

非核苷类 HIV-1 逆转录酶抑制剂—— 二芳烃取代苯并咪唑类衍生物的设计、合成和活性评价

秦炳杰¹, 周 婷¹, 陆 虹², 姜世勃², 谢 蓝^{1*}

(1. 军事医学科学院毒物药物研究所, 北京 100850; 2. 美国纽约血液中心, 纽约 10065)

摘要: 为寻找新型抗 HIV-1 非核苷类逆转录酶抑制剂先导物, 靶向设计、合成和评价了苯并咪唑类系列化合物的抗 HIV 活性。在 27 个目标化合物中发现了 3 个苯并咪唑类化合物 (**A6**、**B3**、**B6**) 具有良好的抗 HIV 活性, EC_{50} 值分别为 15.33、9.81 和 $1.37 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$; 并获知该系列化合物的初步构效关系。抗 HIV 的二芳烃取代苯并咪唑类活性化合物, 可作为进一步结构优化、发现高活性新结构抗 HIV 新先导物的新起点。

关键词: HIV-1 非核苷类逆转录酶抑制剂; 二芳烃取代苯并咪唑衍生物; 合成

中图分类号: R916.1

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2009) 11-1233-11

Design, synthesis and biologic evaluation of diarylbenzimidazole derivatives as novel HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors

QIN Bing-jie¹, ZHOU Ting¹, LU Hong², JIANG Shi-bo², XIE Lan^{1*}

(1. Institute of Pharmacology and Toxicology, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China;

2. Lindsley F. Kimball Research Institute, New York Blood Center, New York 10065, USA)

Abstract: Twenty seven new diarylbenzimidazole derivatives (**A1**–**A21**, **B1**–**B6**) were designed, synthesized, and evaluated in MT-2 cell line as potential HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) agents with a new skeleton based on molecular modeling technique and hit 1,2-diarylbenzimidazole **A1** (EC_{50} $69.9 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$). Hence, 1,2-diarylbenzimidazoles **A6** and **B3**, and 1,6-diarylbenzimidazole **B6** showed obvious potency against HIV-1 replication in MT-2 cell line with EC_{50} values of 15.33, 9.81 and $1.37 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ respectively. All target compounds were synthesized commonly from substituted 2-nitroanilines by 1–3 steps under mild reaction conditions. Current studies provided preliminary SAR, thus indicating that 1,6-diaryl substitution on the benzimidazole ring would be a right direction for further modification. Furthermore, the docking studies demonstrated that **B6** could fit well into the HIV-1 NNRTI binding pocket with a similar binding orientation and conformation to that of TMC278, a promising NNRTI candidate in clinical trial III, Therefore, active compound **B6** could serve as a new starting point to develop a series of 1,6-diarylbenzimidazole derivatives as HIV-1 NNRTI agents with a novel skeleton.

Key words: HIV-1 NNRTIs; diarylbenzimidazole derivative; synthesis

随着新一代 NNRTI 类抗 HIV-1 药物 Etravirine (TMC125) 研制成功, 非核苷类逆转录酶抑制剂又成为近年来抗 HIV-1 病毒新药研究领域的一个亮点。该

类抗 HIV-1 药物具有结构多样、高效、低毒的特点, 且可与其他药物有协同作用。上世纪 90 年代该类化合物有 3 个相继问世: 奈韦拉平 (nevirapine)、依非维仑 (efavirenz) 和地拉韦定 (delavirdine) (图 1)。但不久发现它们易产生耐药性, 给临床应用带来了一定限制。于是, 耐药性问题成为新一代 NNRTIs 药物研究的重点。不同结构类型的 NNRTIs 类化合物相继报道

收稿日期: 2009-05-13.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (20472114); 北京市自然科学基金资助项目 (7052057).

*通讯作者 Tel / Fax: 86-10-66931690, E-mail: lanxieshi@yahoo.com

已达数十种之多,但2008年才有新药TMC125上市。TMC125和正在III期临床试验的候选药TMC278^[1-5]同为二芳基咪唑类化合物(图1),对多种耐药性病毒株均有相当强的抑制作用。它们的成功研制使新一代NNRTI类抗HIV药物的研究受到更广泛的关注并再次成为研究的热点。

众多不同骨架结构的NNRTIs类活性化合物大多含有芳环、芳杂环和可为氢键受体和给体的功能团。小分子抑制剂与HIV-1逆转录酶(HIV-1 reverse transcriptase, HIV-1 RT)复合体的晶体结构揭示,第一代NNRTI类药物与HIV-1 RT酶结合时均呈“蝴蝶”构象,即分子内两个不饱和官能团之间形成约为108°~115°的折角,相隔约为0.75 nm。而新一代抑制剂TMC125和TMC278与RT复合体的晶体结构却发现其有效构象呈“U”形。这些新抑制剂的分子柔性使其与变异酶结合时能有效地调整自身结合构象,保持与酶的紧密结合和强亲和力。因此,分子柔性结构对抑制耐药性病毒复制起到了非常关键的作用^[6]。

基于HIV-1 RT酶的靶点结构和大量构效关系信息,作者采用靶向设计策略,对数十种不同结构类型NNRTI类化合物进行了定量构效关系的研究。通过建立比较分子场分析法(comparative molecular field analysis, CoMFA)和比较分子相似因子分析法(comparative molecular similarity indices analysis, CoMSIA)两种三维定量构效关系(three dimensional quantitative structure-activity relationship, 3D-QSAR)模型,对不同系列、数百种设计化合物进行虚拟筛选,试图通过生物等排体替代策略寻找具有新骨架结构的新一代NNRTIs类先导物。苯并咪唑环是一个常见的药效团,基于虚拟预测结果作者最初合成了1,2-二芳基取代苯并咪唑化合物A1,它对HIV-1 RT酶和HIV-1病毒在细胞(MT-4)中的复制均显示了明显的抑制活性(IC₅₀和EC₅₀值分别为45.7 μmol·L⁻¹和3.22 μmol·L⁻¹)。这就促使我们设计合成了系列二芳基取代

苯并咪唑类新化合物,以期发现新结构类型的NNRTI类抗HIV药物先导物,研究构效关系,确定必要的药效团,为开发高效低毒新型抗HIV药物奠定基础。

设计的目标化合物的结构通式如图2所示。考虑到合成可行性和快捷性,A系列目标化合物(A1~A21)为1,2-位双芳环取代苯并咪唑类化合物。其中苯并咪唑环上2-位取代芳基由一单键相连,而1-位取代芳基则由含1或2个原子的链相连,以保持分子柔性;由于2-取代苯并咪唑环有互变异构体存在,5或6-位取代苯并咪唑环两系列化合物可以同时被合成(合成路线1),从而可以考察苯环上取代基位置对抗HIV活性的影响。考虑到A系列苯并咪唑环上两个取代芳基互为邻位,有可能太近不易形成与TMC125类似的U形有效结合构象,而影响活性。因此,化合物B系列(B1~B5)延长了2-位取代的连接链,以增加抑制剂的分子柔性和自身构象调整能力。目标化合物B6则将二芳基取代置于间位(即1,6-位),考察抑制剂分子与生物靶点结合空间取向对活性的影响。

