吉首大学

JISHOU UNIVERSITY

本科生毕业论文

题　　目：卤素取代芳基-1,3,4-噁二唑-2(3*H*)-酮类化合物的合成

作　　者：黄宇翔

学　　号：2020400334

所属学院：化学化工学院

专业年级：20 化学

指导教师：肖竹平　　职　称：教授

完成时间：2024 年 5 月

吉首大学教务处制

目　　录

1、毕业论文开题报告

2、毕业论文指导书

（1）指导进程表

（2）成绩评审表

（3）答辩记录表

3、毕业论文最终稿

4、查重报告

吉首大学

本科生毕业论文开题报告书

题目名称：卤素取代芳基-1,3,4-噁二唑-2(3*H*)-酮类化合物的合成

学生姓名：黄宇翔　　学　号：2020400334

学　　院：化学化工学院

专业年级：20级化学

指导老师：肖竹平　　职　称：教授

填写时间：2023年3月

吉首大学教务处制

一、选题的依据：

幽门螺旋杆菌（*Helicobacter pylori,* Hp）是一种多鞭毛、螺旋状、革兰阴性杆菌[1]。Hp 感染胃部会使局部的胃粘膜产生炎症，导致慢性胃炎的发生。慢性胃炎促进了炎性因子的聚集，这些炎性因子进一步使人体胃部产生炎症状态，破坏了正常胃部细胞的分化、增殖的微环境，导致胃部细胞病变，从而诱发萎缩性胃炎、胃溃疡、十二指肠溃疡甚至胃癌等疾病[2-5]。

尿素酶是一种普遍存在于各种植物、藻类、真菌和细菌中的金属酶。尿素酶可催化尿素水解生成氨气，并中和人体内的胃酸，使得胃内 pH 值升高，为 Hp 在胃中生存提供了适宜的环境[6-7]。此外，尿素酶催化尿素快速水解产生的氨还能损伤胃粘膜，引发胃溃疡 、十二指肠溃疡等疾病[8]。因此尿素酶被认为是诱发 Hp 感染的主要毒力因子。降低尿素酶活性，减少由尿素酶水解尿素引起人类胃酸环境的改变，已经成为治疗由 Hp 感染引发疾病的重要靶点。

尿素酶抑制剂是一组具有抑制尿素酶活性的化合物。当尿素酶的活性受到抑制，尿素分解为氨的反应速率就会降低，进而减少人体胃部内的氨浓度，这使得幽门螺旋杆菌(Hp)难以在胃的酸性环境中生存[9]。除了在医疗领域的应用，尿素酶抑制剂在农业和畜牧业中也非常重要。它们通过降低尿素的分解速度，不仅提高了尿素的利用效率，还有助于稳定土壤中的氮素资源和减少环境污染[10-11]。因此，尿素酶抑制剂的研究和开发具有极大的应用潜力和经济价值。

在尿素酶抑制剂的研究领域中，目前已经识别出多种类型的抑制剂，主要包括氧肟酸类、磷酰胺类、酚醌类、杂环类、重金属及天然产物类等[12]。其中，氧肟酸类抑制剂尤为引人注目，它们能够与尿素酶活性中心的过渡金属镍(Ni)原子形成稳定的复合物，有效抑制尿素酶的活性[13]。乙酰氧肟酸(AHA)是这一类别中第一个在临床上成功使用的例子。然而，尽管 AHA 在治疗中显示出一定效果，它的尿素酶抑制活性只是中等，并且伴随有严重的副作用，如致畸性和神经心理影响，这极大限制了其进一步的应用。因此，科研人员当前的主要任务是开发出一种新型的尿素酶抑制剂，这种新抑制剂需要具有更高的活性、更好的稳定性和更低的毒性[14]。1,3,4-噁二唑类化合物有良好的抗病毒、杀菌、抗炎和抗尿素酶等活性[15]。其中噁二唑部分作为主要的药效基团，具有广泛的应用前景。基于以上研究，本课题从取代苯酚出发，合成卤素取代芳基-1,3,4-噁二唑-2(3*H*)-酮类化合物新型尿素酶抑

制剂。

为合成目标产物，第一步通过取代苯酚与溴代羧酸乙酯反应得到羧酸乙酯中间体；第二步通过与水合肼反应得到酰肼中间体；第三步与固体光气发生反应得噁二唑酮。所得目标产物经由熔点、^{1}HNMR、^{13}CNMR 进行表征。最后阶段探索各步骤反应条件，使合成工艺不断改进和完善，力求使合成的样品能满足临床试验的要求，为之后更深一层次的研究提供帮助。

二、研究内容

（一）合成高效低毒的卤素取代芳基-1,3,4-噁二唑-2(3*H*)-酮类化合物尿素酶抑制剂。

（二）优化合成路线收获简单高收率的反应条件。

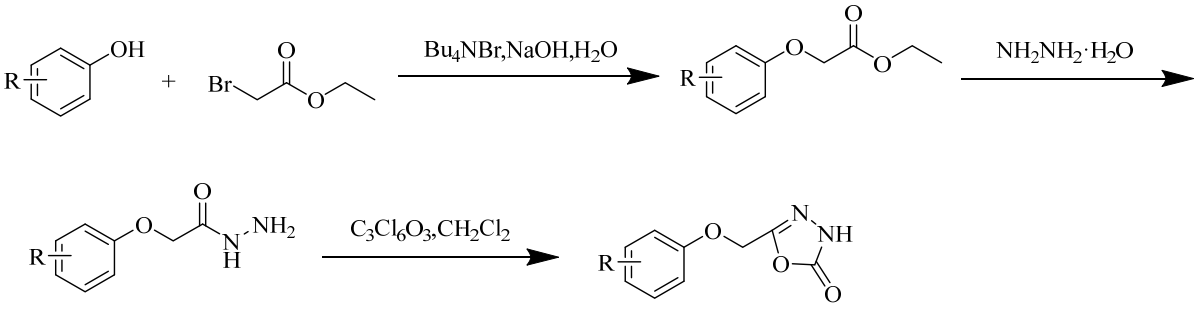
（三）表征产物结构。

三、研究方法、技术路线、实验方案及可行性分析

（一）研究方法

首先根据指导老师提供的研究方向，查阅相关文献，通过探索反应条件确定好实验路线。由薄层色谱分析法(TLC)确定是否有目标产物的生成。通过萃取、干燥、过滤、减压蒸馏等后处理方法得到粗品，再经柱层析纯化得到纯度更高的纯品。合成路线可行后采用控制变量法重复实验步骤，探索出一条最优合成路线。

（二）技术路线



（三）实验方案

1.实验仪器

N-1100 旋转蒸发仪；XT4 型显微熔点测定仪；DHG-9240A 立式电热鼓风干燥箱；DF-101S 恒温磁力搅拌器；SHB-Ⅲ 循环水式多用真空泵；AN0892 分析天平；ZF-2 型三用紫外仪；BZF-50 立式真空干燥箱；WH220PLUS 平行反应仪；WP-TEC-6250 高温平行反应仪；KQ250 型超声波清洗器。

2.实验药品

4-氟苯酚(AR)、3-氟苯酚(AR)、2-氟苯酚(AR)、固体光气(AR)、3-氯苯酚(AR)、4-溴苯酚(AR)、2-溴苯酚(AR)、溴乙酸乙酯(AR)、四丁基溴化铵(AR)、80%水合肼(AR)、无水硫酸镁(AR)、氢氧化钠(AR)、无水碳酸钠(AR)、环己烷(AR)、乙酸乙酯(AR)、石油醚(AR)、甲苯（AR）。

3.实验步骤

以 5-(对氟苯氧基甲基)-1,3,4-噁二唑-2 (3*H*)-酮为例：在反应瓶中加入四丁基溴化铵、甲苯、溴乙酸乙酯并升温，加入已经制备好的对氟苯酚钠盐溶液，TLC 监控，萃取除杂后硅胶柱层析纯化，得第一步产物。取第一步产物与水合肼反应，TLC 监控，后处理得到第二步产物。取第二步产物与碳酸钠、环己烷、固体光气反应，TLC 监控，萃取除杂后硅胶柱层析纯化得 5-(对氟苯氧基甲基)-1,3,4-噁二唑-2 (3*H*)-酮。

按合成化合物 5-(对氟苯氧基甲基)-1,3,4-噁二唑-2 (3*H*)-酮相同的方法进行操作得到其他目标产物

（四）可行性分析

本研究提出的合成路线从取代苯酚与溴代羧酸乙酯的酯化反应开始，该步骤已知产率高且条件温和。接下来，通过水合肼转化为酰肼中间体，此过程效率良好。最终，酰肼与固体光气反应生成噁二唑酮。整个合成路线具有操作简便性和高转化效率，符合实验室规模合成的要求。

四、进程安排和采取的主要措施

2023 年 03 月—2023 年 04 月：查阅文献，对文献进行综述，了解国内外研究现状，制定研究目标，确定研究内容，完成实验方案设计，进行可行性论证，经指导老师认可，撰写开题报告；

2023 年 05 月—2022 年 06 月：查阅文献，设计具体合成路线，确定研究条件，准备试验试剂，开始合成含卤素取代芳基酮类化合物的实验，分析试验失败原因，提出试验改进措施，就试验过程中的疑难问题与指导老师展开讨论；

2023 年 07 月—2023 年 10 月：对各步合成条件进行优化，采集试验数据，对试验数据进行处理，绘制图表，对试验数据进行可视化分析与总结，对合成的含卤素取代芳基酮类化合物的性质、结构进行表征，制定论文撰写提纲；

2023 年 11 月—2024 年 04 月：撰写论文初稿，提交指导老师批阅，根据指导老师意见进行修改，经过数次批阅与修改，完成论文一、二、三稿的撰写，最终经指导老师审阅，确定论文定稿，准备论文答辩材料，申请论文答辩。

五、主要参考文献

[1] 张颖, 李可心, 毕艳娜等.幽门螺旋杆菌疫苗研发研究进展[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2023, 39 (06): 564-570.

[2] 许加恒.放大内镜联合幽门螺旋杆菌、胃蛋白酶原检测鉴别早期胃癌与癌前病变的价值 [J]. 临床医学, 2023, 43 (10): 99-101.

[3] 李晶,王捷虹.半夏泻心汤加减对幽门螺旋杆菌相关性萎缩性胃炎患者胃泌素、胃蛋白酶的影响 [J]. 西部中医药, 2023, 36 (09): 5-9.

[4] 熊红兵,吴兴明,肖然等.胃癌和胃幽门螺旋杆菌的相关性研究分析 [J]. 中国医药科学, 2017, 7 (17): 217-219+226.

[5] 赵建业,朱春平,李兆申.血清胃蛋白酶原、胃泌素-17、幽门螺杆菌抗体检测对萎缩性胃炎和胃癌的诊断价值 [J]. 胃肠病学, 2016, 21 (06): 376-379.

[6] Barbara Z ,Francesco M ,Stefano B , et al. Chemistry of Ni2+ in urease: sensing, trafficking, and catalysis. [J]. Accounts of chemical research, 2011, 44 (7): 520-530.

[7] Krajewska B . Ureases I. Functional, catalytic and kinetic properties: A review [J]. Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic, 2009, 59 (1-3): 9-21.

[8] 李崴一.N-芳基-ω-巯基酰胺类尿素酶抑制剂的设计、合成及活性研究[D]. 吉首大学, 2020.

[9] 邓瑞成.氧肟酸类尿素酶抑制剂的设计、合成及活性研究[D]. 吉首大学, 2015.

[10] 韩婷婷,孙庆元,宗娟等.脲酶抑制剂 NBPT 对马铃薯幼苗生长的影响 [J]. 作物杂志, 2010, (02): 66-68.

[11] 孙金艳,单安山,刘大森.脲酶抑制剂在畜牧生产上的应用 [J]. 中国饲料, 2004, (08): 24-25.

[12] Xiao Z ,Peng Z ,Dong J , et al. Synthesis, molecular docking and kinetic properties of β-hydroxy-β-phenylpropionyl-hydroxamic acids as Helicobacter pylori urease inhibitors [J]. European Journal of Medicinal Chemistry, 2013, 68 212-221.

