

分类号：O62

密 级：公开

单位代码：10363

学 号：2220620122

题目：基于环外 α,β -不饱和异噁唑酮与脒的
串联反应合成酰基咪唑衍生物

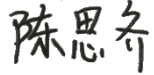
**TITLE: Synthesis of acylimidazole derivatives based
on the tandem reaction of exocyclic α,β -unsaturated
isoxazolones with amidines**

学生姓名： 陈思齐
指导教师： 张泽（教授）
专 业： 化学
研究方向： 有机合成方法学

论文答辩日期： 2025 年 5 月 10 日

安徽工程大学学位论文原创性声明

本人郑重声明：我恪守学术道德，崇尚严谨学风。所呈交的学位论文，是本人在导师的指导下，独立进行研究工作所取得的成果。除文中已明确注明和引用的内容外，本论文不包含任何其他个人或集体已经发表或撰写过的作品及成果的内容。论文为本人亲自撰写，我对所写的内容负责，并完全意识到本声明的法律后果由本人承担。

学位论文作者签名：

日期：2025 年 5 月 10 日

安徽工程大学学位论文版权使用授权书

学位论文作者完全了解学校有关保留、使用学位论文的规定，同意学校保留并向国家有关部门或机构送交论文的复印件和电子版，允许论文被查阅或借阅。本人授权安徽工程大学可以将本学位论文的全部或部分内容编入有关数据库进行检索，可以采用影印、缩印或扫描等复制手段保存和汇编本学位论文。

保密 ☐，在 _____ 年解密后适用本版权书。

本学位论文属于

不保密 ☒

学位论文作者签名：

陈思齐

日期：2025 年 5 月 10 日

指导教师签名：

张坤

日期：2025 年 5 月 10 日

基于环外 α,β -不饱和异噁唑酮与脒串联反应合成酰基咪唑衍生物

摘 要

咪唑衍生物因其显著的抗癌、抗菌、抗结核及镇痛等生物活性,已成为药物分子设计与功能材料开发的重要结构单元。其中,酰基咪唑作为一类特殊的功能化衍生物,相较于传统酯/酰胺类化合物展现出更优异的反应活性与选择性,在有机合成及不对称催化领域具有重要应用价值。由于咪唑环结构中碳原子与氮原子均具有酰化反应位点,加之其亲电取代活性较低,导致直接酰化法普遍存在区域选择性控制困难、副反应多、反应条件严苛等问题。因此,该方法在 4/5-位酰基咪唑合成中的应用受到显著限制,相关研究报道较为有限,现有成果多集中于 N-或 2-位酰基咪唑的制备。因此,如何开发新型高效、高选择性酰基咪唑合成方法成为了研究重点,相关研究对拓展咪唑类化合物的功能化应用具有重要理论意义与实践价值。

本论文主要工作是通过 N-碘代丁二酰亚胺(NIS)促进下环外 α,β -异噁唑酮和脒的串联反应,基于反应过程中原位生成异噁唑啉螺咪唑啉这一螺环中间体的开环水解及芳构化串联反应,间接构建了 4/5-酰基咪唑衍生物。反应通过溶剂调控,分别高区域选择性合成出 5-酰基咪唑和 4-酰基咪唑。具体内容如下:

(1) 选择一种环外 α,β -不饱和异噁唑酮和脒建立模型反应,通过对卤代试剂、溶剂、温度、时间、反应物摩尔比、含水量等条件的系统筛选分别确立了 5-酰基咪唑合成体系最佳条件:1.0 当量的环外 α,β -不饱和异噁唑酮、1.2 当量的脒、1.0 当量的 NIS 以及 200 μL H_2O 在对二甲苯溶剂 ($V_1:V_2=1:20$) 中加热至 80 $^\circ\text{C}$ 反应 12 h; 4-酰基咪唑合成体系最佳条件: 1.0 当量的环外 α,β -不饱和异噁唑酮、1.2 当量的脒、1.5 当量的 NIS 以及 200 μL H_2O 在乙腈溶剂 ($V_1:V_2=1:20$) 中,加热至 80 $^\circ\text{C}$ 反应 16 h。

(2) 基于 5-酰基咪唑合成的最佳条件扩展底物, 5-酰基咪唑体系成功拓展 30 种底物,产率在 53-85%,涵盖乙酰基、脂肪酰基及芳酰基等结构类型,对其结构进行表征确认。

(3) 基于 4-酰基咪唑合成的最佳条件扩展底物, 4-酰基咪唑体系拓展 27 种底物,产率在 51-80%,对其结构进行表征确认。

(4) 针对 5-酰基咪唑和 4-酰基咪唑的最佳条件, 以模型反应为例对其进行克级放大实验, 分别以 80% 的收率得到 5-酰基咪唑和 72% 的收率得到 4-酰基咪唑, 证实了该反应的实用性。

(5) 通过重氧水控制性实验、HR-MS 追踪及对照实验提出"异噁唑啉基螺咪唑啉中间体-开环水解"的级联反应机制。

该反应中所有产物结构均已通过 ^1H NMR、 ^{13}C NMR 以及 HR-MS, 为验证该结构的准确性, 分别选取 5-酰基咪唑衍生物和 4-酰基咪唑衍生物中两个代表性化合物进行 X-射线单晶衍射分析, X-射线单晶衍射确证了 4/5 位区域异构体的结构特征。

综上, 我们探索了 NIS 促进的环外 α,β -异噁唑酮和脒的串联反应, 在对二甲苯溶剂中反应可得到 5-酰基咪唑, 在乙腈溶剂中反应可得到 4-酰基咪唑。根据这种溶剂调节的串联反应策略, 成功开发了一种无金属且可调控的方法, 用于合成结构不同的 5-酰基咪唑和 4-酰基咪唑。本方法突破性地实现了溶剂调控的区域选择性合成, 与其他合成酰基咪唑衍生物的方法相比, 该方法具有原料制备简单、催化剂价格低廉、操作简单、区域选择性精准可控等优点。该策略为酰基咪唑类化合物的高效合成提供了新思路, 在药物合成及功能分子构建中具有重要应用前景。

关键词:

环外 α,β -不饱和异噁唑酮、脒、选择性合成、区域选择性、串联反应

SYNTHESIS OF ACYLIMIDAZOLE DERIVATIVES BASED ON THE TANDEM REACTION OF EXOCYCLIC α,β -UNSATURATED ISOXAZOLONES WITH AMIDINES

ABSTRACT

Imidazole derivatives have emerged as pivotal structural units in drug molecule design and functional material development due to their remarkable biological activities, including anticancer, antibacterial, anti-tuberculosis, and analgesic properties. Among these, acyl imidazoles, as a unique class of functionalized derivatives, exhibit superior reactivity and selectivity compared to traditional ester/amide compounds, holding significant application value in organic synthesis and asymmetric catalysis. However, direct acylation methods for synthesizing imidazole derivatives face challenges such as poor regioselectivity control, side reactions, and harsh reaction conditions, primarily due to the multiple acylation sites (carbon and nitrogen atoms on the imidazole ring) and the low electrophilic substitution activity of the imidazole core. Consequently, the application of direct acylation in synthesizing 4/5-acylimidazoles is significantly limited, with existing studies predominantly focusing on N- or 2-acylimidazoles. Thus, the development of novel, efficient, and highly selective synthetic methods for acyl imidazoles has become a research priority, offering both theoretical and practical significance for expanding the functional applications of imidazole-based compounds.

This thesis presents a tandem reaction strategy mediated by N-iodosuccinimide (NIS) to construct 4/5-acylimidazole derivatives via the ring-opening hydrolysis and aromatization of an in situ generated isoxazoline-spiroimidazoline spirocyclic intermediate. By modulating the reaction solvent, high regioselectivity was achieved for the synthesis of either 5-acylimidazoles or 4-acylimidazoles. The key contributions are as follows:

(1) A model reaction between an exocyclic α,β -unsaturated isoxazolone and an amidine was established. Systematic screening of halogenating reagents, solvents,

temperatures, reaction times, Molar ratio of reactants and water content led to the identification of optimal conditions: 5-Acylimidazoles: 1.0 equiv. of exocyclic α,β -unsaturated isoxazolone, 1.2 equiv. of amidine, 1.0 equiv. of NIS, and 200 μL H_2O in *p*-xylene ($V_1:V_2 = 1:20$) at 80 $^\circ\text{C}$ for 12 h. 4-Acylimidazoles: 1.0 equiv. of exocyclic α,β -unsaturated isoxazolone, 1.2 equiv. of amidine, 1.5 equiv. of NIS, and 200 μL H_2O in acetonitrile ($V_1:V_2 = 1:20$) at 80 $^\circ\text{C}$ for 16 h.

(2) Based on the optimum conditions for the synthesis of 5-acyl imidazole, 30 kinds of substrates were successfully expanded in the 5-acyl imidazole systems, with a yield of 53-85%, covering acetyl, fatty acyl and aromatic acyl, and their structures were characterized and confirmed.

(3) Based on the optimum conditions for the synthesis of 4-acyl imidazole, 27 substrates were expanded in the 4-acyl imidazole system with a yield of 51-80%, and their structures were characterized and confirmed.

(4) According to the best conditions of 5-acyl imidazole and 4-acyl imidazole, the model reaction was taken as an example to carry out gram-scale amplification experiments, and 5-acyl imidazole and 4-acyl imidazole were obtained in 80% yield and 72% yield respectively, which confirmed the practicability of the reaction.

(5) The cascade reaction mechanism of "isoxazoline spiroimidazoline intermediate-ring-opening hydrolysis" was put forward through the controlled experiment of heavy oxygen water, HR-MS tracking and control experiment.

In this reaction, the structures of all products have been confirmed by ^1H NMR, ^{13}C NMR and HR-MS. In order to verify the accuracy of the structures, two representative compounds of 5-acyl imidazole derivatives and 4-acyl imidazole derivatives were selected for X-ray single crystal diffraction analysis, and the structural characteristics of the 4/5 regional isomers were confirmed by X-ray single crystal diffraction.

To sum up, we explored the series reaction of exocyclic α,β -isoxazolone and amidine promoted by NIS. 5-acyl imidazole can be obtained by reaction in *p*-xylene solvent and 4-acyl imidazole can be obtained by reaction in acetonitrile solvent. According to this tandem cascade strategy of solvent adjustment, a metal-free and controllable method was successfully developed to synthesize 5-acyl imidazole and 4-acyl imidazole with different structures. This method has achieved the regioselective synthesis by solvent regulation. Compared with other methods for synthesizing acyl imidazole derivatives, this method has the advantages of simple raw material

preparation, low catalyst price, simple operation, accurate and controllable regioselectivity and so on. This strategy provides a new idea for the efficient synthesis of acyl imidazole compounds, and has important application prospects in drug synthesis and functional molecular construction.

KEY WORDS:

Exocyclic α,β -unsaturated isoxazolone; Amidine; Selective synthesis; regioselectivity; Tandem reaction.

目录

摘 要.....	I
ABSTRACT.....	III
第 1 章 绪论.....	1
1.1 引言.....	1
1.2 酰基咪唑衍生物的用途.....	2
1.2.1 在生物及医学领域的应用.....	2
1.2.2 在有机合成中的应用.....	4
1.3 酰基咪唑衍生物的合成研究进展.....	8
1.3.1 环加成合成酰基咪唑衍生物.....	8
1.3.2 多米诺反应合成酰基咪唑衍生物.....	9
1.3.3 偶联反应合成酰基咪唑衍生物.....	10
1.3.4 可见光催化合成酰基咪唑衍生物.....	12
1.3.5 电化学法合成酰基咪唑衍生物.....	12
1.4 本课题的研究目的、研究内容及意义.....	12
第 2 章 环外 α,β -不饱和异噻唑酮与脒的串联反应研究.....	14
2.1 实验部分.....	14
2.1.1 仪器和试剂.....	14
2.1.2 原料的合成.....	15
2.1.3 5-酰基咪唑和 4-酰基咪唑的合成条件优化.....	16
2.2 结果与讨论.....	16
2.2.1 5-酰基咪唑和 4-酰基咪唑的结构确定.....	16
2.2.2 5-酰基咪唑的合成条件优化.....	16
2.2.3 4-酰基咪唑的合成条件优化.....	18
2.2.4 反应机理探究.....	19
2.3 本章小结.....	25
第 3 章 NIS 促进的 5-酰基咪唑的合成.....	26
3.1 实验部分.....	26
3.1.1 仪器和试剂.....	26
3.2 目标产物 3 的合成（以 3aa 为例）.....	27
3.3 结果与讨论.....	27
3.3.1 5-酰基咪唑衍生物的底物扩展.....	27
3.3.2 5-酰基咪唑衍生物的结构表征.....	29

3.3.3 放大（克级）反应.....	37
3.4 本章小结.....	38
第 4 章 NIS 促进的 4-酰基咪唑的合成.....	39
4.1 实验部分.....	39
4.1.1 仪器和试剂.....	39
4.2 目标产物 4 的合成（以 4aa 为例）.....	39
4.3 结果与讨论.....	39
4.3.1 4-酰基咪唑衍生物的底物扩展.....	39
4.3.2 4-酰基咪唑衍生物的结构表征.....	42
4.3.3 放大（克级）反应.....	50
4.4 本章小结.....	50
第 5 章 结论与展望.....	51
5.1 结论.....	51
5.2 展望.....	52
参考文献.....	53
附录 代表性化合物的 NMR 谱图.....	59
攻读硕士期间发表论文情况.....	118
致谢.....	119

第1章 绪论

1.1 引言

咪唑环是功能分子中一类重要的杂环结构基序，具有广泛的应用前景^[1-8]。咪唑类化合物具有广泛的生物活性^[9]，如抗菌^[10,11]、抗癌^[12]、抗寄生虫^[13,14]、降压^[15]等，许多咪唑衍生物作为药物在市场销售（图 1-1）。如抗真菌药物奥昔康唑^(a)^[16]、甲硝唑^(b)^[17]；抗癌药物硫唑嘌呤^(c)^[18]；抗寄生虫药物甲咪唑^(d)^[19]、苯并硝唑^(e)^[20]；降压药物氯沙坦^(f)^[21]等。

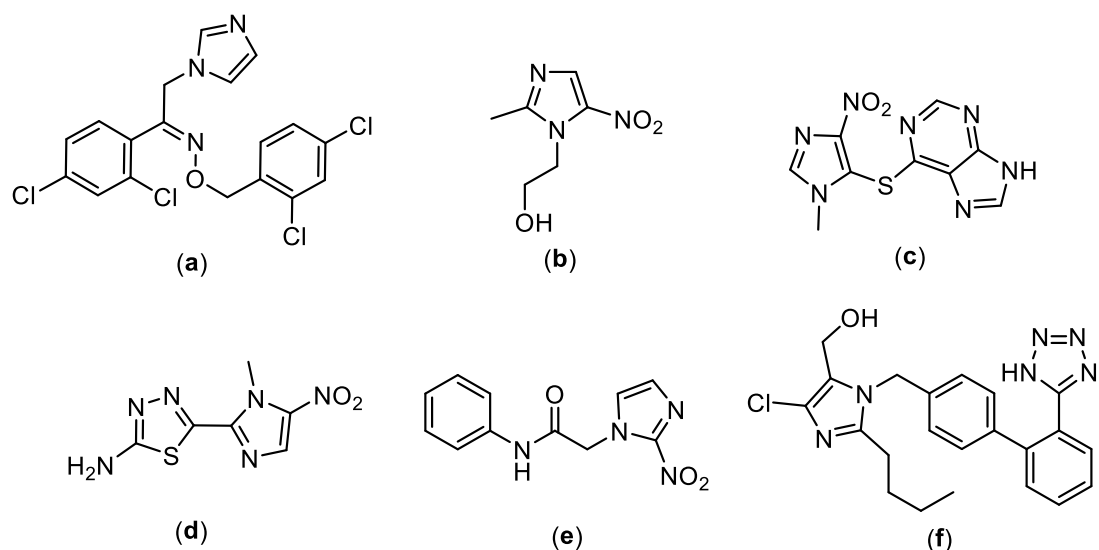


Figure 1-1 Drugs containing imidazole skeleton

咪唑衍生物不仅在生物医药方面具有重要应用，在众多新兴领域也有其应用。一方面，发色团的长 π 键共轭体系通过吸收特定波长的紫外光来产生颜色，含有长 π 键共轭体系的咪唑核可应用于材料科学的各个领域，例如有机发光二极管（OLED）^[22,23]、染料敏化太阳能电池（DSSC）^[24]、检测含有金属离子的化学传感器^[25]和光电器件^[26]等；另一方面，咪唑环还可以作为一个优异的结合位点与人体内的多种阴离子、阳离子以及生物分子相互作用。因此，咪唑环还可以被用于合成人工荧光化合物，作为诊断试剂和病理探针，监测生命系统中重要的生物离子和分子的生化过程，以了解生物现象^[27-29]。这些都昭示了咪唑类化合物在药物化学中的巨大潜力，大量的工作正朝着其在不同领域的广泛应用方向发展。

基于咪唑衍生物在众多领域的多功能性和实用性，因此，探索各类咪唑衍生物的合成研究成为了目前研究的热点。在众多咪唑衍生物中，酰基咪唑衍生物具有其独特的生物活性并且在有机合成中的不对称合成中有广泛的应用，常被用于

作为酯/酰胺的强大替代品因而受到广泛的关注。

1.2 酰基咪唑衍生物的用途

1.2.1 在生物及医学领域的应用

糖尿病是 21 世纪全球公共卫生领域最严峻的挑战之一，已发展成为威胁人类健康的重大慢性代谢紊乱疾病，给患者和社会带来沉重的疾病负担^[30,31]。传统降糖药物都与体重增加和低血糖有关，体重增加会加剧胰岛素抵抗，形成恶性循环，而反复低血糖可能诱发心血管疾病等意外情况的出现，这使得传统药物在实现血糖精准控制与长期安全性之间陷入两难，这些副作用很大程度上影响了治疗效果以及严格控制血糖稳定的能力，因此，人们不断开发更加有效、安全地降低血糖且不增加体重的新药物。

在此背景下，基于肠促胰岛素理论的 DPP-4（二肽基肽酶-4）抑制剂类药物应运而生。人们常通过抑制 DPP-4，增加胰岛素的水平，减少胰高血糖素的分泌，从而降低血糖水平，因此，DPP-4 抑制剂现在被广泛应用于治疗 II 型糖尿病^[32-35]。瑞格列汀作为一种新型治疗 II 型糖尿病的药物，该药物通过提高自身肌体能力从而达到控制血糖的作用，因其独特的作用机制，可有效防止患者的血脂以及代谢紊乱等问题发生。与其他 DDP 抑制剂相比，瑞格列汀副作用较小，不产生低血糖和体重增加等问题，其对胃肠道刺激也较小，具有更加安全和高效的优点^[36,37]。

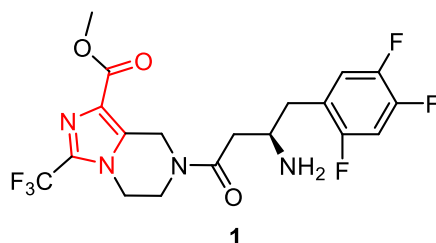


Figure 1-2 Repaglinide, a therapeutic drug for type II diabetes mellitus

癌症作为人类健康最复杂的挑战之一，其本质是基因组的动态失衡疾病，在人体多种生理系统的参与下，通过多步癌变发展而来，因此癌症的防治极为复杂。目前，癌症仍然是全球范围内导致死亡的第二大原因^[38,39]。人们一直致力于各类抗癌药物的研究与开发^[40-43]。

达卡巴嗪作为一种细胞的非特异性药物具有良好的抗癌活性，达卡巴嗪作用于患者体内时，可以被转化为一种与嘌呤的生物合成中间体相似的产物，因此人们推测该产物的生成可能对嘌呤的生物合成起到干扰作用。达卡巴嗪进入人体后，会在肝微粒体的作用下成为单胺及化合物，表现出直接的细胞毒作用，这一作用主要被用于细胞的 G2 期，通过烷基化来达到抑制 DNA、RNA 以及蛋白质合成

的作用，从而起到抗肿瘤的作用。由于该药物在癌症治疗方面有着极其重要的地位，它的研发与创新一直是一个开创性的探索课题，该药物对黑色素瘤的显著抑制功效，被定位为一种创新的、有效的抗黑色素瘤治疗药物，且副作用很小，目前是治疗黑色素瘤的首选药物^[44-49]。

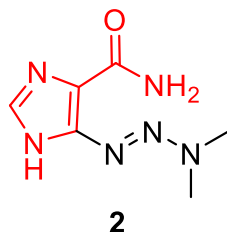


Figure 1-3 Anti-cancer drug dacarbazine

Sepantronium bromide (YM155) 作为首个进入临床研究的 Survivin 特异性小分子抑制剂，因其独特的抗肿瘤机制和差异化的安全性特征，近年来成为肿瘤靶向治疗领域的研究热点。该化合物通过选择性抑制 Survivin 介导的细胞存活信号通路，在多种恶性肿瘤中展现出显著的治疗潜力，尤其在克服传统化疗耐药方面表现出独特优势，目前已在非小细胞肺癌、前列腺癌等实体瘤中完成 II 期临床试验。

通过临床试验表明，Sepantronium 能够显著抑制多种癌细胞生长，且连续数日输入该药物比每日大剂量静脉注射效果更佳。YM155 的抗肿瘤活性主要源于 DNA 损伤。然而，DNA 损伤作为一种非靶向化疗方法，通常与副作用和毒性有关。YM155 观察到的低剂量疗效和可忽略不计的副作用与 DNA 损伤剂不一致，因此人们推断它涉及独特的机制，目前尚不明确。但该药物也有一定缺陷，如 DNA 损伤、引发心脏和肾脏疾病等，因此如何平衡该药物的使用仍是一个关键性的问题^[50-54]。

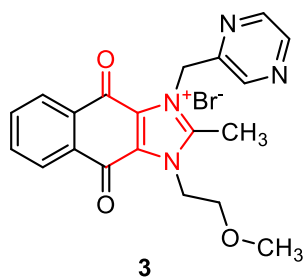


Figure 1-4 Survivin inhibitor YM155

Siremadlin 作为小分子抑制剂，近年来因其在肿瘤治疗领域展现出的独特作用机制和显著临床潜力而备受关注。该化合物通过特异性阻断 MDM2-p53 蛋白相互作用，恢复 p53 肿瘤抑制蛋白功能，为 p53 野生型恶性肿瘤的治疗提供了创新性解决方案，目前已在急性髓系白血病 (AML)、去分化脂肪肉瘤 (DDLPS)

等实体瘤的临床研究中取得突破性进展。Siremadlin 通过高亲和力结合 MDM2 的 p53 结合域，有效阻断该蛋白相互作用，促使 p53 蛋白稳定性提升 10-20 倍，常用于急性白血病和癌症的治疗，其在生物医药方面的研究也受到了广泛的关注。

作为 p53 通路靶向治疗的代表性药物，Siremadlin 的研发标志着肿瘤治疗从基因突变靶向向蛋白相互作用调控的重要转变。随着生物标志物指导的精准用药方案优化和联合治疗策略的深入探索，该药物有望为 p53 野生型恶性肿瘤患者带来突破性生存获益，并为蛋白质-蛋白质相互作用抑制剂的开发提供参考^[55-57]。

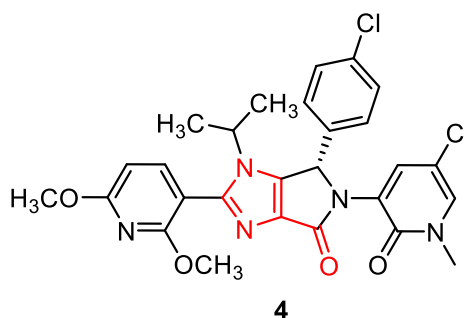


Figure 1-5 p53-MDM2i inhibitor

2-芳基-4-苯甲酰基咪唑 (ABI-1) **5** 是一种有效的黑色素瘤抗增殖剂。在许多临床上有用的抗癌药物中，靶向微管蛋白聚合的药物在治疗癌症方面取得了巨大的成功，然而，长期使用这些微管蛋白靶向剂通常会导致癌细胞产生耐药性，因此，能够有效克服耐药性的新型微管蛋白抑制剂应运而生。2-芳基-4-苯甲酰基咪唑 (ABI-1) **5** 通过抑制黑色素瘤和前列腺癌细胞的微管蛋白聚合，从而表现出显著的抗癌活性^[58]。

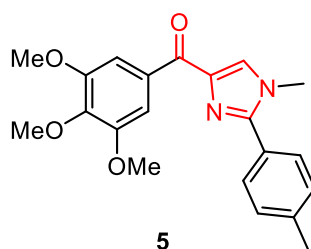


Figure 1-6 Anticancer drug ABI-1

1.2.2 在有机合成中的应用

自 Evans 课题组于 1998 年开创性地将酰基咪唑应用于不对称 Friedel-Crafts 烷基化反应以来，这类独特的酰基供体凭借其优异的立体控制能力和反应可调性，逐步发展成为现代不对称合成领域的重要工具。与传统酯/酰胺类化合物相比，酰基咪唑不仅展现出更高的化学稳定性和活化效率，更通过其独特的双齿配位模式为手性催化体系的构建提供了全新的思路，使其在传统的酯/酰胺官能化中具

有更好的反应选择性^[59-62]。酰基咪唑作为酯/酰胺的强大替代品，其显著特征如下：

(1) 通过双配位与金属产生螯合的可能，酰基咪唑能与多种金属形成稳定的双齿螯合结构，目前已成功合成多种金属基催化剂，如：Cu, Pd, Rh, Ir, Ru, Sn, Ce 等。

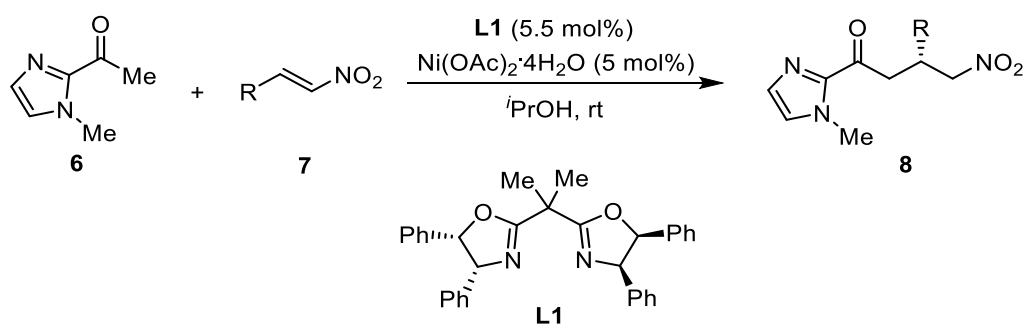
(2) 能够轻松引入咪唑部分，并将酰基咪唑后官能化为常见的羰基类似物：醛、酮、酯、酰胺、胺等。

(3) 在有机催化剂存在下具有良好的结构相互作用，能够提供高稳定性、反应性和选择性。

(4) 与酯类和其他酯化物相比，酰基咪唑是更强的吸电子基团，对水解裂解更稳定。

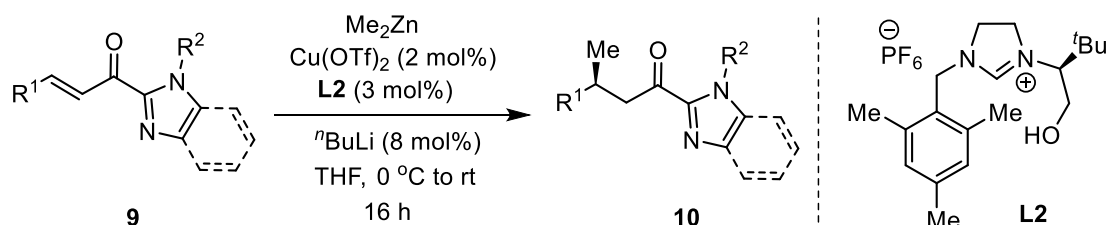
基于上述特征，酰基咪唑可以作为双齿共轭受体在对映选择性合成中具有很大的应用前景，通过配备手性配体的过渡金属与酰基咪唑形成螯合物来激活酰基咪唑，这一概念还可扩展到多种金属和反应中^[60]。

2013 年，Lam 等人^[63]在镍催化对映选择性迈克尔加成反应领域取得重要突破。该团队创新性地采用 N-甲基-2-乙酰咪唑对硝基烯烃进行结构修饰，成功开发出新型手性催化体系。研究表明，金属镍与底物中酰基咪唑基团形成的 N,O-双齿螯合作用是该反应的关键机制，这种独特的配位模式不仅有效稳定了金属中心的手性环境，更重要的是促进了亲核试剂的定向烯醇化过程，从而生成具有明确立体构型的手性金属烯醇中间体。该中间体与亲电试剂发生立体专一性加成时，其空间位阻效应和电子效应协同作用，最终实现了优异的对映体控制。值得关注的是，该催化体系展现出显著的底物兼容性。实验数据显示，在含有吡啶、喹啉等复杂氮杂芳环结构的底物中，反应仍能保持高催化活性，这主要得益于咪唑基团的弱配位特性有效降低了杂原子对金属中心的毒化作用。反应条件的优化也颇具特色：在室温条件下，仅需使用 5 mol% 的镍催化剂和弱碱添加剂即可完成转化，避免了传统方法中常见的高温高压或强腐蚀性试剂的使用，表现出了良好的操作安全性和环境友好性。(Scheme 1-1)。



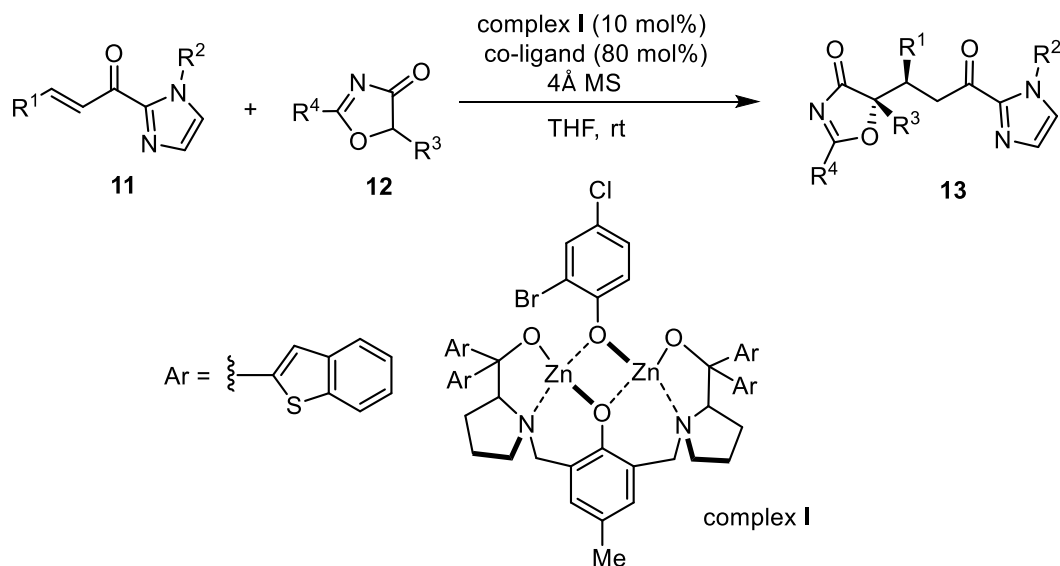
Scheme 1-1

2015 年, Campagne 等人^[64,65]提出了在酰基咪唑 Michael 受体上高选择性地添加二甲基锌, 以构建理想的手性分子和相关天然产物。通过对 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 配合物存在下的各种手性配体的筛选, 手性双齿羟基烷基-NHC 配体 **L2** 能最有效地促进 Me_2Zn 与各种 α,β -不饱和 2-酰基咪唑的 1,4 加成, 并具有优异的区域选择性和对映选择性, 同时 1,4-加合物还很容易转化为相应的醛、酮和酯, 这种方法被成功应用于天然产物的开发合成(Scheme 1-2)。



Scheme 1-2

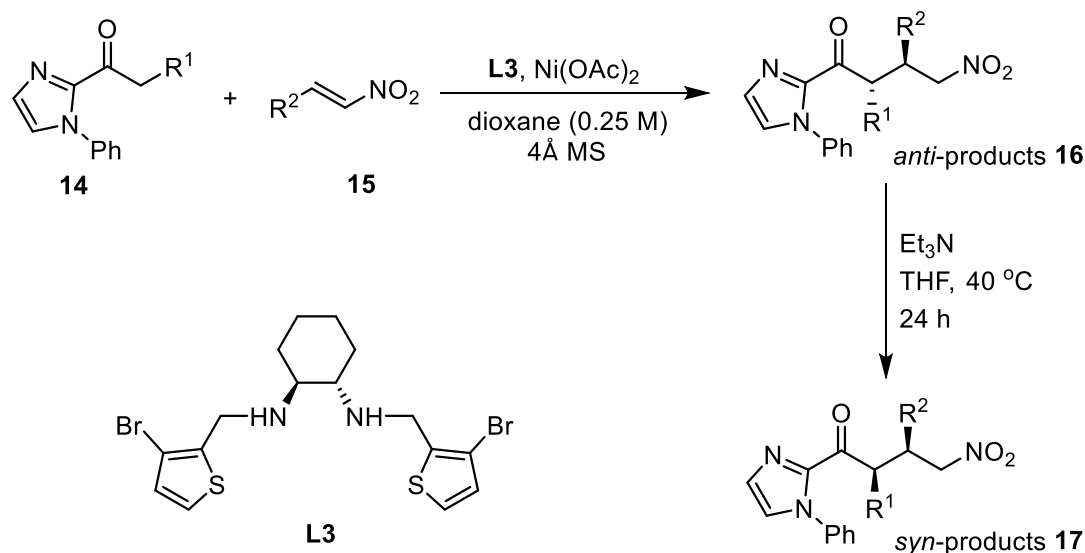
2015 年, Wang 等人^[66]报道了一种使用 α,β -不饱和酰基咪唑 **11** 和噁唑酮 **12** 的不对称迈克尔加成反应, 他们使用带有非手性苯酚衍生物的双核锌-丙基苯酚配合物 **I** 作为共配体, 以优异的非对映和对映选择性获得了功能广泛的酰基咪唑 **13**, 相应的 Michael 加合物可顺利制备手性 α -烷基 α -羟基羧酸酰胺, 加合物的 N-甲基咪唑基团可转化为相应的酯类(Scheme 1-3)。



Scheme 1-3

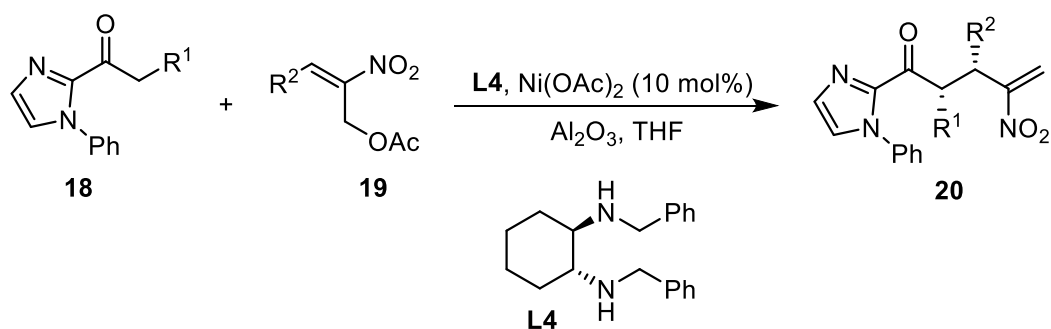
2015 年, Wang 等人^[67]进一步探索了酰基咪唑在不对称合成领域的应用, 采用新开发的 3-噻吩修饰的手性二胺配体 **L3**, 成功使酰基咪唑 **14** 和 β -硝基烯烃 **15** 发生高对映选择性的共轭反应, 得到反式共轭产物 **16**, 反式共轭产物 **16** 被成功应用于解决简单直链酮的区域选择性和非对映选择性问题。此外, 用三乙胺处

理反式共轭产物 **16** 可以得到同选择性产物。通过这种方法,可以得到酰基咪唑 **14** 与硝基烯烃 **15** 的不对称共轭加成反应中两种非对映体的位点特异性产物。该反应最终得到了具有高的非对映选择性和优异的对映选择性产物,当反应在温和条件下进行时,可以得到相应的顺式产物(Scheme 1-4)。



Scheme 1-4

2017 年, Wang 等人探索了 Ni 催化的酰基咪唑 **18** 与硝酸基丙烯酸酯 **19** 酰基咪唑烯醇酯的不对称烯丙基烷基化反应,该反应由简单的手性二胺-镍配体 **L4** 在温和的条件下催化,以中高收率生成了一系列具有优异对映选择性的顺式- α -烯丙基加合物^[68]。(Scheme 1-5)。



Scheme 1-5

酰基咪唑衍生物除了在不 对称合成中的应用,还常被用于不对称生物催化杂化中,它们可以作为能够与人工金属酶相互作用的双齿底物在不对称生物杂化催化过程中得到广泛的应用。尽管用于不对称催化的人工金属酶的开发在 70 年代便被发现^[69-71],但直到近期,酰基咪唑才成为生物杂合催化中的重要骨架结构。Scheidt 及其同事^[72]在文章中首次报道了酰基咪唑在生物催化杂化方面的应用。

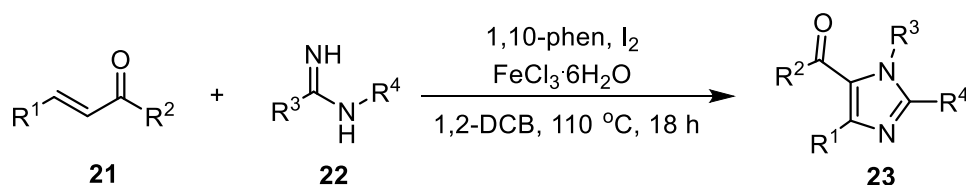
在一般条件下，在 N-杂环卡宾有机催化剂（NHC）的存在下与酰基咪唑的羰基阴离子进行共轭加成，从而揭示了酰基咪唑在不对称生物杂合催化，特别是基于 DNA 的不对称催化中的广泛应用。

1.3 酰基咪唑衍生物的合成研究进展

基于上述文献调研，酰基咪唑衍生物具有广泛的生物活性以及有机合成领域的重要应用，因此该类化合物的合成研究备受关注。目前，关于该类化合物的合成研究进展文献报道较少，现今合成酰基咪唑衍生物的方法主要有：环加成合成酰基咪唑衍生物^[73,74]、多米诺反应合成酰基咪唑衍生物^[75,76]、偶联反应合成酰基咪唑衍生物^[77-80]、可见光催化合成酰基咪唑衍生物^[81]、电化学法合成酰基咪唑衍生物^[82]。以上方法大都具有良好的官能团耐受性、底物范围广等优点，但仍具有一定的局限性，例如使用特殊催化剂、反应温度高、反应时间长、工艺复杂等。接下来我将简单介绍酰基咪唑衍生物的合成研究进展。

1.3.1 环加成合成酰基咪唑衍生物

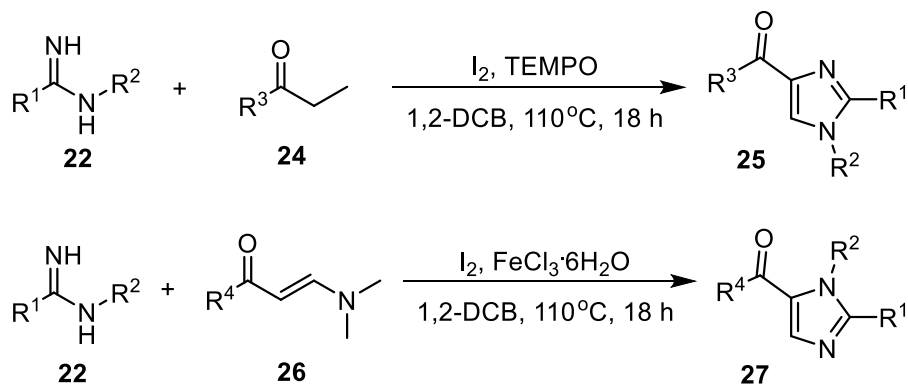
2015 年，Chen 课题组^[73]成功开发了一种高效构建多取代酰基咪唑衍生物的新方法，该研究采用 α,β -不饱和醛/酮 **21** 与脒类化合物 **22** 作为双组分反应底物，在 FeCl_3/I_2 双催化体系及 1,10-菲啰啉配体的协同作用下，实现了酰基咪唑骨架的高效构建。该反应具有收率高；以廉价易得的铁盐和碘单质替代贵金属催化剂，大幅降低生产成本；该过程展现出优异的原子经济性，通过[4+1]环加成机制直接构建目标分子骨架；反应操作简单以及官能团耐受性好等特点(Scheme 1-6)。



Scheme 1-6

2021 年，Huang 课题组^[74]报道了一种基于碘介导[3+2]环加成策略的区域选择性合成方法，成功实现了 1,2,4-三取代咪唑与 1,2,5-三取代咪唑的选择性调控。当以脒类化合物 **22** 与苯丙酮 **24** 为原料时，采用碘单质 (I_2) 催化体系并引入自由基捕获剂 TEMPO，在邻二氯苯溶剂中于 110 °C 反应 18 小时，高选择性地得到了 1,2,4-三取代咪唑 **25**；而当替换底物为烯胺酮 **26** 时，通过引入 $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 与 I_2 构建双官能团催化体系，在相同温度与反应时长下，则会生成 1,2,5-三取代咪唑 **27**。该策略通过精准调控催化组分实现了环加成位点的精确控制，使其得到两个区域选择性产物。机理研究表明， I_2 不仅作为绿色催化剂活化反应底物，还与 $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 形成协同催化，通过促进烯酮中间体的极化与环化过程实现高

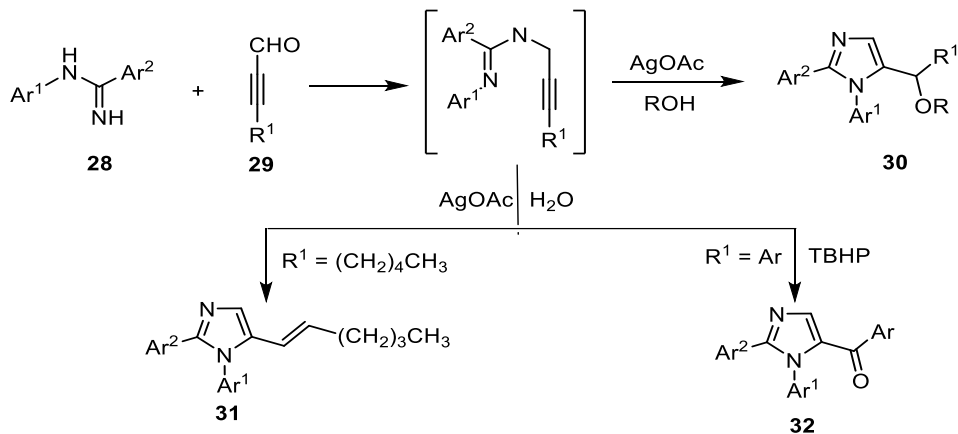
效转化。相较于传统金属催化体系,该方法无需使用贵金属催化剂,且通过一锅法即可实现复杂咪唑骨架的构建,为酰基咪唑的合成提供了新思路(Scheme 1-7)。



Scheme 1-7

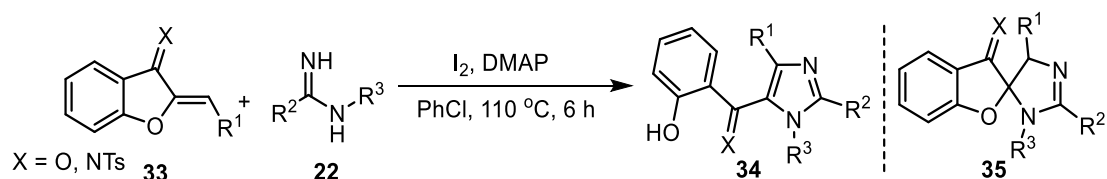
1.3.2 多米诺反应合成酰基咪唑衍生物

2017 年, Cao 课题组^[75]开发了一种基于 Ag 催化的多组分多米诺反应新策略,为高效构建结构多样的酰基咪唑及乙烯基咪唑类化合物开辟了创新路径。反应以脒类化合物 **28**、2-炔基苯甲醛 **29** 及醇(或水)为三组分原料,在 AgNO₃ 催化下,通过连续的炔烃活化、亲核加成及环化反应,一步实现 C=O 键与 C=C 键的协同构筑,最终生成多取代酰基咪唑 **32** 或乙烯基咪唑衍生物 **31**。值得注意的是,当以水替代醇作为亲核试剂时,反应可通过原位生成羟基中间体,进一步脱水形成酰基咪唑 **32**,产率可达 58-76%,成功解决了传统酰基咪唑合成中多步官能团转化的难题。酰基咪唑和乙烯基咪唑是构建精细化学品的重要底物和中间体,该工艺为构建 C=O 键和 C=C 键合成酰基咪唑和乙烯基咪唑提供了一条简单的途径。此外,该反应还具有起始原料易于合成、反应条件简单、Ag 催化剂兼具高活性和经济性,与贵金属催化剂相比成本显著降低、多米诺反应机制通过串联步骤实现分子骨架的高效组装,无需中间体分离,操作流程大幅简化(Scheme 1-8)。



Scheme 1-8

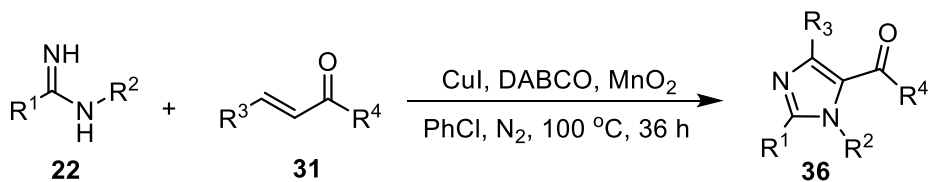
2022 年, Zhang 课题组^[76]成功探索了一种基于 I_2 介导多米诺反应的无金属催化体系, 成功实现了酰基咪唑衍生物的高效合成。该反应以橙酮 **33** 与脒 **22** 作为起始原料。通过碘单质 (I_2) 驱动连续转化——迈克尔加成、碘化、分子内亲核取代环化及螺环开环脱氢芳构化——构建了结构新颖的酰基咪唑骨架, 反应过程中酚羟基提供了进一步功能化的可能性。根据这一新型策略, 以中高收率得到了酰基咪唑衍生物。该反应具有无金属、反应条件温和、原子经济性高、底物范围广, 不需要使用昂贵催化剂以及过量氧化剂等优点。该策略突破了传统酰基咪唑合成依赖过渡金属或强氧化剂的局限, 首次将螺环中间体的开环机制引入咪唑骨架构建中。这种螺环开环脱氢芳构化策略可以推广到其他结构多样的共轭杂环的构建中, 并进一步扩大其原子经济性(Scheme 1-9)。



Scheme 1-9

1.3.3 偶联反应合成酰基咪唑衍生物

2015 年, Chen 课题组^[77]开发了一种基于铜催化的高效氧化偶联策略, 成功实现了 α,β -不饱和酮 **31** 与脒类化合物 **22** 的精准转化, 为酰基咪唑类化合物 **36** 的绿色合成开辟了新途径。该方法采用 CuI 为催化剂, 以 DABCO (1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷) 为配体、二氧化锰 (MnO_2) 为氧化剂, 在氮气保护下的氯苯溶剂中, 100 °C 下反应 36 小时, 即可完成酰基咪唑骨架的高效构筑。特别值得关注的是, 该反应以水为唯一副产物, 展现良好的原子经济性。该反应具有原子经济性高、催化剂价格低廉、反应条件温和等特点(Scheme 1-10)。



Scheme 1-10

2015 年, Li 课题组^[78]建立了一种由脒 **22** 和查尔酮 **31** 经 $I_2/FeCl_3$ 催化的氧化偶联反应合成酰基咪唑的方法。该反应主要是通过 Fe 和 I_2 对 C-H 键的直接氧化功能化构建酰基咪唑, 以查尔酮 **31** 和脒 **22** 为原料, 在 $I_2/FeCl_3$ 催化下, 氯苯溶液中, 110 °C 下反应 10 h 得到最终产物 **37**, 该方法具有区域选择性高、产率



Reaction scheme showing the synthesis of indole derivatives **40** from cyclopentenones **38** and guanidines **39**.

Reaction conditions: I_2 , TBHP, K_2CO_3 , CH_3CN , $80^\circ C$.

Structure **38** is a cyclopentenone with a methyl group and an R^1 substituent at the 2-position.

Structure **39** is a guanidine derivative with an R^2 substituent.

Structure **40** is the resulting indole derivative, where the indole ring is fused to the cyclopentenone core, and the R^2 substituent is attached to the indole nitrogen.

Scheme 1-12

Reaction scheme showing the synthesis of 41 from 31 and 22, catalyzed by a flavin catalyst (flavin, I₂) in 1,2-DCB at 110 °C for 18 h.

Structure 31: $\text{R}^1\text{C}(=\text{O})\text{CH}=\text{CH}\text{R}^2$

Structure 22: $\text{R}^3\text{C}(\text{NH})\text{NHR}^4$

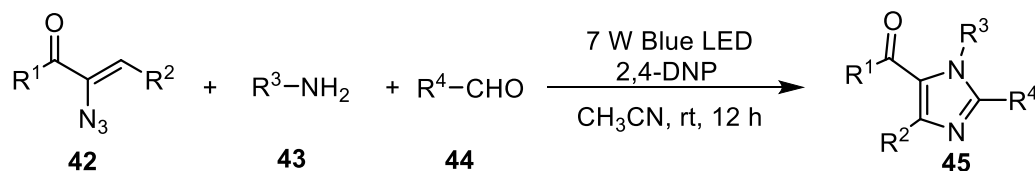
Structure 41: $\text{R}^1\text{C}(=\text{O})\text{C}(\text{R}^2)=\text{N}(\text{R}^4)\text{N}(\text{R}^3)$

Structure of the flavin catalyst: A benzimidazole derivative with methyl groups at the 6 and 7 positions and a substituent R at the 2 position.

Scheme 1-13

1.3.4 可见光催化合成酰基咪唑衍生物

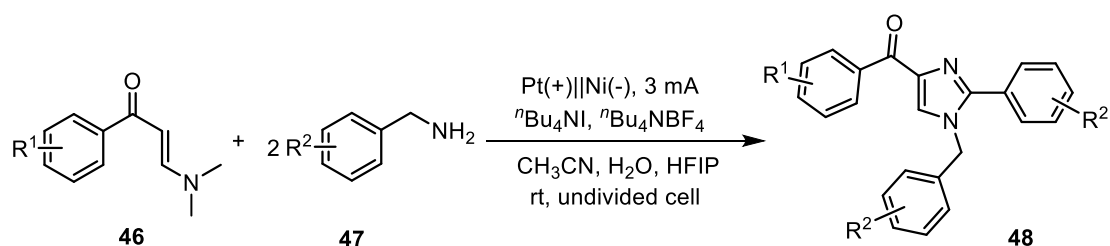
2023 年, Maurya 课题组^[81]提出了一种开发了一种基于 2,4-二硝基苯酚(2,4-DNP)介导的无金属光催化策略, 成功实现了多组分一锅法合成酰基咪唑衍生物, 该策略以 α -酮类乙烯基叠氮化物 **42**、醛 **44** 和苯胺 **43** 为原料, 在可见光照射下通过自由基级联反应高效构筑酰基咪唑衍生物 **45**(Scheme 1-14)。



Scheme 1-14

1.3.5 电化学法合成酰基咪唑衍生物

2024 年, He 课题组^[82]成功开发了一种电化学多组分级联环化的无金属催化策略, 成功实现了 4-酰基咪唑的高效合成。该方法以胺酮和伯胺为原料, 在室温下通过电化学驱动的 C-N 键活化机制, 无需过渡金属催化剂或化学氧化剂, 即可一步完成酰基咪唑骨架的构建(Scheme 1-15)。



Scheme 1-15

1.4 本课题的研究目的、研究内容及意义

咪唑衍生物是一类重要的含氮杂环化合物, 具有广泛的生物活性, 例如抗癌、抗菌、抗寄生虫、降压等, 其中酰基咪唑衍生物因其在生物医药和有机合成领域的广泛应用而备受关注。综上所述的文献报道, 简明介绍了酰基咪唑衍生物的合成研究进展, 但仍存在部分局限性, 如使用特殊催化剂、反应温度高、反应时间长、工艺复杂等。根据部分文献报道对杂原子螺环结构的研究^[76,83-89], 我们提出是否可以通过构建螺环结构进而发生开环实现酰基咪唑衍生物的合成。由于异噁唑酮的特殊结构, 其 N-O 键相对较弱, 且环张力赋予其开环倾向性, 在有机合成中有广泛的应用^[90,91]。受此启发, 异噁唑酮环的环上同时带有羰基和饱和 N/O 原子, 容易发生开环和水解反应。因此我们设计构建异噁唑酮螺环咪唑啉,

通过开环芳构化而后水解间接构建酰基咪唑衍生物的新方法。

基于以上思路，本论文设计开发了一种环外 α,β -不饱和异噻唑酮与脒的串联反应合成酰基咪唑衍生物的方法，实现了不同位置酰基咪唑衍生物的区域选择性合成。该方法具有反应条件温和、原料简单易得、选择性调控等优点，为构建不同位置酰基咪唑衍生物提供了新的合成思路。

第2章 环外 α,β -不饱和异噁唑酮与脒的串联反应研究

2.1 实验部分

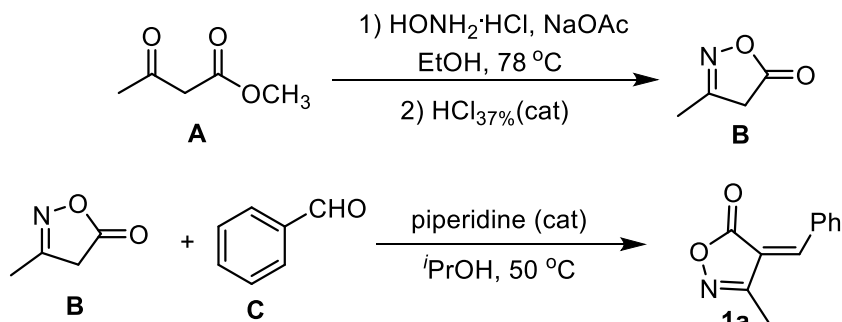
2.1.1 仪器和试剂

仪器名称	型号	生产厂家
核磁共振（NMR）波谱仪	AVANCE ONE (500 MHz)	德国布鲁克科技有限公司
X-射线单晶衍射仪	SMART APEX CCD	美国 Bruker 公司
高分辨质谱仪	solanX 70 FT-MS	德国布鲁克科技有限公司
集热式恒温加热磁力搅拌器	ZNCL-DLS130*70	巩义市予华仪器有限责任公司
低温冷却液循环泵	DLSB-5L/20	巩义市予华仪器有限责任公司
循环水式真空泵	SHZ-D	巩义市予华仪器有限责任公司
旋片式真空泵	2XZ-2	上海雅潭真空设备有限公司
旋转蒸发器	41K30RA-C	巩义市予华仪器有限责任公司
电子天平	PX224ZH/E	奥豪斯仪器（常州）有限公司
电热鼓风干燥箱	CZX-9146 MBE	上海博讯实业有限公司医疗设备
真空干燥箱	DZF-6020	上海一恒科学仪器有限公司
手提式紫外分析仪	ZF-7A	骥辉分析仪器（上海）有限公司
紫外分析仪	ZF-2	海门市其林贝尔仪器制造有限公司
熔点仪	WRS-3	上海仪电物理光学仪器有限公司

试剂名称	纯度	生产厂家
乙酰乙酸乙酯	分析纯	上海阿达玛斯试剂有限公司
盐酸羟胺	分析纯	上海阿达玛斯试剂有限公司
乙酸钠	分析纯	上海阿达玛斯试剂有限公司
N-碘代丁二酰亚胺	分析纯	上海阿达玛斯试剂有限公司
苯甲醛	分析纯	国药集团化学试剂有限公司
苯甲腈	分析纯	萨恩化学技术（上海）有限公司
苯胺	分析纯	国药集团化学试剂有限公司
常规溶剂	分析纯	国药集团化学试剂有限公司
薄层层析硅胶（400 目）	化学纯	青岛海洋化工有限公司
柱层层析硅胶（200-300 目）	化学纯	青岛海洋化工有限公司

2.1.2 原料的合成

1、环外 α,β -不饱和异噁唑酮 **1** 的合成（以 **1a** 为例）



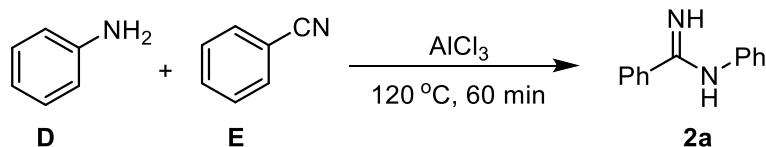
Scheme 2-1

在圆底烧瓶中加入盐酸羟胺（15 mmol，1.04 g）和乙酸钠（15 mmol，1.23 g），而后加入乙醇，混合物在室温下搅拌 5 分钟，后加入乙酰乙酸乙酯 **A**（10 mmol，1.30 g），加热回流，期间点板查看情况，直至乙酰乙酸乙酯 **A** 反应完全，冷却至室温后加入浓盐酸（50 μL ），继续回流反应 4-6 小时，直至点板看不到更多脞，过滤溶液并减压浓缩，柱层析分离提纯（石油醚：乙酸乙酯=2:1），得到第一步产物 **B**。

将第一步产物 **B** 和苯甲醛 **C** 加入圆底烧瓶，而后加入异丙醇和哌啶（5 $\mu\text{L}/\text{mmol}$ ），加热至 50 $^\circ\text{C}$ 反应 3-5 小时，反应过程中不断有黄色固体析出，期间点板查看反应情况直至原料反应完全，冷凝沉淀后得到环外 α,β -不饱和异噁唑酮 **1a** 2.07 g，产率 72%。

其他环外 α,β -不饱和异噁唑酮的合成步骤参考 **1a**。

2、脞 **2** 的合成（以 **2a** 为例）



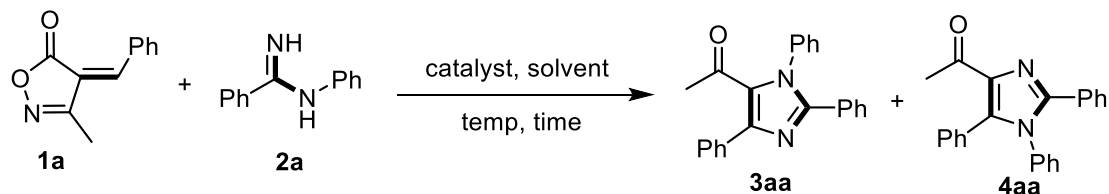
Scheme 2-2

向苯胺 **D**（11 mol，0.93 g）中加入苯甲腈 **E**（10 mmol，1.03 g），搅拌加热至 100 $^\circ\text{C}$ ，加入 AlCl_3 （1.33 g），将反应混合物继续升温至 120 $^\circ\text{C}$ 反应 60 min，然后将冰水 50 mL 加入热混合物中，保持良好搅拌。加入 NaOH 水溶液直至 pH 调至 14，并用 CHCl_3 萃取水层，水洗两遍后合并有机层经无水 Na_2SO_4 干燥，过滤并减压浓缩，残余物通过重结晶纯化，得到最终产物脞 **2a** 1.67 g，产率 85%。

其他脞的合成步骤参考 **2a**。

2.1.3 5-酰基咪唑和 4-酰基咪唑的合成条件优化

以环外 α,β -不饱和异噁唑酮 **1a** 和脒 **2a** 为模型反应,探究不同催化剂、溶剂、温度、时间等条件下,合成产物 5-酰基咪唑 **3aa** 和 4-酰基咪唑 **4aa** 的最佳条件。待反应结束后,将反应液减压浓缩,柱层析分离可得两产物 **3aa** 和 **4aa**。



Scheme 2-3

2.2 结果与讨论

以环外 α,β -不饱和异噁唑酮 **1a** 和脒 **2a** 为模型反应进行目标产物的合成。在试管中加入 0.4 mmol 的环外 α,β -不饱和异噁唑酮 **1a**、0.48 mmol 脒 **2a** 以及 0.4 mmol N-碘代丁二酰亚胺作为催化剂, 80 °C 下甲苯溶剂中, 反应 8 h 后通过 TLC 板点板观察原料反应完全, 有新物质生成, 分离纯化后通过核磁谱图分析可得该物质为目标产物 **3aa**; 其余条件不变, 将溶剂更换为乙腈并加入少量水, 通过 TLC 板可以观察到有另一物质生成, 柱层析分离纯化后经核磁谱图分析可知该物质为目标产物 **4aa**。我们通过单晶衍射对物质结构进一步确定, 可以直观看出两个新物质为我们的目标产物 5-酰基咪唑 **3aa** 和 4-酰基咪唑 **4aa**。这一发现为合成酰基咪唑衍生物开辟了新的合成路径, 因此, 我们将从原料摩尔比、催化剂、溶剂、温度、时间等方面对该反应进行优化。

2.2.1 5-酰基咪唑和 4-酰基咪唑的结构确定

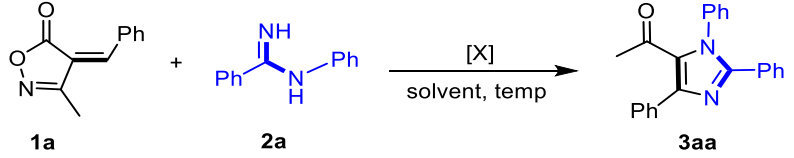
分别选取 5-酰基咪唑和 4-酰基咪唑中的代表性化合物生长单晶, 通过 X-射线单晶衍射对其结构进行确认 (相关结果分别见第三章 3.3.2 和第四章 4.3.2)。

2.2.2 5-酰基咪唑的合成条件优化

为了探索合成产物 **3aa** 的最佳条件, 我们选择环外 α,β -不饱和异噁唑酮 **1a** 和脒 **2a** 作为模板反应, 分别从卤代试剂、溶剂、温度、时间、反应物摩尔比、含水量等方面进行条件优化。首先, 我们将其溶剂固定为甲苯, 在加热至 80 °C 对其卤代试剂进行筛选, 分别使用常见卤代试剂, 如 I₂、NBS、NIS、DBDMH、PhI(OAc)₂ 等卤代试剂作为促进剂 (entries 1-5), 我们发现使用 NIS 作为促进剂时得到产物 **3aa** 的产率最佳, 产率为 51%, 因此我们初步将 NIS 固定为该反应的促进剂; 接下来对溶剂进行筛选, 分别使用乙腈、氯苯、对二甲苯、1,2-二氯乙烷、二甲亚砜等实验室常用试剂 (entries 6-10), 发现使用对二甲苯时产率可以

达到 60%，因此将对二甲苯固定为反应最佳溶剂。而后又对反应温度进行优化，发现升温会有其余副产物生成，产率反而降低，因此反应最佳温度仍为 80 °C (entries 11-12)；接下来我们考虑到反应进行时，可能会经历酰胺水解的一步，因此尝试添加水是否能提高产率，加入水后发现产率有所提升，因此对含水量进行优化，最终确定加入 200 μL 水时产率最佳 (entries 13-15)；最后，我们对反应时间以及摩尔比进行优化，延长时间同升温一样，会有其余的副产物生成，因此反应最佳时间为 12 h。综上我们确定了合成产物 **3aa** 反应的最佳条件为：1.0 当量的环外 α,β -不饱和异噁唑酮 **1a** (0.4 mmol)、1.2 当量的脒 **2a** (0.48 mmol) 和 1.0 当量的 NIS (0.4 mmol) 在对二甲苯 (4 mL) 溶液中加入 200 μL H_2O ，80 °C 下反应 12 h 得到产物 **3aa** 产率最高为 82% (entry 20)。

Table 2-1. Optimization of the Reaction Conditions for the Synthesis of 5-Acylimidazole 3aa^a

							
entry	molar ratio (1a : 2a)	[X] (equiv)	solvent	H_2O (μL)	temp (°C)	time (h)	yield ^b (%)
1	1:1.2	I_2 (1.0)	toluene		80	8	35
2	1:1.2	NBS (1.0)	toluene		80	8	30
3	1:1.2	NIS (1.0)	toluene		80	8	51
4	1:1.2	DBDMH (1.0)	toluene		80	8	38
5	1:1.2	$\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (1.0)	toluene		80	8	10
6	1:1.2	NIS (1.0)	MeCN		80	8	28
7	1:1.2	NIS (1.0)	PhCl		80	8	45
8	1:1.2	NIS (1.0)	<i>p</i> -xylene		80	8	60
9	1:1.2	NIS (1.0)	DCE		80	8	49
10	1:1.2	NIS (1.0)	DMSO		80	8	28
11	1:1.2	NIS (1.0)	<i>p</i> -xylene		100	8	50
12	1:1.2	NIS (1.0)	<i>p</i> -xylene		120	8	39
13	1:1.2	NIS (1.0)	<i>p</i> -xylene	100	80	8	68
14	1:1.2	NIS (1.0)	<i>p</i> -xylene	200	80	8	78
15	1:1.2	NIS (1.0)	<i>p</i> -xylene	400	80	8	72
16	1:1.2	NIS (1.0)	<i>p</i> -xylene	200	80	12	82
17	1:1.2	NIS (1.0)	<i>p</i> -xylene	200	80	16	81
19	1:1	NIS (1.0)	<i>p</i> -xylene	200	80	12	75
20	1:1.5	NIS (1.0)	<i>p</i> -xylene	200	80	12	82
21	1:1.2	NIS (1.2)	<i>p</i> -xylene	200	80	12	80
22	1:1.2	NIS (1.5)	<i>p</i> -xylene	200	80	12	78

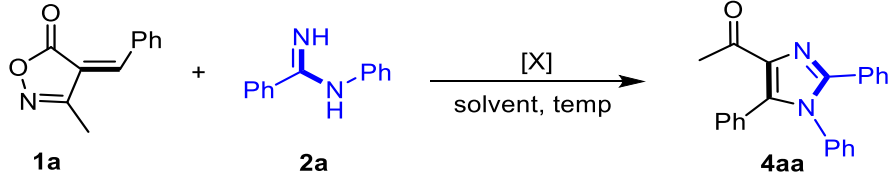
^aReaction conditions: a mixture of **1a** (0.4 mmol), **2a**, halogenating reagent, solvent (4 mL), and

H₂O (if necessary) was stirred at the given temperature for designated time. ^bIsolated yield based on **1a**.

