实验结果如表 1-1 所示。

表 1-1 2-氨基苯磺酰胺与 DMF 作为反应底物模型进行的反应条件筛选

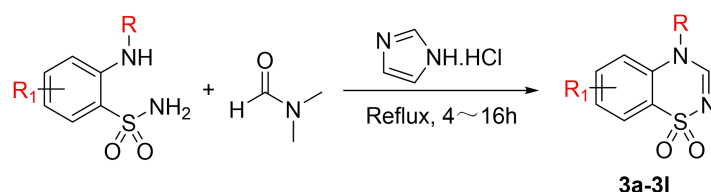


Entry	Catalyst	Solvent	Temp	Time	Yield ^d
1 ^b	-	70%浓盐酸	100°C	14h	NR ^e
2 ^c	HMDS(2.0 eq)	DMF	120°C	18h	62%
3	咪唑盐酸盐(0.1 eq)	DMF	140°C	14h	87%
4	咪唑盐酸盐(0.1 eq)	DMF	Reflux	5h	91%
5	-	DMF	Reflux	36h	78%
6	咪唑盐酸盐(0.05 eq)	DMF	Reflux	20h	85%
7	咪唑盐酸盐(0.2 eq)	DMF	Reflux	5h	91%
8	咪唑盐酸盐(0.3 eq)	DMF	Reflux	4.5h	92%
9 ^f	咪唑盐酸盐(0.1 eq)	Toluene	Reflux	22h	NR ^e
10 ^f	咪唑盐酸盐(0.1 eq)	Xylene	Reflux	20h	58%
11 ^f	咪唑盐酸盐(0.1 eq)	DMSO	153°C	10h	76%

^a一般条件：2-氨基苯磺酰胺（100 mg，0.58 mmol，1.0 当量），DMF（3.0 mL）；^b2-氨基苯磺酰胺（100 mg，0.58 mmol，1.0 当量），DMF（0.3 mL，4.36 mmol，7.5 当量），70%浓盐酸（3 mL）；^c2-氨基苯磺酰胺（100 mg，0.58 mmol，1.0 当量），HMDS（187 mg，1.16 mmol，2.0 当量），DMF（1.7 mL）；^d柱层析产率；^e不反应；^fDMF（0.3 mL，4.36 mmol，7.5 当量）和溶剂（3 mL）。

1.2.2 底物拓展

由上表 1-1 可知，条目 4 为筛选出的最佳反应条件，随后我们在此最佳反应条件下进行了底物拓展，以确定不同取代基条件下的底物耐受性。首先我们对 2-氨基苯磺酰胺底物部分进行了拓展，如图 1-9 所示。



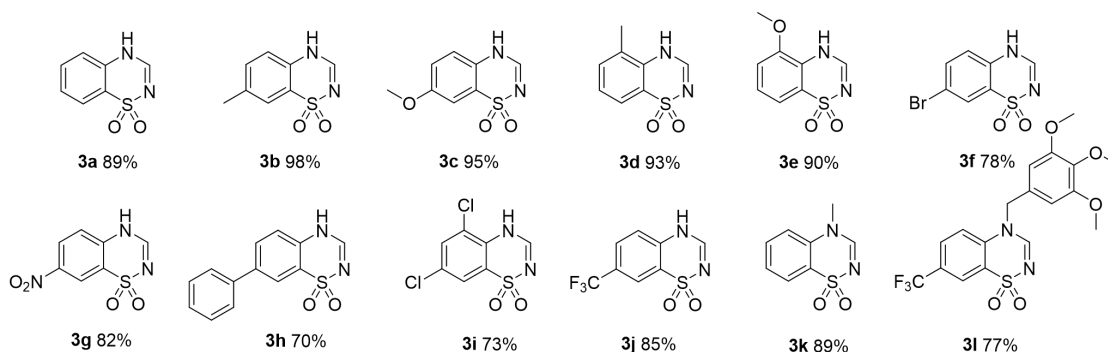


图 1-9 对底物部分进行的拓展

接下来我们对 DMF 碳源部分进行了拓展，如图 1-10 所示。

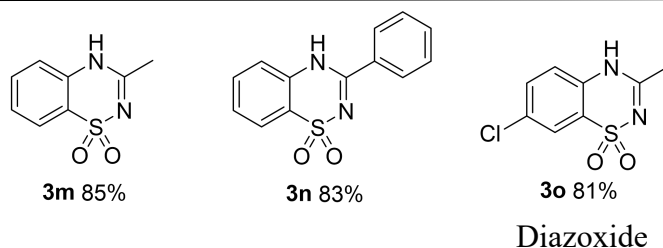
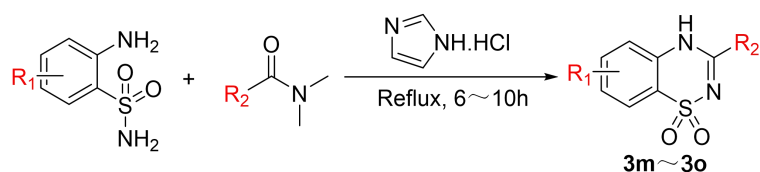