[13] 邓瑞成,魏伟,王旭东等.3-羟基-3-(2-羟基-5-氯苯基)丙酰氧肟酸作为尿素酶抑制剂的合成、活性测试及机制研究 [J]. 中国新药杂志, 2014, 23 (18): 2189-2194.

[14] Abdul H ,Mariya A ,Maliha U , et al. A patent update on therapeutic applications of urease inhibitors

(2012-2018). [J]. Expert opinion on therapeutic patents, 2019, 29 (3): 181-189.
[15] Wei-Ming X ,Fei-Fei H ,Ming H , et al. Inhibition of tobacco bacterial wilt with sulfone derivatives containing an 1,3,4-oxadiazole moiety. [J]. Journal of agricultural and food chemistry, 2012, 60 (4): 1036-1041.

六、指导教师意见

进行了较全面的文献调研，文献归纳总结的能力较强，形成了自己的观点和见解，对研究前沿把握比较准确，选题符合专业培养目标，研究方案比较合理和科学，可行性论证比较充分，进程安排合理，同意开题。

指导教师签名：

2023 年 4 月 26 日

七、所属系（教研室）意见

论文选题符合专业培养要求，对国内外研究现状进行了较为系统的调研，方案设计合理，论证充分，指导教师的研究基础和研究条件能支持研究内容的完成，可行性大，同意开题。

负责人签名：

2023 年 4 月 28 日

八、学院意见

同意开题

主管院长签名：

2023 年 5 月 1 日

编号：_____

吉首大学

本科生毕业论文指导书

题目名称：卤素取代芳基-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮类化合物的合成

学生姓名：黄宇翔

学　　号：2020400334

学　　院：化学化工学院

专业年级：化学 2020 化学

指导教师：肖竹平　　职称：教授

填写时间：2023 年 3 月——2024 年 5 月

吉首大学教务处制

说　明

1、本指导由毕业论文开题指导意见、毕业论文进程表、毕业论文成绩评审表和毕业论文答辩记录表等几部分组成。

2、本指导书主要对指导教师对学生毕业论文指导过程的检查及论文答辩评审情况记录，必须认真、工整填写各项内容。

3、本指导书由指导教师领取和保存，指导教师完成对学生论文评阅和成绩评定后交学院办公室，学院组织交叉评阅、答辩和成绩最终评定后统一归档。

一、毕业论文指导进程表

开题指导记录	根据学生所学专业的培养方案和特色，详细指导他们选择和确定合适的论文题目；教授他们如何高效地搜索、评估和整理文献资料，以支持他们的研究需求；基于学生的论文选题和他们对文献的理解，协助他们制定科学严谨的实验方案，并选择最适合的实验方法，确保研究的准确性和进展。 指导老师签名：[illegible] 学生签名：黄宇翔 2023 年 03 月 10 日　　2023 年 03 月 10 日
第一次指导记录	讲解实验室安全规则。指导实验操作，帮助解决实验中的疑难问题，引导学生运用所学工具和理论对实验数据进行处理和对实验结果做出解释。 指导老师签名：[illegible] 学生签名：黄宇翔 2023 年 05 月 15 日　　2023 年 05 月 15 日
第二次指导记录	对数据处理和论文撰写进行指导。具体内容：对数据处理及结果分析方法进行指导；对毕业论文的写作方法及技巧、摘要的写作方法和内容以及结论的撰写方法进行指导；对毕业论文的文本格式、语言、逻辑进行指导。 指导老师签名：[illegible] 学生签名：黄宇翔 2023 年 12 月 3 日　　2023 年 12 月 3 日
定稿记录	该学生的论文选题符合专业的培养目标，研究目的清晰，工作量适当。实验结果与数据均真实可信。在经历多次修订后，论文的结构完善，逻辑清晰，语言流畅，图表制作规范。论文中的问题讨论条理清晰，分析准确。文档格式也符合学院的规定。因此，同意该论文定稿并提交至学院进行答辩。同时，答辩相关的准备工作已妥善完成。 指导老师签名：[illegible] 学生签名：黄宇翔 2024 年 04 月 18 日　　2024 年 04 月 18 日

注：1、指导教师对学生论文的指导记录不得少于 3 次；2、进展情况记录要求教师如实填写对学生毕业论文写作进展检查情况、相关问题等，对毕业论文具体修改意见签在论文文稿上（或另附纸粘贴在论文文稿上）。

二、毕业论文成绩评审表

（一）指导教师评审用表

评价项目		评 价 内 容	满分	指导教师评 分
选 题 质 量 20%	01	选题符合专业培养目标，体现综合训练基本要求	5	5
	02	题目难易度	5	5
	03	题目工作量	5	5
	04	理论意义或实际价值	5	4
能 力 水 平 45%	05	查阅文献资料能力	10	8
	06	综合运用知识能力	10	9
	07	研究方案的设计能力	10	8
	08	研究方法和手段的运用能力	10	9
	09	外文应用能力	5	4
成 果 质 量 35%	10	文题相符	5	5
	11	写作水平	10	9
	12	写作规范	5	5
	13	篇幅	5	5
	14	成果的理论或实际价值	10	8

总评分：89　　成绩等级：良好

指导教师评定意见：

作者具有较强的文献查阅能力和综述能力，能提出自己的观点，选题符合专业人才培养目标，有一定的难度，实验方案合理，工作量饱满，实验数据采集正确、分析恰当、能以适当的方式体现实验结果，对实验结果解释合理、论证充分，掌握了较扎实的基本理论、原理和相关知识，并能准确的进行运用，论文语言通顺、层次清楚、逻辑严密、表述准确、格式规范，体现了较强的写作能力，能将作者的观点以文字、图表等方式准确表达，综上，论文达到了学士学位毕业论文良好及以上的标准，具有较高的专业水平。

指导教师签名：　　2024 年 05 月 09 日

注：1、评定成绩分为优秀、良好、中等、及格、不及格五个等级，总评分 90-100 为优秀，80-89 为良好，70-79 为中等，60-69 为及格，60 以下为不及格；2、此表用于指导教师对毕业论文成绩的评定，具体要求见《吉首大学本科毕业论文质量评价指标和等级标准》。

（二）评阅教师评审用表

评价项目	评 价 内 容		满分	评阅教师评 分
选 题 质 量 20%	01	选题符合专业培养目标，体现综合训练基本要求	5	5
	02	题目难易度	5	5
	03	题目工作量	5	5
	04	理论意义或实际价值	5	4
能 力 水 平 45%	05	查阅文献资料能力	10	9
	06	综合运用知识能力	10	8
	07	研究方案的设计能力	10	8
	08	研究方法和手段的运用能力	10	9
	09	外文应用能力	5	4
成 果 质 量 35%	10	文题相符	5	5
	11	写作水平	10	8
	12	写作规范	5	5
	13	篇幅	5	5
	14	成果的理论或实际价值	10	8

实评分：88　　成绩等级：良好

评阅意见：

作者以取代苯酚为起始原料，设计、合成了 6 个卤素取代芳基-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮类化合物，拟用做尿素酶抑制剂，课题符合专业人才培养目标，整个合成经历了三步，具有较高的难度，最终产物的纯度和结构通过熔点、核磁等手段进行了表征，实验方案合理，工作量饱满，实验数据采集正确、分析恰当、能以适当的方式体现实验结果，对实验结果解释合理、论证充分，掌握了较牢固的基本理论和相关知识，并能准确的进行运用，也体现了作者具有较强的文献查阅能力和综述能力。论文语言通顺、层次清楚、逻辑严密、表述准确、格式规范，体现了较强的写作能力，能将作者的观点以文字、图表等方式准确表达，综上，论文具有较高的专业水平，是一篇不错的学士学位毕业论文。

评阅教师签名：　　2024 年 05 月 11 日

注：1、评定成绩分为优秀、良好、中等、及格、不及格五个等级，实评分 90-100 为优秀，80-89 为良好，70-79 为中等，60-69 为及格，60 以下为不及格；2、此表用于评阅教师或专家对毕业论文成绩的评定，具体要求见《吉首大学本科毕业论文质量评价指标和等级标准》。

三、毕业论文答辩记录表

<table>
<tr><td colspan="5">答 辩 会 议 纪 要</td></tr>
<tr><td>时间</td><td>2024 年 05 月 12 日</td><td>地点</td><td colspan="2">学院党员活动室</td></tr>
<tr><td rowspan="6">答辩小组成员</td><td>姓名</td><td colspan="2">职称（职务）</td><td>姓名</td><td>职称（职务）</td></tr>
<tr><td>申永强</td><td colspan="2">副教授</td><td>高峰</td><td>高级工程师</td></tr>
<tr><td>文继开</td><td colspan="2">讲师</td><td>李飞</td><td>讲师</td></tr>
<tr><td>彭志远</td><td colspan="2">教授</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>李辉</td><td colspan="2">教授</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td colspan="5">答辩中提出的主要问题及回答的简要情况记录：
1. 例图氢谱中最高的峰所代表的氢是结构上哪个位置的氢？
答：最高的峰是指连接氧的碳上的两个氢原子。

2. 图中积分所代表的意义是什么？
答：图中积分所代表的意义是指氢个数。

3. 讨论中研究条件是仅指这一个反应还是这一类反应？
答：研究的条件都是一类反应的条件。

文继开
记录人：2024 年 05 月 18 日</td></tr>
</table>

答辩小组意见	评语： 黄宇翔同学完成的“卤素取代芳基-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮类化合物的合成”本科毕业论文，选题符合本专业培养目标要求，研究思路清晰，研究路线设计科学，研究方法选择合理，实验工作量适中，实验数据和实验结果真实可靠，研究结论正确，具有一定的应用价值，文本书写规范，符合学院相关要求。该生答辩态度端正，准备较充分，制作了符合论文主题的多媒体课件，论文宣读表述清楚，回答问题基本正确，无知识性和科学性错误。 经过答辩小组评定，一致同意黄宇翔同学通过论文答辩，答辩成绩评定为88分。 评定等级：良好　　答辩负责人： 2024年05月18日
院学术委员会意见	评语： 经学院学术委员会审核，综合考虑指导教师评定成绩、评阅教师评阅成绩和答辩评定成绩，同意该同学毕业论文最终成绩评定等级为:良好 （公章） 负责人：　　2024年5月19日

注：毕业论文最终评定成绩根据指导教师评定成绩、评阅教师评阅成绩和答辩评定成绩综合评定。

吉首大学

JISHOU UNIVERSITY

本科生毕业论文

题　　目：卤素取代芳基-1,3,4-噁二唑-2(3*H*)-酮类化合物的合成

作　　者：黄宇翔

学　　号：2020400334

所属学院：化学化工学院

专业年级：20 化学

指导教师：肖竹平　　职　称：教授

完成时间：2024 年 5 月 6 日

吉首大学教务处制

目　　录

Abstract: 4

Key words: 4

1 实验部分 6

1.1 实验仪器与药品 6

1.1.1 实验仪器 6

1.1.2 实验试剂 6

1.2 实验方法 8

1.2.1 合成路线 8

1.2.2 合成 5-((4-氟苯氧基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2(3*H*)-酮 (**c1**) 8

1.2.3 合成 5-((2-氟苯氧基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2(3*H*)-酮 (**c2**) 9

1.2.4 合成 5-((3-氟苯氧基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2(3*H*)-酮 (**c3**) 9

1.2.5 合成 5-((3-氯苯氧基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2(3*H*)-酮 (**c4**) 10

1.2.6 合成 5-((4-溴苯氧基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2(3*H*)-酮 (**c5**) 10

1.2.7 合成 5-((2-溴苯氧基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2(3*H*)-酮 (**c6**) 10

2. 结果与讨论 11

2.1 合成物的鉴定与分析 11

2.1.1 5-((4-氟苯氧基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2(3*H*)-酮 (**c1**) 的鉴定与分析 11

2.1.2 5-((2-氟苯氧基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2(3*H*)-酮 (**c2**) 的鉴定与分析 12

2.1.3 5-((3-氟苯氧基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2(3*H*)-酮 (**c3**) 的鉴定与分析 14

2.1.4 5-((3-氯苯氧基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2(3*H*)-酮 (**c4**) 的鉴定与分析 16

2.1.5 5-((4-溴苯氧基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2(3*H*)-酮 (**c5**) 的鉴定与分析 17

2.1.6 5-((2-溴苯氧基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2(3*H*)-酮 (**c6**) 的鉴定与分析 18

2.2 问题与讨论 20

2.2.1 反应时长对取代反应的影响 20

2.2.2 投料比对酰化反应的影响 20

2.2.3 温度对环化反应的影响 21

3. 结论 22

参考文献 23
致谢 25

卤素取代芳基-1,3,4-噁二唑-2(3*H*)-酮类化合物的合成

黄宇翔

指导老师　肖竹平

（吉首大学化学化工学院　湖南吉首　416000）

摘　要：根据噁二唑酮类化合物具有尿素酶抑制活性，合成 6 个新型尿素酶抑制剂。以取代苯酚为原料，与溴乙酸乙酯反应得羧酸乙酯中间体，再与 80%水合肼在 70℃下反应生成酰肼中间体，最后在常温下与固体光气反应生成噁二唑酮目标产物卤素取代芳基-1,3,4-噁二唑-2(3*H*)-酮类化合物（**c1-c6**）。6 个化合物均第一次合成，并通过熔点、^{1}H NMR、^{13}C NMR 对结构进行了表征。

关键词：苯酚；噁二唑酮；合成；固体光气

Synthesis of halogen-substituted aromatic-1,3,4-oxadiazole-2(3*H*)-ones.

