

## 摘 要

二苯并二氮杂卓类衍生物是许多天然药物及有机合成药物的结构核心,有着十分广泛的生物学和药理学活性,在生物化学领域中常被用作中间体,因此,二苯并二氮杂卓类化合物合成方法的研究一直也是有机化学和药物合成领域的热点,其合成方法也不断涌现。本研究旨在基于 2-异氰基-N-甲基-N-苯基苯胺,研究在光催化的条件下与乙酰丙酮的反应,经过不断筛选优化光敏剂、碱、溶剂等条件,以较好的收率合成了 11-烷基取代的二苯并二氮杂卓类化合物。通过利用核磁共振、高分辨质谱等分析手段验证了该化合物的结构。本文成功地合成了含乙酰丙酮结构的二苯并二氮杂卓类化合物,为相关研究提供了新思路和新方法,与传统方法相比,光催化具备高效、绿色、环保等优点。

关键词: 二苯并二氮杂卓类化合物; 2-异氰基-N-甲基-N-苯基苯胺; 光催化合成

## Abstract

Benzodiazepine derivatives are the structural core of many natural and synthetic drugs, possessing a wide range of biological and pharmacological activities. They are often used as intermediates in biochemical research, making the synthesis methods of benzodiazepine compounds a hot topic in the fields of organic chemistry and drug synthesis. This study aims to synthesize benzodiazepine compounds containing the structure of ethyl acetoacetate by preparing 2-isocyanate-N-methyl-N-phenylbenzeneamine under photocatalytic conditions, and explore the structure and properties of the products. Meanwhile, the yield of the product was improved by continuously screening the conditions such as photosensitizers, bases, solvents, etc. In addition, the structure of the desired product was verified by analytical techniques such as  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  nuclear magnetic resonance and high-resolution mass spectrometry. The results of this study showed that benzodiazepine compounds containing the structure of ethyl acetoacetate were successfully synthesized, providing new ideas and methods for related research. Compared with traditional methods, photocatalysis has the advantages of high efficiency, ecosystem friendliness, etc.

Keywords: Benzodiazepine compounds; Photocatalytic synthesis; 2-isocyanate-N-methyl-N-phenylbenzeneamine

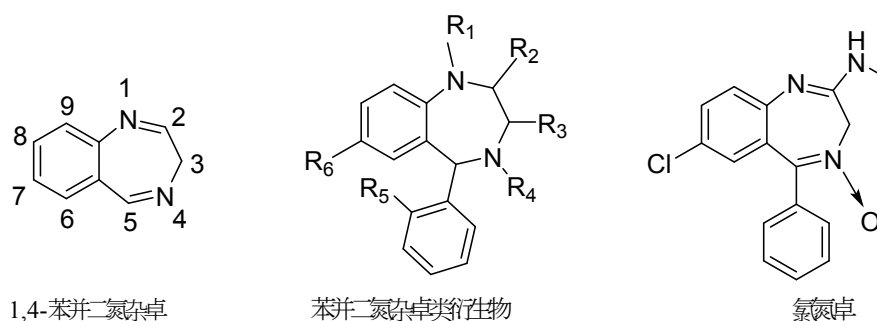
# 目 录

摘 要 .....	I
Abstract.....	II
目 录.....	III
1 引 言.....	1
1.1 苯并二氮杂卓类衍生物背景及应用 .....	1
1.2 苯并二氮杂卓类衍生物的合成方法 .....	2
1.2.1 多组分“一锅反应”制备法.....	2
1.2.2 氨基与卤素之间的交叉偶联反应制备法 .....	4
1.2.3 氨基与羰基的缩合反应制备法 .....	4
1.3 二苯并二氮杂酮类化合物的合成.....	5
1.4 光催化 2-联苯异脞参与的反应.....	6
2 实验部分.....	8
2.1 试剂与仪器 .....	8
2.2 实验操作 .....	8
2.2.1 底物 2-异氰基-N-甲基-N-苯基苯胺 的制备 .....	8
2.2.2 2-异氰基-N-甲基-N-苯基苯胺和乙酰丙酮的反应.....	10
3 结果与讨论.....	10
3.1 反应条件优化 .....	10
3.2 数据表征 .....	12
4 结 论.....	12
参考文献.....	13
附录：代表性的 $^1\text{H}$ NMR、 $^{13}\text{C}$ NMR 谱图.....	15
致 谢.....	17

