



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103739482 B

(45) 授权公告日 2015. 08. 26

(21) 申请号 201310467090. 0

(22) 申请日 2012. 06. 29

(62) 分案原申请数据

201210222626. 8 2012. 06. 29

(73) 专利权人 常州大学

地址 213164 江苏省常州市武进区滆湖路 1 号

(72) 发明人 陈新 张成芳 董爱玲 周珊珊
赵丽 任杰 胡昆

(74) 专利代理机构 南京经纬专利商标代理有限公司 32200

代理人 楼高潮

(51) Int. Cl.

C07C 59/70(2006. 01)

C07C 51/09(2006. 01)

(56) 对比文件

US 3541142 , 1970. 11. 17, 说明书 5-6 栏表 I.

US 3458563 , 1969. 07. 29, 说明书第 23-24 栏表 I.

US 3458563 , 1969. 07. 29, 说明书第 23-24 栏表 I.

Guisen Zhao, et al.. The synthesis of α , β -unsaturated carbonyl derivatives with the ability to inhibit both glutathione S-transferase P1-1 activity and the proliferation of leukemia cells. 《Bioorganic & Medicinal Chemistry》. 2007, (第 15 期), 2701-2707.

审查员 路畅

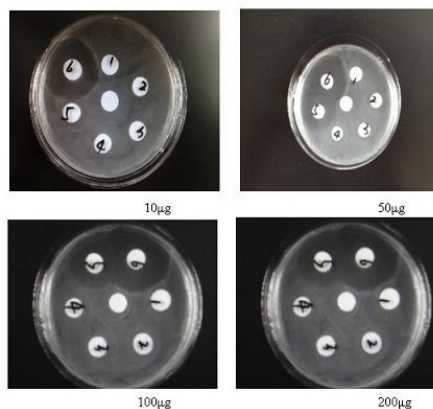
权利要求书 2 页 说明书 14 页 附图 4 页

(54) 发明名称

酰基苯氧乙酸类化合物及其制备方法

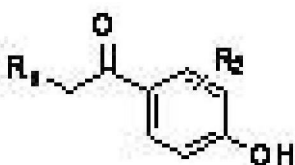
(57) 摘要

本发明公开了酰基苯氧乙酸类化合物及其制备方法, 属于药物合成领域。通过简便方法合成了一系列结构新颖的酰基苯氧乙酸类化合物, 这些化合物对革兰氏阴性细菌大肠杆菌和革兰氏阳性细菌金黄色葡萄球菌显示了明显的抑制作用, 可开发为广谱的新型抗菌剂。这些化合物可能是通过抑制 Mur 酶 (MurA 和 MurZ) 的作用而产生抗菌效果。




1. 酰基苯氧乙酸类化合物的合成方法,其特征在于按照下述步骤进行:

(1) 取代苯酚与取代酰氯在三氟甲烷磺酸作用下发生反应,生成 4- 取代酰基取代苯

酚,其结构式为 ; 其中所述取代苯酚:取代酰氯:三氟甲烷磺酸的摩尔

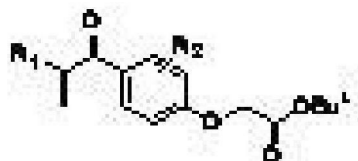
比为 1:1-5:1-200, 反应温度为 -40°C - -80°C , 反应时间为 1-24 小时,其中所述取代苯酚的取代基 R_2 为氢原子,氟、氯、溴、碘,甲基,甲氧基,羟基,硝基或氨基;其中所述取代酰氯的取代基 R_1 为氢原子、直链或 C_{1-13} 支链烷基;