Huang Yuxiang

Teacher　Xiao Zhuping

(School of Pharmacy, Jishou University,Jishou Hunan,416000)

Abstract: Six novel urease inhibitors, categorized as oxadiazolone compounds, were synthesized, leveraging the urease inhibitory activity associated with oxadiazolone derivatives. Starting with substituted phenols as raw materials, esters of carboxylic acids were initially formed through reactions with ethyl bromoacetate. These intermediates were then reacted with 80% hydrazine hydrate at 70°C to generate acylhydrazone intermediates. The final step involved a room temperature reaction with solid phosgene to yield the target oxadiazolone compounds, halogen-substituted aryl-1,3,4-oxadiazol-2(3*H*)-ones (**c1-c6**). Each of these six compounds was synthesized for the first time and characterized structurally through melting point determination, ^{1}H NMR, and ^{13}C NMR analyses.

Key words: Phenol; Oxadiazolone; Synthesis; solid phosgene

幽门螺旋杆菌（*Helicobacter pylori*, Hp）是一种多鞭毛、螺旋状、革兰阴性杆菌 [1]。Hp 感染胃部会分泌尿素酶使局部的胃粘膜产生炎症，导致慢性胃炎的发生，促进炎性因子聚集，使人体胃部产生炎症状态，破坏了正常胃部细胞的分化、增殖的微环境，导致胃部细胞病变，从而诱发萎缩性胃炎、胃溃疡、十二指肠溃疡甚至胃癌等疾病[2-5]。

尿素酶是一种普遍存在于各类植物、藻类和真菌中的金属酶。尿素酶可以催化尿素水解生成氨气，中和人体内的胃酸，使得胃内 pH 值升高，为 Hp 在胃中生存提供适宜的环境[6-7]。同时，尿素酶催化尿素快速水解产生的氨还能对胃粘膜造成损伤，引发胃部炎症和病变 [8]。因此尿素酶被认为是诱发 Hp 感染的主要毒力因子。降低尿素酶活性，减少由尿素酶引发的人类胃酸环境的改变，从而减弱 Hp 在胃部的存活能力，已经成为治疗由 Hp 感染引发疾病的重要靶点[9]。

尿素酶抑制剂是一类能够抑制尿素酶活性的化合物。在临床中，尿素酶抑制剂使得尿素酶催化尿素水解成氨的速率降低，胃内氨浓度减少，导致 Hp 在人体正常胃部酸性环境难以生存，进而减少由 Hp 感染引发的疾病[10]。此外，在农业、畜牧业领域中，尿素酶抑制剂的使用能够抑制尿素酶活性，降低尿素的分解速率，减少植物发育不良、反刍动物氨中毒等问题的发生，达到提高尿素利用率、稳定土壤氮素资源等效果[11-13]。

目前，尿素酶抑制剂主要分类为[14]：氧肟酸类、磷酰胺类、酚醌类、杂环类、重金属及天然产物类等。氧肟酸类尿素酶抑制剂因能和尿素酶活性中心的过渡金属 Ni 原子形成稳定复合物而受到科研工作者的广泛关注[15]。目前，乙酰氧肟酸(AHA)是第一个在临床上成功应用的尿素酶抑制剂。但因为其活性低和副作用等问题，AHA 尿素酶抑制剂的应用受到很大的限制。因此，寻找具有高活性、稳定、低毒的新型高效尿素酶抑制剂成为了众多科研工作者的首要任务[16]。

1,3,4-噁二唑类化合物中噁二唑作为主要的药效基团，有抗病毒、杀菌、抗炎和抗尿素酶等生物活性，具有广阔的应用前景 [17]。通过查询得知，苯环上连接吸电子基团与给电子基团能显著提高尿素酶抑制剂的活性。基于噁二唑酮类化合物具有尿素酶抑制活性，可以用于制作治疗胃部疾病的药物。 本课题从取代苯酚出发，合成卤素取代芳基-1,3,4-噁二唑-2(3*H*)-酮类化合物新型尿素酶抑制剂。

目标产物的合成由一系列反应组成，第一个步骤是通过取代苯酚与溴乙酸乙酯反应得到羧酸乙酯中间体；第二个步骤是通过与水合肼化学反应得到酰肼中间体；最后一步

与固体光气进行反应得目标产物噁二唑酮。所得目标产物通过氢谱和碳谱进行结构表征，通过熔点测量纯度 。

1 实验部分

1.1 实验仪器与药品

1.1.1 实验仪器

表 1 主要实验仪器

名称	型号	制造商
显微熔点测定仪	XT4	北京泰克仪器有限公司
恒温磁力搅拌器	DF-101S	郑州长城科工贸有限公司
旋转蒸发仪	N-1100	德国 Heidolph 公司
分析天平	AN0892	上海民桥精密科学仪器有限公司
立式电热鼓风干燥箱	DHG-9240A	上海博讯实业有限公司
立式真空干燥箱	BZF-50	上海博讯实业有限公司
三用紫外仪	ZF-2	上海市安亭电子仪器厂
循环水式多用真空泵	SHB-III	郑州紫拓仪器设备有限公司
平行反应仪	WH220PLUS	德国 WIGGENS 公司
高温平行反应仪	WP-TEC-6250	西安 WATTCAS 公司
超声波清洗器	KQ250 型	昆山市超声仪器有限公司

1.1.2 实验试剂

表 2 主要实验试剂

药品名称	生产商
4-氟苯酚	阿拉丁试剂有限公司
3-氟苯酚	阿拉丁试剂有限公司

2-氟苯酚	阿拉丁试剂有限公司
3-氯苯酚	上海麦克林生化科技有限公司
4-溴苯酚	阿拉丁试剂有限公司
2-溴苯酚	阿拉丁试剂有限公司
溴乙酸乙酯	阿拉丁试剂有限公司
四丁基溴化铵	阿拉丁试剂有限公司
固体光气	上海麦克林生化科技有限公司
无水碳酸钠	天津市光复科技发展有限公司
80%水合肼	天津市百世化工有限公司
无水硫酸镁	天津市科密欧化学试剂有限公司
石油醚	天津市光复科技发展有限公司
乙酸乙酯	湖南汇虹试剂有限公司
氢氧化钠	天津市科密欧化学试剂有限公司
甲苯	南京化学试剂股份有限公司

1.2 实验方法

1.2.1 合成路线

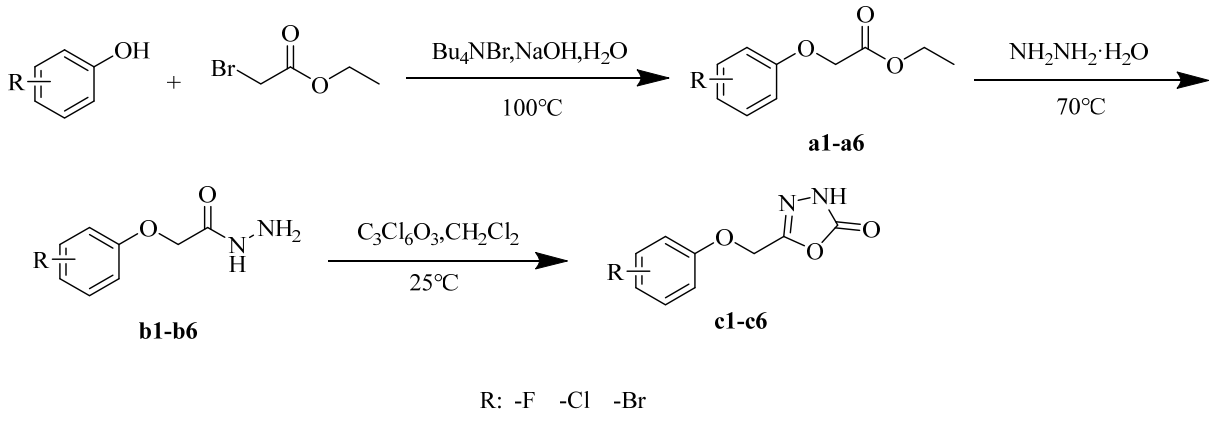


图 1 合成路线图

1.2.2 合成 5-((4-氟苯氧基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2(3*H*)-酮 (**c1**)

a1 的合成：首先，将 1.12 g（15 mmol）的对氟苯酚溶解于含 0.72 g 氢氧化钠（18 mmol）的 5.04 mL 氢氧化钠溶液中，预备待用。在反应瓶中添加 0.1 g 四丁基溴化胺、4 mL 甲苯以及 3 g（18 mmol）溴乙酸乙酯，整个混合物随后加热至 100 ℃。接着，缓慢滴加预备的对氟苯酚钠溶液，同时保持反应温度 100 ℃并持续搅拌 6 小时。利用薄层色谱法（TLC）来监控反应进度。反应完全后，将反应混合物冷却至室温并进行萃取。除去乙酸乙酯并通过硅胶柱层析进行纯化，获得的产品 Rf 值为 0.18。最后，通过减压蒸馏除去甲苯和多余的溴乙酸乙酯，得到 2.30 g 的白色固体 a1，产率达到 77.6%。

b1 的合成：在实验室设置中，首先将 1.98 g 的化合物 a1（10 mmol）精确称量后，转移到反应瓶中。接着，向反应瓶中加入 4 g 的 80%水合肼（对应 80 mmol），这是为了确保有足够的还原剂进行反应。将反应混合物在 70 ℃的条件下搅拌，维持此温度并反应 30 分钟，以促进反应的完全进行。随着反应的进行，温度和搅拌共同作用，促使化学反应顺利进行。30 分钟后，反应被停止，这时观察到有白色针状晶体在反应混合物中析出，这表明目标产品已经形成。紧接着，通过抽滤的方法将析出的白色针状晶体从反应混合物中分离出来。此步骤完成后，得到的固体 b1 重量为 1.49 g，计算得到的产率为 81.2%，显示出了反应的高效率和良好的产物收率。这一结果不仅展示了反应的成功，

也说明了所使用的方法和条件的适宜性。

c1 的合成：常温下，将 1.10 g （6 mmol）**b1** 和 2.54 g（24 mmol）碳酸钠与 8.54 mL 环己烷混合，搅拌，冷却至 0 ℃，缓慢滴加溶有 1.78 g（6 mmol）固体光气的环己烷溶液（用量约每克 5 mL），反应时长 5 h。将 30 mL 水加入到反应容器中，以帮助分离产品。随后使用 60 mL 乙酸乙酯进行萃取，这一步骤重复进行三次以确保尽可能多地从水相中回收有机产物。将有机层合并，并且用无水硫酸镁干燥、过滤、减压除去乙酸乙酯，接下来用硅胶柱层析纯化，使用石油醚和乙酸乙酯的体积比为 3:1 作为洗脱剂，通过薄层色谱（TLC）监测，确认产品的 Rf 值为 0.25，显示了良好的洗脱效果，得到 2.54 g **c1**，产率为 69.4%。熔点为：115.9~117.4 ℃；^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 12.56 (s, 1H), 7.20 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.11 (dd, J = 9.2, 4.4 Hz, 2H), 5.08 (s, 2H)；^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-d_6) δ 158.42, 155.07, 154.05, 116.99, 116.93, 116.56, 116.41, 61.54.