2.2.3 4-酰基咪唑的合成条件优化

在合成产物 **3aa** 时, 通过 TLC 点板观察发现还有其余产物生成, 柱层析分离纯化后通过核磁谱图验证可得产物 **4aa**, 因此我们设想是否可以找到合成产物 **4aa** 的最佳条件。同产物 **3aa** 的合成条件优化一样, 我们分别从卤代试剂、溶剂、温度、时间、含水量等方面对其合成条件进行筛选。通过对产物 **3aa** 的合成条件优化, 我们发现该反应受溶剂以及含水量影响较大, 因此, 我们首先将含水量固定为 200 μ L, 卤代试剂固定为 NIS, 首先对其溶剂进行筛选 (entries 1-5), 当使用乙腈作为反应溶剂时合成产物 **4aa** 产率最佳, 分离产率为 58%; 同时, 为了验证加水的必要性, 我们添加了一组不加水的反应进行对比实验, 其产率明显下降 (entry 6); 接下来我们进一步筛选卤代试剂, 发现使用 NBS 作为卤代试剂时, 其反应选择性更好, 生成产物 **4aa** 产率更佳, 但后续实验中发现虽然其对反应选择性调控更好, 但其产率不高, 因此最终我们仍选择 NIS 作为卤代试剂 (entries 7-10); 而后, 我们进一步对反应温度、反应物摩尔比以及 NIS 的量进行筛选, 发现当使用 1.5 当量的 NIS 时其产率最高为 70% (entries 11-17); 最后, 我们对其反应温度以及进行调控, 发现延长反应时间有利于产物 **4aa** 的合成, 但反应时间过长也会产生其余副产物, 因此合成 **4aa** 的最佳反应时间为 16 h (entries 18-19), 而加入更多的水其产率反而下降 (entry 20)。基于上述实验, 最终确定合成产物 **4aa** 的最佳条件为 1.0 当量的环外 α,β -不饱和异噁唑酮 **1a** (0.4 mmol)、1.2 当量的脒 **2a** (0.48 mmol) 和 1.5 当量的 NIS (0.6 mmol) 在乙腈溶液 (4 mL) 中加入 200 μ L H₂O, 80 $^{\circ}$ C 下反应 16 h 得到产物 **4aa** 产率最高为 74%(entry 18)。

Table 2-2. Optimization of the Reaction Conditions for the Synthesis of 4-Acylimidazole 4aa^a

							
entry	molar ratio (1a : 2a)	[X] (equiv)	solvent	H ₂ O (μ L)	temp ($^{\circ}$ C)	time (h)	yield ^b (%)
1	1:1.2	NIS (1.0)	toluene	200	80	12	28
2	1:1.2	NIS (1.0)	MeCN	200	80	12	58
3	1:1.2	NIS (1.0)	PhCl	200	80	12	25
4	1:1.2	NIS (1.0)	DCE	200	80	12	31
5	1:1.2	NIS (1.0)	DMSO	200	80	12	trace

6	1:1.2	NIS (1.0)	MeCN	/	80	12	35
7	1:1.2	NBS (1.0)	MeCN	200	80	12	41
8	1:1.2	I ₂ (1.0)	MeCN	200	80	12	6
9	1:1.2	PhI(OAc) ₂ (1.0)	MeCN	200	80	12	trace
10	1:1.2	DBDMH (1.0)	MeCN	200	80	12	43
11	1:1.2	NIS (1.0)	MeCN	200	60	12	42
12	1:1.2	NIS (1.0)	MeCN	200	reflux	12	58
13	1:1	NIS (1.0)	MeCN	200	80	12	49
14	1:1.5	NIS (1.0)	MeCN	200	80	12	58
15	1:1.2	NIS (1.2)	MeCN	200	80	12	63
16	1:1.2	NIS (1.5)	MeCN	200	80	12	70
17	1:1.2	NIS (2.0)	MeCN	200	80	12	68
18	1:1.2	NIS (1.5)	MeCN	200	80	16	74
19	1:1.2	NIS (1.5)	MeCN	200	80	20	73
20	1:1.2	NIS (1.5)	MeCN	400	80	16	62

^aReaction conditions: a mixture of **1a** (0.4 mmol), **2a**, halogenating reagent, solvent (4 mL), and H₂O (if necessary) was stirred at the given temperature for designated time. ^bIsolated yield based on **1a**.

2.2.4 反应机理探究

基于上述实验，我们对其反应机理进一步探究（Table 2-3）。我们分别对产物 **3aa** 和 **4aa** 的最佳条件进行自由基捕获实验以及氮气保护试验，当对反应进行氮气保护时，其产率几乎没有变化，这表明该反应与氧气无关；而当加入自由基捕获剂 TEMPO 时，产率也几乎没有改变，这一现象表明该反应并非自由基反应。

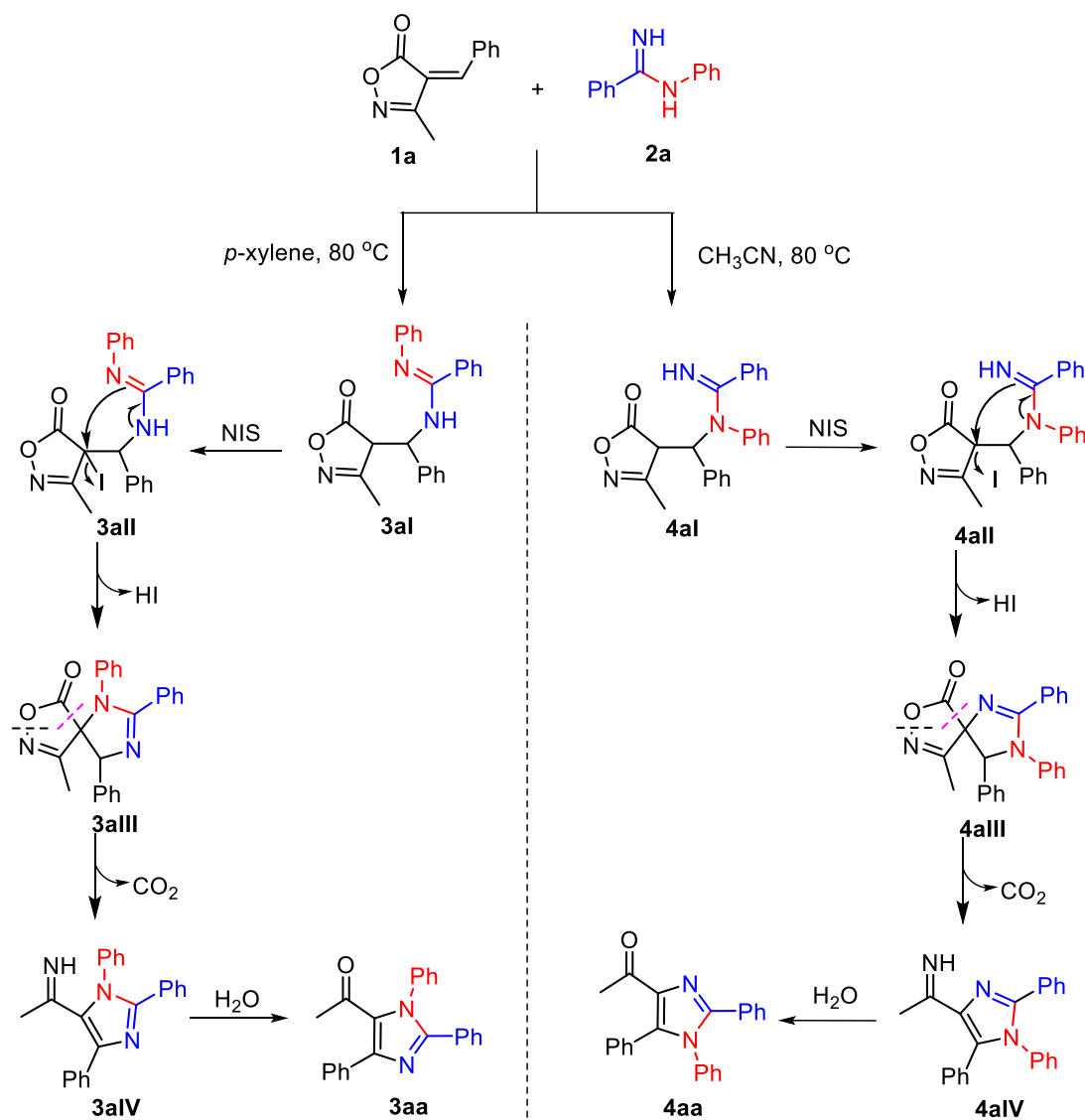
Table 2-3. Exploration experiment of reaction mechanism for the Synthesis of 5-Acylimidazole 3aa^a and 4-Acylimidazole 4aa^a

entry	molar ratio (1a:2a)	[X] (equiv)	solvent	Oxidant	H ₂ O (μL)	temp (°C)	time (h)	yield ^b (%)	
								3aa	4aa
1	1:1.2	NIS (1.0)	<i>p</i> -xylene	Air	200	80	12	82	11
2 ^c	1:1.2	NIS (1.0)	<i>p</i> -xylene	/	200	80	12	81	10
3	1:1.2	NIS (1.0)	<i>p</i> -xylene	TEMPO	200	80	12	79	12
4	1:1.2	NIS (1.5)	MeCN	Air	200	80	16	18	74
5 ^c	1:1.2	NIS (1.5)	MeCN	/	200	80	16	17	74
6	1:1.2	NIS (1.5)	MeCN	TEMPO	200	80	16	17	72

^aReaction conditions: a mixture of **1a** (0.4 mmol), **2a**, halogenating reagent, solvent (4 mL), and H₂O (if necessary) was stirred at the given temperature for designated time. ^bIsolated yield based on **1a**. ^cUnder N₂ atmosphere.

通过对机理的进一步实验表明，在 N₂ 氛围下，反应几乎无变化；加入自由基捕获剂后反应也无变化，因此该反应不是自由基反应且与空气中的氧气无关，

基于上述实验我们对反应机理进行了猜测，具体如下所示 Scheme 2-4:



Scheme 2-4

首先，环外 α,β -不饱和异噁唑酮 **1a** 和脒 **2a** 发生迈克尔加成反应得到加成中间体 **3aI** 和 **4aI**，该反应选择性调控也体现在这一步，因其迈克尔加成位点不同，直接决定了整个反应的选择性调控；随后 N-碘代丁二酰亚胺（NIS）对中间体羰基 α -H 发生碘化反应得到中间体 **3aII** 和 **4aII**；继而碘化物发生分子内亲核取代反应，构建异噁唑啉基螺咪唑啉 **3aIII** 和 **4aIII**；后续通过 N-O 键断裂开环过程分别得到亚胺中间体 **3aIV** 和 **4aIV**；最后经亚胺水解转化，高效获得最终产物 5-酰基咪唑 **3aa** 和 4-酰基咪唑 **4aa**。

为了验证上述机理，我们分别在合成 5-酰基咪唑 **3aa** 和 4-酰基咪唑 **4aa** 的标准条件下反应 45 min 对其反应混合物分别进行了 HR-MS 检测分析，测试结果如下：

Elemental Composition Report

Page 1

Single Mass Analysis

Tolerance = 5.0 mDa / DBE: min = -1.5, max = 50.0

Element prediction: Off

Number of isotope peaks used for i-FIT = 3

Monoisotopic Mass, Even Electron Ions

328 formula(e) evaluated with 1 results within limits (up to 50 closest results for each mass)

Elements Used:

C: 24-24 H: 20-20 N: 0-30 O: 0-100

12

241101-6-XH-1 31 (0.219)

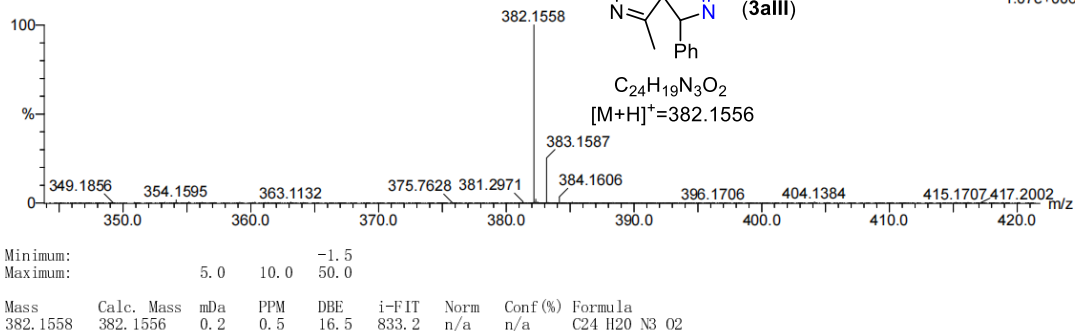


Figure 2-1

Elemental Composition Report

Page 1

Single Mass Analysis

Tolerance = 5.0 mDa / DBE: min = -1.5, max = 50.0

Element prediction: Off

Number of isotope peaks used for i-FIT = 3

Monoisotopic Mass, Even Electron Ions

328 formula(e) evaluated with 1 results within limits (up to 50 closest results for each mass)

Elements Used:

C: 24-24 H: 20-20 N: 0-30 O: 0-100

12

241101-6-XH-2 21 (0.147)

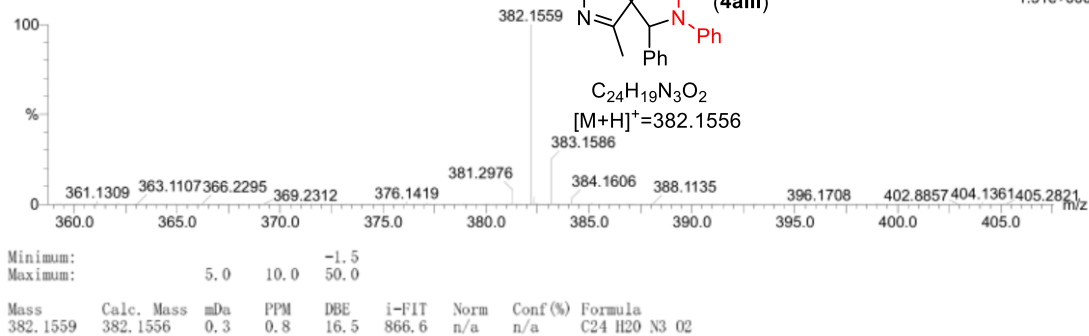


Figure 2-2

Elemental Composition Report

Page 1

Single Mass Analysis

Tolerance = 5.0 mDa / DBE: min = -1.5, max = 50.0

Element prediction: Off

Number of isotope peaks used for i-FIT = 3

Monoisotopic Mass, Even Electron Ions

266 formula(e) evaluated with 1 results within limits (up to 50 closest results for each mass)

Elements Used:

C: 23-23 H: 19-19 N: 0-30 O: 0-100

12

241101-6-XH-1 9 (0.084)

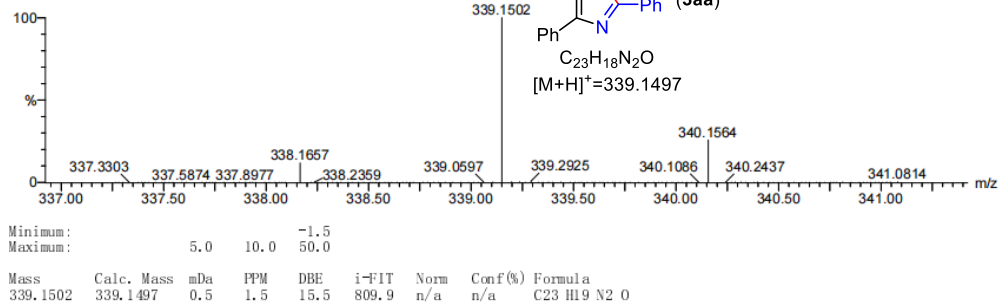


Figure 2-5

Elemental Composition Report

Page 1

Single Mass Analysis

Tolerance = 5.0 mDa / DBE: min = -1.5, max = 50.0

Element prediction: Off

Number of isotope peaks used for i-FIT = 3

Monoisotopic Mass, Even Electron Ions

266 formula(e) evaluated with 1 results within limits (up to 50 closest results for each mass)

Elements Used:

C: 23-23 H: 19-19 N: 0-30 O: 0-100

12

241101-6-XH-2 37 (0.250)

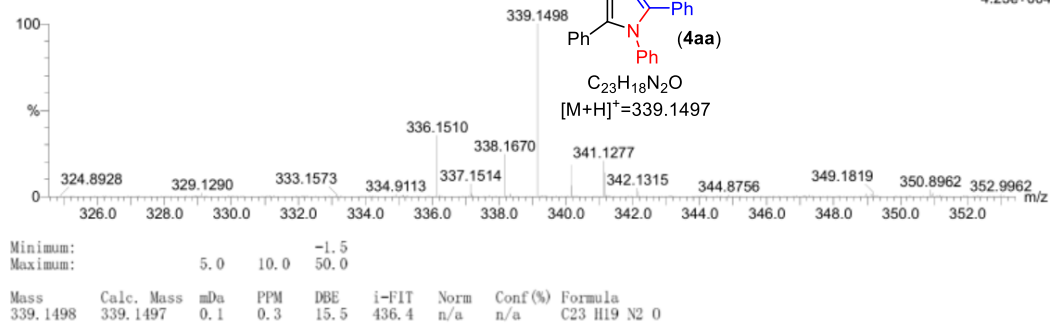
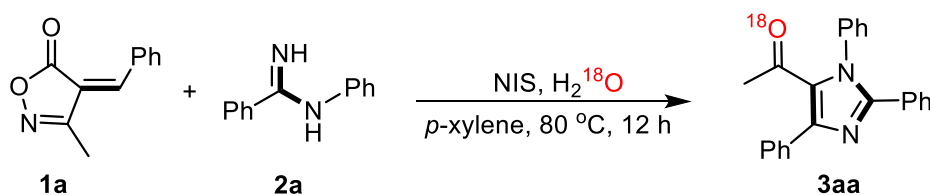


Figure 2-6

通过 HR-MS 测试,成功捕捉到了螺环中间体 **3aIII**、**4aIII** 质谱信号(Figure 2-1、Figure 2-2)、亚胺中间体 **3aIV**、**4aIV** 质谱信号 ((Figure 2-3、Figure 2-4) 以及最终产物 **3aa**、**4aa** 质谱信号 ((Figure 2-5、Figure 2-6)。

为了验证反应中的水确实来自于外加水,我们进一步做了 ^{18}O 跟踪实验,合成 5-酰基咪唑 **3aa** 和 4-酰基咪唑 **4aa** 反应条件不变,反应经严格无水无氧处理后加入 H_2^{18}O , 在 N_2 保护下反应。待反应结束后,柱层析分离产物 **3aa** 和 **4aa**, 对其进行 HR-MS 检测,成功捕捉到了含有 ^{18}O 分子量的产物 (Figure 2-7、Figure 2-

8)。



Scheme 2-5

Elemental Composition Report

Page 1

Single Mass Analysis

Tolerance = 10.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0

Element prediction: Off

Number of isotope peaks used for i-FIT = 3

Monoisotopic Mass, Even Electron Ions

251 formula(e) evaluated with 1 results within limits (up to 50 best isotopic matches for each mass)

Elements Used:

C: 23-23 H: 0-101 N: 0-200 18O: 0-200

12

241101-6-XH-3 29 (0.189)

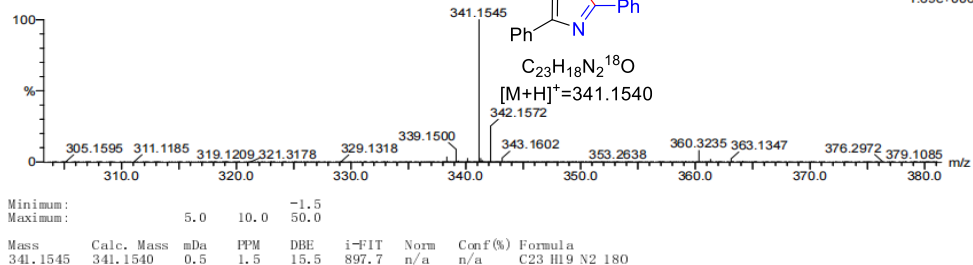
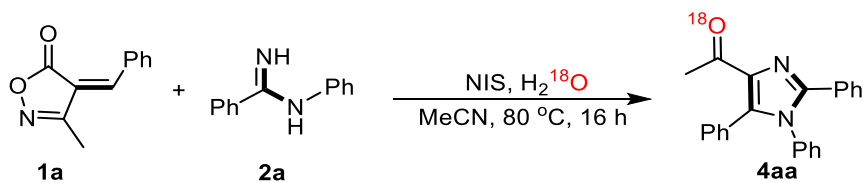


Figure 2-7



Scheme 2-6

Elemental Composition Report

Page 1

Single Mass Analysis

Tolerance = 5.0 mDa / DBE: min = -1.5, max = 50.0

Element prediction: Off

Number of isotope peaks used for i-FIT = 3

Monoisotopic Mass, Even Electron Ions

266 formula(e) evaluated with 1 results within limits (up to 50 closest results for each mass)

Elements Used:

C: 23-23 H: 19-19 N: 0-30 O: 0-100

12

241101-6-XH-4 26 (0.173)

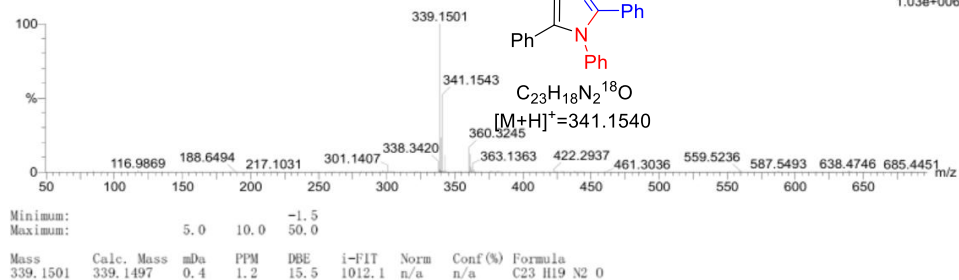
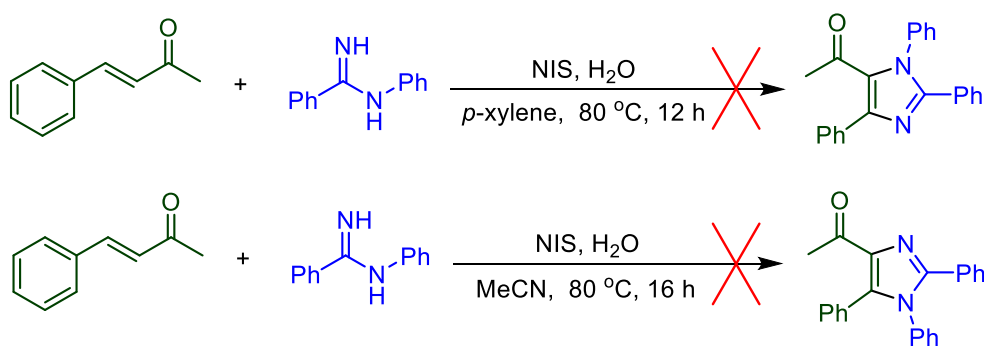


Figure 2-8

结合机理探究以及前期对酰基咪唑衍生物合成方法的调研,我们发现前期很多酰基咪唑衍生物的合成是通过直链酮(例如查尔酮、丙烯酮、胺酮等)与另一化合物直接环化构建酰基咪唑衍生物^[74,77,78],而在我们的机理探究过程中,该反应需经过迈克尔加成、碘化、分子内环化、开环脱羧、水解这一系列的过程,因此我们猜想能否直接使用直链酮与脒在该反应的最佳条件下,与环外 α,β -不饱和异噁唑酮一样直接构建区域选择性的 5-酰基咪唑和 4-酰基咪唑。

基于上述猜想,我们使用苯亚甲基丙酮和脒分别在合成 5-酰基咪唑和 4-酰基咪唑的最佳条件下反应,具体反应如下:



Scheme 2-7

反应结束通过 TLC 板点板观察,并未有预期产物生成,这表明环外 α,β -不饱和异噁唑酮在该反应是不可或缺的,同时也进一步证明了该反应的重要性。

2.3 本章小结

基于上述实验与探讨,我们以环外 α,β -不饱和异噁唑酮 **1a** 和脒 **2a** 作为模型反应,分离得到 5-酰基咪唑 **3aa** 和 4-酰基咪唑 **4aa** 两种产物,产物结构经核磁谱图验证过后又通过 X-射线单晶衍射进一步论证产物结构。而后,对于选择性合成两种产物的条件进行优化,我们分别从卤代试剂、溶剂、温度、时间、原料摩尔比、含水量等方面进行条件优化,最终确定合成 **3aa** 的最佳条件为: 1.0 当量的环外 α,β -不饱和异噁唑酮 **1a** (0.4 mmol)、1.2 当量的脒 **2a** (0.48 mmol) 和 1.0 当量的 NIS (0.4 mmol) 在对二甲苯 (4 mL) 溶液中加入 200 μ L H₂O 反应 12 h 得到产物 **3aa** 产率最佳; 合成产物 **4aa** 的最佳条件为: 1.0 当量的环外 α,β -不饱和异噁唑酮 **1a** (0.4 mmol)、1.2 当量的脒 **2a** (0.48 mmol) 和 1.5 当量的 NIS (0.6 mmol) 在乙腈溶液 (4 mL) 中加入 200 μ L H₂O 反应 16 h 得到产物 **4aa** 产率最佳。我们对该反应的机理进行了猜测,并通过控制性试验以及 HR-MS 进一步佐证反应机理的合理性。

第3章 NIS 促进的 5-酰基咪唑的合成

3.1 实验部分

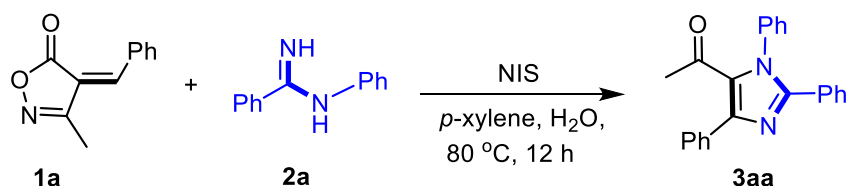
3.1.1 仪器和试剂

试剂名称	纯度	生产厂家
乙酰乙酸乙酯	分析纯	上海阿达玛斯试剂有限公司
N-碘代丁二酰亚胺	分析纯	上海阿达玛斯试剂有限公司
4-甲基苯甲醛	分析纯	国药集团化学试剂有限公司
3-甲基苯甲醛	分析纯	国药集团化学试剂有限公司
4-氯苯甲醛	分析纯	国药集团化学试剂有限公司
3-氯苯甲醛	分析纯	国药集团化学试剂有限公司
2-氯苯甲醛	分析纯	国药集团化学试剂有限公司
4-溴苯甲醛	分析纯	国药集团化学试剂有限公司
3-溴苯甲醛	分析纯	国药集团化学试剂有限公司
2-溴苯甲醛	分析纯	国药集团化学试剂有限公司
4-甲氧基苯甲醛	分析纯	国药集团化学试剂有限公司
3,4-二甲基苯甲醛	分析纯	国药集团化学试剂有限公司
2-噻吩苯甲醛	分析纯	国药集团化学试剂有限公司
间甲基苯甲腈	分析纯	萨恩化学技术(上海)有限公司
邻甲基苯甲腈	分析纯	萨恩化学技术(上海)有限公司
对氯苯甲腈	分析纯	萨恩化学技术(上海)有限公司
对溴苯甲腈	分析纯	萨恩化学技术(上海)有限公司
正丁腈	分析纯	萨恩化学技术(上海)有限公司
对甲基苯胺	分析纯	国药集团化学试剂有限公司
间甲基苯胺	分析纯	国药集团化学试剂有限公司
邻甲基苯胺	分析纯	国药集团化学试剂有限公司
对氯苯胺	分析纯	国药集团化学试剂有限公司
对溴苯胺	分析纯	国药集团化学试剂有限公司
间溴苯胺	分析纯	国药集团化学试剂有限公司
间氟苯胺	分析纯	国药集团化学试剂有限公司
3,4-二氯苯胺	分析纯	国药集团化学试剂有限公司
3,5-二甲基苯胺	分析纯	国药集团化学试剂有限公司

常规溶剂	分析纯	国药集团化学试剂有限公司
活性炭	化学纯	国药集团化学试剂有限公司
薄层层析硅胶（400 目）	化学纯	青岛海洋化工有限公司
柱层层析硅胶（200-300 目）	化学纯	青岛海洋化工有限公司

注：实验仪器及其他试剂见第二章。

3.2 目标产物 3 的合成（以 3aa 为例）



Scheme 3-1

在 25 mL 反应试管中加入 0.4 mmol 环外 α,β -不饱和异噁唑酮 **1a**、0.48 mmol 肼 **2a**、0.4 mmol NIS 和对二甲苯 4 mL 以及 200 μ L H_2O 加热至 80 $^{\circ}C$ 反应 12 h，冷却至室温，加入适量柱层析硅胶（200-300 目）后减压浓缩，柱层析（石油醚：乙酸乙酯=4:1）分离得到产物 110.9 mg，产率为 82%。

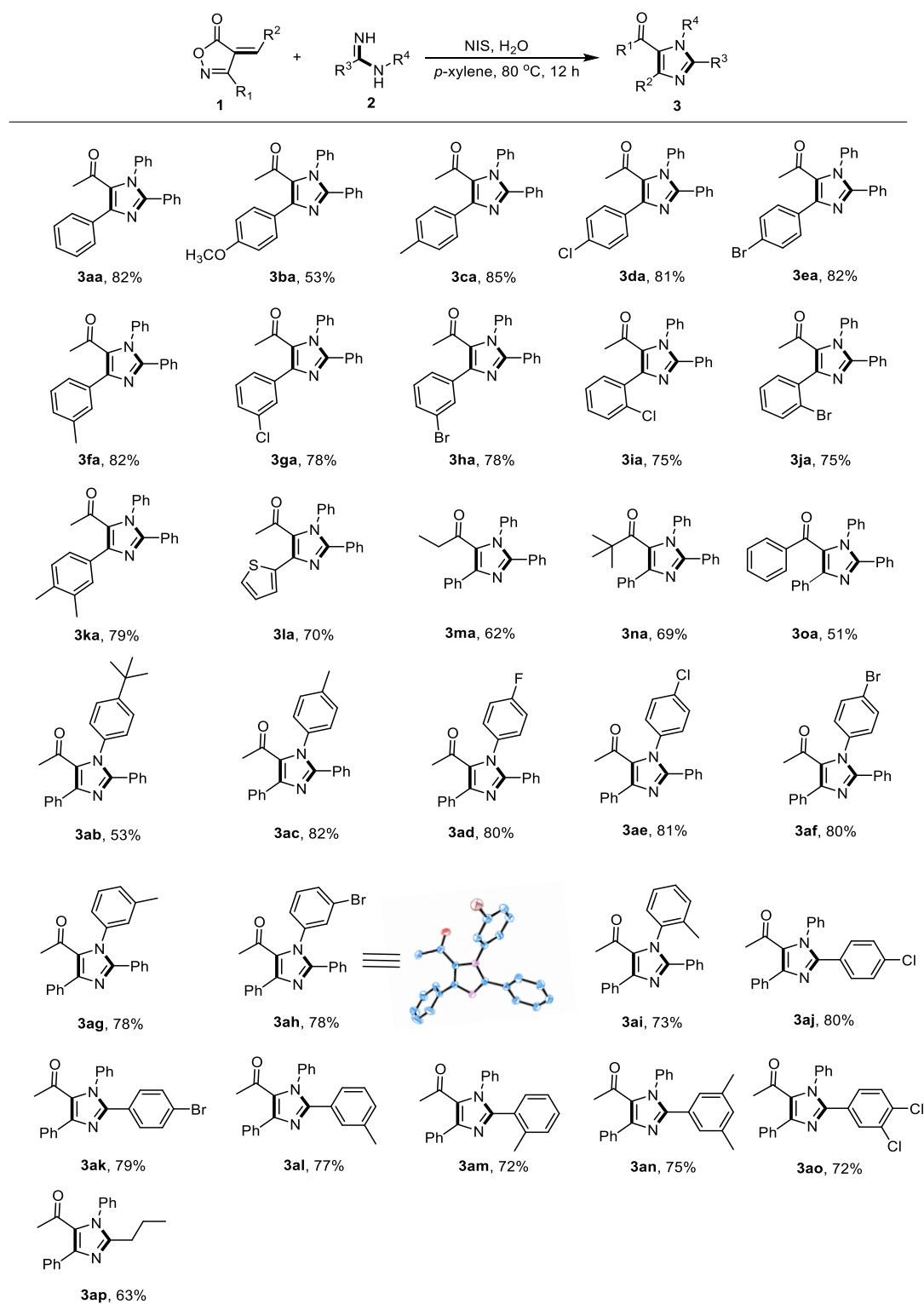
3.3 结果与讨论

3.3.1 5-酰基咪唑衍生物的底物扩展

为了探究该反应的普适性，我们在最佳条件下对反应进行底物扩展，使用不同取代基的环外 α,β -不饱和异噁唑酮 **1** 和肼 **2**，所得 5-酰基咪唑衍生物的产率也有所不同，如下图 Table 3-1 所示，可以看出所得产物产率中等较好。当更换环外 α,β -不饱和异噁唑酮 **1** 上的 R^2 基团，苯环上连有不同取代基时（**3ba-3ia**），产率在 53-83%之间，其中强给电子基团- OCH_3 的产物收率最低，而吸电子基团如-Cl、-Br 等，产率较为不错；而当苯环上取代基位置不同时，邻、间、对位的产物产率依次升高，这可能与空间位阻有关；我们还将 R^2 基团更换为杂环的噻吩基团（**3ia**），所得产物收率也不错，可以达到 70%；而后我们更换了环外 α,β -不饱和异噁唑酮 **1** 上的 R^1 基团，分别将其甲基更换为乙基（**3ma**）、叔丁基（**3na**）以及苯基（**3oa**），产率分别为 62%、69%、51%，这表明该反应不仅可以用于制备乙酰基咪唑，还可以制备其他脂肪酰基咪唑以及芳酰基咪唑。接下来，我们更换了肼 **2** 上的基团，首先更换了 R^4 上的基团，所得产物收率较好，在 53%-82% 之间（**3ab-3ai**），我们对其中一个产物 **3ah** 生长了单晶，对该产物结构进一步确定，直观地表明了制备产物为 5-酰基咪唑；继续更换 R^3 上的基团，同样收率较为不错，在 63-80%之间（**3aj-3ap**）。通过对 5-酰基咪唑衍生物的底物扩展，证明

了该反应具有良好的反应普适性且并不局限于乙酰基咪唑，还可用来制备其他脂肪酰基咪唑以及芳酰基咪唑且收率不错。

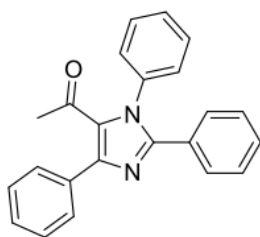
Table 3-1. NIS-Promoted Synthesis of 5-Acylimidazoles 3^{a,b}



^aReaction conditions: a mixture of **1** (0.4 mmol), **2** (0.48 mmol), NIS (0.4 mmol), *p*-xylene (4 mL), and H₂O (200 μ L) was stirred at 80 °C for 12 h. ^bIsolated yield based on **1**.

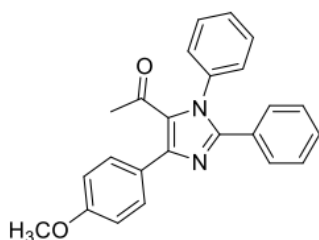
3.3.2 5-酰基咪唑衍生物的结构表征

1、5-酰基咪唑衍生物的 ^1H NMR, ^{13}C NMR 及 HR-MS 数据表征



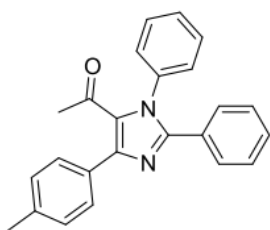
1-(1,2,4-Triphenyl-1H-imidazol-5-yl)ethan-1-one (3aa).

White solid, 82% yield (111.2 mg), mp 156–158 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.67 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.49–7.42 (m, 6H), 7.39 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.27–7.26 (m, 3H), 7.21 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.09 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 190.0, 150.1, 148.9, 137.9, 134.8, 130.4, 129.8 (2C), 129.4, 129.34 (2C), 129.29, 129.2 (2C), 129.0, 128.8, 128.6 (2C), 128.2 (2C), 128.1 (2C), 30.4.



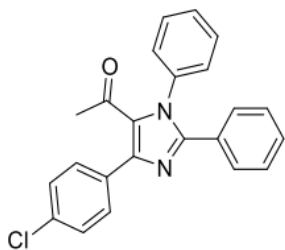
1-(4-(4-Methoxyphenyl)-1,2-diphenyl-1H-imidazol-5-yl)ethan-1-one (3ba).

White solid, 53% yield (77.67 mg), mp 179–181 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.61 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.43–7.42 (m, 3H), 7.38 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.29–7.26 (m, 3H), 7.21 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.10 (s, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 190.0, 160.2, 150.0, 148.9, 138.0, 131.1 (2C), 130.2, 129.5, 129.4 (2C), 129.3, 129.2 (2C), 128.9, 128.2 (2C), 128.1 (2C), 127.1, 114.0 (2C), 55.5, 30.4; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 369.1603, found 369.1617.



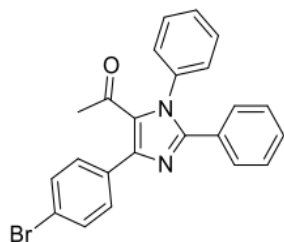
1-(1,2-Diphenyl-4-(p-tolyl)-1H-imidazol-5-yl)ethan-1-one (3ca).

White solid, 85% yield (119.8 mg), mp 190–192 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.56 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.43–7.42 (m, 3H), 7.38 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.29–7.25 (m, 5H), 7.21 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.11 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 190.1, 150.0, 149.1, 138.7, 137.9, 131.8, 130.3, 129.7 (2C), 129.5, 129.4 (2C), 129.3 (3C), 129.2 (2C), 128.9, 128.2 (2C), 128.1 (2C), 30.4, 21.5; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 353.1654, found 353.1659.



1-(4-(4-Chlorophenyl)-1,2-diphenyl-1H-imidazol-5-yl)ethan-1-one (3da).

White solid, 81% yield (120.5 mg), mp 167–169 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.46–7.43 (m, 5H), 7.37 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.30–7.26 (m, 3H), 7.22 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.08 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 189.9, 150.1, 147.2, 137.6, 134.9, 133.1, 131.0 (2C), 130.6, 129.41, 129.35 (2C), 129.3 (3C), 129.1, 128.8 (2C), 128.3 (2C), 128.0 (2C), 30.5; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{18}^{35}\text{ClN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 373.1108, found 373.1120.

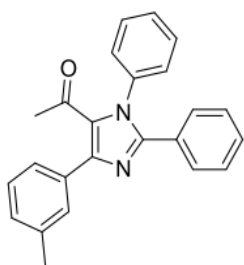


1-(4-(4-Bromophenyl)-1,2-diphenyl-1H-imidazol-5-yl)ethan-

1-one (3ea). White solid, 82% yield (136.2 mg), mp 170–172 °C;

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.61 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.46–7.41 (m, 3H), 7.37 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.30–7.25 (m, 3H), 7.22 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.08 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$

NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 189.9, 150.1, 147.2, 137.6, 133.6, 131.7 (2C), 131.3 (2C), 130.6, 129.40, 129.35 (2C), 129.3 (2C), 129.2, 129.1, 128.3 (2C), 128.0 (2C), 123.2, 30.5; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{18}^{79}\text{BrN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 417.0603, found 417.0605.



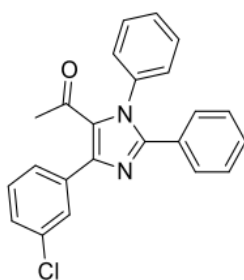
1-(1,2-Diphenyl-4-(*m*-tolyl)-1H-imidazol-5-yl)ethan-1-one

(3fa). White solid, 82% yield (116.1 mg), mp 143–145 °C; ^1H

NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.52 (s, 1H), 7.43–7.34 (m, 7H), 7.29–7.25 (m, 4H), 7.21 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.11 (s, 3H);

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 190.1, 150.0, 149.2, 138.3,

137.9, 134.7, 130.30, 130.28, 129.6, 129.4 (3C), 129.3, 129.2 (2C), 128.9, 128.4, 128.2 (2C), 128.0 (2C), 127.0, 30.4, 21.5; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 353.1654, found 353.1657.



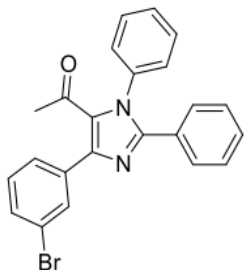
1-(4-(3-Chlorophenyl)-1,2-diphenyl-1H-imidazol-5-yl)ethan-

1-one (3ga). White solid, 78% yield (115.9 mg), mp 136–138 °C;

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.74 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.44–7.37 (m, 7H), 7.30–7.26 (m, 3H), 7.22 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.10 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 189.8,

150.1, 146.8, 137.6, 136.4, 134.5, 130.6, 129.73, 129.70, 129.4,

129.3 (2C), 129.24 (2C), 129.19, 129.1, 128.9, 128.3 (2C), 128.0 (2C), 127.9, 30.5; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{18}^{35}\text{ClN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 373.1108, found 373.1114.

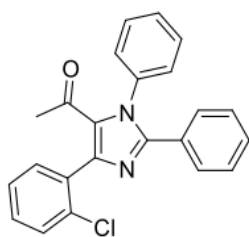


1-(4-(3-Bromophenyl)-1,2-diphenyl-1H-imidazol-5-yl)ethan-

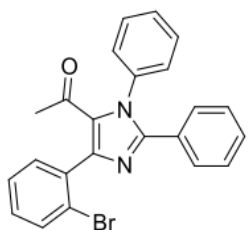
1-one (3ha). White solid, 78% yield (130.2 mg), mp 139–141 °C;

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.44–7.41 (m, 3H), 7.38–7.33 (m, 3H), 7.30–7.26 (m, 3H), 7.22 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.10 (s, 3H);

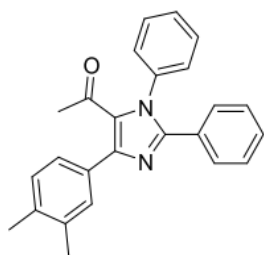
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 189.8, 150.1, 146.8, 137.6, 136.7, 132.6, 131.8, 130.7, 130.0, 129.43, 129.35 (2C), 129.3 (2C), 129.19, 129.15, 128.4, 128.3 (2C), 128.0 (2C), 122.6, 30.6; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{18}^{79}\text{BrN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 417.0603, found 417.0612.



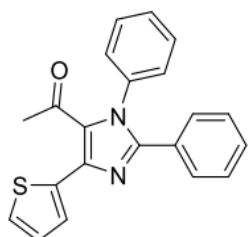
1-(4-(2-Chlorophenyl)-1,2-diphenyl-1H-imidazol-5-yl)ethan-1-one (3ia). White solid, 75% yield (111.4 mg), mp 154–156 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.61–7.60 (m, 1H), 7.54–7.52 (m, 1H), 7.46–7.39 (m, 7H), 7.30–7.26 (m, 3H), 7.21 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.01 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 188.6, 150.5, 146.4, 138.0, 134.6, 134.3, 131.9, 130.8, 130.4, 129.9, 129.42, 129.39 (2C), 129.2 (3C), 129.0, 128.2 (2C), 128.1 (2C), 127.2, 29.3; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{18}^{35}\text{ClN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 373.1108, found 373.1120.



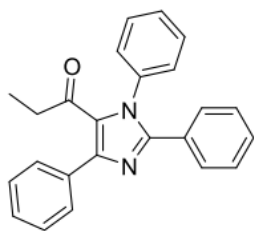
1-(4-(2-Bromophenyl)-1,2-diphenyl-1H-imidazol-5-yl)ethan-1-one (3ja). White solid, 74% yield (123.9 mg), mp 133–135 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.47–7.44 (m, 4H), 7.40 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.34–7.26 (m, 4H), 7.21 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.99 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 188.4, 150.4, 148.2, 138.0, 136.7, 133.1, 131.8, 130.53, 130.50, 129.41, 129.38 (3C), 129.2 (2C), 129.0, 128.2 (2C), 128.1 (2C), 127.7, 124.5, 29.5; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{18}^{79}\text{BrN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 417.0603, found 417.0613.



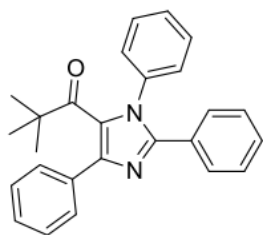
1-(4-(3,4-Dimethylphenyl)-1,2-diphenyl-1H-imidazol-5-yl)ethan-1-one (3ka). White solid, 79% yield (115.9 mg), mp 158–160 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.47 (s, 1H), 7.43–7.40 (m, 3H), 7.39–7.34 (m, 3H), 7.28–7.24 (m, 3H), 7.23–7.19 (m, 3H), 2.335 (s, 3H), 2.329 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 190.2, 150.0, 149.3, 138.0, 137.4, 136.9, 132.2, 130.8, 130.2, 129.8, 129.5, 129.4 (2C), 129.23, 129.20 (2C), 128.9, 128.2 (2C), 128.1 (2C), 127.3, 30.4, 19.9, 19.8; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 367.1810, found 367.1823.



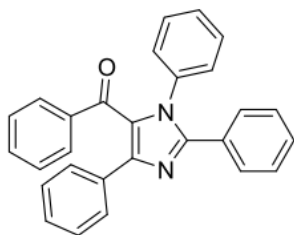
1-(1,2-Diphenyl-4-(thiophen-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)ethan-1-one (3la). White solid, 70% yield (96.2 mg), mp 173–175 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.67–7.65 (m, 1H), 7.46–7.44 (m, 4H), 7.38–7.36 (m, 2H), 7.29–7.23 (m, 5H), 7.15–7.12 (m, 1H), 2.07 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 189.8, 149.8, 141.5, 137.5, 135.9, 130.6, 129.6 (2C), 129.5, 129.4 (3C), 129.1, 128.8, 128.3 (2C), 128.0 (2C), 127.6, 127.5, 30.2; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 345.1062, found 345.1069.

**1-(1,2,4-Triphenyl-1H-imidazol-5-yl)propan-1-one (3ma).**

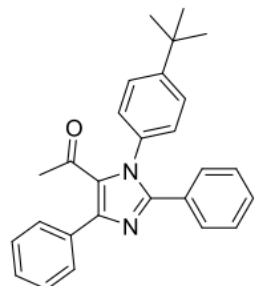
White solid, 62% yield (87.8 mg), mp 182–184 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.32–7.23 (m, 11H), 7.01 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 3.19 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.19 (t, J = 7.3 Hz, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 197.8, 146.7, 138.1, 137.1, 136.2, 130.9 (2C), 129.9, 129.3 (2C), 129.1 (3C), 128.9, 128.8, 128.6, 128.32 (2C), 128.25 (2C), 127.8 (2C), 33.2, 8.0; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 353.1654, found 353.1655.

**2,2-Dimethyl-1-(1,2,4-triphenyl-1H-imidazol-5-yl)propan-1-one (3na).**

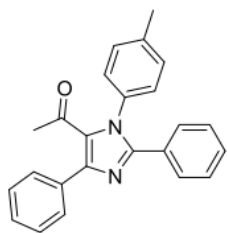
White solid, 69% yield (104.7 mg), mp 178–180 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.60 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.43 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.39–7.36 (m, 2H), 7.35–7.32 (m, 5H), 7.15 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.07 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 1.58 (s, 9H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 174.8, 171.9, 163.3, 139.1, 136.2, 131.1, 129.6, 129.3 (2C), 129.1 (2C), 128.9, 128.8 (3C), 128.6 (2C), 127.5 (2C), 126.2, 124.8 (2C), 36.1, 30.0 (3C); HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 381.1967, found 381.1974.

**Phenyl(1,2,4-triphenyl-1H-imidazol-5-yl)methanone (3oa).**

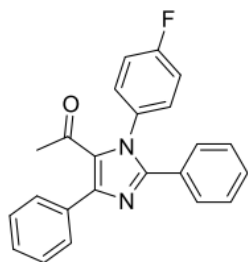
Yellow solid, 51% yield (81.6 mg), mp 183–185 °C [Lit.² 183–184 °C]; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.50–7.48 (m, 2H), 7.46 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.37–7.24 (m, 9H), 7.19–7.14 (m, 5H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 187.8, 149.9, 146.8, 137.8, 137.2, 133.5, 133.1, 130.0 (2C), 129.6, 129.4 (2C), 129.30 (2C), 129.25, 129.2 (3C), 129.0, 128.4 (2C), 128.2 (2C), 128.1 (2C), 127.93 (2C), 127.90.

**1-(1-(4-(tert-Butyl)phenyl)-2,4-diphenyl-1H-imidazol-5-yl)ethan-1-one (3ab).**

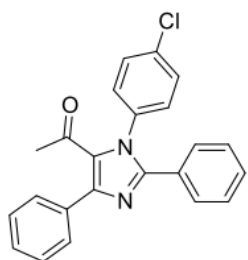
White solid, 53% yield (84.0 mg), mp 166–168 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.67 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.49–7.45 (m, 3H), 7.42 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.29–7.26 (m, 1H), 7.22–7.17 (m, 4H), 2.09 (s, 3H), 1.35 (s, 9H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 190.3, 152.2, 150.2, 148.8, 135.2, 134.9, 130.5, 129.8 (2C), 129.6, 129.4 (2C), 129.3, 128.9, 128.6 (2C), 128.3 (2C), 127.6 (2C), 126.2 (2C), 35.0, 31.5 (3C), 30.6; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 395.2123, found 395.2125.

**1-(2,4-Diphenyl-1-(*p*-tolyl)-1*H*-imidazol-5-yl)ethan-1-one (3ac).**

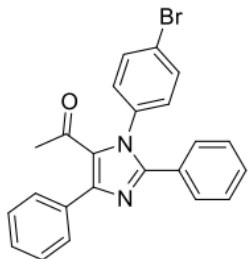
White solid, 82% yield (115.5 mg), mp 154–156 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.67 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.49–7.43 (m, 3H), 7.41 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.30–7.26 (m, 1H), 7.24–7.21 (m, 4H), 7.15 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.09 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 190.2, 150.0, 148.8, 139.0, 135.2, 134.8, 130.5, 129.9 (2C), 129.8 (2C), 129.6, 129.4 (2C), 129.2, 128.8, 128.6 (2C), 128.2 (2C), 127.7 (2C), 30.5, 21.4; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 353.1654, found 353.1658.

**1-(1-(4-Fluorophenyl)-2,4-diphenyl-1*H*-imidazol-5-yl)ethan-1-one (3ad).**

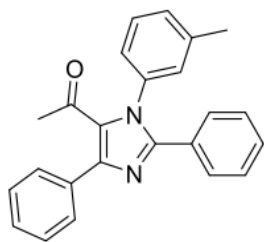
White solid, 80% yield (114.2 mg), mp 161–163 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.50–7.45 (m, 3H), 7.39 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.30 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.26–7.23 (m, 4H), 7.11 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.11 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 189.9, 162.3 (d, J = 250.0 Hz, 1C), 150.4, 149.3, 134.7, 133.9 (d, J = 3.5 Hz, 1C), 130.2, 129.9, 129.84, 129.79 (2C), 129.5, 129.4 (2C), 129.2, 129.0, 128.6 (2C), 128.4 (2C), 116.3, 116.1, 30.4. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ -111.77; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{18}^{19}\text{FN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 357.1403, found 357.1415.

**1-(1-(4-Chlorophenyl)-2,4-diphenyl-1*H*-imidazol-5-yl)ethan-1-one (3ae).**

White solid, 81% yield (119.9 mg), mp 163–165 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.64 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.50–7.45 (m, 3H), 7.43–7.38 (m, 3H), 7.36–7.29 (m, 3H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 2.11 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 189.7, 150.2, 149.4, 139.0, 134.7, 134.6, 130.13, 130.07, 129.8 (2C), 129.6, 129.3 (3C), 129.0 (2C), 128.6 (2C), 128.38 (2C), 128.36, 126.5, 30.3; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{18}^{35}\text{ClN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 373.1108, found 373.1121.

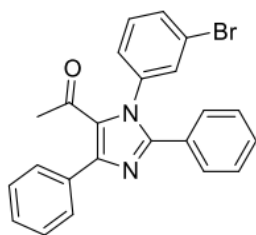
**1-(1-(4-Bromophenyl)-2,4-diphenyl-1*H*-imidazol-5-yl)ethan-1-one (3af).**

White solid, 80% yield (133.2 mg), mp 166–168 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.64 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.50–7.44 (m, 3H), 7.38 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.32 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 2.11 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 189.9, 150.2, 149.4, 137.0, 134.6, 132.5 (2C), 130.2, 129.83 (2C), 129.75 (2C), 129.6, 129.4 (2C), 129.1, 129.0, 128.7 (2C), 128.4 (2C), 123.0, 30.4; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{18}^{79}\text{BrN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 417.0603, found 417.0608.

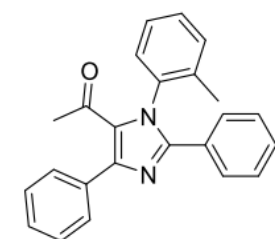


1-(2,4-Diphenyl-1-(*m*-tolyl)-1*H*-imidazol-5-yl)ethan-1-one (3ag). White solid, 78% yield (109.4 mg), mp 149–151 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.67 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.49–7.43 (m, 3H), 7.41 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.32–7.21 (m, 5H), 7.08 (s, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.09 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3)

δ 190.1, 149.9, 148.7, 139.3, 137.7, 134.8, 130.4, 129.8, 129.7 (2C), 129.5, 129.3 (2C), 129.2, 129.0, 128.8, 128.54 (2C), 128.46, 128.2 (2C), 125.1, 30.5, 21.4; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 353.1654, found 353.1663.

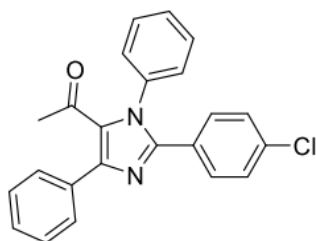


1-(1-(3-Bromophenyl)-2,4-diphenyl-1*H*-imidazol-5-yl)ethan-1-one (3ah). White solid, 78% yield (129.7 mg), mp 154–156 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.64 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.50–7.44 (m, 4H), 7.39 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.33–7.21 (m, 5H), 2.11 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 189.6, 150.1, 149.3, 139.1, 134.6, 132.1, 131.1, 130.2, 130.1, 129.7 (2C), 129.5, 129.3 (2C), 128.93, 128.92, 128.5 (2C), 128.3 (2C), 126.9, 122.4, 30.2; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{18}^{79}\text{BrN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 417.0603, found 417.0615.



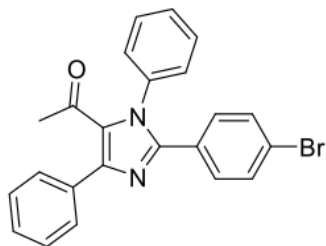
1-(2,4-Diphenyl-1-(*o*-tolyl)-1*H*-imidazol-5-yl)ethan-1-one (3ai). White solid, 73% yield (103.0 mg), mp 104–106 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.68 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.50–7.45 (m, 3H), 7.41 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.37 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.30–7.26 (m, 3H), 7.23–7.20 (m, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.03 (s, 3H);

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 189.7, 149.6, 149.3, 137.3, 135.9, 135.0, 131.0, 129.89, 129.86 (2C), 129.5, 129.42, 129.39, 128.9, 128.8 (2C), 128.6 (2C), 128.3 (2C), 128.2, 126.9, 30.1, 17.7; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 353.1654, found 353.1657.

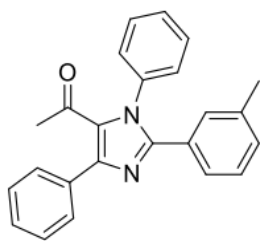


1-(2-(4-Chlorophenyl)-1,4-diphenyl-1*H*-imidazol-5-yl)ethan-1-one (3aj). White solid, 80% yield (120.5 mg), mp 156–158 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.50–7.44 (m, 6H), 7.32 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 2.09 (s,

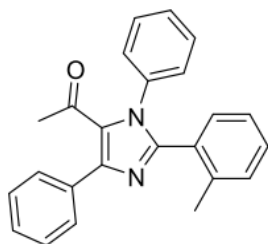
3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 190.0, 149.0, 148.9, 137.7, 135.6, 134.62, 130.55 (3C), 129.7 (2C), 129.4 (2C), 129.2, 129.0, 128.64 (2C), 128.58 (2C), 128.0 (2C), 127.9, 30.4; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{18}^{35}\text{ClN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 373.1108, found 373.1116.



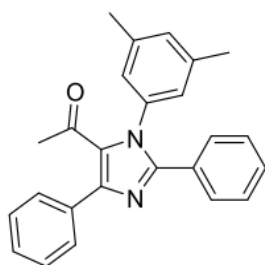
1-(2-(4-Bromophenyl)-1,4-diphenyl-1H-imidazol-5-yl)ethan-1-one (3ak). White solid, 79% yield (131.7 mg), mp 169–171 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.50–7.44 (m, 6H), 7.35 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.27–7.25 (m, 4H), 2.09 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 190.0, 137.7, 134.6, 131.5 (2C), 130.8 (3C), 130.6, 129.7 (2C), 129.4 (2C), 129.2, 129.0, 128.6 (3C), 128.4, 128.0 (2C), 124.0, 30.4; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{18}^{79}\text{BrN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 417.0603, found 417.0614.



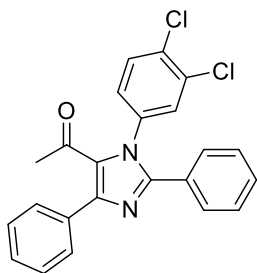
1-(1,4-Diphenyl-2-(*m*-tolyl)-1H-imidazol-5-yl)ethan-1-one (3al). White solid, 77% yield (108.0 mg), mp 139–141 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.67 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.49–7.40 (m, 6H), 7.37 (s, 1H), 7.27–7.26 (m, 2H), 7.10–7.04 (m, 2H), 7.0 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.09 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 190.0, 150.2, 149.0, 138.1, 138.0, 134.8, 130.3 (2C), 130.1, 129.8 (2C), 129.24, 129.19 (2C), 128.9, 128.8, 128.6 (2C), 128.1 (2C), 128.0, 126.2, 30.4, 21.4; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 353.1654, found 353.1670.



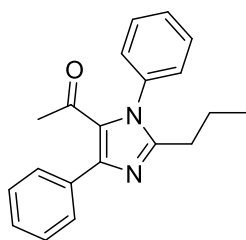
1-(1,4-Diphenyl-2-(*o*-tolyl)-1H-imidazol-5-yl)ethan-1-one (3am). White solid, 72% yield (101.8 mg), mp 115–117 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.71 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.48–7.41 (m, 3H), 7.30–7.29 (m, 3H), 7.19 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.13–7.11 (m, 4H), 7.04 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 190.3, 150.9, 148.2, 138.1, 137.2, 134.6, 130.8, 130.2, 129.8 (2C), 129.5, 129.44, 129.39, 128.85 (2C), 128.77, 128.49, 128.46 (2C), 127.4 (2C), 125.2, 30.4, 20.3; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 353.1654, found 353.1659.



1-(1-(3,5-Dimethylphenyl)-2,4-diphenyl-1H-imidazol-5-yl)ethan-1-one (3an). White solid, 75% yield (109.4 mg), mp 171–173 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.67 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.47 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.44–7.41 (m, 3H), 7.30–7.21 (m, 3H), 7.06 (s, 1H), 6.88 (s, 2H), 2.31 (s, 6H), 2.08 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 190.2, 149.7, 148.5, 139.0, 137.6, 134.8, 130.7, 130.5, 129.7 (2C), 129.6, 129.21 (2C), 129.18, 128.7, 128.5 (2C), 128.2 (3C), 125.5 (2C), 30.5, 21.3 (2C); HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 367.1810, found 367.1814.



1-(1-(3,4-Dichlorophenyl)-2,4-diphenyl-1H-imidazol-5-yl)ethan-1-one (3ao). White solid, 72% yield (117.8 mg), mp 191–193 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.62 (dd, $J = 7.9$, 1.5 Hz, 2H), 7.51–7.46 (m, 4H), 7.41 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H), 7.35–7.32 (m, 1H), 7.30–7.26 (m, 2H), 7.14 (dd, $J = 8.6$, 2.4 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 189.6, 150.4, 149.7, 137.3, 134.5, 133.4, 133.1, 130.8, 130.1 (2C), 129.83 (2C), 129.81, 129.4 (2C), 129.1, 128.8, 128.7 (2C), 128.6 (2C), 127.7, 30.3; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{17}^{35}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 407.0718, found 407.0726.



1-(1,4-Diphenyl-2-propyl-1H-imidazol-5-yl)ethan-1-one (3ap). Orange oil, 63% yield (76.5 mg), ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.63–7.60 (m, 2H), 7.53–7.43 (m, 6H), 7.28–7.25 (m, 2H), 2.50 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.74–1.67 (m, 2H), 0.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 189.2, 153.1, 148.8, 137.6, 135.0, 129.8 (2C), 129.4, 129.3 (2C), 129.0, 128.7, 128.4 (2C), 127.4 (2C), 29.9, 29.1, 21.5, 14.0; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 305.1654, found 305.1668.