# 1 引言

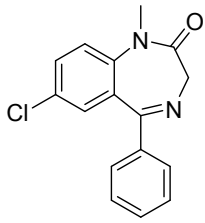
## 1.1 苯并二氮杂卓类衍生物背景及应用

苯并二氮杂卓类药物 (BZDs) 是一种常见的精神类药物, 二苯并二氮杂卓类衍生物的结构特点为分子中的二氮杂卓环上带有两个苯环, 苯环上的芳基团数量和种类不同, 使其具有多重活性同时也具有较高的稳定性和药效学活性 **Error! Reference source not found.** **Error! Reference source not found.**。其衍生物多为 1,4-苯并二氮杂卓的类型 (Scheme 1), 主要在镇静催眠 **Error! Reference source not found.**、抗焦虑 **Error! Reference source not found.**、抗癫痫 **Error! Reference source not found.** 和抗病毒 **Error! Reference source not found.** 以及中枢性肌肉松弛等方面具有非常重要的医用价值。其主要是通过作用于大脑皮层特殊的苯二氮杂卓受体, 当这些化合物作用于受体时, 它们能够诱导与受体偶联的 Cl<sup>-</sup> 通道增强开放, 产生超极化并抑制突触后电位, 最终导致中枢神经系统不同部位的抑制 **Error! Reference source not found.**。

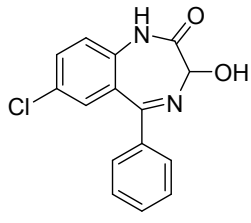


Scheme 1

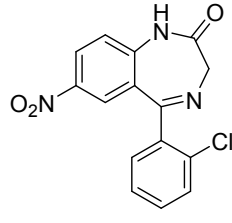
此类药物是近 60 年来发展起来的, 最早由 Leo Sternbach 在 1955 年偶然发现并于 1960 年开始用于临床的氯氮卓 (Chlordiazepoxide) (Scheme 1), 尔后人们通过消除无生理活性的基团, 并对高活性的结构进行改造, 研发出副作用小且更加稳定的新药, 目前市面上用于镇静催眠较为成熟的衍生药物主要包括地西洋 **Error! Reference source not found.** (Diazepam)、氯硝西洋、奥沙西洋和三唑仑等 (Scheme 2)。该类物质曾在 19 世纪八十年代成为全球最高处方量的药物, 因此其制备方法备受关注。