1.2.3 合成 5-((2-氟苯氧基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2(3*H*)-酮 (**c2**)

在采用与合成 c**1** 相似的方法进行 **c2** 的合成过程中，我们经历了三个关键步骤。首先，从合适的原料出发，实施了精细化的化学反应，最终在第一步中成功制得了 2.23 g 的油状物 a2，其产率达到了 75.1%。随后，第二步中通过对 **a2** 的进一步处理，我们获得了 1.46 g 的白色针状晶体 **b2**，此步骤的产率提升至 79.8%。最后，在合成的第三步中，对 **b2** 进行了深入的化学转化和严格的纯化操作，制得了 0.892 g 的白色固体 **c2**，产率为 70.1%。熔点：113.7~114.9 ℃；^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 12.55 (s, 1H), 7.32-7.24 (m, 3H), 7.17 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.05-7.02 (m, 1H), 5.14 (s, 2H)；^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-d_6) δ 155.06, 153.20, 153.01, 145.54, 125.35, 123.18, 123.13, 116.89, 116.77, 116.70, 62.02.

1.2.4 合成 5-((3-氟苯氧基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2(3*H*)-酮 (**c3**)

在采用与合成 **c1** 相似的方法进行 **c3** 的合成过程中，我们经历了三个关键步骤。首先，从合适的原料出发，实施了精细化的化学反应，最终在第一步中成功制得了 2.23 g 的油状物 **a3**，其转化率达到 77.2%。随后，第二步中通过对 **a3** 的进一步处理，我们获得了 1.51 g 的白色针状晶体 **b3**，此步骤的产率提升至 82.2%。最后，在合成的第三步中，对 **b3** 进行了深入的化学转化和严格的纯化操作，制得了 0.982 g 的白色固体 **c3**，产率为 78.1%。熔点：109.8~111.3 ℃；^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 12.63-12.42 (m, 1H), 7.36 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 6.90-6.83 (m, 2H), 5.10 (s, 2H)；^{13}C NMR (151

MHz, DMSO-d_6) δ 164.14, 162.52, 159.16, 159.09, 155.04, 131.38, 131.32, 111.67, 108.96, 108.82, 103.16, 102.99, 61.16.

1.2.5 合成 5-((3-氯苯氧基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2(3*H*)-酮 (**c4**)

在采用与合成 **c1** 相似的方法进行 **c4** 的合成过程中，我们经历了三个关键步骤。首先，从合适的原料出发，实施了精细化的化学反应，最终在第一步中成功制得了 2.35 g 的油状物 **a4**，其转化率达到 73.1%。随后，第二步中通过对 **a4** 的进一步处理，我们获得了 1.63 g 的白色针状晶体 **b4**，此步骤的产率提升至 81.5%。最后，在合成的第三步中，对 **b4** 进行了深入的化学转化和严格的纯化操作，制得了 0.926 g 的白色固体 **c4**，产率为 68.3%。熔点：117.8~118.8 ℃；^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 12.55 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.17 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 8.3, 2.5 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H)； ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-d_6) δ 158.63, 155.04, 153.01, 134.28, 131.48, 122.22, 115.47, 114.51, 61.12.

1.2.6 合成 5-((4-溴苯氧基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2(3*H*)-酮 (**c5**)

在采用与合成 **c1** 相似的方法进行 **c5** 的合成过程中，我们经历了三个关键步骤。首先，从合适的原料出发，实施了精细化的化学反应，最终在第一步中成功制得了 2.94 g 的油状物 **a5**，其转化率达到 76.5%。随后，第二步中通过对 **a5** 的进一步处理，我们获得了 1.97 g 的白色针状晶体 **b5**，此步骤的产率提升至 80.9%。最后，在合成的第三步中，对 **b5** 进行了深入的化学转化和严格的纯化操作，制得了 1.10 g 的白色固体 **c5**，产率为 67.6%。熔点：160.7-162.3 ℃；^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 12.53 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.03 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 5.07 (s, 2H)；^{13}C NMR (151 MHz, DMSO-d_6) δ 157.04, 155.04, 153.08, 132.76, 117.70, 113.77, 61.10.

1.2.7 合成 5-((2-溴苯氧基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2(3*H*)-酮 (**c6**)

在采用与合成 **c1** 相似的方法进行 **c6** 的合成过程中，我们经历了三个关键步骤。首先，从合适的原料出发，实施了精细化的化学反应，最终在第一步中成功制得 3.11 g 的油状物 **a6**，其转化率达到 80.3%。随后，第二步中通过对 **a6** 的进一步处理，我们获得了 2.08 g 的白色针状晶体 **b6**，此步骤的产率提升至 85.1%。最后，在合成的第三步中，对 **b6** 进行了深入的化学转化和严格的纯化操作，制得了 1.26 g 的白色固体 **c6**，产率为 78.8%。熔点：125.4-126.3 ℃；^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 12.55 (s, 1H), 7.63-7.61 (m, 1H), 7.40-7.37 (m, 1H), 7.26 (dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 6.99-6.97 (m, 1H), 5.17 (s, 2H)； ^{13}C

NMR (151 MHz, DMSO-d_6) δ 155.12, 154.07, 152.95, 133.72, 129.51, 123.88, 115.26, 111.78, 61.94 .

2. 结果与讨论

2.1 合成物的鉴定与分析

2.1.1 5-((4-氟苯氧基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2(3*H*)-酮 (**c1**) 的鉴定与分析

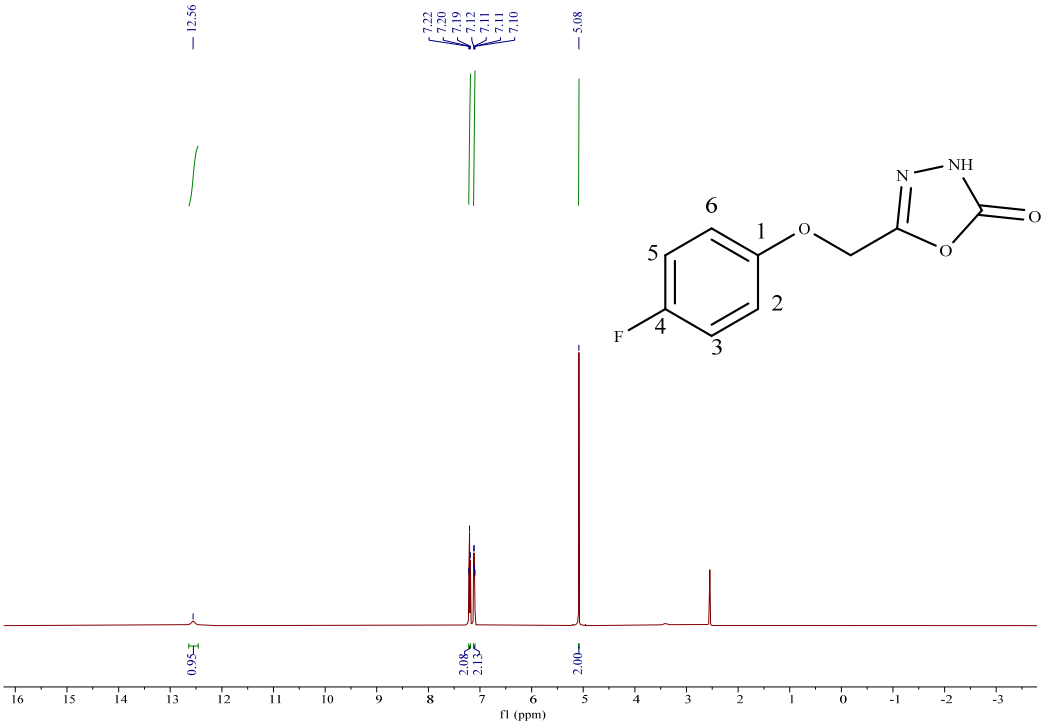


图 2 **c1** 的核磁共振氢谱图

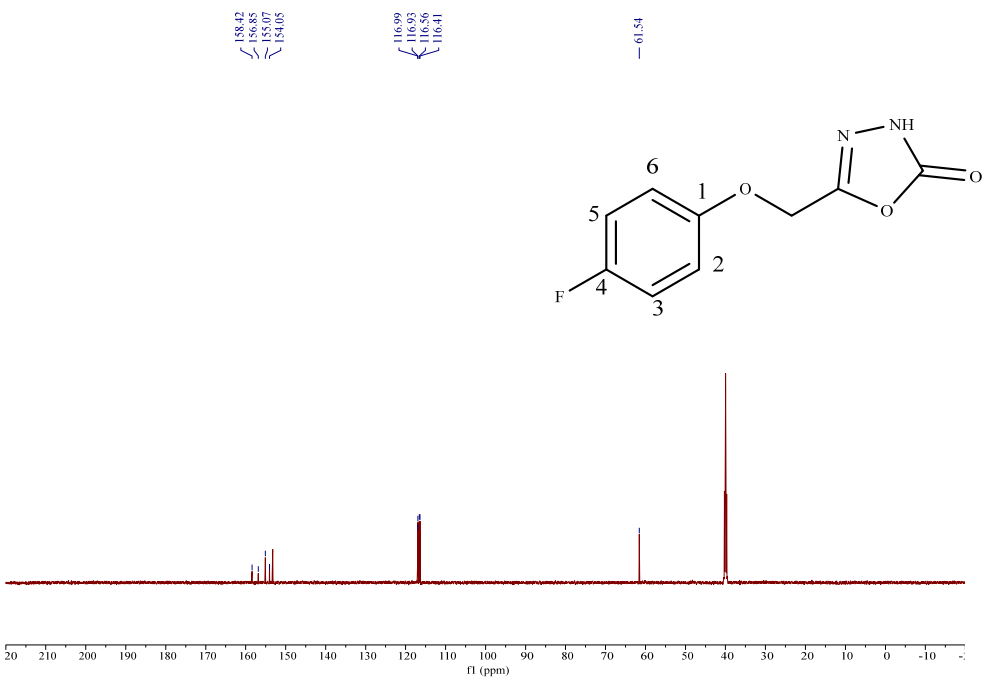


图 3 **c1** 的核磁共振碳谱图

图 2 为化合物 **c1** 的核磁共振氢谱。化学位移为 12.56 ppm 处的单峰，为噁二唑环上的一个 N-H 活泼氢。苯环上的 4 个氢分别出现在 7.20 ppm 和 7.11 ppm 处，其中 7.20 ppm 受 F 原子的影响，出峰位置偏向低场，为 t 峰。而 7.11 ppm 处出峰位置偏向高场，为 dd 峰，耦合常数为 9.2 和 4.4 Hz。与氧原子和恶二唑环相连的亚甲基因其不存在邻位 H 原子影响，所以为 s 峰，出峰位置为 5.01。

图 3 为 **c1** 的核磁共振碳谱图。158.42 ppm 为噁二唑环上的与两个氧原子相连的，156.85 ppm 为噁二唑环上 C=N 上的碳，155.07 ppm 为 4-氟苯氧基甲基上的 4 位碳，154.05 ppm 为 4-氟苯氧基甲基上的 1 位碳，116.99 ppm 为 4-氟苯氧基甲基上 3 位碳，116.93 ppm 为 4-氟苯氧基甲基上第 5 位碳，116.56 ppm 为 4-氟苯氧基甲基上的第 2 位碳，116.41 ppm 为 4-氟苯氧基甲基上的第 6 位碳。

2.1.2 5-((2-氟苯氧基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2(3*H*)-酮 (**c2**) 的鉴定与分析