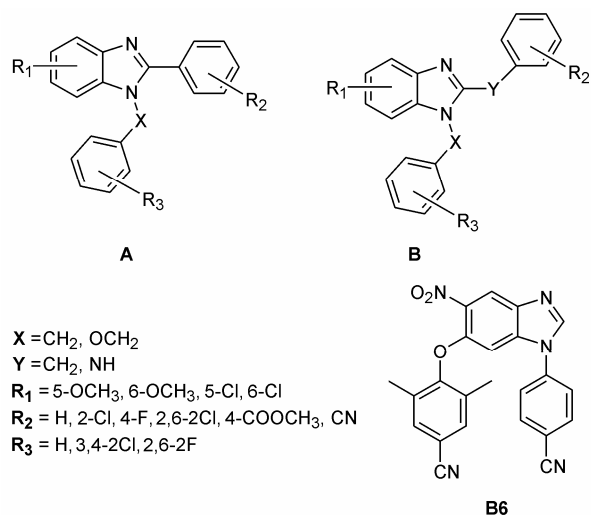


Figure 2 The common structures of 27 compounds

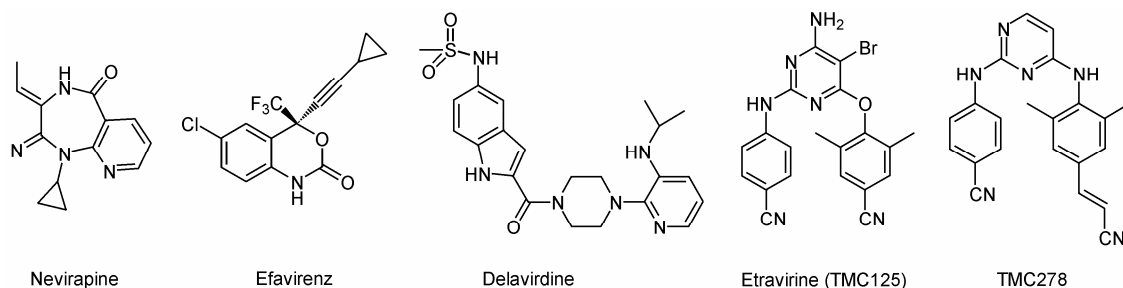


Figure 1 NNRTI drugs and candidate TMC278

化学合成

合成路线 1 可同时获得 5-和 6-位取代苯并咪唑类化合物。以取代邻硝基苯胺 (**1** 或 **2**) 为原料, 与不同取代的苯乙酰氯室温反应, 生成相应的邻硝基苯甲酰胺中间体 **3**~**5**。分子中硝基经铁粉还原成氨基, 随即分子内合环得到 2-芳基取代苯并咪唑类中间体 **6**~**8**。由于中间体咪唑环上活泼氢存在 1, 3-位互变异构, 与取代溴苄反应则生成了 5-和 6-位取代的 1-苄基-2-苯基苯并咪唑混合物。用硅胶色谱柱可分离得到 6-和 5-位取代的 1, 2-二芳烃取代苯并咪唑类化合物 (**A1**~**A7** 和 **A8**~**A14**)^[7], 同分异构体结构用氢谱 NOE 法确定。以 **A3** 和 **A10** (图 3) 为例, 苯并咪唑环上的三个氢 (a、b、c) 可与分子中其他芳氢信号区分开, 且能通过偶合常数确认。当分别照射分子中的 OCH₃ 和 1-CH₂ 信号时, 6-取代分子 **A3** 的 a 氢单峰信号都呈明显增强效应。而 5-取代分子 **A10** 则只有在照射 OCH₃ 时可见 a 氢增强效应, 照射 1-CH₂ 时 a 氢无增强现象。**A4** 和 **A11** 用 NOE 方法得到类似的结果。进一步比对系列同分异构体氢谱图发现, 6 位取代化合物的 c 氢化学位移 (δ 7.55~7.76) 在较低场, 而 5 位取代的 c 氢在较高场 (δ 7.07~7.53), 二者有明显差异。依此规律可以确定系列异构体的相应结构 (表 1)。

合成路线 2 以取代邻硝基苯胺 **1** 或 **9** 为原料, 在氢化钠存在下与溴苄反应生成相应的 *N*-苄基邻硝基苯胺 **10**~**12**^[8], 用 NiCl₂·6H₂O 和 NaBH₄ 将硝基还原成氨基^[9], 粗品不经纯化直接与取代苯甲醛在氮气保

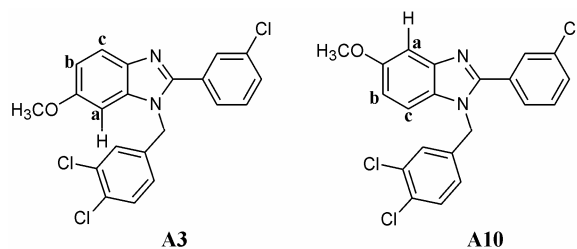


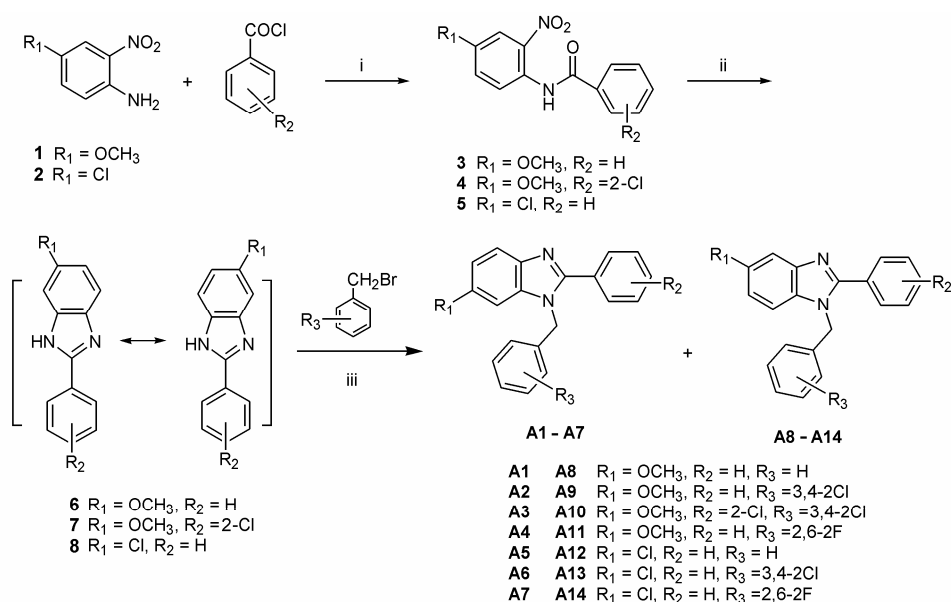
Figure 3 Structures of **A3** and **A10**

Table 1 Difference of chemical shifts between compounds **A1**–**A14**

6-Substituted benzimidazole		5-Substituted benzimidazole	
Compd.	c-H (δ), $J = 8.8$ Hz	Compd.	c-H (δ), $J = 8.8$ Hz
A1	7.76	A8	7.07
A2	7.61	A9	7.33
A3	7.76	A10	7.39
A4	7.55	A11	7.27
A5	7.74	A12	7.51
A6	7.75	A13	7.53
A7	7.69	A14	7.46

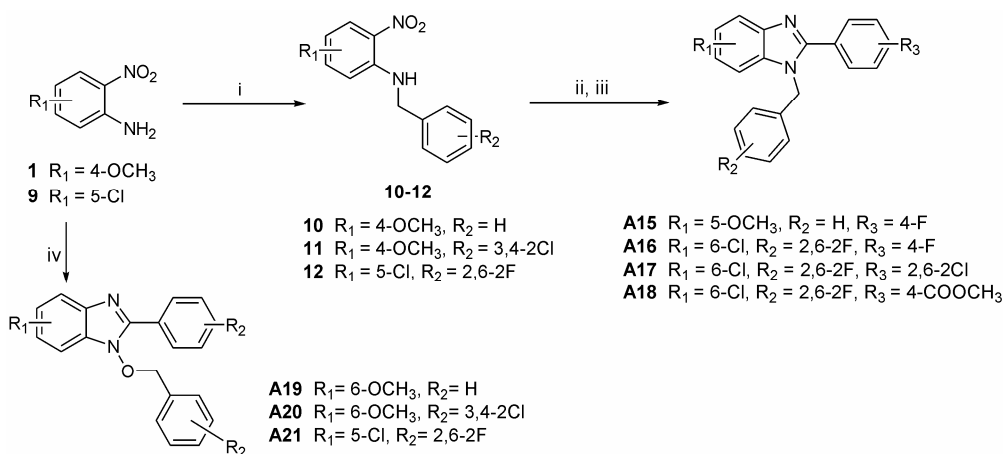
护下缩合成环, 得到相应的 5-或 6-位取代的 1-苄基-2-苯基苯并咪唑单一产物 **A15**~**A18**。再依据文献方法^[8], 将邻硝基苯胺与 2 倍量溴苄及 3 倍量氢化钠在 THF 中回流 16 h 得到 1-苄氧基-2-苯基苯并咪唑类化合物 **A19**~**A21**。

苯乙酰氯与试剂 **1** 反应得到中间体 4-甲基-*N*-苄乙酰基邻硝基苯胺 (**13**), 用合成路线 1 中相同方法还原、分子内合环, 再与 3, 4-二氯溴苄室温反应^[7] 则生成相应的化合物 **B1** 和 **B2**。*N*-苄基邻硝基苯胺