2、5-酰基咪唑衍生物 **3ah** 的 X-射线单晶衍射表征

在 3-5 °C 下从丙酮/正己烷混合物中缓慢挥发得到底物 **3ah** 单晶，使用石墨单色 $\text{MoK}\alpha$ 辐射 ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) CCD 面阵探测器衍射仪 (Bruker APEX-II)，扫描范围为 $4.902 < 2\theta < 55.034^\circ$ 得到底物 **3ah** 单晶数据如 Table 3-2 所示，经 SHELXT Structure Solution 的本征相位法和 SHELXL 精化软件的最小二乘法解析出化合物 **3ah** 的构型，晶体结构如 Figure 3-1 所示。

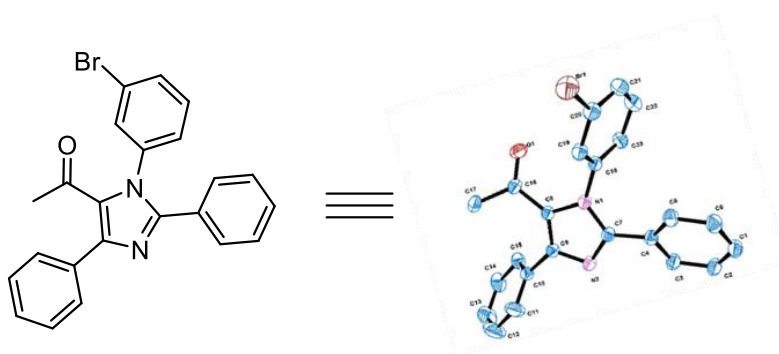


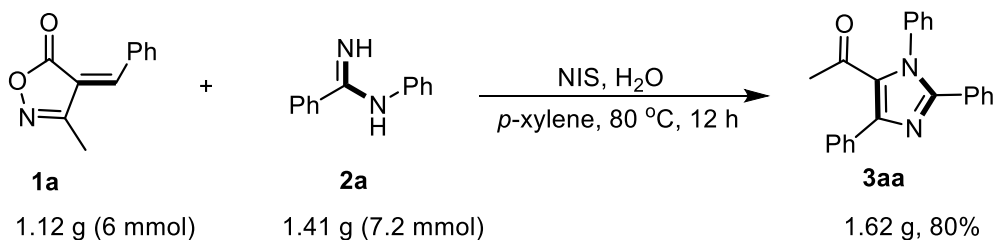
Figure 3-1

Table 3-2. Crystal Data and Structure Refinement for 3ah

Identification code	CCDC 2379367
Empirical formula	C ₂₃ H ₁₇ N ₂ OBr
Formula weight	417.29
Temperature/K	294
Crystal system	triclinic
Space group	P-1
a/Å	9.0223 (7)
b/Å	10.0152 (7)
c/Å	11.8342 (9)
$\alpha/^\circ$	103.506 (2)
$\beta/^\circ$	112.130 (2)
$\gamma/^\circ$	90.395 (2)
Volume/Å ³	957.81 (12)
Z	2
$\rho_{\text{calc}}/\text{cm}^3$	1.447
μ/mm^{-1}	2.161
F(000)	424.0
Radiation	0.12 × 0.11 × 0.1
2 θ range for data collection/ $^\circ$	MoK α ($\lambda = 0.71073$)
Index ranges	4.902 to 55.034
Reflections collected	-11 ≤ h ≤ 11, -12 ≤ k ≤ 13, -15 ≤ l ≤ 15
Independent reflections	31580
Data/restraints/parameters	4401 [$R_{\text{int}} = 0.0694$, $R_{\text{sigma}} = 0.0458$]
Goodness-of-fit on F ²	4401/0/245
Final R indexes [$I \geq 2\sigma(I)$]	1.063
Final R indexes [all data]	$R_1 = 0.0513$, $wR_2 = 0.1493$
Largest diff. peak/hole / e Å ⁻³	$R_1 = 0.0618$, $wR_2 = 0.1587$

3.3.3 放大（克级）反应

上述实验表明，该反应在毫克级的合成中效果不错，因此我们对其进行放大（克级）反应探究反应在合成上的实用性。我们对化合物 **3aa** 的合成模型进行放大（克级）反应（Scheme 3-2）。当 **1a**（6 mmol）和 **2a**（7.2 mmol）在最佳条件下反应时，分离纯化可得产物 **3aa** 的产率为 80%（1.62 g）。



Scheme 3-2

3.4 本章小结

综上所述，本章以环外 α,β -不饱和异噁唑酮 **1** 与脒 **2** 为原料，在合成 5-酰基咪唑衍生物 **3** 的最佳条件下：1.0 当量的环外 α,β -不饱和异噁唑酮、1.2 当量的脒、1.0 当量的 NIS 以及 200 μL H₂O 在对二甲苯溶剂中 ($V_1:V_2=1:20$)，加热至 80 °C 反应 12 h，通过更换他们的取代基进行底物扩展，以探索该反应的普适性。对于这一反应的底物扩展，我们共合成出 **3** 系列产物 5-酰基咪唑衍生物 30 个，其收率较好，在 51-85% 之间，这表明该反应在连有不同取代基时都有良好的普适性，其中需要特别强调的是，我们不仅成功合成出乙酰基咪唑，还成功制备了其余脂肪酰基咪唑以及芳酰基咪唑，这进一步拓宽了该反应的普适性；对于所有底物，我们均通过了 ¹H NMR、¹³C NMR 以及 HR-MS 表征，证明该底物结构的正确性。除此以外，为证明反应的实用性，我们还进行了放大（克级）反应，以化合物 **3aa** 的合成作为模板反应，最终得到了收率为 80%（1.62 g）的产物 **3aa**，这一可观的收率表明该反应具有良好的实用性。基于上述实验表明，该方法是一种新型合成 5-酰基咪唑的方法，具有良好的普适性以及实用性，反应步骤简单、原料易得且收率较好，为 5-酰基咪唑衍生物的合成提供了新路径。

第4章 NIS 促进的 4-酰基咪唑的合成

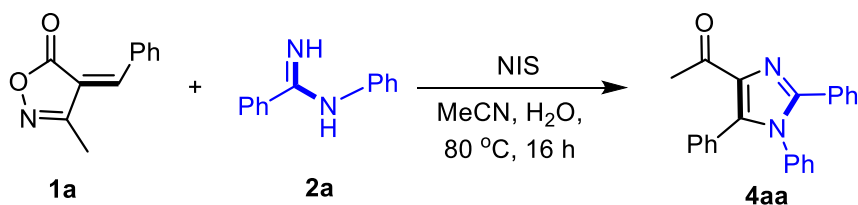
4.1 实验部分

4.1.1 仪器和试剂

试剂名称	纯度	生产厂家
丙酰乙酸乙酯	分析纯	上海阿达玛斯试剂有限公司
3-氧代 3-苯基丙酸甲酯	分析纯	上海阿达玛斯试剂有限公司
新戊酰乙酸甲酯	分析纯	上海阿达玛斯试剂有限公司
常规溶剂	分析纯	国药集团化学试剂有限公司
活性炭	化学纯	国药集团化学试剂有限公司
薄层层析硅胶（400 目）	化学纯	青岛海洋化工有限公司
柱层层析硅胶（200-300 目）	化学纯	青岛海洋化工有限公司

注：实验仪器及其他试剂见第二章

4.2 目标产物 4 的合成（以 4aa 为例）



Scheme 4-1

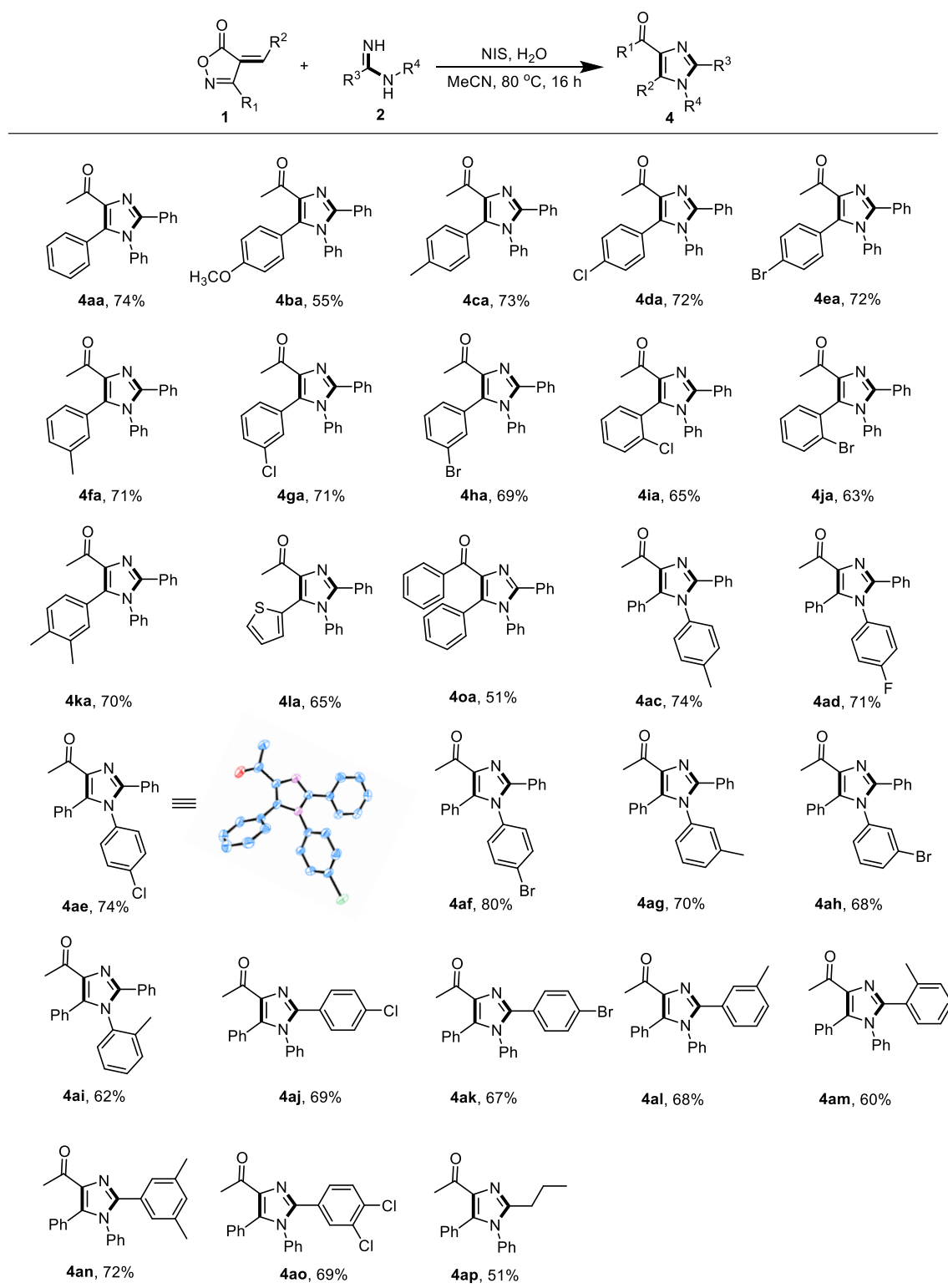
在 25 mL 反应试管中加入 0.4 mmol 环外 α,β -不饱和异噁唑酮 **1a**、0.48 mmol 脒 **2a**、0.6 mmol NIS 和乙腈 4 mL 以及 200 μL H_2O ，加热至 80 $^\circ\text{C}$ 反应 16 h，然后冷却至室温，加入适量柱层析硅胶（200-300 目）后减压浓缩，柱层析（石油醚：乙酸乙酯=4:1）分离得到产物 100.10 mg，产率为 74%。

4.3 结果与讨论

4.3.1 4-酰基咪唑衍生物的底物扩展

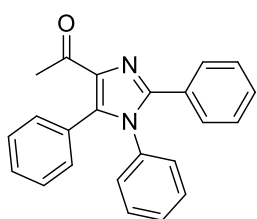
为进一步探究合成 4-酰基咪唑衍生物反应的普适性，我们在合成 4-酰基咪唑衍生物的最佳条件下（1.0 当量的环外 α,β -不饱和异噁唑酮、1.2 当量的脒、1.5 当量的 NIS、200 μL H_2O 在 4 mL 乙腈溶剂中 80 $^\circ\text{C}$ 下反应 16 h）对其进行底物扩展，通过更换环外 α,β -不饱和异噁唑酮 **1** 和脒 **2** 的取代基，探索不同取代基的

位阻效应以及电子效应对该类反应的影响。所扩底物如下所示 (Table 4-1), 我们首先更换了环外 α,β -不饱和异噻唑酮 **1** 上的 R^2 基团 (**4ba-4la**), 收率在 55%-73% 之间, 强给电子基团-OCH₃ 的收率较低为 55% (**4ba**), 同样, 我们也扩展了杂环产物, 当 R^2 基团为噻吩基团时, 也能得到收率为 65% 的产物 (**4la**); 而后我们更换了环外 α,β -不饱和异噻唑酮 **1** 上的 R^1 基团, 虽然同 5-酰基咪唑衍生物的底物扩展一样, 我们将 R^1 基团更换为叔丁基、苯基、乙基, 但结果并不理想, 同 5-酰基咪唑衍生物的合成反应不同, 4-酰基咪唑衍生物的合成更加困难, 因此很多更换的基团未能得到我们想要的产物, 我们仅如愿得到了芳酰基咪唑 **4oa**, 收率为 51%。接下来, 我们改变脒 **2** 上的原料, 首先改变 R^4 的基团, 产物收率在 62%-80% 之间 (**4ac-4ai**), 其中, 我们对底物 **4ae** 生长了单晶, 通过 X-射线单晶衍射对该产物结构进行了进一步的确定; 而后我们改变 R^3 的基团进行底物扩展, 产物收率在 51%-72% 之间 (**4aj-4ap**)。综上, 我们共扩得产物 27 个, 通过对 4-酰基咪唑衍生物的底物扩展, 证明了该反应具有良好的普适性。

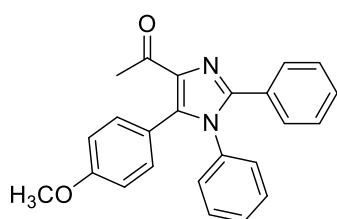
Table 4-1. NIS-Promoted Synthesis of 4-Acylimidazoles **4**^{a,b}

^aReaction conditions: a mixture of **1** (0.4 mmol), **2** (0.48 mmol), NIS (0.6 mmol), CH₃CN (4 mL), and H₂O (200 μL) was stirred at 80 °C for 16 h. ^bIsolated yield based on **1**.

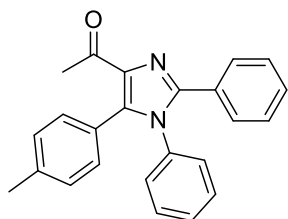
4.3.2 4-酰基咪唑衍生物的结构表征

1、4-酰基咪唑衍生物的 ^1H NMR, ^{13}C NMR 及 HR-MS 数据表征**1-(1,2,5-Triphenyl-1*H*-imidazol-4-yl)ethan-1-one (4aa).**

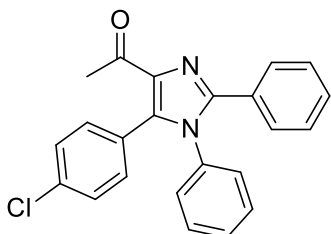
White solid, 74% yield (100.4 mg), mp 172–174 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.28–7.20 (m, 11H), 6.97 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.60 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 194.8, 146.9, 138.4, 137.5, 136.2, 130.9 (2C), 129.8, 129.31 (2C), 129.1 (3C), 128.9, 128.8, 128.7, 128.3 (2C), 128.3 (2C), 127.9 (2C), 28.3; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 339.1497, found 339.1502.

**1-(5-(4-Methoxyphenyl)-1,2-diphenyl-1*H*-imidazol-4-yl)ethan-1-one (4ba).**

White solid, 55% yield (80.5 mg), mp 209–211 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.37 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.31–7.22 (m, 6H), 7.13 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.77 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.60 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 194.9, 159.8, 146.7, 138.4, 137.4, 136.3, 132.2 (2C), 129.9, 129.4 (2C), 129.1 (2C), 128.9, 128.8, 128.3 (4C), 121.0, 113.4 (2C), 55.2, 28.3; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 369.1603, found 369.1609.

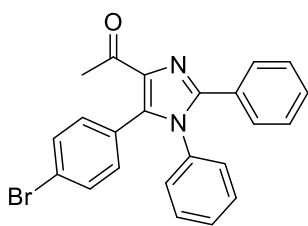
**1-(1,2-Diphenyl-5-(*p*-tolyl)-1*H*-imidazol-4-yl)ethan-1-one (4ca).**

White solid, 73% yield (103.3 mg), mp 194–196 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.37 (dd, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 2H), 7.30–7.21 (m, 6H), 7.08 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.04 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.28 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 194.8, 146.8, 138.6, 138.6, 137.5, 136.3, 130.7 (2C), 129.9, 129.3 (2C), 129.1 (2C), 128.9, 128.8, 128.6 (2C), 128.29 (2C), 128.26 (2C), 126.0, 28.3, 21.4; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 353.1654, found 353.1657.

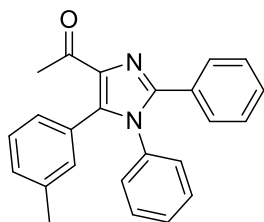
**1-(5-(4-Chlorophenyl)-1,2-diphenyl-1*H*-imidazol-4-yl)ethan-1-one (4da).**

White solid, 72% yield (107.4 mg), mp 183–185 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.33–7.24 (m, 6H), 7.21 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.65 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 195.2, 147.1, 137.7, 136.9, 136.0, 134.9, 132.3 (2C), 129.7, 129.6 (2C), 129.13 (2C), 129.09 (2C), 128.4 (2C), 128.23 (2C), 128.22 (2C), 127.5, 28.2; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{18}^{35}\text{ClN}_2\text{O}$

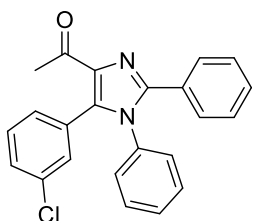
$[M+H]^+$ 373.1108, found 373.1115.



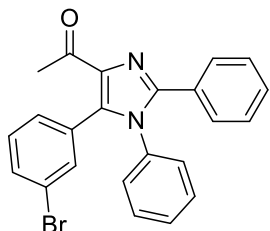
1-(5-(4-Bromophenyl)-1,2-diphenyl-1H-imidazol-4-yl)ethan-1-one (4ea). White solid, 72% yield (119.7 mg), mp 204–206 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 7.34–7.23 (m, 6H), 7.07 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 195.2, 147.1, 137.7, 136.8, 136.0, 132.5 (2C), 131.1 (2C), 129.7 (2C), 129.6 (2C), 129.11 (2C), 129.07, 128.4 (2C), 128.2 (2C), 128.0, 123.2, 28.2; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{18}^{79}\text{BrN}_2\text{O}$ $[M+H]^+$ 417.0603, found 417.0610.



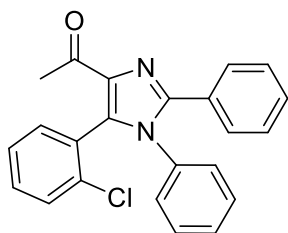
1-(1,2-Diphenyl-5-(*m*-tolyl)-1H-imidazol-4-yl)ethan-1-one (4fa). White solid, 71% yield (99.8 mg), mp 168–170 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.30–7.23 (m, 6H), 7.12 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.99–6.97 (m, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.24 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 194.9, 146.8, 138.7, 137.6, 137.5, 136.4, 131.6, 130.0, 129.6, 129.3 (2C), 129.2 (2C), 129.0, 128.9, 128.8, 128.3 (4C), 128.0, 127.8, 28.3, 21.4; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}$ $[M+H]^+$ 353.1654, found 353.1659.



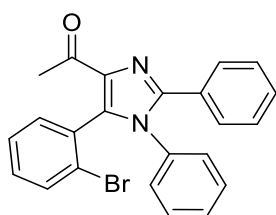
1-(5-(3-Chlorophenyl)-1,2-diphenyl-1H-imidazol-4-yl)ethan-1-one (4ga). White solid, 71% yield (106.3 mg), mp 168–170 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.37 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.34–7.29 (m, 4H), 7.27–7.24 (m, 3H), 7.21 (s, 1H), 7.17 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 195.1, 147.1, 137.8, 136.5, 135.9, 133.7, 131.0, 130.9, 129.7, 129.5 (2C), 129.13 (2C), 129.10 (4C), 128.9, 128.4 (2C), 128.2 (2C), 28.2; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{18}^{35}\text{ClN}_2\text{O}$ $[M+H]^+$ 373.1108, found 373.1114.



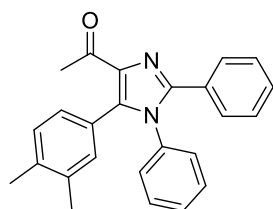
1-(5-(3-Bromophenyl)-1,2-diphenyl-1H-imidazol-4-yl)ethan-1-one (4ha). White solid, 69% yield (114.8 mg), mp 174–176 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.40–7.35 (m, 4H), 7.33–7.24 (m, 6H), 7.13–7.10 (m, 2H), 6.99 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 195.1, 147.1, 137.8, 136.4, 135.9, 133.8, 131.8, 131.1, 129.7, 129.59, 129.55 (2C), 129.3, 129.2, 129.1 (3C), 128.4 (2C), 128.2 (2C), 121.8, 28.2; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{18}^{79}\text{BrN}_2\text{O}$ $[M+H]^+$ 417.0603, found 417.0612.



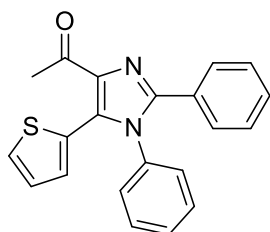
1-(5-(2-Chlorophenyl)-1,2-diphenyl-1H-imidazol-4-yl)ethan-1-one (4ia). White solid, 65% yield (97.1 mg), mp 129–131 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.60 (dd, $J = 5.6$, 3.6 Hz, 1H), 7.54–7.51 (m, 1H), 7.46–7.39 (m, 7H), 7.30–7.26 (m, 3H), 7.21 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.01 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 188.6, 150.5, 146.4, 138.0, 134.6, 134.3, 132.0, 130.9, 130.4, 130.0, 129.4 (3C), 129.26, 129.23 (2C), 129.0, 128.3 (2C), 128.1 (2C), 127.2, 29.3; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{18}^{35}\text{ClN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 373.1108, found 373.1113.



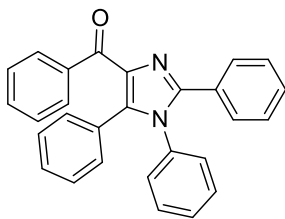
1-(5-(2-Bromophenyl)-1,2-diphenyl-1H-imidazol-4-yl)ethan-1-one (4ja). Yellow solid, 63% yield (105.7 mg), mp 129–131 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 7.5$, 1.4 Hz, 1H), 7.46–7.42 (m, 4H), 7.41 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.32–7.26 (m, 4H), 7.21 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.99 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 188.3, 150.4, 148.1, 138.0, 136.7, 133.1, 131.8, 130.5, 129.42, 129.40 (3C), 129.2 (3C), 129.0, 128.2 (2C), 128.1 (2C), 127.7, 124.5, 29.5; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{18}^{79}\text{BrN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 417.0603, found 417.0610.



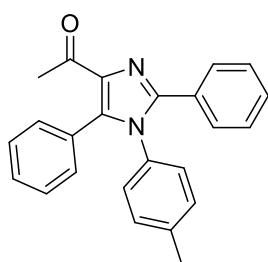
1-(5-(3,4-Dimethylphenyl)-1,2-diphenyl-1H-imidazol-4-yl)ethan-1-one (4ka). White solid, 70% yield (103.1 mg), mp 154–156 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.38–7.36 (m, 2H), 7.30–7.21 (m, 6H), 6.99–6.97 (m, 4H), 6.89 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.14 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 194.8, 146.7, 138.8, 137.4, 137.3, 136.3, 136.0, 132.0, 130.9, 129.23 (2C), 129.15, 129.1 (2C), 128.8, 128.7, 128.3 (2C), 128.24 (2C), 128.17, 126.3, 28.3, 19.74, 19.73; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 367.1810, found 367.1815.



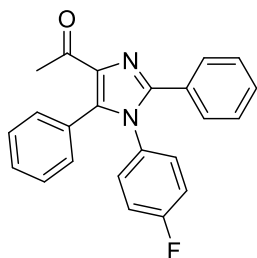
1-(1,2-Diphenyl-5-(thiophen-2-yl)-1H-imidazol-4-yl)ethan-1-one (4la). White solid, 65% yield (88.9 mg), mp 194–196 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.39–7.35 (m, 3H), 7.33–7.30 (m, 3H), 7.28 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.26–7.22 (m, 2H), 7.09–7.07 (m, 3H), 6.92 (dd, $J = 5.0$, 3.7 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 194.8, 147.4, 138.6, 136.2, 131.4, 131.3, 129.6, 129.5 (2C), 129.3, 129.08, 129.05 (2C), 128.7, 128.5, 128.4 (2C), 128.3 (2C), 126.6, 28.3; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 345.1062, found 345.1067.

**Phenyl(1,2,5-triphenyl-1H-imidazol-4-yl)methanone (4oa).**

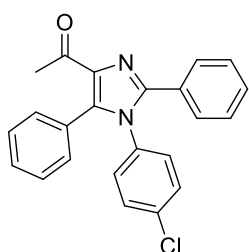
Yellow solid, 51% yield (81.1 mg), mp 167–169 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.26 (dd, $J = 8.1, 1.0$ Hz, 2H), 7.50–7.47 (m, 1H), 7.41–7.40 (m, 4H), 7.30–7.19 (m, 11H), 7.06–7.04 (m, 2H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 189.0, 146.7, 140.5, 138.3, 137.6, 136.4, 132.3, 131.0 (2C), 130.9 (2C), 130.0, 129.4 (2C), 129.2 (3C), 128.91, 128.90, 128.5, 128.4 (2C), 128.3 (2C), 128.0 (2C), 127.9 (2C); HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 401.1654, found 401.1658.

**1-(2,5-Diphenyl-1-(p-tolyl)-1H-imidazol-4-yl)ethan-1-one (4ac).**

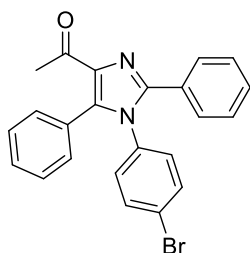
White solid, 74% yield (104.9 mg), mp 184–186 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.39 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.29–7.23 (m, 6H), 7.20 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 194.8, 146.9, 138.8, 138.5, 137.5, 133.6, 130.9 (2C), 130.0, 129.9 (2C), 129.2, 129.1 (2C), 128.9, 128.7, 128.3 (2C), 127.92 (2C), 127.85 (2C), 28.2, 21.2; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 353.1654, found 353.1659.

**1-(1-(4-Fluorophenyl)-2,5-diphenyl-1H-imidazol-4-yl)ethan-1-one (4ad).**

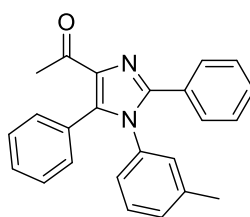
White solid, 71% yield (101.6 mg), mp 189–191 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.32–7.26 (m, 6H), 7.19 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 6.97–6.91 (m, 4H), 2.60 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 194.7, 163.2, 161.2, 146.9, 138.4, 137.6, 132.28, 132.25, 130.9 (2C), 130.02, 129.95, 129.7, 129.12 (2C), 129.10, 129.0, 128.9, 128.4 (2C), 128.0 (2C), 116.6, 116.4, 28.2; ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ -111.27; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{18}^{19}\text{FN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 357.1403, found 357.1412.

**1-(1-(4-Chlorophenyl)-2,5-diphenyl-1H-imidazol-4-yl)ethan-1-one (4ae).**

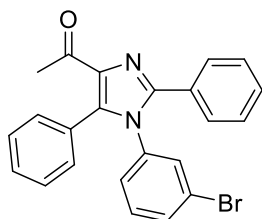
White solid, 72% yield (107.1 mg), mp 200–202 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.38–7.36 (m, 2H), 7.33–7.26 (m, 6H), 7.22–7.17 (m, 4H), 6.90 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 2.59 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 194.8, 146.8, 138.2, 137.7, 134.82, 134.78, 130.9 (2C), 129.6 (3C), 129.5 (2C), 129.2 (3C), 129.0, 128.9, 128.5 (2C), 128.1 (2C), 28.2; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{18}^{35}\text{ClN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 373.1108, found 373.1114.



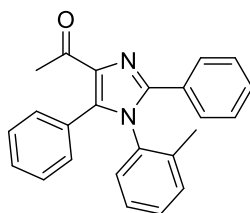
1-(1-(4-Bromophenyl)-2,5-diphenyl-1H-imidazol-4-yl)ethan-1-one (4af). White solid, 80% yield (137.4 mg), mp 215–217 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.37–7.35 (m, 4H), 7.33–7.24 (m, 6H), 7.19–7.17 (m, 2H), 6.83 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 194.8, 146.8, 138.1, 137.7, 135.3, 132.6 (2C), 130.9 (2C), 129.8 (2C), 129.6, 129.2 (3C), 129.0, 128.8, 128.5 (2C), 128.1 (2C), 122.9, 28.3; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{18}^{79}\text{BrN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 417.0603, found 417.0618.



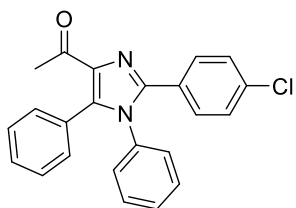
1-(2,5-Diphenyl-1-(*m*-tolyl)-1H-imidazol-4-yl)ethan-1-one (4ag). White solid, 70% yield (99.1 mg), mp 237–239 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.35 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.26–7.18 (m, 6H), 7.15 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 7.09–7.02 (m, 2H), 6.73 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.14 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 194.9, 146.8, 139.4, 138.5, 137.6, 136.2, 130.9 (2C), 130.0, 129.6, 129.2, 129.1 (2C), 129.0, 128.9, 128.8, 128.7, 128.3 (2C), 127.9 (2C), 125.4, 28.3, 21.3; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 353.1654, found 353.1661.



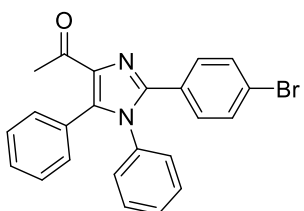
1-(1-(3-Bromophenyl)-2,5-diphenyl-1H-imidazol-4-yl)ethan-1-one (4ah). White solid, 68% yield (113.8 mg), mp 174–176 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.42 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.33–7.26 (m, 6H), 7.19 ((d, J = 5.8 Hz, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.11(d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 194.8, 146.8, 138.2, 137.7 137.5, 132.1, 131.3, 130.9 (2C), 130.5, 129.5, 129.3, 129.2 (2C), 129.1, 128.7, 128.5 (2C), 128.1 (2C), 127.1, 122.6, 28.3; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{18}^{79}\text{BrN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 417.0603, found 417.0610.



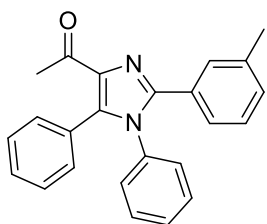
1-(2,5-Diphenyl-1-(*o*-tolyl)-1H-imidazol-4-yl)ethan-1-one (4ai). White solid, 62% yield (86.8 mg), mp 179–181 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.40 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.29–7.19 (m, 9H), 7.15–7.08 (m, 3H), 2.63 (s, 3H), 1.84 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 194.9, 146.7, 138.4, 137.6, 135.8, 135.4, 131.3, 130.6 (2C), 130.0, 129.6, 129.2, 129.01, 128.96, 128.8, 128.39 (2C), 128.37 (2C), 127.8 (2C), 126.9, 28.3, 17.7; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 353.1654, found 353.1658.



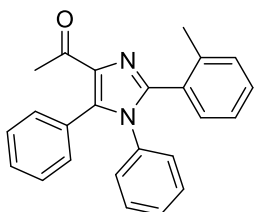
1-(2-(4-Chlorophenyl)-1,5-diphenyl-1H-imidazol-4-yl)ethan-1-one (4aj). White solid, 69% yield (103.2 mg), mp 179–181 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.31 (t, $J = 8.3$ Hz, 3H), 7.28–7.25 (m, 4H), 7.23 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 7.20–7.18 (m, 3H), 6.99–6.97 (m, 2H), 2.58 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 194.6, 145.7, 138.6, 137.7, 136.0, 135.1, 130.8 (2C), 130.3 (2C), 129.5 (2C), 129.1, 128.9, 128.8, 128.6 (2C), 128.3, 128.2 (2C), 127.9 (2C), 28.2; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{18}^{35}\text{ClN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 373.1108, found 373.1119.



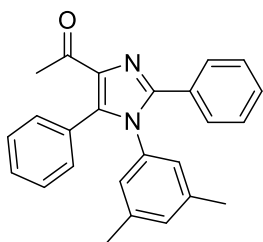
1-(2-(4-Bromophenyl)-1,5-diphenyl-1H-imidazol-4-yl)ethan-1-one (4ak). White solid, 67% yield (112.0 mg), mp 191–193 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.32–7.22 (m, 8H), 7.18 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.58 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 194.6, 145.7, 138.7, 137.7, 136.0, 131.6 (2C), 130.9 (2C), 130.5 (2C), 129.5 (2C), 129.1, 128.87, 128.86, 128.76, 128.2 (2C), 127.9 (2C), 123.5, 28.2; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{18}^{79}\text{BrN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 417.0603, found 417.0608.



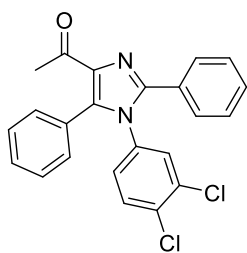
1-(1,5-Diphenyl-2-(*m*-tolyl)-1H-imidazol-4-yl)ethan-1-one (4al). White solid, 68% yield (95.3 mg), mp 164–166 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (s, 1H), 7.30–7.23 (m, 6H), 7.20 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 7.11–7.06 (m, 2H), 7.00–6.97 (m, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.27 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 194.9, 147.1, 138.4, 138.2, 137.5, 136.3, 130.9 (2C), 130.0, 129.7 (2C), 129.3 (2C), 129.2, 128.8, 128.7, 128.3 (2C), 128.0 (2C), 127.9, 126.1, 28.3, 21.5; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 353.1654, found 353.1663.



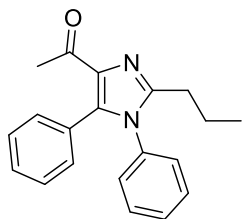
1-(1,5-Diphenyl-2-(*o*-tolyl)-1H-imidazol-4-yl)ethan-1-one (4am). White solid, 60% yield (84.9 mg), mp 137–139 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.26–7.23 (m, 5H), 7.21 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.17–7.12 (m, 5H), 7.07 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.23 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 195.1, 147.1, 138.3, 137.1, 137.0, 135.7, 131.1, 131.0 (2C), 130.4, 129.8, 129.4, 129.1, 128.9 (2C), 128.7, 128.3, 127.9 (2C), 127.7 (2C), 125.5, 28.3, 20.3; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 353.1654, found 353.1655.



1-(1-(3,5-Dimethylphenyl)-2,5-diphenyl-1H-imidazol-4-yl)ethan-1-one (4an). White solid, 72% yield (105.5 mg), mp 179–181 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.42 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.30–7.20 (m, 8H), 6.89 (s, 1H), 6.58 (s, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.15 (s, 6H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 194.8, 146.7, 139.0, 138.6, 137.4, 136.0, 130.9 (2C), 130.5, 130.0, 129.3, 129.0 (2C), 128.9, 128.7, 128.2 (2C), 127.8 (2C), 125.9 (3C), 28.3, 21.1 (2C); HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 367.1810, found 367.1817.



1-(1-(3,4-Dichlorophenyl)-2,5-diphenyl-1H-imidazol-4-yl)ethan-1-one (4ao). White solid, 69% yield (111.9 mg), mp 179–181 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.39–7.37 (m, 2H), 7.35–7.21 (m, 7H), 7.20–7.18 (m, 2H), 7.08 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.82 (dd, $J = 8.5, 2.3$ Hz, 1H), 2.60 (s, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 194.6, 146.7, 138.0, 137.7, 135.5, 133.30, 133.29, 131.0, 130.8 (2C), 129.9, 129.4, 129.2, 129.13, 129.10 (2C), 128.6 (2C), 128.5, 128.2 (2C), 127.5, 28.2; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{17}^{35}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 407.0718, found 407.0723.



1-(1,5-Diphenyl-2-propyl-1H-imidazol-4-yl)ethan-1-one (4ap). White solid, 51% yield (62.1 mg), mp 124–126 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.35–7.32 (m, 3H), 7.22–7.17 (m, 5H), 7.08–7.05 (m, 2H), 2.58 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.71–1.63 (m, 2H), 0.89 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3) δ 194.5, 149.1, 137.5, 136.6, 135.7, 130.7 (2C), 129.4 (3C), 129.0, 128.5, 128.0 (2C), 127.8 (2C), 29.5, 28.3, 21.6, 14.0; HRMS (ESI-TOF) calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 305.1654, found 305.1658.

2、4-酰基咪唑衍生物 **4ae** 的 X-射线单晶衍射表征

在 3–5 °C 下从丙酮/正己烷混合物中缓慢挥发得到底物 **4ae** 单晶，使用石墨单色 $\text{MoK}\alpha$ 辐射 ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) CCD 面阵探测器衍射仪 (Bruker APEX-II)，扫描范围为 $4.53 < 2\theta < 54.98^\circ$ ，得到底物 **4ae** 单晶数据如 Table 4-2 所示，经 SHELXT Structure Solution 的本征相位法和 SHELXL 精化软件的最小二乘法解析出化合物 **4ae** 的构型，晶体结构如 Figure 4-2 所示。

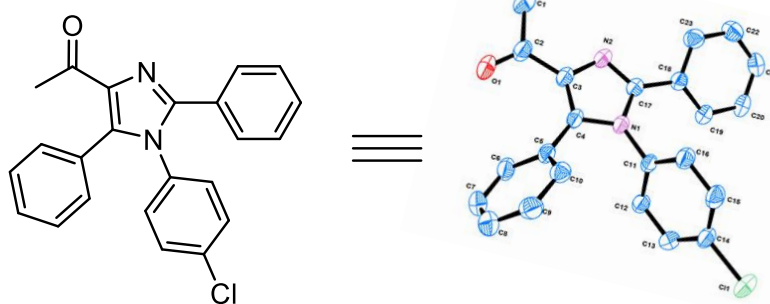


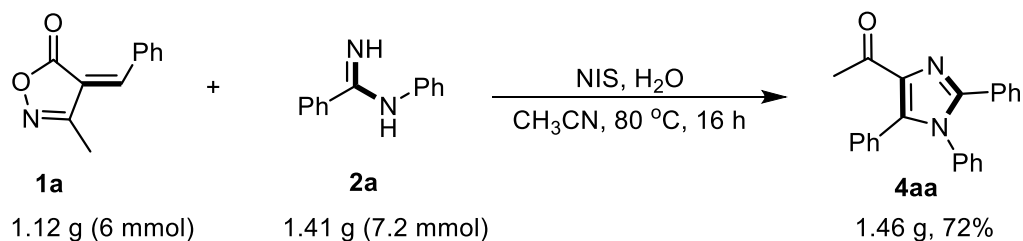
Figure 4-2

Table 4-2. Crystal Data and Structure Refinement for 4ae

Identification code	CCDC 2379368
Empirical formula	C ₂₃ H ₁₇ ClN ₂ O
Formula weight	417.29
Temperature/K	294
Crystal system	monoclinic
Space group	C2/c
a/Å	19.910 (4)
b/Å	10.374 (2)
c/Å	20.720 (3)
$\alpha/^\circ$	90
$\beta/^\circ$	115.397 (5)
$\gamma/^\circ$	90
Volume/Å ³	3866.1 (12)
Z	8
$\rho_{\text{calc}}/\text{cm}^3$	1.285
μ/mm^{-1}	0.212
F(000)	1560.0
Radiation	0.3 × 0.2 × 0.2
2 θ range for data collection/ $^\circ$	MoK α ($\lambda = 0.71073$)
Index ranges	4.53 to 54.98
Reflections collected	-25 ≤ h ≤ 25, -13 ≤ k ≤ 13, -26 ≤ l ≤ 26
Independent reflections	50906
Data/restraints/parameters	4429 [$R_{\text{int}} = 0.0807$, $R_{\text{sigma}} = 0.0227$]
Goodness-of-fit on F ²	4429/0/245
Final R indexes [$I \geq 2\sigma(I)$]	1.223
Final R indexes [all data]	$R_1 = 0.0959$, $wR_2 = 0.1577$
Largest diff. peak/hole / e Å ⁻³	$R_1 = 0.1264$, $wR_2 = 0.1724$

4.3.3 放大（克级）反应

基于上述实验，我们进一步探究该反应的实用性，在最佳反应条件下等比例扩大 15 倍，以产物 **4aa** 的合成例进行放大（克级）反应（Scheme 4-2）。当 **1a**（6 mmol）和 **2a**（7.2 mmol）在最佳条件下反应时，分离纯化可得产物 **4aa** 的产率为 72%（1.46g）。



Scheme 4-2

4.4 本章小结

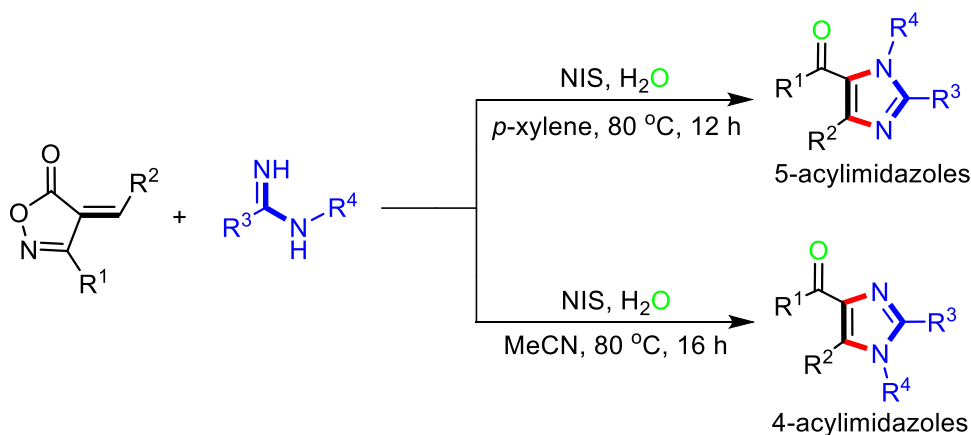
综上所述，本章以环外 α,β -不饱和异噁唑酮 **1** 与脒 **2** 为原料，在合成 4-酰基咪唑衍生物 **4** 的最佳条件下（1.0 当量的环外 α,β -不饱和异噁唑酮、1.2 当量的脒、1.5 当量的 NIS 以及 200 μ L H₂O 在 4 mL 乙腈溶剂中，加热至 80 °C 反应 16 h）进行底物扩展，探究不同取代基对产物收率的影响，共扩得 27 个底物，产率在 51-80%之间，证明了该反应具有良好的普适性，对于所有底物，我们均通过了 ¹HNMR、¹³CNMR 以及 HR-MS 表征，证明该底物结构的正确性。此外，为证明该反应的实用性，我们还进行了放大（克级）反应，以化合物 **4aa** 的合成作为模板反应，最终得到了收率为 72%（1.46g）的产物 **4aa**，这一结果表明该反应具有良好的实用性。基于上述实验，我们成功得到了一种新型的制备 4-酰基咪唑衍生物的新方法，该方法具有良好的普适性和实用性，且反应原料简单，所使用催化剂环保，为合成 4-酰基咪唑衍生物提供了新途径。

第5章 结论与展望

5.1 结论

咪唑作为功能分子中的一类重要杂环结构,在生物医药等众多领域都有着广泛的应用,其中,酰基咪唑衍生物则在生物活性和有机合成领域具有其独特的应用,尤其是在有机合成中,成为了酯/酰胺的强大替代品,被广泛应用于不对称合成领域。然而目前,对于酰基咪唑衍生物的合成文献报道较少,且这些方法具有一定的局限性,如原料复杂、使用特殊催化剂、多组分反应等。

因此,我们设计构建一种原料简单、使用廉价催化剂、简单易得合成酰基咪唑衍生物的新方法:通过环外 α,β -不饱和异噁唑酮和脒的串联反应,选择性合成5-酰基咪唑衍生物和4-酰基咪唑衍生物。



具体内容如下:

(1) 使用一种环外 α,β -不饱和异噁唑酮 **1a** 和脒 **2a** 作为模板反应,柱层析分离得到产物 **3aa** 和 **4aa**,通过 ^1H NMR、 ^{13}C NMR 以及X-射线单晶衍射对产物结构的进一步分析确认该产物为5-酰基咪唑 **3aa** 和4-酰基咪唑 **4aa**。通过对反应催化剂、溶剂、含水量、温度、时间、摩尔比等条件的筛选,确定合成目标产物 **3aa** 的最佳条件为:1.0 当量的环外 α,β -不饱和异噁唑酮 **1a** (0.4 mmol)、1.2 当量的脒 **2a** (0.48 mmol) 和1.0 当量的NIS (0.4 mmol) 在对二甲苯(4 mL)溶液中加入200 μL H_2O 反应12 h 得到产物 **3aa** 产率最高为82%;确定合成目标产物 **4aa** 的最佳条件为:1.0 当量的环外 α,β -不饱和异噁唑酮 **1a** (0.4 mmol)、1.2 当量的脒 **2a** (0.48 mmol) 和1.5 当量的NIS (0.6 mmol) 在乙腈溶液(4 mL)中加入200 μL H_2O 反应16 h 得到产物 **4aa** 产率最高为74%。对该反应机理进一步实验

验证, 并通过 HR-MS 论证反应机理的合理性。

(2) 以环外 α,β -不饱和异噁唑酮 **1** 和脒 **2** 为原料, 在合成 5-酰基咪唑 **3aa** 的最佳条件下进行底物扩展, 通过对环外 α,β -不饱和异噁唑酮 **1** 和脒 **2** 上取代基的改变, 对反应普适性进行研究, 共合成了 30 个底物, 产率在 53-85%之间, 值得注意的是, 我们不仅对乙酰基咪唑的底物进行扩展, 还延伸出其他脂肪酰基咪唑以及芳酰基咪唑的制备, 在该方法下同样可以得到中等较好的收率, 为合成脂肪酰基咪唑和芳酰基咪唑提供了新方法, 我们所合成的所有产物结构均通过了 ^1H NMR、 ^{13}C NMR 以及 HR-MS, 证实了该结构的正确性。在最佳条件下, 为验证反应的普适性, 我们还进行了克级放大试验, 分离纯化后收率可达 80%。

(3) 以环外 α,β -不饱和异噁唑酮 **1** 和脒 **2** 为原料, 在合成 4-酰基咪唑 **4aa** 的最佳条件下进行底物扩展, 通过对环外 α,β -不饱和异噁唑酮 **1** 和脒 **2** 上取代基的改变, 对反应普适性进行研究, 共合成了 27 个底物, 产率在 51-80%之间。与 5-酰基咪唑底物扩展不同的是, 除乙酰基咪唑外, 我们仅得到了芳酰基咪唑, 其余脂肪酰基咪唑未能成功合成, 这可能与反应机理部分有关, 猜测可能是由于合成 4-酰基咪唑时的反应条件要求更为严格, 较难获得其余脂肪酰基咪唑。我们所合成的所有产物结构均通过了 ^1H NMR、 ^{13}C NMR 以及 HR-MS, 证实了该结构的正确性。在最佳条件下, 为验证反应的普适性, 我们还进行了克级放大试验, 分离纯化后收率可达 72%。

上述工作为合成酰基咪唑提供了新方法, 反应主要创新点为: (a) 通过溶剂调控 5-酰基咪唑和 4-酰基咪唑的区域选择性合成; (b) 分别使用两种方法得到收率较好的 5-酰基咪唑和 4-酰基咪唑; (c) 该方法不仅可以用来制备乙酰基咪唑, 还可用于制备其他脂肪酰基咪唑和芳酰基咪唑, 且收率不错; (d) 该方法具有原料简单易合成, 催化剂价格低廉, 底物范围广等优点。

5.2 展望

本论文主要研究了环外 α,β -不饱和异噁唑酮和脒的串联反应合成酰基咪唑衍生物, 通过溶剂的选择性调控得到了 5-酰基咪唑和 4-酰基咪唑。该合成方法具有区域选择性好、原料简单易合成, 催化剂价格低廉、方法简便易操作等优点, 通过克级放大实验已证明该方法具备了大规模生产的能力。通过该方法构建的酰基咪唑骨架, 可以广泛应用于生物医药以及有机合成中不对称合成领域, 进一步探索酰基咪唑衍生物用途。通过借鉴合成酰基咪唑衍生物的研究思路, 我们还可以更换其余环外 α,β -不饱和环酮, 构建螺环中间体, 而后经过开环间接得到目标产物, 这一方法值得进一步我们探讨研究。

参考文献

- [1] Lipshutz, B. H. Five-membered heteroaromatic rings as intermediates in organic synthesis[J]. *Chem. Rev.*, **1986**, 86, 795–820.
- [2] Yoon, J. Y.; Kim, S. K.; Singh, N. J.; Kim, K. S. Imidazolium receptors for the recognition of anions[J]. *Chem. Soc. Rev.*, **2006**, 35, 355–360.
- [3] Malley, D. P.; Li, K.; Maue, M.; Zografos, A. L.; Baran, P.; S. Total Synthesis of Dimeric Pyrrole–Imidazole Alkaloids: Scepterin, Ageliferin, Nagelamide E, Oxysceptrin, Nakamuric Acid, and the Axinellamine Carbon Skeleton [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 4762–4775.
- [4] Jin, Z. Muscarine, imidazole, oxazole, and thiazolealkaloids[J]. *Nat. Prod. Rep.*, **2011**, 28, 1143–1191.
- [5] Rossi, R.; Angelici, G.; Cassoti, G.; Manzini, C.; Lessi, M. Catalytic Synthesis of 1,2,4,5-Tetrasubstituted 1H-Imidazole Derivatives: State of the Art[J]. *Adv. Synth. Catal.*, **2019**, 361, 2737–2803.
- [6] Kerru, N.; Bhaskaruni, S. V. H.; Gummidi, L.; Maddila, S. N.; Maddila, S.; Jonnalagadda, S. B. Recent advances in heterogeneous catalysts for the synthesis of imidazole derivatives[J]. *Tetrahedron Lett.*, **2019**, 60, 979–982.
- [7] Shabalin, D. A.; Camp, J. E. Recent advances in the synthesis of imidazoles[J]. *Org. Biomol. Chem.*, **2020**, 18, 3950–3864.
- [8] Hieu, T. T.; Dung, V. C.; Chung, N. T.; Duc, D. X. Recent Achievement in the Synthesis of Imidazoles[J]. *Curr. Org. Chem.*, **2023**, 27, 1398–1446.
- [9] Verma, A.; Joshi, S.; Singh, D. Imidazole: Having versatile biological activities[J]. *J. Chem.*, **2013**, 2013, 1–12.
- [10] Padmavathi, V.; Prema kumari, C.; Venkatesh, B.C.; Padmaja, A. Synthesis and antimicrobial activity of amido linked pyrrolyl and pyrazolyl-oxazoles, thiazoles and imidazoles[J]. *Eur. J. Med. Chem.*, **2011**, 46, 5317–5326.
- [11] Vijesh, A.M.; Isloor, A.M.; Telkar, S.; Peethambar, S.K.; Rai, S.; Isloor, N. Synthesis, characterization and antimicrobial studies of some new pyrazole incorporated imidazole derivatives[J]. *Eur. J. Med. Chem.*, **2011**, 46, 3531–3536.
- [12] Ali, I.; Lone, M. N.; Aboul-Enein, H. Y. Imidazoles as potential anticancer agents[J]. *Med. Chem. Commun.*, **2017**, 8, 1742–1773.
- [13] Hernández-Núñez, E.; Tlahuext, H.; Moo-Puc, R.; Torres-Gómez, H. ReyesMartínez, R.; Cedillo-Rivera, R.; Nava-Zuazo, C.; Navarrete-Vazquez, G. Synthesis and in vitro trichomonocidal, giardicidal and amebicidal activity of N-acetamide(sulfonamide)- 2-methyl-4-nitro-1H-imidazoles[J]. *Eur. J. Med. Chem.*, **2009**, 44, 2975–2984.
- [14] Srinivas, N.; Palne, S.; Nishi; Gupta, S.; Bhandari, K. Aryloxy cyclohexyl imidazoles: A novel class of antileishmanial agents[J]. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, 19, 324–327.
- [15] García, G.; Serrano, I.; Sánchez-Alonso, P.; Rodríguez-Puyol, M.; Alajarín, R.; Grier, M.; Vaquero, J.J.; Rodríguez-Puyol, D.; Álvarez-Builla, J.; DíezMarqués, M.L. New losartan-hydrocaffeic acid hybrids as antihypertensiveantioxidant dual drugs: Ester, amide and amine linkers[J]. *Eur. J. Med. Chem.*, **2012**, 50, 90–101.
- [16] Beggs, W. H.; Influence of growth phase on the susceptibility of *Candida albicans* to butoconazole, oxiconazole, and sulconazole[J]. *J. Antimicrob. Chemother.*, **1985**, 16, 397–399.
- [17] Leitsch, D. A review on metronidazole: an old warhorse in antimicrobial chemotherapy[J].

- Parasitology*, **2017**, *146*, 1167–1178.
- [18] Hawwa, A. F.; Millership, J. S.; Collier, P. S.; Vandenbroeck, K.; McCarthy, A.; Dempsey, S.; Cairns, C.; Collins, J.; Rodgers, C.; McElnay, J. C. Pharmacogenomic studies of the anticancer and immunosuppressive thiopurines mercaptopurine and azathioprine[J]. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **2008**, *66*, 517–528.
- [19] Barrett, M. P.; Fairlamb, A. H.; Rousseau, B.; Chauvière, G.; Perié, J. Uptake of the Nitroimidazole Drug Megazol by African Trypanosomes[J]. *Biochem. Pharmacol.*, **2000**, *59*, 615–620.
- [20] Galván, I. L.; Alonso-Padilla, J.; Cortés-Serra, N.; Alonso-Vega, C.; Gascón, J.; Pinazo, M. J. Benzimidazole for the treatment of Chagas disease[J]. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.*, **2021**, *19*, 547–556.
- [21] Robles-Vera, I.; Toral, M.; Visitación, N.; Sánchez, M.; Gómez-Guzmán, M.; Muñoz, R.; Algieri, F.; Vezza, T.; Jiménez, R.; Gálvez, J.; Romero, M.; Redondo, J. M.; Duarte, J. Changes to the gut microbiota induced by losartan contributes to its antihypertensive effects[J]. *Br. J. Pharmacol.*, **2020**, *177*, 2006–2023.
- [22] Liu, Y.-L.; Bai, Q.; Li, J.-Y.; Zhang, S.-T.; Zhang, C.; Lu, F.; Yang, B.; Lu, P. Efficient pyrene-imidazole derivatives for organic light-emitting diodes[J]. *RSC Adv.*, **2016**, *6*, 17239.
- [23] Shan, T.; Liu, Y. L.; Tang, X.-Y.; Bai, Q.; Gao, Y.; Gao, Z.; Liu, J.-Y.; Deng, J.; Yang, B.; Lu, P.; Ma, Y.-G. Highly Efficient Deep Blue Organic Light-Emitting Diodes Based on Imidazole: Significantly Enhanced Performance by Effective Energy Transfer with Negligible Efficiency Roll-off[J]. *ACS Appl. Mater. Interfaces.*, **2016**, *8*, 28771–28777.
- [24] Kumar, D.; Justin Thomas, K. R.; Lee, C. P.; Ho, K. C. Organic Dyes Containing Fluorene Decorated with Imidazole Units for Dye-Sensitized Solar Cells[J]. *J. Org. Chem.*, **2014**, *79*, 3159–3172.
- [25] Zeng, Q.; Cai, P.; Li, Z.; Qin, J.-G.; Tang, B.-Z. An imidazole-functionalized polyacetylene: convenient synthesis and selective chemosensor for metal ions and cyanide[J]. *Chem. Commun.*, **2008**, 1094–1096.
- [26] Kulhánek, J.; Bureš, F. Imidazole as a parent π -conjugated backbone in charge-transfer chromophores[J]. *Beilstein J. Org. Chem.*, **2012**, *8*, 25–49.
- [27] Zhang, L.; Peng, X. M.; Damu, G. L. V.; Geng, R. X.; Zhou, C. H. Comprehensive Review in Current Developments of Imidazole-Based Medicinal Chemistry[J]. *Chem. Bio. Drug Des.*, **2014**, *34*, 340–437.
- [28] Xie, S.-M.; Xia, S.; Xu, Z.-Q.; Li, W.-L.; Wang, E.-J.; Wang, S.-M. An imidazole-based fluorescent probe for cupric ion[J]. *Synth. Met.*, **2021**, *277*, 116784.
- [29] Yeom, G. S.; Song, I. H.; Warkad, S. D.; Shinde, P. B.; Park, S. M.; Nimse, S. B. Development of a Novel Benzimidazole-Based Probe and Portable Fluorimeter for the Detection of Cysteine in Human Urine[J]. *Biosensors.*, **2021**, *11*, 420.
- [30] Zanchetti, A. Obesity, diabetes, and antidiabetic treatment: blood pressure and vascular effects[J]. *J. Hypertens.*, **2016**, *34*, 165–166.
- [31] Pappachan, J. M.; Fernandez, C. J.; Chacko, E. C. Diabetes and antidiabetic drugs[J]. *Mol. Aspects Med.*, **2019**, *66*, 3–12.
- [32] Ahren, B. DPP-4 inhibitors[J]. *Best Pract. Res., Clin. Endocrinol. Metab.*, **2007**, *21*, 517–533.
- [33] Costante, R.; Stefanucci, A.; Carradori, S.; Novellino, E.; Mollica, A. DPP-4 inhibitors: a patent review (2012–2014)[J]. *Expert Opin. Ther. Pat.*, **2015**, *25*, 209–236.

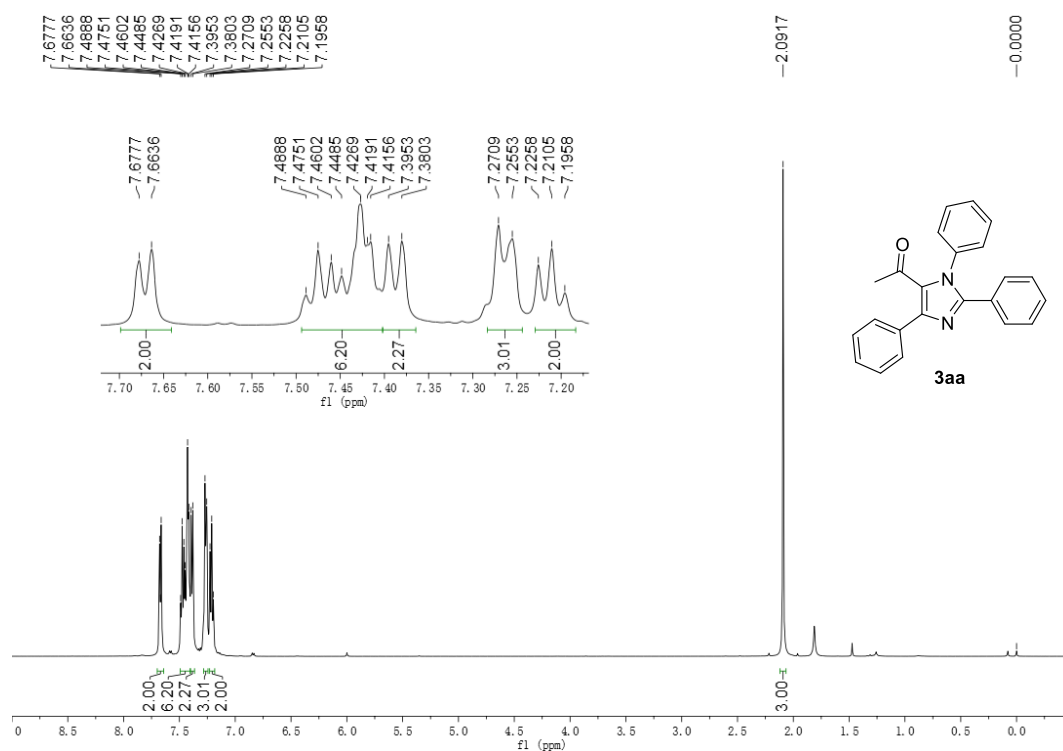
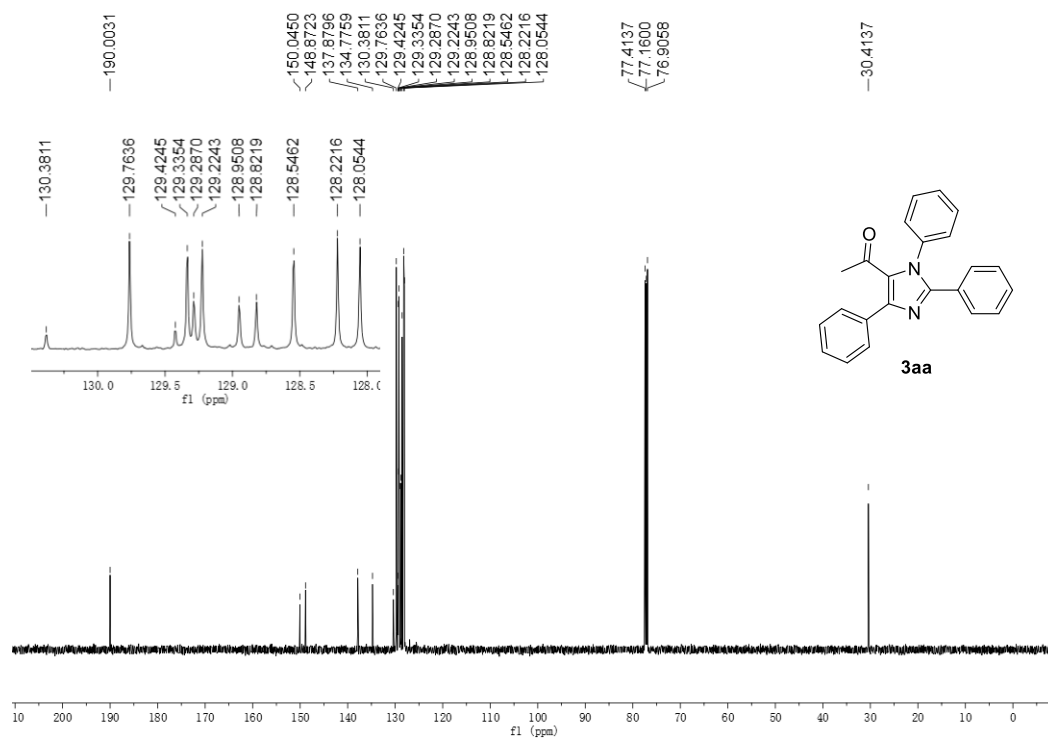
- [34] Thomas, M. C.; Paldanius, P. M.; Ayyagari, R.; Ong, S. H.; Groop, P. H. Systematic Literature Review of DPP-4 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Renal Impairment[J]. *Diabetes Ther.*, **2016**, 7, 439–454.
- [35] Barnett, A. DPP-4 inhibitors and their potential role in the management of type 2 diabetes[J]. *Int. J. Clin. Pract.*, **2006**, 60, 1454–1470.
- [36] Cahn, A.; Cernea, S.; Raz, I. An update on DPP-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes[J]. *Expert Opin. Emerging Drugs*, **2016**, 21, 409–419.
- [37] Meng, X.-J.; Cai, L.-I.; Ren, T.-M.; Sun, D.; Gu, J.-K. Simultaneous quantitative analysis of retagliptin and its main active metabolite in human multiple matrices by liquid chromatography tandem mass spectrometry[J]. *Anal. Methods*, **2018**, 10, 2108–2114.
- [38] Jassim, A.; Rahrmann, E. P.; Simons, B. D.; Gilbertson, R. J. Cancers make their own luck: theories of cancer origins[J]. *Nat. Rev. Cancer*, **2023**, 23, 710–724.
- [39] Sinkala, M. Mutational landscape of cancer-driver genes across human cancers[J]. *Sci. Rep.*, **2023**, 13, 12742.
- [40] Venugopal, S.; Kaur, B.; Verma, A.; Wadhwa, P.; Magan, M.; Hudda, S.; Kakoty, V. Recent advances of benzimidazole as anticancer agents[J]. *Chem. Bio. Drug Des.*, **2023**, 102, 357–376.
- [41] Abdullah, S.; Ganguly, S. An Overview of Imidazole and Its Analogues as Potent Anticancer Agents[J]. *Future Med. Chem.*, **2023**, 15, 1621–1646.
- [42] Sharma, P.; LaRosa, C.; Antwi, J.; Govindarajan, R.; Werbovetz, K. A. Imidazoles as Potential Anticancer Agents: An Update on Recent Studies[J]. *Molecules*, **2021**, 26, 4213.
- [43] Teli, G.; Chawla, P. A.; Hybridization of Imidazole with Various Heterocycles in Targeting Cancer: A Decade's Work[J]. *ChemistrySelect*, **2021**, 6, 4803–4836.
- [44] Xiong, W.; Guo, Z.-D.; Zeng, B.-Y.; Wang, T.; Zeng, X.-W.; Cao, W.; Lian, D.-Z. Dacarbazine-Loaded Targeted Polymeric Nanoparticles for Enhancing Malignant Melanoma Therapy[J]. *Front. Bioeng. Biotech.*, **2022**, 10, 10:847901.
- [45] Couronne, T.; Girot, P.; Hadoux, J.; Lecomte, T.; Durand, A.; Fine, C.; Vandevorde, K.; Lombard-Bohas, C.; Walter, T. Post first-line dacarbazine or temozolomide in neuroendocrine carcinoma[J]. *Endocr. Connect.*, **2020**, 9, 498–505.
- [46] Hafeez, A.; Kazmi, I. Dacarbazine nanoparticle topical delivery system for the treatment of melanoma[J]. *Sci. Rep.*, **2017**, 7, 16517.
- [47] Cheng, W.-H.; Liu, J.; Jackson, B. Quantifying plasma dacarbazine levels in advanced melanoma patients: a liquid chromatography-tandem mass spectrometry performance analysis[J]. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, **2023**, 83, 614–619.
- [48] Somnay, Y.; Lubner, S.; Gill, H.; Matsumura, J.B.; Chen, H. The PARP inhibitor ABT-888 potentiates dacarbazine-induced cell death in carcinoids[J]. *Cancer Gene Therapy*, **2016**, 23, 348–354.
- [49] Xin, Y.; Huang, Q.; Zhang, P.; Yang, M.; Hou, X.-Y.; Tang, J.-Q.; Zhang, L.-Z.; Jiang, G. Meta-Analysis of the Safety and Efficacy of Interferon Combined With Dacarbazine Versus Dacarbazine Alone in Cutaneous Malignant Melanoma[J]. *Medicine*, **2016**, 95, e3406.
- [50] Kawano, H.; Shakushiro, K.; Nakata, M.; Kita, A.; Maeda, A.; Watanabe, S.; Sako, K.; Oku, N. Antitumor efficacy and biodistribution of liposomal sepantronium bromide (YM155), a novel small-molecule survivin suppressant[J]. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **2014**, 88, 283–289.
- [51] Haart, S. J.; Holthof, L.; Noort, W. A.; Minnema, M. C.; Emmelot, M.E.; Aarts-Riemens, T.;

