新型三脚架型多苯并咪唑季铵盐类化合物的合成及性能

张成路* 国 阳 陈 莹 孙丽杰 程安琪
赵 娜 赵宝成 唐 杰 袁 焕

(辽宁师范大学化学化工学院 辽宁省生物与制药重点实验室 大连 116029)

摘要 合成了14个具有复合功能的三脚架型多苯并咪唑季铵盐类化合物 **3a~3n**, 并对其进行了结构表征. 探究了目标化合物 **3** 对 Cdc25B 和 PTP1B 的抑制活性, 结果发现, 目标产物 **3d**、**3e**、**3i**、**3j** 和 **3l** 对 Cdc25B 表现出优良的抑制活性, 其中 **3d**、**3e**、**3j** 和 **3l** 的 IC_{50} 值低于参照物钒酸钠, 有望成为用于治疗癌症的潜在的 Cdc25B 抑制剂; **3d**、**3e**、**3i** 和 **3l** 对 PTP1B 表现出良好的抑制活性, **3l** 的 IC_{50} 值低于参照物齐墩果酸, 有望作为用于治糖尿病潜在的 PTP1B 抑制剂. 研究了生命体系中重要的6种不同阴离子对4个代表性目标化合物的荧光猝灭, 结果发现, I^- 对目标化合物表现出了优良的猝灭效果, 其中对 **3c** 和 **3e** 猝灭作用最为明显, 有望成为一种潜在的 I^- 荧光识别探针.

关键词 苯并咪唑; 药物活性; 荧光探针; Cdc25B; PTP1B

Synthesis and Properties of Novel Tripod Type Multi-benzimidazole Quaternary Ammonium Compounds

Zhang, Chenglu* Guo, Yang Chen, Ying Sun, Lijie Cheng, Anqi
Zhao, Na Zhao, Baocheng Tang, Jie Xi, Huan

(Liaoning Provincial Key Laboratory of Biotechnology and Drug Discovery, College of Chemistry and Chemical Engineering, Liaoning Normal University, Dalian 116029)

Abstract Fourteen novel tripod type multi-benzimidazole quaternary ammoniums (**3a~3n**) with complex functions were synthesized for the first time and the structures of the target molecules were well characterized. The inhibitory activities of Cdc25B and PTP1B of **3** were explored. The results showed that **3d**, **3e**, **3i**, **3j** and **3l** exhibit excellent inhibitory activity against Cdc25B, wherein the IC_{50} values of **3d**, **3e**, **3j** and **3l** were lower than the reference Na_3VO_4 , which were expected to be potential Cdc25B inhibitors for the treatment of cancer. Compounds **3d**, **3e**, **3i** and **3l** showed good inhibitory activity against PTP1B, wherein the IC_{50} value of **3l** was lower than the reference oleanolic acid, which may be used as a potential PTP1B inhibitor for the treatment of diabetes. Meanwhile, the fluorescence quenching of six kinds of anions on four target compounds was also studied. It was found that I^- exhibited excellent quenching effect, **3c** and **3e** behaved the best quenching effect and may be a potential recognition fluorescent I^- sensor probe.

Keywords benzimidazole; drug activity; fluorescent sensor probe Cdc25B; PTP1B

含苯并咪唑基元的分子易与酶、DNA 和 RNA 等形成氢键, 因此在医药、农药和酶工程中具有重要的应用价值而受到广泛的关注^[1,2]. 通过对苯并咪唑进行结构修饰, 可获得结构多样化的衍生物而作为药物分子的药效基团, 在抗菌^[3~7]、抗病毒^[8~12]、抗糖尿病^[13~17]和抗癌^[18,19]等方面发挥重要作用, 这无疑具有重要意义.

细胞周期分裂蛋白(cell division cycle 25, Cdc25B)

属于高保守的双位点磷酸酯酶, 多数癌症的发病原因与其过度表达相关^[20], 因此优良的抑制剂可有效阻断癌细胞的增殖, 抑制癌症^[21]. 蛋白酪氨酸磷酸酶 1B (protein tyrosine phosphatase 1B, PTP1B)在肿瘤中可能起类似癌基因的作用, 它更是一种肥胖症的特异靶基因^[22]. 高活性的 PTP1B 抑制剂可降低其对胰岛素信号传导过程的影响, 对治疗肥胖症与糖尿病具有重大意义^[23,24].

* E-mail: zhangchenglu@lnnu.edu.cn

Received December 8, 2014; revised March 25, 2015; published online April 30, 2015.

Project supported by the Science and Technology Research Program of Liaoning Provincial Department of Education (No. 2009A426).

辽宁省教育厅科学技术研究(No. 2009A426)资助项目.

阴离子识别在生命、环境和医学等领域中的重要作用已引起人们极大的关注. 当阴离子结合到识别基团时, 可通过监测受体分子的荧光信号的变化, 实现对阴离子的传感, 发现特异阴离子识别的荧光探针, 因此研发新型的阴离子受体已成为当今主客体化学研究的热点^[25,26].

三氯三乙胺具有较好的分子柔性, 易与不同的受体结合, 以其为模板分子, 在其结构上引入能与酶活性部位形成氢键的多个苯并咪唑, 使多活性基团在同一分子中聚集, 可能改善分子生物活性. 若活性组分以阳离子形式存在, 可直接透过细胞膜, 可增加与受体的亲合力和选择性, 发现活性更强的新型 PTP1B 和 Cdc25B 的抑制剂, 而且许多季铵盐分子因具有高效的杀菌和低毒活性^[27]而被广泛关注.

为了发现和筛选较好的 Cdc25B、PTP1B 抑制剂和阴离子荧光识别探针, 我们将苯并咪唑结构中的两个 N 原子同时修饰, 以获得药效基团片段中(N-CH=N)高活性的氢原子, 利用结构中的多个杂原子、活泼氢和三脚架型空间结构期望实现对阴离子的专一性识别, 目标产物的合成方法如 Scheme 1 所示.