(2) 4- 取代酰基取代苯酚在 N,N- 二甲基甲酰胺和无水碳酸钾的条件下,与溴乙酸叔丁酯发生烷基化反应得到 4- 取代酰基苯氧乙酸叔丁酸酯,其结构式为

; 其中所述 4- 取代酰基取代苯酚:溴乙酸叔丁酯:碳酸钾的摩尔比


为 1:1-5:1-5, 反应温度为 20°C - 120°C , 反应时间为 2-24 小时,

(3) 在乙酸酐存在下,4- 取代酰基苯氧乙酸叔丁酸酯与 N,N,N,N- 四甲基亚甲二胺进行 Mannich 反应,得到 [4-(2- 亚甲基) 取代酰基] 苯氧乙酸叔丁酯,其结构式为

; 其中所述 4- 取代酰基苯氧乙酸叔丁酸酯:N,N,N,N- 四甲基亚

甲二胺:乙酸酐的摩尔比为 1:1-5:1-10; 反应温度为 20°C - 120°C ; 反应时间为 2-24 小时,

(4) [4-(2- 亚甲基) 取代酰基] 苯氧乙酸叔丁酯经过三氟乙酸脱保护基,产生

[4-(2- 亚甲基) 取代酰基] 苯氧乙酸,其结构式为 ,

其中 R_1 为氢、直链或 C_{1-13} 支链烷基; R_2 为氢原子,氟、氯、溴、碘,甲基,甲氧基,羟基,硝基或氨基;其中所述 [4-(2- 亚甲基) 取代酰基] 苯氧乙酸叔丁酯:三氟乙酸的摩尔比为 1:10-100,其中所述反应温度为 -20°C - -80°C , 反应时间为 2-24 小时。

2. 根据权利要求 1 所述的酰基苯氧乙酸类化合物的合成方法,其特征在于其中步骤 (1) 中所述取代苯酚:取代酰氯:三氟甲烷磺酸的摩尔比为 1:1.1:12;其中所述反应温度为 0°C - 25°C ; 反应时间为 2 小时;

其中步骤 (2) 中所述 4- 取代酰基取代苯酚:溴乙酸叔丁酯:碳酸钾的摩尔比为 1:1.5:2;其中所述反应温度为 85°C ; 反应时间为 6 小时;

其中步骤 (3) 中所述 4- 取代酰基苯氧乙酸叔丁酸酯:N,N,N,N- 四甲基亚甲二胺:乙酸酐的摩尔比为 1:2:4;其中所述反应温度为 85°C ; 反应时间为 9 小时;其中步骤 (4) 中所述 [4-(2- 亚甲基) 取代酰基] 苯氧乙酸叔丁酯:三氟乙酸的摩尔比为 1:30;其中所述反应

温度为 0℃ -25℃ ;反应时间为 8 小时。

酰基苯氧乙酸类化合物及其制备方法

[0001] 本申请是中国发明专利的分案申请,原申请的申请日为:2012年6月29日,申请号为:201210222626.8,发明名称为:新型抗菌剂酰基苯氧乙酸、酰基肉桂酸及其制备方法。

技术领域

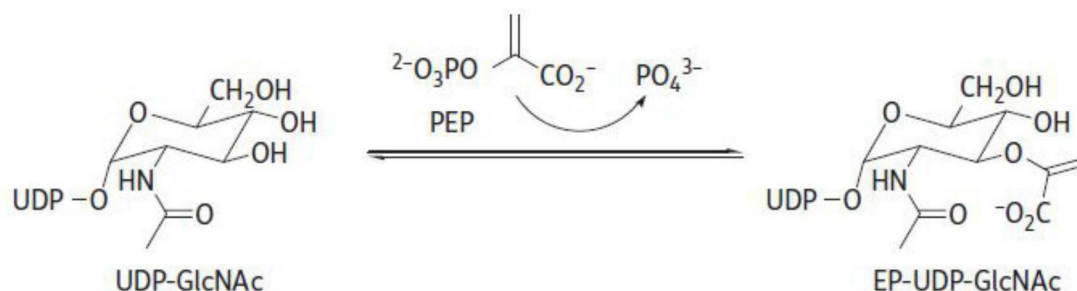
[0002] 本发明涉及一系列酰基苯氧乙酸类化合物、酰基肉桂酸类化合物和肉桂羟肟酸类化合物作为新型抗菌剂,属于药物合成领域。