图 1-10 对碳源部分进行的拓展

1.2.3 结果与讨论

在实验条件的筛选过程中，我们首先按照所查阅文献的实验方法进行尝试。首先我们按照表 1-1，条目 1 所参考的文献^[12]进行实验探究，结果并没有任何产物生成。随后我们又按照表 1-1，条目 2 所参考的文献^[13]进行实验探究，反应结果显示得到目标环合产物，但反应产率仅为 62%。随着进一步查阅文献，我们了解到作为催化剂的咪唑盐酸盐在合成 1-氢-苯并[a]咪唑衍生物^[14]以及 1,2,4-三唑并[3,4-a]吡啶衍生物^[15]中所发挥的重要作用，于是我们按照文献报道中以咪唑盐酸盐作为催化剂的实验条件进行尝试。首先我们按照表 1-1，条目 3 所参考的文献^[14]进行实验探究，结果显示 14 小时后底物完全反应，得到目标环合产物，产率为 87%。随即我们又按照表 1-1，条目 4 所参考的文献^[15]进行实验探究。实验结果显示，目标环合产物的产率得到提高（91%）且完全反应时

间明显缩短 (5h)。鉴于两篇文献的实验条件中仅有反应温度不同, 所以我们认为合适的反应温度对于该反应的进行至关重要, 于是我们将表 1-1, 条目 4 中所参考文献的反应温度确定为最佳反应温度。

紧接着我们又对咪唑盐酸盐的用量进行了条件优化, 在增加咪唑盐酸盐的用量后, 反应产率以及完全反应时间与之前相比并无明显变化, 但随着咪唑盐酸盐用量的减少以至于不加入咪唑盐酸盐则会导致反应产率的明显降低以及反应时间的大幅延长, 由此我们确定了咪唑盐酸盐的最佳用量为 0.1 个当量。最后我们在实验溶剂的使用上进行了条件优化, 只将 DMF 作为反应当量加入到实验体系中, 以甲苯 (Toluene), 二甲苯 (Xylene) 和二甲基亚砜 (DMSO) 作为反应溶剂来进行实验探究。结果显示不同溶剂条件下目标环合产物的产率均降低, 其中以甲苯作为溶剂的条件下更是无目标产物的生成 (表 1-1, 条目 9)。最终我们优化的最佳反应条件为实验反应温度为 DMF 的回流温度, 咪唑盐酸盐的用量为 0.1 个当量, DMF 既作为反应物又作为溶剂 (表 1-1, 条目 4)。

基于筛选出的最佳反应条件, 紧接着我们进行了底物拓展, 以观察不同取代基条件下的底物耐受性。首先在 2-氨基苯磺酰胺的氨基的邻对位引入给电子基团 (3b-3e, 图 1-9) 和吸电子基团 (3f-3j, 图 1-9), 目标环合产物产率均在 90% 以上。但氨基的邻对位引入吸电子基团, 目标产物的产率则低于 90%。如带有给电子基团的化合物 3b、3c、3d、3e, 其产率在 90%~98% 之间, 完全反应时间为 3~4 小时。而带有吸电子基团的化合物的产率相对较低且完全反应时间相对较长, 如 3f、3g、3h、3i, 其产率在 70%~82% 之间, 完全反应时间为 8~16 小时。尤其是 3i, 当氨基邻对位引入两个吸电子的氯原子之后, 反应时间多达 16 小时, 且产率也较低, 只有 73%。此外氨基位置上的一个氢被甲基, 3,4,5-三甲氧基苯胺所替代 (3k、3l, 图 1-9) 也同样可以得到目标环合产物, 其产率分别为 89%、77%, 完全反应时间分别为 4 小时和 10 小时。

我们将提供碳源的 DMF 换做 *N,N*-二甲基乙酰胺 (DMAc) 和 *N,N*-二甲基苯甲酰胺, 以探究不同化合物作为碳源对于该反应的耐受性 (3m-3o, 图 1.2.3)。结果显示均可顺利得到目标环合产物, 且产率都相对较高。如 3m、3o 以 DMAc 作为碳源, 其产率分别为 81% 和 85%, 完全反应时间分别为 6 小时和 10