图式 1 化合物 3a~3n 的合成
Scheme 1 Synthesis of compounds 3a~3n

表 1 中间体 2 合成条件的优化
Table 1 Synthesis of intermediate 2 in optimal conditions

Entry	Base	Solvent	Temp./°C	Material ratio	Yield/%	Entry	Base	Solvent	Temp./°C	Material ratio	Yield/%
1	Na ₂ CO ₃	CH ₃ CN	60	1 : 3.1	32	8	NaH	THF	25	1 : 3.1	30
2	NaOH	CH ₃ CN	60	1 : 3.1	55	9	NaH	THF	40	1 : 3.1	48
3	NaH	CH ₃ CN	60	1 : 3.1	63	10	NaH	THF	55	1 : 3.1	63
4	Na ₂ CO ₃ /NaOH	CH ₃ CN	60	1 : 3.1	49	11	NaH	THF	70	1 : 3.1	87
5	NaH	C ₂ H ₅ OH	60	1 : 3.1	52	12	NaH	THF	70	1 : 2.8	65
6	NaH	THF	60	1 : 3.1	84	13	NaH	THF	70	1 : 3.0	72
7	NaH	CH ₃ COCH ₃	60	1 : 3.1	42	14	NaH	THF	70	1 : 3.2	88
						15	NaH	THF	70	1 : 3.4	84

1 结果与讨论

1.1 目标化合物 3 的合成与表征

将中间体 1 在强碱的作用下与 3 个苯并咪唑对接合成了重要的中间体 2. 2 分别与不同取代芳香苄氯季铵化合成目标产物 3a~3n. 通过 IR, ¹H NMR 和 HRMS 等对目标分子进行了结构表征. 在 IR 谱图中, 3 在 3300 cm⁻¹ 左右未见苯并咪唑中的 N—H 的伸缩振动峰, 在 1650~1500 cm⁻¹ 范围内出现了 C=N 和苯环上 C=C 的吸收峰; ¹H NMR 谱图中, 在 δ 9.80 附近出现了苯并咪唑 C(2)—H 的质子峰处并且在 721~747 cm⁻¹ 之间; HRMS 谱图中, 所有的化合物均出现了 [M - 3BF₄]⁺、[M - 3BF₄]²⁺、[M - 3BF₄]³⁺ 的峰, 说明目标化合物已成功合成.

1.2 实验条件的优化

1.2.1 中间体 2 合成条件的选择

中间体 2 的合成已有文献报道^[28], 但其合成的产率仅为 52%. 为了提高其合成收率, 我们探究了碱性、溶剂、反应的温度和物料比对反应的影响, 实验结果由文献中 52% 的收率提高到了 88%, 结果如表 1.

实验表明, 中间体 **2** 合成的最佳条件为: 物料比为三氯三乙胺: 苯并咪唑(mol/mol)=1:3.2, THF 作溶剂, NaH 作碱性条件, 反应温度为 70 °C, 反应时间 4 h, 中间体 **2** 可以达到 88% 的收率。

1.2.2 目标化合物 **3** 合成条件的选择

有关苯并咪唑季铵盐合成中涉及的溶剂种类较多, 温度的变化较广, 反应的时间也各有不同, 尤其是对于含有 3 个苯并咪唑结构的季铵盐合成鲜见报道。为了以较高收率完成目标产物的合成, 我们以中间体 **2** 与苄氯的反应为模板反应, 探究了反应时间、温度和溶剂的影响, 结果如表 2。

实验结果表明, 合成目标化合物的最佳条件为: 反应温度 110 °C, DMF 为溶剂, 反应时间为 48 h, 目标产物的最高收率可达 78 %。

1.3 Cdc25B 和 PTP1B 的抑制活性测试

对目标化合物 **3a**~**3n** 初筛选择的浓度均为 5 $\mu\text{g/mL}$, Na_3VO_4 是酪氨酸磷酸酯酶广谱的抑制剂, 可作为 Cdc25B 抑制活性的对照药物, 齐墩果酸(Oleanolic acid)是通过 PTP1B 靶点筛选出来的阳性抑制剂, 可作为 PTP1B 的抑制活性的对照药物^[29], 对于抑制率>50% 的样品, 再测试活性剂量依赖关系, 即 IC_{50} 值。具体抑制活性筛选实验方法: 按照参考文献[30, 31]的方法进行。本实验由国家新药中心协助完成, 结果如表 3 所示。

1.4 目标产物的阴离子识别

1.4.1 不同阴离子对目标化合物荧光数据图

以乙腈与水[V(乙腈): V(水)=99: 1]为溶剂, 配制

浓度为 2×10^{-4} mol/L、分别含人体内常见的 6 种阴离子 F^- 、 Cl^- 、 Br^- 、 I^- 、 H_2PO_4^- 和 CH_3COO^- 的溶液 A 备用。将 **3h**、**3j**、**3k** 和 **3l** 分别溶于乙腈和水[V(乙腈): V(水)=99: 1]中, 配制浓度为 1×10^{-5} mol/L 的溶液 B 备用。将 A、B 两种溶液等体积比混合后进行荧光性能测试, 具体实验方法: 按照参考文献[32, 33]的方法进行。测试结果如图 1 所示。

1.4.2 不同阴离子对目标化合物荧光的猝灭率

分析上述荧光谱图可发现, I^- 离子对 4 种代表性目标化合物均表现出优良的猝灭效果。根据荧光测试结果, 通过公式: 猝灭率= $I_0 - I/I_0$ (I_0 为配体溶液的最大荧光强度; I 为碘离子后溶液的最大荧光强度), 可以计算出 I^- 离子对目标化合物 **3h**、**3j**、**3k** 和 **3l** 荧光的猝灭率, 结果如图 2 所示。

2 结论

通过简捷高效的方法合成了 14 个含有苯并咪唑结构的新型三脚架型季铵盐类化合物。探究了中间体 **2** 和目标分子 **3** 的最佳合成条件, 并对其进行了结构的表征和药物活性的检测。研究发现, 目标 **3d**、**3e**、**3i**、**3j** 和 **3l** 对 Cdc25B 表现出良好的抑制活性, 具有较低的 IC_{50} 值, 其中 **3e** 的效果最为明显 $\text{IC}_{50} = (0.65 \pm 0.12) \mu\text{g/mL}$ 。构效关系表明, 苯环上含有氨基、氟离子及引入杂环时, 该类化合物对 Cdc25B 的抑制具有较好的提升作用, **3d**、**3e**、**3i**、**3j** 和 **3l** 有望成为用于治疗癌症的潜在的 Cdc25B 抑制剂; **3d**、**3e**、**3i** 和 **3l** 对 PTP1B 表现出良好