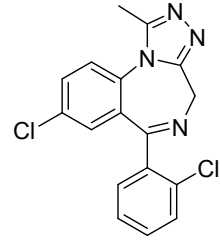
地西泮



奥沙西泮



氯硝西泮

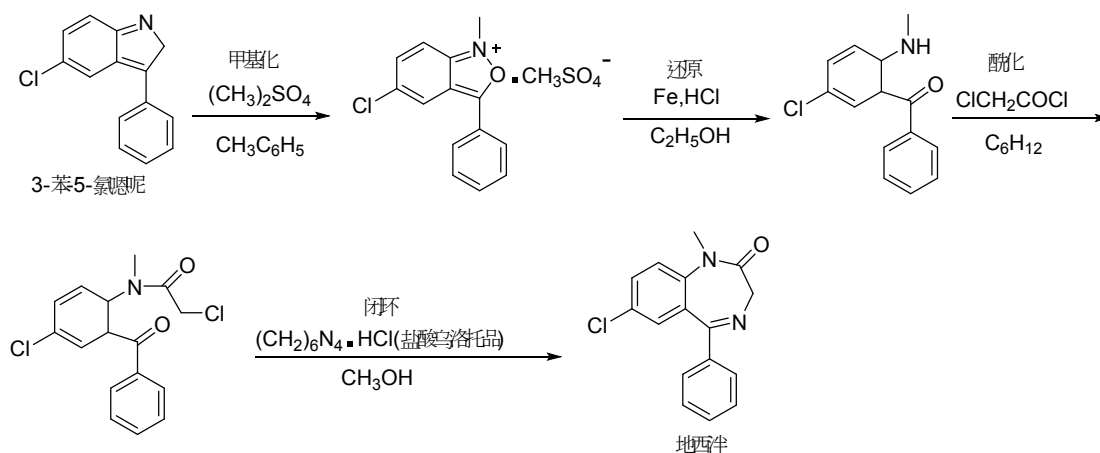


三唑仑

Scheme 2

## 1.2 苯并二氮杂卓类衍生物的合成方法

地西洋作为十分经典的苯并二氮杂卓类药物，在临床上得到广泛应，具有安全、高效、作用持久、依赖性少、戒断症状轻的特点，其工业合成路线也已经十分成熟，首先在甲苯中加入硫酸二甲酯使原料 3-苯-5-氯吲哚(5-chloro-3-phenyl-2H-indole)N-甲基化，紧接着通过铁粉还原，而后与二氯乙酰反应，最后以甲醇为溶剂再与 $(\text{CH}_2)_6\text{N}_4 \cdot \text{HCl}$  进行闭环生成地西洋 [Error! Reference source not found.](#)(Scheme 3)。

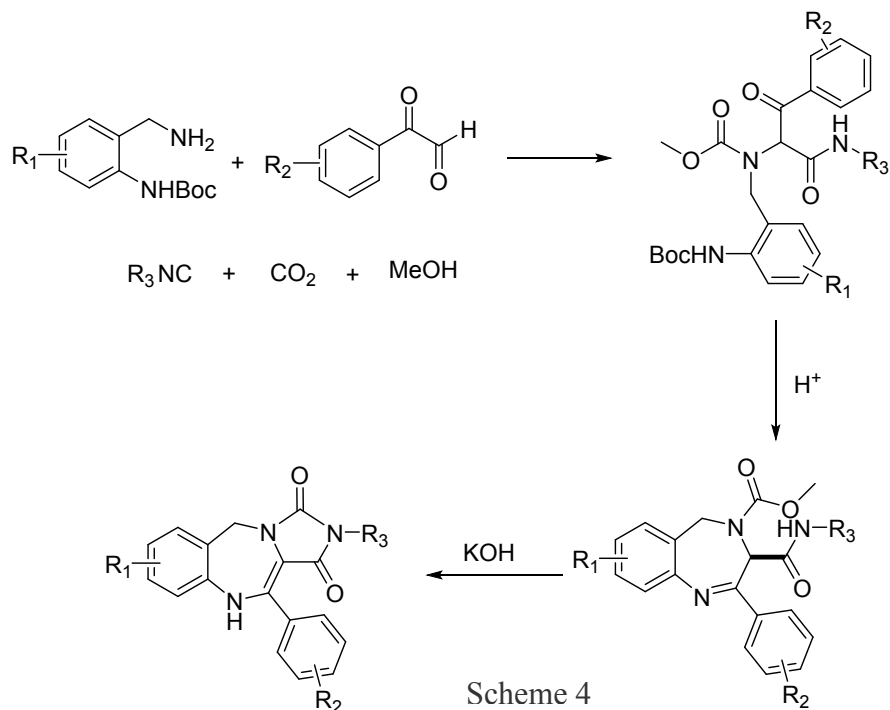


Scheme 3

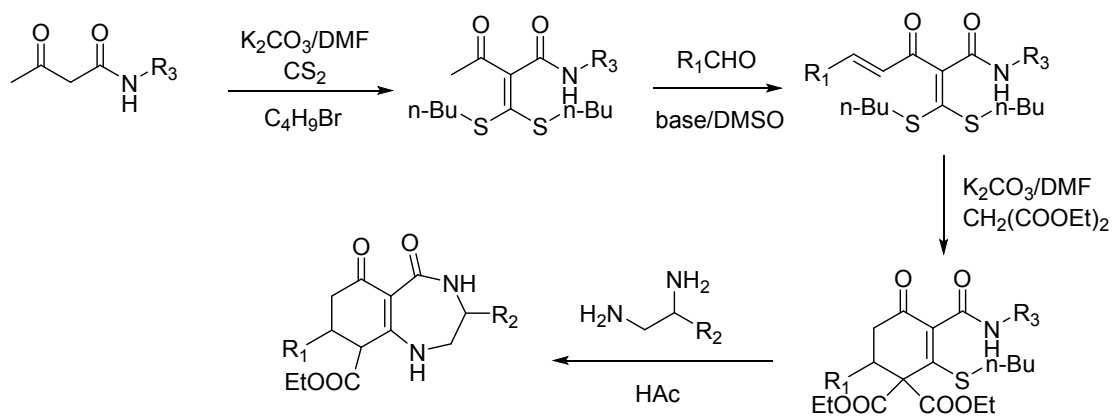
近年来，针对合成 1,4-苯并二氮杂卓衍生物的报道中，常提及三种合成方法。其中一种为多组分“一锅反应法”(one-pot reaction)，这种方法能够用简单的原料，减少分离中间体的步骤，直接得到复杂分子；第二种为氨基与卤素之间的交叉偶联反应；第三种为氨基与羰基的缩合反应。