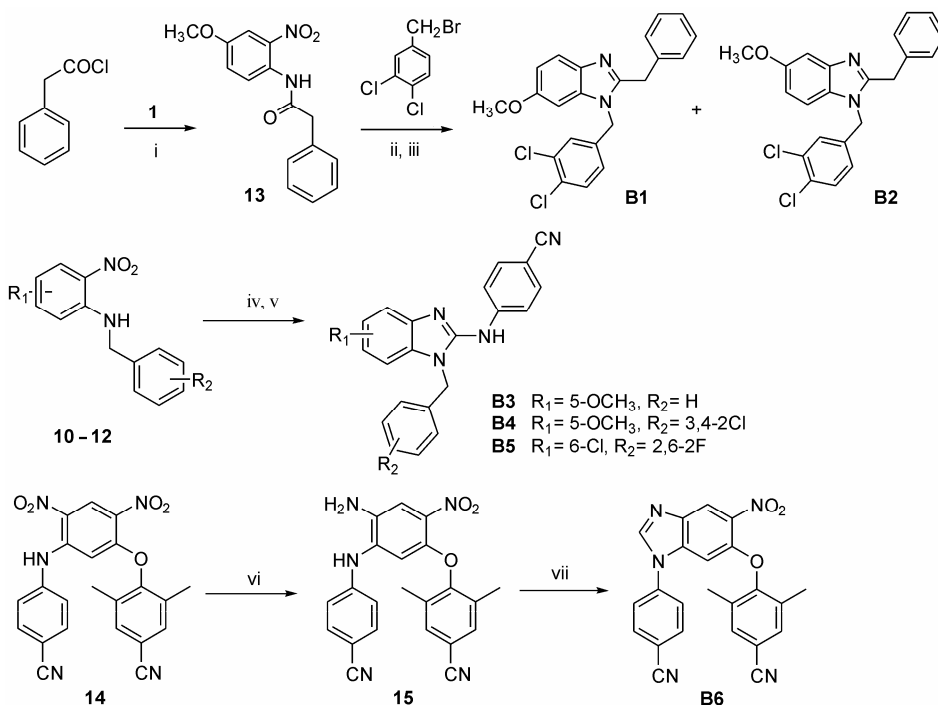
(i) pyridine/THF (1 : 1), r.t.; (ii) Fe, AcOH, reflux; (iii) NaH, THF, r.t.

Scheme 1 The synthesis of compounds **A1**–**A14**



(i) benzyl bromide, NaH/THF, r.t.; (ii) NaBH₄, NiCl₂·6H₂O/CH₃OH, 0 °C; (iii) aldehyde, benzoquinone/EtOH, N₂, reflux; (iv) benzyl bromide, NaH/THF, reflux

Scheme 2 The synthesis of compounds **A15**–**A21**



(i) pyridine/THF (1 : 1), r.t.; (ii) Fe, AcOH, reflux; (iii) NaH, THF, r.t.; (iv) NaBH₄, NiCl₂·6H₂O/CH₃OH, 0 °C; (v) 4-isothiocyanatobenzonitrile, HgO/THF, r.t.; (vi) Et₃N, HCOOH, Pd/C, CH₃CN, reflux; (vii) triethyl orthoformate, HCl/ether, DMF, r.t.

Scheme 3 The synthesis of **B1**–**B6**

10~**12** 分子中的硝基用 NiCl₂·6H₂O 和 NaBH₄ 还原成氨基。未经纯化的胺在氧化汞存在下直接与对异硫氰酸苯基苯氧反应^[10]生成硫脲，随继合环得到相应的 1-苄基-2-芳胺苯并咪唑类化合物 **B3**~**B5**。1, 5-二氯-2, 4-二硝基苯、对氰基苯胺和 2, 6-二甲基-4 氰基苯酚经 Ullmann 反应得到化合物 **14**，其 2-位硝基在三乙胺存在下经钨碳和甲酸选择性还原^[2, 11, 12]为氨基得 **15**。此时相邻的两个氨基与原甲酸三乙酯成环^[13]即得 1, 6-二芳烃取代的苯并咪唑化合物 **B6**。27 个目标化合物

的合成路线短，条件温和，所有结构均经 ¹H NMR 和 MS 光谱得以确认。

结果和讨论

所有目标化合物在 MT-2 细胞系中进行抗 HIV 活性评价^[14, 15]，数据见表 2。尽管苗头化合物 **A1** 在 MT-2 细胞试验中对 HIV-1 的抑制活性 (EC₅₀ 69.94 μmol·L⁻¹) 不如前期 MT-4 细胞试验结果，但在同一试验中，设计合成的系列新化合物中有超半数的抑

制活性强于 **A1**。化合物 **A6**、**B3** 和 **B6** 的抗 HIV 活性较强, 相应的 EC_{50} 值分别为 15.33、9.81 和 1.37 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, 其中 **B6** 的选择指数为 96.88。然而大多数化合物因细胞毒性较大导致相应的选择指数 (SI) 值较低。通过比较发现, 6 位取代苯并咪唑类化合物的活性 (**A1**~**A7**) 好于相应的 5 位取代的化合物 (**A8**~**A14**), 提示 6-位基团变换将可能提高该系列化

化合物的活性。延长 1-位和 1, 2-位连接链的化合物 **A15**~**A21** 和 **B1**~**B5** 增加了抑制剂的分子柔性, 但实验数据表明这种结构修饰并没能明显提高化合物的活性。基于 TMC278 与 HIV-1 RT 复合体的晶体结构 (PDB: 2zd1), 运用 Autodock 软件对活性依次提高的 **A1**、**A6**、**B3** 和 **B6** 进行了分子模拟对接 (图 4), 结果发现 **A1**、**A6** 和 **B3** 在 RT 酶作用靶点 (binding site)

Table 2 Anti-HIV activity data of title compounds in MT-2 cell line*

Compd.	$EC_{50}/\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	$CC_{50}/\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	SI	Compd.	$EC_{50}/\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	$CC_{50}/\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	SI
A1	69.94	10.73	0.15	A8	44.87	33.89	0.76
A2	29.69	95.87	2.35	A9	33.84	27.60	0.81
A3	21.75	30.66	1.41	A10	NA ^c	NA	NA
A4	36.20	>286.0	>7.89	A11	123.7	>286.0	>2.31
A5	43.01	>314.0	>7.29	A12	114.9	140.5	1.22
A6	15.33	>234.1	>15.27	A13	54.40	69.34	1.27
A7	204.4	>290.3	>1.42	A14	NA	>290.3	NA
A15	83.77	93.19	1.04	B1	NA	NA	NA
A16	180.1	>268.5	>1.49	B2	NA	NA	NA
A17	27.25	23.40	0.85	B3	9.81	24.61	2.51
A18	NA	NA	NA	B4	NA	NA	NA
A19	35.39	2.27	0.38	B5	28.87	33.28	1.15
A20	20.21	45.96	2.27	B6	1.37	132.64	96.88
A21	26.69	17.32	0.65				

* Assays in the MT-2 cell line were performed by New York Blood Center, EC_{50} is the concentration that inhibits replication of virus by 50%. CC_{50} is the concentration that inhibits uninfected cell by 50%. SI (Selective index) = CC_{50}/EC_{50} . NA is no active

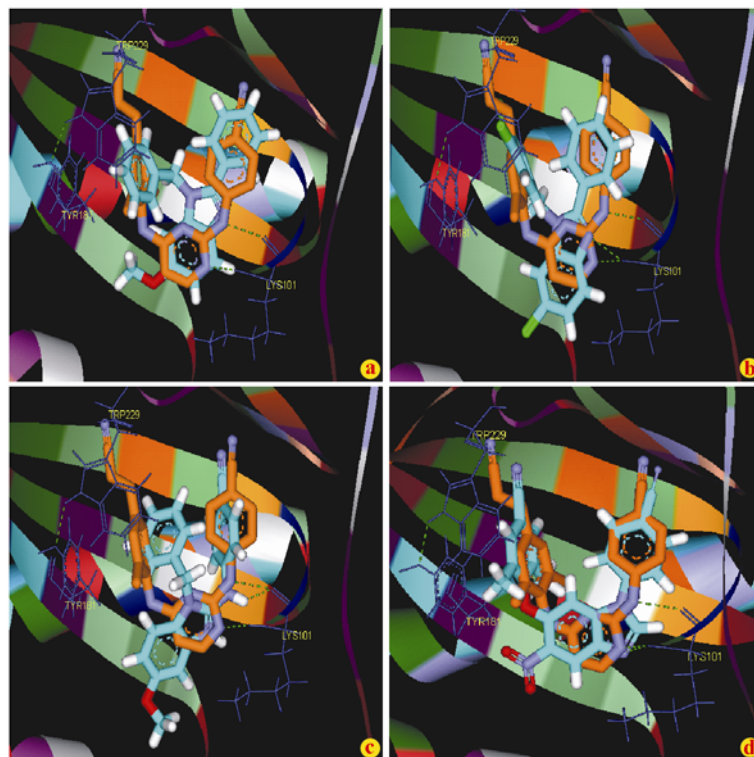


Figure 4 The mock binding mode of compounds with HIV-RT. a: Cyan compounds are the docked compounds **A1**; b: Compound **A6**; c: Compound **B3**; d: Compound **B6**. TMC278 is orange. Amino acid residues are purple. The green broken line denotes hydrogen bond