表 2 目标产物 **3** 的合成条件的优化

Table 2 Synthesis of the target product **3** in optimal conditions

Entry	Solvent	Temp./°C	Time/h	Yield%	Entry	Solvent	Temp./°C	Time/h	Yield%	Entry	Solvent	Temp./°C	Time/h	Yield%
1	DMF	80	40	48	6	DMF	110	12	25	11	DMF	120	40	70
2	DMF	83	40	54	7	DMF	110	24	48	12	Ph-CH ₃	83	40	32
3	DMF	90	40	59	8	DMF	110	36	60	13	DMSO	83	40	41
4	DMF	100	40	63	9	DMF	110	48	78	14	CH ₃ CN	83	40	35
5	DMF	110	40	75	10	DMF	110	60	59					

表 3 目标化合物对 Cdc25B 和 PTP1B 的抑制率

Table 3 Inhibition rate of the target compounds for Cdc25B and PTP1B

Compd.	Ar	X	$\text{IC}_{50}^a/(\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$		Compd.	Ar	X	$\text{IC}_{50}^a/(\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$	
			Cdc25B	PTP1B				Cdc25B	PTP1B
3a	C ₆ H ₅	Cl	NA	NA	3h	4-BrC ₆ H ₄	Cl	NA	NA
3b	4-CH ₃ C ₆ H ₄	Cl	NA	NA	3i	4-FC ₆ H ₄	Cl	2.85 ± 0.69	3.54 ± 0.54
3c	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	Cl	NA	NA	3j	3-(1-C ₆ H ₅ SO ₂)C ₈ H ₆ N	Br	0.86 ± 0.1	NA
3d	4-NH ₂ C ₆ H ₄	Cl	1.27 ± 0.13	1.90 ± 0.50	3k	2-C ₄ H ₃ S	Cl	NA	NA
3e	3-NH ₂ C ₆ H ₄	Cl	0.65 ± 0.12	2.03 ± 0.56	3l	2-C ₃ H ₄ N	Cl	0.91 ± 0.34	0.31 ± 0.05
3f	4-NO ₂ C ₆ H ₄	Cl	NA	NA	3m	C ₆ H ₁₃	Br	NA	NA
3g	4-ClC ₆ H ₄	Cl	NA	NA	3n	C ₈ H ₁₇	Br	NA	NA
Na_3VO_4^b	—	—	1.86 ± 0.24	—	Oleanolic acid ^c	—	—	—	1.11 ± 0.09

^a Values tested at 5 $\mu\text{g/mL}$ concentration. ^b Na_3VO_4 as a positive control. ^c Oleanolic acid as a positive control.

图1 化合物 3h、3j、3k 和 3l 随不同阴离子的荧光变化
Figure 1 Fluorescence change of 3h, 3j, 3k and 3l with different anions

图2 化合物 3h、3j、3k 和 3l 随不同阴离子的荧光猝灭率
Figure 2 Compound 3h、3j、3k and 3l fluorescence quenching with different anions

的抑制活性, **3l** 的效果最为明显 $IC_{50} = (0.31 \pm 0.05) \mu\text{g/mL}$, 说明吡啶基团的引入促进了 PTP1B 的抑制活

性, **31** 可作为用于治糖尿病的潜在的 PTP1B 抑制剂. 通过荧光光谱和猝灭率计算结果发现, 新型三脚架型苯并咪唑季铵盐类化合物对 I^- 具有优异的荧光识别作用, I^- 对所有化合物都具有猝灭作用, 当形成季铵盐的芳香基团上的取代基为吡啶基团和吡啶基团的时候可以看出其猝灭的趋势明显, 其中 I^- 对目标化合物 **3j** 猝灭作用最为明显, 猝灭率可以达到 80.3%, 有望成为 I^- 荧光识别探针.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

AVANCE 500 MHz NMR 核磁共振波谱仪; Accurate-Mass TOF LC/MS(精确质量液相色谱飞行时间质谱联用仪)高分辨质谱仪; TENSOR27 傅立叶变换红外光谱仪; X-5 型数字显微熔点测定仪(温度计未经校正); WFH-203B 型三用紫外分析仪. 所用的试剂均为市售的分析纯, 两个测试蛋白 PTP1B、Cdc25B 均由国家新药筛选中心实验室利用大肠杆菌表达并纯化得到的, 纯度在 90%以上. 取代苄卤根据参考文献[34~42]由实验室自行合成.

3.2 实验方法

化合物三氯三乙胺(**1**)参考文献[43]合成, 收率为 85%, m.p. 210.4~212.1 °C, 与文献值相符.

3.2.1 化合物三(2-(1H-苯并咪唑基)乙基)胺(**2**)的合成新方法

在 N_2 作为保护气体下, 将 10 mmol 苯并咪唑加入到三口瓶中, 并加入 20 mL 无水的四氢呋喃, 搅拌使其充分的溶解, 再缓慢分批地加入 12 mmol 的 NaH, 保持在室温下搅拌 30 min, 再缓慢地加入 3.1 mmol 的三氯三乙胺盐酸盐 **1**, 加入完毕后, 在回流的条件下, 反应 4 h, 反应结束后加入 40 mL 的蒸馏水, 淡黄色固体产生, 抽滤得粗产品, 粗产品通过柱层析分离提纯 [V (乙醇): V (乙酸乙酯)=1:1], 得到白色的产品 **2**, 产率约为 88%, m.p. 176.5~177.9 °C, 与文献值相符.

3.2.2 三-[2-(1H-苯并咪唑基)乙基]胺氟硼酸盐(**3a**~**3n**)的合成通法

在 N_2 作为保护气体下, 将 1 mmol **2** 加到 100 mL 三口瓶中, 加入 20 mL N,N -二甲基甲酰胺(DMF), 充分搅拌使其溶解, 再分批加入 3.2 mmol 的苄氯(或苄溴), 在 110 °C 的条件下反应 48 h, 将体系冷却至室温, 减压蒸去溶剂, 得到灰白色的固体, 将固体溶解在 20 mL 的乙醇溶液中, 加入 3 mmol 的 NH_4BF_4 , 有白色固体析出, 减压过滤, 固体用乙醇进行快速柱层析, 得到白色的固体.