### 1.2.1 多组分“一锅反应”制备法

Steven Gunawan [Error! Reference source not found.](#)课题组在 2010 年提出了一种新的“一锅反应法”用于制备苯并二氮杂卓类化合物。该方法采用 MeOH 和异腈类作为原料，在邻位缩合 N-叔丁氧羰基苄胺和脱水苯甲酰步骤中，生成多个中间产物，然后在  $\text{CO}_2$  饱和溶液中处理。接下来，通过酸化和强碱 KOH 再处理来促进环化和融合乙内酰脲等环，最终合成目标产物(Scheme 4)。

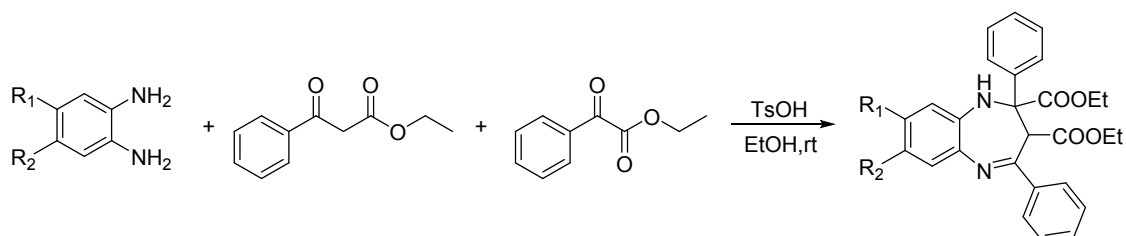


同年,张昆 [Error! Reference source not found.](#)课题组也提出了一种新的方法合成这种类型的苯并二氮杂卓。其制备路线首先是在 DMF 溶剂中将二丁硫缩烯酮和丙二酸乙酯进行了加成反应,形成碳环后,再依次进行双官能团的取代反应和酰胺交换反应,最终获得目标产物。该报道为合成多代杂环开创了新方法,但合成二氮杂卓环需要特殊试剂导致使用范围有限(Scheme 5)。



在 2021 年,安晓英 [Error! Reference source not found.](#)

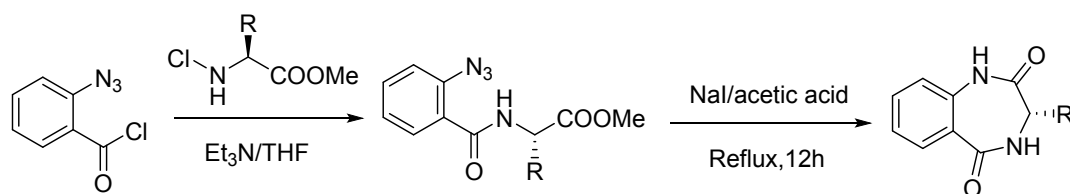
等使用具有取代基的邻苯二胺、苯甲酰乙酸乙酯以及苯甲酰甲酸乙酯作为原料，利用“一锅法”的串联反应成功地合成了苯并二氮杂卓目标化合物。其中，以无水乙醇作为溶剂，甲苯磺酸作为催化剂，经过了多次亲核加成和脱水反应，生成了含有亚胺基团和烯胺基团结构的活性中间体，然后通过分子内 C-C 键偶联环合和质子迁移的过程，最终合成目的产物 (Scheme 6)。