的空间走向与 TMC278 的相似度依次增大。氨基酸 K101 与 **A6** 咪唑环的 3-位氮、**B3** 的 2-位氮间均有氢键形成, 有利于抑制活性的增加。但是 **A1**、**A6** 和 **B3** 的 1-芳环使分子空间取向与 TMC278 有明显差别。由此推测, 处于苯并咪唑环上相邻的两个芳烃可能因靠的太近而较难形成与 TMC278 类似的“U形”结合构象。而 **B6** 的二个芳环分别置于 1, 6 位 (互为间位), 有效构象和空间取代与 TMC278 类似, 在分子对接图 (图 4d) 显示与 TMC278 有较好叠合, 而且 **B6** 的苯并咪唑环 3-位氮与关键氨基酸 K101 间有氢键形成。分子对接模拟结果对 **B6** 的较强活性提供了合理的解释, 同时提示苯并咪唑环替代 TMC278 分子中的嘧啶环有可能发现新骨架结构的 NNRTI 类新先导物。活性化合物 **B6** 为进一步深入研究提供了新的方向。

材料与方法

质谱仪为英国 Macromass 公司 ZabSpec (FAB+) 高分辨质谱仪和美国 ABI 公司 API3000 (ESI+) 型质谱仪; 核磁共振仪为日本电子公司 JNM-ECA-400 超导核磁共振仪; 测试样品内标为 TMS, 溶剂为氘代 DMSO-*d*₆, 除特殊注明。微量 REICHERT 熔点仪, 温度未经校正。美国 Biotage 公司的中压 FLASH H40i 型硅胶柱。常用试剂来自北京化工厂和北京化学试剂公司。

1 *N*-苯甲酰基-4-甲氧基-2-硝基苯胺 (3)

将 4-甲氧基-2-硝基苯胺 **1** (503 mg, 3.0 mmol) 溶解在无水 THF (5 mL) 中, 在吡啶 (0.75 mL) 存在下滴入苯甲酰氯 (0.4 mL, 3.3 mmol), 室温搅拌 5 h, 反应液倒入水中, 乙酸乙酯萃取 3 次, 有机相依次用 KHSO₄ (5%)、饱和 NaHCO₃ 和饱和盐水洗, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 减压除去溶剂得粗品, 乙酸乙酯-环己烷重结晶得化合物 **3**, 黄色针晶 689 mg, 收率 84%。¹H NMR δ: 3.86 (3H, s, OCH₃), 7.36 (1H, dd, *J* = 2.2, 8.4 Hz, H-5), 7.53 (1H, d, *J* = 2.2 Hz, H-3), 7.55~7.63 (3H, m, H-3',4',5'), 7.67 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, H-6), 7.93~7.95 (2H, m, H-2',6'), 10.49 (1H, s, NH); MS *m/z*: 295 ([M+Na]⁺, 100)。

2 *N*-(2-氯苯甲酰基)-4-甲氧基-2-硝基苯胺 (4)

间氯苯甲酸 (520 mg, 3.3 mmol) 溶解在无水二氯亚砷 (5 mL) 中, 回流 2 h, 减压抽出过量二氯亚砷后加入 THF (5 mL) 溶解, 依次加入试剂 **1** (503 mg, 3 mmol) 和 0.75 mL 吡啶 (0.75 mL), 室温搅拌约 5 h, 后处理同前。粗品用柱层析分离 (乙酸乙酯-环己烷

1:10) 得化合物 **4**, 黄色固体 124 mg, 收率 17%。¹H NMR δ: 3.87 (3H, s, OCH₃), 7.36 (1H, dd, *J* = 2.2, 8.8 Hz, H-5), 7.54 (1H, d, *J* = 2.2 Hz, H-3), 7.57 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, H-4'), 7.61 (1H, d, *J* = 8.8 Hz, H-6), 7.72 (1H, t, *J* = 8.4 Hz, H-5'), 7.90 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, H-6'), 7.98 (1H, s, H-2'), 10.65 (1H, s, NH)。

3 *N*-苯甲酰基-4-氯-2-硝基苯胺 (5)

4-氯-2-硝基苯胺 **2** (1 g, 6.0 mmol) 与苯甲酰氯 (693 mg, 6.6 mmol) 反应, 条件和后处理同前, 粗品用乙酸乙酯-环己烷重结晶得 **5**, 黄色针晶 1.08 g, 收率 65%。¹H NMR δ: 7.56~7.66 (3H, m, H-3',4',5'), 7.80 (1H, d, *J* = 8.8 Hz, H-6), 7.86 (1H, d, *J* = 8.8 Hz, H-5), 7.95 (2H, m, H-2',6'), 8.12 (1H, s, H-3), 10.82 (1H, s, NH)。

4 1-苄基-2-苯-6-甲氧基苯并咪唑和 1-苄基-2-苯基-5-甲氧基苯并咪唑 (A1 和 A8)

化合物 **3** (190 mg, 0.7 mmol) 溶于 3.5 mL 冰醋酸中, 加入铁粉 (104 mg), 回流 30 min。乙酸乙酯萃取, 依次用 NaHCO₃ 水溶液、水、饱和盐水洗, 无水 Na₂SO₄ 干燥。除去溶剂得粗品 **6**, 真空干燥后溶于无水 THF (3 mL) 中, 依次加入 NaH (52%, 82 mg) 和溴苄 (239 mg, 1.4 mmol), 回流 5 h, 用甲醇淬灭。乙酸乙酯萃取, 有机相依次用 NaHCO₃ 水溶液、饱和盐水洗, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 除去溶剂得两个异构体 **A1** 和 **A8** 的混合物。中压 Flash 柱分离 (乙酸乙酯-环己烷 1:3), 收集 R_f 值较大组分得 **A1**, 白色固体 30 mg, 收率 14%, mp 114~116 °C; ¹H NMR δ: 3.75 (3H, s, OCH₃), 5.56 (2H, s, CH₂), 6.88 (1H, dd, *J* = 2.2, 8.4 Hz, H-5), 6.99 (2H, d, *J* = 6.6 Hz, H-2',6'), 7.03 (1H, d, *J* = 2.2 Hz, H-7), 7.20~7.30 (3H, m, H-3',4',5'), 7.48~7.51 (3H, m, H-3',4',5'), 7.61 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, H-4), 7.67~7.70 (2H, m, H-2',6'); MS *m/z*: 315 ([M+H]⁺, 100)。收集 R_f 值较小蓝色荧光组分得 **A8**, 白色固体 95 mg, 收率 43%; mp 107~108 °C; ¹H NMR δ: 3.80 (3H, s, OCH₃), 5.54 (2H, s, CH₂), 6.87 (1H, dd, *J* = 2.4, 8.8 Hz, H-6), 6.99 (2H, d, *J* = 7.2 Hz, H-2',6'), 7.25 (1H, d, *J* = 2.2 Hz, H-4), 7.33 (1H, d, *J* = 8.8 Hz, H-7), 7.23~7.30 (3H, m, H-3',4',5'), 7.51 (3H, m, H-3',4',5'), 7.71 (2H, m, H-2',6'); MS *m/z* (%): 315 ([M+H]⁺, 100), 337 ([M+Na]⁺, 10)。元素分析 (C₂₁H₁₈ON₂): C 79.65, H 5.77, N 8.81 (C 80.23, H 5.77, N 8.91)。

5 1-(3,4-二氯苄基)-2-苯基-6-甲氧基苯并咪唑和 1-(3,4-二氯苄基)-2-苯基-5-甲氧基苯并咪唑 (A2 和 A9)

方法同 **A1** 和 **A8**, 将 **3** (272 mg, 1.0 mmol) 在冰醋酸中用铁粉还原得中间体 **6**, 未经纯化直接与 3,4-二氯溴苄 (384 mg, 1.6 mmol) 反应, 柱层析分离 (乙