三-[2-(3-苄基-1H-苯并咪唑-2-亚基)乙基]胺氟硼酸盐(**3a**): 白色固体, 收率 78.2%. m.p. 185.5~186.7 °C; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.79 (s, 3 $\times$ 1H), 7.95 (d, J =8.15 Hz, 3 $\times$ 1H), 7.94 (d, J =8.10 Hz, 3 $\times$ 1H), 7.67~7.61 (m, 3 $\times$ 2H), 7.48 (d, J =7.25 Hz, 3 $\times$ 2H), 7.34 (d, J =4.8 Hz, 3 $\times$ 2H), 5.74 (s, 3 $\times$ 2H), 4.53 (t, J =6.65 Hz, 3 $\times$ 2H), 3.30 (t, J =6.65 Hz, 3 $\times$ 2H); IR (KBr) ν : 3047 (C—H), 2938 (C—H), 1634 (C=N), 1590 (ArC=C), 1072 (C—N), 732 (C—H) cm^{-1} . HRMS (ESI) calcd for $C_{48}H_{48}B_2F_8N_7$ [$M - BF_4$] $^+$ 896.4030, found 896.4023; $C_{48}H_{48}BF_4N_7$ [$M - 2BF_4$] $^{2+}$ 404.7000, found 404.6998; $C_{48}H_{48}N_7$ [$M - 3BF_4$] $^{3+}$ 240.7990, found 240.7998.

三-[2-(3-对甲基苄基-1H-苯并咪唑-2-亚基)乙基]胺氟硼酸盐(**3b**): 白色固体, 收率 79.6%. m.p. 198.3~199.9 °C; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.89 (s, 3 $\times$ 1H), 7.94 (d, J =8.15 Hz, 3 $\times$ 1H), 7.91 (d, J =8.10 Hz, 3 $\times$ 1H), 7.66~7.61 (m, 3 $\times$ 2H), 7.40 (d, J =8.05 Hz, 3 $\times$ 2H), 7.18 (d, J =8.0 Hz, 3 $\times$ 2H), 5.68 (s, 3 $\times$ 2H), 4.54 (t, J =6.65 Hz, 3 $\times$ 2H), 3.30 (t, J =6.65 Hz, 3 $\times$ 2H), 2.22 (s, 3 $\times$ 3H); IR (KBr) ν : 3048 (C—H), 2922 (C—H), 1648 (C=N), 1532 (Ar, C=C), 1032 (C—N), 744 (C—H) cm^{-1} . HRMS (ESI) calcd for $C_{51}H_{54}B_2F_8N_7$ [$M - BF_4$] $^+$ 938.4499, found 938.4497; $C_{51}H_{54}BF_4N_7$ [$M - 2BF_4$] $^{2+}$ 425.7235, found 425.7232; $C_{51}H_{54}N_7$ [$M - 3BF_4$] $^{3+}$ 254.8147, found 254.8131.

三-[2-(3-对氨基氧苄基-1H-苯并咪唑-2-亚基)乙基]胺氟硼酸盐(**3c**): 白色固体, 收率 78.5%. m.p. 180.9~181.7 °C; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.70 (s, 3 $\times$ 1H), 7.99 (d, J =8.05 Hz, 3 $\times$ 1H), 7.92 (d, J =8.0 Hz, 3 $\times$ 1H), 7.68~7.61 (m, 3 $\times$ 2H), 7.46 (t, J =8.65 Hz, 3 $\times$ 2H), 6.94 (d, J =8.65 Hz, 3 $\times$ 2H), 5.64 (s, 3 $\times$ 2H), 4.50 (t, J =6.55 Hz, 3 $\times$ 2H), 3.70 (s, 3 $\times$ 3H), 3.27 (t, J =6.5 Hz, 3 $\times$ 2H); IR (KBr) ν : 3055 (C—H), 2932 (C—H), 1662 (C=N), 1587 (Ar, C=C), 1221 (C—O), 1083 (C—N), 744 (C—H) cm^{-1} . HRMS (ESI) calcd for $C_{51}H_{54}B_2F_8N_7O_3$ [$M - BF_4$] $^+$ 986.4347, found 986.4341; $C_{51}H_{54}BF_4N_7O_3$ [$M - 2BF_4$] $^{2+}$ 449.7158, found 449.7153; $C_{51}H_{54}N_7O_3$ [$M - 3BF_4$] $^{3+}$ 270.8096, found 270.8098.

三-[2-(3-对氨基苄基-1H-苯并咪唑-2-亚基)乙基]胺氟硼酸盐(**3d**): 白色固体, 收率 78.9%. m.p. 197.9~198.7 °C; 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.85 (s, 3 $\times$ 1H), 7.98 (d, 3 $\times$ 1H), 7.95 (d, 3 $\times$ 1H), 7.70~7.65 (m, 3 $\times$ 2H), 7.59 (t, J =7.3 Hz, 3 $\times$ 2H), 7.27 (t, J =7.1 Hz, 3 $\times$ 2H), 6.58 (s, 3 $\times$ 2H), 5.78 (s, 3 $\times$ 2H), 4.58 (t, J =6.25 Hz, 3 $\times$ 2H), 3.31 (t, J =6.25 Hz, 3 $\times$ 2H); IR (KBr) ν : 3331

(N—H), 3189 (C—H), 2932 (C—H), 1654 (C=N), 1569 (ArC=C), 1193 (C—N), 735 (C—H) cm^{-1} . HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{48}\text{H}_{51}\text{B}_2\text{F}_8\text{N}_{10}$ $[\text{M} - \text{BF}_4]^-$ $^+$ 941.4357, found 941.4376; $\text{C}_{48}\text{H}_{51}\text{BF}_4\text{N}_{10}$ $[\text{M} - 2\text{BF}_4]^{2+}$ 427.2163, found 427.2173; $\text{C}_{48}\text{H}_{51}\text{N}_{10}$ $[\text{M} - 3\text{BF}_4]^{3+}$ 255.8099, found 255.8097.