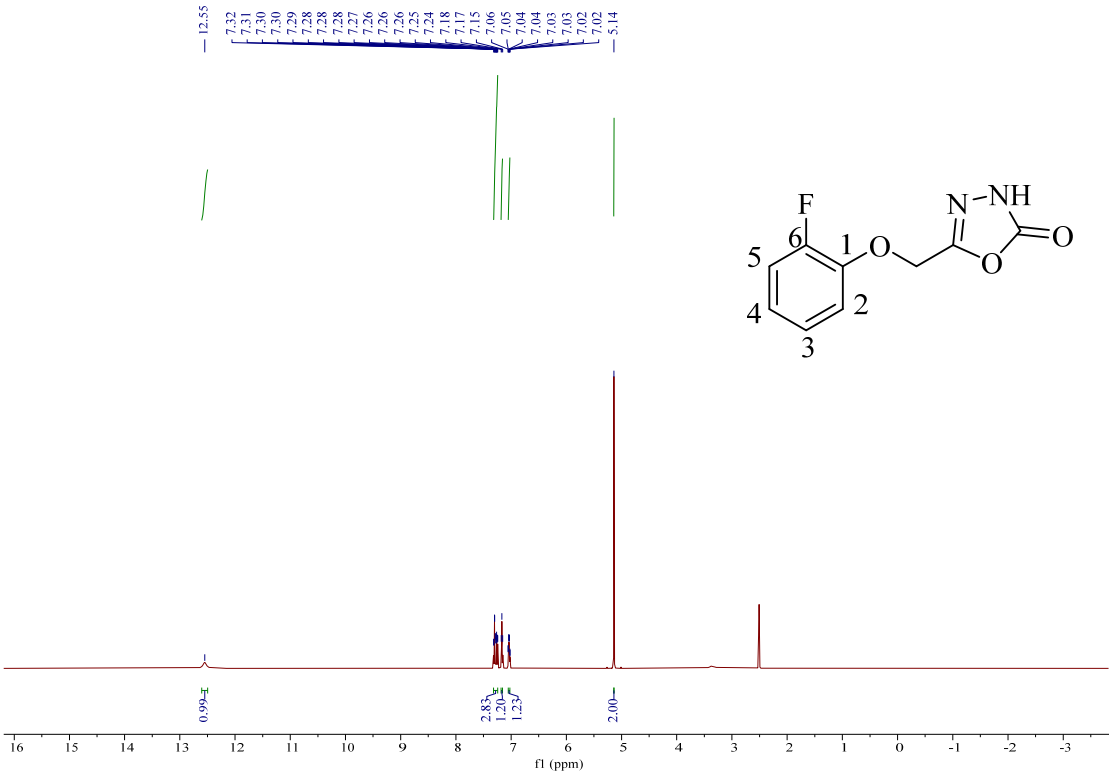


图 4 **c2** 的核磁共振氢谱图

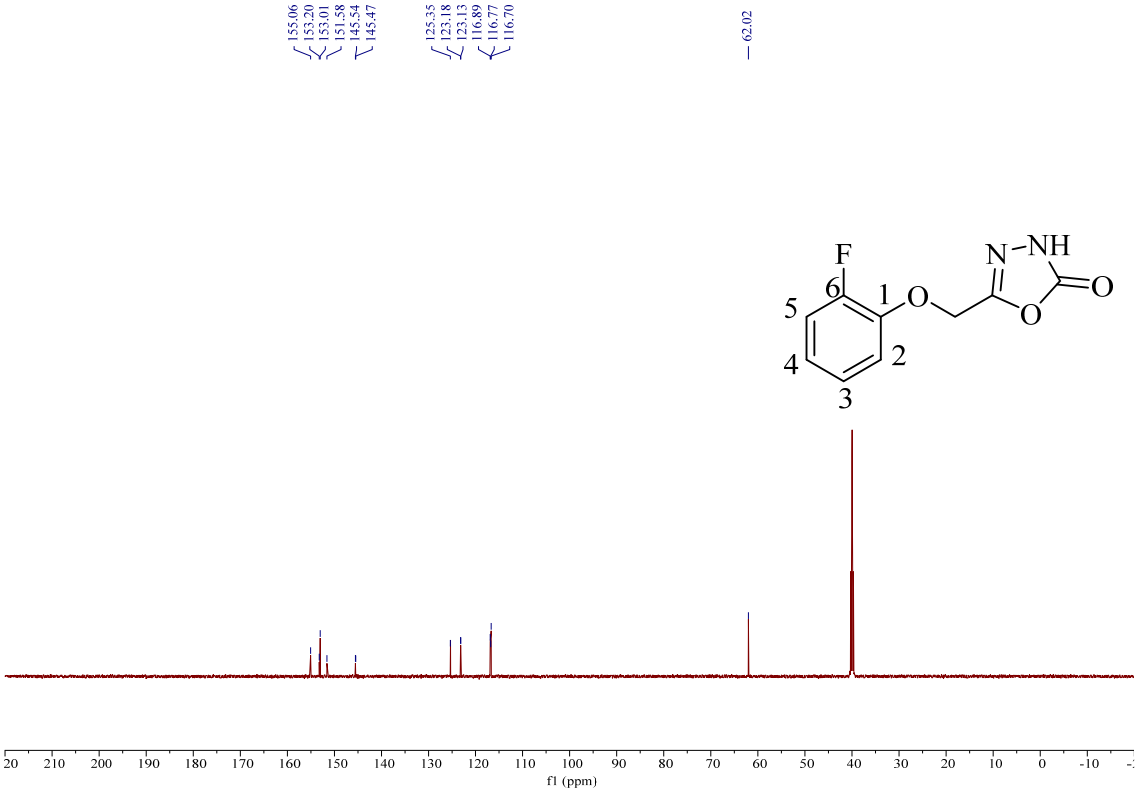


图 5 **c2** 的核磁共振碳谱图

图 4 为化合物 **c2** 的核磁共振氢谱。在 12.55 ppm 的化学位移处，噁二唑环上的 N-H

活泼氢呈现单峰。苯环上的氢原子在 NMR 谱中于不同的化学位移值出现。特别是在 7.28 ppm，苯环的 3 位和 4 位氢原子因多个氢原子的影响，显示多重峰（m 峰）。在 7.17 ppm，苯环 6 位的氢原子受相邻 5 位氢原子作用，表现为双峰（d 峰），耦合常数 7.8 Hz。7.03 ppm 处为苯环上 4 位氢原子，因为远离 O 和 F 原子，所以出峰位置相比于苯环上的其他 H 原子而言，出峰位置更偏向高场。其周围的化学环境受苯环上 3 位和 5 位两个氢原子的影响，峰形为 m 峰。与氧原子和恶二唑环相连的亚甲基因其不存在邻位 H 原子影响，所以为 s 峰，出峰位置为 5.14。

图 5 为 **c2** 的核磁共振碳谱图。155.06 ppm 为噁二唑环上的羰基碳，153.20 ppm 为 2-氟苯氧基甲基上的 6 位碳，153.01 ppm 为噁二唑上的 C=N 双键上的碳，151.58 ppm 为 2-氟苯氧基甲基上的 1 位碳，145.51 ppm 为 2-氟苯氧基甲基上的 5 位碳，125.35 ppm 为 2-氟苯氧基甲基上的 2 位碳，123.16 ppm 为 2-氟苯氧基甲基上的 4 位碳，116.77 ppm 为 2-氟苯氧基甲基上的 3 位碳。

2.1.3 5-((3-氟苯氧基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2(3*H*)-酮 (c3) 的鉴定与分析

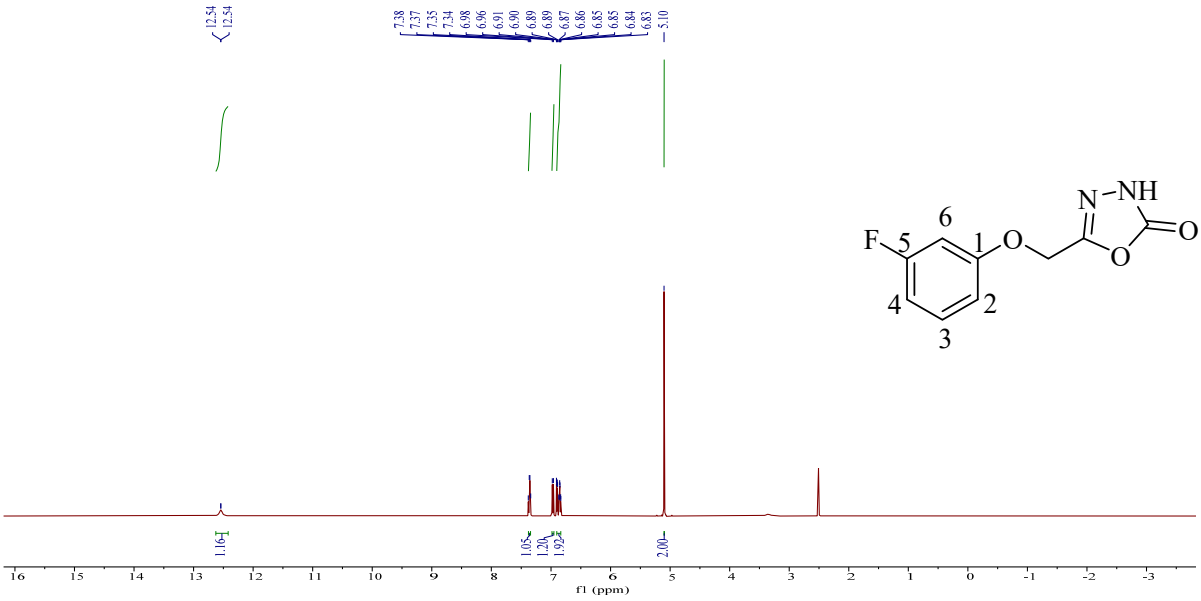


图 6 **c3** 的核磁共振氢谱图

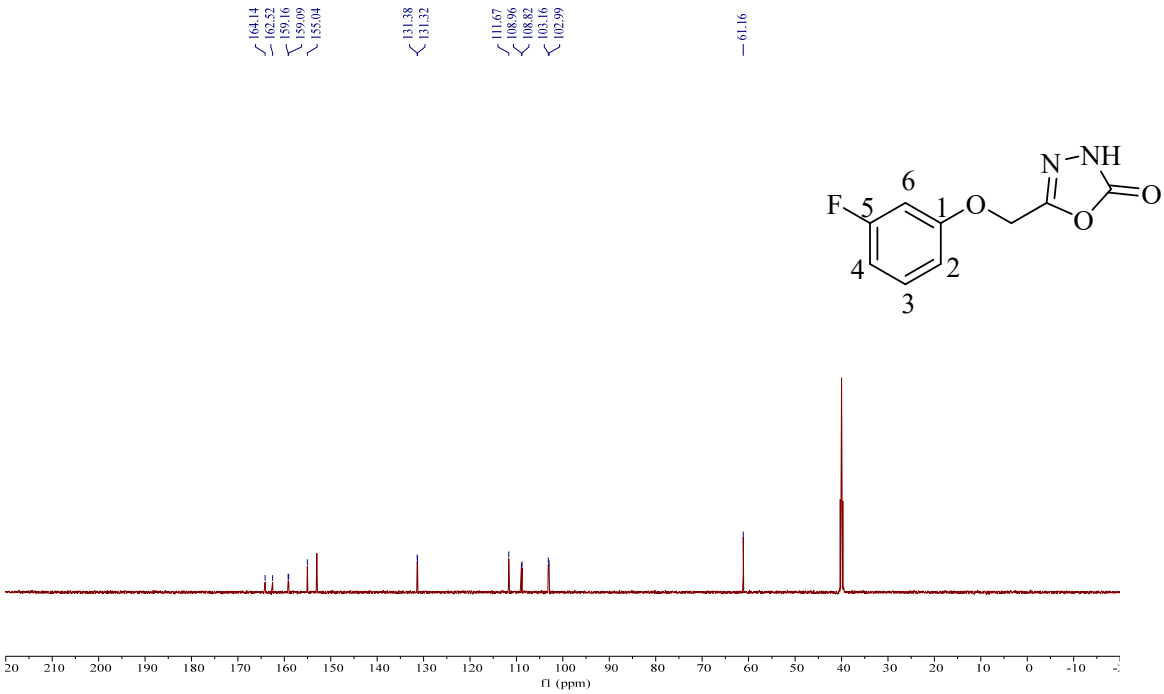


图 7 **c3** 的核磁共振碳谱图

图 6 为化合物 **c3** 的核磁共振氢谱。化学位移为 12.54 ppm 处的单峰，为噁二唑环上的一个 N-H 活泼氢。苯环上的 4 个氢分别出现在 7.36 ppm、6.97 ppm 和 6.86 ppm 处，其中 7.36 ppm 处为苯环 4 位的 H 原子，受邻位 F 原子和对位 O 原子的诱导效应，出峰位置相较于其他苯环 H 原子偏向低场，其化学环境受相邻一个苯环氢原子的影响，峰型为 d 峰，耦合常数为 7.0 Hz。6.97 ppm 处为苯环 6 位的 H 原子，化学环境受相邻一个苯环氢原子的影响，峰型为 d 峰，耦合常数为 11.2 Hz。6.86 处为苯环 2 位和 5 位的 H 原子，出峰位置相近，故峰型为 m。与氧原子和恶二唑环相连的亚甲基因其不存在邻位 H 原子影响，所以为 s 峰，出峰位置为 5.10。