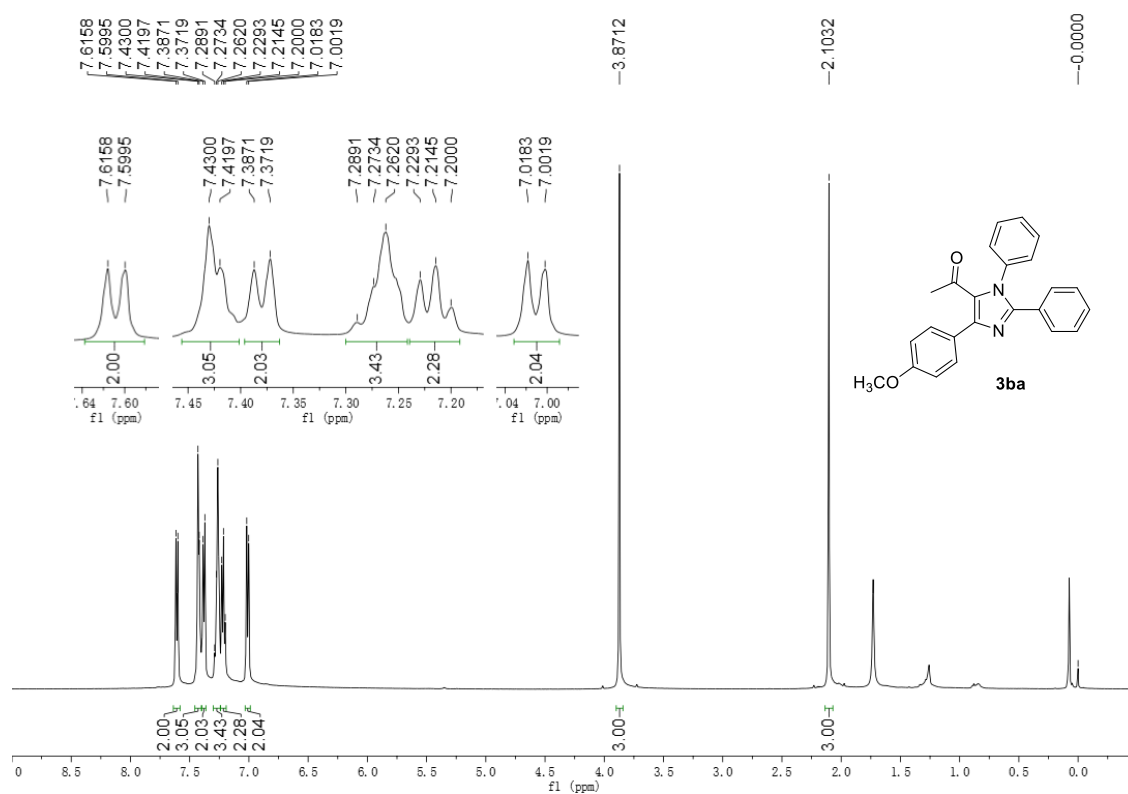
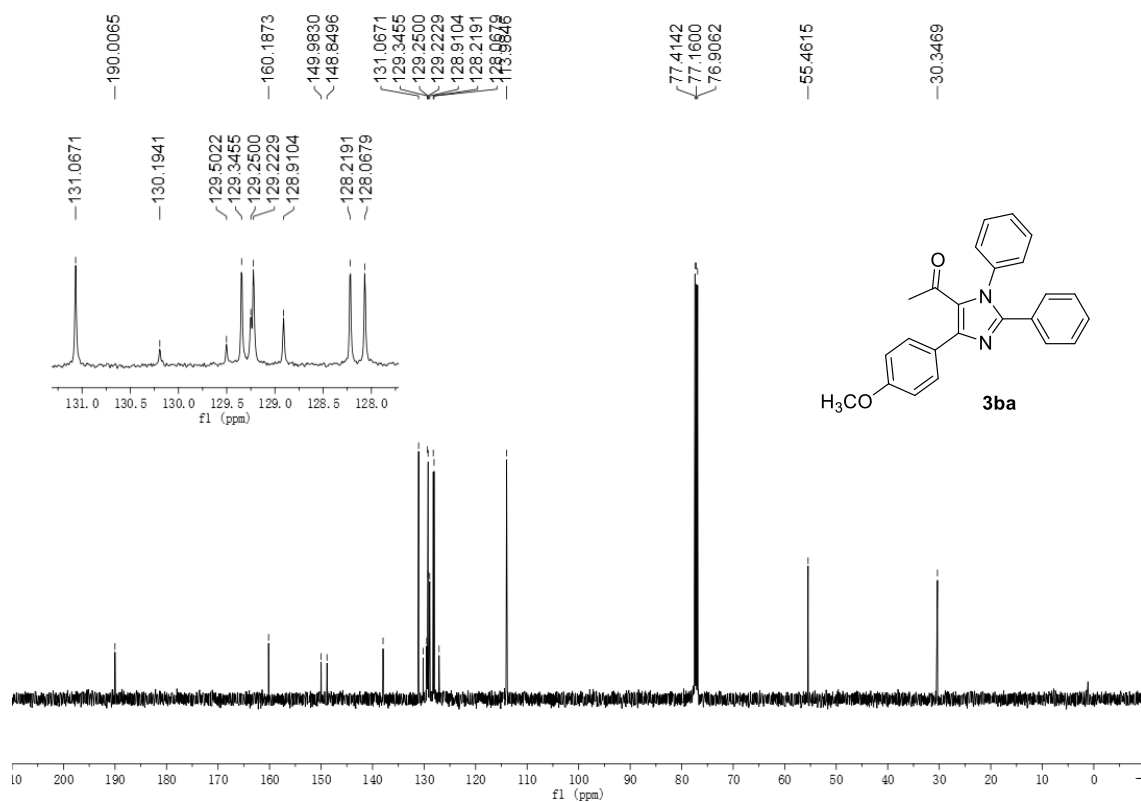
- Doshi, P.; Sasser, K.; Yuan, H.; Bruijin, J.; Martens, A. C. M.; Donk, N. W. C. J. Sepantronium bromide (YM155) improves daratumumab-mediated cellular lysis of multiple myeloma cells by abrogation of bone marrow stromal cell-induced resistance[J]. *Haematologica*, **2016**, *101*, e342.
- [52] Gholizadeh, S.; Dolman, E. M.; Wieriks, R.; Sparidans, R. W.; Hennink, W. E.; Kok, R. J. Anti-GD2 Immunoliposomes for Targeted Delivery of the Survivin Inhibitor Sepantronium Bromide (YM155) to Neuroblastoma Tumor Cells[J]. *Pharm. Res.*, **2018**, *35*, 85.
- [53] Kaneko, N.; Mitsuoka, K.; Amino, N.; Yamanaka, K.; Kita, A.; Mori, M.; Sosuke, M.; Kuromitsu, S. Survivin Suppressant, In Combination With Bendamustine and Rituximab In Diffuse Large B-Cell Lymphoma[J]. *Blood*, **2013**, *122*, 3073.
- [54] Wani, T. H.; Surendran, S.; Jana, A.; Chakrabarty, A.; Chowdhury, G. Quinone-Based Antitumor Agent Sepantronium Bromide (YM155) Causes Oxygen-Independent Redox-Activated Oxidative DNA Damage[J]. *Chem. Res. Toxicol.*, **2018**, *31*, 612–618.
- [55] Stein, E. M.; Chromik, J.; Carpio, C.; Mous, R.; Kiladjian, J. J.; Alatrash, G.; Curti, A.; Craddock, C.; Schmid, C.; Zeiser, R.; Eldjerou, L. K.; Jochen Weber, H. J.; Fabre, C.; Scott, J.; DeAngelo, D. J. Siremadlin (HDM201) Is Well Tolerated and Demonstrates Clinical Activity in Patients with Acute Myeloid Leukemia Who Have Relapsed after Allogeneic Stem Cell Transplantation: A Subset Analysis of Safety and Preliminary Efficacy[J]. *Blood*, **2021**, *138*, 3417–3419.
- [56] Konopleva, M.; Martinelli, G.; Daver, N.; Papayannidis, C.; Wei, A.; Higgins, B.; Ott, M.; Mascarenhas, J.; Andreef, M. MDM2 inhibition: an important step forward in cancer therapy[J]. *Leukemia*, **2020**, *34*, 2858–2874.
- [57] Abdul Razak, A. R.; Bauer, S.; Suarez, C.; Lin, C.-C.; Quek, R.; Hutter-Kronke, M. L.; Cubedo, R.; Ferretti, S.; Guerreiro, N.; Jullion, A.; Blay, J. Y.; Italiano, A. Co-Targeting of MDM2 and CDK4/6 with Siremadlin and Ribociclib for the Treatment of Patients with Well-Differentiated or Dedifferentiated Liposarcoma: Results from a Proof-of-Concept[J]. *Clin. Cancer Res.*, **2022**, *28*, 1087–1097.
- [58] Chen, J.; Li, C.-M.; Wang, J.; Ahn, S.; Wang, Z.; Lu, Y.; Dalton, J. T.; Miller, D. D.; Li, W. Synthesis and antiproliferative activity of novel 2-aryl-4-benzoyl-imidazole derivatives targeting tubulin polymerization[J]. *Bioorg. Med. Chem.*, **2011**, *19*, 4782–4795.
- [59] Lauberteaux, J.; Pichon, D.; Baslé, O.; Mauduit, M.; Marcia de Figueiredo, R.; Campagne, J. M. Acyl-Imidazoles: A Privileged Ester Surrogate for Enantioselective Synthesis[J]. *ChemCatChem*, **2019**, *11*, 5705–5722.
- [60] Evnas, D. A.; Fandrick, K. R.; Song, H.-J. Enantioselective Friedel–Crafts Alkylations of α,β -Unsaturated 2-Acyl Imidazoles Catalyzed by Bis(oxazolinyl)pyridine–Scandium(III) Triflate Complexes[J]. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 8942–8943.
- [61] Evnas, D. A.; Fandrick, K. R. Catalytic Enantioselective Pyrrole Alkylations of α,β -Unsaturated 2-Acyl Imidazoles[J]. *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 2249–2252.
- [62] Evnas, D. A.; Fandrick, K. R.; Song, H.-J.; Scheidt, K. A.; Xu, R. Enantioselective Friedel–Crafts Alkylations Catalyzed by Bis(oxazolinyl)pyridine–Scandium(III) Triflate Complexes[J]. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 10029–10041.
- [63] Simpson, A. J.; Lam, H. W. Enantioselective Nickel-Catalyzed Michael Additions of 2-Acetylazarenes to Nitroalkenes[J]. *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 2586–2589.
- [64] Drissi-Amraoui, S.; Morin, M.; Crévisy, C.; Baslé, O.; Figueiredo, R. M.; Mauduit, M.;

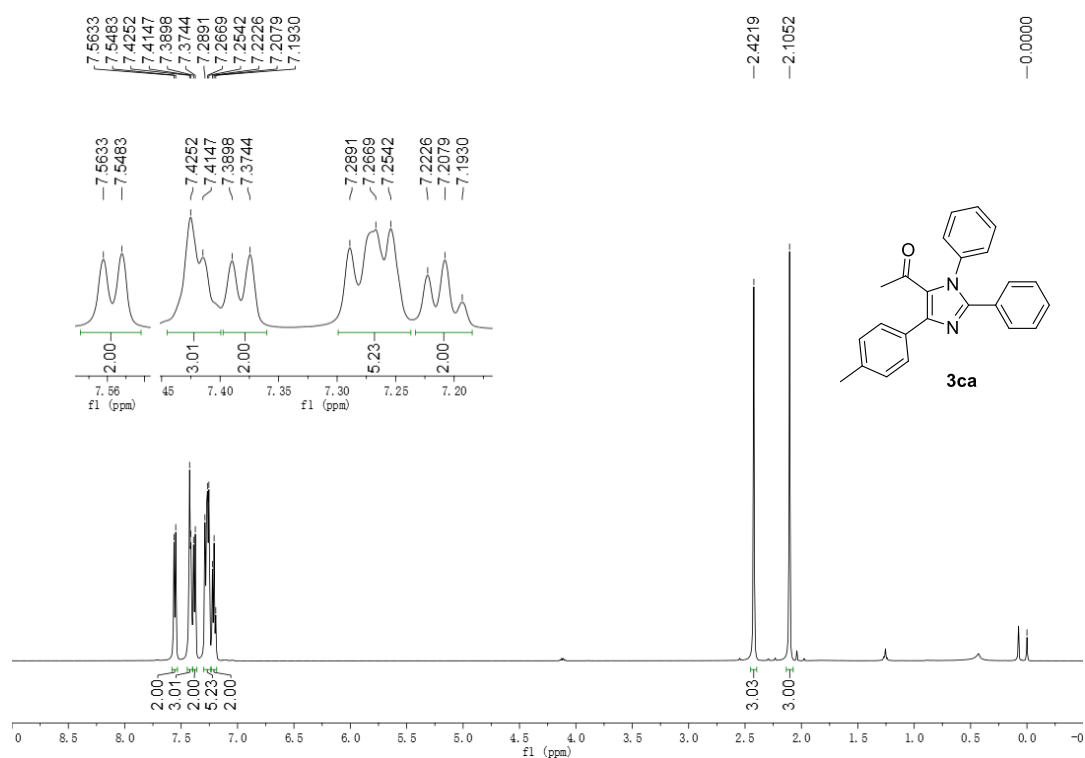
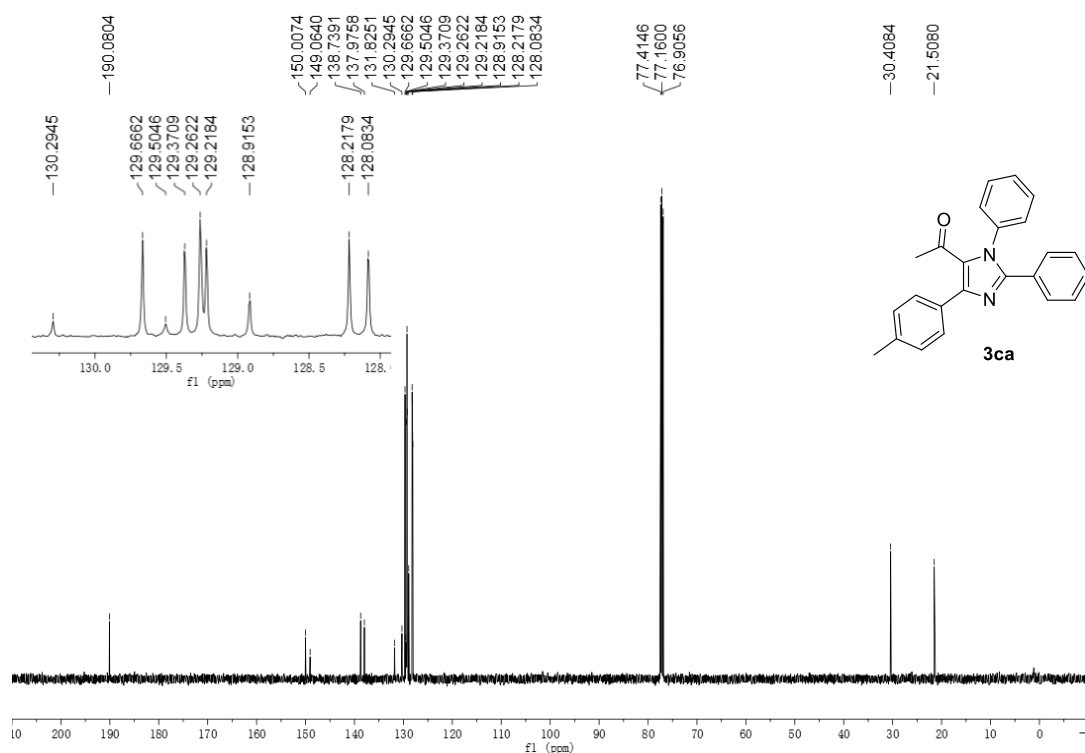
- Campagne, J. M. Copper-Catalyzed Asymmetric Conjugate Addition of Dimethylzinc to Acyl-N-methylimidazole Michael Acceptors: a Powerful Synthetic Platform[J]. *Angew. Chem.*, **2015**, *127*, 11996–12000.
- [65] Drissi-Amraoui, S.; Schmid, T. E; Lauberteaux, J.; Crévisy, C.; Baslé, O.; Figueiredo, R. M.; Halbert, S.; Gérard, H.; Mauduit, M.; Campagne, J. M. Copper-Catalyzed Asymmetric Conjugate Addition of Dimethylzinc to Acyl-N-methylimidazole Michael Acceptors: Scope, Limitations and Iterative Reactions[J]. *Adv. Synth. Catal.*, **2016**, *358*, 2519–2540.
- [66] Zhang, B.-Z; Han, F.-X.; Wang, L.-X.; Li, D.; Yang, D.-X.; Yang, X.-L.; Li, X.-F.; Zhao, D.-P.; Wang, R. Catalytic Asymmetric Michael Reaction of 5H-Oxazol-4-Ones with α,β -Unsaturated Acyl Imidazoles[J]. *Chem. Eur. J.*, **2015**, *21*, 17234–17238.
- [67] Yang, D.-X.; Wang, L.-Q.; Li, D.; Han, F.-X.; Zhao, D.-P.; Wang, R. Asymmetric anti-Selective Michael Reaction of Imidazole-Modified Ketones with *trans*- β -Nitroalkenes[J]. *Chem. Eur. J.*, **2015**, *21*, 1458–1462.
- [68] Wang, J.; Wang, P.-X.; Wang, L.-Q.; Li, D.; Wang, K.-Z.; Wang, Y.; Zhu, H.-Y.; Yang, D.-X.; Wang, R. Nickel-Mediated Asymmetric Allylic Alkylation between Nitroallylic Acetates and Acyl Imidazoles[J]. *Org. Lett.*, **2017**, *19*, 4826–4829.
- [69] Steinreiber, J.; Ward, T. R. Artificial metalloenzymes as selective catalysts in aqueous media[J]. *Coord. Chem. Rev.*, **2008**, *252*, 751–766.
- [70] Reetz, M. T. Artificial Metalloenzymes as Catalysts in Stereoselective Diels–Alder Reactions[J]. *Chem. Rec.*, **2012**, *12*, 391–406.
- [71] Schwizer, F.; Okamoto, Y.; Heinisch, T.; Gu, Y.; Pellizzoni, M. M.; Lebrun, V.; Reuter, R.; Köhler, V.; Lewis, J. C.; Ward, T. R. Artificial Metalloenzymes: Reaction Scope and Optimization Strategies[J]. *Chem. Rev.*, **2018**, *118*, 142–231.
- [72] Myers, M. C.; Bharadwaj, A. R.; Milgram, B. C.; Scheidt, K. A. Catalytic Conjugate Additions of Carbonyl Anions under Neutral Aqueous Conditions[J]. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 14675–14680.
- [73] Wu, P.; Qu, J.-P; Li, Y.-X.; Guo, X.; Tang, D.; Meng, X.; Yan, R.; Chen, B. Iron(III)/Iodine-Catalyzed C(sp²)-H Activation of α,β -Unsaturated Aldehydes/Ketones with Amidines: Synthesis of 1,2,4,5-Tetrasubstituted Imidazoles[J]. *Adv. Synth. Catal.*, **2015**, *357*, 3868–3874.
- [74] Zhan, Z.-Z.; Zhang, M.-M.; Jiang, P.-B.; He, J.-P.; Luo, N.; Wang, H.-S.; Wang, M.; Huang, G. S.; Selective Synthesis of Trisubstituted Imidazoles by Iodine Catalyzed [3+2] Cycloadditions[J]. *Asian J. Org. Chem.*, **2021**, *10*, 1–14.
- [75] Wang, C.-C.; Wang, E.-M.; Chen, W.-X.; Zhang, L.-J.; Zhan, H.-Y.; Wu, Y.-H.; Cao, H. Substrate-Controlled Selectivity Switch in a Three-Component Reaction: A Ag-Catalyzed Strategy for the Synthesis of Functionalized Imidazoles[J]. *J. Org. Chem.*, **2017**, *82*, 9144–9153.
- [76] Xu, H.; Chen, H.; Hu, X.; Xuan, G.; Li, P.-H.; Zhang, Z. Synthesis of Fully Substituted 5-(*o*-Hydroxybenzoyl)imidazoles via Iodine-Promoted Domino Reaction of Aurones with Amidines[J]. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 16204–16212.
- [77] Li, Y.-X.; Fu, Y.-J.; Ren, C.-J.; Tang, D.; Wu, P.; Meng, X.; Chen, B.-H. Copper-catalyzed oxidative coupling reaction of α,β -unsaturated aldehydes with amidines: synthesis of 1, 2, 4-trisubstituted-1*H*-imidazole-5-carbaldehydes[J]. *Org. Chem. Front.*, **2015**, *2*, 1632–1636.
- [78] Zhu, Y.-L.; Li, C.; Zhang, J.-D.; She, M.-Y.; Sun, W.; Wan, K.-R.; Wang, Y.-Q.; Yin, B.; Liu, P.; Li, J.-L. A Facile FeCl₃/I₂-Catalyzed Aerobic Oxidative Coupling Reaction: Synthesis of

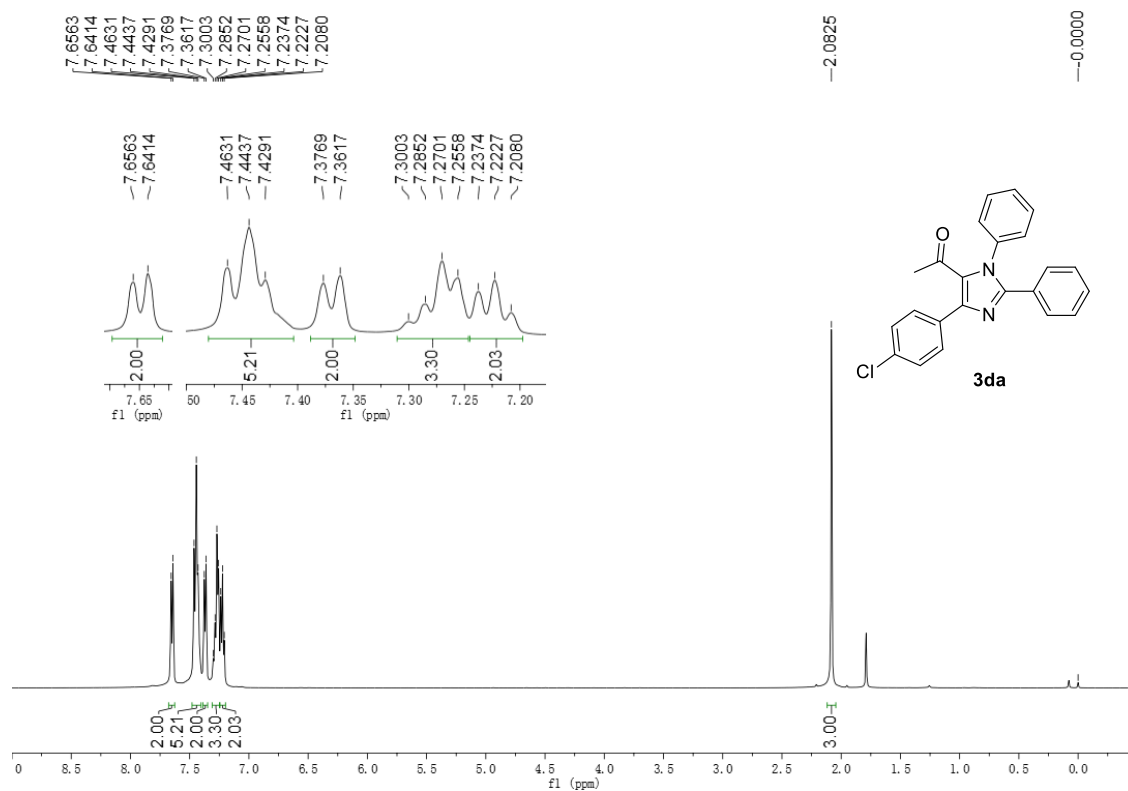
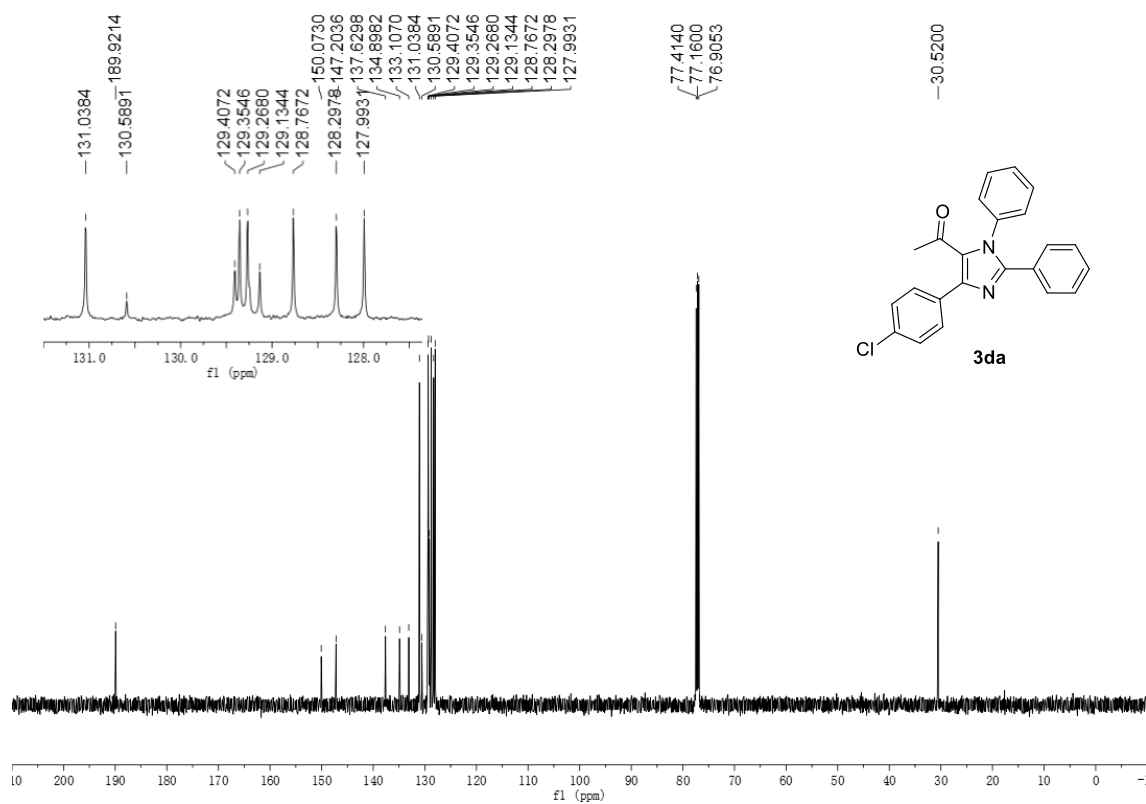
- Tetrasubstituted Imidazoles from Amidines and Chalcones[J]. *Org. Lett.*, **2015**, *17*, 3872–3875.
- [79] Panigrahi, A.; Dhineshkumar, J.; Prabhu, K. R. Iodine-Catalyzed C–H Functionalization of Cyclopentenedione with Benzamidine: A Double Dehydrogenative Oxidative Cyclization to Access Fused Imidazoles[J]. *Adv. Synth. Catal.*, **2020**, *362*, 2466–2473.
- [80] Takeda, A.; Okai, H.; Watabe, K. J.; Iida, H. Metal-Free Atom-Economical Synthesis of Tetra-Substituted Imidazoles via Flavin-Iodine Catalyzed Aerobic Cross Dehydrogenative Coupling of Amidines and Chalcones[J]. *J. Org. Chem.*, **2022**, *87*, 10372–10376.
- [81] Borkotoky, L.; Bora, K.; Maurya, R. A.; Visible-Light-Induced Multicomponent Synthesis of Tetrasubstituted Imidazoles[J]. *Asian J. Org. Chem.*, **2023**, *12*, e202300146.
- [82] Wang, M.-X.; Gao, Y.; Zhao, X.-J.; Gao, L.; He, Y.-H.; Electrochemical multicomponent [2+2+1] cascade cyclization of enamines and primary amines towards the synthesis of 4-acylimidazoles[J]. *Chem. Commun.* **2024**, *60*, 2677–2680.
- [83] Xu, H.; Huang, R.-L.; Shu, Z.; Hong, R.; Zhang, Z. Chemoselective synthesis of 5,4'-imidazolyl spirobarbiturates via NBS-promoted cyclization of unsaturated barbiturates and amidines[J]. *Org. Biomol. Chem.*, **2021**, *19*, 4978–4985.
- [84] Xu, H.; Hong, R.; Weng, M.-Y.; Huang, R.-L.; Wang, G.-W.; Zhang, Z. Regiodivergent Synthesis of 4,5'- and 4,4'-Imidazolyl Spiropyrazolones from 4-Alkylidene Pyrazolones and Amidines[J]. *Org. Lett.*, **2021**, *23*, 5305–5310.
- [85] Xu, H.; Li, M.-J.; Chen, H.; Huang, F.-H.; Zhu, Q.-Y.; Wang, G.-W.; Zhang, Z. I₂/FeCl₃-Catalyzed Domino Reaction of Aurones with Enamino Esters for the Facile Synthesis of Highly Functionalized Pyrroles[J]. *Org. Lett.*, **2022**, *24*, 8406–8411.
- [86] Huang, F.-H.; Li, M.-J.; He, Z.-Y.; Zhu, Q.-Y.; Huang, Z.-M.; Li, Q.-H.; Xu, H.; Zhang, Z. Aerobic CuBr₂-Catalyzed Oxidative Coupling Reaction of Amidines with Exocyclic α,β -Unsaturated Cycloketones for the Synthesis of Spiroimidazolines[J]. *J. Org. Chem.*, **2023**, *88*, 6729–6735.
- [87] Li, M.-J.; Xiao, H.-J.; Xu, P.; Wu, L.-T.; Chen, S.-Q.; Zhang, Z.; Xu, H. Mechanosynthesis of Pyrrole-2-carboxylic Acids via Copper-Catalyzed Spiroannulation/Ring-Opening Aromatization of 4-Arylidene Isoxazol-5-ones with Enamino Esters[J]. *Org. Lett.*, **2024**, *26*, 4189–4193.
- [88] Liu, Q.; Wang, F.; He, Z.-Y.; Zhang, H.; Wang, J.-R.; Li, Q.-H.; Zhang, Z.; Xu, H. Switchable Synthesis of Spirodihydroindolizines and Indolizines from Aurones and Pyridin-2-yl Active Methylene Compounds[J]. *J. Org. Chem.*, **2024**, *89*, 1753–1761.
- [89] Xu, H.; Weng, M.-Y.; Xu, P.; Huang, Z.-M.; Li, Q.-H.; Zhang, Z. NIS-Promoted Chemodivergent and Diastereoselective Synthesis of Pyrrolinyl and Cyclopentenyl Spiropyrazolones via Regulated Cyclization of Alkylidene Pyrazolones with Enamino Esters[J]. *J. Org. Chem.*, **2024**, *89*, 9051–9055.
- [90] Silva, A.; Fernandes, A.; Thurow, S.; Stivanin, M.; Jurberg, I. Isoxazol-5-ones as Strategic Building Blocks in Organic Synthesis[J]. *Synthesis*, **2018**, *50*, 2473–2489.
- [91] Brière, J. F.; Waser, M.; Massa, A.; Macchia, A.; Eitzinger, A. Asymmetric Synthesis of Isoxazol-5-ones and Isoxazolidin-5-ones[J]. *Synthesis*, **2021**, *53*, 107–122.

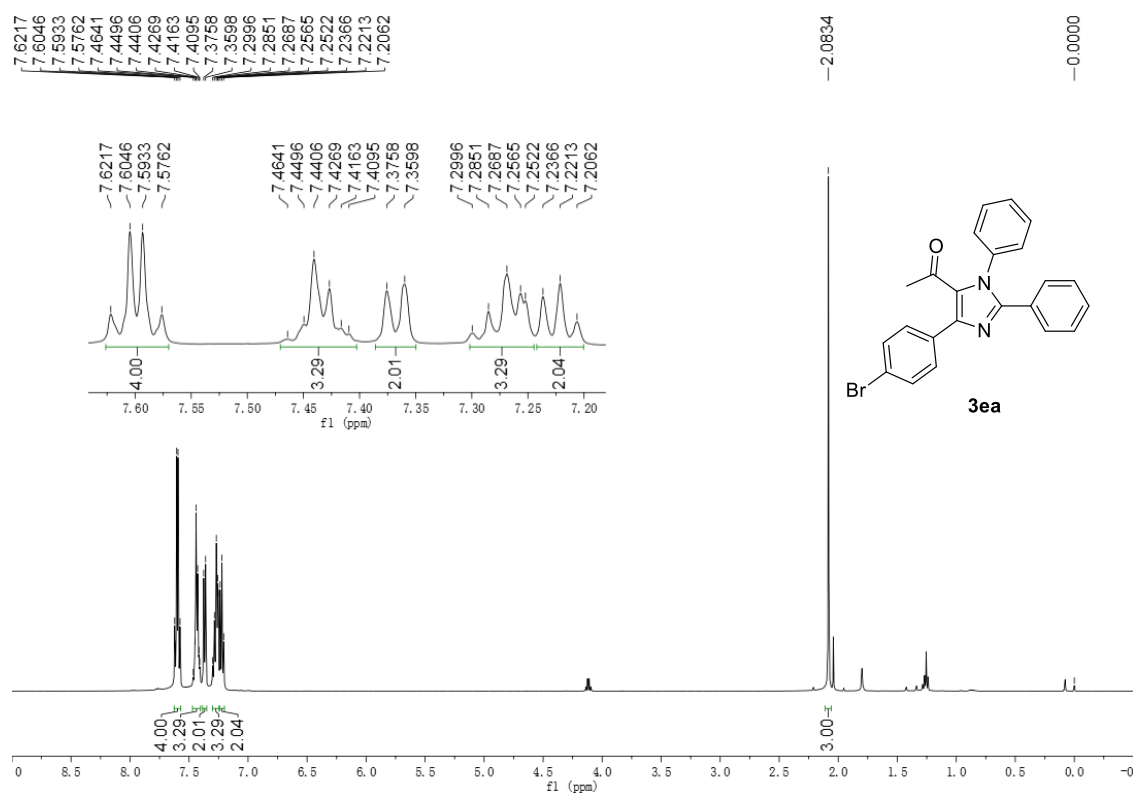
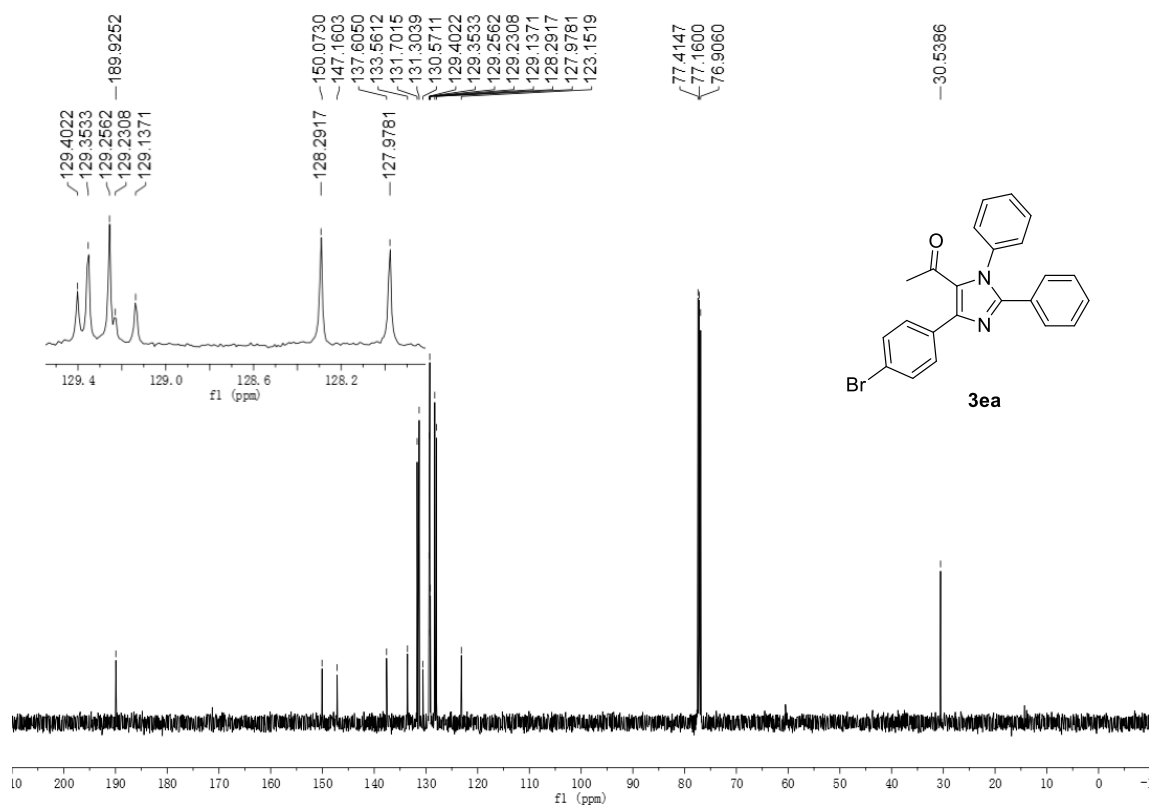
附录 代表性化合物的 NMR 谱图

Figure S1. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) of compound 3aaFigure S2. ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃) of compound 3aa

Figure S3. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) of compound 3baFigure S4. ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃) of compound 3ba

Figure S5. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) of compound **3ca**Figure S6. ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃) of compound **3ca**

Figure S7. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) of compound 3daFigure S8. ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃) of compound 3da

Figure S9. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) of compound 3eaFigure S10. ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃) of compound 3ea

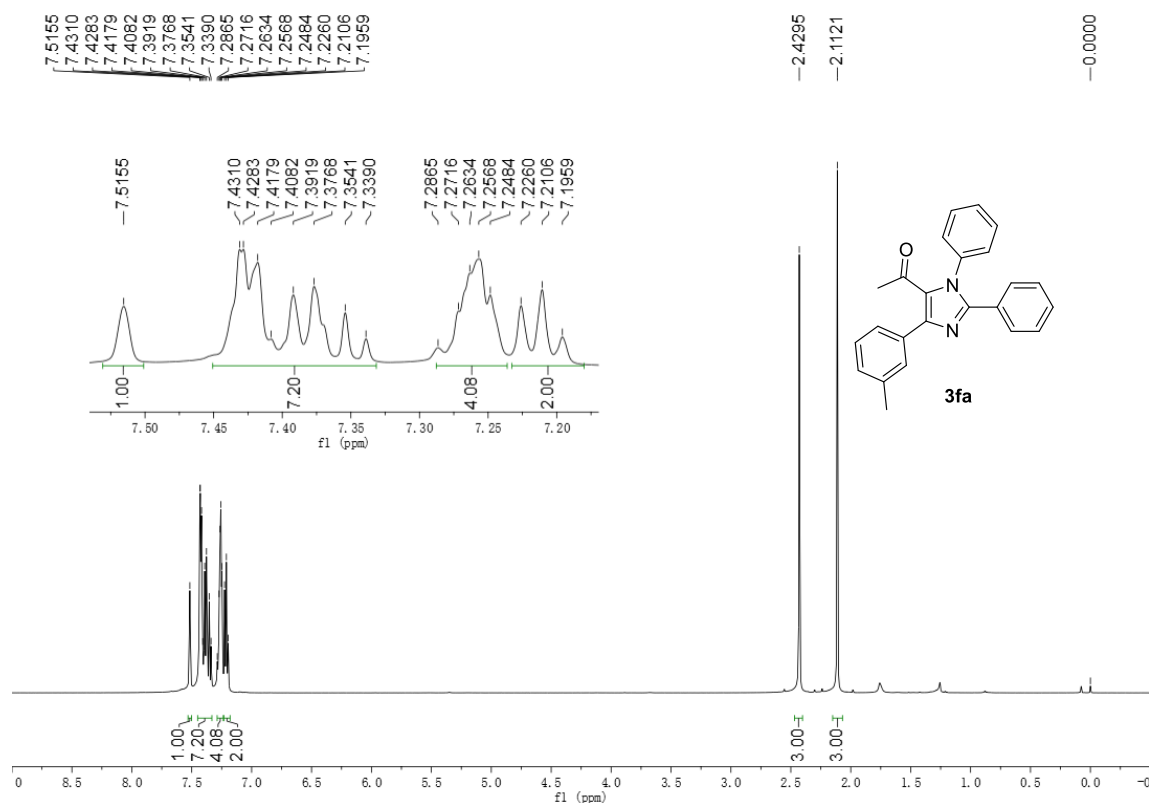


Figure S11. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) of compound 3fa

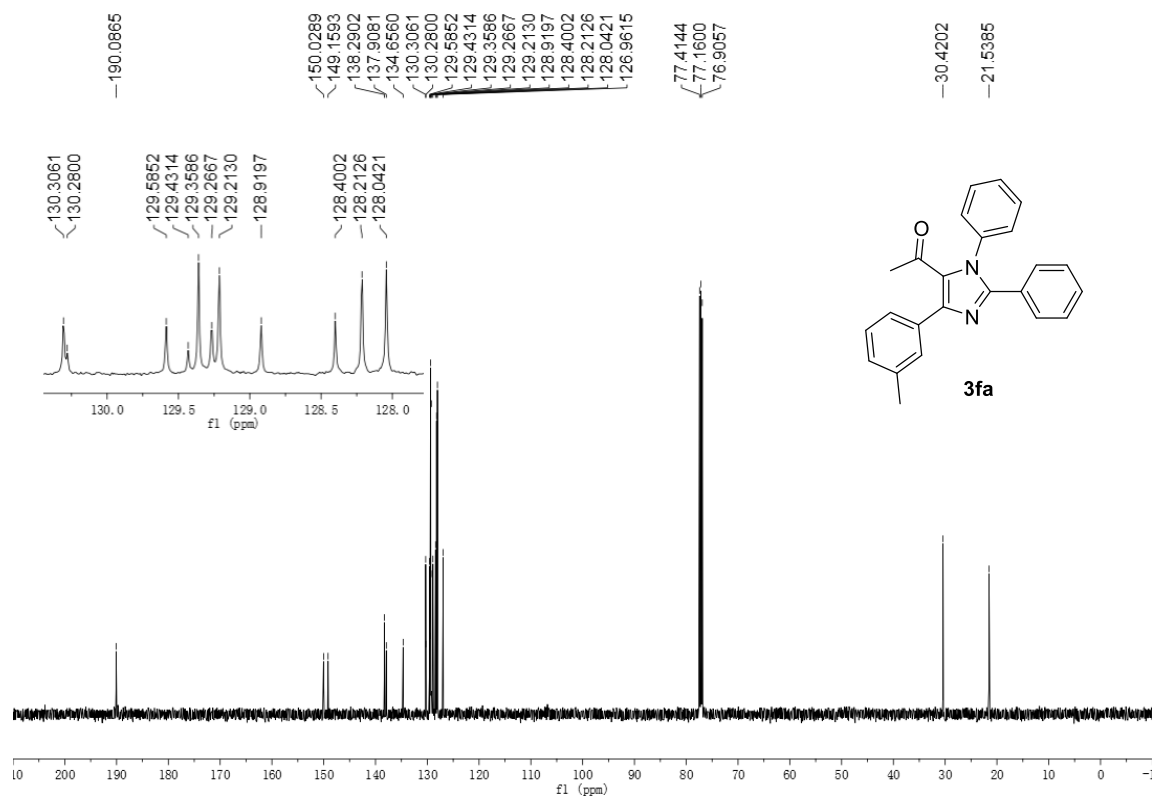


Figure S12. ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃) of compound 3fa

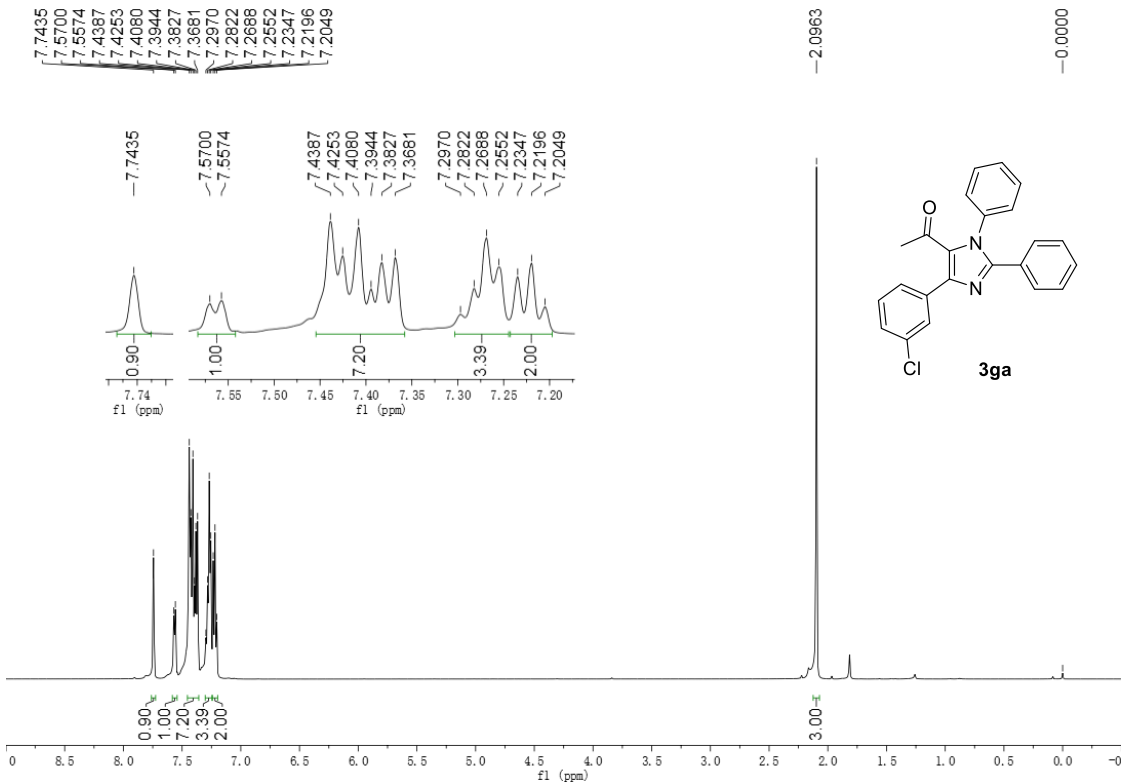


Figure S13. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) of compound 3ga

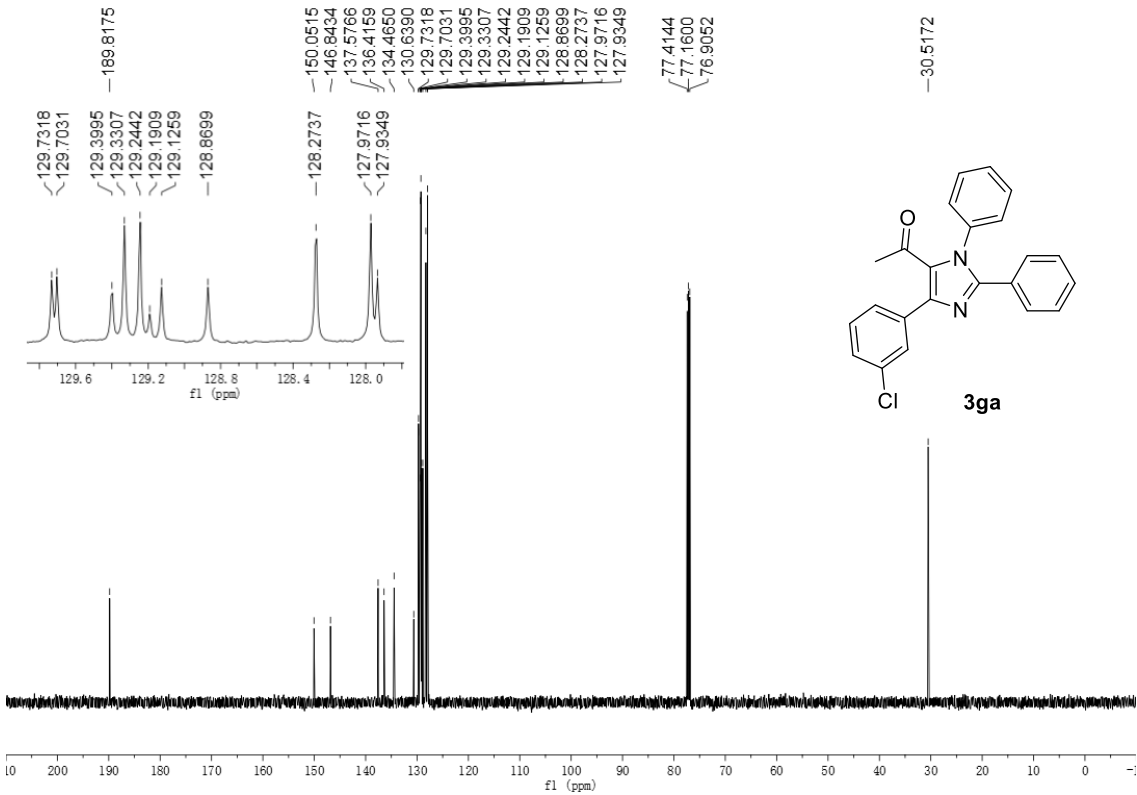
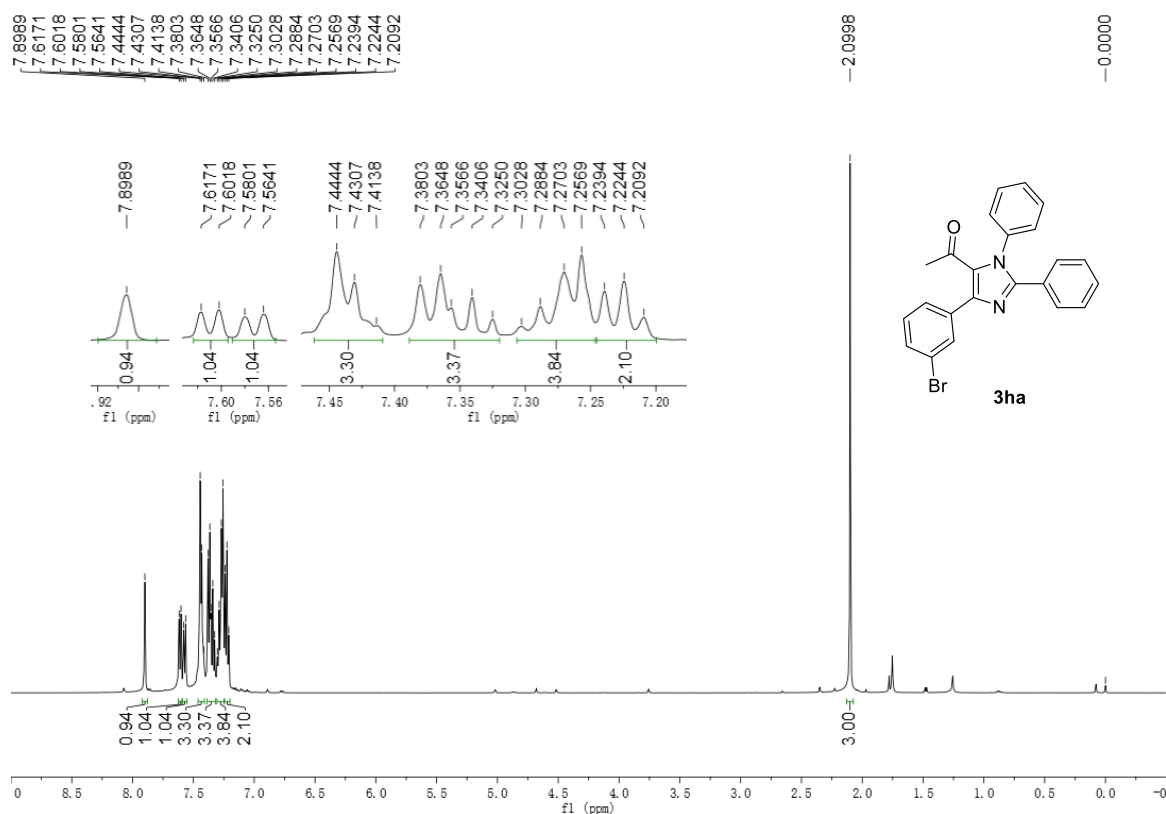
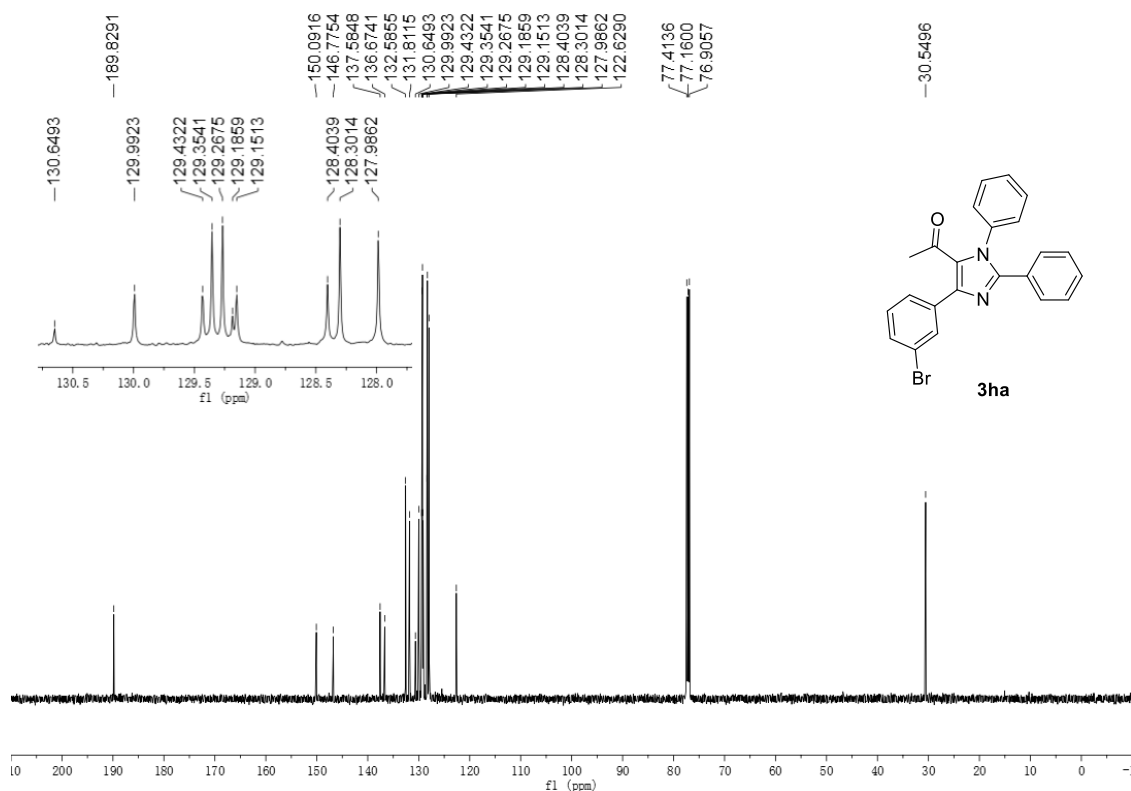
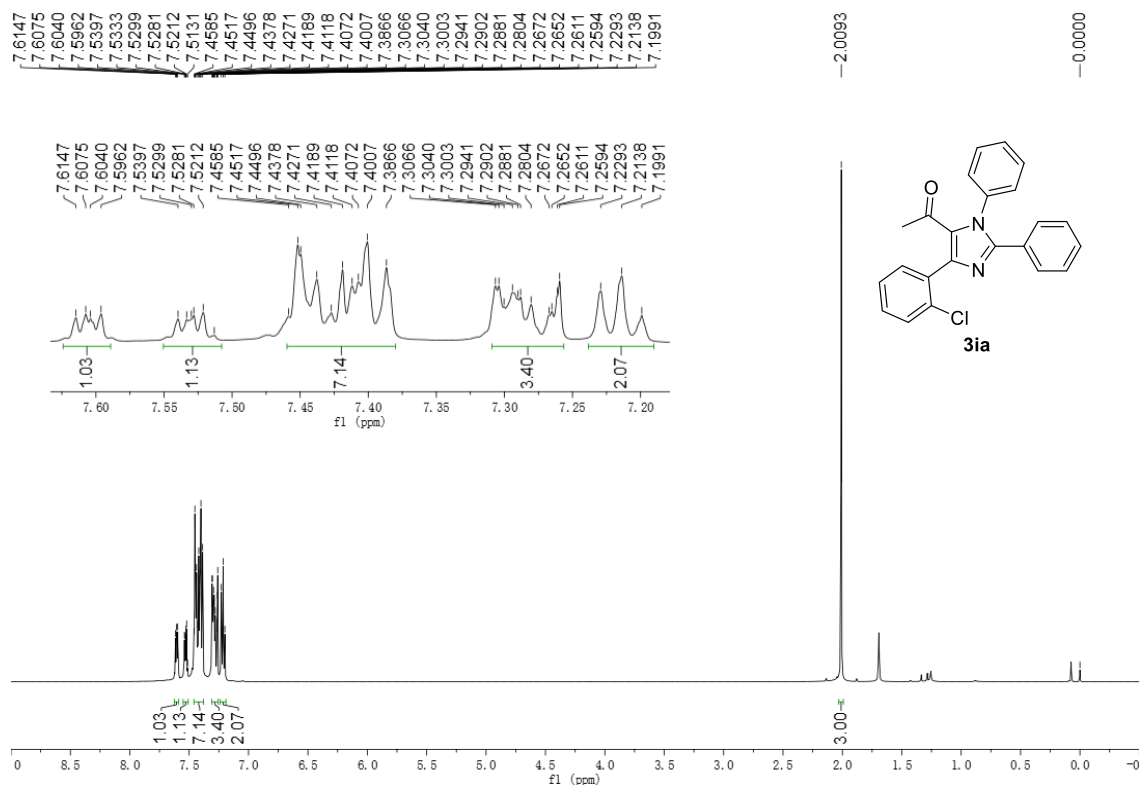
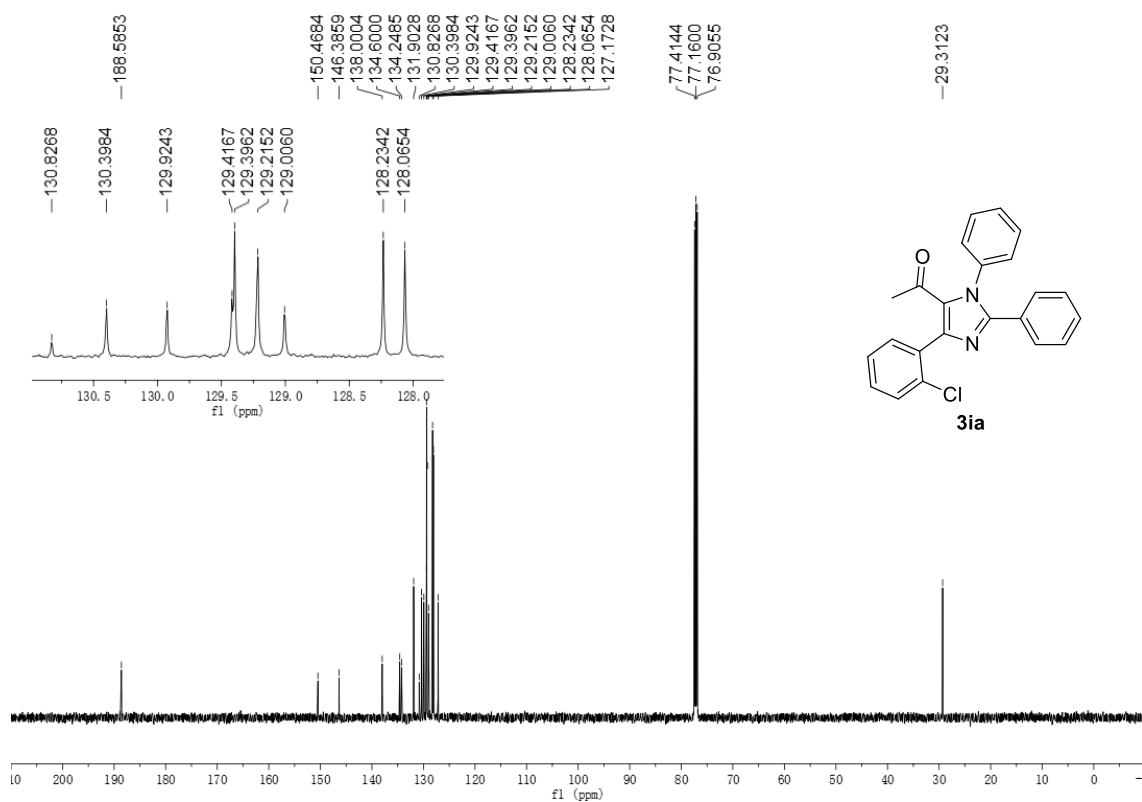


Figure S14. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3) of compound 3ga

Figure S15. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) of compound 3haFigure S16. ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃) of compound 3ha

Figure S17. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) of compound 3iaFigure S18. ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃) of compound 3ia

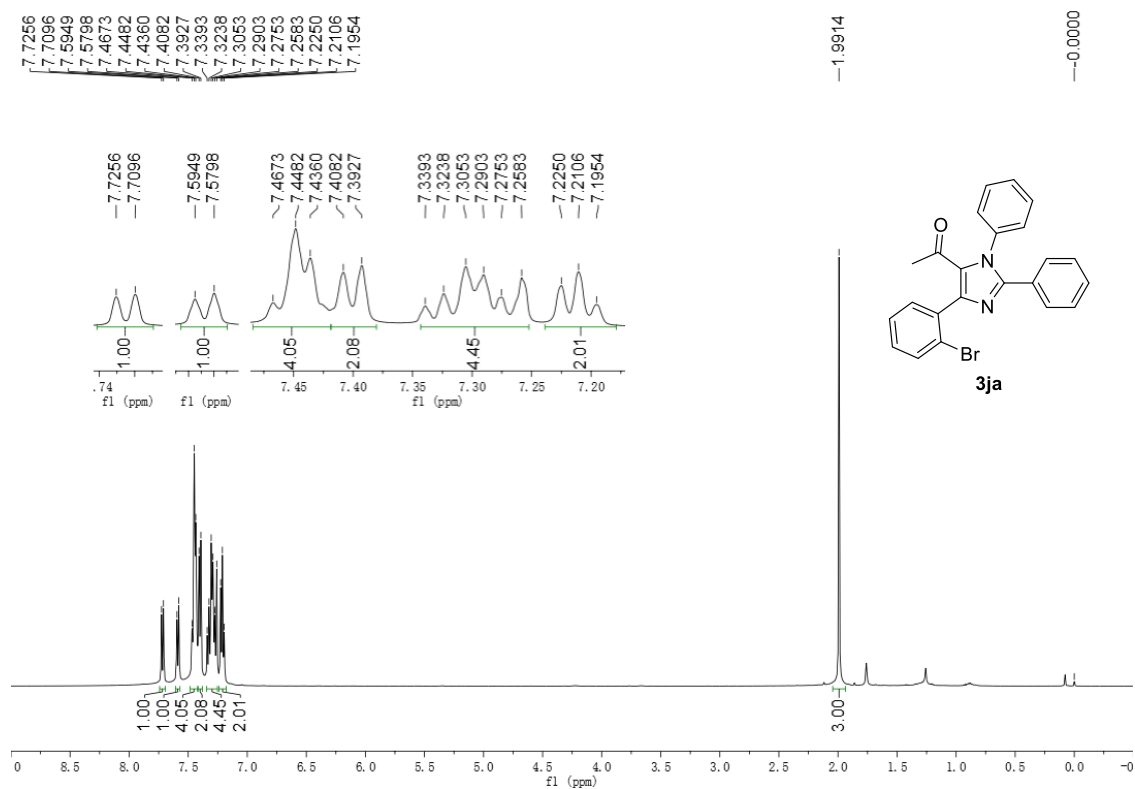


Figure S19. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) of compound 3ja

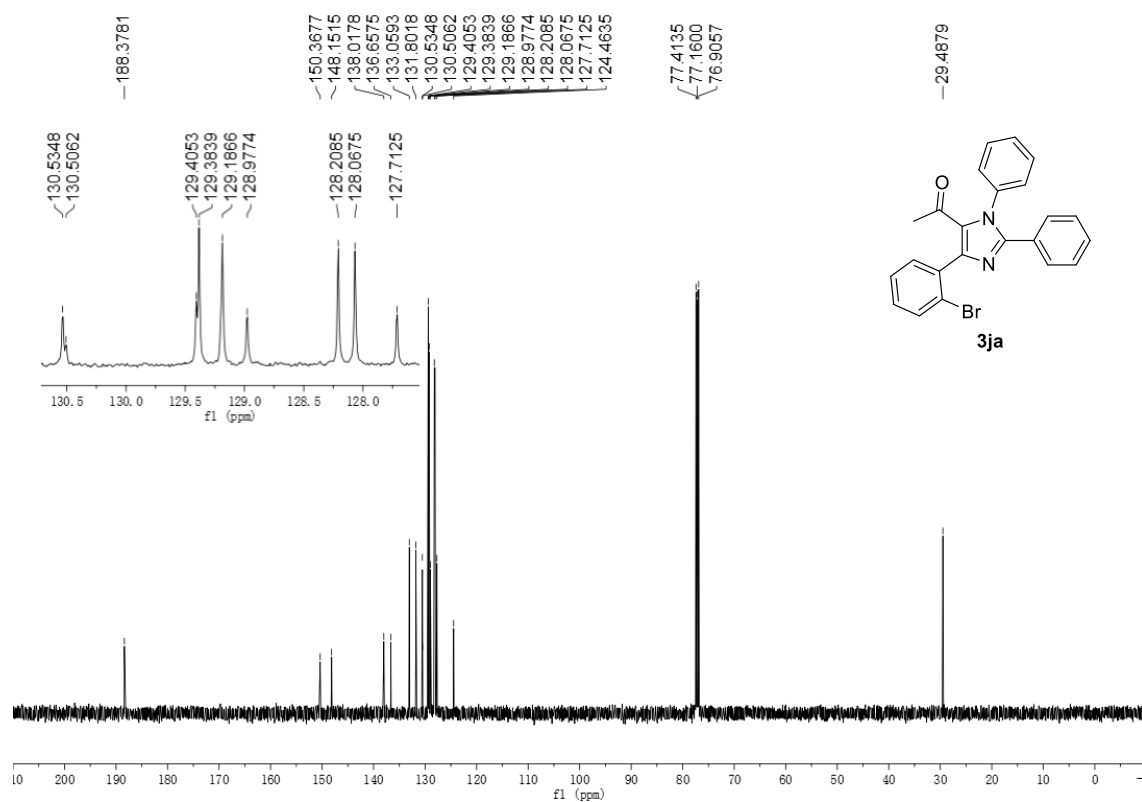
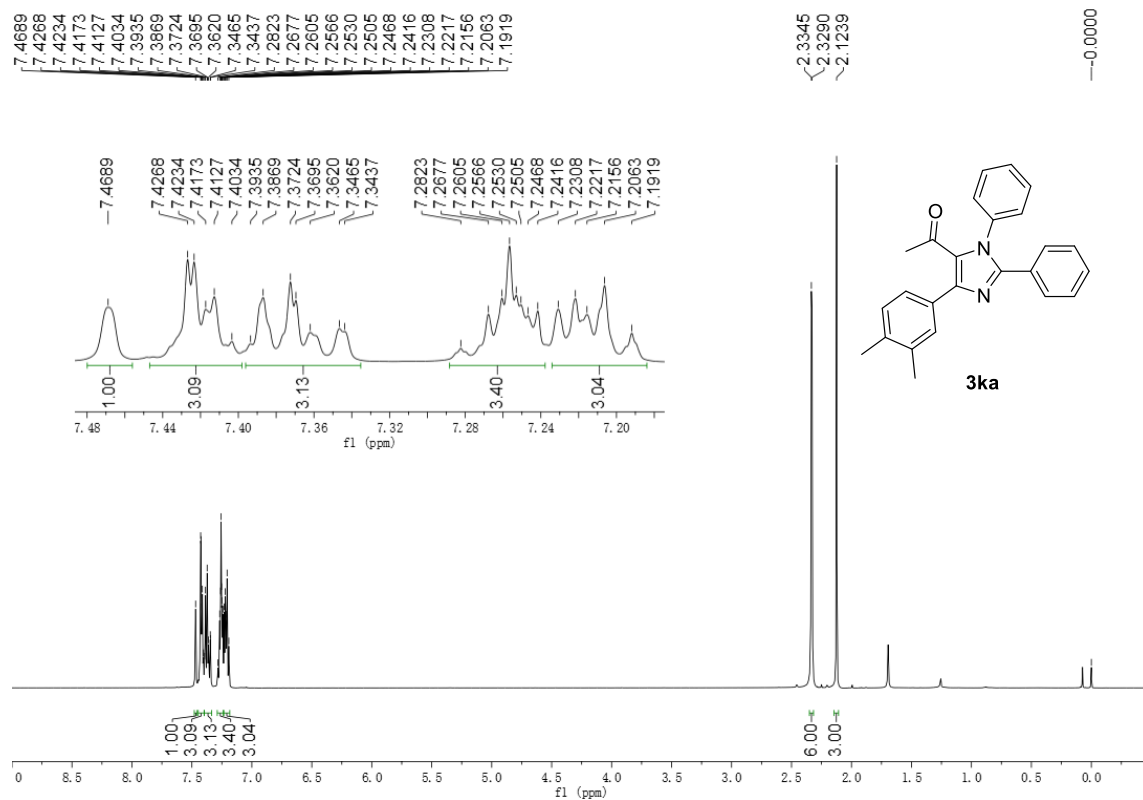
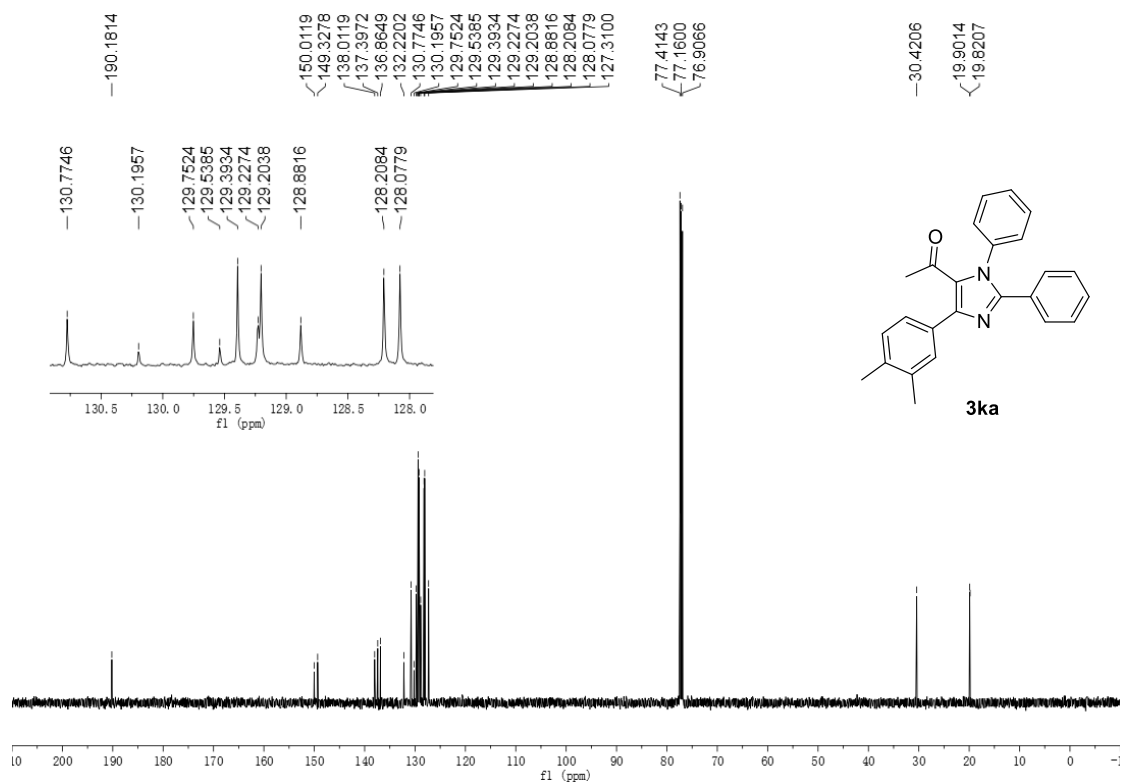