三-[2-(3-间氨基苄基-1*H*-苯并咪唑-2-亚基)乙基]胺氟硼酸盐(**3e**): 白色固体, 收率 76.4%. m.p. 201.3 ~ 202.6 °C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.69 (s, 3 $\times$ 1H), 8.03 (t, $J=8.2$ Hz, 3 $\times$ 1H), 7.90 (d, $J=8.25$ Hz, 3 $\times$ 1H), 7.69 ~ 7.61 (m, 3 $\times$ 2H), 7.18 (d, $J=1.7$ Hz, 3 $\times$ 1H), 7.03 (q, $J=8.25$ Hz, 3 $\times$ 2H), 6.92 (q, $J=8.3$ Hz, 3 $\times$ 1H), 6.47 (s, 3 $\times$ 2H), 5.61 (s, 3 $\times$ 2H), 4.48 (t, $J=6.45$, 3 $\times$ 2H), 3.29 (d, $J=2.45$, 3 $\times$ 2H), 3.26 (t, $J=6.45$ Hz, 3 $\times$ 2H); IR (KBr) ν : 3343 (N—H), 3181 (C—H), 2835 (C—H), 1637 (C=N), 1582 (Ar C=C), 1172 (C—N), 729 (C—H) cm^{-1} . HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{48}\text{H}_{51}\text{B}_2\text{F}_8\text{N}_{10}$ $[\text{M} - \text{BF}_4]^-$ $^+$ 941.4357, found 941.4376; $\text{C}_{48}\text{H}_{51}\text{BF}_4\text{N}_{10}$ $[\text{M} - 2\text{BF}_4]^{2+}$ 427.2163, found 427.2173; $\text{C}_{48}\text{H}_{51}\text{N}_{10}$ $[\text{M} - 3\text{BF}_4]^{3+}$ 255.8099, found 255.8097.

三-[2-(3-对硝基苄基-1*H*-苯并咪唑-2-亚基)乙基]胺氟硼酸盐(**3f**): 淡黄色固体, 收率 77.8%. m.p. 205.7 ~ 206.6 °C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.84 (s, 3 $\times$ 1H), 7.90 (d, $J=8.05$ Hz, 3 $\times$ 1H), 7.87 (d, $J=8.05$ Hz, 3 $\times$ 1H), 7.65 ~ 7.61 (m, 3 $\times$ 2H), 7.36 (d, $J=7.95$ Hz, 3 $\times$ 2H), 7.15 (d, $J=7.9$ Hz, 3 $\times$ 2H), 5.65 (s, 3 $\times$ 2H), 4.52 (t, $J=6.35$ Hz, 3 $\times$ 2H), 3.30 (t, $J=6.35$ Hz, 3 $\times$ 2H); IR (KBr) ν : 3183 (C—H), 2915 (C—H), 1602 (C=N), 1585 (Ar, C=C), 1529 (Ar—NO₂), 1101 (C—N), 721 (C—H) cm^{-1} . HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{48}\text{H}_{45}\text{B}_2\text{F}_8\text{N}_{10}\text{O}_6$ $[\text{M} - \text{BF}_4]^-$ $^+$ 1031.3582, found 1031.3586; $\text{C}_{48}\text{H}_{45}\text{BF}_4\text{N}_{10}\text{O}_6$ $[\text{M} - 2\text{BF}_4]^{2+}$ 472.1776, found 472.1767; $\text{C}_{48}\text{H}_{45}\text{N}_{10}\text{O}_6$ $[\text{M} - 3\text{BF}_4]^{3+}$ 285.7841, found 285.7828.

三-[2-(3-对氯苄基-1*H*-苯并咪唑-2-亚基)乙基]胺氟硼酸盐(**3g**): 灰白色固体, 收率 80.4%. m.p. 192.6 ~ 194.1 °C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.73 (s, 3 $\times$ 1H), 7.94 (d, $J=7.55$ Hz, 3 $\times$ 1H), 7.93 (d, $J=7.5$ Hz, 3 $\times$ 1H), 7.67 ~ 7.64 (m, 3 $\times$ 2H), 7.61 (d, $J=8.0$ Hz, 3 $\times$ 2H), 7.61 (d, $J=7.95$ Hz, 3 $\times$ 2H), 5.74 (s, 3 $\times$ 2H), 4.52 (t, $J=6.5$ Hz, 3 $\times$ 2H), 3.30 (t, $J=6.5$ Hz, 3 $\times$ 2H); IR (KBr) ν : 3089 (C—H), 2906 (C—H), 1662 (C=N), 1582 (Ar, C=C), 1172 (C—N), 728 (C—H) cm^{-1} . HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{48}\text{H}_{45}\text{Cl}_3\text{B}_2\text{F}_8\text{N}_7$ $[\text{M} - \text{BF}_4]^-$ $^+$ 998.2860, found 998.2841; $\text{C}_{48}\text{H}_{45}\text{Cl}_3\text{BF}_4\text{N}_7$ $[\text{M} - 2\text{BF}_4]^{2+}$ 455.6415, found 455.6412; $\text{C}_{48}\text{H}_{45}\text{Cl}_3\text{N}_7$ $[\text{M} - 3\text{BF}_4]^{3+}$ 274.7601, found

274.7598.

三-[2-(3-对溴苄基-1*H*-苯并咪唑-2-亚基)乙基]胺氟硼酸盐(**3h**): 白色固体, 收率 78.2%. m.p. 185.6 ~ 186.7 °C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.75 (s, 3 $\times$ 1H), 7.94 (d, $J=6.75$ Hz, 3 $\times$ 1H), 7.91 (d, $J=6.7$ Hz, 3 $\times$ 1H), 7.66 ~ 7.62 (m, 3 $\times$ 2H), 7.48 (d, $J=6.5$ Hz, 3 $\times$ 2H), 7.45 (d, $J=6.35$ Hz, 3 $\times$ 2H), 5.74 (s, 3 $\times$ 2H), 4.52 (t, $J=6.65$ Hz, 3 $\times$ 2H), 3.29 (t, $J=6.65$ Hz, 3 $\times$ 2H); IR (KBr) ν : 3052 (C—H), 2936 (C—H), 1642 (C=N), 1577 (ArC=C), 1128 (C—N), 727 (C—H) cm^{-1} . HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{48}\text{H}_{45}\text{Br}_3\text{B}_2\text{F}_8\text{N}_7$ $[\text{M} - \text{BF}_4]^-$ $^+$ 1134.1323, found 1134.1316; $\text{C}_{48}\text{H}_{45}\text{Br}_3\text{BF}_4\text{N}_7$ $[\text{M} - 2\text{BF}_4]^{2+}$ 523.5641, found 523.5629; $\text{C}_{48}\text{H}_{45}\text{Br}_3\text{N}_7$ $[\text{M} - 3\text{BF}_4]^{3+}$ 320.0413, found 320.0403.