酸乙酯-环己烷 1:3), 收集 R_f 值较大的蓝色荧光组分得到 **A2**, 白色固体 76 mg, 收率 20%。mp 128~130 °C; $^1\text{H NMR } \delta$: 3.80 (3H, s, OCH_3), 5.34 (2H, s, CH_2), 6.61 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, H-7), 6.90 (1H, dd, $J = 2.0, 8.4$ Hz, H-6"), 6.97 (1H, dd, $J = 2.4, 8.8$ Hz, H-5), 7.22 (1H, d, $J = 1.6$ Hz, H-2"), 7.40 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, H-5"), 7.43~7.49 (3H, m, H-3',4',5'), 7.61 (2H, dd, $J = 2.4, 7.0$ Hz, H-2',6'), 7.76 (1H, d, $J = 9.0$ Hz, H-4); MS m/z : 383 ($[\text{M}]^+$, 100)。收集 R_f 值较小的蓝色荧光组分得到 **A9**, 白色固体 201 mg, 收率 52%。mp 120~122 °C; $^1\text{H NMR } \delta$: 3.80 (3H, s, OCH_3), 5.56 (2H, s, CH_2), 6.86 (1H, dd, $J = 1.6, 8.4$ Hz, H-6"), 6.89 (1H, dd, $J = 2.2, 8.4$ Hz, H-6), 7.27 (1H, d, $J = 2.2$ Hz, H-4), 7.29 (1H, d, $J = 1.4$ Hz, H-2"), 7.39 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, H-7), 7.53 (4H, m, H-3',4',5',5"), 7.68 (2H, m, H-2',6'); MS m/z : 384 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100)。

6 1-(3,4-二氯苄基)-2-(2-氯苄基)-6-甲氧基苯并咪唑和 1-(3,4-二氯苄基)-2-(2-氯苄基)-5-甲氧基苯并咪唑 (**A3** 和 **A10**)

方法同 **A1** 和 **A8**, 由化合物 **4** (154 mg, 0.5 mmol) 得 **A3** 和 **A10**。**A3**: 白色固体 30 mg, 收率 15%。mp 128~130 °C; $^1\text{H NMR } \delta$: 3.81 (3H, s, OCH_3), 5.34 (2H, s, CH_2), 6.63 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, H-7), 6.90 (1H, dd, $J = 2.0, 8.4$ Hz, H-6"), 6.99 (1H, dd, $J = 2.2, 8.8$ Hz, H-5), 7.22 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H-2"), 7.36 (1H, t, $J = 7.6$ Hz, H-5'), 7.38 (1H, d, $J = 7.6$ Hz, H-6'), 7.42 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, H-5"), 7.46 (1H, dd, $J = 1.6, 7.6$ Hz, H-4'), 7.68 (1H, d, $J = 1.6$ Hz, H-2'), 7.76 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, H-4); MS m/z : 418 ($[\text{M}]^+$, 100)。**A10**: 白色固体 48 mg, 收率 23%。mp 115~116 °C; $^1\text{H NMR } \delta$: 3.87 (3H, s, OCH_3), 5.36 (2H, s, CH_2), 6.88 (1H, d, $J = 7.0$ Hz, H-6"), 6.93 (1H, dd, $J = 2.4, 8.8$ Hz, H-6), 7.07 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, H-7), 7.21 (1H, s, H-2"), 7.34 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H-4), 7.37~7.48 (4H, m, H-4',5',6',5"), 7.70 (1H, s, H-2'); MS m/z : 417 ($[\text{M}]^+$, 100)。

7 1-(2,6-二氟苄基)-2-苄基-6-甲氧基苯并咪唑和 1-(2,6-二氟苄基)-2-苄基-5-甲氧基苯并咪唑 (**A4** 和 **A11**)

方法同 **A1** 和 **A8**, 由 **3** (680 mg, 2.5 mmol) 得 **A4** 和 **A11**。**A4**: 白色固体 211 mg, 收率 24%。mp 177~178 °C; $^1\text{H NMR } \delta$: 3.75 (3H, s, OCH_3), 5.61 (2H, s, CH_2), 6.85 (1H, dd, $J = 2.4, 8.8$ Hz, H-5), 6.98 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, H-7), 6.99 (2H, m, H-3",5"), 7.34 (1H, m, H-4"), 7.52 (3H, m, H-3',4',5'), 7.55 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, H-4), 7.70 (2H, m, H-2',6'); MS m/z : 351 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100), 373 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 30); 元素分析: C 71.83, H 4.56,

N 8.01 (C 71.99, H 4.60, N 8.00)。**A11**: 白色固体 285 mg, 收率 33%。mp 152~154 °C; $^1\text{H NMR } \delta$: 3.77 (3H, s, OCH_3), 5.60 (2H, s, CH_2), 6.86 (1H, dd, $J = 2.4, 8.8$ Hz, H-6), 6.98 (2H, m, H-3",5"), 7.19 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, H-4), 7.27 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, H-7), 7.33 (1H, m, H-4"), 7.54 (3H, m, H-3',4',5'), 7.73 (2H, m, H-2',6'); MS m/z : 351 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100), 373 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 8); 元素分析 (C₂₁H₁₆N₂O₂): C 71.83, H 4.50, N 8.05 (C 71.99, H 4.60, N 7.99)。

8 1-苄基-2-苄基-6-氯苯并咪唑和 1-苄基-2-苄基-5-氯苯并咪唑 (**A5** 和 **A12**)

方法同 **A1** 和 **A8**, 由中间体 **5** (277 mg, 1.0 mmol) 得 **A5** 和 **A12**。**A5**: 白色固体 65 mg, 收率 20%。mp 175~176 °C; $^1\text{H NMR } \delta$: 5.61 (2H, s, CH_2), 6.98 (2H, d, $J = 7.0$ Hz, H-2",6"), 7.28 (4H, m, H-5, 3",4",5"), 7.53 (3H, m, H-3',4',5'), 7.65 (1H, d, $J = 1.6$ Hz, H-7), 7.73 (2H, m, H-2',6'), 7.75 (1H, s, H-4); MS m/z : 319 ($[\text{M}]^+$, 100); 元素分析 (C₂₀H₁₅ClN₂): C 75.15, H 4.60, N 8.77 (C 75.35, H 4.74, N 8.79)。**A12**: 白色固体 70 mg, 收率 22%。mp 153~155 °C; $^1\text{H NMR } \delta$: 5.61 (2H, s, CH_2), 6.98 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, H-2",6"), 7.28 (4H, m, H-6,3",4",5"), 7.53 (4H, m, H-7, 3',4',5'), 7.72 (2H, m, H-2',6'), 7.80 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H-4); MS m/z : 319 ($[\text{M}]^+$, 100); 元素分析 (C₂₀H₁₅ClN₂): C 75.34, H 4.68, N 8.80 (C 75.35, H 4.74, N 8.79)。

9 1-(3,4-二氯苄基)-2-苄基-6-氯苯并咪唑和 1-(3,4-二氯苄基)-2-苄基-5-氯苯并咪唑 (**A6** 和 **A13**)

方法同 **A1** 和 **A8**, 由中间体 **5** (277 mg, 1.0 mmol) 得 **A6** 和 **A13**。**A6**: 白色固体 74 mg, 收率 19%。mp 176~178 °C; $^1\text{H NMR } \delta$: 5.62 (2H, s, CH_2), 6.84 (1H, dd, $J = 2.2, 8.4$ Hz, H-6"), 7.30 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H-2"), 7.31 (1H, dd, $J = 2.2, 8.8$ Hz, H-5), 7.55 (4H, m, H-3',4',5',5"), 7.70 (2H, m, H-2',6'), 7.74 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, H-7), 7.75 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, H-4); MS m/z : 389 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100); 元素分析 (C₂₀H₁₃N₂Cl₃): C 62.03, H 3.23, N 7.44 (C 61.96, H 3.38, N 7.23)。**A13**: 白色固体 81 mg, 收率 21%。mp 153~155 °C; $^1\text{H NMR } \delta$: 5.62 (2H, s, CH_2), 6.86 (1H, dd, $J = 1.6, 8.4$ Hz, H-6"), 7.31 (2H, m, H-6,5"), 7.53 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, H-7), 7.56 (1H, d, $J = 1.6$ Hz, H-2"), 7.58 (3H, m, H-3',4',5'), 7.75 (2H, m, H-2',6'), 7.82 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H-4); MS m/z : 389 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100)。

10 1-(2,6-二氟苄基)-2-苄基-6-氯苯并咪唑和 1-(2,6-二氟苄基)-2-苄基-5-氯苯并咪唑 (**A7** 和 **A14**)

方法同 **A1** 和 **A8**, 由中间体 **5** (526 mg, 1.9 mmol)

得 **A7** 和 **A14**。 **A7**: 白色固体 169 mg, 收率 26%。 mp 191~192 °C; $^1\text{H NMR}$ δ : 5.67 (2H, s, CH_2), 6.98 (2H, m, H-3",5"), 7.26 (1H, dd, $J = 1.6, 8.4$ Hz, H-5), 7.33 (1H, m, H-4"), 7.53 (3H, m, H-3',4',5'), 7.60 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H-7), 7.68 (2H, m, H-2',6'), 7.69 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, H-4); MS m/z : 355 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100)。 **A14**: 白色固体 172 mg, 收率 26%。 mp 199~201 °C; $^1\text{H NMR}$ δ : 5.67 (2H, s, CH_2), 6.97 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, H-3",5"), 7.29 (1H, dd, $J = 2.0, 8.8$ Hz, H-6), 7.34 (1H, m, H-4"), 7.46 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, H-7), 7.53 (3H, m, H-3',4',5'), 7.72 (2H, m, H-2',6'), 7.75 (1H, d, $J = 1.6$ Hz, H-4); MS m/z : 355 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100), 377 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$, 13)。