Figure S20. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3) of compound 3ja

Figure S21. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) of compound 3kaFigure S22. ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃) of compound 3ka

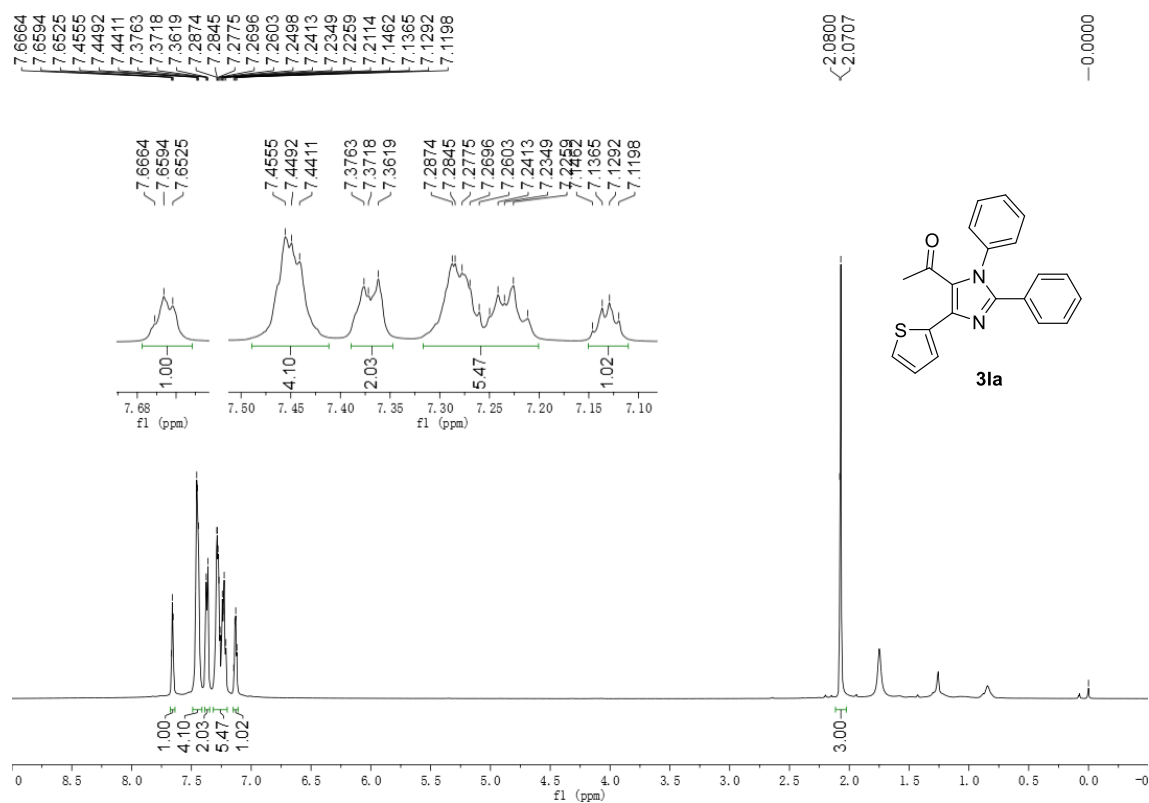


Figure S23. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) of compound 3la

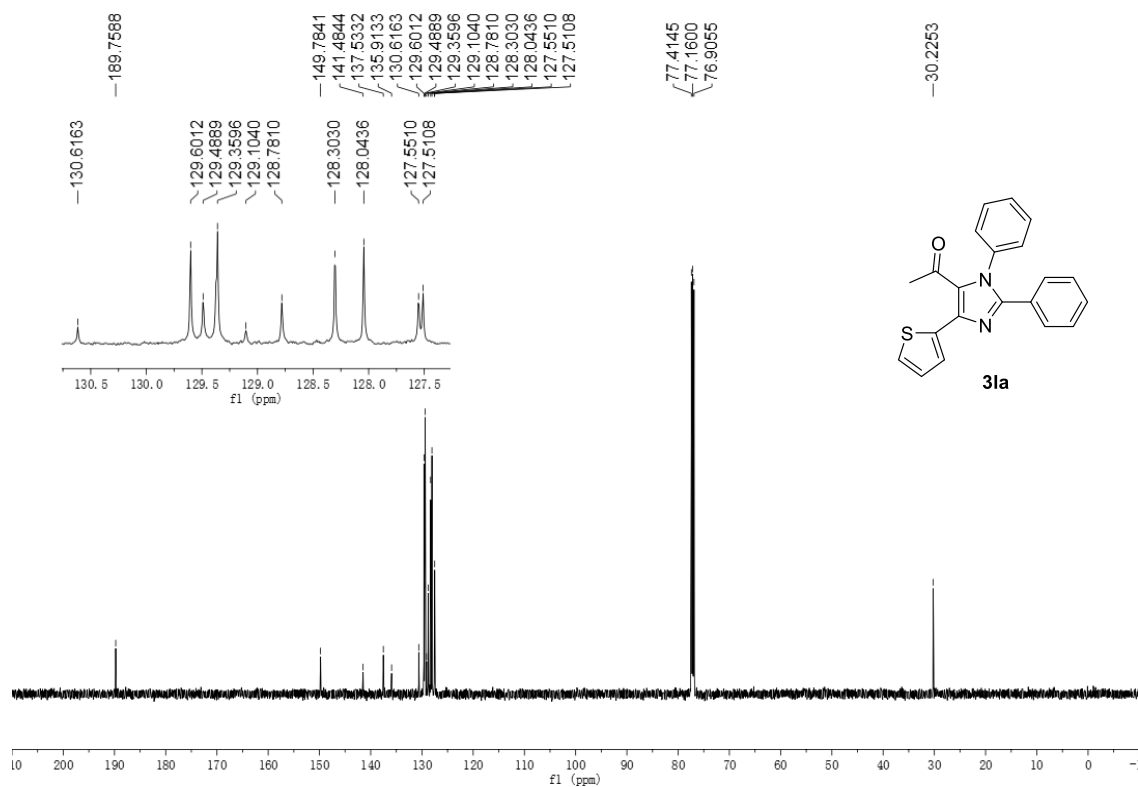
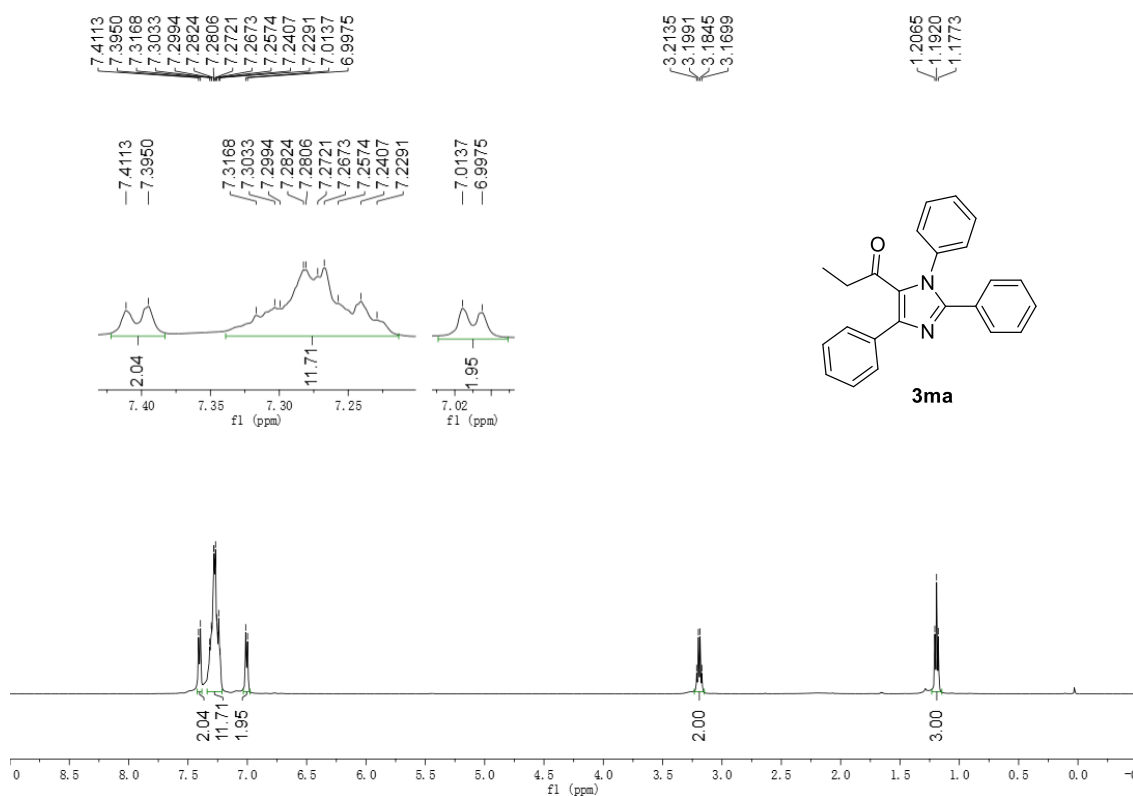
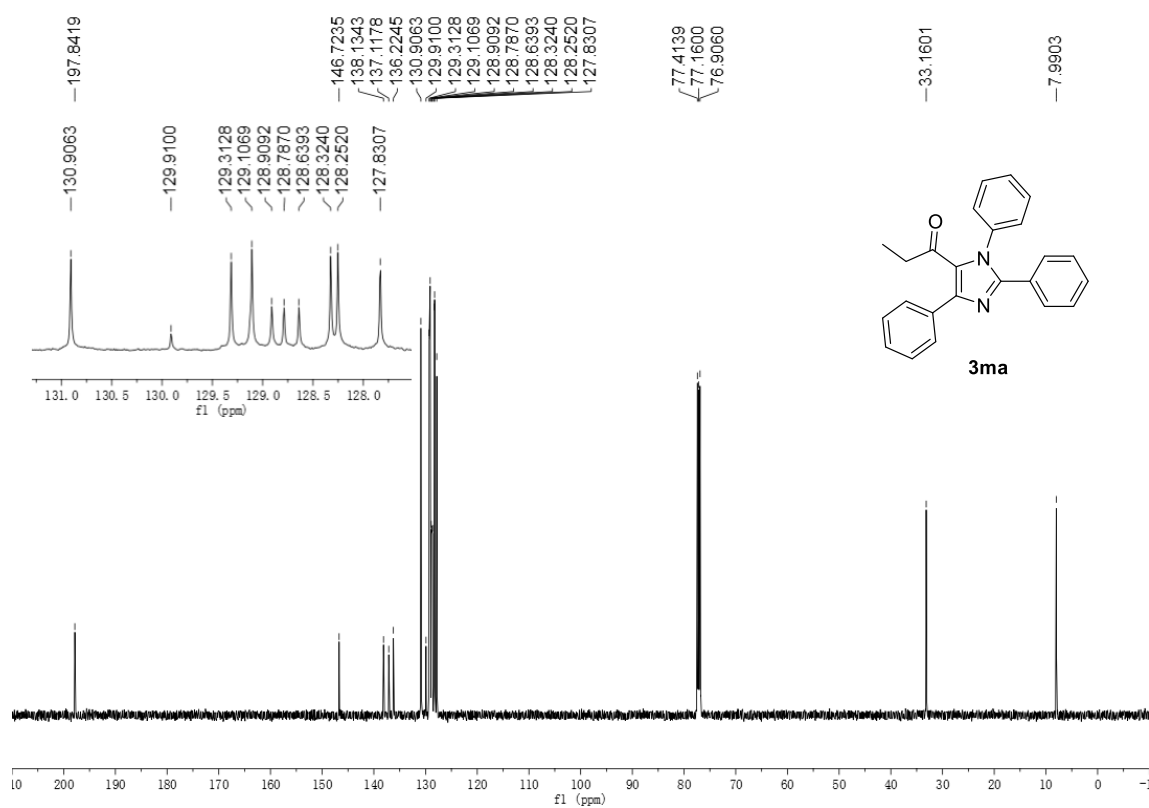


Figure S24. ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃) of compound 3la

Figure S25. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) of compound 3maFigure S26. ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃) of compound 3ma

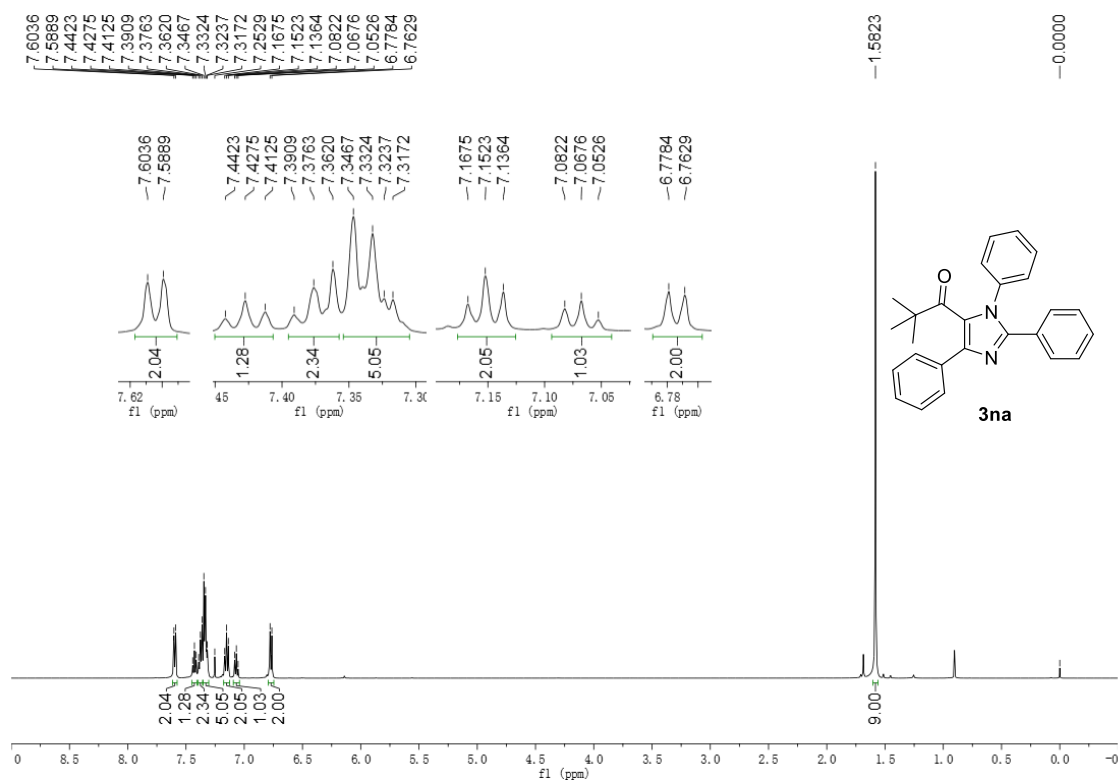


Figure S27. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) of compound 3na

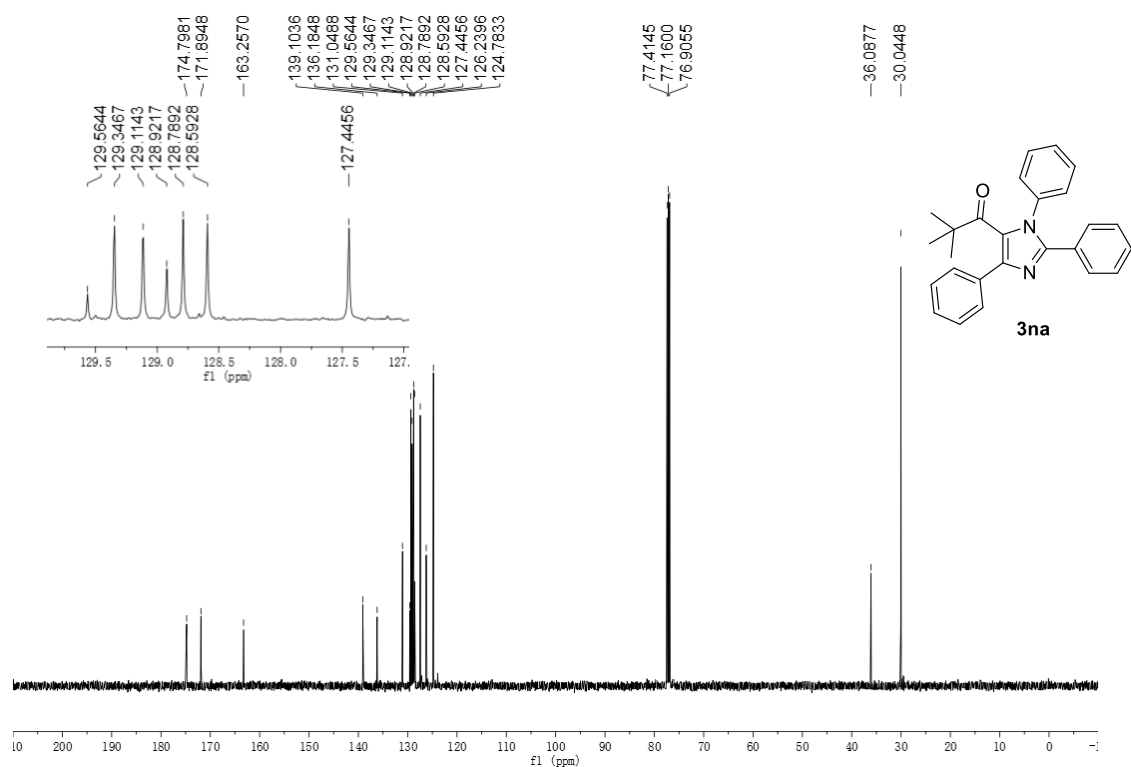
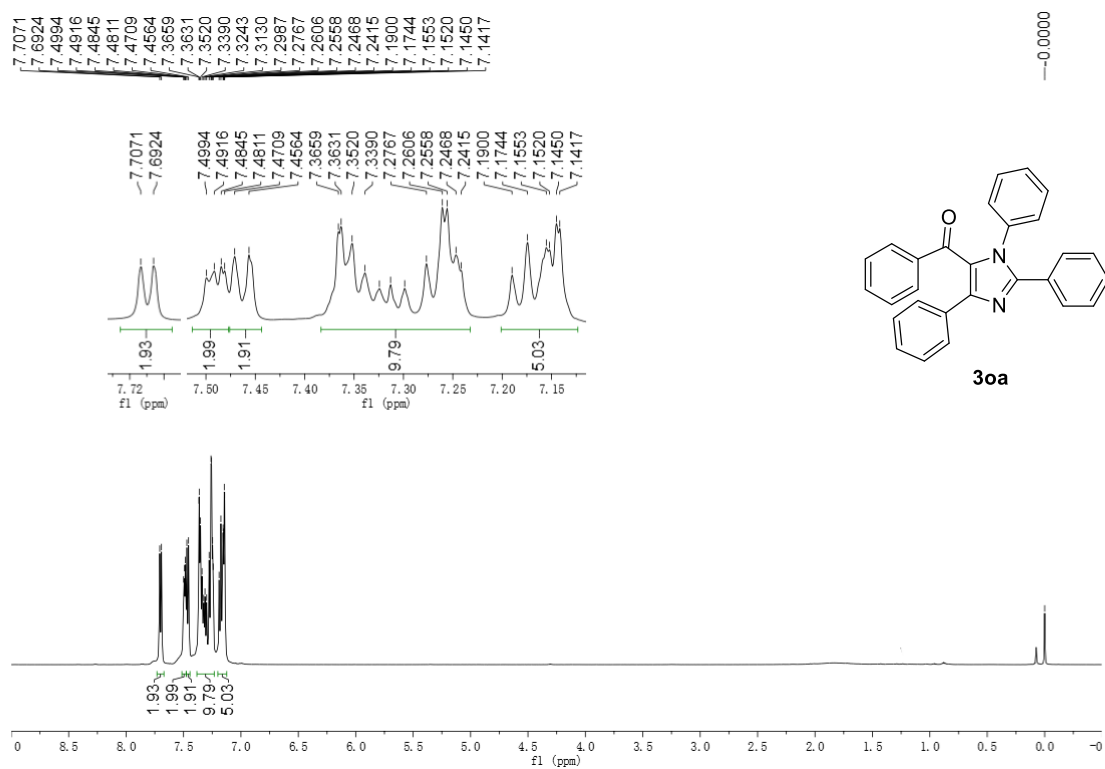
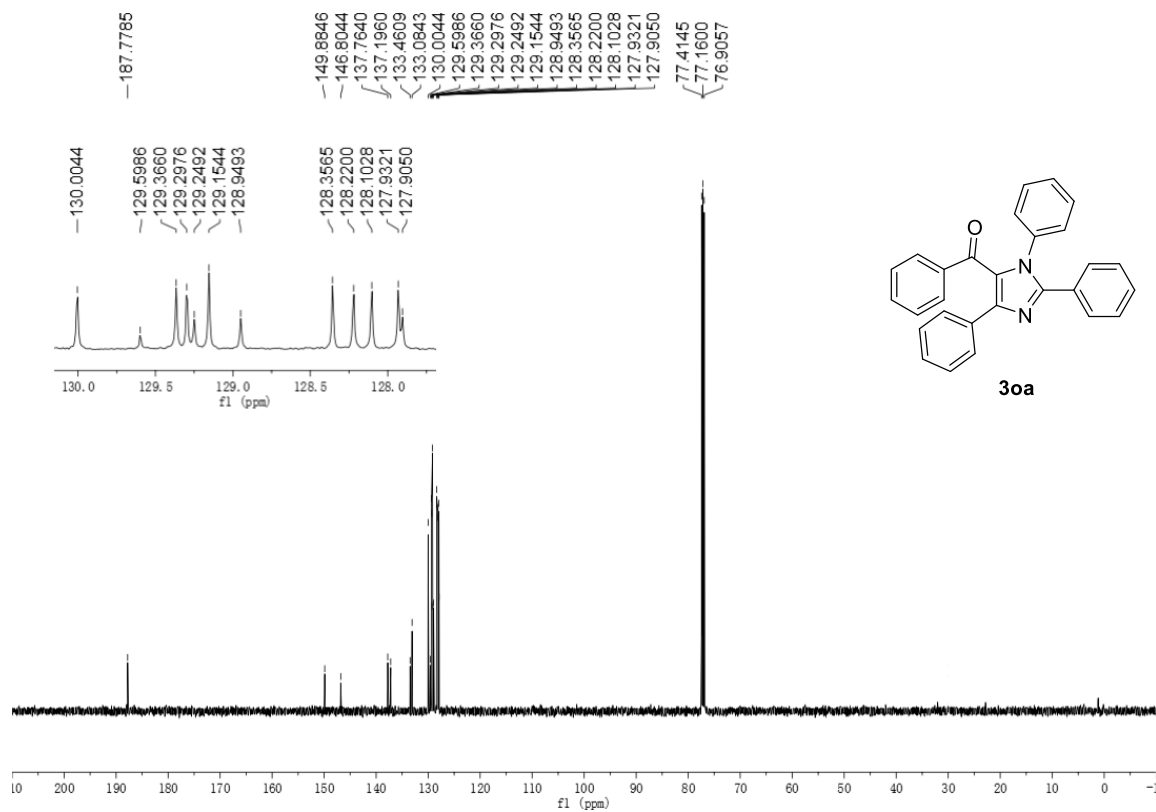
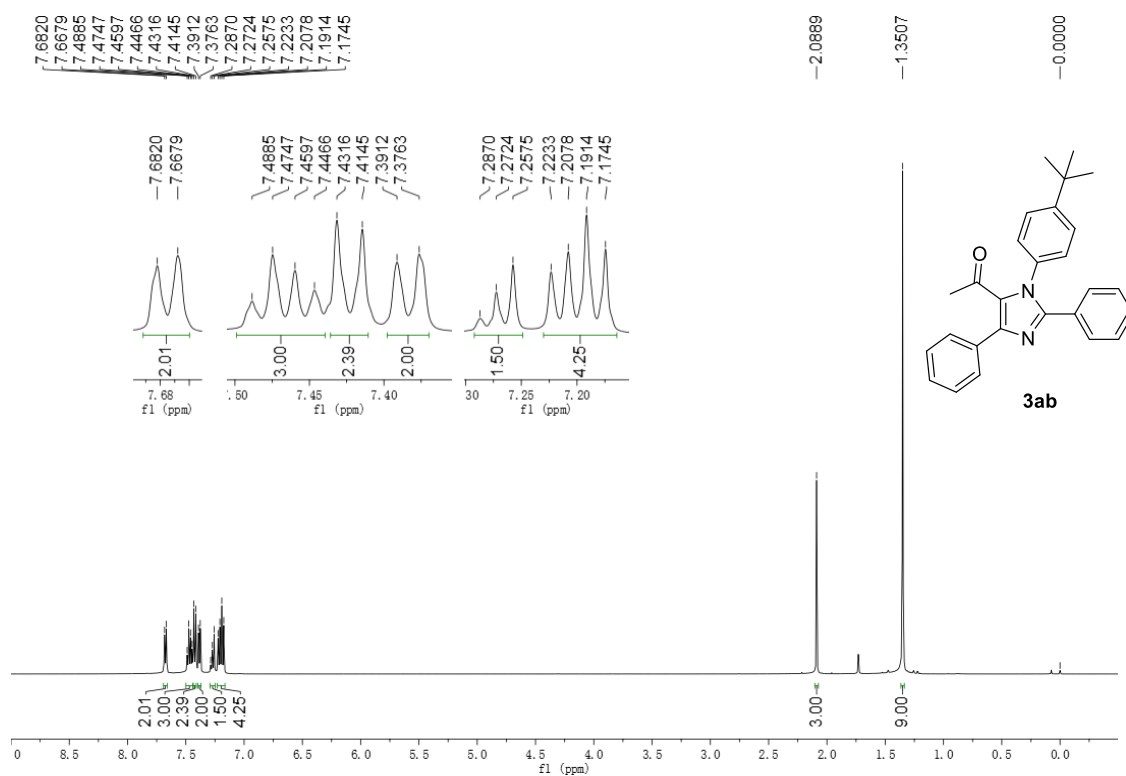
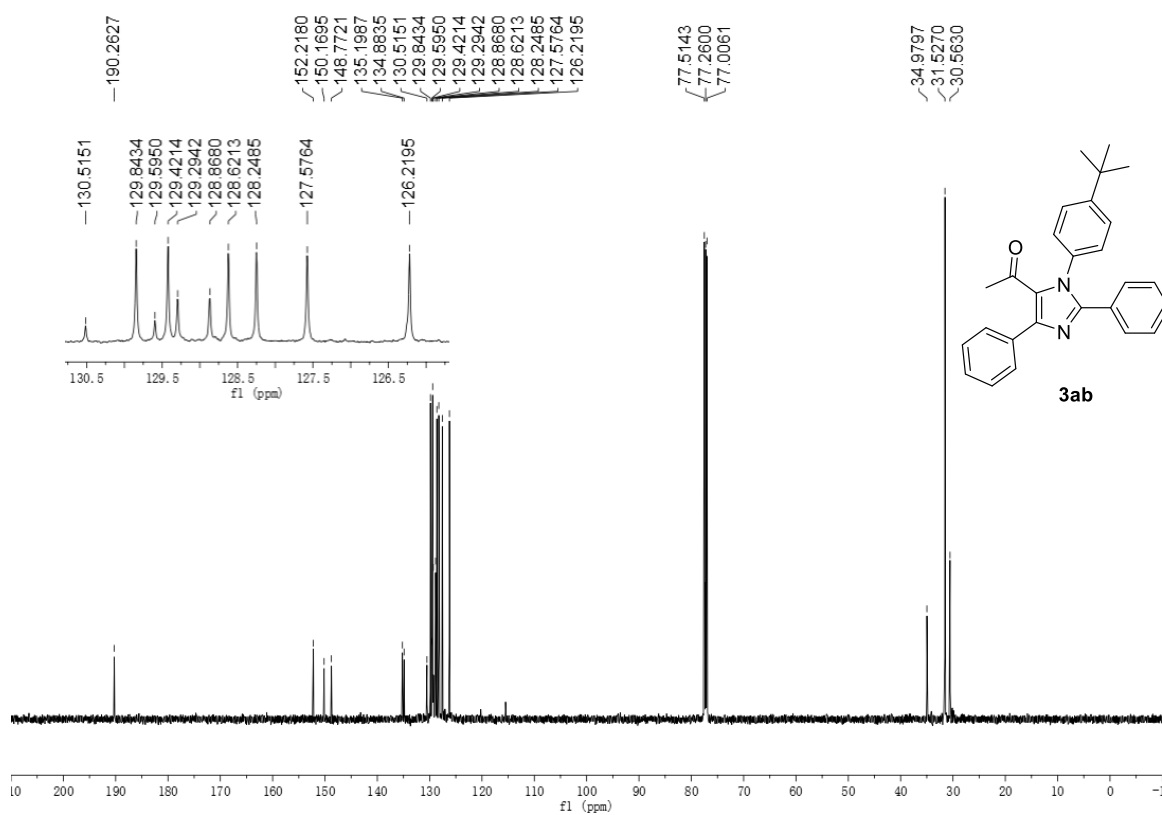
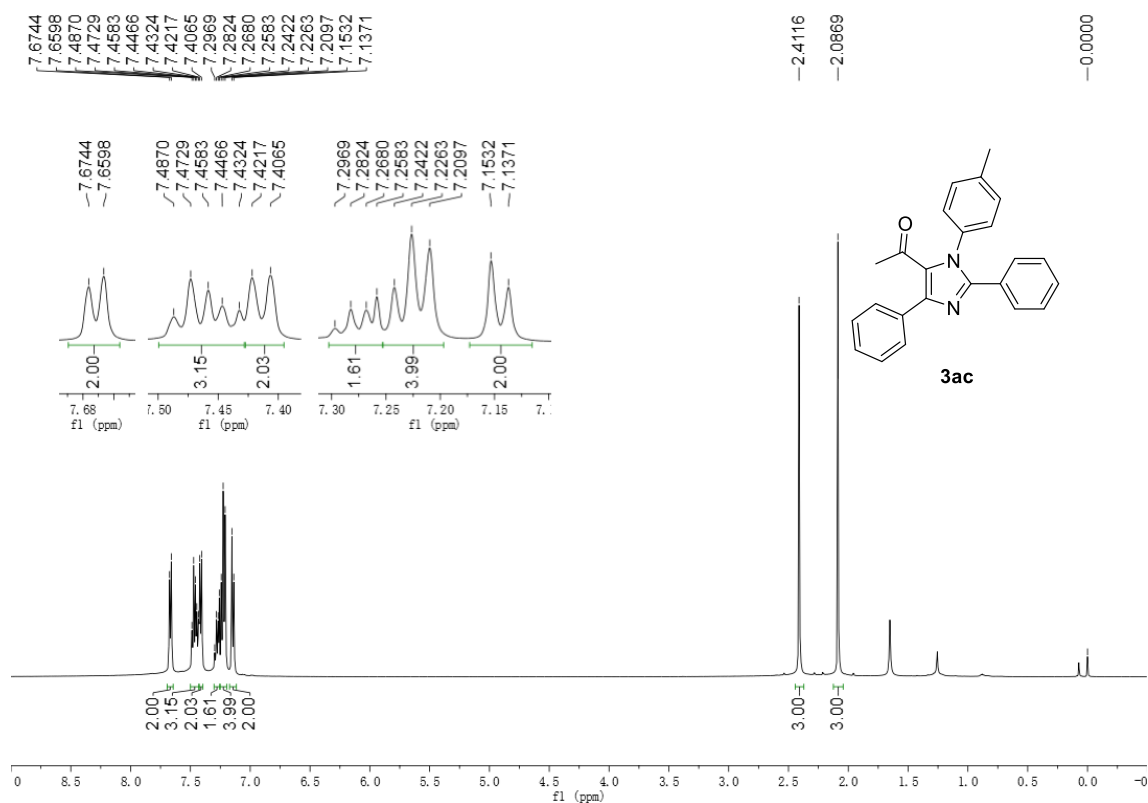
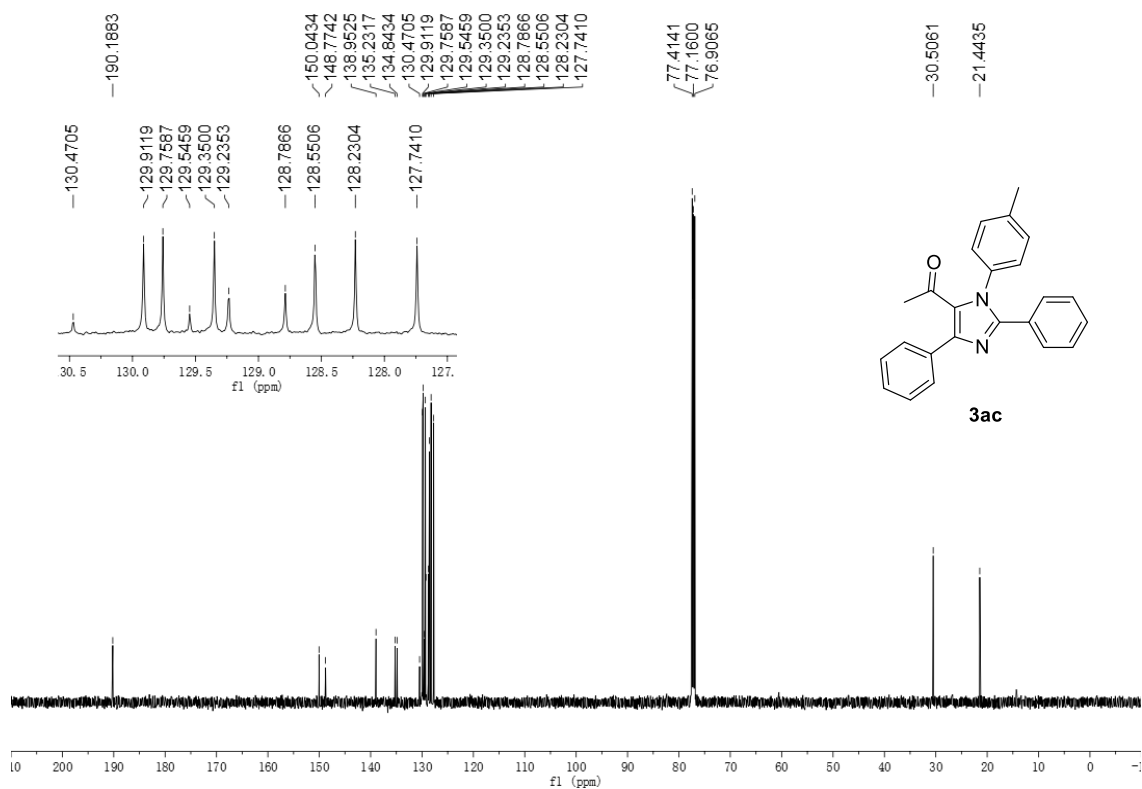
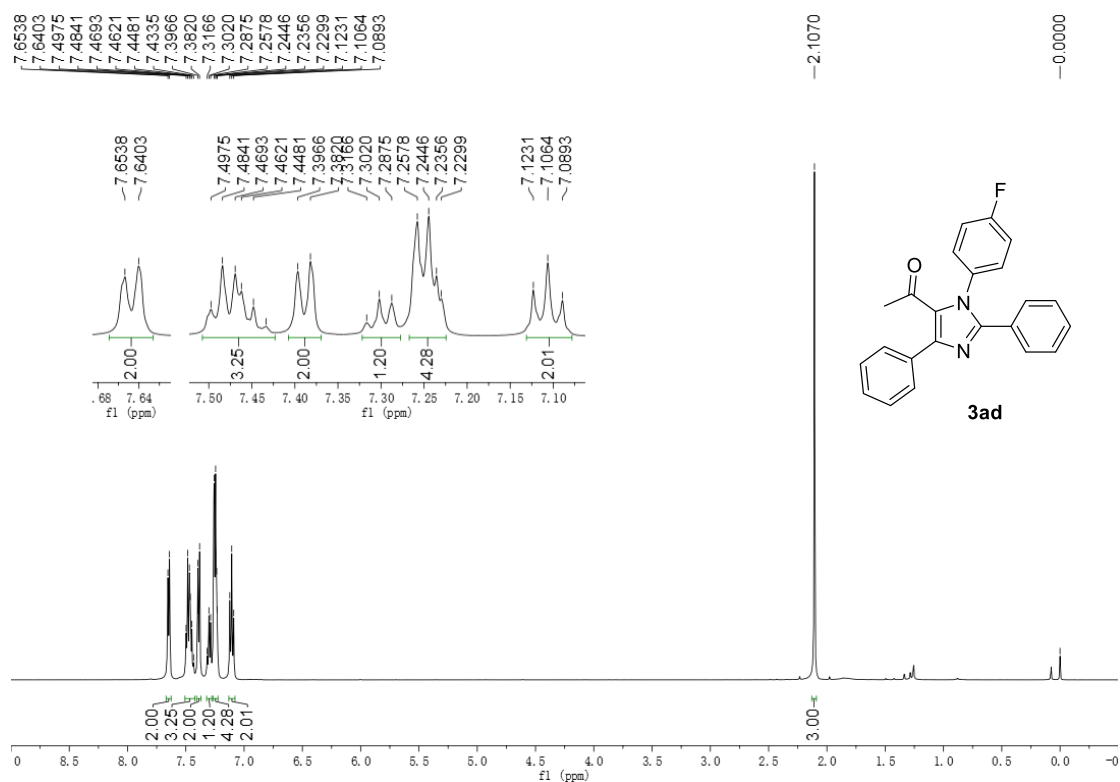
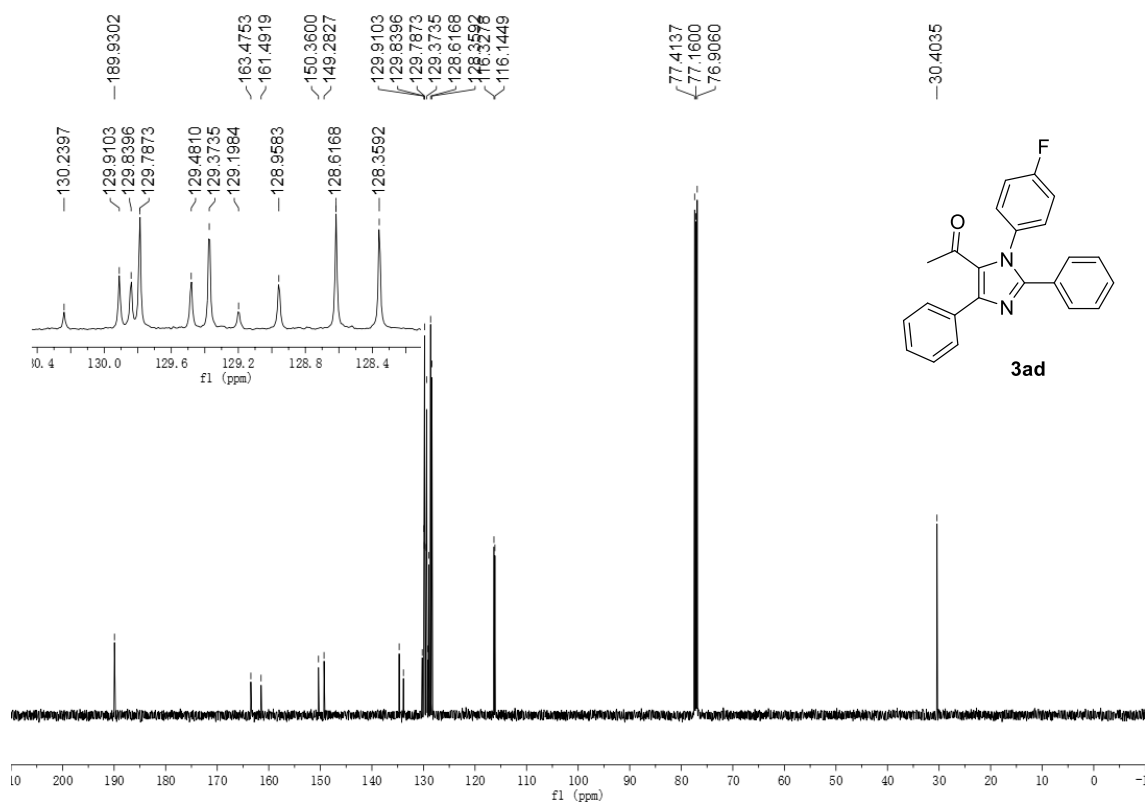


Figure S28. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3) of compound 3na

Figure S29. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) of compound 30aFigure S30. ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃) of compound 30a

Figure S31. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) of compound 3abFigure S32. ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃) of compound 3ab

Figure S33. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) of compound **3ac**Figure S34. ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃) of compound **3ac**

Figure S35. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) of compound **3ad**Figure S36. ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃) of compound **3ad**

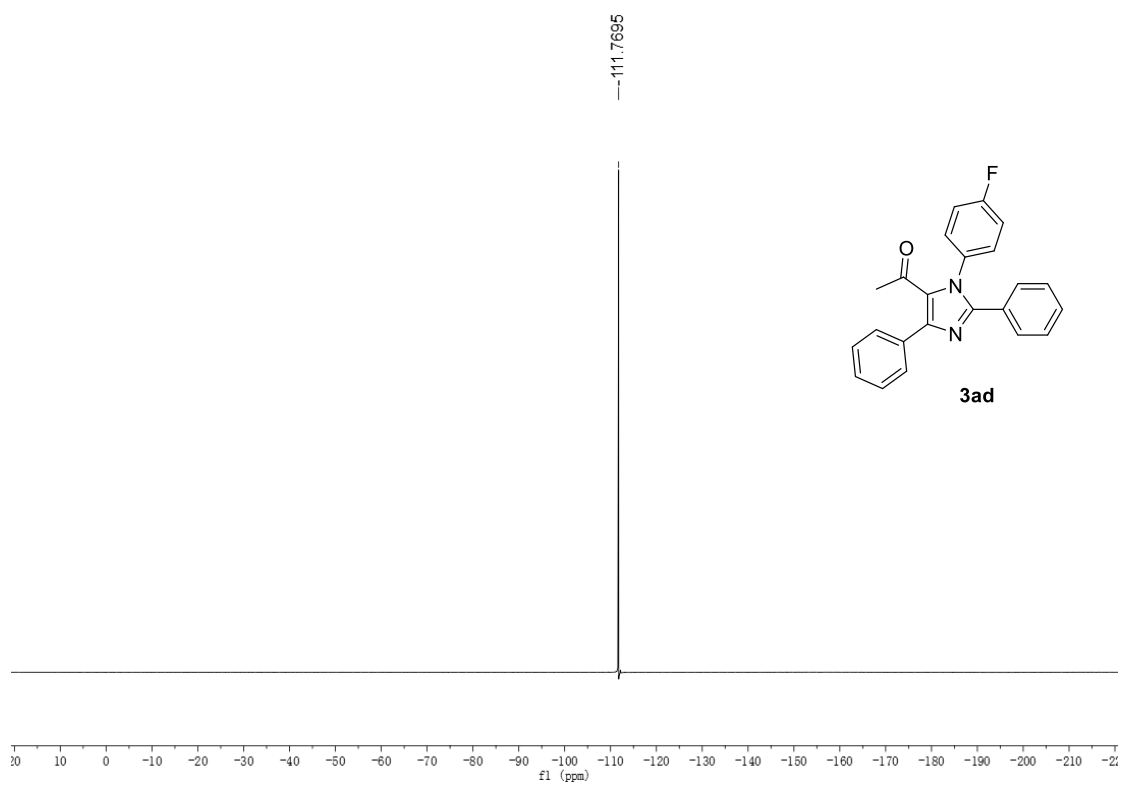
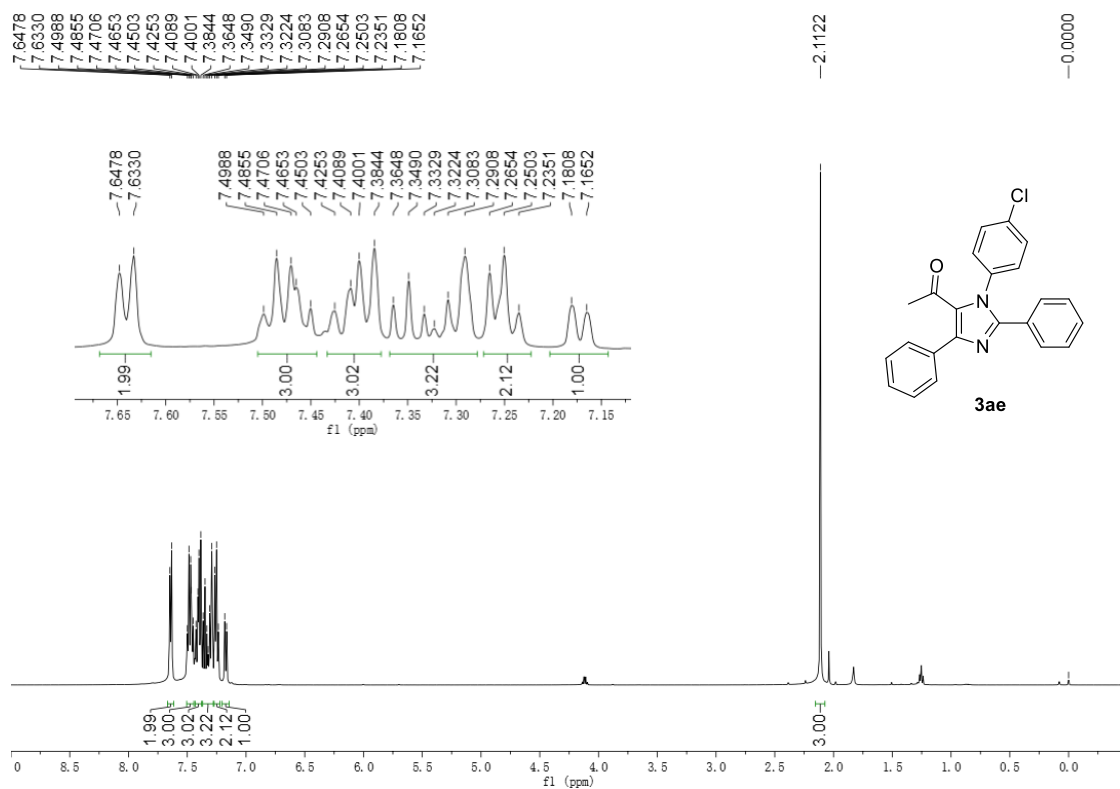
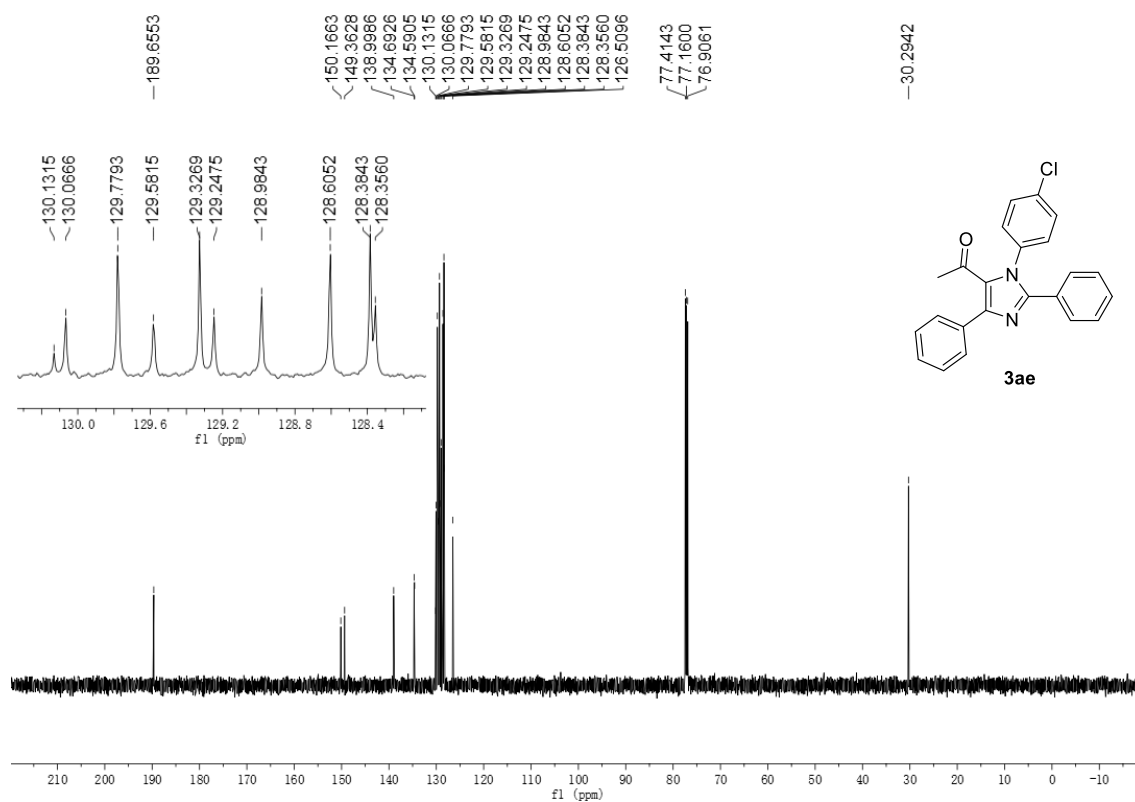


Figure S37. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) of compound **3ad**

Figure S38. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) of compound **3ae**Figure S39. ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃) of compound **3ae**

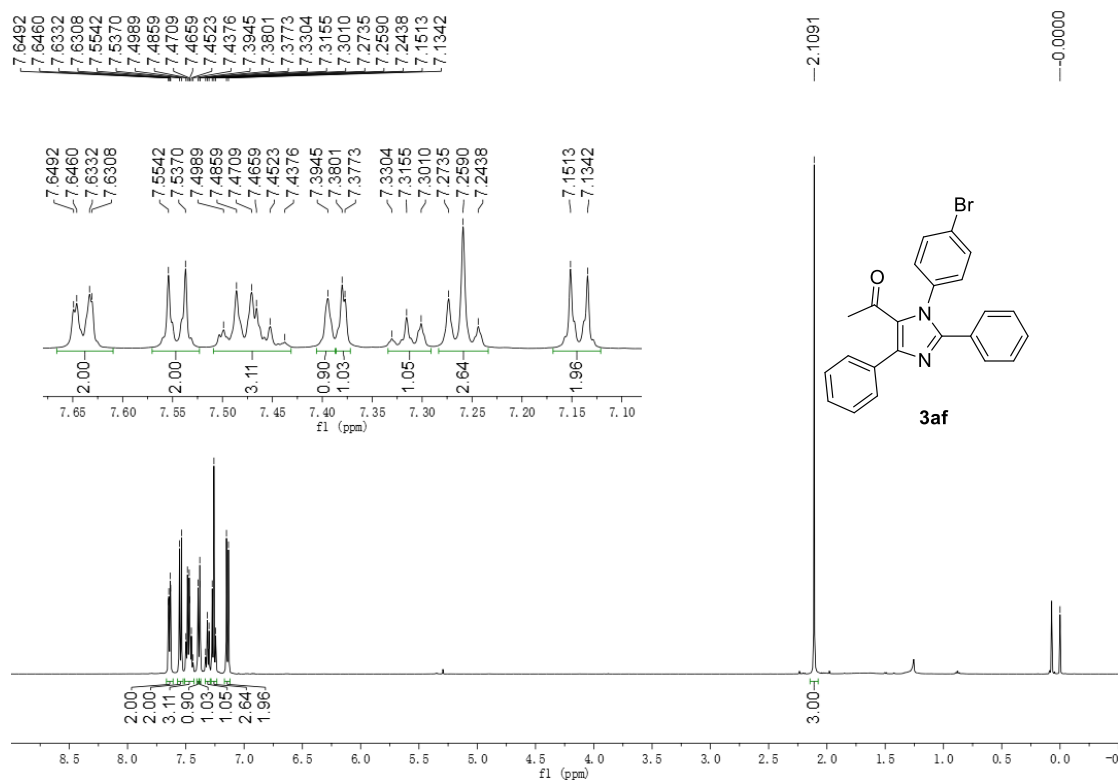


Figure S40. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) of compound 3af

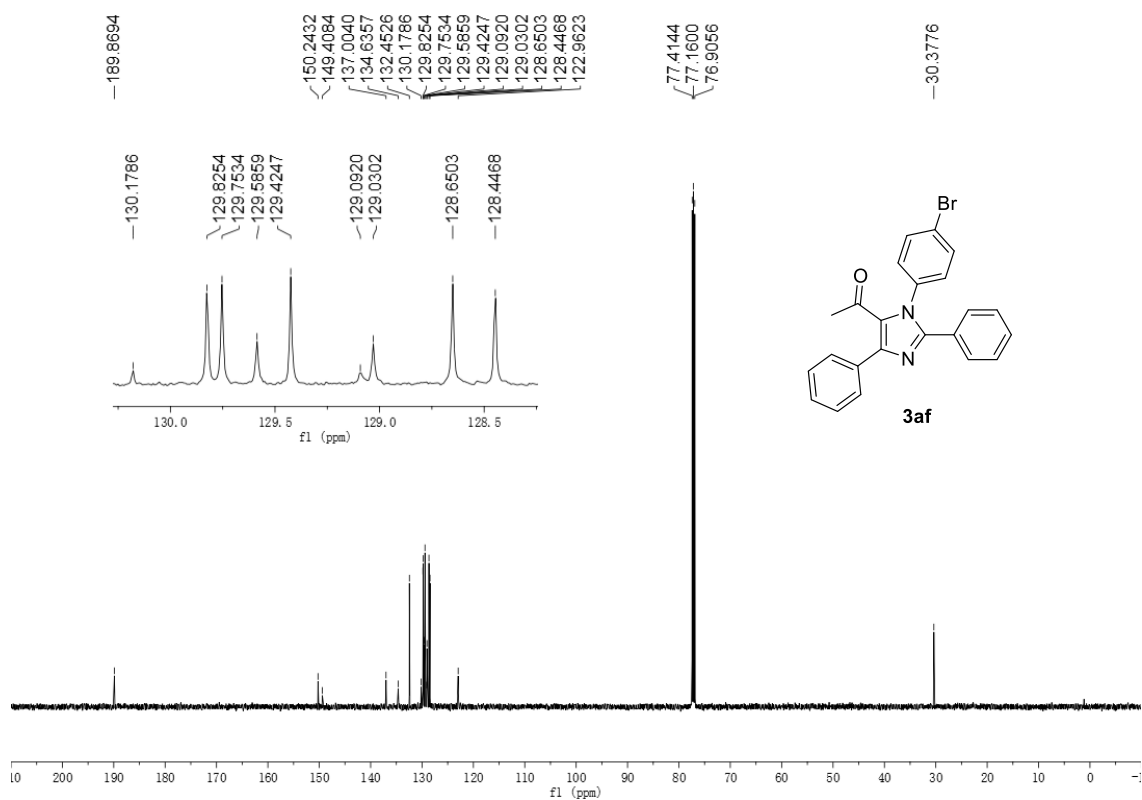
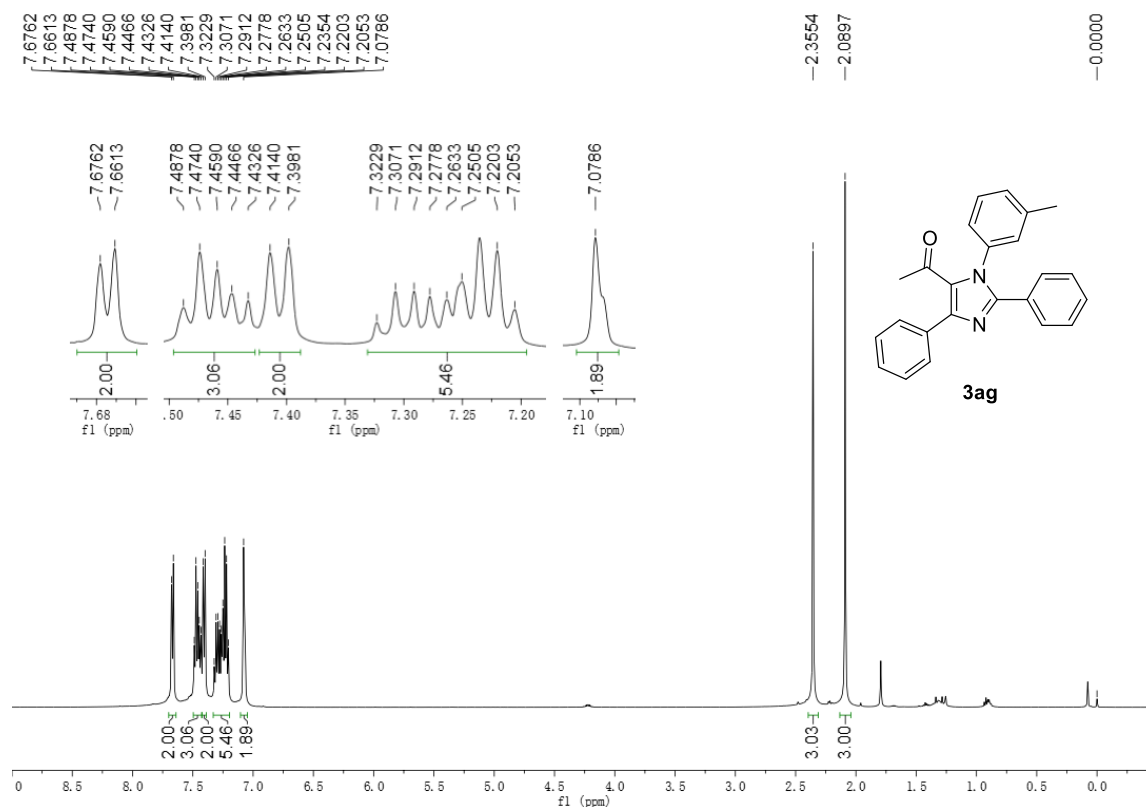
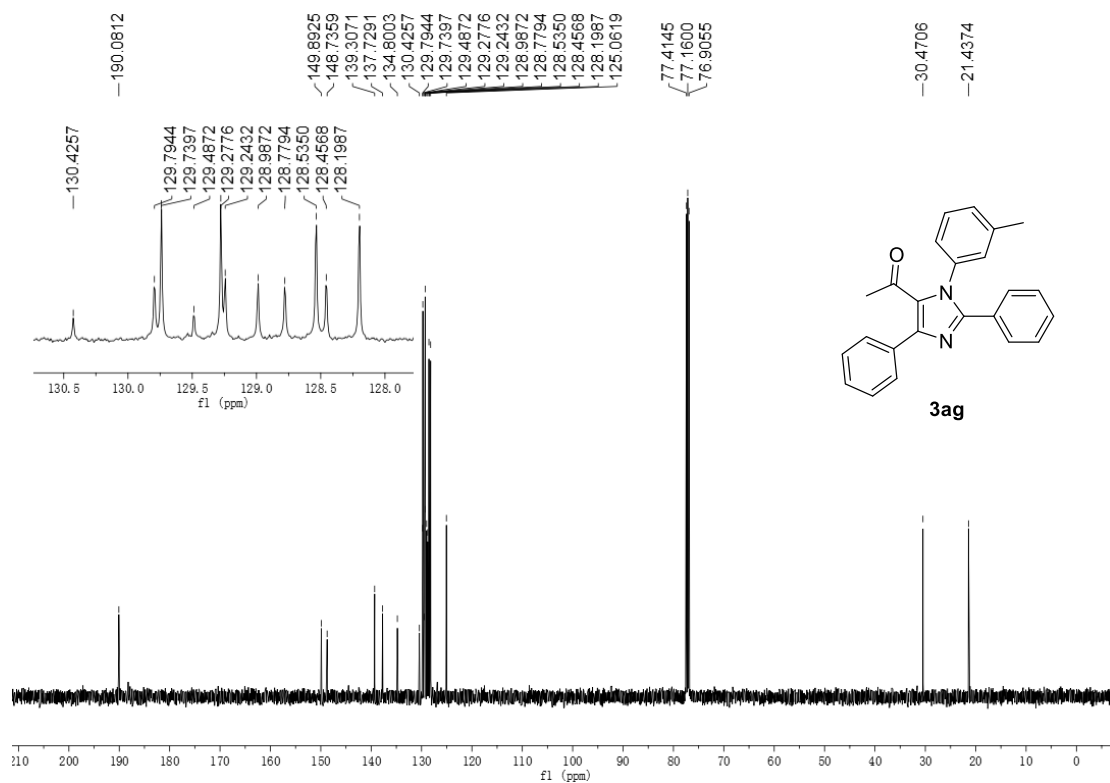
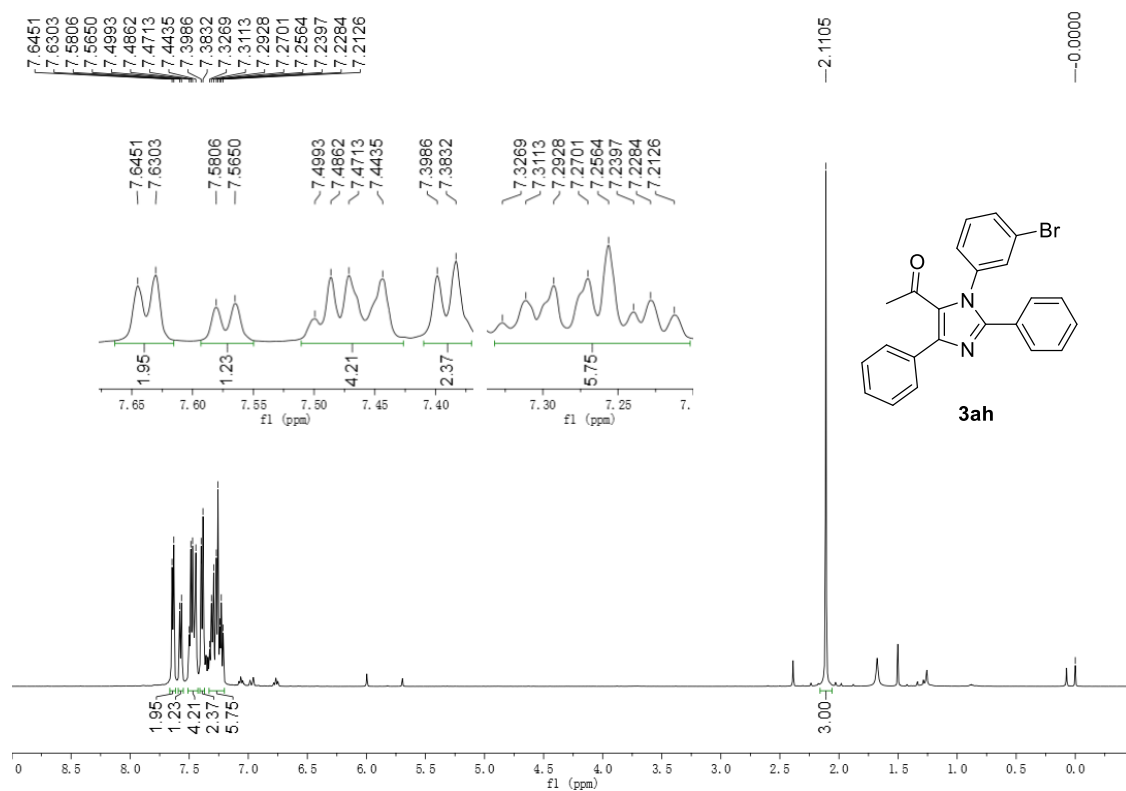
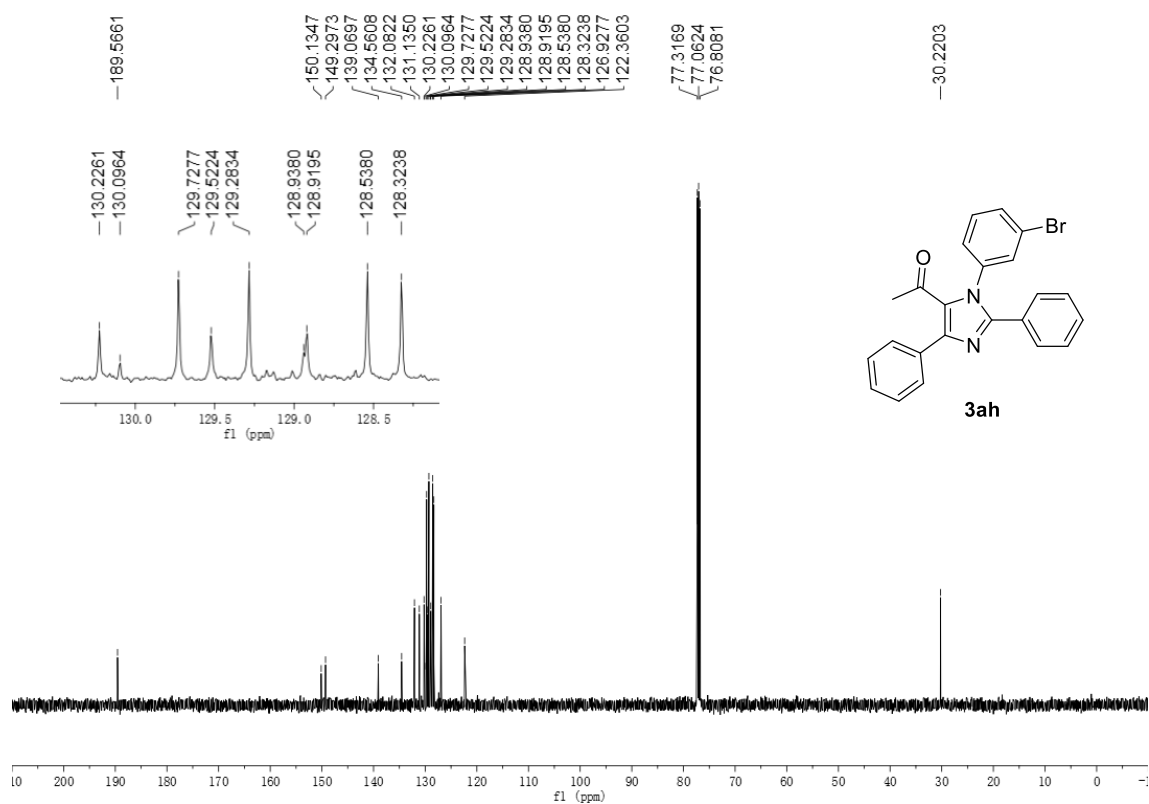
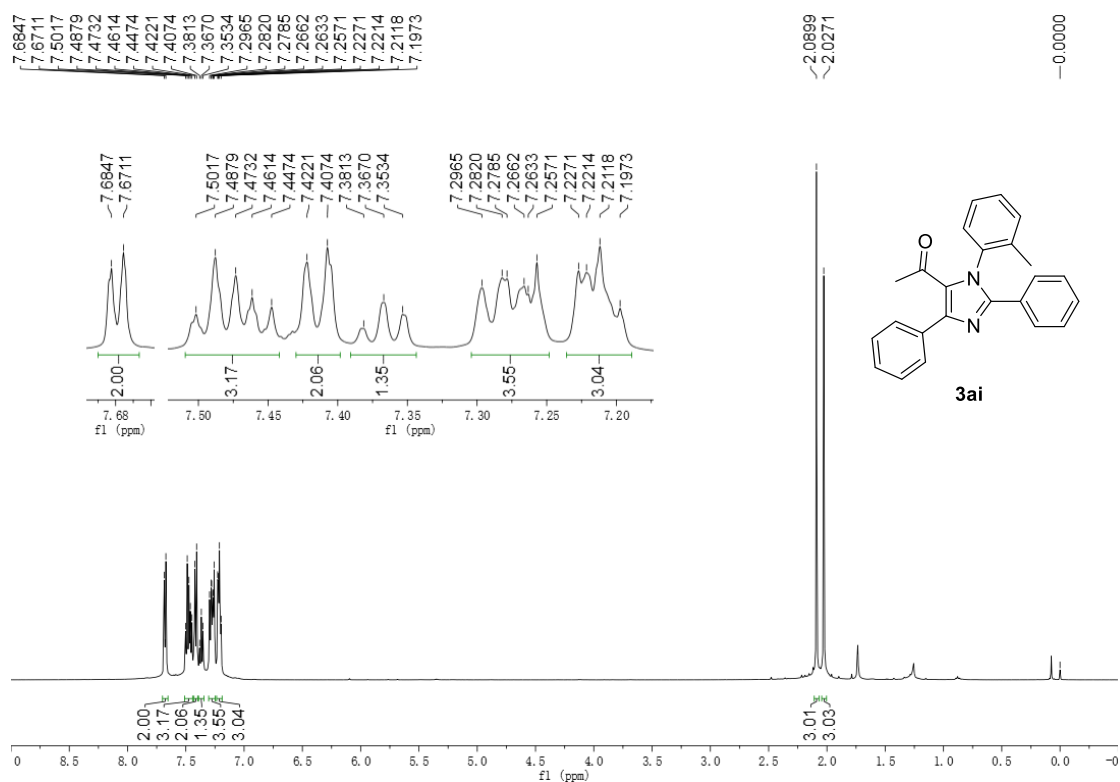
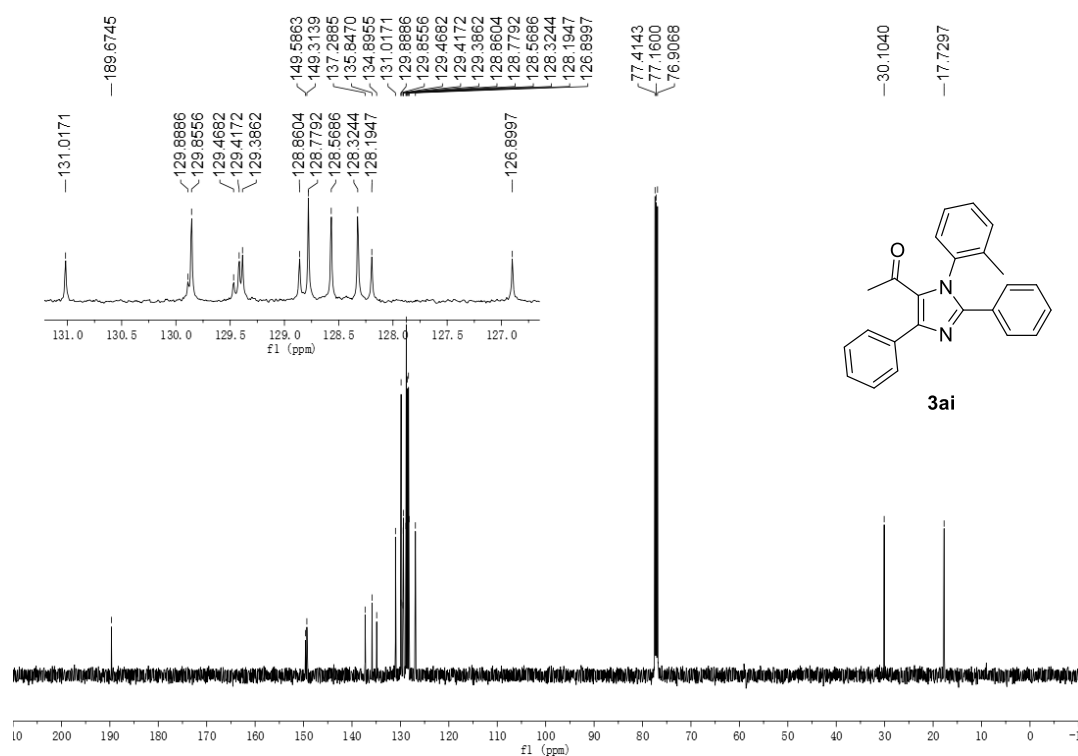
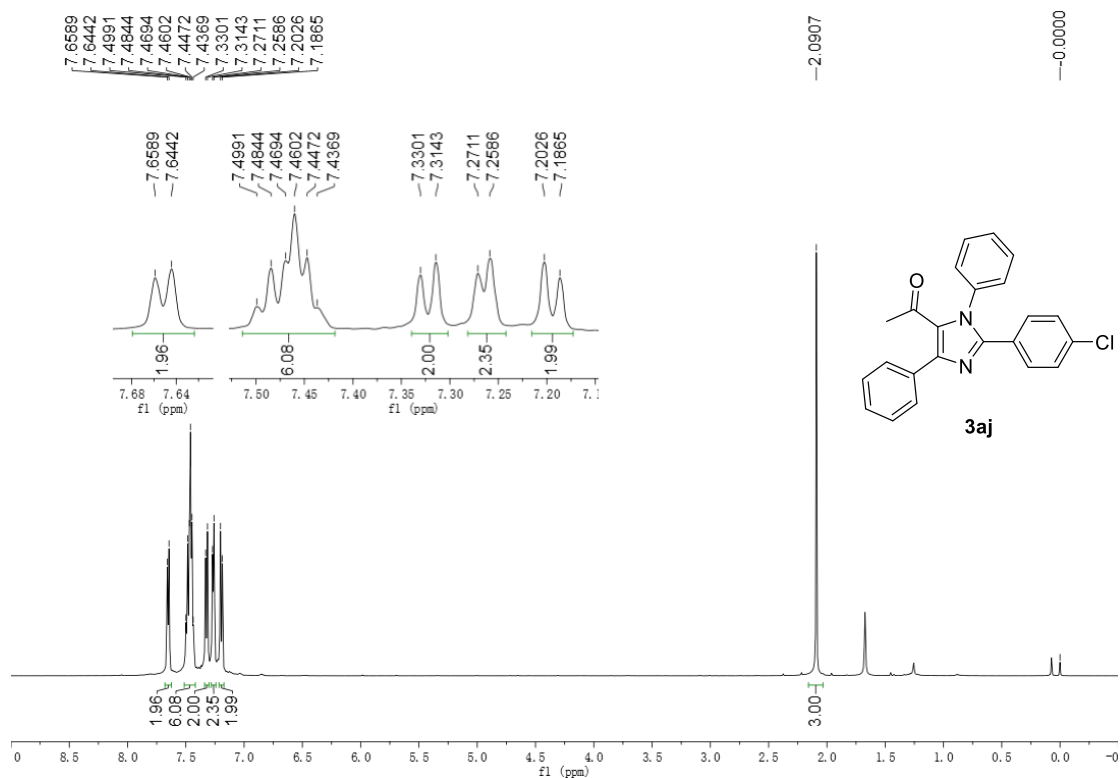
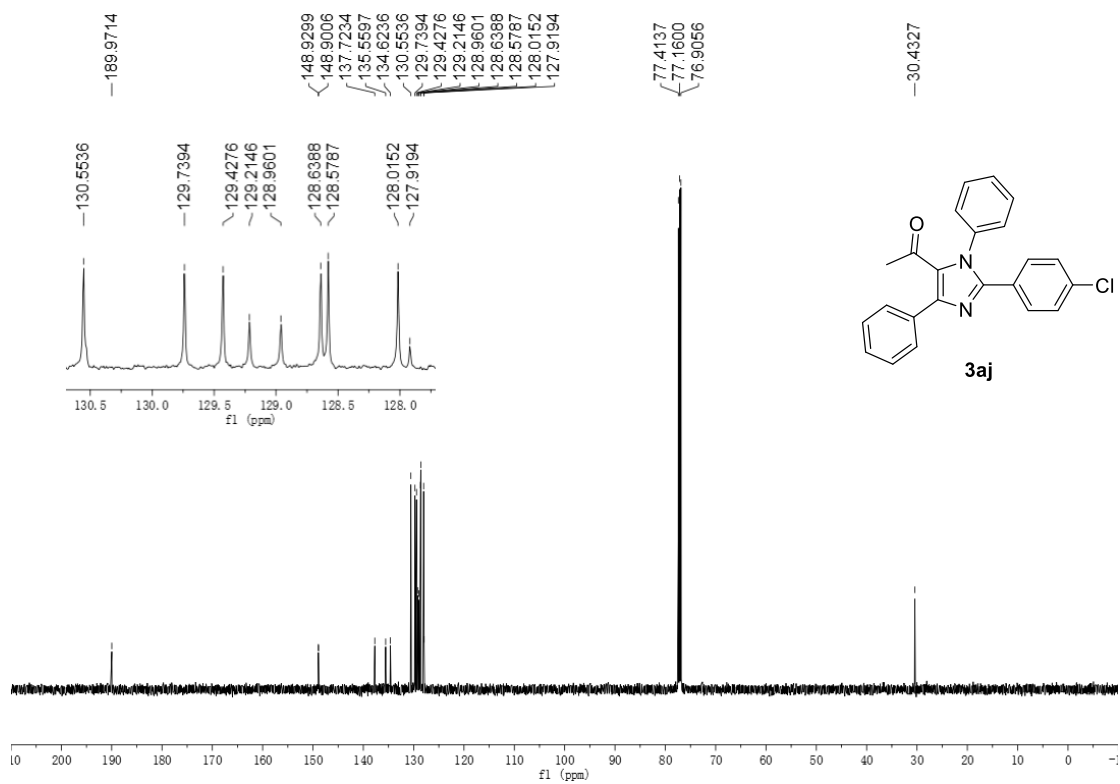