三-[2-(3-对氟苄基-1*H*-苯并咪唑-2-亚基)乙基]胺氟硼酸盐(**3i**): 白色固体, 收率 78.9%. m.p. 188.3 ~ 190.2 °C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.74 (s, 3 $\times$ 1H), 7.96 (d, $J=8.35$ Hz, 3 $\times$ 1H), 7.94 (d, $J=8.3$ Hz, 3 $\times$ 1H), 7.67 ~ 7.64 (m, 3 $\times$ 2H), 7.61 (d, $J=8.4$ Hz, 3 $\times$ 2H), 7.44 (t, $J=8.45$ Hz, 3 $\times$ 2H), 5.72 (s, 3 $\times$ 2H), 4.51 (t, $J=6.5$ Hz, 3 $\times$ 2H), 3.31 (t, $J=6.5$ Hz, 3 $\times$ 2H); IR (KBr) ν : 3069 (C—H), 2916 (C—H), 1631 (C=N), 1572 (Ar, C=C), 1163 (C—N), 731 (C—H) cm^{-1} ; HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{48}\text{H}_{45}\text{B}_2\text{F}_{11}\text{N}_7$ $[\text{M} - \text{BF}_4]^-$ $^+$ 950.3747, found 950.3760; $\text{C}_{48}\text{H}_{45}\text{BF}_7\text{N}_7$ $[\text{M} - 2\text{BF}_4]^{2+}$ 431.6859, found 431.6852; $\text{C}_{48}\text{H}_{45}\text{F}_3\text{N}_7$ $[\text{M} - 3\text{BF}_4]^{3+}$ 258.7896, found 258.7888.

三-[2-[3-(咪唑-3-甲基-1-(苯基磺酰基))-1*H*-苯并咪唑-2-亚基]乙基]胺氟硼酸盐(**3j**): 黄色固体, 收率 71.3%. m.p. 208.1 ~ 209.3 °C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.76 (s, 3 $\times$ 1H), 8.32 (d, $J=4.85$ Hz, 3 $\times$ 1H), 7.93 (d, $J=8.15$, 3 $\times$ 1H), 7.78 ~ 7.70 (m, 3 $\times$ 2H), 7.72 ~ 7.70 (m, 3 $\times$ 5H), 6.97 ~ 6.90 (m, 3 $\times$ 5H), 5.61 (s, 3 $\times$ 2H), 4.49 (t, $J=6.75$ Hz, 3 $\times$ 2H), 3.27 (t, $J=6.75$ Hz, 3 $\times$ 2H); IR (KBr) ν : 3092 (C—H), 2945 (C—H), 1634 (C=N), 1562 (Ar, C=C), 1128 (C—N), 1186 (O=S=O), 725 (C—H) cm^{-1} . HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{72}\text{H}_{63}\text{B}_2\text{F}_8\text{N}_{10}\text{O}_6\text{S}_3$ $[\text{M} - \text{BF}_4]^-$ $^+$ 1433.4153, found 1433.4148; $\text{C}_{72}\text{H}_{63}\text{BF}_4\text{N}_{10}\text{O}_6\text{S}_3$ $[\text{M} - 2\text{BF}_4]^{2+}$ 673.2061, found 673.2073; $\text{C}_{72}\text{H}_{63}\text{N}_{10}\text{O}_6\text{S}_3$ $[\text{M} - 3\text{BF}_4]^{3+}$ 419.8031, found 419.8027.

三-[2-[3-(噻吩-2-甲基)-1*H*-苯并咪唑-2-亚基]乙基]胺氟硼酸盐(**3k**): 灰色固体, 收率 73.5%. m.p. 191.5 ~ 192.9 °C; ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.74 (s, 3 $\times$ 1H), 8.11 (d, $J=8.2$ Hz, 3 $\times$ 1H), 7.94 (d, $J=8.25$ Hz, 3 $\times$

1H), 7.72~7.64 (m, 3×2H), 7.56~7.54 (m, 3×1H), 7.39 (d, $J=3.05$ Hz, 3×1H), 7.04~7.03 (m, 3×1H), 5.97 (s, 3×2H), 4.50 (t, $J=6.35$ Hz, 3×2H), 3.24 (t, $J=6.3$ Hz, 3×2H); IR (KBr) ν : 3188 (C—H), 2901 (C—H), 1684 (C=N), 1527 (Ar, C=C), 1118 (C—N), 747 (C—H), 648 (C—S) cm^{-1} . HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{42}\text{H}_{42}\text{B}_2\text{F}_8\text{N}_7\text{S}_3$ $[\text{M} - \text{BF}_4^-]^+$ 914.2722, found 914.2717; $\text{C}_{42}\text{H}_{42}\text{BF}_4\text{N}_7\text{S}_3$ $[\text{M} - 2\text{BF}_4^-]^2+$ 413.6346, found 413.6349; $\text{C}_{42}\text{H}_{42}\text{N}_7\text{S}_3$ $[\text{M} - 3\text{BF}_4^-]^3+$ 246.7555, found 246.7543.