背景技术

[0003] 滥用抗生素使细菌耐药性问题日益严重,所以寻找新型抗生素显得尤为迫切。Mur酶(MurA和MurZ)是存在于革兰氏阳性菌及阴性菌中的一种十分重要的酶,它在细菌细胞壁生物合成的第一步中发挥关键作用,促进粘肽的合成,从而进一步导致细胞壁的形成。因此,Mur酶抑制剂为抑菌治疗提供了有效途径。

[0004] Mur酶的作用机制:细胞壁是包裹在细菌外面的一层刚性结构,保护其不因内部的高渗透压而破裂,也保护细菌免受抗生素等外来物质的攻击。细胞壁是细菌细胞所特有的,而哺乳动物细胞无细胞壁。细菌细胞壁的主要成分是粘肽,是具有网状结构的含糖多肽,由N-乙酰胞壁酸(MurNAc),N-乙酰葡萄糖胺(GlcNAc)和多肽线型高聚物经交联而成。在粘肽生物合成的第一关键步骤中,Mur酶(MurA/MurZ)催化烯醇丙酮酸由磷酸化烯醇丙酮酸(PEP)向UDP-N-乙酰氨基葡萄糖(UDP-GlcNAc)的3-羟基转移,形成烯醇丙酮酸UDP-N-乙酰氨基葡萄糖(EP-UDP-GlcNAc)(反应式1)。

[0005]



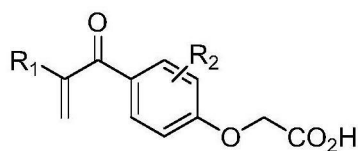
[0006] 反应式1:Mur A酶/Mur Z酶催化 PEP 和 UDP-GlcNAc 形成 EP-UDP-GlcNAc

发明内容

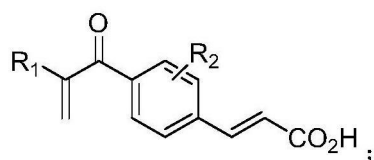
[0007] 本发明的主要目的是提供系列酰基苯氧乙酸类化合物、酰基肉桂酸类化合物和肉桂羟肟酸类化合物及其制备方法,并对这些化合物进行初步的生物活性研究,寻找活性好的新型抗菌剂。

[0008] 本发明所述的酰基苯氧乙酸类化合物,其结构通式如结构式 I 所示,所述的酰基肉桂酸类化合物,其结构通式如结构式 II 所示:

[0009]



(I)

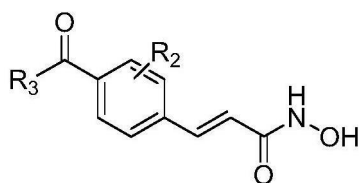


(II)

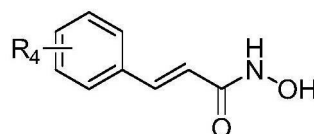
[0010] 其中在结构式 I 和 II 类中, R_1 为氢、直链或 C_1-C_{13} 支链烷基; R_2 为氢原子, 卤素原子(氟、氯、溴、碘), 甲基, 甲氧基, 羟基, 硝基, 氨基或取代氨基等。

[0011] 本发明所述的肉桂羟肟酸类化合物的结构通式如下:

[0012]



(IIIA)



(IIIB)