Scheme 6

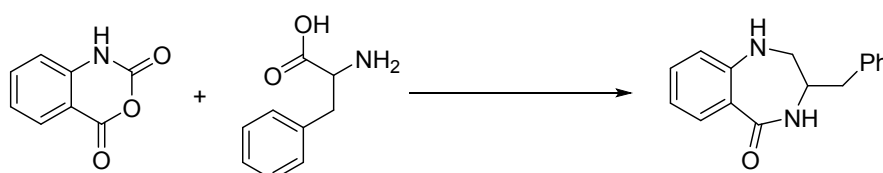
### 1.2.2 氨基与卤素之间的交叉偶联反应制备法

在 2000 年, Kamal<sup>[Error! Reference source not found.]</sup>课题组研究还原聚酰胺中取代 2,3-二酮哌嗪的固相合成的过程中发现通过在三乙胺与四氢呋喃溶剂中的  $\alpha$ -氨基酸酯与邻位叠氮基苯甲酰氯反应所生成的类似二肽的化合物, 再通过乙酸和碘化钠的催化能够成功还原叠氮并经过关环反应生成目标产物(Scheme 7)。



Scheme 7

在 2007 年, Opalinski<sup>[Error! Reference source not found.]</sup>课题组提出了一种新的合成苯并二氮杂卓酮的方法。该方法是基于苯丙氨酸和靛红酸酐的偶合反应得到了目标产物。Araujo<sup>[Error! Reference source not found.]</sup>课题组随后也提出了另一种的  $\alpha$ -氨基酸与靛红酸酐之间的偶合反应, 并用此方法成功合成了目标化合物(Scheme 8)。



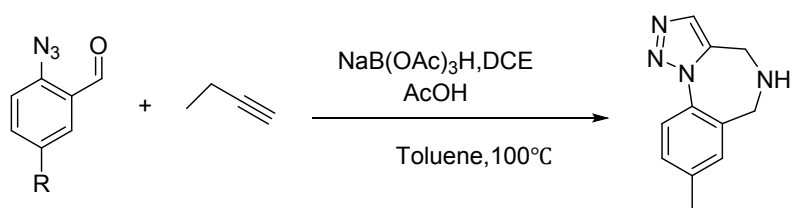
Scheme 8



### 1.2.3 氨基与羰基的缩合反应制备法

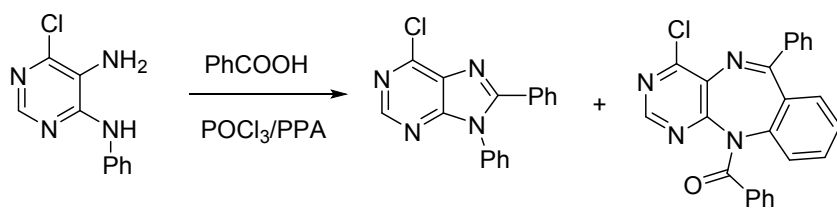
氨基与羰基的缩合反应可合成许多苯二氮卓类衍生物。报刊上常见的缩合反应方法有两种：一是在氨基和羰基之间构建酰胺键，二是借助氨基和羰基通过缩合得到亚胺键。

2010年, James R<sup>Error! Reference source not found.</sup>研究组成员报道了一篇研究1,2,3-三氮唑稠合1,4-苯二氮卓类支架的合成与多样化的文章, 其中提出了一种新颖且适用性广泛的合成苯二氮卓类衍生物的方法。其合成方法就是在制备已知醛类的基础上, 采取使用还原胺化和热诱导的方法, 最后借助分子间的加成最终合成1,4-苯并二氮杂卓类产物(Scheme 9)。



Scheme 9

2005年, 杨建新<sup>Error! Reference source not found.</sup>发现了一种新的杂环嘧啶并苯二氮卓类化合物(4-Chloropyrimido[4,5-b][1,4]benzodiazepine)的合成方法, 该合成方法是以实验室中常见的有机酸-羧酸或其衍生物、二氯硝基嘧啶(4,6-Dichloro-5-nitropyrimidine)和胺类为原料。此外, 得到的杂环嘧啶苯二氮卓与亲核试剂反应还能够进一步衍生化并且当反应所需条件为5-苯基-4-烯-1-醇(PPA)和三氯氧磷时, 通过“一锅法”得到的产率更高(Scheme 10)。