11 *N*-苄基-4-甲氧基-2-硝基苯胺 (**10**)

化合物 **1** (336 mg, 2.0 mmol), 溴苄 (0.38 mL, 3.2 mmol) 和 NaH (52%, 183 mg, 4.3 mmol) 于无水 THF (5 mL) 中, 室温搅拌 5 h 后补加少量溴苄 (0.2 mL), 12 h 反应完全, 加入甲醇淬灭反应。减压除溶剂, 乙酸乙酯再溶解, 依次用 NaHCO_3 水溶液和饱和盐水洗, 无水 Na_2SO_4 干燥。经硅胶柱分离 (乙酸乙酯-环己烷 1:40) 得 **10**, 黄色固体 168 mg, 收率 33%。 $^1\text{H NMR}$ δ : 3.73 (3H, s, OCH_3), 4.62 (2H, d, CH_2), 6.91 (1H, d, H-6), 7.21 (1H, dd, H-5), 7.25~7.35 (5H, m, H-2',3',4',5',6'), 7.51 (1H, d, H-3), 8.57 (1H, t, NH)。

12 *N*-(3,4-二氯苄基)-4-甲氧基-2-硝基苯胺 (**11**)

化合物 **1** (336 mg, 2.0 mmol), 3,4-二氯溴苄 (758 mg, 3.2 mmol) 和 NaH (52%, 181 mg, 3.7 mmol) 溶于无水 THF (5 mL) 中, 室温搅拌, 反应条件及后处理过程同化合物 **10**。经硅胶柱分离 (乙酸乙酯-环己烷 3:20) 得 **11**, 黄色固体 67 mg, 收率 10%。 $^1\text{H NMR}$ δ : 3.72 (3H, s, OCH_3), 4.61 (2H, s, CH_2), 6.86 (1H, d, H-7), 7.21 (1H, dd, H-6), 7.34 (1H, d, H-6'), 7.53 (1H, d, H-4), 7.59 (1H, d, H-5'), 7.64 (1H, s, H-2'), 8.63 (1H, t, NH)。

13 *N*-(2,6-二氟苄基)-5-氯-2-硝基苯胺 (**12**)

化合物 **9** (346 mg, 2.0 mmol), 2,6-二氟溴苄 (390 mg, 2.0 mmol) 和 NaH (52%, 92 mg, 2.0 mmol) 溶于无水 THF (5 mL) 中反应, 操作与后处理同化合物 **10**, 经硅胶柱分离 (乙酸乙酯-环己烷 1:80) 得 **12**, 黄色固体 643 mg, 收率 54%。 $^1\text{H NMR}$ δ : 4.71 (2H, d, CH_2), 6.77 (1H, dd, H-4), 7.11~7.19 (3H, m, H-6,3',5'), 7.45 (1H, m, H-4'), 8.09 (1H, d, H-3), 8.44 (1H, t, NH)。

14 1-苄基-2-(4-氟苄基)-5-甲氧基苯并咪唑 (**A15**)

化合物 **10** (568 mg, 2.2 mmol), $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (159 mg, 0.7 mmol) 溶于甲醇 (5 mL) 中, 0 °C 下分批缓慢加入 NaBH_4 (326 mg, 8.6 mmol), 有大量气体逸出,

放热。搅拌 15 min 后, 将反应液倒入冰水中, 1% HCl 调节 pH 值至 5~6, 乙酸乙酯萃取 3 次, 合并有机相, 饱和盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 除去溶剂得还原产物粗品, 真空干燥后溶于乙醇 (5 mL), 加入 4-氟苯甲醛 (0.1 mL, 1.0 mol) 和 1,4-二氢苯醌 (108 mg, 1.0 mmol), 氮气保护, 回流 5 h。减压除溶剂, 乙酸乙酯再溶解, 依次用 NaHCO_3 水溶液、饱和盐水洗, 无水 Na_2SO_4 干燥, 除去溶剂后的粗产物经柱层析分离 (乙酸乙酯-环己烷 1:9) 得 **A15**, 白色固体 183 mg, 收率 25%。 mp 54~55 °C; $^1\text{H NMR}$ δ : 3.87 (3H, s, OCH_3), 5.39 (2H, s, CH_2), 6.88 (1H, dd, $J = 2.4, 6.4$ Hz, H-6), 7.05~7.11 (4H, m, H-4,3",4",5"), 7.14 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, H-7), 7.33 (4H, m, H-3',5',2",6"), 7.65 (2H, m, H-2',6'); MS m/z : 333 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100)。

15 1-(2,6-二氟苄基)-2-(4-氟苄基)-6-氯苯并咪唑 (**A16**)

方法同 **A15**, 化合物 **12** (643 mg, 2.2 mmol) 用 NaBH_4 还原后, 不经纯化直接与 4-氟苯甲醛 (0.1 mL, 1.0 mol) 和 1,4-二氢苯醌 (108 mg, 1.0 mmol) 反应, 经硅胶柱层析分离 (乙酸乙酯-环己烷 1:9) 得 **A16**, 白色固体 151 mg, 收率 21%。 mp 182~184 °C; $^1\text{H NMR}$ δ : 5.66 (2H, s, CH_2), 6.98 (2H, m, H-3",5"), 7.27 (1H, dd, $J = 2.0, 8.4$ Hz, H-5), 7.33 (1H, m, H-4"), 7.36 (2H, m, H-3',5'), 7.64 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H-7), 7.69 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, H-4), 7.75 (2H, m, H-2',6'); MS m/z : 373 ($[\text{M}]^+$, 100)。

16 1-(2,6-二氟苄基)-2-(2,6-二氯苄基)-6-氯苯并咪唑 (**A17**)

方法同 **A15**, 化合物 **12** (298 mg, 1 mmol) 用 NaBH_4 还原, 产物不经纯化直接与 2,6-二氯苯甲醛 (176 mg, 1 mmol) 和苯醌 (109 mg, 1 mmol) 反应, 经硅胶柱分离 (乙酸乙酯-环己烷 1:9) 得 **A17**, 白色固体 109 mg, 收率 26%。 mp 171~174 °C; $^1\text{H NMR}$ δ : 5.44 (2H, s, CH_2), 6.92 (2H, m, H-3",5"), 7.34 (1H, dd, $J = 2.0, 8.4$ Hz, H-5), 7.37 (1H, m, H-4"), 7.58 (3H, m, H-3',4',5), 7.74 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, H-4), 8.10 (1H, m, H-7); MS m/z : 425 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100)。

17 1-(2,6-二氟苄基)-2-(4-甲氧羰酰苯基)-6-氯苯并咪唑 (**A18**)

方法同 **A15**, 化合物 **12** (596 mg, 2 mmol) 用 NaBH_4 还原后产物不经纯化直接与 4-甲氧羰酰苯甲醛 (328 mg, 2 mmol) 和苯醌 (248 mg, 2 mmol) 反应, 经硅胶柱分离 (乙酸乙酯-环己烷 1:9) 得 **A18**, 白色固体 214 mg, 收率 26%。 mp 109~112 °C; $^1\text{H NMR}$ δ : 3.91 (3H, s, OCH_3), 5.72 (2H, s, CH_2), 6.95~6.99

(2H, m, H-3'',5''), 7.29 (1H, dd, $J = 2.0, 8.8$ Hz, H-5), 7.33 (1H, m, H-4''), 7.68 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H-7), 7.73 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, H-4), 7.88 (2H, d, $J = 8.8$ Hz, H-3',5'), 8.07 (2H, d, $J = 8.8$ Hz, H-2',6'); MS m/z : 413 ($[M+H]^+$, 100)。

18 1-苄氧基-2-苯基-6-甲氧基苯并咪唑 (A19)

化合物 **1** (486 mg, 2.9 mmol), 溴苄 (992 mg, 5.8 mmol) 和 NaH (52%, 238 mg, 2.9 mmol) 溶于无水 THF (20 mL) 中, 回流 8 h 后补加 NaH (52%, 119 mg, 2.9 mmol), 继续回流 4 h 后停止加热。加入盐水 (10 mL), CH_2Cl_2 萃取 (40 mL \times 4), 盐水 (30 mL) 清洗有机相, 无水 Mg_2SO_4 干燥。除去溶剂后粗产物经硅胶柱分离 (乙酸乙酯-环己烷 1:12) 得 **A19**, 白色固体 540 mg, 收率 57%。mp 80~82 °C; 1H NMR δ : 3.80 (3H, s, OCH_3), 5.16 (2H, s, CH_2), 6.87 (1H, dd, $J = 2.2, 8.8$ Hz, H-5), 6.94 (1H, s, H-7), 7.35 (5H, m, H-2'',3'',4'',5'',6''), 7.55 (3H, m, H-3',4',5'), 7.57 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, H-4), 8.09 (2H, m, H-2',6'); MS m/z : 331 ($[M+H]^+$, 100), 353 ($[M+Na]^+$, 10)。