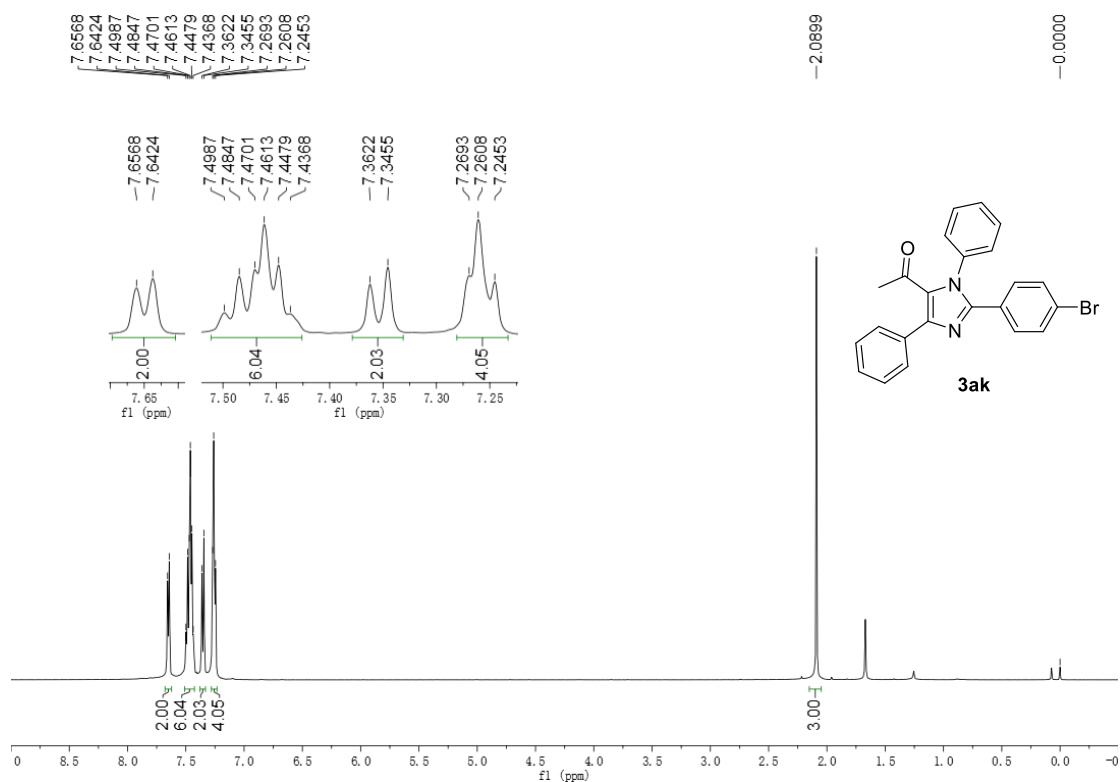
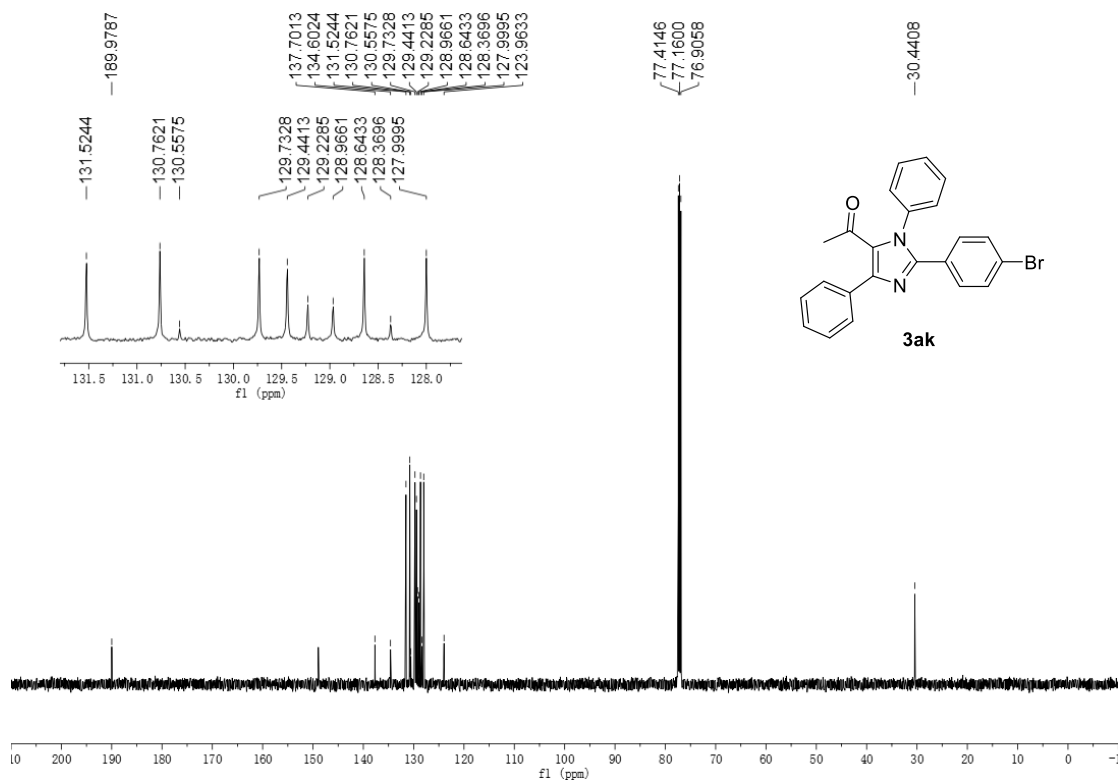
Figure S41. ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃) of compound 3af

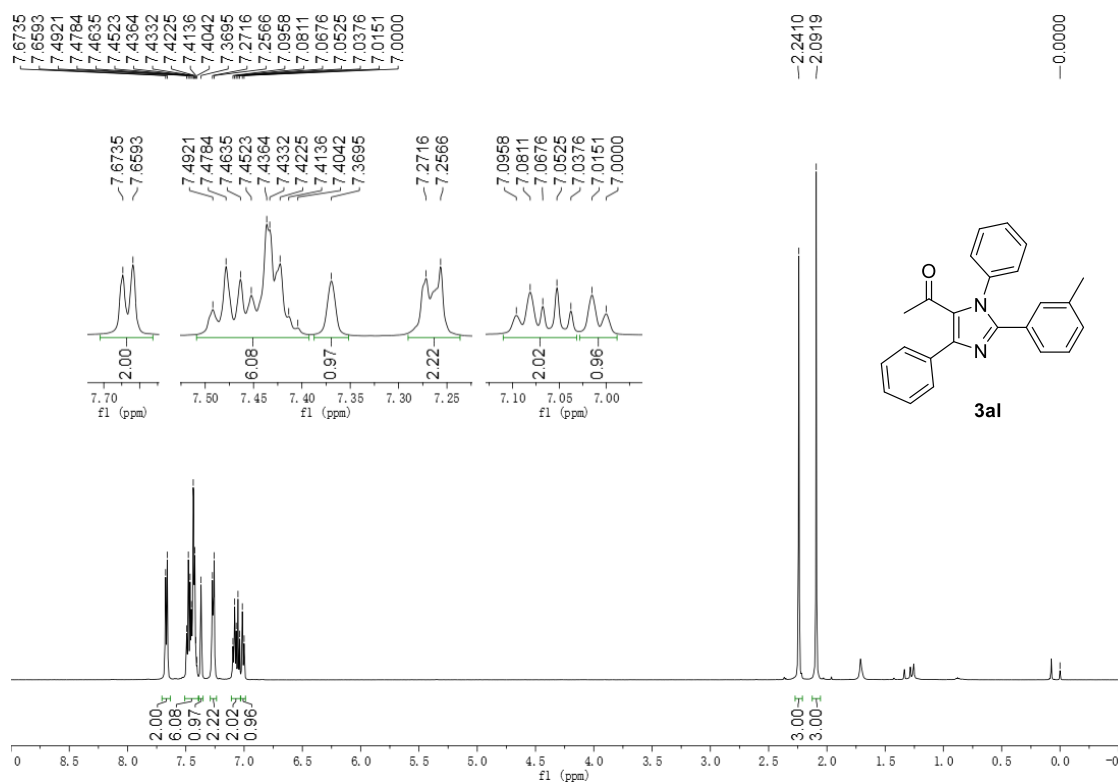
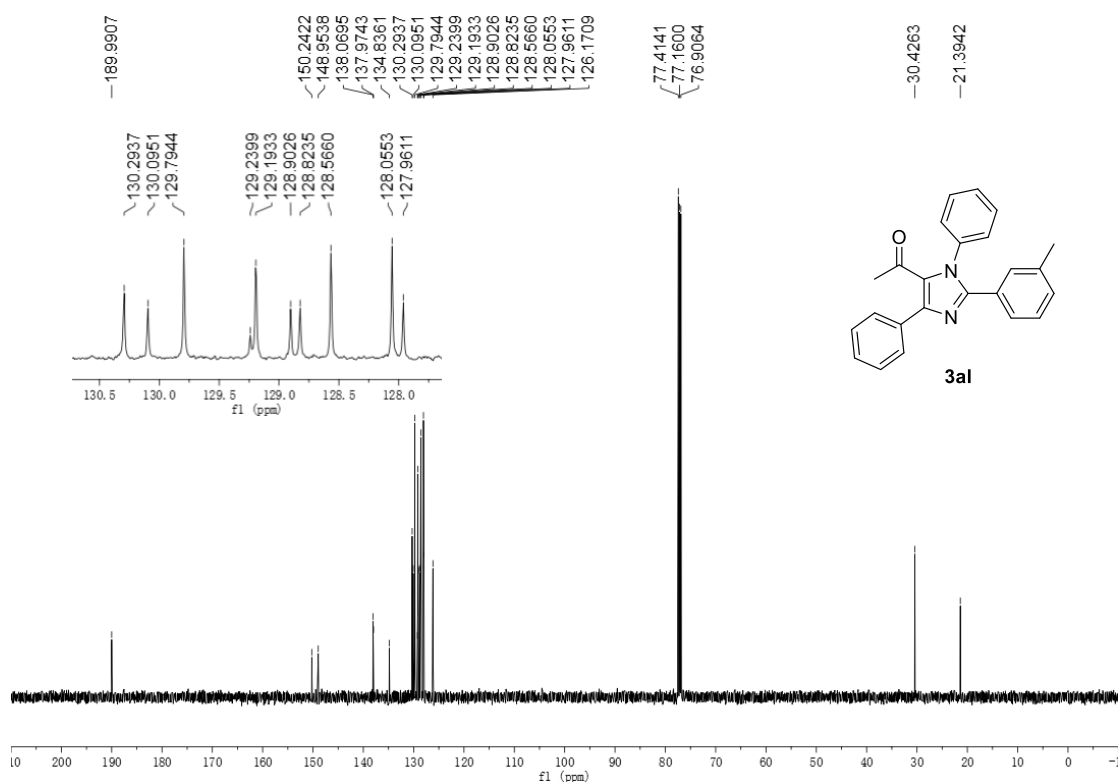
Figure S42. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) of compound **3ag**Figure S43. ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃) of compound **3ag**

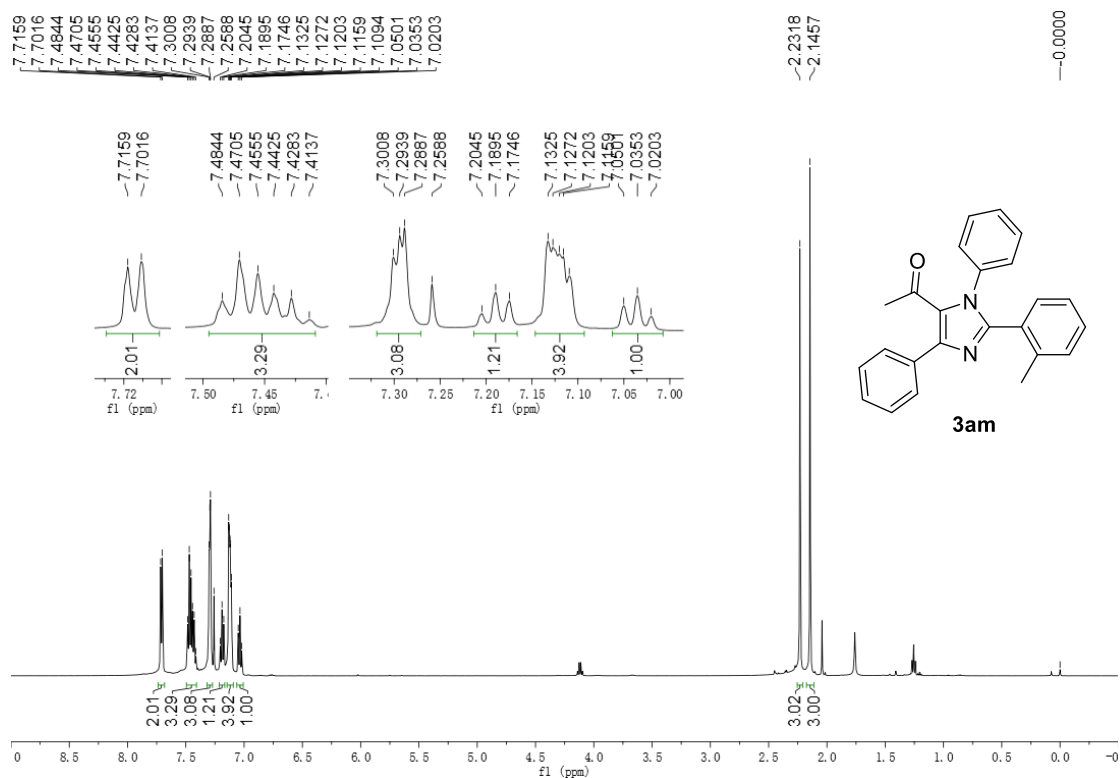
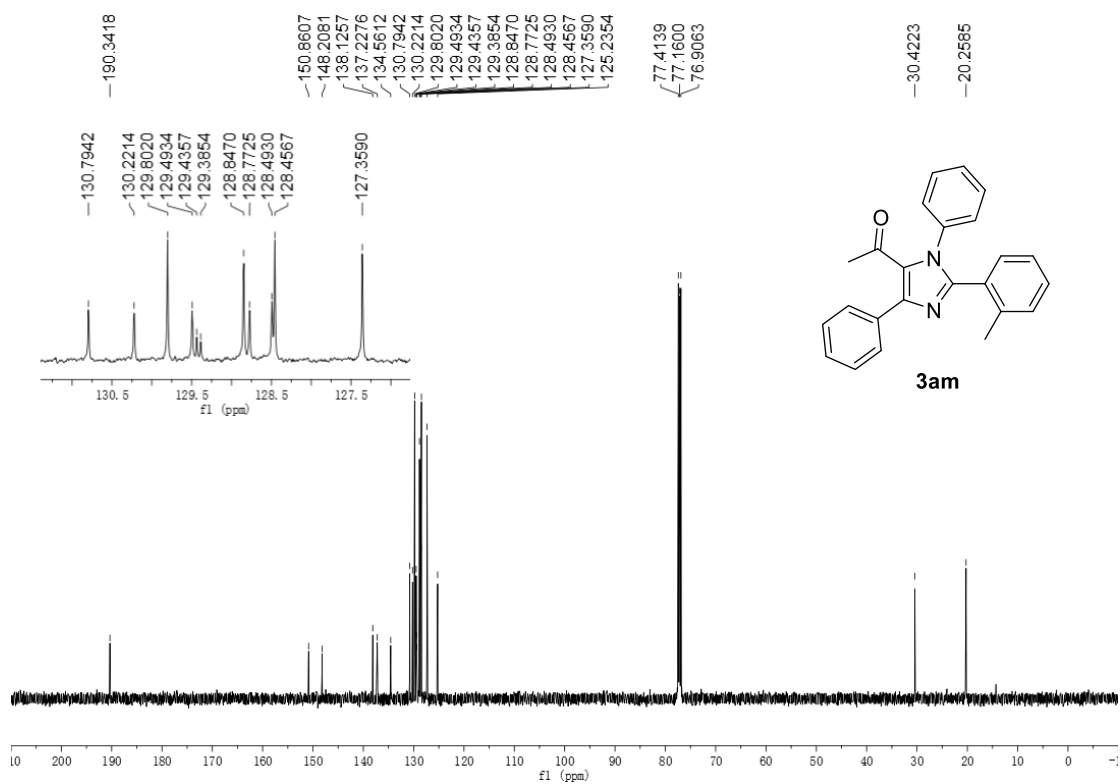
Figure S44. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) of compound 3ahFigure S45. ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃) of compound 3ah

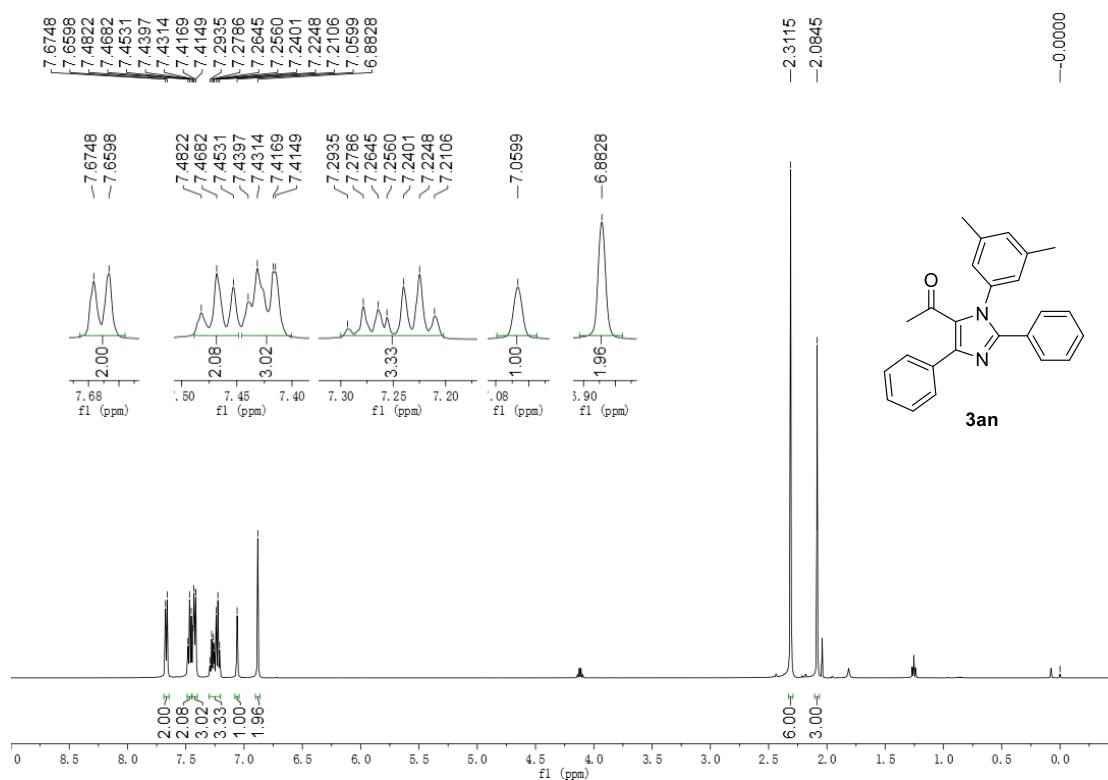
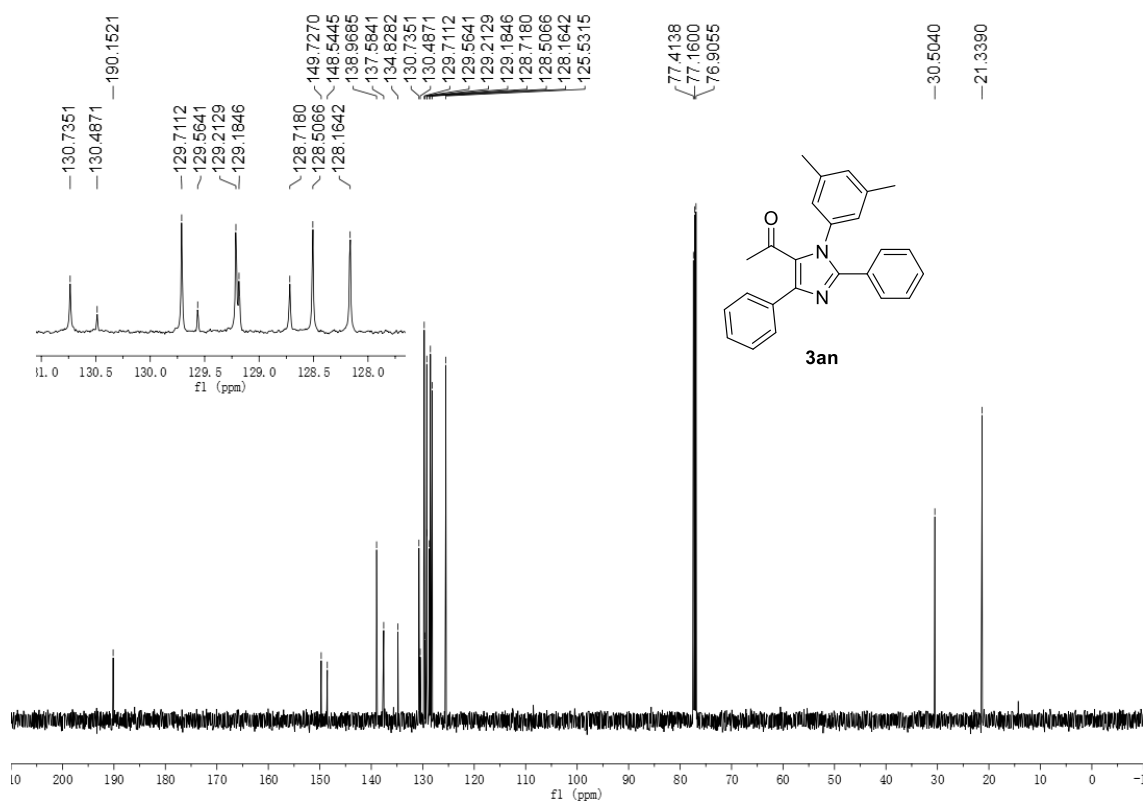
Figure S46. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) of compound 3aiFigure S47. ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃) of compound 3ai

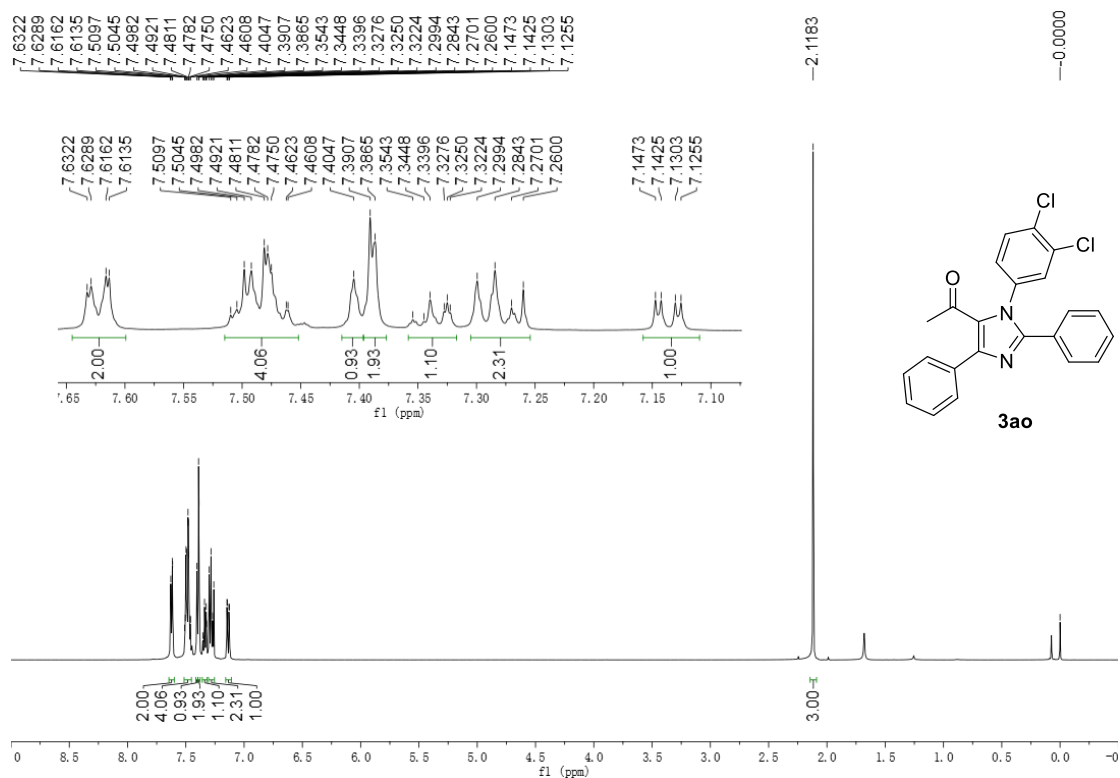
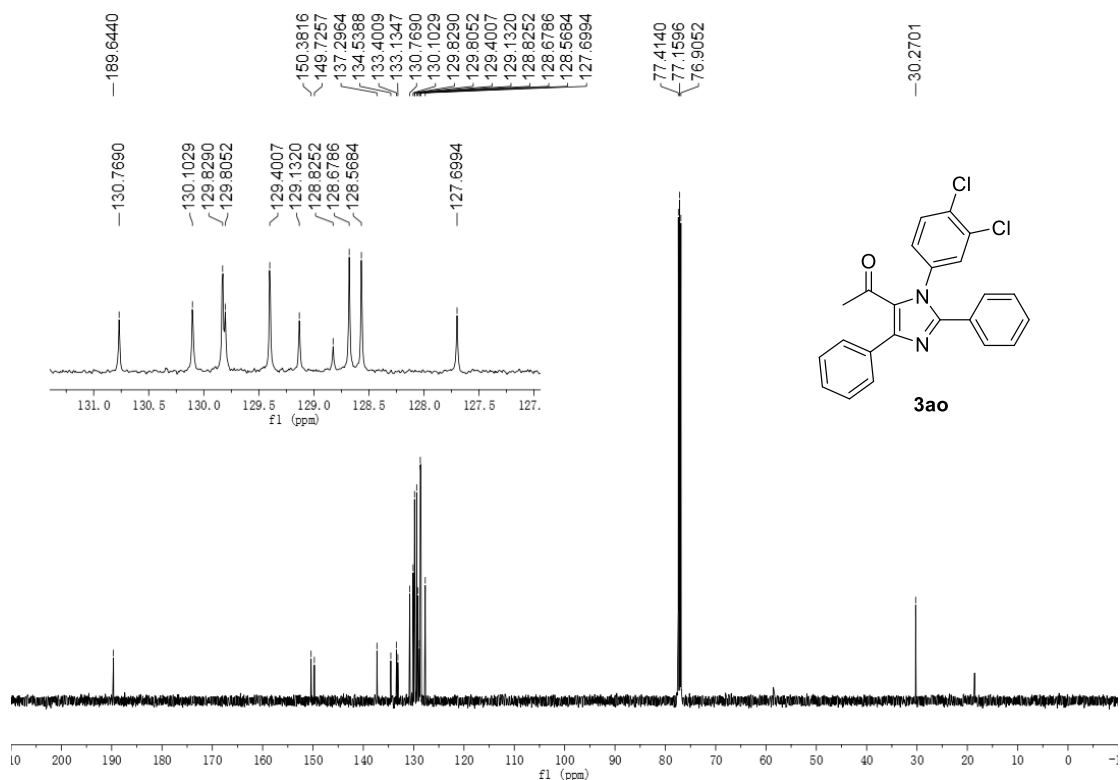
Figure S48. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) of compound 3ajFigure S48. ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃) of compound 3aj

Figure S50. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) of compound 3akFigure S51. ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃) of compound 3ak

Figure S52. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) of compound 3alFigure S53. ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃) of compound 3al

Figure S54. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) of compound 3amFigure S55. ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃) of compound 3am

Figure S56. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) of compound **3an**Figure S57. ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃) of compound **3an**

Figure S58. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) of compound 3aoFigure S59. ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃) of compound 3ao

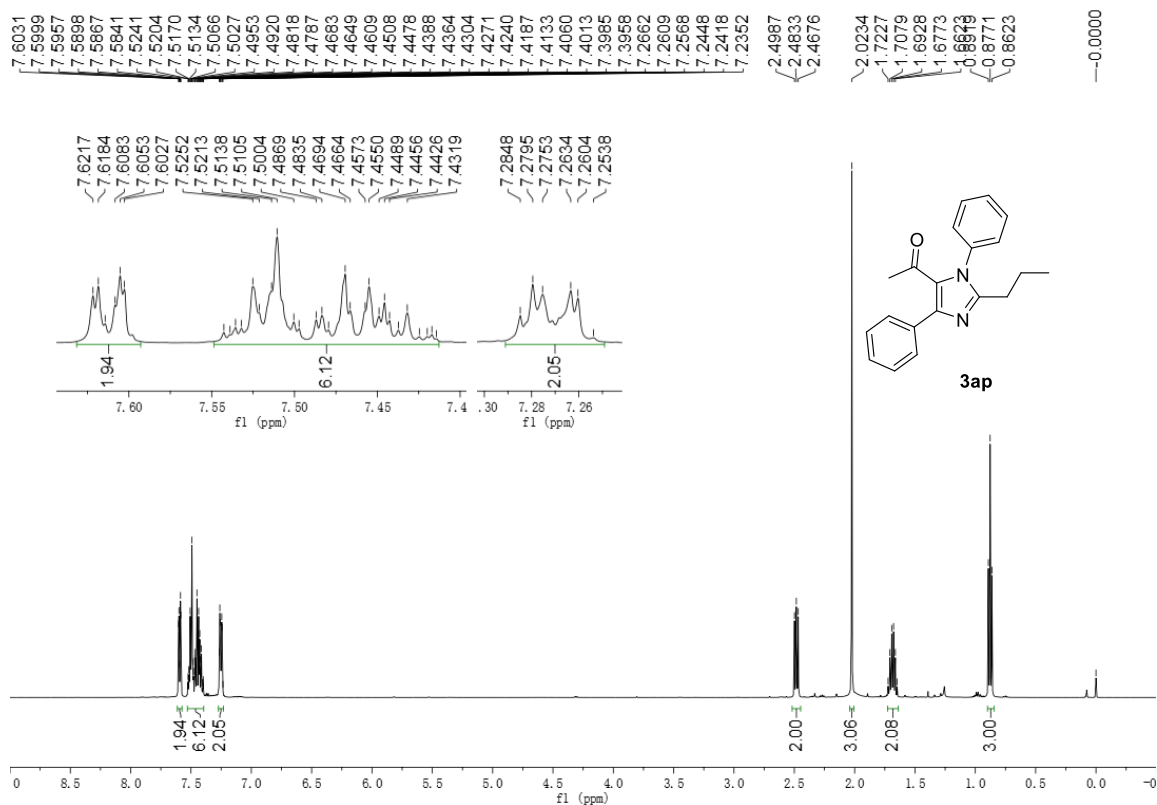


Figure S60. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) of compound 3ap

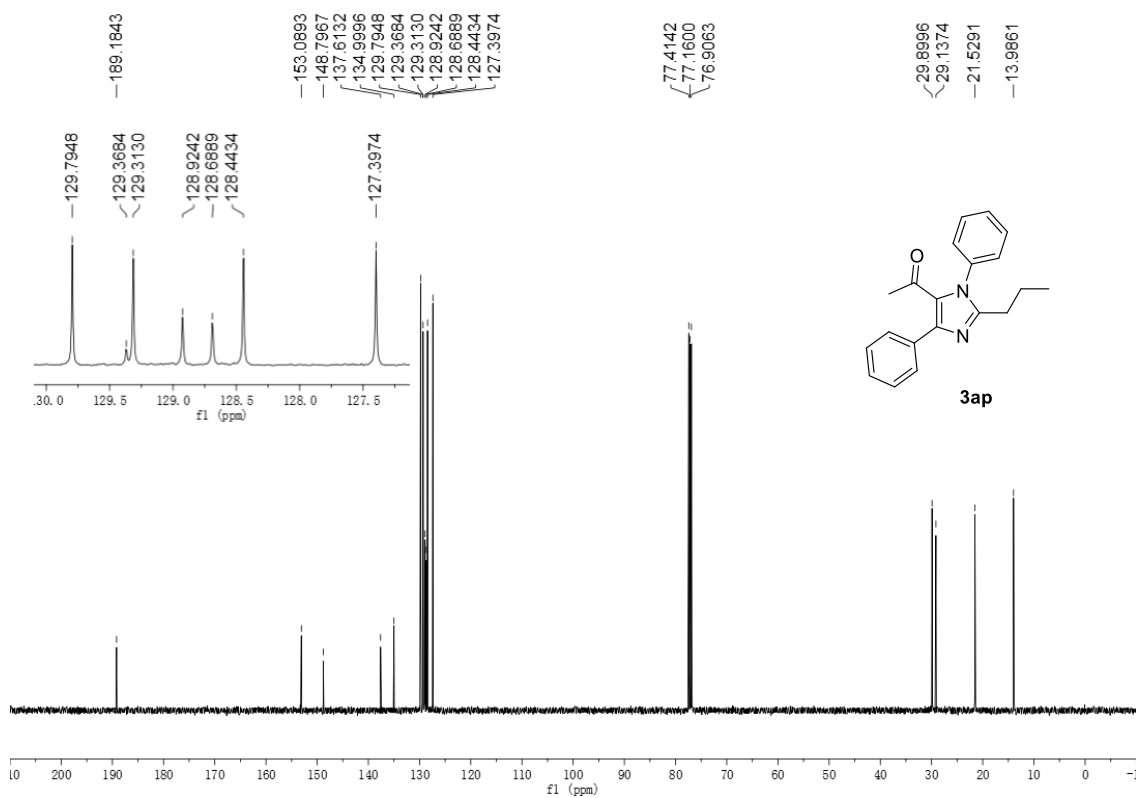
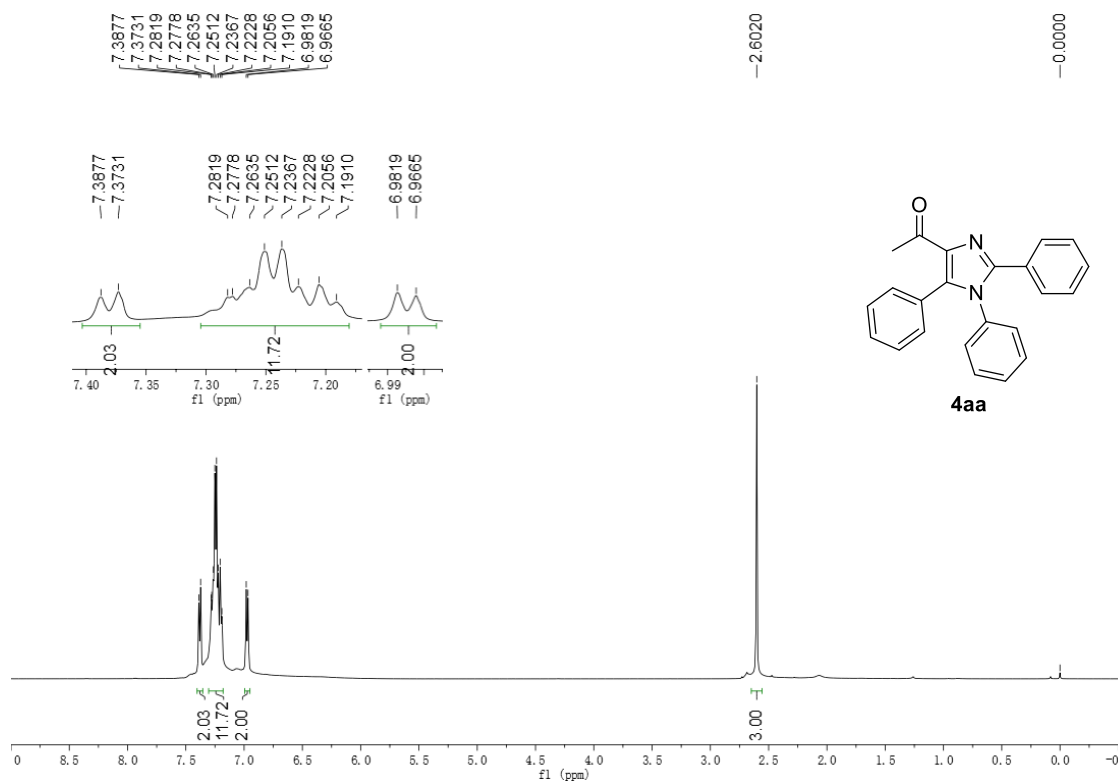
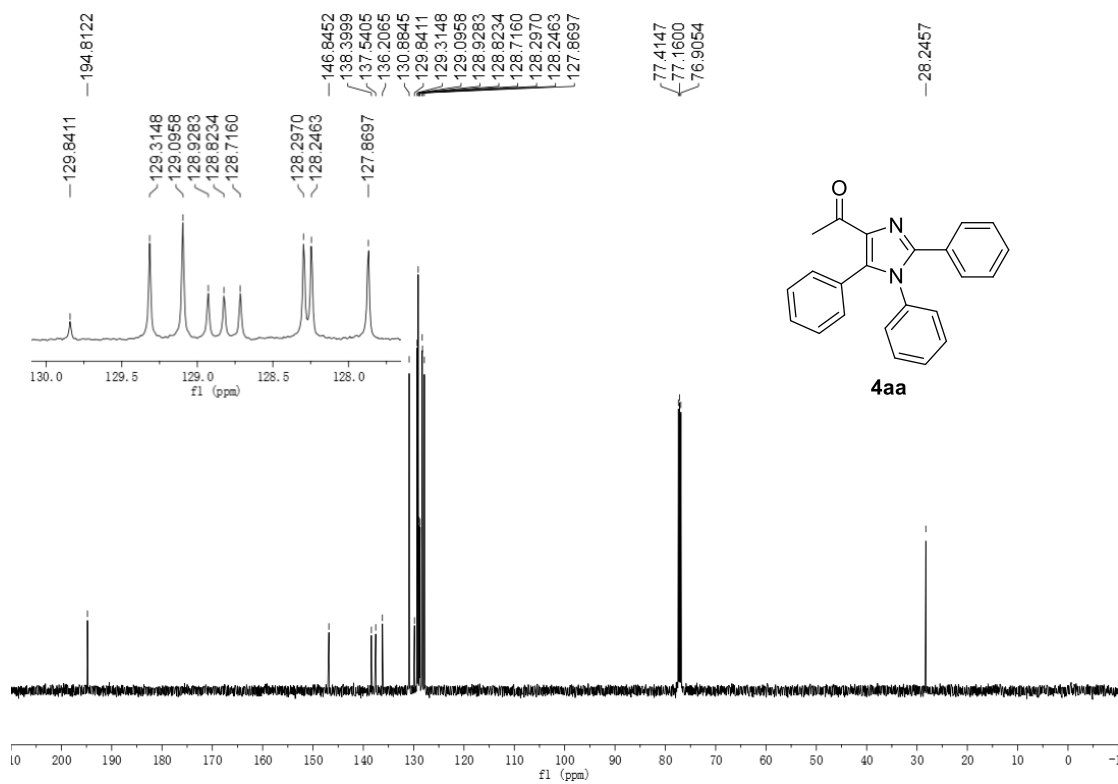
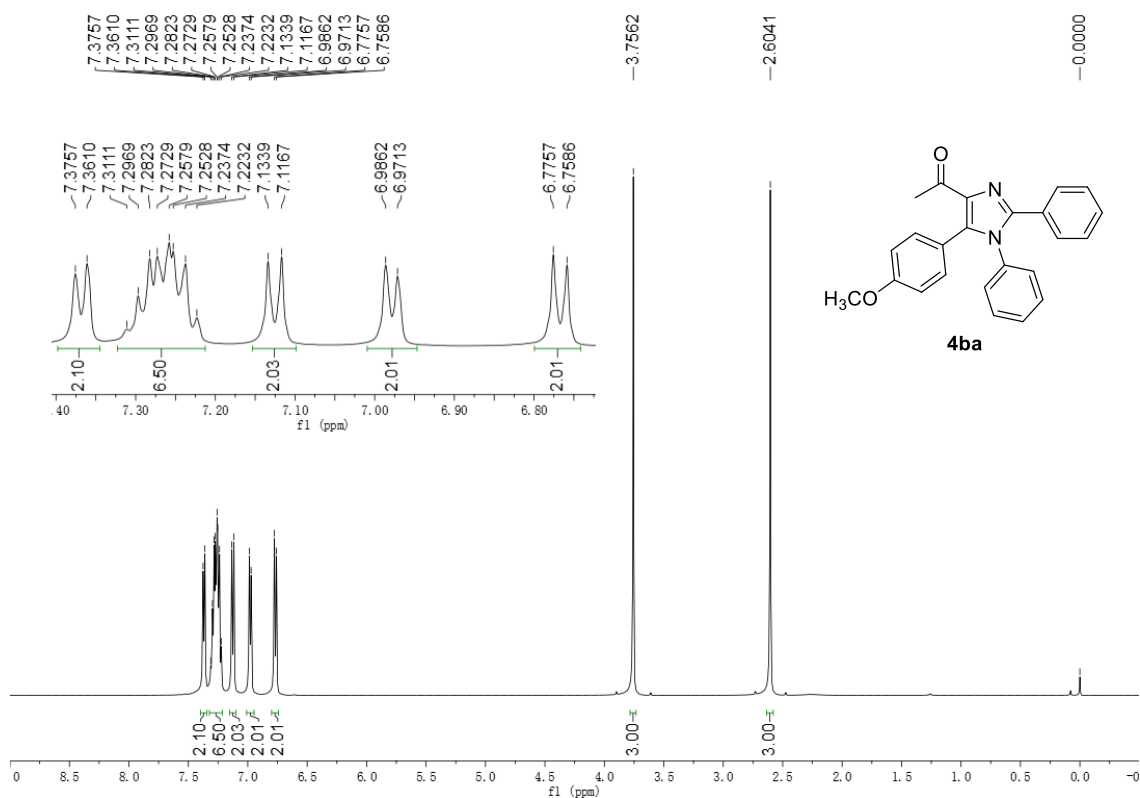
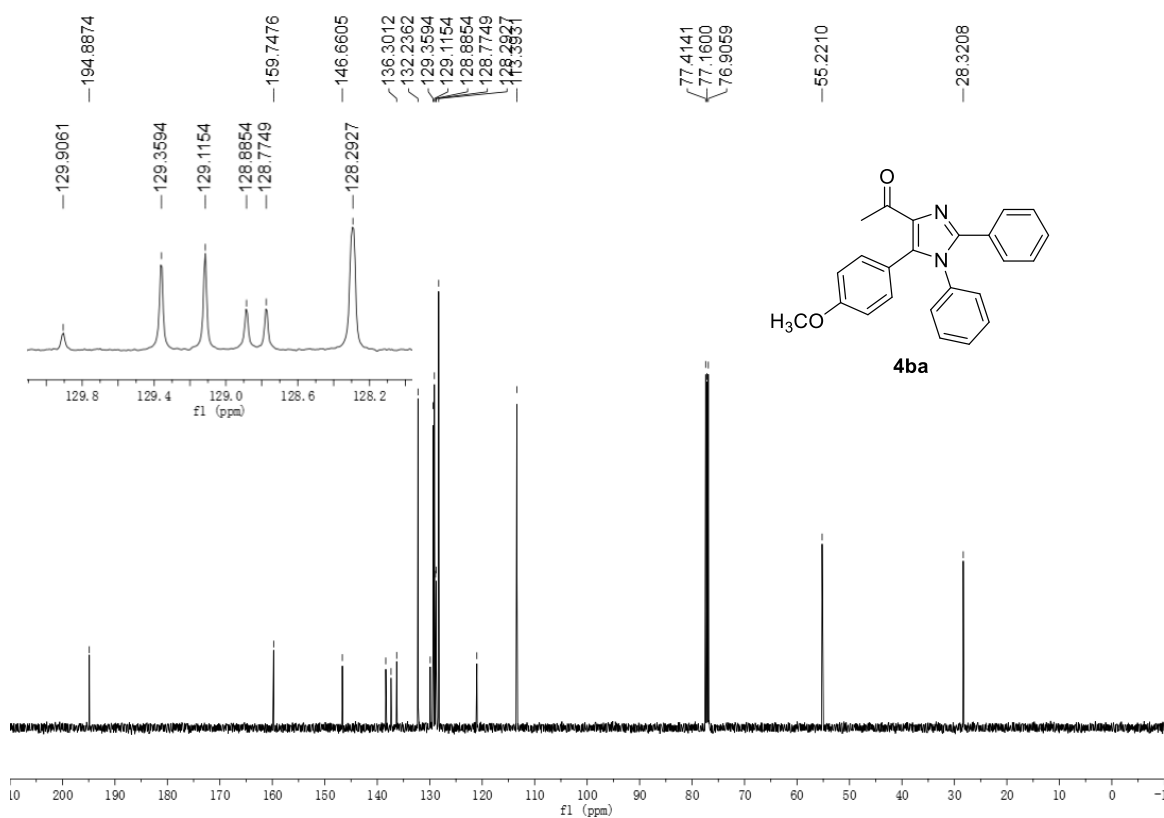
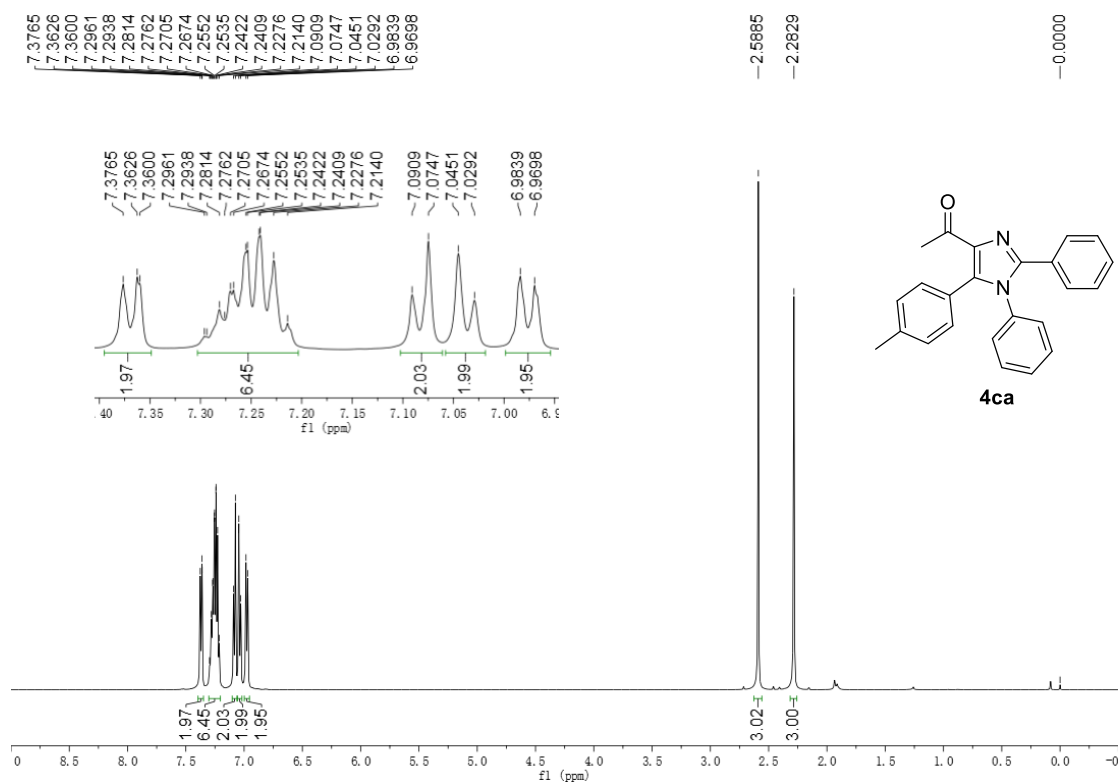
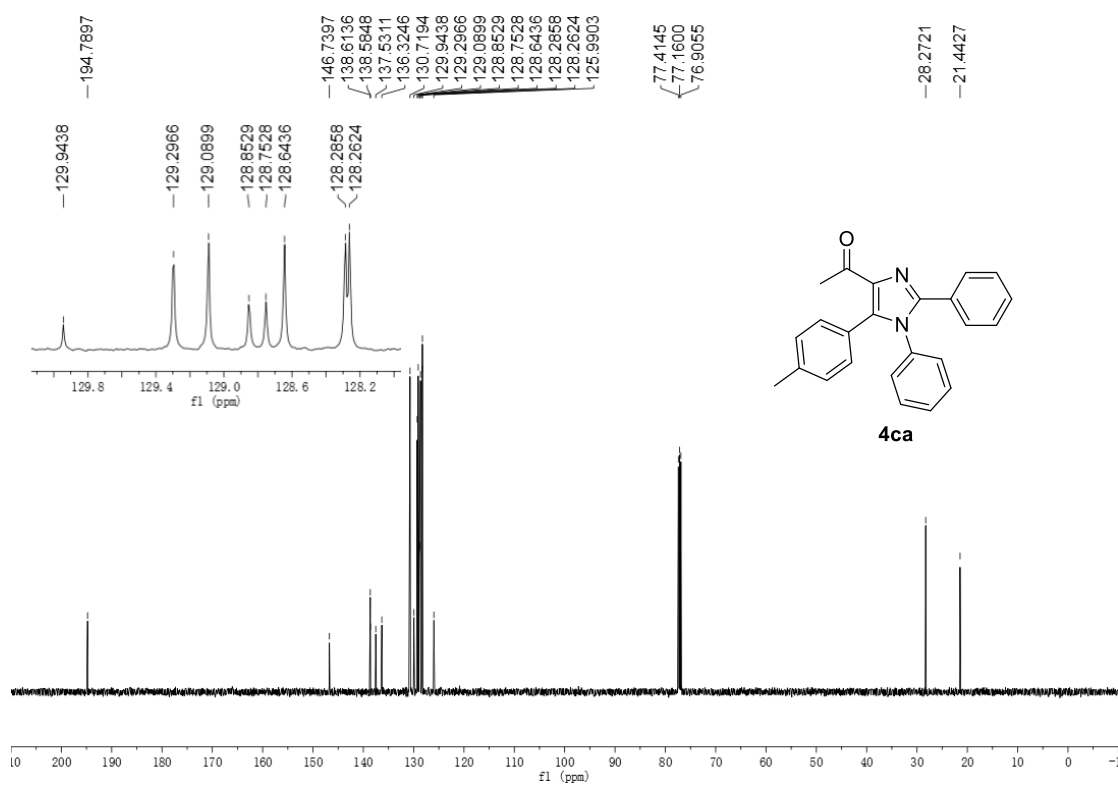
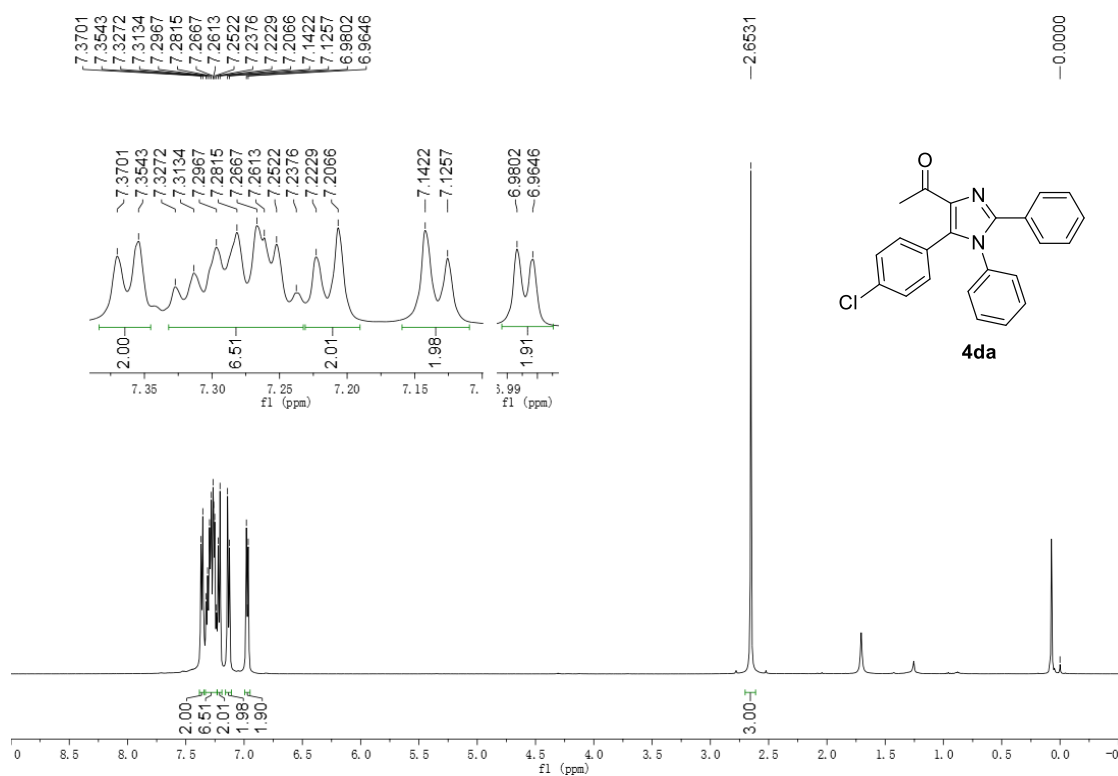
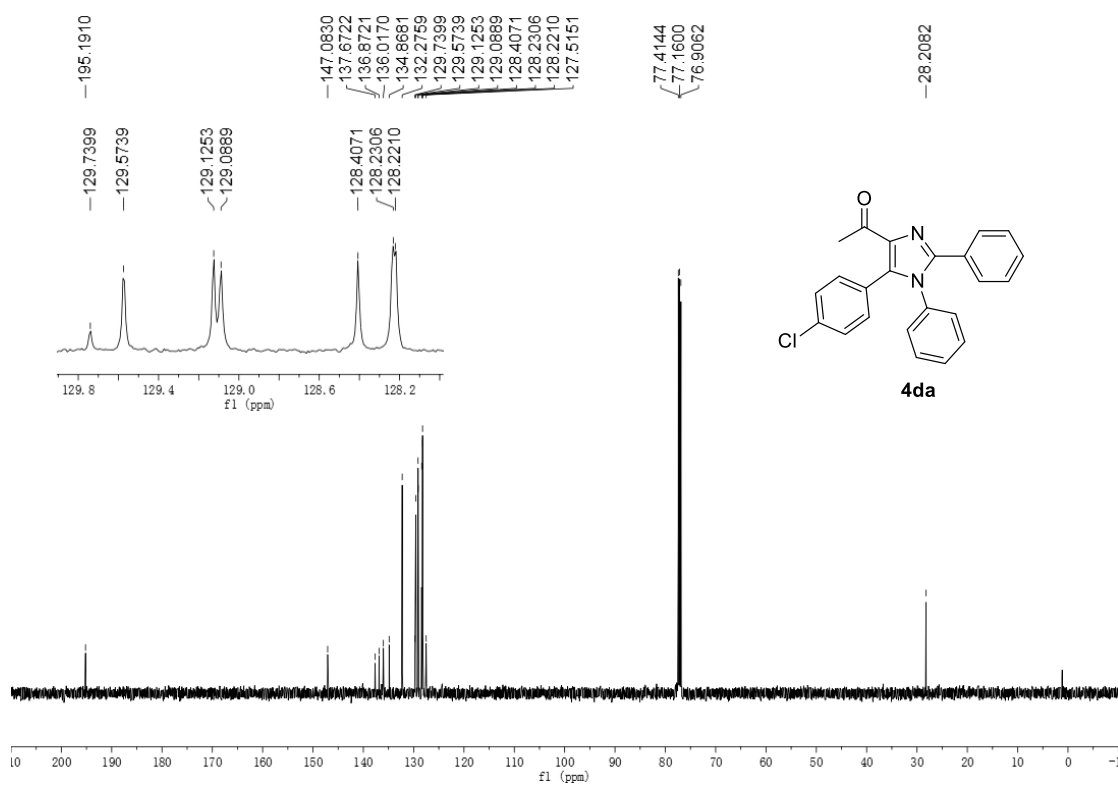