图 7 为 **c3** 的核磁共振碳谱图。155.04 ppm 处为噁二唑环上的羰基碳，131.38 ppm 处为3-氟苯氧基甲基的 5 位碳，131.32 ppm 为噁二唑环上的 C=N 双键上的碳，111.67 ppm 为 3-氟苯氧基甲基上的 1 位碳，108.96 ppm 为 3-氟苯氧基甲基上的 3 位碳，108.82 ppm 为 3-氟苯氧基甲基 4 位碳，103.16 ppm 为 3-氟苯氧基甲基上的 2 位碳，102.99 ppm 为 3-氟苯氧基甲基上的 6 位碳。

2.1.4 5-((3-氯苯氧基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2(3*H*)-酮（**c4**）的鉴定与分析

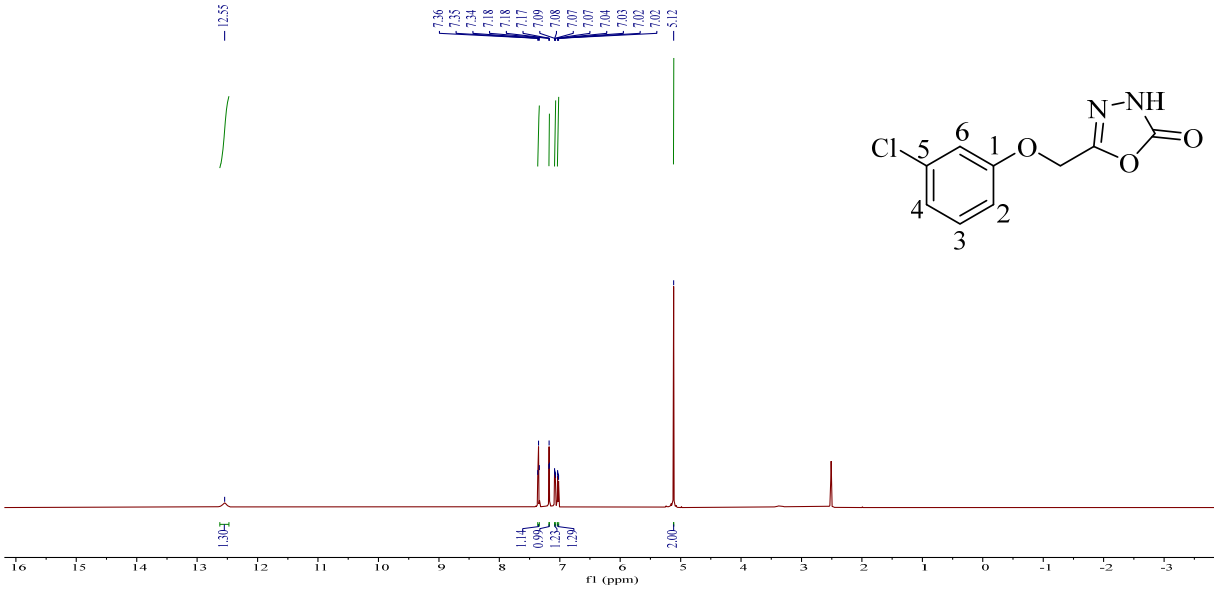


图 8 **c4** 的核磁共振氢谱图

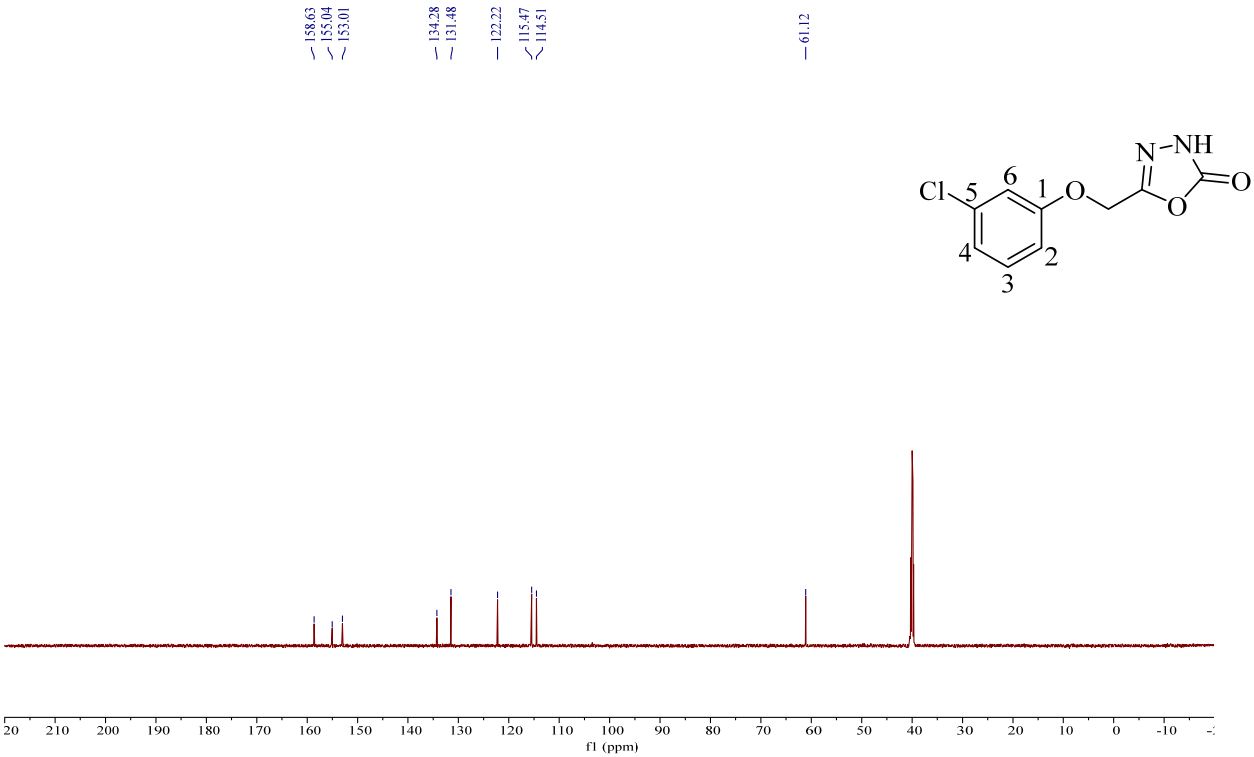


图 9 **c4** 的核磁共振碳谱图

图 8 为化合物 **c4** 的核磁共振氢谱。化学位移为 12.55 ppm 处的单峰，为噁二唑环上的一个 N-H 活泼氢。苯环上的 4 个氢分别出现在 7.35 ppm、7.17 ppm、7.08 ppm 和 7.03 ppm 处，其中 7.35 处为苯环 2 位的 H 原子，受邻位 F 原子和 O 原子的诱导效应，出峰

位置相较于其他苯环 H 原子偏向低场，其化学环境周围不存在其他质子，故不存在耦合效应，峰型为 s。7.17 ppm 处为苯环 5 位的 H 原子，化学环境受相邻两个苯环氢原子的影响，峰型为 m 峰。7.08 ppm 处为苯环 6 位的 H 原子，化学环境受相邻一个苯环氢原子的影响，峰型为 d 峰，耦合常数为 7.9 Hz。7.03 ppm 处为苯环 4 位的 H 原子，化学环境受相邻一个苯环氢原子的影响，峰型为 d 峰，耦合常数为 7.9 Hz。与氧原子和恶二唑环相连的亚甲基因其不存在邻位 H 原子影响，所以为 s 峰，出峰位置为 5.12。

图 9 为 **c4** 核磁共振碳谱图。158.63 ppm 为噁二唑环上的羰基碳，155.04 ppm 为 3-氯苯氧基甲基上的 5 位碳，153.01 ppm 为噁二唑环上的 C=N 双键上的碳，134.28 ppm、131.48 ppm、122.22 ppm、115.47 ppm 和 114.51 ppm 等剩余的五个均处于中场区，属于苯环上的碳；

2.1.5 5-((4-溴苯氧基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2(3*H*)-酮 (**c5**) 的鉴定与分析