19 1-(3,4-二氯苄氧基)-2-(3,4-二氯苯基)-6-甲氧基苯并咪唑 (A20)

方法同 **A19**, 化合物 **1** (336.3 mg, 2.0 mmol) 和 3,4-二氯溴苄 (479.9 mg, 2.0 mmol) 反应, 经硅胶柱分离 (乙酸乙酯-环己烷 3:20) 得 **A20**, 白色固体 191 mg, 收率 20%。mp 125~127 °C; 1H NMR δ : 3.88 (3H, s, OCH_3), 5.28 (2H, s, CH_2), 6.93 (1H, dd, $J = 2.2, 8.8$ Hz, H-5), 7.01 (1H, dd, $J = 1.6, 8.0$ Hz, H-6''), 7.15 (1H, d, $J = 2.2$ Hz, H-7), 7.48 (2H, m, H-2'',5''), 7.61 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, H-4), 7.73 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, H-5'), 7.81 (1H, dd, $J = 1.6, 8.4$ Hz, H-6'), 7.96 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H-2'); MS m/z : 469 ($[M+H]^+$, 100)。

20 1-(2,6-二氟苄氧基)-2-(2,6-二氟苯基)-5-氯苯并咪唑 (A21)

方法同 **A19**, 化合物 **9** (52.4 mg, 0.3 mmol) 和 2,6-二氟溴苄 (62.1 mg, 0.3 mmol) 反应, 经硅胶柱分离 (乙酸乙酯-环己烷 1:4) 得 **A21**, 淡黄色固体 87 mg, 收率 71%。mp 117~120 °C; 1H NMR δ : 5.31 (2H, s, CH_2), 6.92 (2H, m, H-3'',5''), 7.22 (2H, m, H-3',5'), 7.44 (1H, m, H-4''), 7.47 (1H, dd, $J = 2.0, 8.8$ Hz, H-6), 7.67 (1H, m, H-4'), 7.72 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, H-4), 7.87 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H-7); MS m/z : 407 ($[M+H]^+$, 100)。

21 N-(苯乙酰基)-4-甲氧基-2-硝基苯胺 (13)

化合物 **1** (506 mg, 3.0 mmol) 溶于吡啶 (0.75 mL) 和无水 THF (5 mL) 中, 滴入苯乙酰氯 (0.44

mL), 室温搅拌 5 h。将反应液倒入水中后用乙酸乙酯萃取, 后处理同化合物 **3**。用乙酸乙酯-环己烷重结晶得 **13**, 黄色针晶 590 mg, 收率 69%。 1H NMR δ : 3.66 (2H, s, CH_2), 3.82 (3H, s, OCH_3), 7.24~7.35 (6H, m, H-2',6',5'), 7.46 (1H, d, H-3), 7.56 (1H, d, H-6); MS m/z : 287 ($[M+H]^+$, 20), 309 ($[M+Na]^+$, 100)。

22 1-(3,4-二氯苄基)-2-苄基-6-甲氧基苯并咪唑 (B1 和 B2)

化合物 **13** (488 mg, 1.7 mmol), 和铁粉 (364 mg, 4.7 mmol) 在冰醋酸 (5.5 mL) 中回流 45 min, 反应液倒入 $NaHCO_3$ 溶液中, 调 pH 至碱性, 滤出固体, 水相用乙酸乙酯萃取, 有机相依次用饱和 $NaHCO_3$ 溶液、饱和盐水洗。减压除去有机溶剂, 残留物溶解在无水 THF (4.5 mL) 中, 加入 3,4-二氯溴苄 (787 mg, 3.2 mmol) 和 NaH (52%, 196 mg, 4.5 mmol), 室温搅拌 3 h, 加甲醇淬灭反应, 反应液倒入水中, 乙酸乙酯萃取, 有机相用 $NaHCO_3$ 溶液和饱和盐水洗后, 无水 Na_2SO_4 干燥, 除去溶剂得粗产物, 经中压 Flash 柱分离 (甲醇-氯仿 1:50)。收集 R_f 值偏大的蓝色荧光组分得 **B1**, 白色固体 75 mg, 收率 11%。 1H NMR δ : 3.77 (3H, s, OCH_3), 4.27 (2H, s, 2- CH_2), 5.47 (2H, s, 1- CH_2), 6.80 (1H, dd, $J = 2.4, 8.8$ Hz, H-6''), 6.85 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-5), 7.05 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H-7), 7.17 (1H, s, H-2''), 7.21 (5H, m, H-2',6'), 7.24 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, H-5''), 7.46 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-4); MS m/z : 397 ($[M+H]^+$, 100), 319 ($[M+Na]^+$, 15)。收集 R_f 值偏小的蓝色荧光组分得 **B2**, 白色固体 121 mg, 收率 18%。 1H NMR δ : 3.72 (3H, s, OCH_3), 4.23 (2H, s, 2- CH_2), 5.46 (2H, s, 1- CH_2), 6.81 (1H, dd, $J = 2.4, 8.4$ Hz, H-6''), 6.87 (1H, m, H-6), 6.99 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, H-4), 7.08 (1H, s, H-2''), 7.15~7.23 (7H, m, H-2',3',4',5',6',5''), 7.46 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H-7); MS m/z : 397 ($[M+H]^+$, 100), 319 ($[M+Na]^+$, 15)。

23 1-苄基-2-(4-氰基苯胺)-5-甲氧基苯并咪唑 (B3)

化合物 **10** (129 mg, 0.5 mmol) 用 $NaBH_4$ 还原的产物不经纯化直接溶于 2 mL THF 中, 加入 4-异硫氰酸基苯胺 (80 mg, 0.5 mmol), 室温搅拌 5 h 后加入 HgO (107 mg, 0.5 mmol), 再搅拌 12 h, 减压除去溶剂, 用乙醚研磨, 过滤得 **B3**, 灰色固体 62 mg, 收率 35%。mp 127~129 °C; 1H NMR δ : 3.82 (3H, s, OCH_3), 5.51 (2H, s, CH_2), 6.71 (1H, dd, $J = 2.2, 8.8$ Hz, H-6), 7.10 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, H-7), 7.17 (2H, m, H-2'',6''), 7.26~7.34 (4H, m, H-4,3'',4'',5''), 7.67 (2H, d, $J = 8.8$ Hz, H-2',6'), 8.08 (2H, d, $J = 8.8$ Hz, H-3',5'), 8.80 (1H, s, NH); MS m/z : 355 ($[M+H]^+$, 100)。

24 1-(3,4-二氟苄基)-2-(4-氰基苯胺)-5-甲氧基苯并咪唑 (B4)

方法同 B3, 化合物 11 (125 mg, 0.4 mmol) 用 NaBH₄ 还原的产物不经纯化, 直接与 4-异硫氰酸苯基 (51 mg, 0.3 mmol) 和 HgO (70.6 mg, 0.3 mmol) 反应, 经硅胶柱分离 (乙酸乙酯-环己烷 1:1) 得到 B4, 灰色固体 46 mg, 收率 36%。mp 152~154 °C; ¹H NMR δ: 3.82 (3H, s, OCH₃), 5.55 (2H, s, CH₂), 6.72 (1H, dd, *J* = 2.4, 8.4 Hz, H-6), 7.12 (2H, m, H-5'',6''), 7.14 (1H, s, H-2''), 7.43 (1H, s, H-4), 7.53 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, H-7), 7.68 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, H-2',6'), 8.05 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, H-3',5'), 8.86 (1H, s, NH); MS *m/z*: 423 ([M]⁺, 100)。

25 1-(2,6-二氟苄基)-2-(4-氰基苯胺)-6-氯苯并咪唑 (B5)