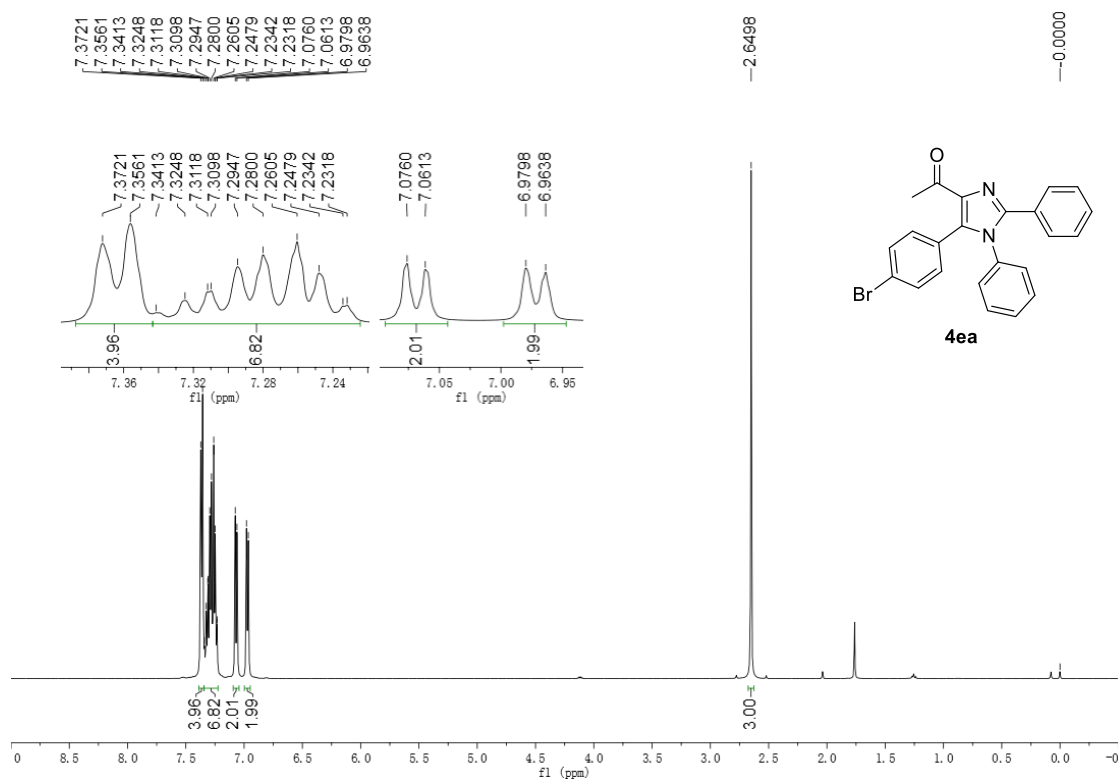
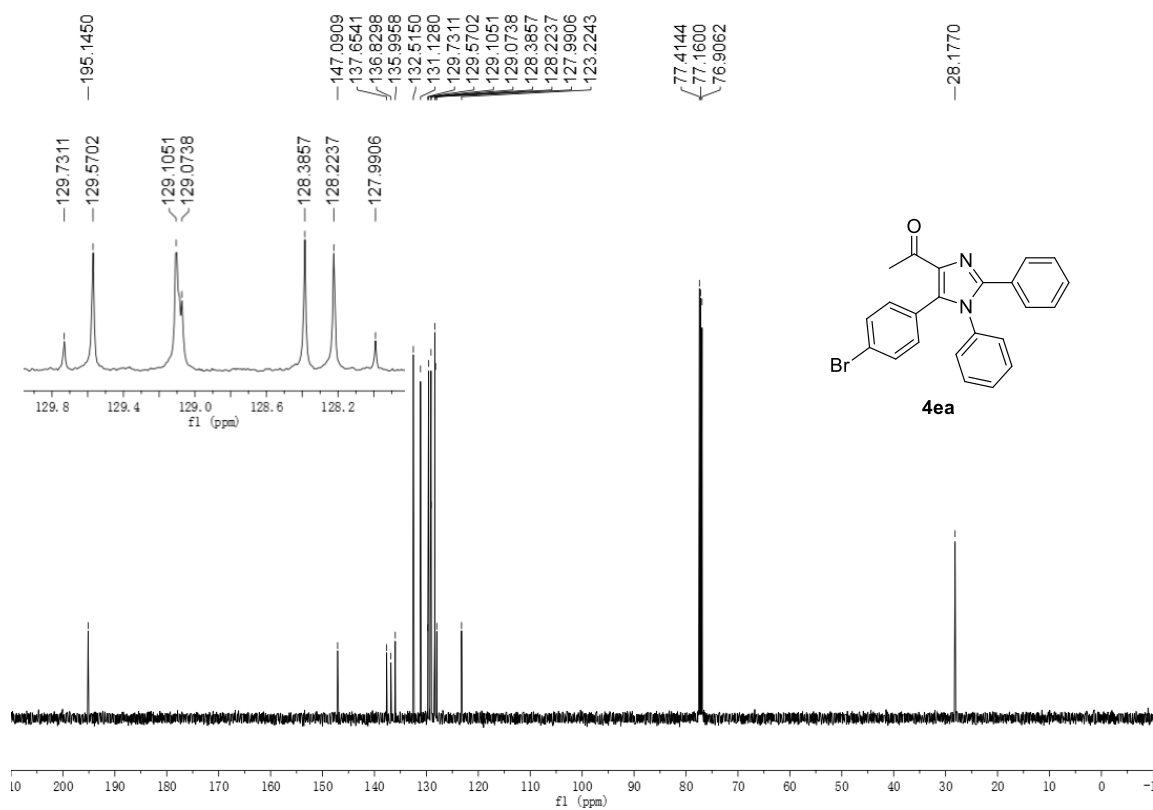
Figure S61. ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃) of compound 3ap

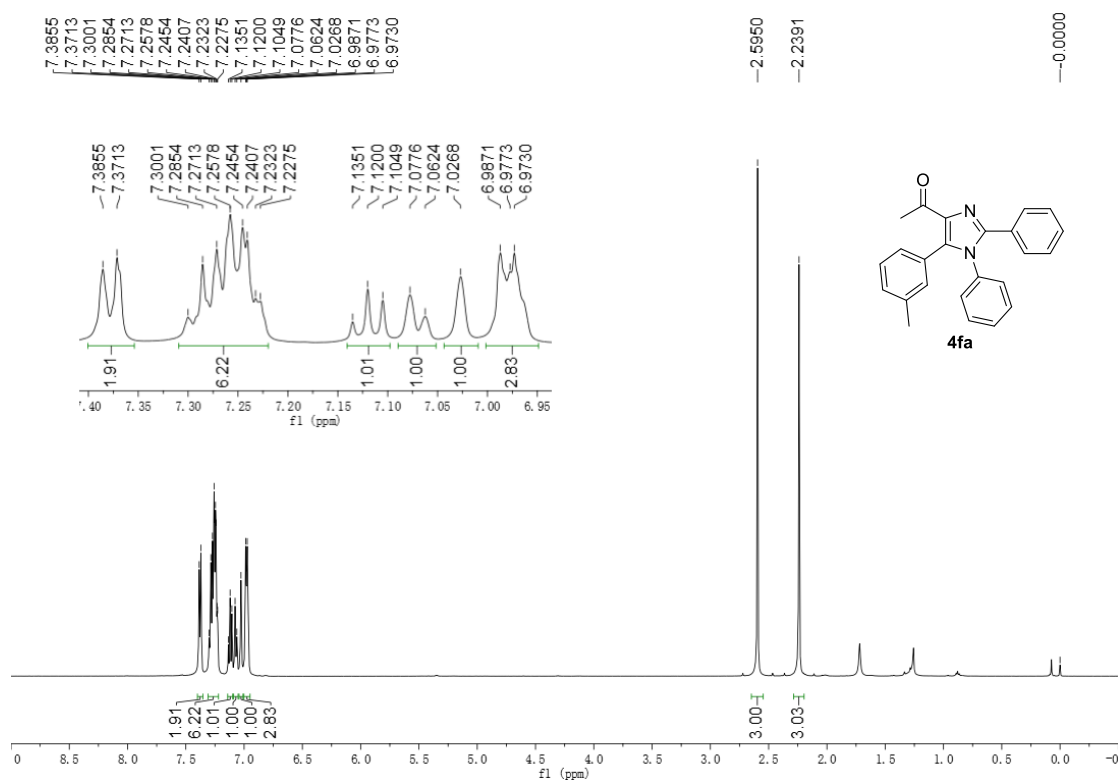
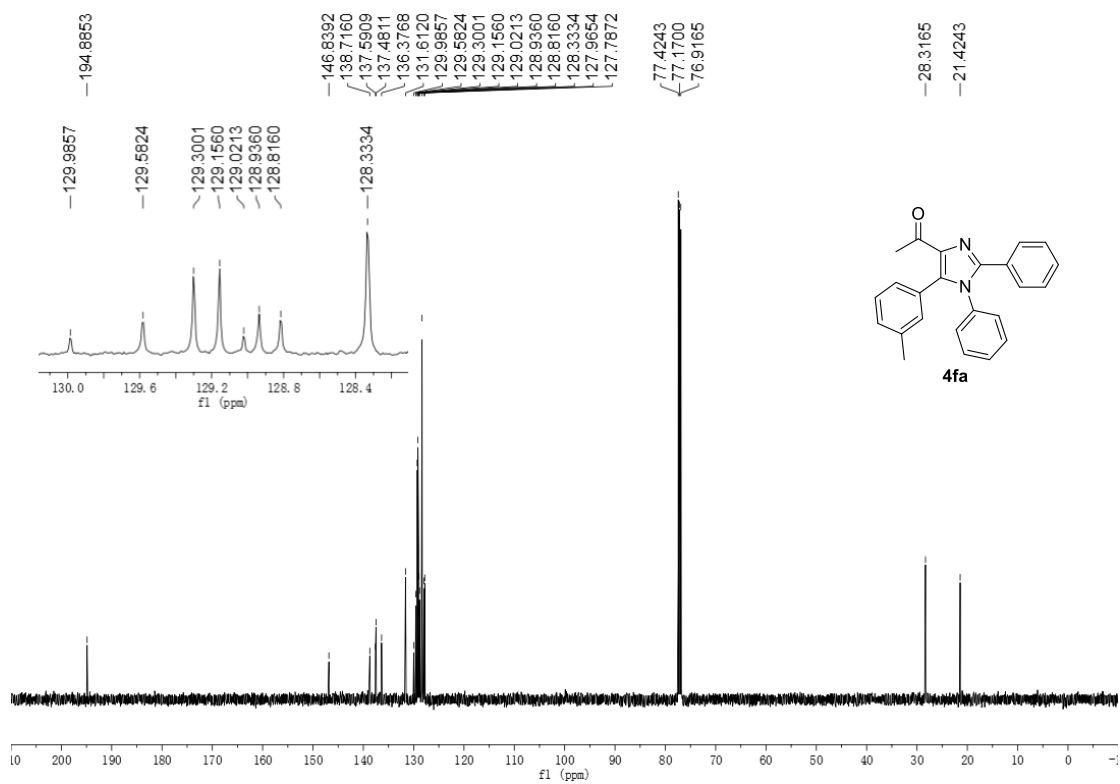
Figure S62. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) of compound 4aaFigure S63. ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃) of compound 4aa

Figure S64. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) of compound 4baFigure S65. ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃) of compound 4ba

Figure S66. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) of compound 4caFigure S67. ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃) of compound 4ca

Figure S68. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) of compound 4daFigure S69. ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃) of compound 4da

Figure S70. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) of compound 4eaFigure S71. ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃) of compound 4ea

Figure S72. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) of compound 4faFigure S73. ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃) of compound 4fa

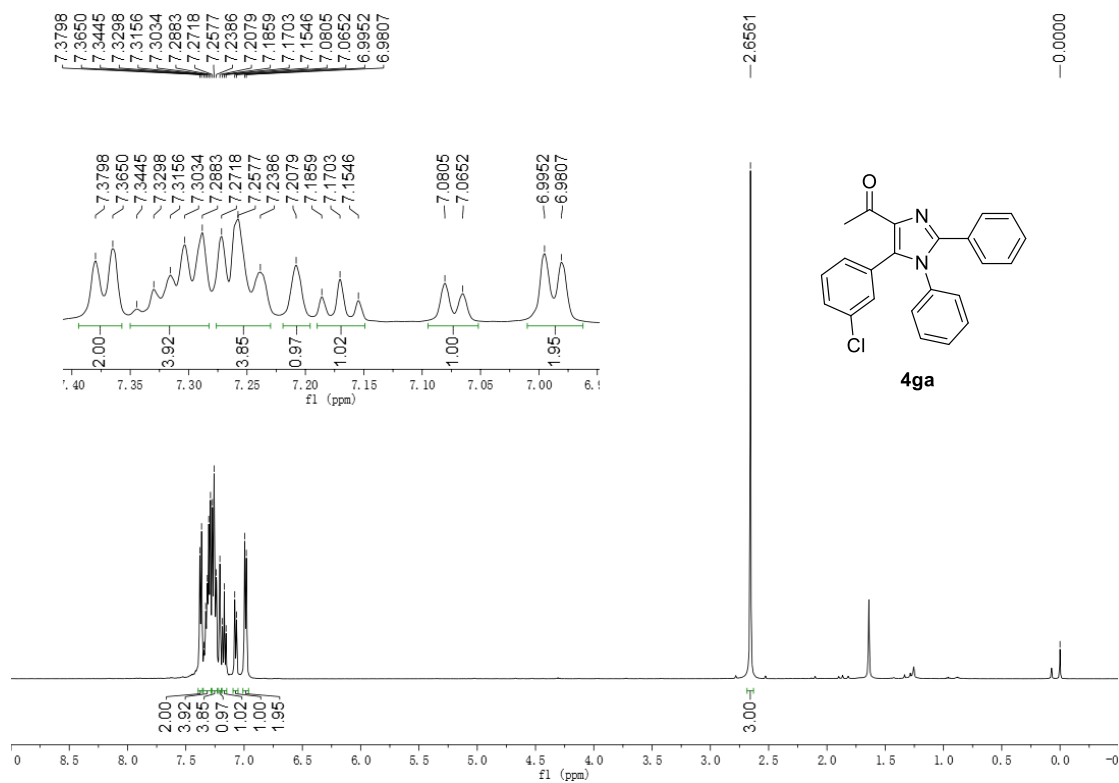


Figure S74. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) of compound 4ga

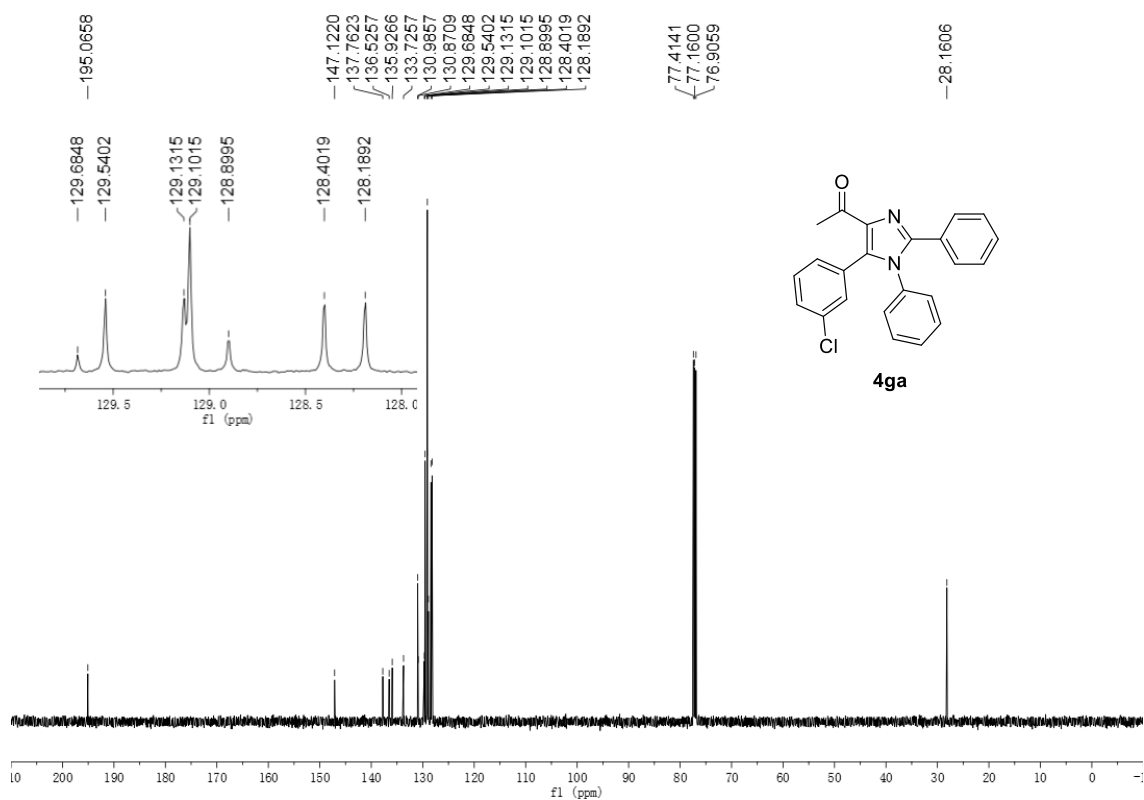
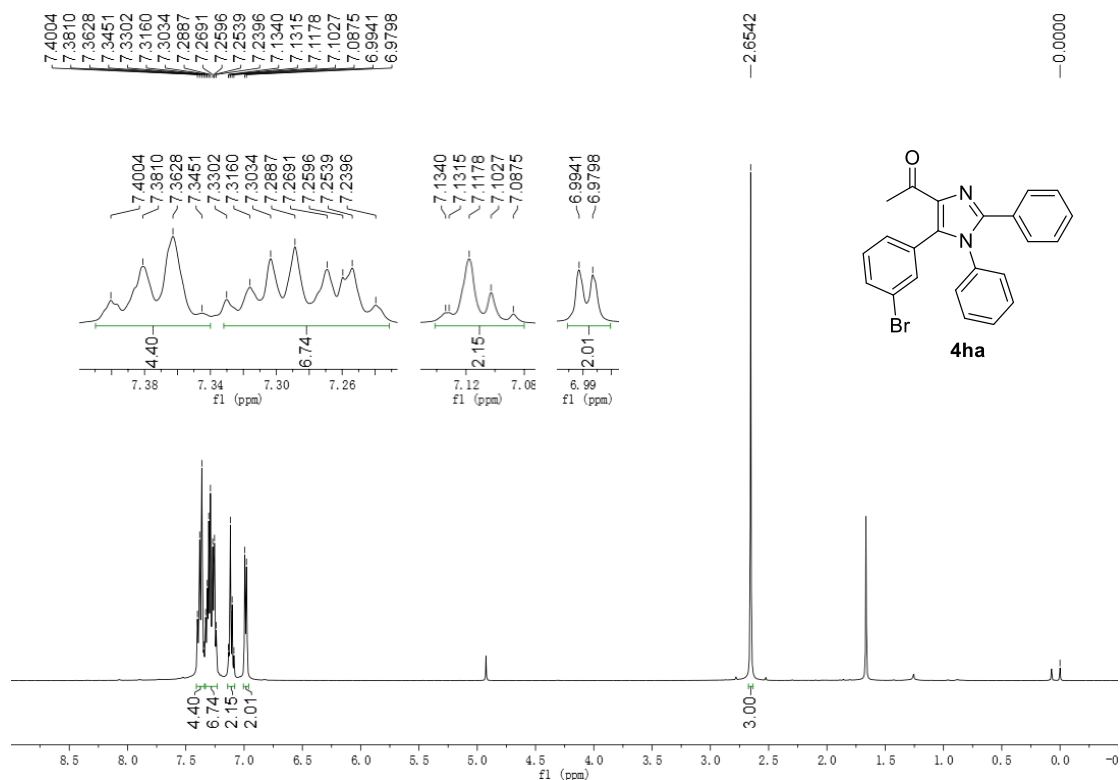
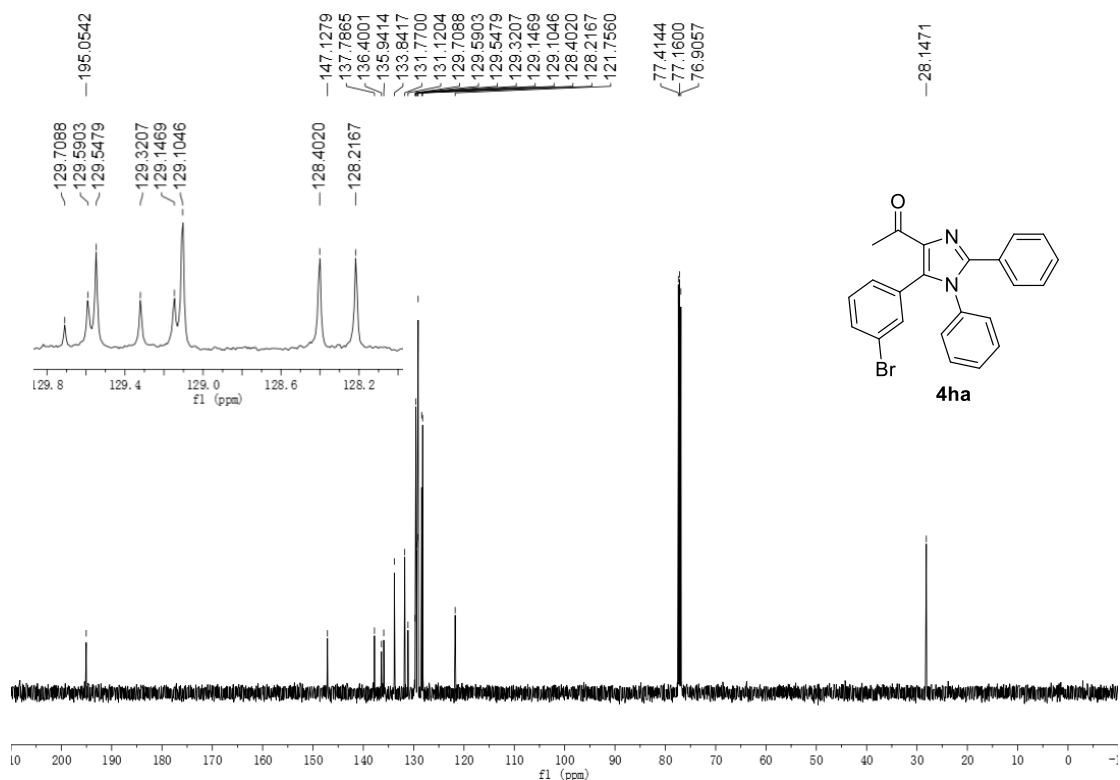


Figure S75. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3) of compound 4ga

Figure S76. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) of compound 4haFigure S77. ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃) of compound 4ha

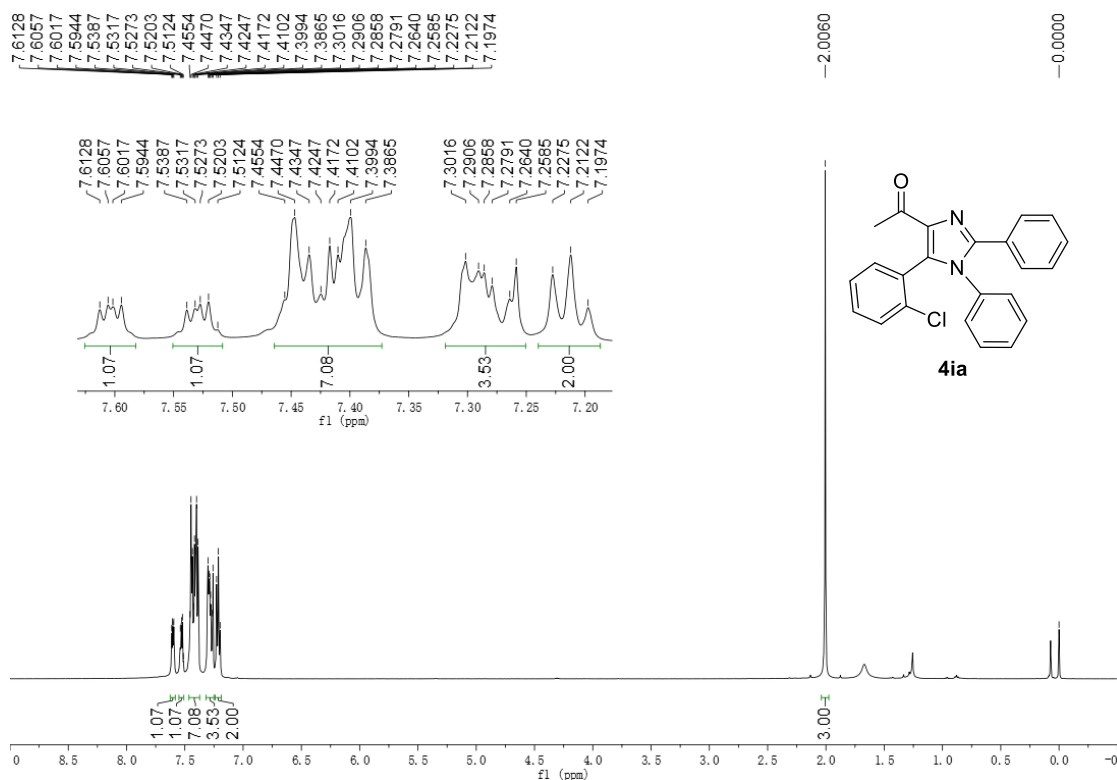


Figure S78. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) of compound 4ia

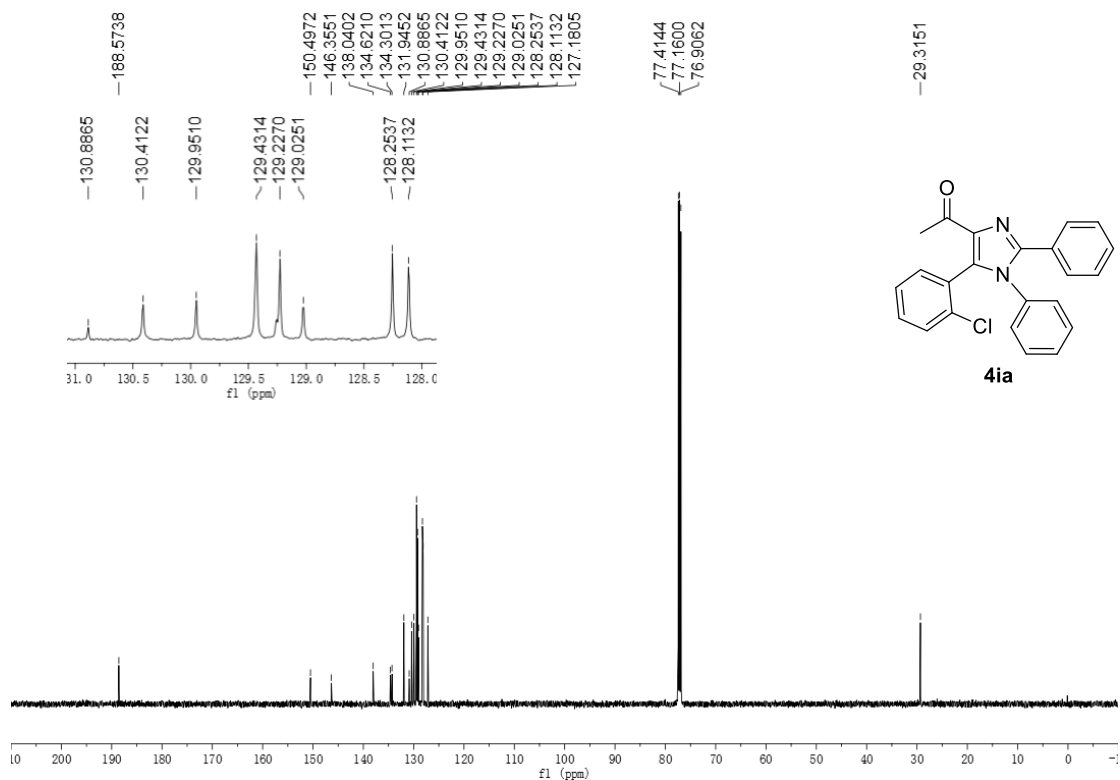
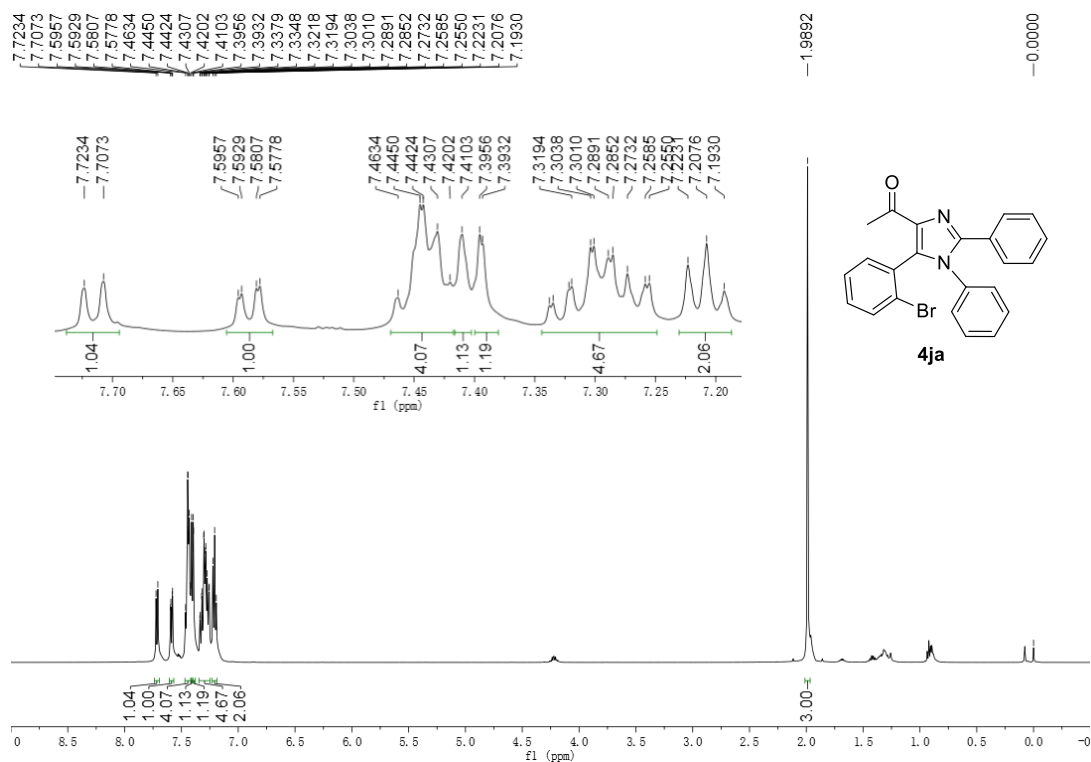
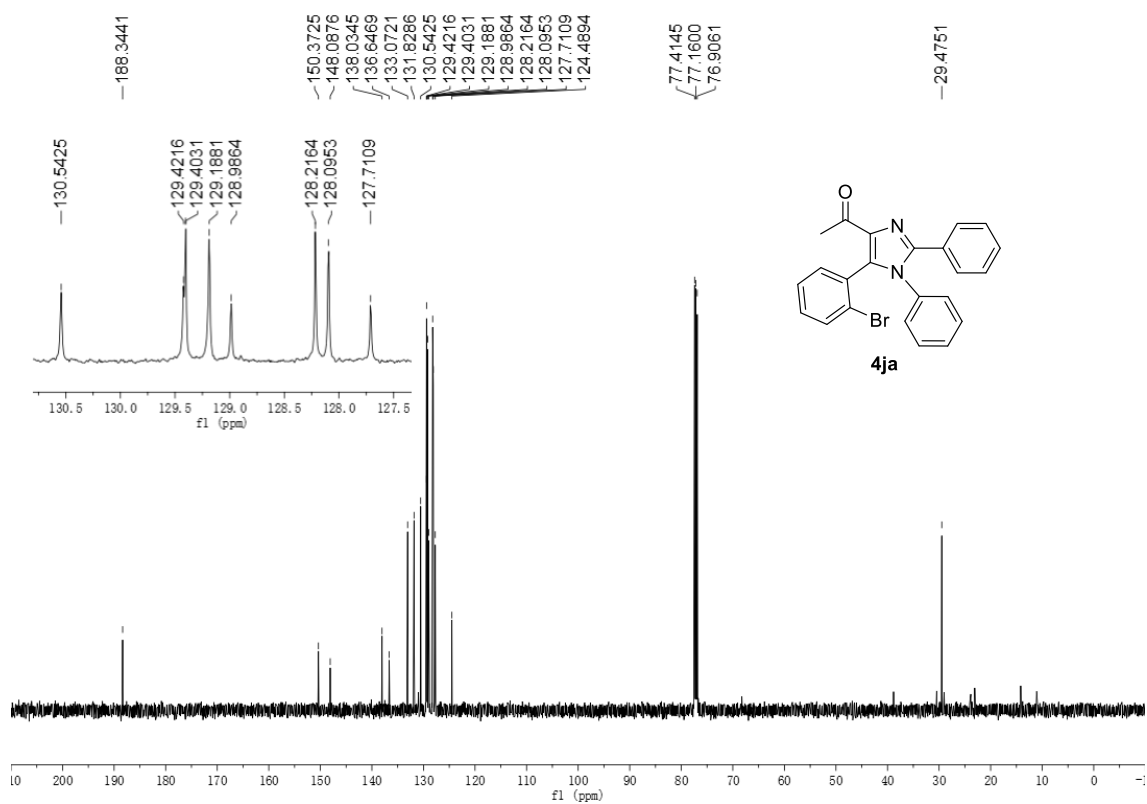
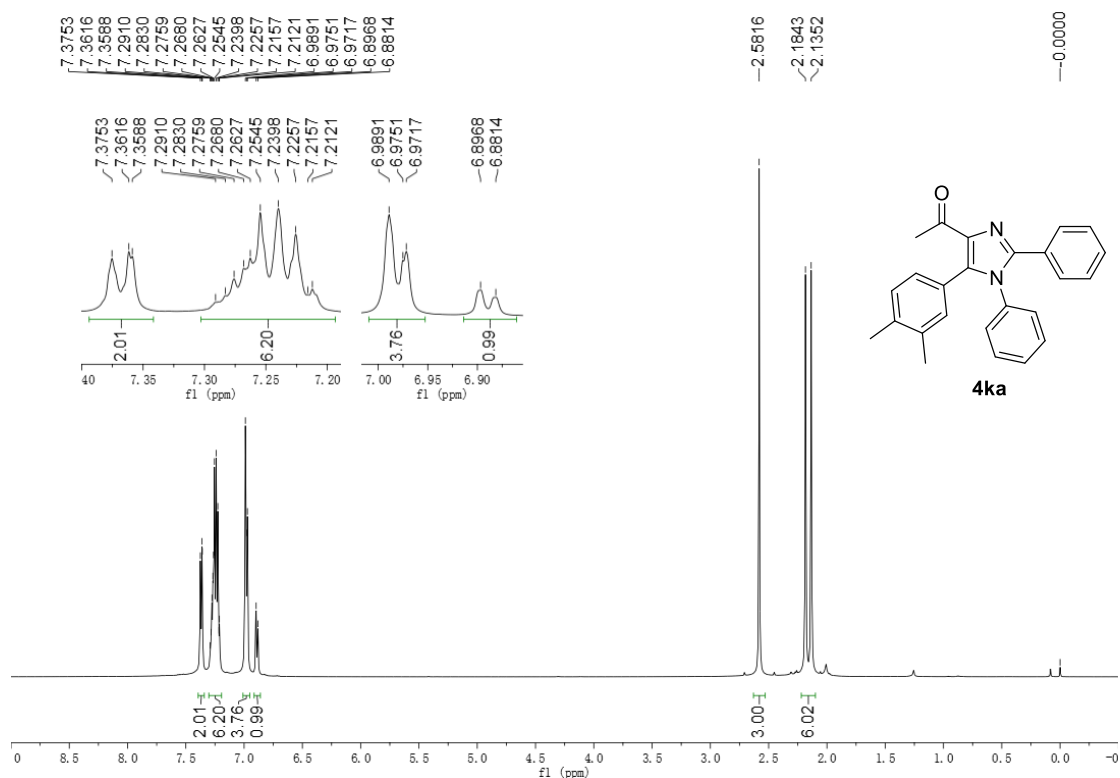
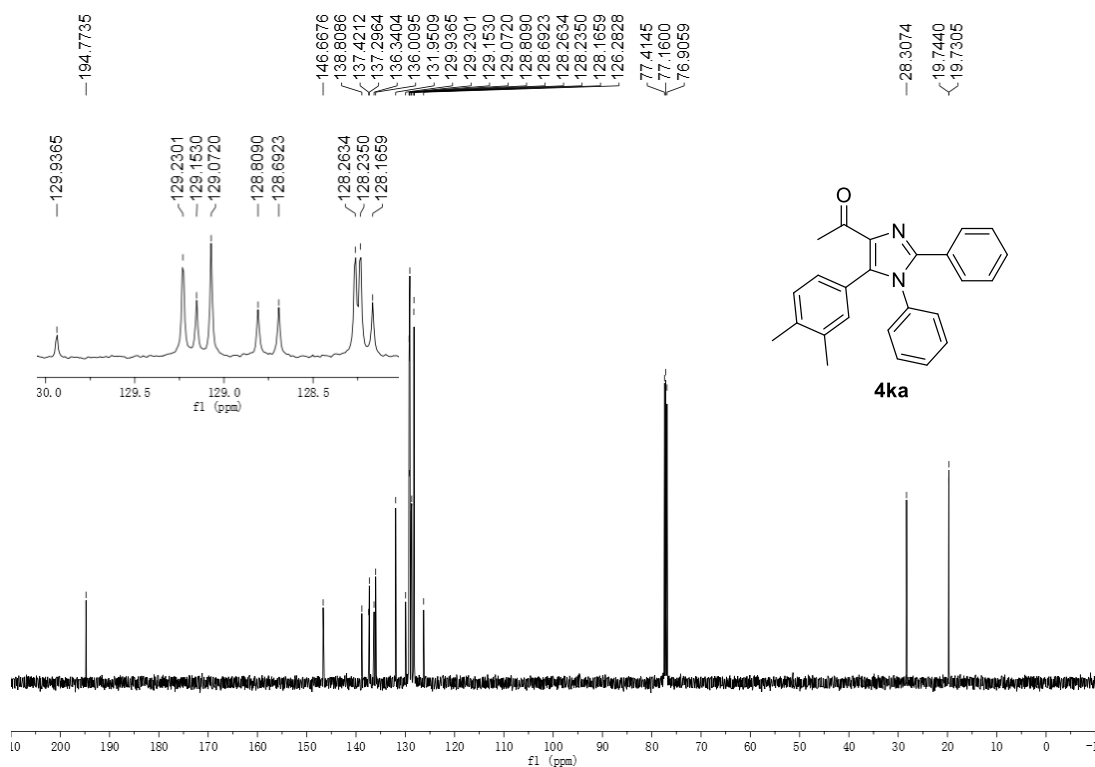
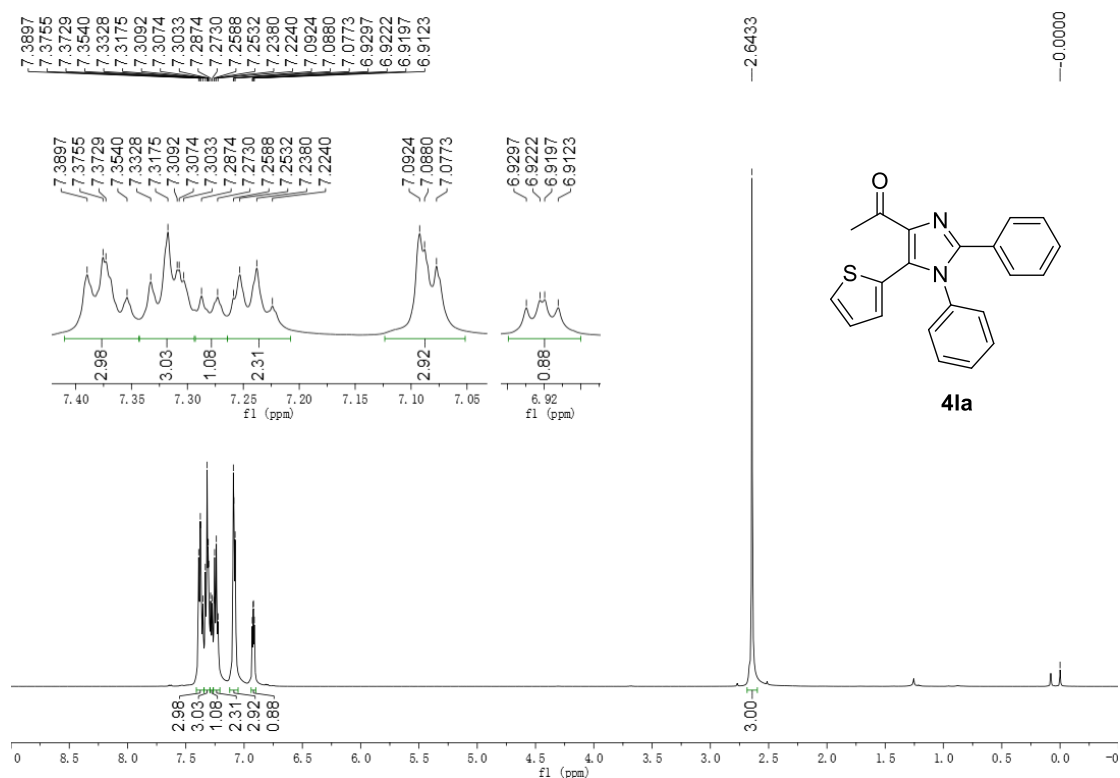
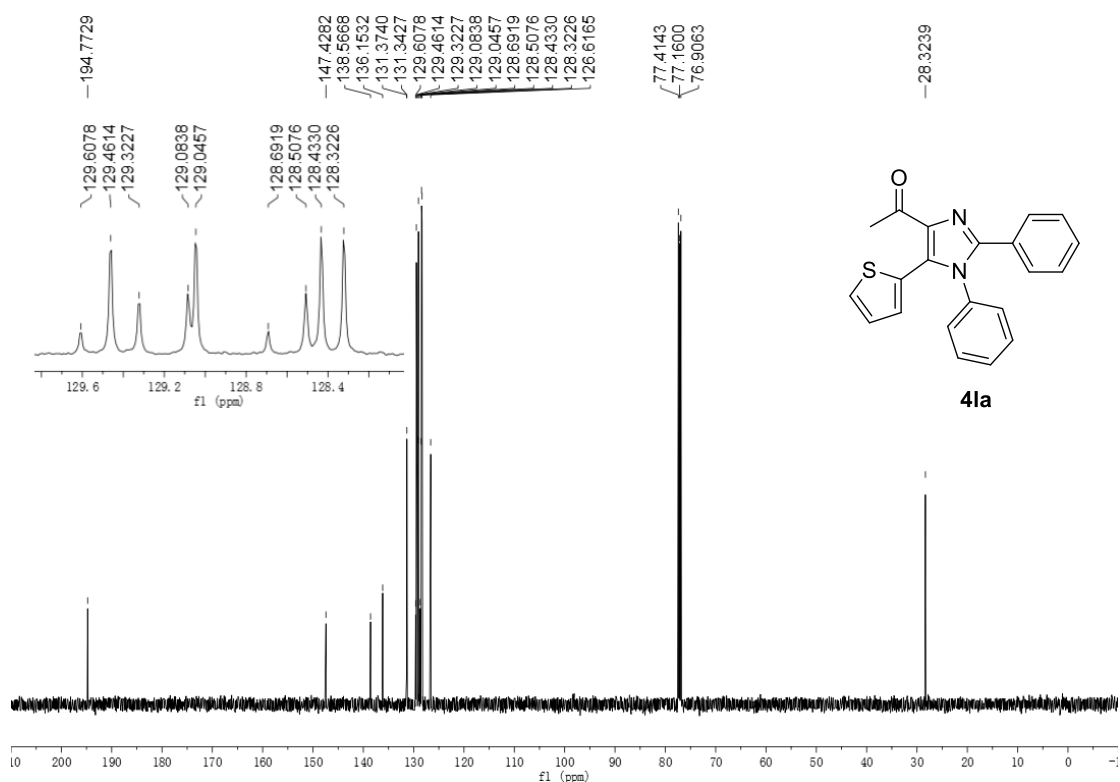
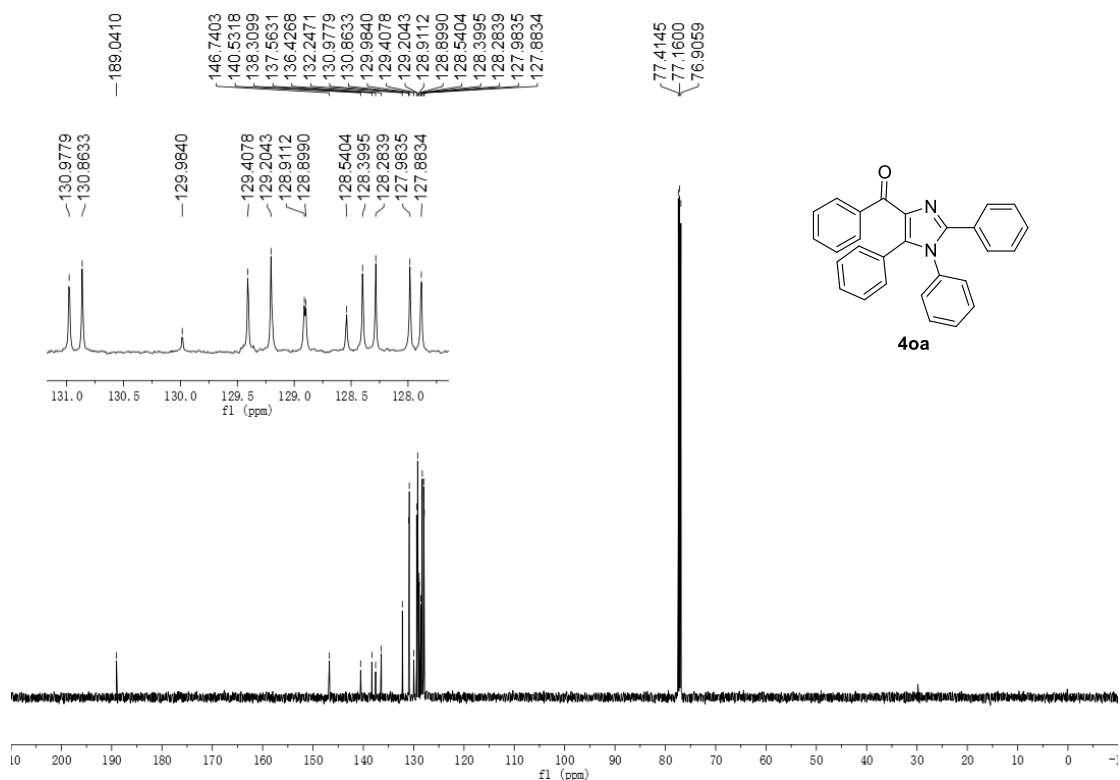


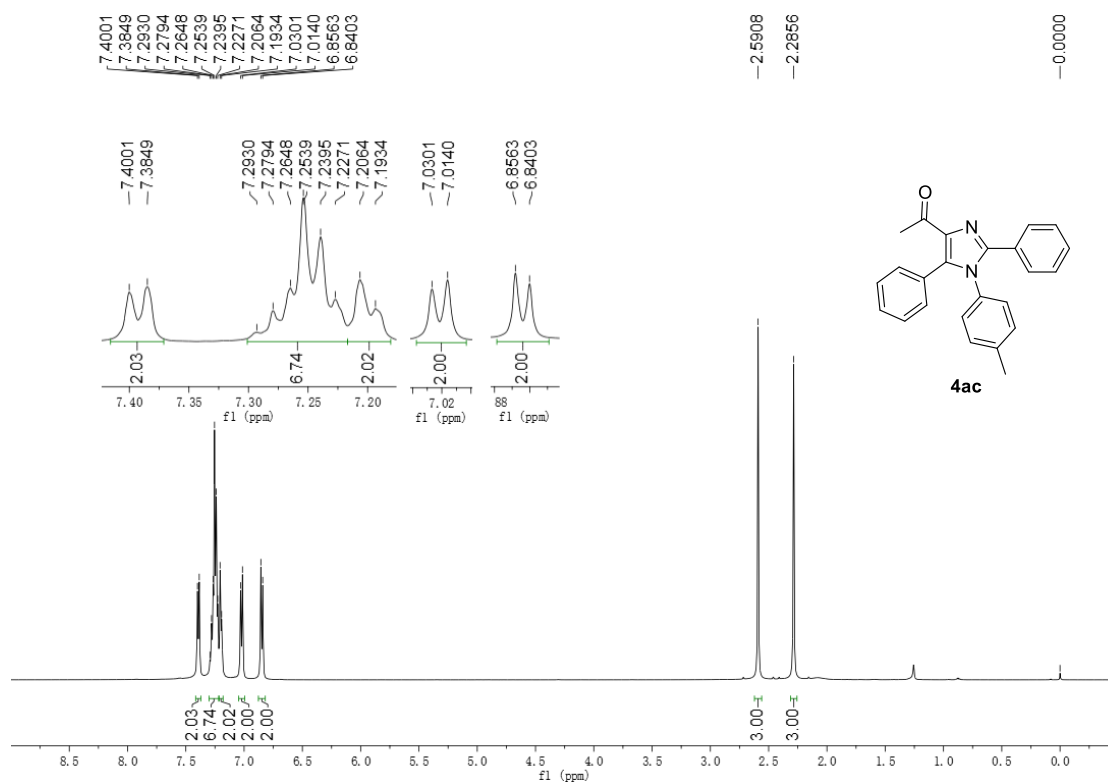
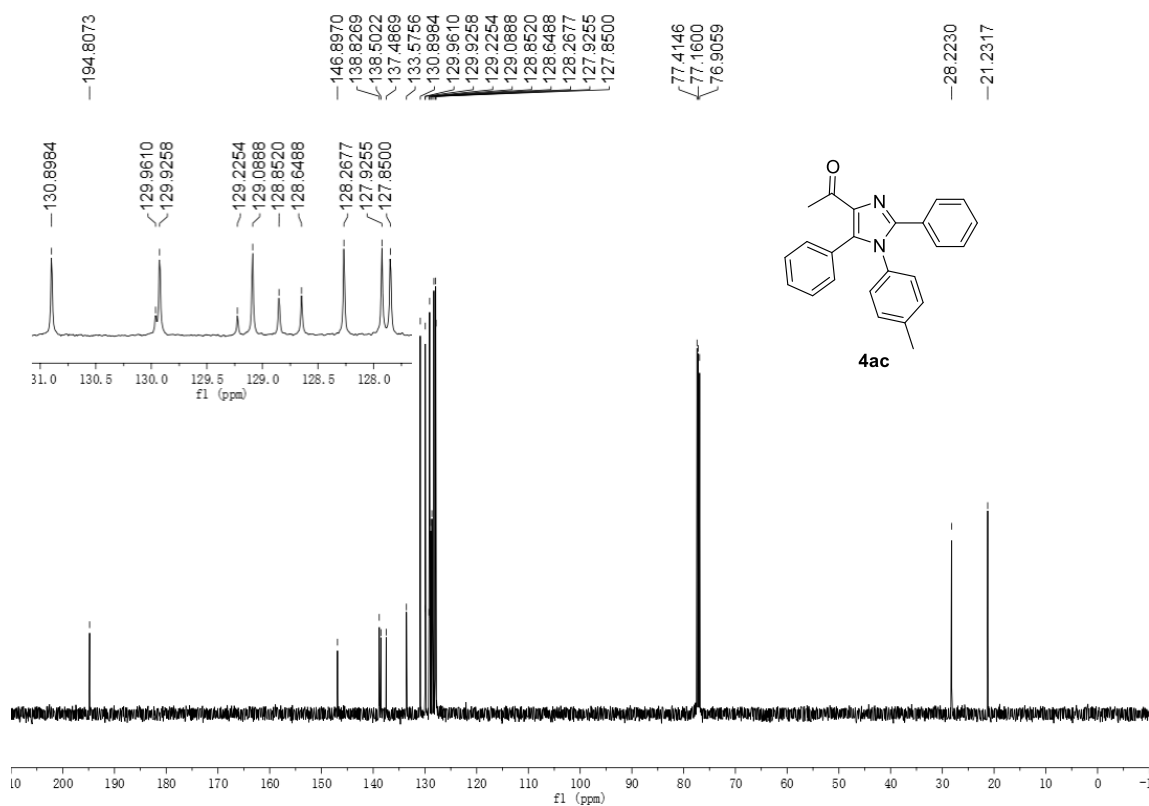
Figure S79. ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃) of compound 4ia

Figure S80. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) of compound 4jaFigure S81. ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃) of compound 4ja

Figure S82. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) of compound 4kaFigure S83. ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃) of compound 4ka

Figure S84. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) of compound 4laFigure S85. ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃) of compound 4la



Figure S88. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) of compound 4acFigure S89. ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃) of compound 4ac

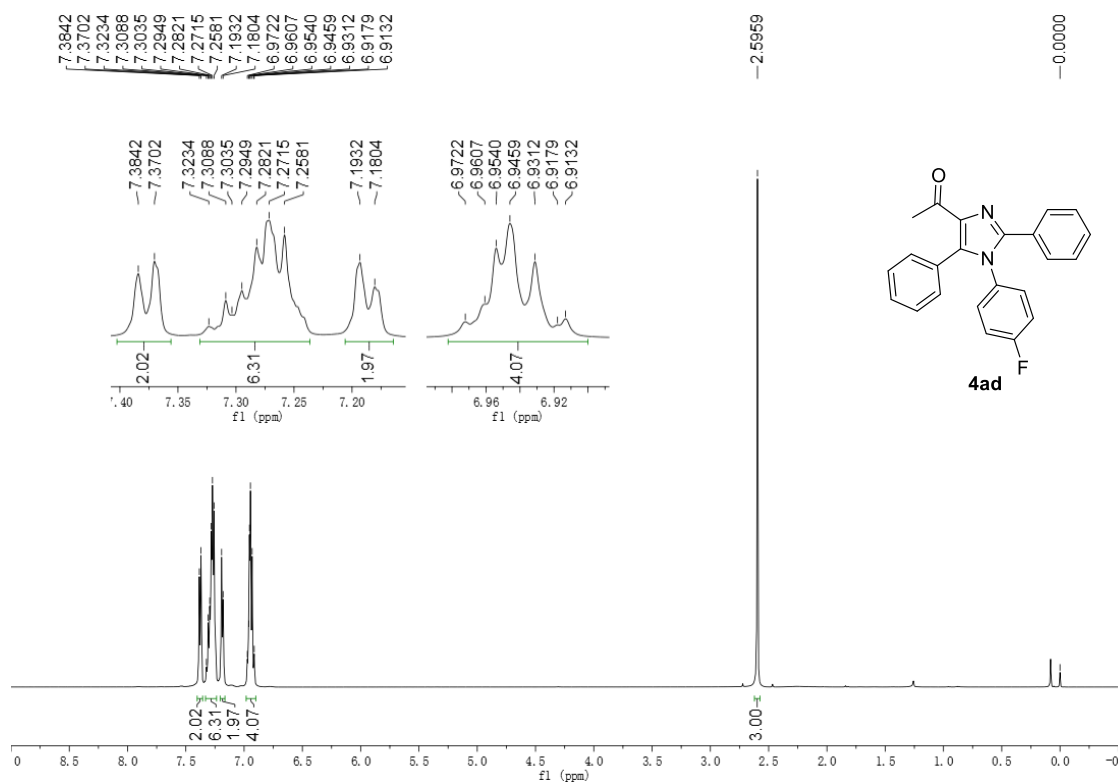


Figure S90. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) of compound 4ad

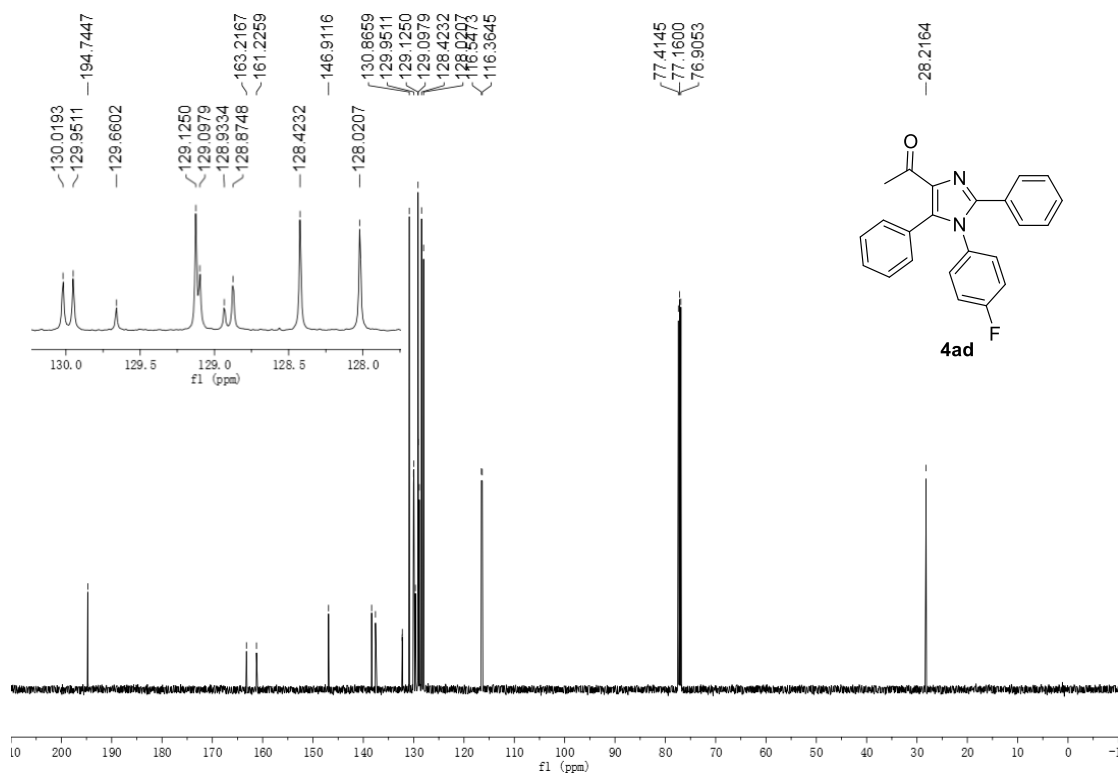


Figure S91. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3) of compound 4ad

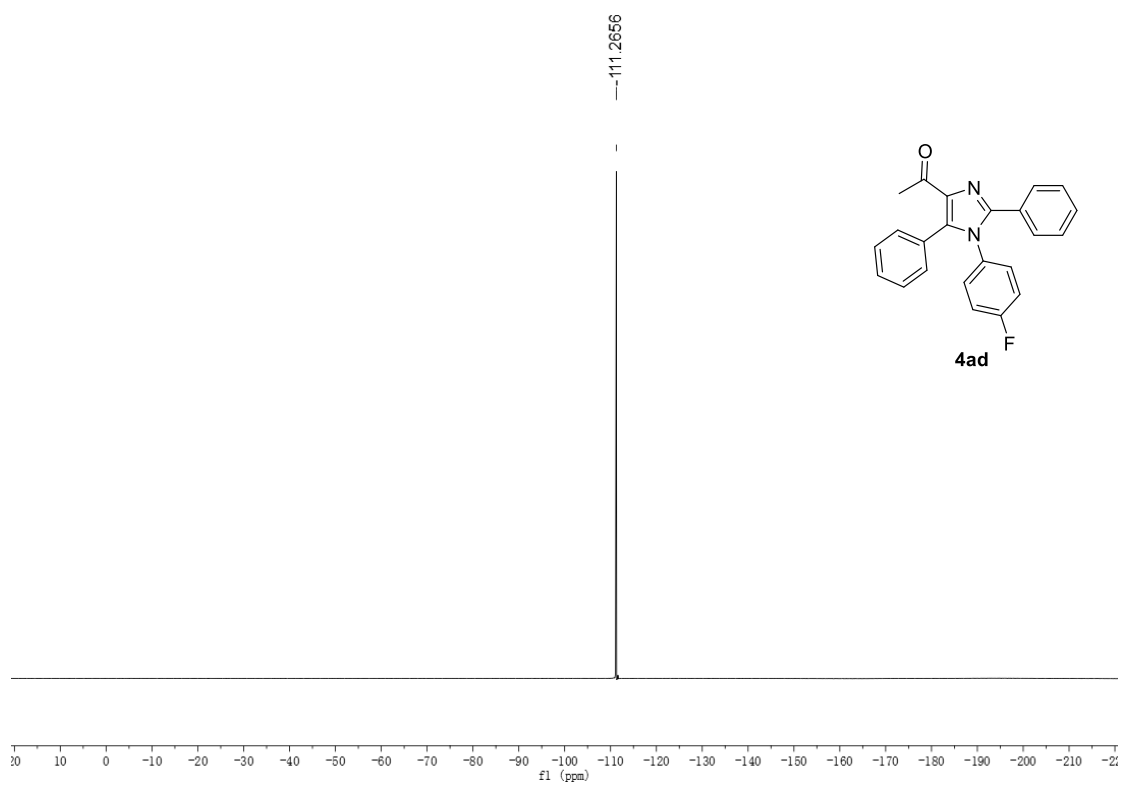
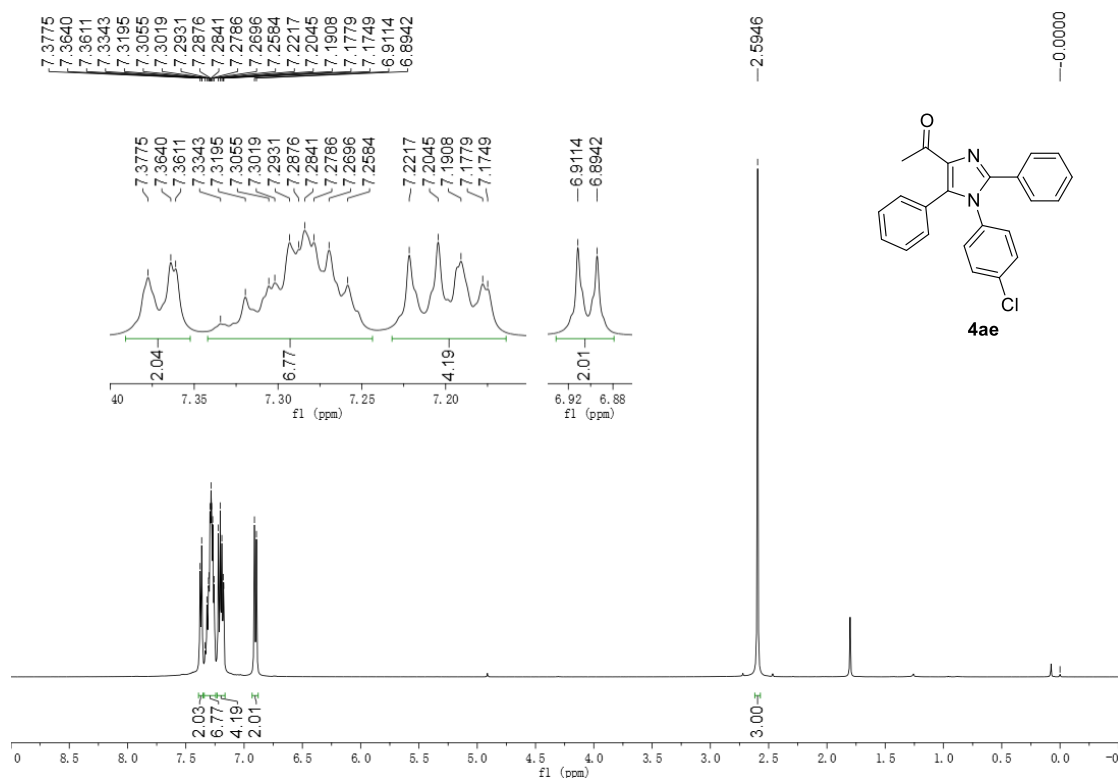
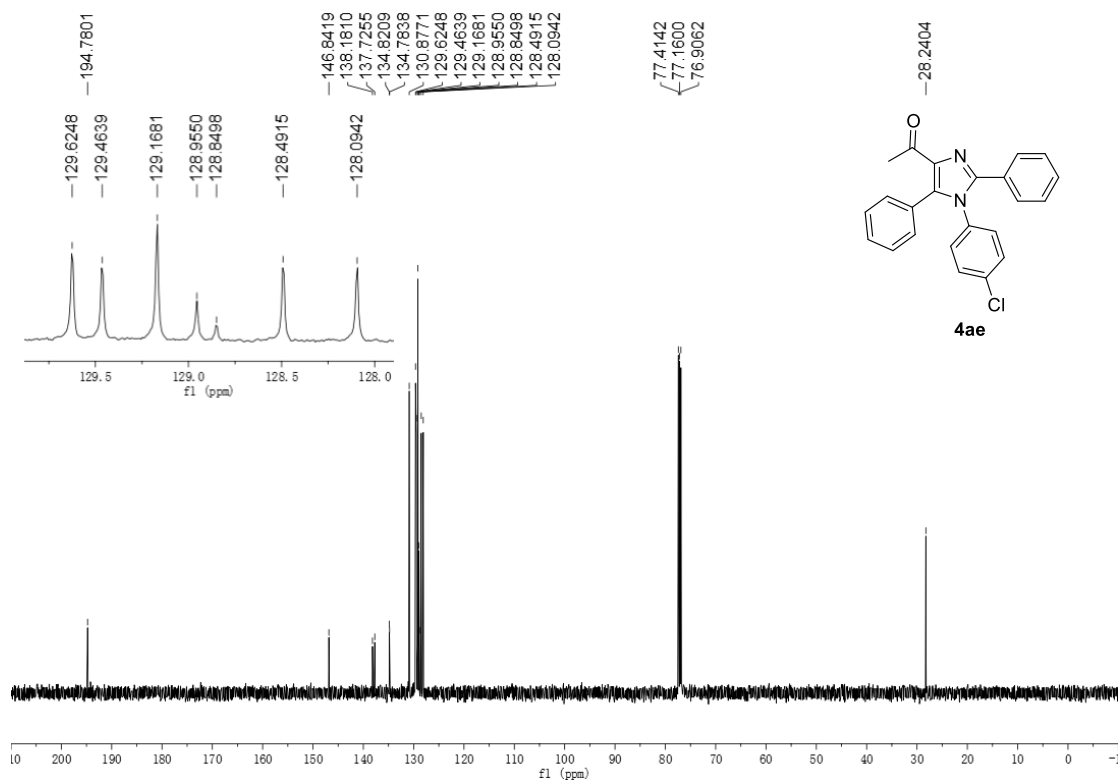