三-[2-(3-(吡啶-2-甲基)-1H-苯并咪唑)乙基]胺氟硼酸盐(**3l**): 灰白色固体, 收率 72.8%. m.p. 185.2~186.7°C; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.80 (s, 3×1H), 9.05 (d, $J=7.2$ Hz, 3×1H), 7.98 (d, $J=8.2$ Hz, 3×1H), 7.88 (d, $J=8.15$ Hz, 3×1H), 7.67 (t, $J=7.45$ Hz, 3×1H), 7.61 (t, $J=7.8$ Hz, 3×1H), 7.50 (d, $J=7.1$ Hz, 3×1H), 7.34 (t, $J=7.6$ Hz, 3×1H), 7.04 (d, $J=8.2$ Hz, 3×1H), 5.64 (s, 3×2H), 4.50 (t, $J=6.65$ Hz, 3×2H), 3.23 (t, $J=6.65$ Hz, 3×2H); IR (KBr) ν : 3125 (C—H), 2915 (C—H), 1623 (C=N), 1537 (Ar, C=C), 1138 (C—N), 739 (C—H) cm^{-1} . HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{45}\text{H}_{45}\text{B}_2\text{F}_8\text{N}_{10}$ $[\text{M} - \text{BF}_4^-]$ 899.3887, found 899.3886; $\text{C}_{45}\text{H}_{45}\text{BF}_4\text{N}_{10}$ $[\text{M} - 2\text{BF}_4^-]^2+$ 406.1929, found 406.1921; $\text{C}_{45}\text{H}_{45}\text{N}_{10}$ $[\text{M} - 3\text{BF}_4^-]^3+$ 241.7943, found 241.7928.

三-[2-(3-戊基-1H-苯并咪唑-2-亚基)乙基]胺氟硼酸盐(**3m**): 灰色固体, 收率 72.8%. m.p. 178.4~179.6 °C; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.56 (s, 3×1H), 8.07 (d, $J=7.25$ Hz, 3×1H), 8.02 (d, $J=7.25$ Hz, 3×1H), 7.65~7.63 (m, 3×2H), 4.59 (t, $J=6.65$ Hz, 3×2H), 4.51 (t, $J=7.5$ Hz, 3×2H), 3.25 (t, $J=6.6$ Hz, 3×2H), 1.85 (q, 3×2H), 1.31~1.28 (m, 3×2H), 1.28~1.25 (m, 3×2H), 0.85 (t, $J=2.55$ Hz, 3×3H); IR (KBr) ν : 3110 (C—H), 2928 (C—H), 1671 (C=N), 1552 (Ar, C=C), 1148 (C—N), 726 (C—H) cm^{-1} . HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{45}\text{H}_{66}\text{B}_2\text{F}_8\text{N}_7$ $[\text{M} - \text{BF}_4^-]^+$ 878.5438, found 878.5431; $\text{C}_{45}\text{H}_{66}\text{BF}_4\text{N}_7$ $[\text{M} - 2\text{BF}_4^-]^2+$ 395.7704, found 395.7693; $\text{C}_{45}\text{H}_{66}\text{N}_7$ $[\text{M} - 3\text{BF}_4^-]^3+$ 243.8460, found 243.8461.

三-[2-(3-庚基-1H-苯并咪唑-2-亚基)乙基]胺氟硼酸盐(**3n**): 灰色固体, 收率 71.2%. m.p. 183.2~184.9 °C; ^1H NMR (500 Hz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.64 (s, 3×1H), 8.13 (d, $J=7.85$ Hz, 3×1H), 8.05 (d, $J=7.9$ Hz, 3×1H), 7.83~7.81 (m, 3×2H), 4.62 (t, $J=6.55$ Hz, 3×2H), 4.54 (t, $J=7.45$ Hz, 3×2H), 3.36 (t, $J=6.5$ Hz, 3×2H), 1.98 (q, 3×2H), 1.38~1.35 (m, 3×2H), 1.36~1.32 (m, 3×6H), 0.88 (t, $J=2.25$ Hz, 3×3H); IR (KBr) ν : 3029 (C—H), 2923 (C—H), 1643 (C=N), 1556 (Ar, C=C), 1218 (C—N),

729 (C—H) cm^{-1} . HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{51}\text{H}_{78}\text{B}_2\text{F}_8\text{N}_7$ $[\text{M} - \text{BF}_4^-]^+$ 962.6377, found 962.6380; $\text{C}_{51}\text{H}_{78}\text{BF}_4\text{N}_7$ $[\text{M} - 2\text{BF}_4^-]^2+$ 437.8174, found 437.8156; $\text{C}_{51}\text{H}_{78}\text{N}_7$ $[\text{M} - 3\text{BF}_4^-]^3+$ 262.8773, found 262.8754.

致谢 活性筛选试验由国家新药筛选中心协助测定, 在此对他们的帮助表示诚挚的谢意.

辅助材料(Supporting Information) 提供了所有目标化合物的核磁共振氢谱和高分辨质谱. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Song, L.; Xie, Y. Y.; Wang, H. Z. *Chin. J. Med. Chem.* **2000**, 92. (in Chinese). (宋琳, 谢毓元, 王惠贞, 中国药物化学杂志, **2000**, 92.)
- [2] Meng, J. P.; Lu, Y. H.; Halqam, I.; Zhou, C. H. *Chin. J. Biochem. Pharmacol.* **2008**, 29, 418. (in Chinese). (孟江平, 卢一卉, 海力且木·依不那音, 周成合, 中国生化药物杂志, **2008**, 29, 418.)
- [3] Guo, Y. C.; Zhou, L. H.; Qiao, Z. P. *Chin. J. Inorg. Chem.* **2006**, 134 (in Chinese). (郭应臣, 卓立宏, 乔占平, 无机化学学报, **2006**, 134.)
- [4] Ören, I.; Temiz, Ö.; Yalcin, I.; Şener, E.; Altanlar, N. *Eur. Pharm. Sci.* **1989**, 7, 153.
- [5] Klimešová, V.; Kočica, J.; Pour, M.; Stachel, J.; Waisser, K.; Kaustová, J. *Eur. Med. Chem.* **2002**, 33, 137.
- [6] Ansari, K. F.; Lal, C. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 2294.
- [7] Rajakumara, P.; Sekara, K.; Shanmugaiahb, V.; Mathivananb, N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 4416.
- [8] Beaulieu, P. L.; Bousquet, Y.; Gauthier, J.; Gillard, J.; Marquis, M.; McKercher, G.; Pellerin, C.; Valois, S.; Kukolj, G. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 6884.
- [9] Hirashima, S.; Suzuki, T.; Ishida, T.; Noji, S.; Yata, S.; Ando, I.; Komatsu, M.; Ikeda, S.; Hashimoto, H. T. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 4721.
- [10] Asthana, S.; Shukla, S.; Vargiu, A. V. *Biochemistry* **2013**, 52, 3752.
- [11] Li, Y. F.; Wang, G. F.; He, P. L.; Huang, W. G.; Zhu, F. H.; Gao, H. Y.; Tang, W.; Luo, Y.; Feng, C. L.; Shi, L. P.; Ren, Y. D.; Lu, W.; Zuo, J. P. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 4790.
- [12] Fang, X. P.; Mei, X. G. *Foreign Med. Sci.* **2005**, 32, 115 (in Chinese). (方学平, 梅兴国, 国外医学, **2005**, 32, 15.)
- [13] Combs, A. P.; Zhu, W. Y.; Crawley, M. L.; Glass, B.; Polam, P.; Sparks, R. B.; Modi, D.; Takvorian, A.; McLaughlin, E.; Yue, E. W.; Wasserman, Z.; Bower, M.; Wei, M.; Rupar, M.; Ala, P. J.; Reid, B. M.; Ellis, D.; Gonneville, L.; Emm, T.; Taylor, N.; Yelleswaram, S.; Li, Y. L.; Richard, W.; Timothy, C. B.; Gregory, H.; Phillip, C. C.; Liu, B. M. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 3774.
- [14] Ong, J. X.; Yap, C. W.; Ang, W. H. *Inorg. Chem.* **2012**, 51, 12483.
- [15] Erion, M. D.; Dang, Q.; Reddy, M. R.; Kasibhatla, S. R.; Huang, J. W.; Lipscomb, W. N.; Poelje, P. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 129, 15480.
- [16] Dang, Q.; Kasibhatla, S. R.; Xiao, W.; Liu, Y.; DaRe, J.; Taplin, F.; Reddy, K. R.; Scarlato, G. R.; Gibson, T.; Poelje, P. D.; Potter, S. C.; Erion, M. D. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 441.
- [17] Settimo, F. D.; Primofiore, G.; Settimo, A. D. *J. Med. Chem.* **2001**,