方法同 B3, 化合物 12 (209 mg, 0.7 mmol) 经 NaBH₄ 还原的产物不经纯化, 直接与 4-异硫氰酸苯基 (96 mg, 0.6 mmol) 和 HgO (151.6 mg, 0.7 mmol) 反应, 经硅胶柱分离 (乙酸乙酯-环己烷 1:2) 得 B5, 灰色固体 81 mg, 收率 34%。mp 225~226 °C; ¹H NMR δ: 5.66 (2H, s, CH₂), 7.09 (2H, m, H-3'',5''), 7.14 (1H, dd, *J* = 2.0, 8.4 Hz, H-5), 7.30 (1H, d, *J* = 2.0 Hz, H-7), 7.45 (2H, m, H-4,4''), 7.73 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, H-3',5'), 8.08 (2H, d, *J* = 8.0 Hz, H-2',6'), 8.92 (1H, s, NH); MS *m/z*: 395 ([M]⁺, 100)。

26 5-(4''-氰基-2'',6''-二甲基苯酚基)-N¹-(4'-氰基)-4-硝基苯基-1,2-二胺 (15)

将化合物 14 (150 mg, 0.4 mmol), 三乙胺 (3 mL) 和 10% 钯碳 (15 mg) 置于乙腈 (3 mL) 中, 在 -15 °C 下缓慢滴加甲酸乙腈溶液 (2 mL 95% 甲酸溶于 2 mL 乙腈中), 呈黄褐色悬浊液。滴后混合液回流 1 h, 反应液呈红色, 倒入冰水中搅拌 20 min, 滤出固体, 水洗, 干燥。粗品经硅胶柱分离 (氯仿-甲醇 1 mL:1 d) 得 15, 红色固体 237 mg, 收率 86%。mp 154~155 °C; ¹H NMR δ: 2.07 (6H, s, 2×CH₃), 5.17 (2H, s, NH₂), 6.15 (1H, s, ArH-6), 6.81 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, ArH-2',6'), 7.55 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, ArH-3',5'), 7.71 (2H, s, ArH-3'',5''), 8.06 (1H, s, ArH-3), 8.45 (1H, s, NH); MS *m/z*: 400 ([M+H]⁺, 100)。

27 1-(4-氰基苯基)-5-硝基-6-(2, 6-二甲基-4-氰基苯酚基)苯并咪唑 (B6)

化合物 15 (50 mg, 0.1 mmol) 溶于 THF (3 mL) 中, 氮气保护下依次加入原甲酸三乙酯 (1 mL) 和氯化氢饱和乙醚溶液 (1 mL), 室温搅拌过夜, 将反应液倒入冰水中, 加入饱和碳酸氢钠溶液调 pH 为碱性,

搅拌 20 min, 过滤出固体, 水洗干燥, 经硅胶柱分离 (氯仿-甲醇 1 mL:1 d) 得 B6, 淡黄色固体 42 mg, 收率 88%。mp 250~252 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ: 2.20 (6H, s, 2×CH₃), 6.42 (1H, s, ArH-7), 7.43 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, ArH-3',5'), 7.46 (2H, s, ArH-3'',5''), 7.86 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, ArH-2',6'), 8.17 (1H, s, imidazole-H), 8.55 (1H, s, ArH-4); MS *m/z*: 380 ([M+H]⁺, 100)。

References

- Heeres J, de Jonge MR, Koymans LM, et al. Design, synthesis, and SAR of a novel pyrazinone series with non-nucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitory activity [J]. *J Med Chem*, 2005, 48: 1910-1918.
- Mordant C, Schmitt B, Pasquier E, et al. Synthesis of novel diarylpyrimidine analogues of TMC278 and their antiviral activity against HIV-1 wild-type and mutant strains [J]. *Eur J Med Chem*, 2007, 42: 567-569.
- Guillemont J, Pasquier E, Palandjian P, et al. Synthesis of novel diarylpyrimidine analogues and their antiviral activity against human immunodeficiency virus type 1 [J]. *J Med Chem*, 2005, 48: 2072-2079.
- Janssen PAJ, Lewi PJ, Arnold E, et al. In search of a novel anti-HIV drug: multidisciplinary coordination in the discovery of 4-[[4-[[4-[(1E)-2-cyano-ethenyl]-2,6-dimethylphenyl]amino]-2-pyrimidinyl]amino]benzotrile (R278474, rilpivirine) [J]. *J Med Chem*, 2005, 48:1901-1909.
- Goebel F, Yakovlev A, Pozniak A, et al. Fast facts: acute HIV infection – an opportunity to enhance primary prevention conf retrovirus opportunist infect [C]. Boston, 22-25 February, 2005 (Abstract 160).
- Das K, Clark AD Jr, Lewi PJ, et al. Roles of conformational and positional adaptability in structure-based design of TMC125-R165335 (Etravirine) and related non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors that are highly potent and effective against wild-type and drug-resistant HIV-1 variants [J]. *J Med Chem*, 2004, 47: 2550-2560.
- Roth T, Morningstar ML, Boyer PL, et al. Synthesis and biological activity of novel nonnucleoside inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase, 2-aryl-substituted benzimidazoles [J]. *J Med Chem*, 1997, 40: 4199-4207.
- Gardiner JM, Loyns CR. Efficient one-pot conversion of 6-methyl-2-nitroaniline into 1-alkyl-4-methyl-, 1-benzyloxy-2-phenyl-4-methyl- and 1-allyloxy-4-methyl-2-vinyl-benzimidazole [J]. *Synth Commun*, 1995, 25: 819-827.
- Hopkins KT, Wilson WD, Bender BC, et al. Extended aromatic furan amidino derivatives as anti-pneumocystis carinii agents [J]. *J Med Chem*, 1998, 41: 3872-3878.

- [10] Goldberg DR, Butz T, Cardozo MG, et al. Optimization of 2-phenylaminoimidazo[4,5-h]isoquinolin-9-ones: orally active inhibitors of lck kinase [J]. *J Med Chem*, 2003, 46: 1337-1349.
- [11] Gorvin JH. The synthesis of di- and tri-arylamines through halogen displacement by base-activated arylamines: comparison with the Ullmann condensation [J]. *J Chem Soc Perkin Trans 1*, 1988: 1331-1335.
- [12] Frlan R, Kikel JD. Recent progress in diaryl ether synthesis [J]. *Synth*, 2006, 14: 2271-2285.
- [13] Figge A, Altenbach HJ, Brauer DJ, et al. Synthesis and resolution of 2-(2-diphenylphosphinyl-naphthalen-1-yl)-1-isopropyl-1H-benzoimidazole; a new atropisomeric P,N-chelating ligand for asymmetric catalysis [J]. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2002, 13: 137-144.
- [14] Jiang SB, Lu H, Liu SW, et al. N-substituted pyrrole derivatives as novel human immunodeficiency virus type 1 entry inhibitors that interfere with the gp41 six-helix bundle formation and block virus fusion [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, 48: 4349-4359.
- [15] Debnath AK, Radigan L, Jiang SB. Structure-based identification of small molecule antiviral compounds targeted to the gp41 core structure of the human immunodeficiency virus type 1 [J]. *J Med Chem*, 1999, 42: 3203-3209.

欢迎订阅 2010 年《药学报》

《药学报》(CN: 11-2163/R, ISSN: 0513-4870) 是由中国药学会主办、中国医学科学院药物研究所承办、国内外公开发行的药学综合性学术期刊。辟有栏目: 述评和综述、研究论文、研究简报、学术动态。本刊自 1953 年创刊以来, 一直报道药学领域原始性、创新性科研成果, 旨在促进国内外学术交流。刊登论文内容包括药理学、合成药物化学、天然药物化学、药物分析学、药剂学、生药学等。

《药学报》为我国自然科学核心期刊, 据中国科学引文数据库的数据库统计, 在中国科技核心期刊列表中, 《药学报》名列前茅, 在药学类期刊中居首位; 本刊已被世界主要检索系统收录, 为我国药学界高水平的学术刊物, 在国际上享有一定知名度。本刊 1999 年荣获首届“国家期刊奖”, 2001 年入选中国期刊方阵“双高”(高知名度、高学术水平) 期刊; 2002 年被评为第二届“国家期刊奖百种重点科技期刊”, 并荣获第三届“中国科技优秀期刊奖”二等奖; 2002~2008 年连续 7 届荣获“百种中国杰出学术期刊”称号; 2008, 2009 年获得中国科协精品科技期刊工程项目资助(B类)。

本刊为 112 页, 月刊, 大 16 开本。每期定价 30 元, 全年定价 360 元。国内邮发代码: 2-233, 国外代码: M105。欢迎广大作者踊跃投稿, 欢迎广大读者订阅。可采用的订阅方式如下:

- 通过当地邮局;
- 通过E-mail (yxxb@imm.ac.cn) 或从网上 (www.yxxb.com.cn) 下载订阅单, 填好后寄至编辑部;
- 通过本刊编辑部, 联系人: 李淑芬、张晓晔

电话: 86-10-63165208, 传真: 86-10-63026192

编辑部地址: 北京市先农坛街 1 号《药学报》编辑部

邮编: 100050