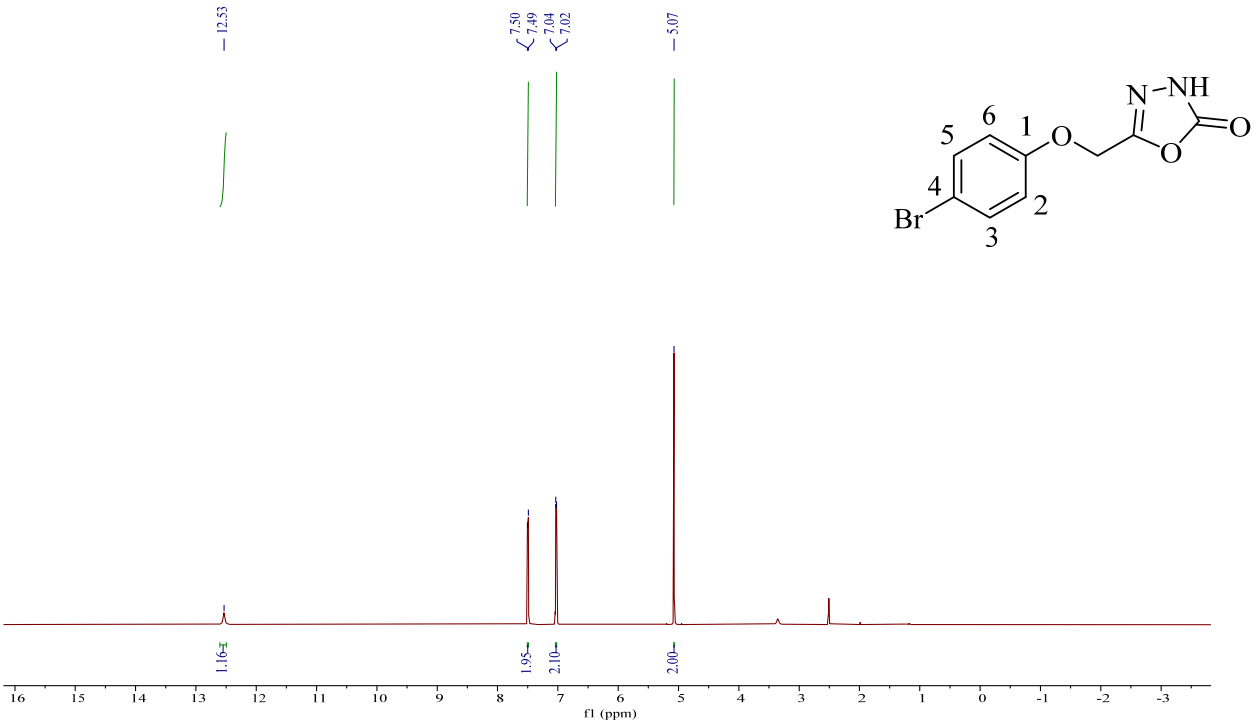


图 10 **c5** 的核磁共振氢谱图

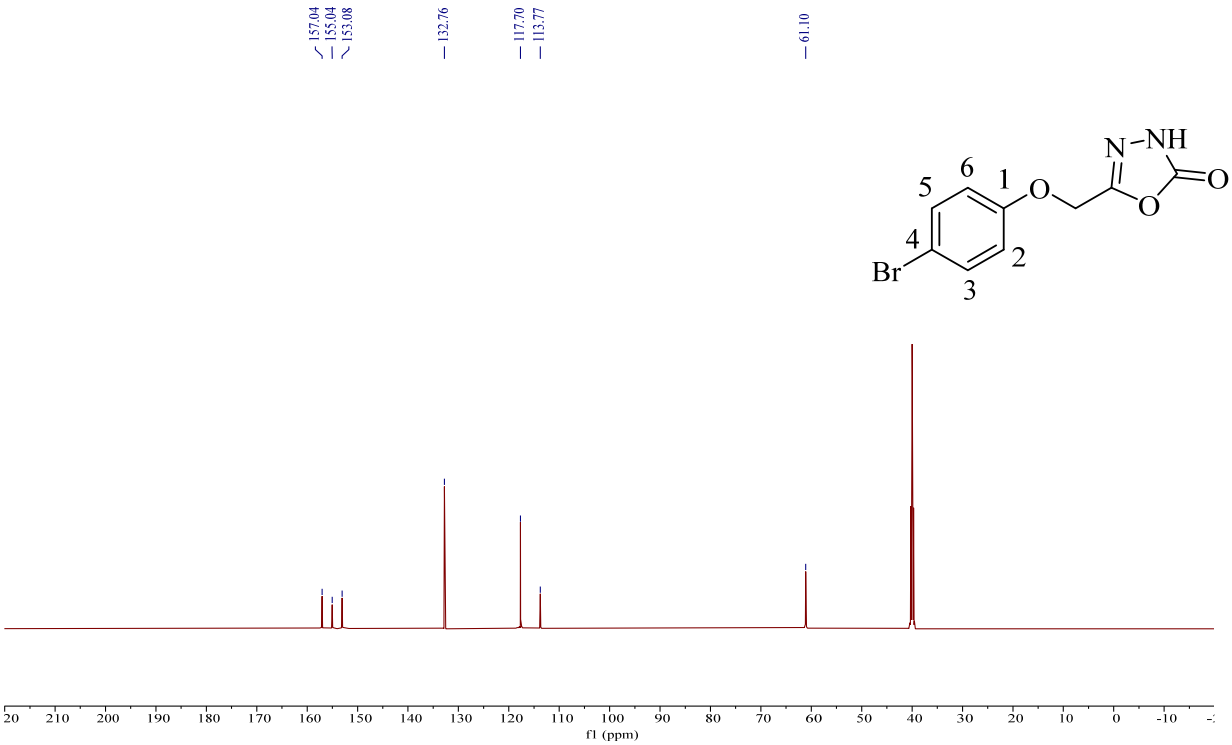


图 11 **c5** 的核磁共振碳谱图

图 10 为化合物 **c5** 的核磁共振氢谱。化学位移为 12.53 ppm 处的单峰，为噁二唑环上的一个 N-H 活泼氢。苯环上的 4 个氢分别出现在 7.50 ppm 和 7.03 ppm 处，其中 7.50 ppm 受 Br 原子的影响，出峰位置偏向低场，为 d 峰，耦合常数为 9.0 Hz。。而 7.03ppm 处出峰位置偏向高场，为 d 峰，耦合常数为 9.0 Hz。与氧原子和恶二唑环相连的亚甲基因其不存在邻位 H 原子影响，所以为 s 峰，出峰位置为 5.07。

图 11 为 **c5** 的核磁共振碳谱图。有对称性，可以判断出，157.04 ppm 为噁二唑上的羰基碳；155.04 ppm 为噁二唑环上 C=N 双键上的碳；153.08 ppm 为连接卤素取代基的碳；132.76 ppm、117.70 ppm、113.77 ppm 三个峰均处于中场区，2 位碳和 6 位碳化学位移相同，3 位碳和 5 位碳化学位移相同，所归属芳碳。

2.1.6 5-((2-溴苯氧基)甲基)-1,3,4-噁二唑-2(3*H*)-酮 (**c6**) 的鉴定与分析

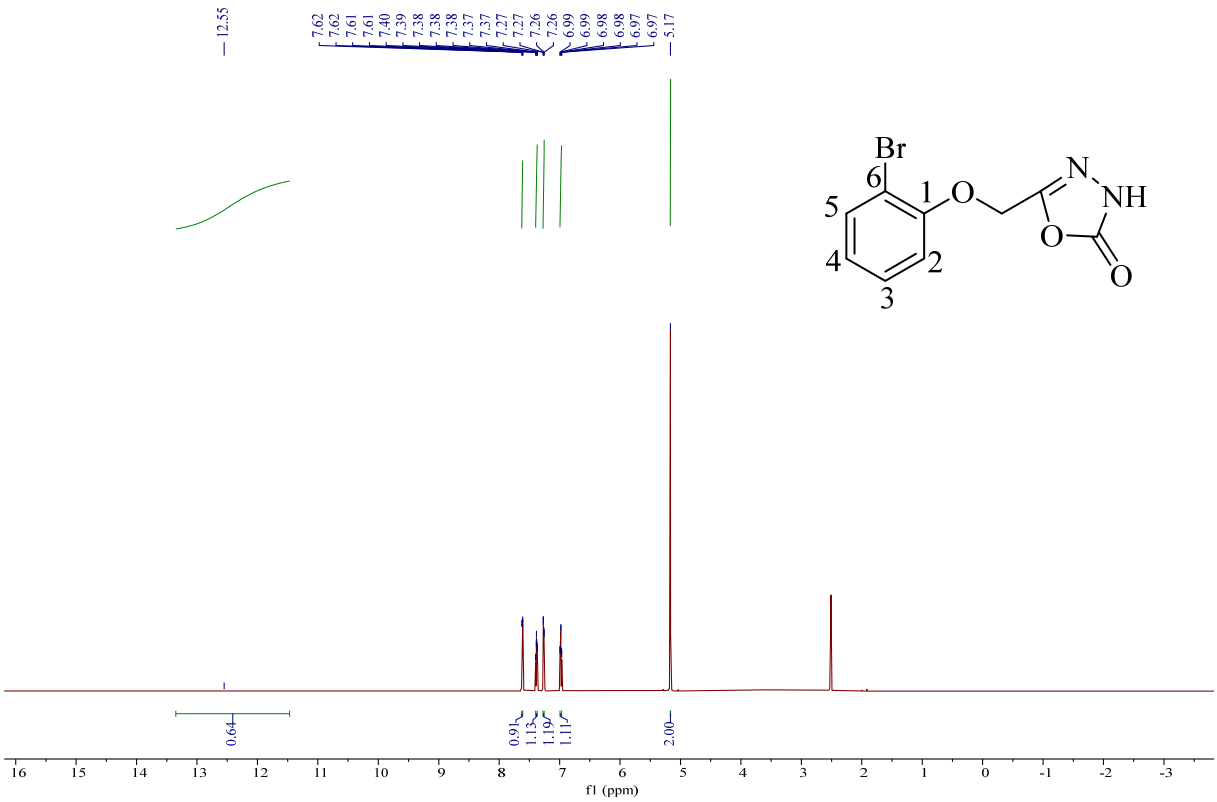


图 12 **c6** 的核磁共振氢谱图

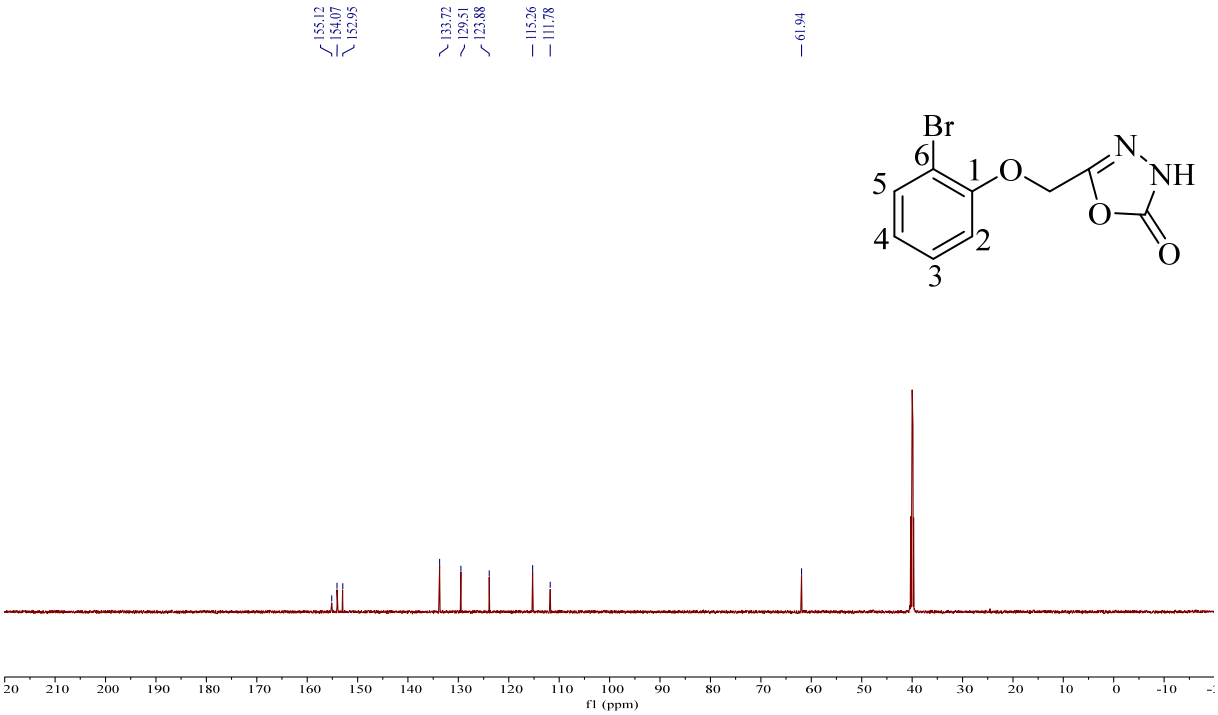


图 13 **c6** 的核磁共振碳谱图

图 12 为化合物 **c6** 的核磁共振氢谱。化学位移 12.55 ppm 处的单峰归属于噁二唑环

的 N-H 活泼氢。苯环上的氢原子在 NMR 谱中表现出不同的位移和峰型。具体而言，位于苯环 3 位的氢原子显示在 7.62 ppm，呈双峰（d 峰），耦合常数 6.0 Hz，受邻位氢原子影响。在 7.38 ppm 和 6.98 ppm 处，苯环 5 位和 4 位的氢原子，受邻近两个氢原子影响，呈多重峰（m 峰）。苯环 6 位的氢原子在 7.26 ppm 出现，受邻位氢原子影响，表现为双峰（d 峰），耦合常数 6.0 Hz。与氧原子和恶二唑环相连的亚甲基因其不存在邻位 H 原子影响，所以为 s 峰，出峰位置为 5.17。

图 13 是 **c6** 核磁共振碳谱图。155.12 ppm 为噁二唑环上的羰基碳；154.07 ppm 为噁二唑环上的 C=N 双键上的碳；152.95 ppm 为 2-溴苯氧基甲基上 6 位碳；133.72 ppm、129.51 ppm、123.88 ppm、115.26 ppm、111.78 ppm 剩余五个峰均在中场区，所属峰归属苯环上的碳；

2.2 问题与讨论

2.2.1 反应时长对取代反应的影响

在第一步反应中，使用 TCL 对第一步反应进行跟踪处理，发现反应时长过长会产生副产物。为寻找最佳反应时长，选取同一物质，反应物料比都相同的情况下不同时间 TCL 上点的深浅变化来找到最佳反应时长。

时长（h）	2	3	4	5	6	7
TCL 颜色	浅	浅	较深	较深	深	深；出现两点

表 2 TCL 监视不同取代反应反应时长的颜色

由表 2 可知，在 6 小时反应基本完全，颜色已经最深，7 小时后出现副产物，在 TCL 的监视下出现两个点，可能的原因是取代时间过长，溴乙酸乙酯分子取代在苯酚的其它位置。6 小时之前反应尚未完全故颜色并未最深，在 6 小时之后反应过度，产生其它取代反应的副产物，所以在 TCL 上出现两个点，6 小时是最佳反应时间。故反应时长控制为 6 小时。