Figure 92. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) of compound **4ad**

Figure S93. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) of compound **4ae**Figure S94. ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃) of compound **4ae**

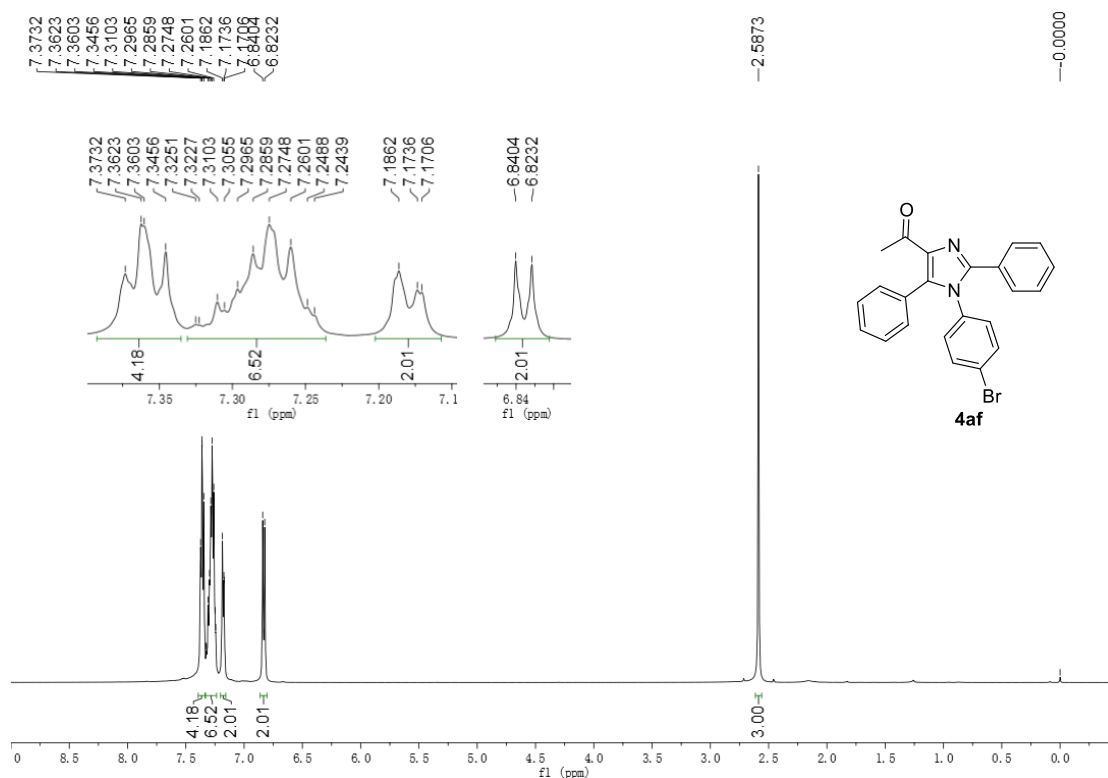


Figure S95. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) of compound 4af

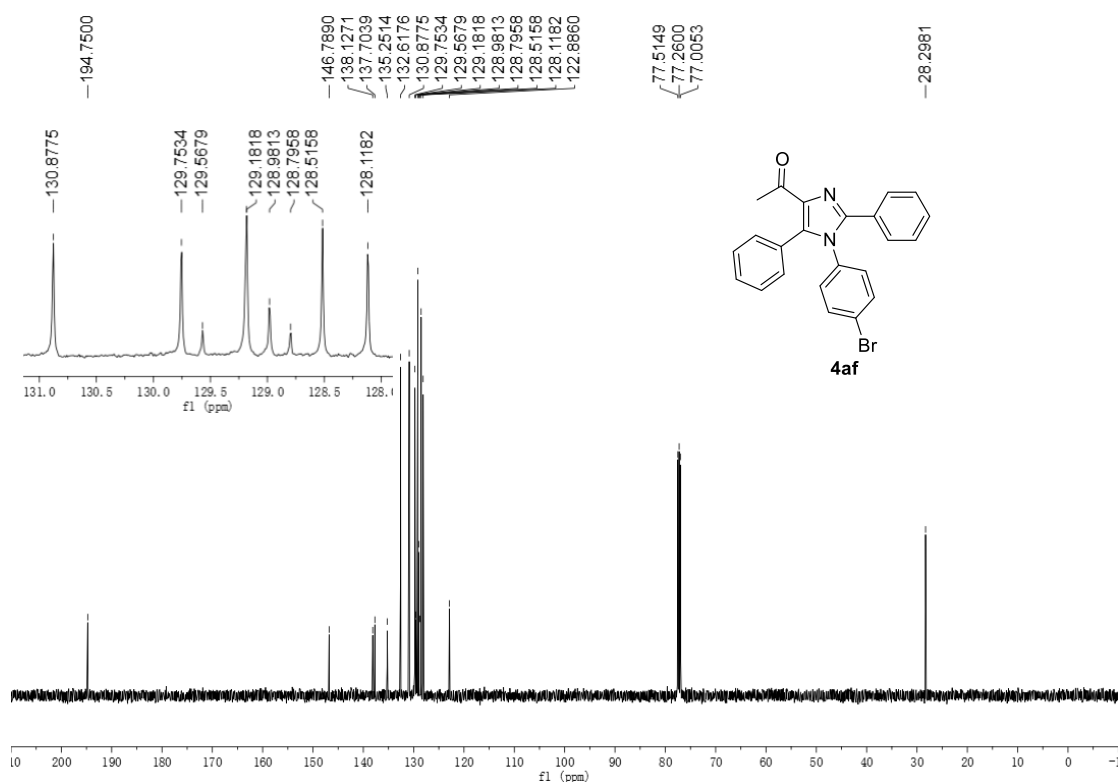
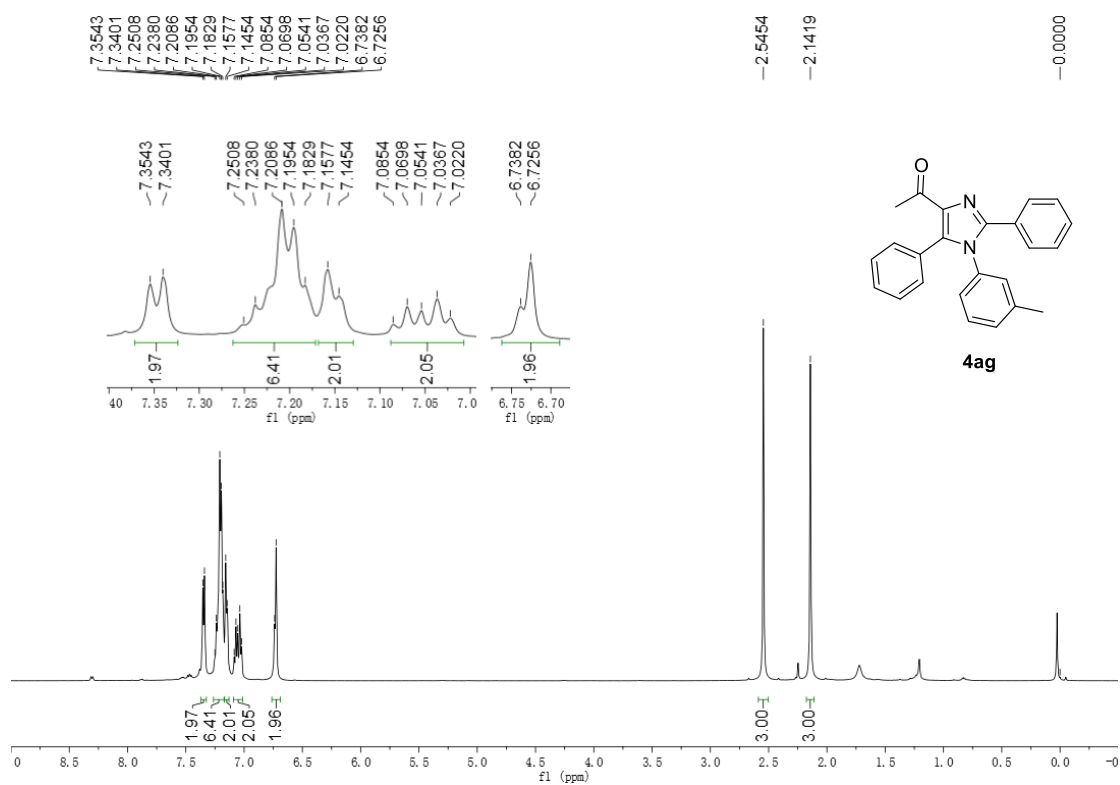
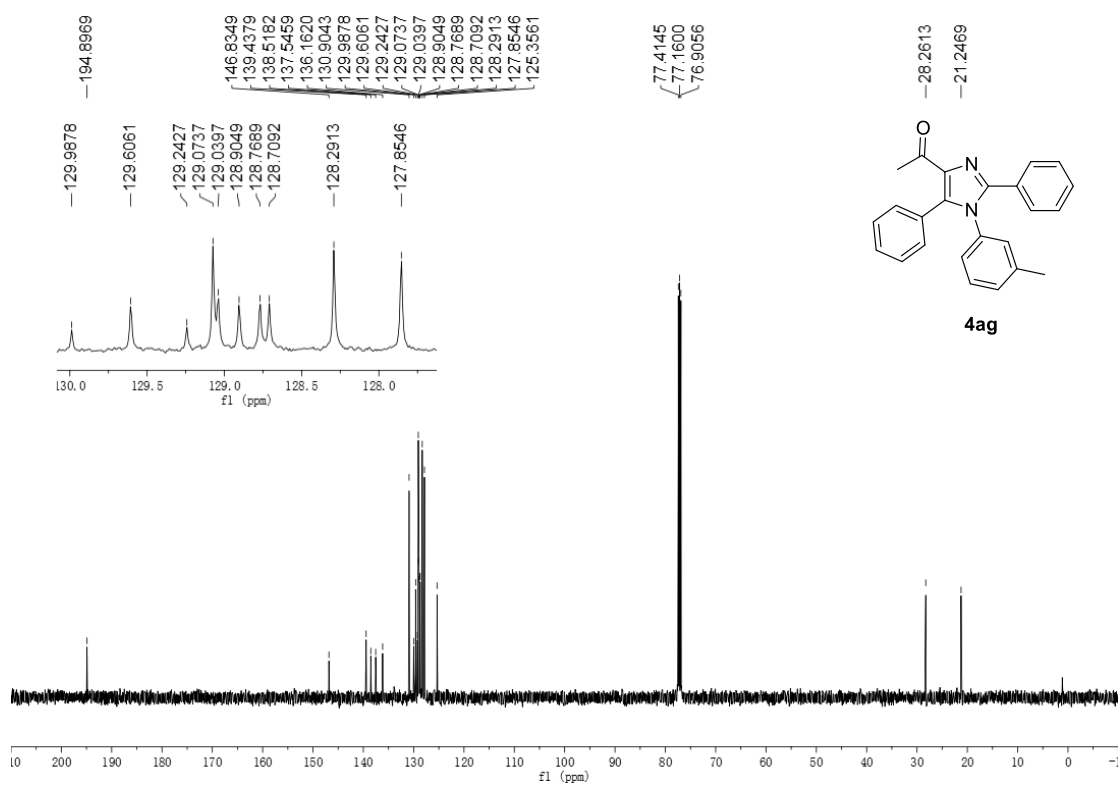
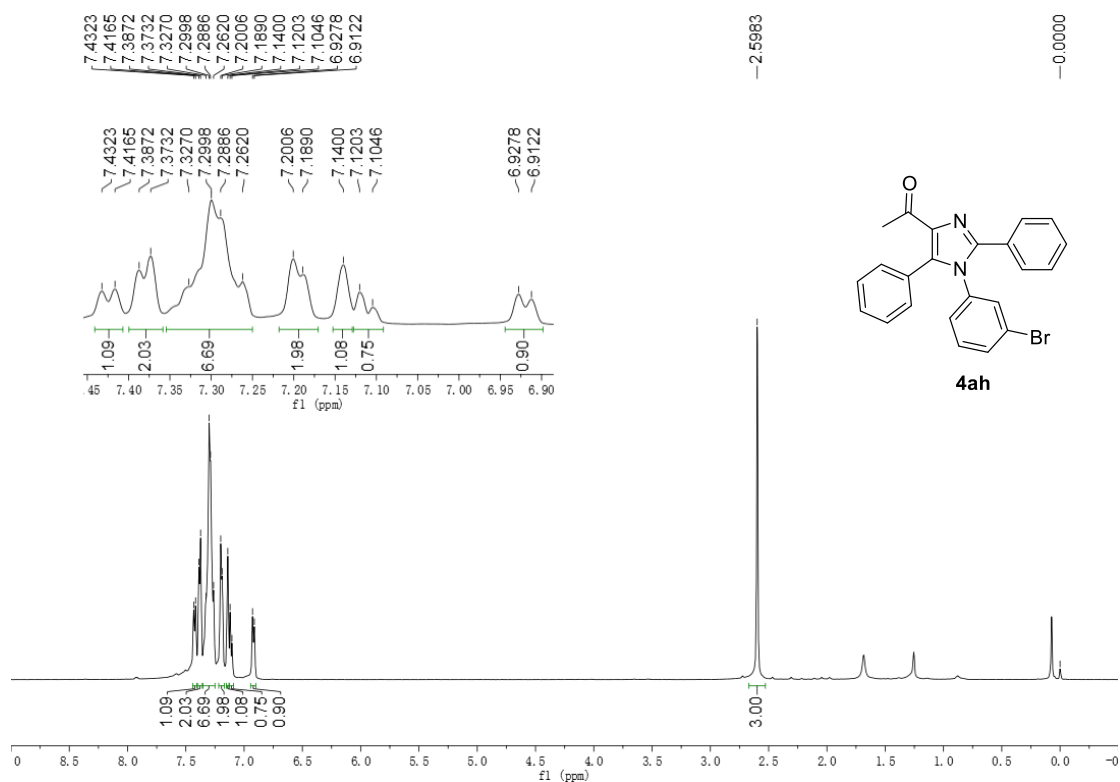
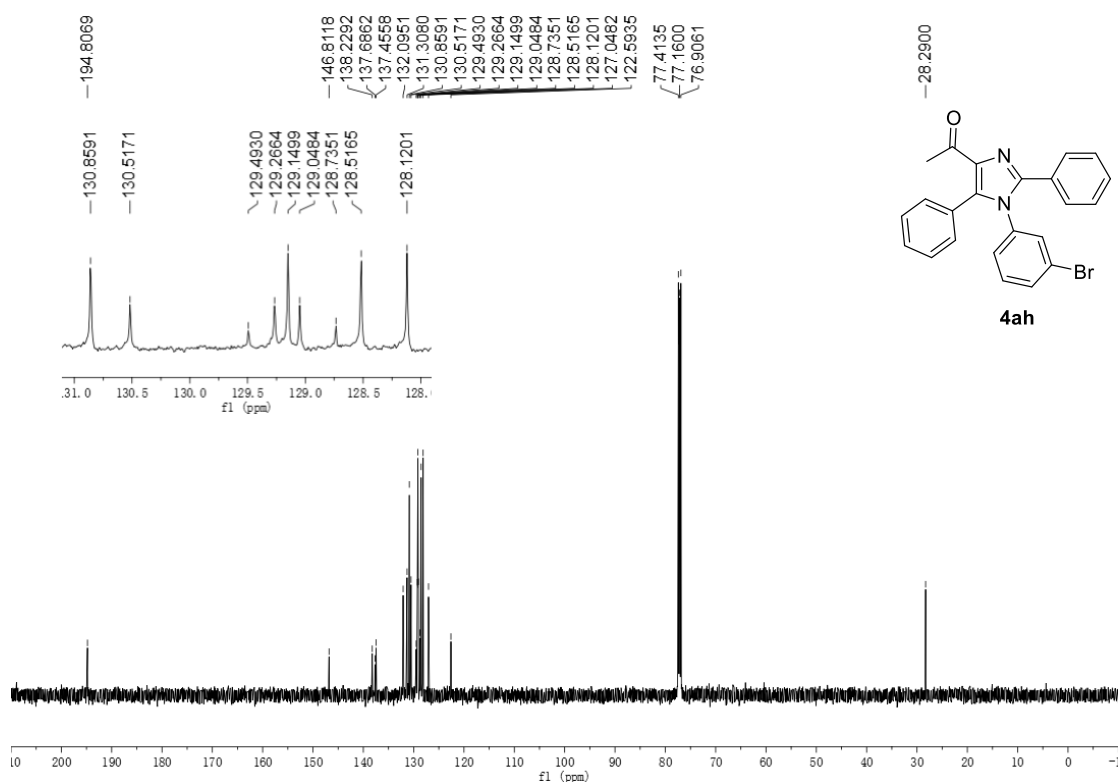


Figure S96. ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃) of compound 4af

Figure S97. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) of compound 4agFigure S98. ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃) of compound 4ag

Figure S99. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) of compound 4ahFigure S100. ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃) of compound 4ah

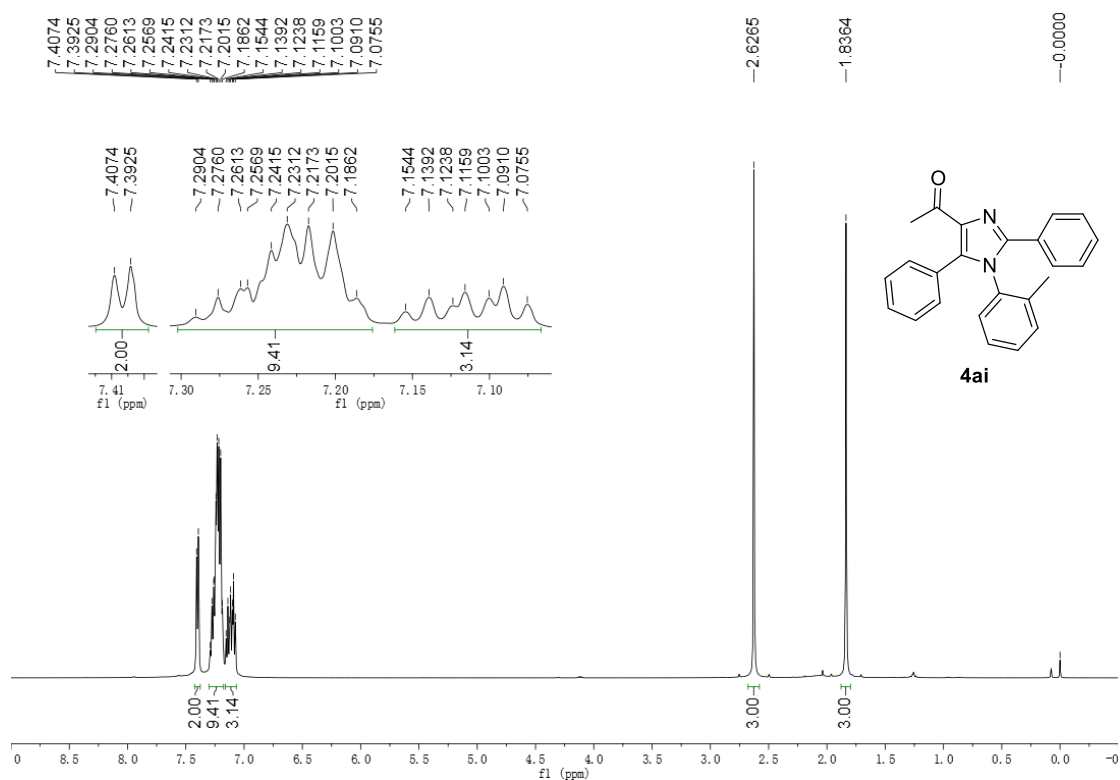


Figure S101. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) of compound 4ai

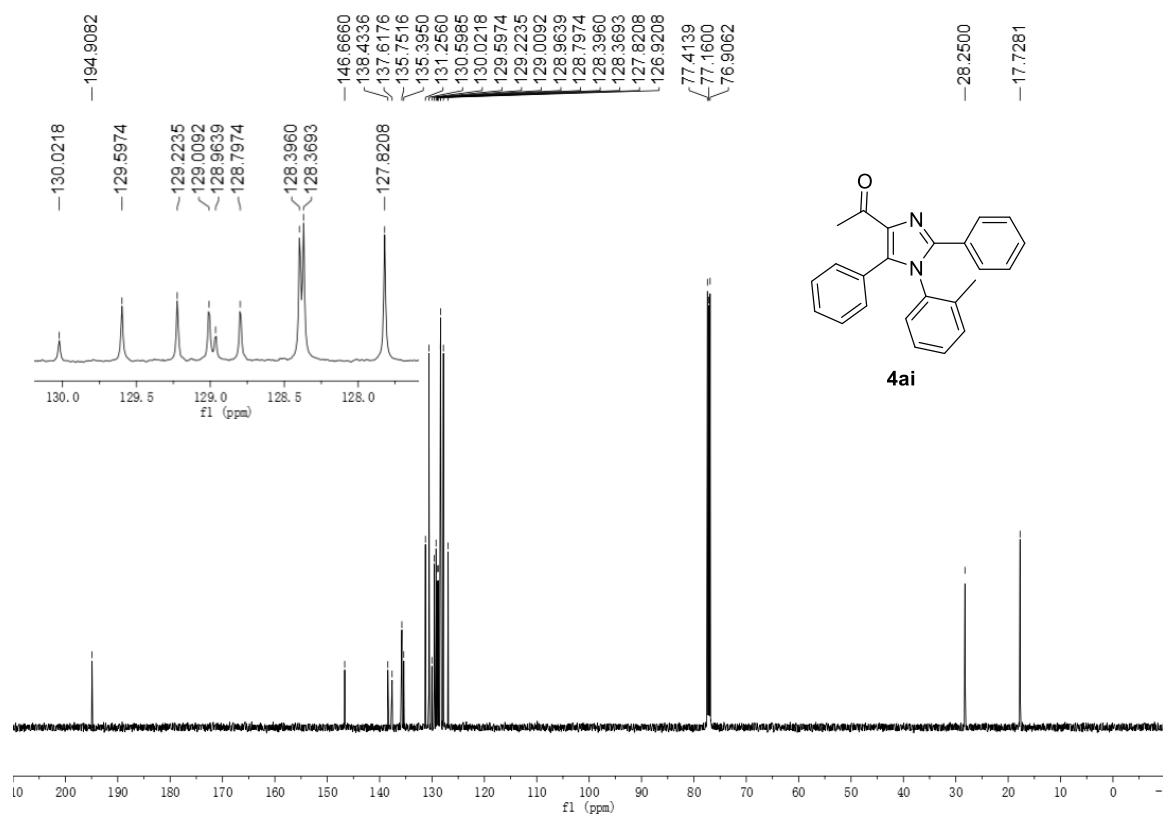
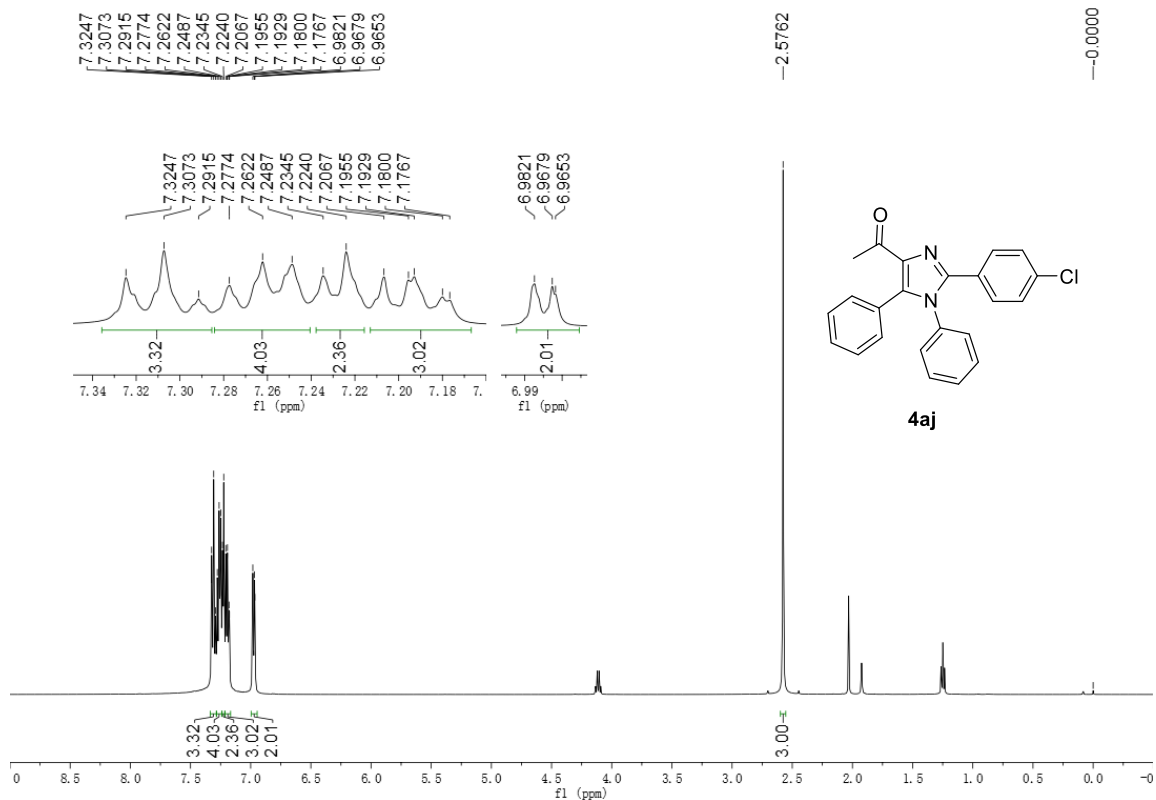
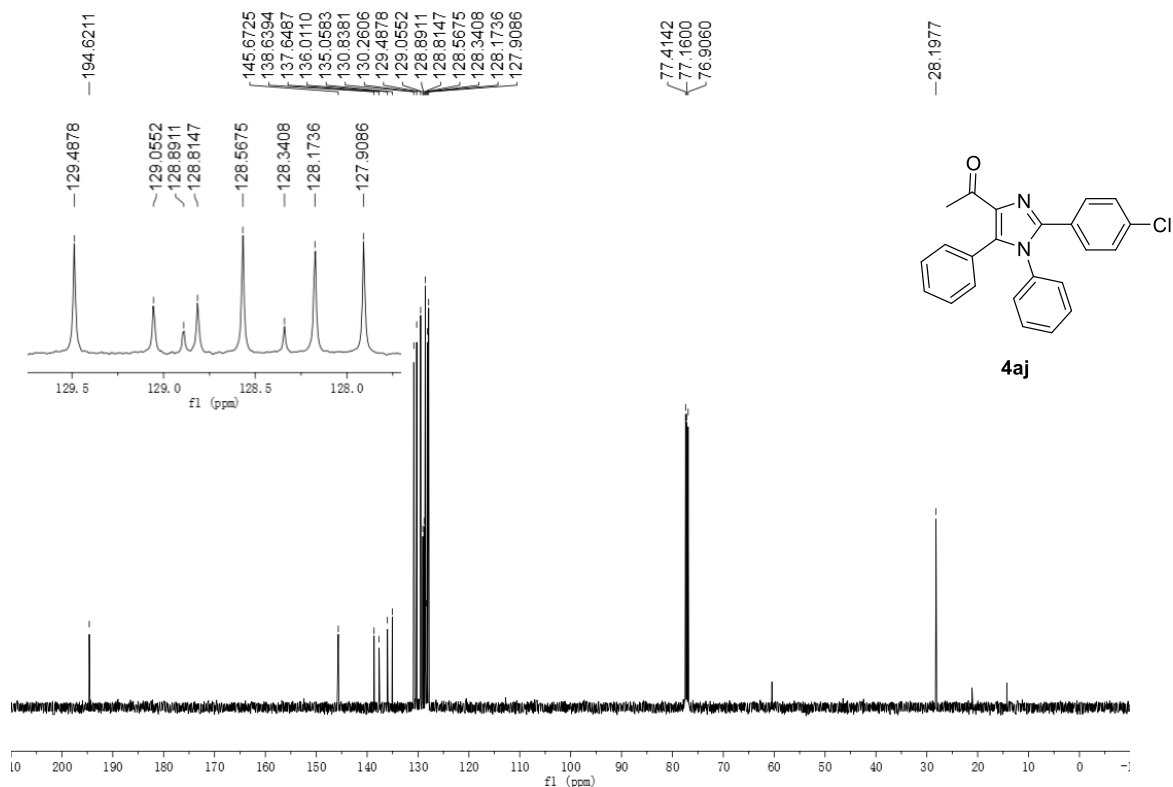
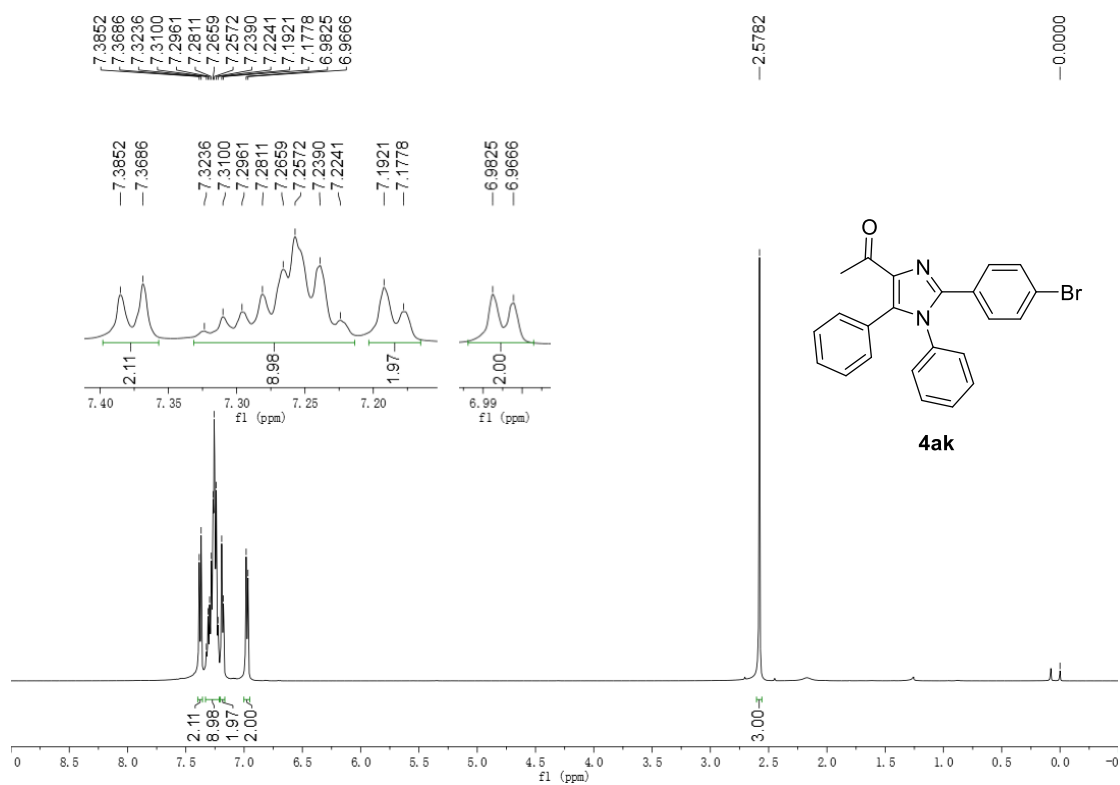
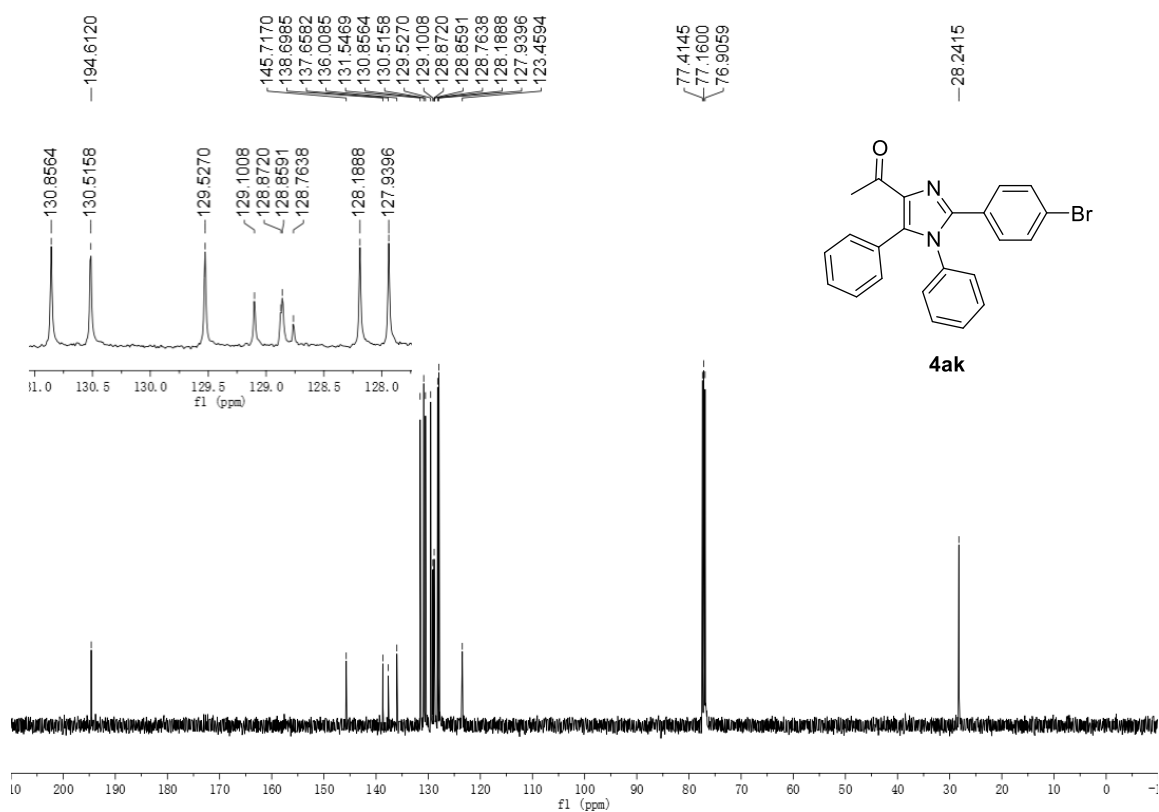


Figure S102. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3) of compound 4ai

Figure S103. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) of compound 4ajFigure S104. ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃) of compound 4aj

Figure S105. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) of compound 4akFigure S106. ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃) of compound 4ak

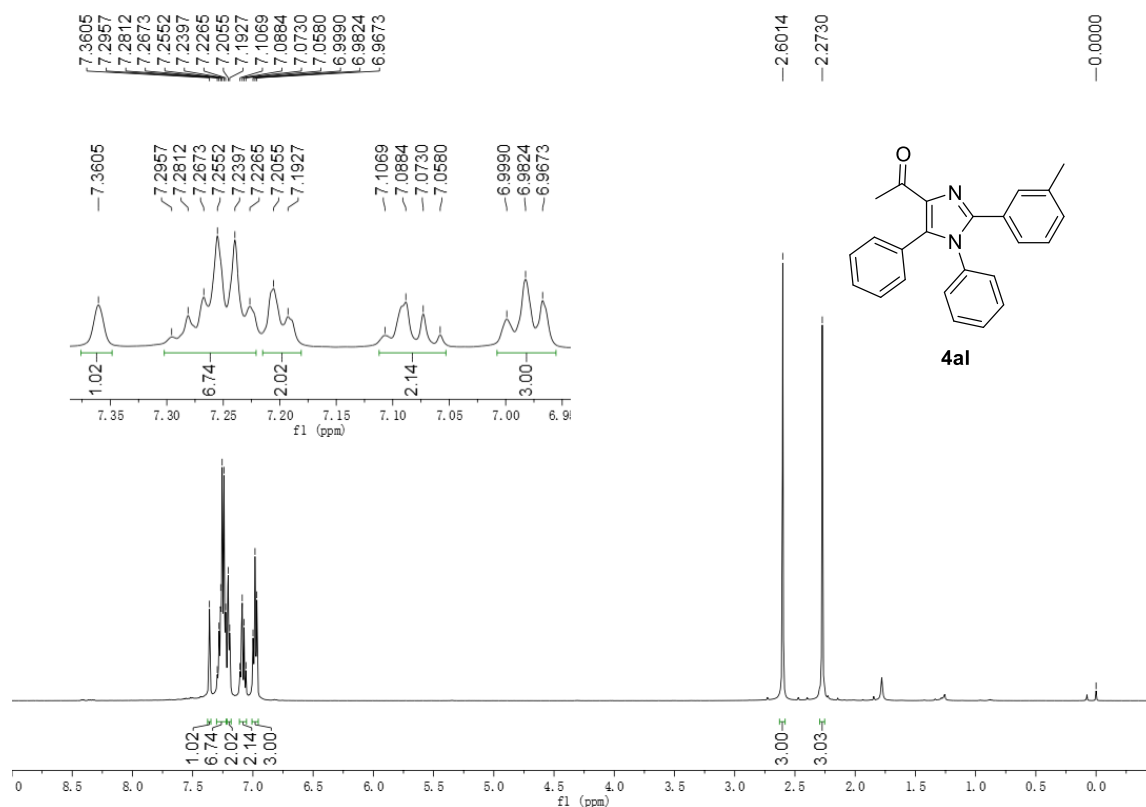


Figure 107. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) of compound 4al

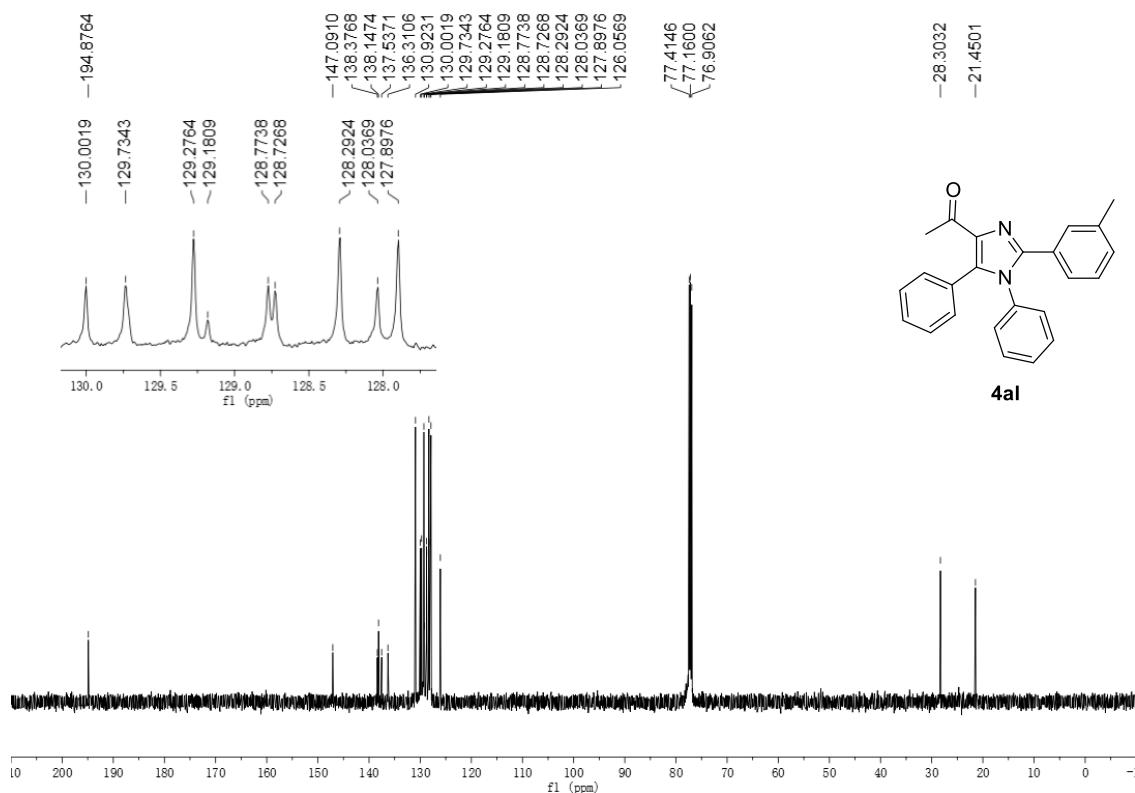
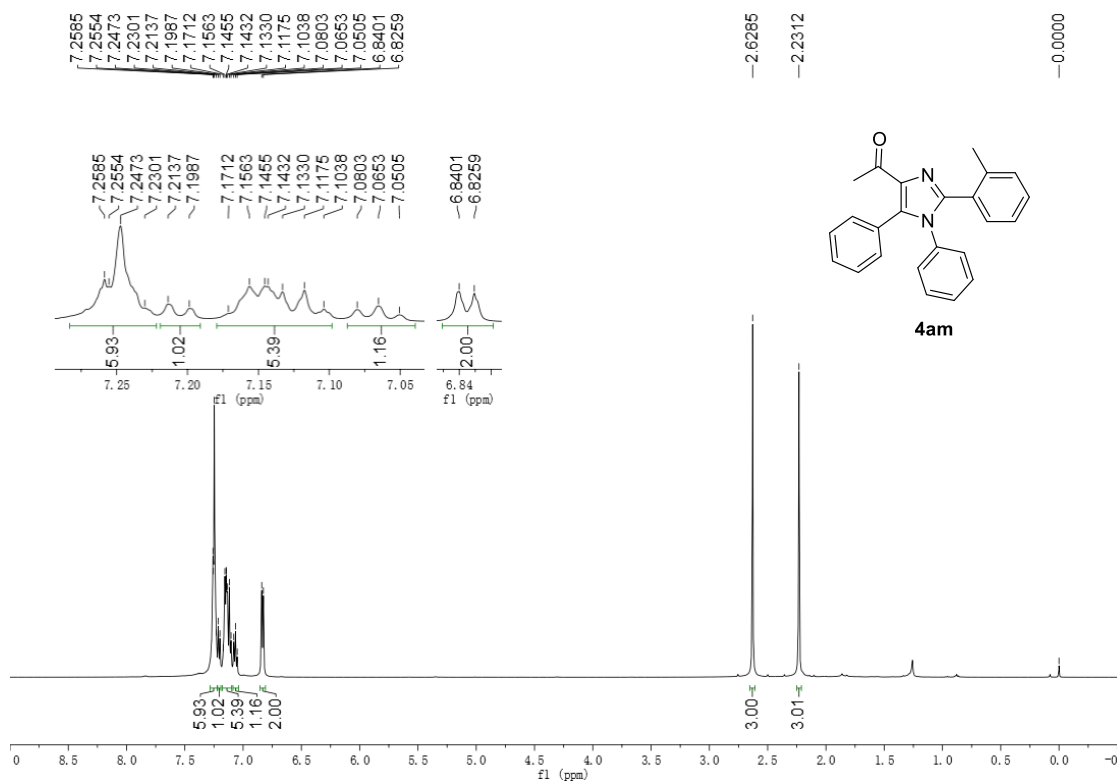
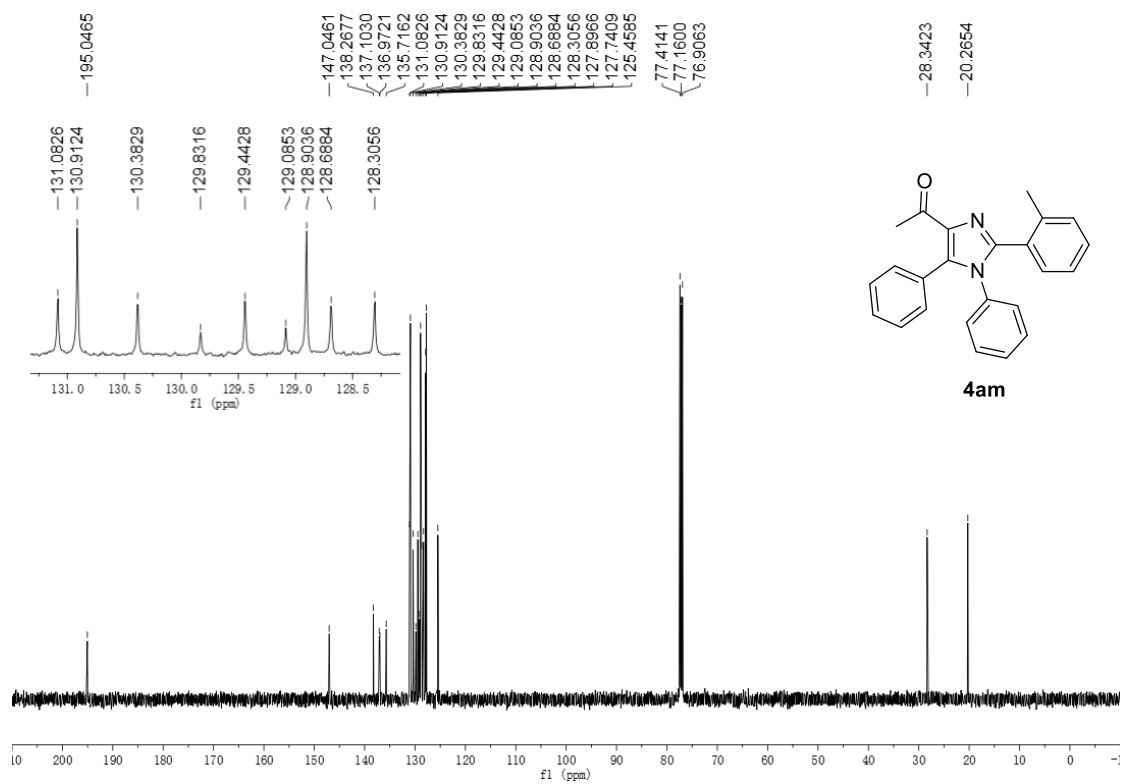
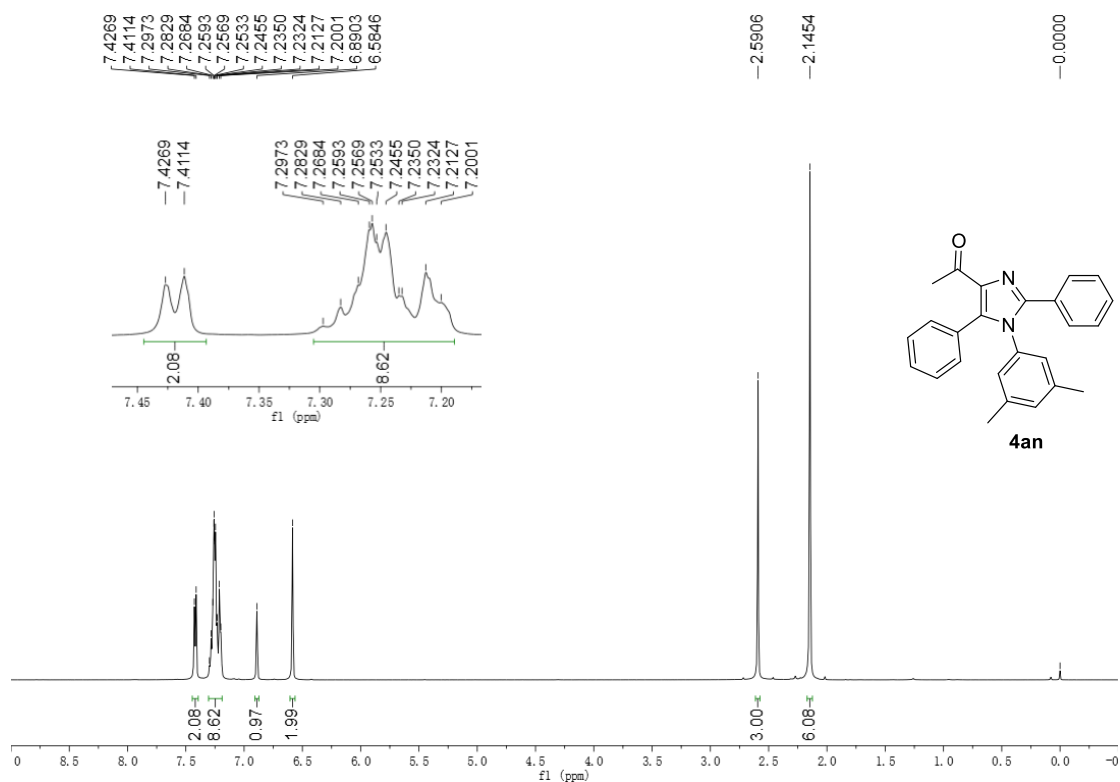
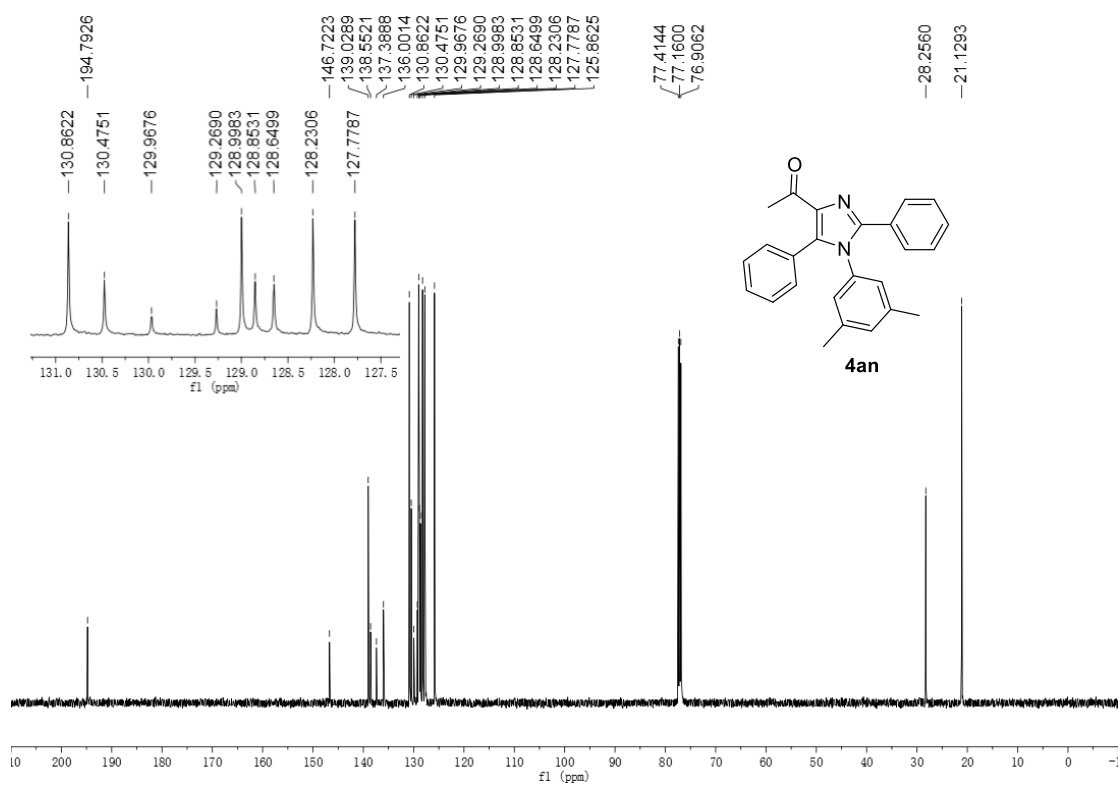
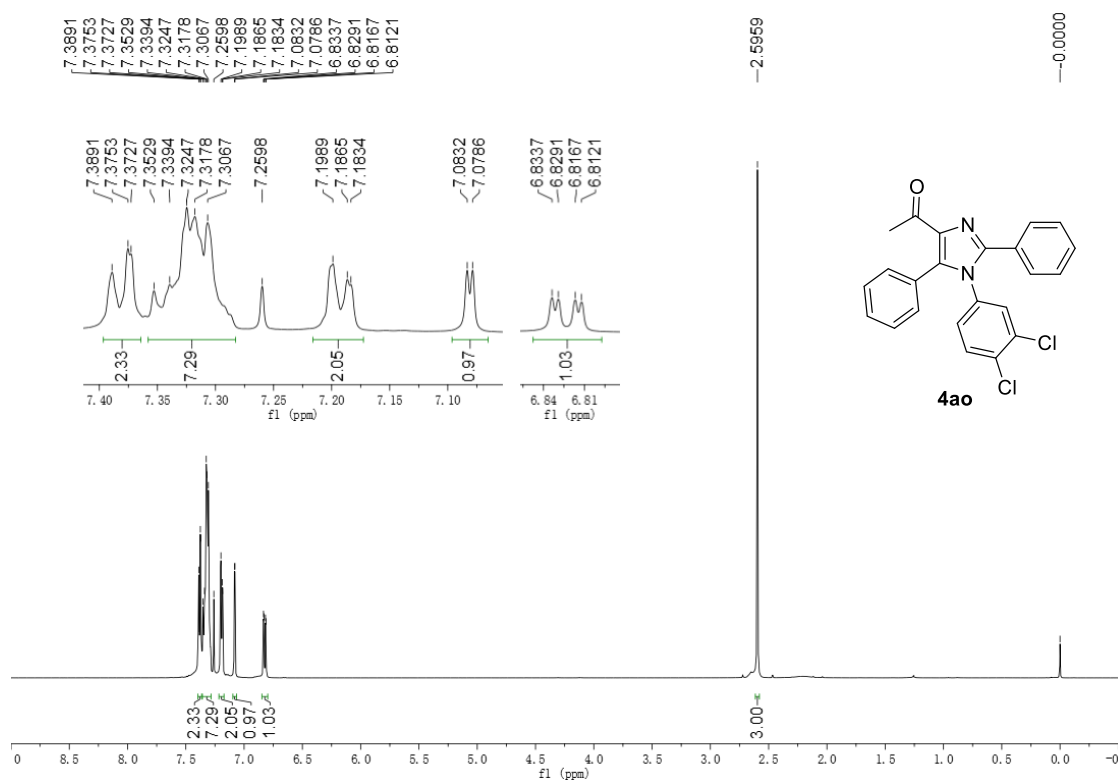
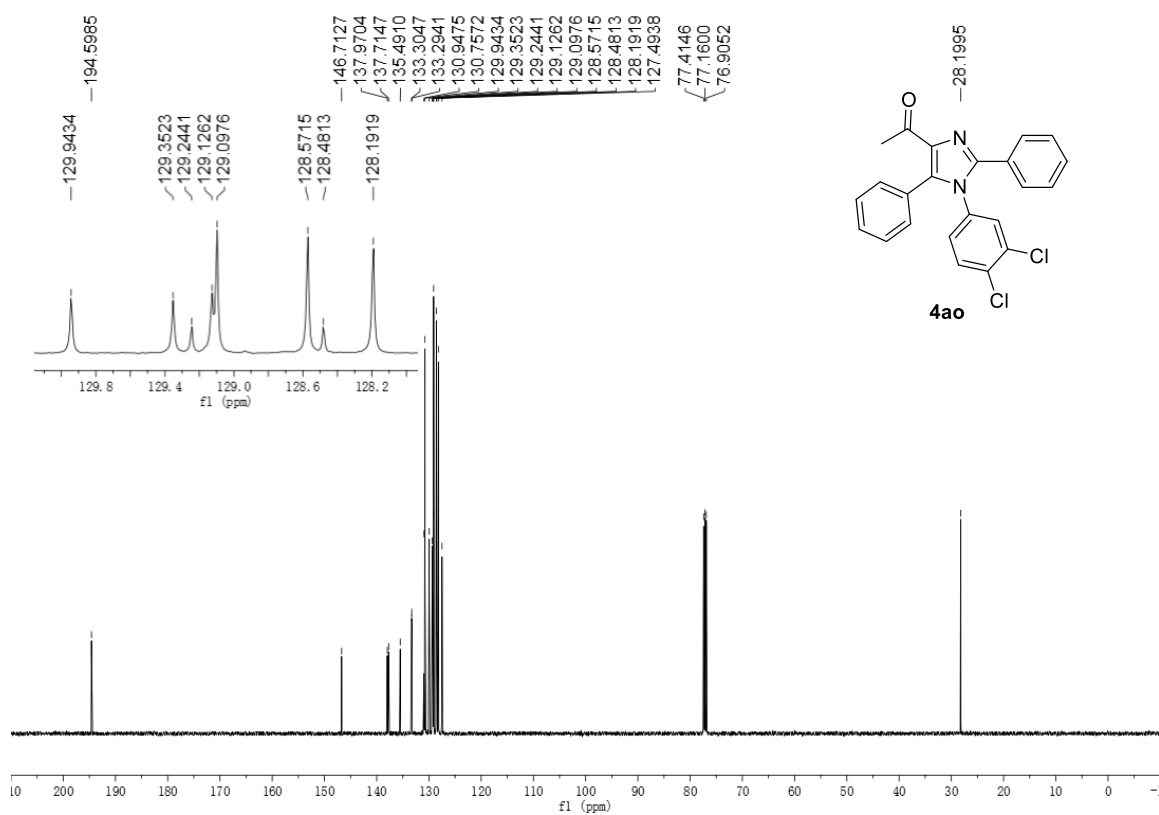
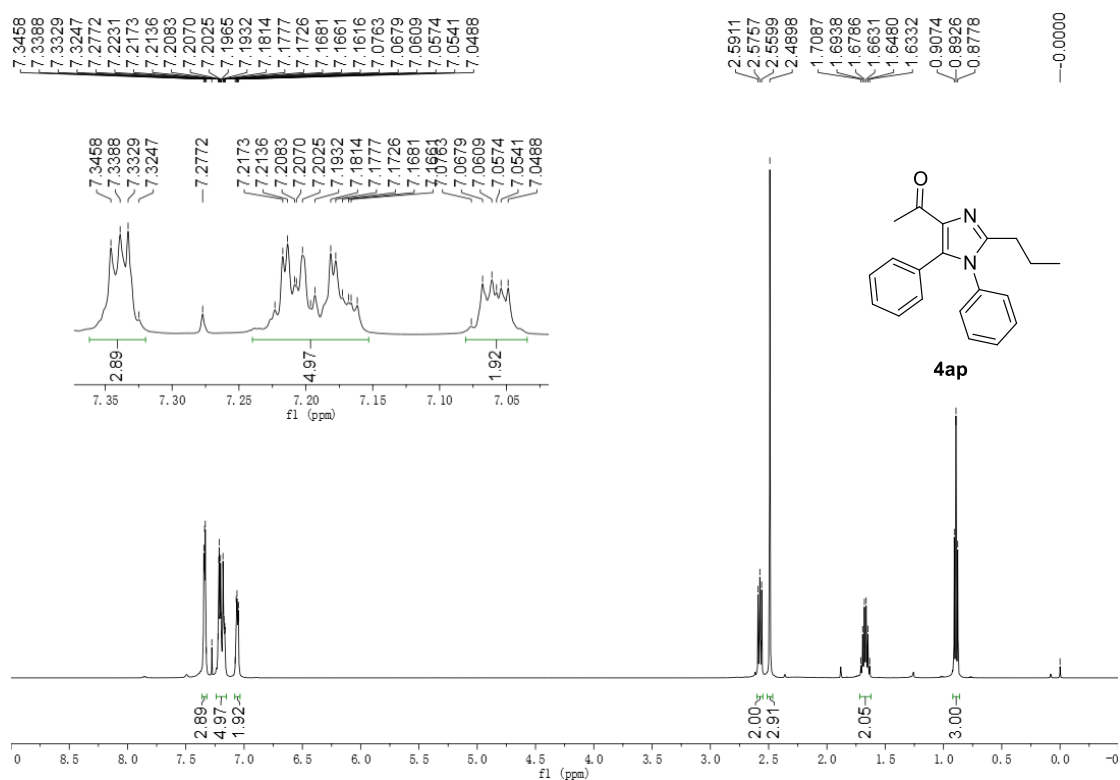
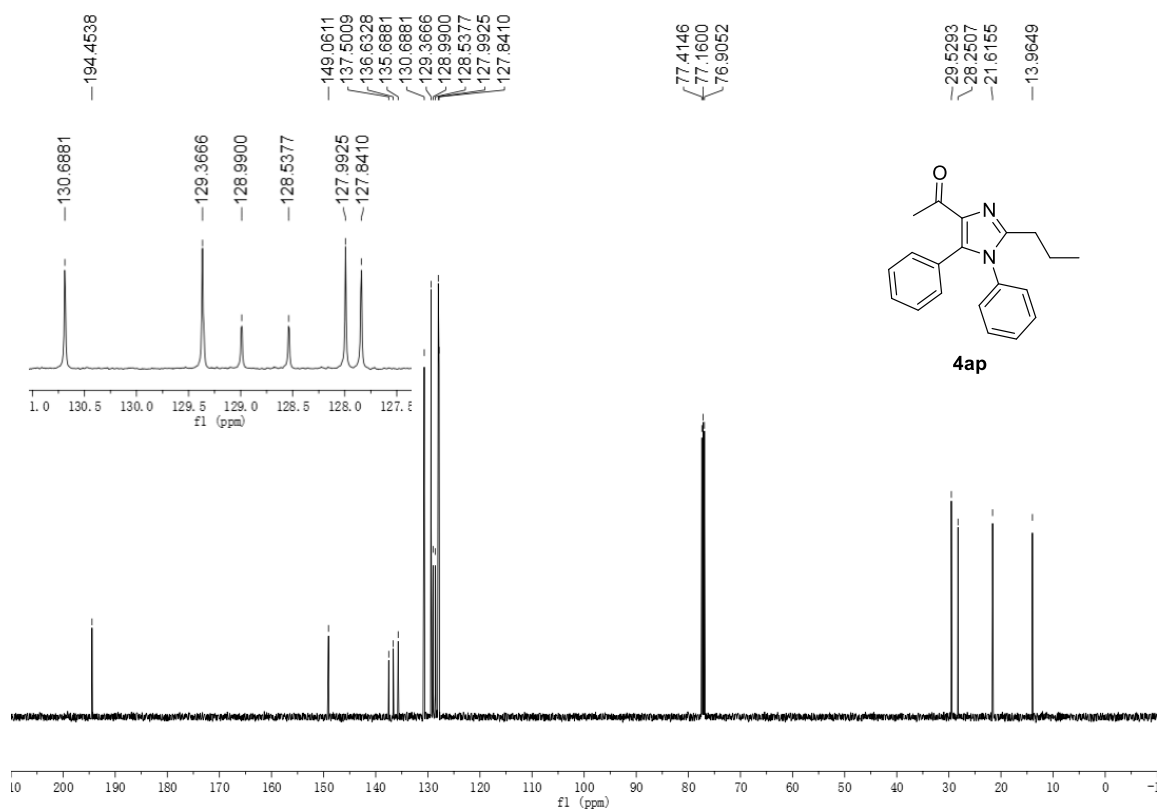


Figure S108. $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (125 MHz, CDCl_3) of compound 4al

Figure 109. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) of compound 4amFigure S110. ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃) of compound 4am

Figure 111. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) of compound 4anFigure S112. ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃) of compound 4an

Figure 113. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) of compound 4aoFigure S114. ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃) of compound 4ao

Figure 115. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) of compound 4apFigure S116. ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃) of compound 4ap

攻读硕士期间发表论文情况

1. **Chen, S.-Q.**; Li, M.-J.; Wu, Y.; Xu, P.; Wu, L.-T.; Wang, L.; Zhou, L.; Li, Q.-H.; Li, P.-H.; Xu, H.; Zhang, Z. Solvent-Regulated Cyclization of Arylidene Isoxazolones with Amidines for Regiodivergent Synthesis of 4- and 5-Acylimidazoles. *J. Org. Chem.*, **2025**, *90*, 2093–2099.
2. 张泽, **陈思齐**, 李明骏, 徐绘, 李品华. 一种酰基咪唑衍生物及其合成方法. 中国发明专利: CN118255721A (已实审).
3. Xu, P.; Hu, X.-W.; He, Z.-Y.; Wu, L.-T.; **Chen, S.-Q.**; Li, P.-H.; Zhang, Z.; Xu, H. Dibromomethane-Triggered Electrochemical Cyclization of Enaminones with Amidines for the Synthesis of 5-Acylimidazoles. *J. Org. Chem.*, **2024**, *89*, 18565–18570.
4. Wu, L.-T.; Diao, H.-L.; Wu, Y.; Shu, J.-C.; He, Z.-Y.; Xu, P.; **Chen, S.-Q.**; Li, P.-H.; Zhang, Z.; Xu, H. Aromatization of Alkylidene Oxindoles with 2-(Pyridin-2-yl)acetate Derivatives. *J. Org. Chem.*, **2025**, *90*, DOI: 10.1021/acs.joc.5c00026.

致谢

行文至此，我的研究生生涯即将画上句点。回首过往，三年时光匆匆飞逝，求学路上所遇点滴皆是经历，心中不胜感激。

首先，谨以最诚挚的敬意感谢我的导师张泽教授，在三年的求学之路上，导师始终以渊博的学识和严谨的治学态度给予我悉心指导；此外，还要特别感谢课题组的徐绘老师，老师总以幽默风趣的言语教导我们，将其所学知识倾囊相授，给予了我很多帮助。

感谢课题组一起努力的同学们，感谢师兄李明骏，在实验过程中给予我帮助和指导，感谢同门吴銮婷和许鹏，这三年我们同舟共济，互相扶持，结下了深厚的友谊；感谢师妹王雷和师弟胡江涛也在实验过程中给我很大的帮助；感谢室友王晶、王聪、王江花，生活中偶有困顿，总是适时给予我关怀和安慰；感谢我亲爱的朋友杨帆，喜怒哀乐总有人倾诉。在陌生的城市，朋友们的关心总是弥足珍贵。

感谢我的父母和家人们，二十余载求学路上，你们始终以我条件的支持为我筑起坚实的后盾，包容我的焦虑与执拗。每思及家中灯火，便觉前路可期。

感谢我的男朋友王泽贤，从本科到研究生，八年的陪伴让彼此更加熟悉，你我是亲是友，是恋人更是家人，学术之路孤寂，幸有爱意照亮前路；前路漫漫亦灿灿，我们来日方长。

感谢一路坎坷终于毕业的自己。

学术之路道阻且长。惟愿以此为新起点，长路未尽，星河长明。