- 44, 4359.
- [18] Ramla, M. M.; Omar, M. A.; El-Khamry, A-M. M.; El-Diwani, H. I. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 7324.
- [19] Rewcastle, G. W.; Gamage, S. A.; Flanagan, J. U. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 105.
- [20] Lavecchia, A.; Giovanni, C. D.; Pesapane, A.; Montuori, N.; Ragno, P.; Martucci, N. M.; Masullo, M.; Vendittis, E. D.; Novelino, E. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 4142.
- [21] Zhang, C. L.; Wang, X.; Guo, Y.; Wu, Y. F.; Gao, L. N.; Sun, L. J. Chai, J. H.; Zhu, C. A. *Chin. J. Org. Chem.* **2014**, *34*, 2331 (in Chinese).
(张成路, 王雪, 国阳, 吴一非, 高丽娜, 孙丽杰, 柴金华, 朱长安, 有机化学, **2014**, *34*, 2331.)
- [22] Vladislav, Y. K.; Igor, B. K.; Vyacheslav, Y. S. *Heteroat. Chem.* **2005**, *16*, 492.
- [23] Zhang, C. L.; Sun, L. J.; Wu, F. Y.; Qu, R. F.; Zhu, C. A.; Wang, X.; Chai, J. H.; Guo, Y.; Hu, X. *Chem. J. Chin. Univ.* **2014**, *35*, 1445 (in Chinese).
(张成路, 孙立杰, 武飞宇, 曲瑞峰, 朱长安, 王雪, 柴金华, 国阳, 胡雪, 高等学校化学学报, **2014**, *35*, 1445.)
- [24] Fukuyama, Y.; Tanimura, R.; Maeda, K. *Anal. Chem.* **2012**, *84*, 4237.
- [25] Singh, N.; Jang, D. O. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1991.
- [26] Martinez, M.; Scancenon, F. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 4419.
- [27] Kim, Y. H.; Sun, G. *Text. Res. J.* **2001**, *71*, 318.
- [28] Kar, C.; Basu, A.; Das, G. *Tetrahedron* **2012**, *53*, 4754.
- [29] Zhang, Y. N.; Zhang, W.; Hong, D.; Shi, L.; Shen, Q.; Li, J. Y.; Li, J.; Hua, L. H. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 8697.
- [30] Huang, W. G.; Jiang, Y. Y.; Li, Q.; Li, J.; Li, J. Y.; Lu, W.; Cai, J. C. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1863.
- [31] Sun, L. P.; Shen, Q.; Piao, H. H.; Ma, W. P.; Gao, L. X.; Zhang, W.; Nan, F. J.; Li, J.; Piao, H. R. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 3630.
- [32] Alam, M. M.; Nazreen, S.; Haider, S.; Shafi, S.; Yar, M. S.; Hamid, H.; Alam, M. S. *Pharm. Chem. Life Sci.* **2011**, *45*, 11.
- [33] Khatri, V. K.; Chahar, M.; Pavani, K.; Pandey, P. S. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 10224.
- [34] Boye, B.; Keramanea, E. M.; Monterob, J. L.; Roquea, J. P. *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 1737.
- [35] Wang, Z. T.; Zhu, L.; Yin, F.; Su, Z. Q.; Li, Z. D.; Li, C. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 4258.
- [36] Matsuo, J.; Iida, D.; Yamanakaa, H.; Mukaiyamaa, T. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6739.
- [37] Sun, J.; Feng, X. J.; Zhao, Z. R.; Yamamoto, Y.; Bao, M. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 7166.
- [38] Niknam, K.; Kiasat, A. R.; Kazemi, F.; Hossienia, A. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **2003**, *178*, 1385.
- [39] Li, Z.; Sheng, C.; Qiu, H.; Zhang, Y. *The New J. Org. Synth.* **2009**, *39*, 412.
- [40] Zhang, J.; Cui, H. L.; Hojo, M.; Shuang, S. M.; Dong, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 343.
- [41] Caliendaa, G.; Fiorinoa, F.; Perissuttia, E.; Severinoa, B.; Gessib, S.; Cattabrigab, E.; Boreab, P. A.; Santagadaa, V. *Eur. J. Med. Chem.* **2001**, *36*, 873.
- [42] Boger, D. L.; Palanki, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9318.
- [43] Tan, H. H.; Ong, W. M.; Lai, S. H. *Singapore Med. J.* **2007**, *48*, 582.

(Qin, X.)