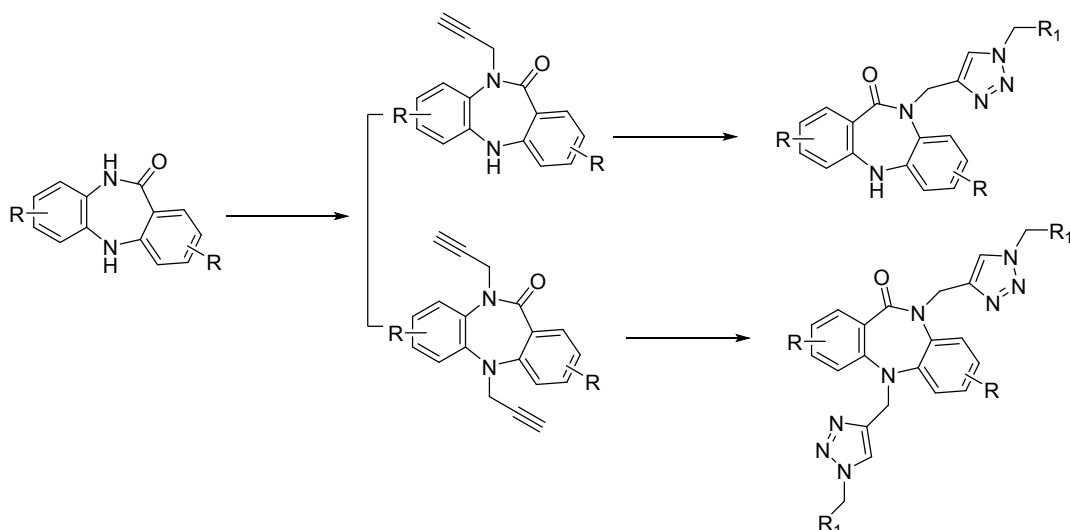


Scheme 10

### 1.3 二苯并二氮杂酮类化合物的合成

在2018年河南省化学学术年会上, 课题组成员王亚文、曹科、闫福林<sup>Error! Reference source not found.</sup>等提出了初始反应底物邻碘苯基甲酸在微波条件下依次通过成酯反应, 酰化反应和 Ullmann 反应偶联反应成功构建了二苯并二氮杂酮分子的基础骨架(Scheme 11)。而且该类化合物的核心结构中的氮原子上还可以通过 Click 反应<sup>Error! Reference source not found.</sup>引入三氮唑基团(1,2,3-Triazole group)和末端炔

基。经过进一步研究发现，可以借助亲电取代反应、Suzuki 反应在基本骨架上引入卤素基团(-X)、取代苯基 (-Ph) 及吡啶基(Pyridyl)等基团从而合成大量中间体。



Scheme 11

## 1.4 光催化 2-联苯异脞参与的反应

2018年, 王雷 **Error! Reference source not found.** 研究组成员借助自由基串联的方法, 在空气中对 2-联苯异脞、炔烃和芳基亚磺酸进行了光控反应实验(Scheme 12)。并且为合成(E)-和(Z)-C<sub>6</sub> 取代的乙烯基砜菲啶类化合物提出了一种高度区域选择性和立体选择性的新策略。该反应的原料是芳基亚磺酸和 2-联苯异脞, 这种反应是由一种新型高效电子供体-受体复合物的光化学活性驱动的。这种特定的方法操作更为简单, 有着广泛的底物选择范围和相对较高的产率的特点, 同时也为异脞受体建立新型复合物在光化学转化中的应用积累了新的经验。



Scheme 12

近日, 郑州大学於兵 **Error! Reference source not found.** 课题组成员选择了 4CzIPN-tBu 作为异脞类化合物磷(P)自由基引发的串联环化反应的光金属催化剂(Scheme 13)。可以看出, 该反应不同于传统单电子转移的过程, 这是一种通过光诱导的质子耦合电子转移策略来形成以 P 为中心的自由基。借助这一策略, 成功构建出多种磷化菲啶类、喹啉类和苯并噻唑类结构的化合物。这些发现对开发新型高效无过渡金属的光催化有机合成的研究具备重大意义。

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：

<https://d.book118.com/666125213151010112>