2.2.2 投料比对酰化反应的影响

在第二步反应时 80 %水合肼和笨氧基乙酸乙酯中间体的不同投料比对于酰化反应的产率有影响，为探索 $n_{80\%水合肼}:n_{苯氧基乙酸乙酯中间体}$的最佳比例，下表为反应温度设定为 70 ℃，反应时间设定为 0.5h，采用不同投料比后第二步反应的产率变化：

$V_{苯氧基乙酸乙酯中间体}$：$V_{水合肼}$	产率（%）
1:3	30.3
1:4	43.6
1:5	51.5
1:6	65.6
1:7	82.1
1:8	95.3
1:9	83.5

表 3 不同投料比对第二步反应的产率影响

由表 3 可知，随着水合肼比例的增多，产量提高，但投料比超过 1:8 时产量下降。可能的原因是，该反应应为可逆反应，增加水合肼的用量会催进平衡向产物方向移动，因此产率提高，但水合肼用量进一步增大时，进入反应体系的水的量也增多，这会引起原料酯的水解，因而导致产率下降。所以最佳投料比在 1:8 时出现。

2.2.3 温度对环化反应的影响

温度对于卤素取代芳基-1,3,4-噁二唑-2(3*H*)-酮的产出率有影响，为寻求合适温度合成噁二唑酮，我们测试了在不同温度下，同一物质第三步反应产率发生的变化。

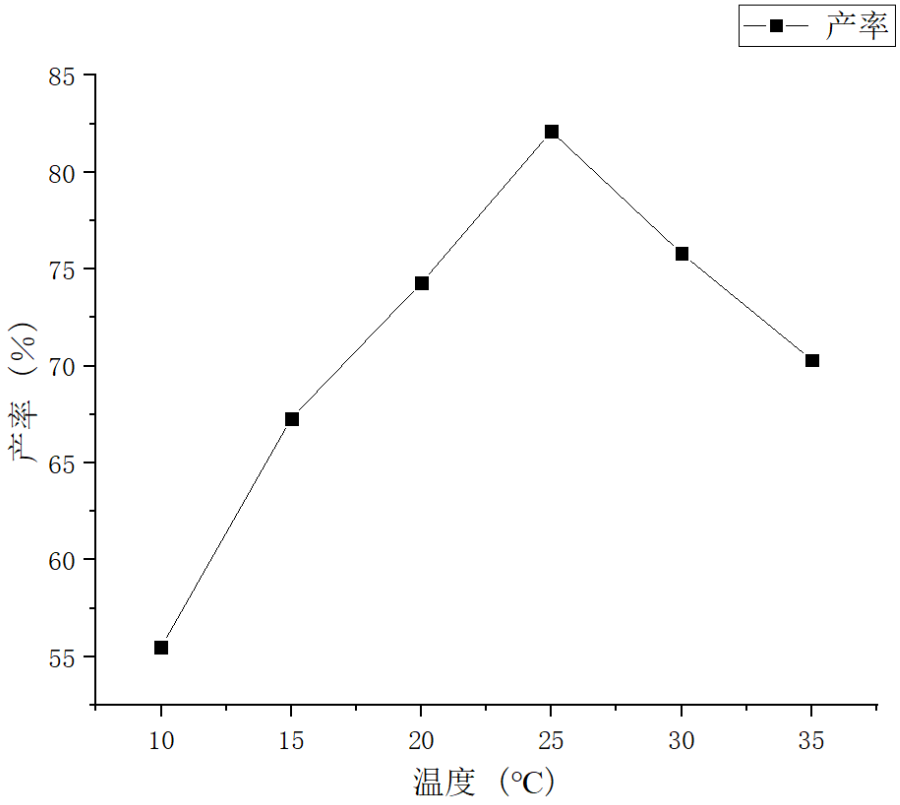


表 4 温度对第三步反应的产率的影响

由表 4 可以看出，产率随着温度的升高先提高，但超过一定的温度后开始下降。温度低时反应容易不完全，温度高时酰肼氨基容易与卤素发生取代反应，生成胺类副产物，降低了主产物的选择性，使产率降低[18]。在温度 25℃左右产率最高，故第一步的合成温度尽量控制在 25℃。

3. 结论

在本研究中，通过详细探索和优化实验条件，建立了一条高效的合成路线。首先，以卤素取代的苯酚和溴乙酸乙酯为原料，成功合成了卤素取代苯氧乙酸乙酯中间体。该中间体与 80%水合肼以 1:8 比例在 70℃无溶剂环境中反应，生成酰肼类中间体。在 25℃条件下，使用二氯甲烷作为溶剂，与固体光气反应，得到目标化合物卤素取代芳基-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮。这些新合成的卤素取代芳基-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮类化合物提出作为新型尿素酶抑制剂，并为活性测试与毒性评估提供样品。这些化合物的开发为治疗 Hp 感染提供了新研究方向。本研究所述的最佳合成条件，将为进一步合成其他噁二唑酮类

化合物提供重要指导。

未来的研究可以进一步探讨这些新化合物的生物活性，特别是它们对尿素酶的抑制效果，以及这种抑制作用如何影响 Hp 的生存环境。通过这些综合研究，我们不仅能深入理解噁二唑酮类化合物的生物活性，还能为抗 Hp 感染的药物开发提供实质性的基础。

参考文献

[1] 张颖, 李可心, 毕艳娜等.幽门螺旋杆菌疫苗研发研究进展[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2023, 39 (06): 564-570.

[2] 许加恒.放大内镜联合幽门螺旋杆菌、胃蛋白酶原检测鉴别早期胃癌与癌前病变的价值 [J]. 临床医学, 2023, 43 (10): 99-101.

[3] 李晶,王捷虹.半夏泻心汤加减对幽门螺旋杆菌相关性萎缩性胃炎患者胃泌素、胃蛋白酶的影响 [J]. 西部中医药, 2023, 36 (09): 5-9.

[4] 熊红兵,吴兴明,肖然等.胃癌和胃幽门螺旋杆菌的相关性研究分析 [J]. 中国医药科学, 2017, 7 (17): 217-219+226.

[5] 赵建业,朱春平,李兆申.血清胃蛋白酶原、胃泌素-17、幽门螺杆菌抗体检测对萎缩性胃炎和胃癌的诊断价值 [J]. 胃肠病学, 2016, 21 (06): 376-379.

[6] Barbara Z ,Francesco M ,Stefano B , et al. Chemistry of Ni2+ in urease: sensing, trafficking, and catalysis. [J]. Accounts of chemical research, 2011, 44 (7): 520-530.

[7] Krajewska B . Ureases I. Functional, catalytic and kinetic properties: A review [J]. Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic, 2009, 59 (1-3): 9-21.

[8] 李崴一.N-芳基-ω-巯基酰胺类尿素酶抑制剂的设计、合成及活性研究[D]. 吉首大学, 2020.

[9] Sambhav K C ,Chandra G D ,Kishor P M , et al. Monte-Carlo method-based QSAR model to discover phytochemical urease inhibitors using SMILES and GRAPH descriptors. [J]. Journal of biomolecular structure & dynamics, 2021, 40 (11): 10-11.

[10] 邓瑞成.氧肟酸类尿素酶抑制剂的设计、合成及活性研究[D]. 吉首大学, 2015.

[11] 韩婷婷,孙庆元,宗娟等.脲酶抑制剂 NBPT 对马铃薯幼苗生长的影响 [J]. 作物杂志, 2010, (02): 66-68.

[12] 孙金艳,单安山,刘大森.脲酶抑制剂在畜牧生产上的应用 [J]. 中国饲料, 2004, (08): 24-25.

[13] 胡钰峰,郑楠,王加启等. 化学合成类脲酶抑制剂种类及其作用机制研究进展 [J]. 动物营养学报,

2023, 35 (10): 6277-6288.

[14] Xiao Z ,Peng Z ,Dong J , et al. Synthesis, molecular docking and kinetic properties of β-hydroxy-β-phenylpropionyl-hydroxamic acids as Helicobacter pylori urease inhibitors [J]. European Journal of Medicinal Chemistry, 2013, 68 212-221.

[15] 邓瑞成,魏伟,王旭东等.3-羟基-3-(2-羟基-5-氯苯基)丙酰氧肟酸作为尿素酶抑制剂的合成、活性测试及机制研究 [J]. 中国新药杂志, 2014, 23 (18): 2189-2194.

[16] Abdul H ,Mariya A ,Maliha U , et al. A patent update on therapeutic applications of urease inhibitors (2012-2018). [J]. Expert opinion on therapeutic patents, 2019, 29 (3): 181-189.

[17] Abhay U A ,Mohana S R . Biological activity of oxadiazole and thiadiazole derivatives. [J]. Applied microbiology and biotechnology, 2022, 106 (9-10): 3489-3505.

[18] Xing R, Liu N, Chen X, et al. Synthesis and antifungal activity of novel 5-halogenated-1,3,4-oxadiazole derivatives[J]. European Journal of Medicinal Chemistry, 2015, 101: 419-430.

致谢

大学四年时间只在眨眼间，想起往夕从相机旁走过，如今却也走进了相机里。求学上下已有十数年，到今天为止总是要告一段落。这一路上有些地方人山人海，有些地方门可罗雀；有些地方景色怡人，有些地方却荒凉一片。弯弯扭扭走过，也许不及别人的康庄大道，却也是自己一步步踏实了的路。成长许多，这里有着万千感慨。

我要感谢自己的指导论文导师，肖竹平老师。肖老师治学严谨，学识渊博，思想深邃，为我们营造了一种良好的精神氛围。授人以鱼不如授人以渔，置身期间，耳濡目染，潜移默化的使我们接受了全新的思想观念，树立了宏伟的学术目标，领会了基本的思考方式，从论文题目的选定到论文写作的指导，经由您悉心的点拨，再进思考后的领悟，常常使我们有“柳暗花明又一村”之感。

我还要感谢王怡宁师姐。初入实验室，对实验一无所知。师姐用自己宝贵的时间带领我们从最基础的做起，到后来我们自己也能独立的完成一个产物的实验，这样的经验是任何东西也无法比拟的瑰宝。温柔，善于沟通，能够细致的讲解每一个步骤的关键，已经成为我们大家心目中对于师姐形象的概括。很庆幸能够被师姐认可，自认为多少有些笨手笨脚，但也被师姐包容了下来，得以完成在大学中的实验以及论文。

父母的支持也是我大学四年的精神支柱，无论何时何种困难，只要想起还尚在远方的家人，心中总是能够泛起阵阵力量。这也是我一路走来，能够依然站在这里的原因之一。

想起刚上大学，意气风发，“春风得意马蹄疾，一日看尽长安花”的心情始终没有忘怀。到了现在，四年已过，终是风有起止，人有聚散。相识四年的同学室友也要归往不同的地方。感谢吉首大学带给我的这四年时间，弥足珍贵，永难忘怀。

简洁报告-大学生版

基础信息

论文标题：黄宇翔-毕业论文终稿

作者姓名：黄宇翔　　所属单位：吉首大学

报告编号：0317967bf11a6a47　　检测时间：2024-05-21 14:47:38

检测字符数：14125

检测结果

全文总相似比：**19.67%**（全文总相似比= 复写率 + 他引率 + 自引率 + 专业术语）

复写率：17.2%　　他引率：2.47%　　自引率：0.0%

专业术语：0.0%　　自写率：80.33%

相似片段

总相似片段数：71

期刊：3　　博硕：33　　综合：0

外文：0　　自建库：35　　互联网：0

检测范围

中文科技期刊论文全文数据库	中文主要报纸全文数据库	中国专利特色数据库
博士/硕士学位论文全文数据库	中国主要会议论文特色数据库	港澳台文献资源
外文特色文献数据全库	维普优先出版论文全文数据库	互联网数据资源/互联网文档资源
高校自建资源库	图书资源	古籍文献资源
个人自建资源库	年鉴资源	IPUB原创作品

时间范围：　1989-01-01至 2024-05-21

指标说明：

复写率：相似或疑似重复内容占全文的比重

他引率：引用他人的部分占全文的比重，请正确标注引用

自引率：引用自己已发表部分占全文的比重，请正确标注引用

专业术语：公式定理、法律条文、行业用语等占全文的比重

关注公众号
唯一指定官网
vpcs.cqvip.com