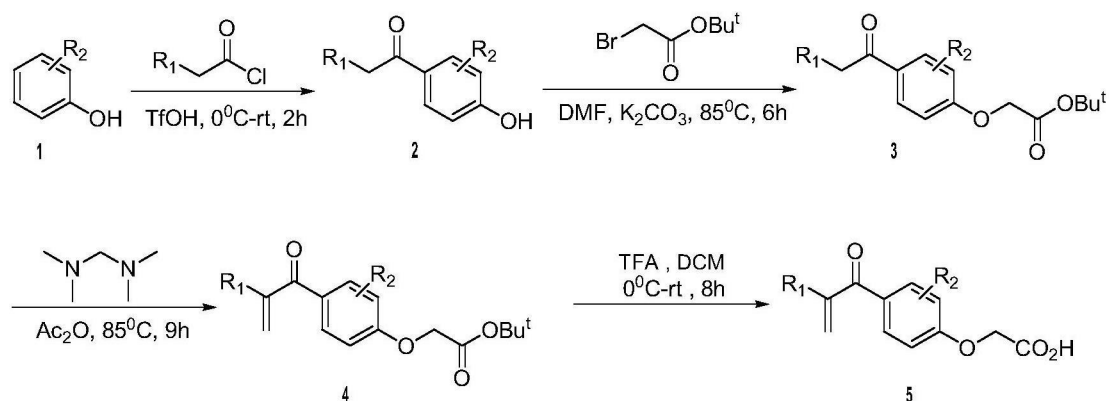
[0013] 其中在在结构式 IIIA 中, R_3 为氢、直链或 C_1-C_{14} 支链烷基; R_2 为氢原子, 卤素原子(氟、氯、溴、碘), 甲基, 甲氧基, 羟基, 硝基, 氨基或取代氨基等。

[0014] 在结构式 IIIB 中, R_4 是氢原子, 卤素原子(氟、氯、溴、碘), C_1-C_{10} 的直链或支链烷烃, 甲氧基, 磺酸基, 磺酰胺基, 酰胺基, 羟基, 硝基, 氨基或取代氨基等。

[0015] 本发明还提供上述三类化合物的合成方法:

[0016] 一、酰基苯氧乙酸类化合物的合成方法

[0017]



$R_1 = H, C_1-C_{13}$ 直链或支链烷基; $R_2 = H, X (F, Cl, Br, I), Me, MeO, OH, NO_2, NH_2, NMe_2$

[0018] 反应式 2: 酰基苯氧乙酸类化合物的合成路线

[0019] 酰基苯氧乙酸类化合物的合成方法, 具体按照下述步骤进行:

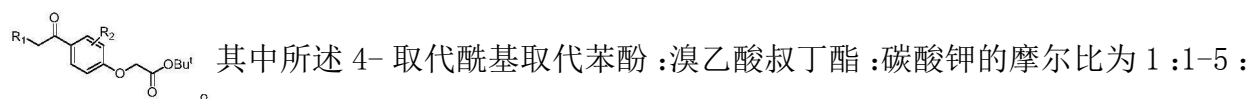
[0020] (1) 在 0℃ 时, 取代苯酚 (1) 与取代烷基酰氯在三氟甲烷磺酸作用下发生反应, 生成

4-取代酰基取代苯酚 (2), 其结构式为 其中所述取代苯酚: 取代酰氯: 三氟甲烷

磺酸的摩尔比为 1:1-5:1-200, 优选 1:1.1:12; 其中所述反应温度为 $-40^{\circ}C - 80^{\circ}C$, 优选 $0^{\circ}C - 25^{\circ}C$; 反应时间为 1-24 小时, 优选 2 小时; 其中取代所述取代苯酚的取代基 R_2 为氢原

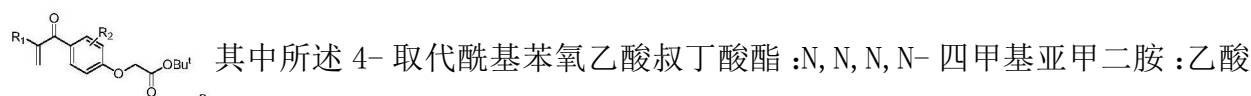
子, 卤素原子(氟、氯、溴、碘), 甲基, 甲氧基, 羟基, 硝基, 氨基或取代氨基等; 其中所述取代酰氯的取代基 R_1 为氢原子、直链或 C_{1-13} 支链烷基。

[0021] (2) 4-取代酰基取代苯酚 (2) 在 N,N -二甲基甲酰胺和无水碳酸钾的条件下, 与溴乙酸叔丁酯发生烷基化反应得到 4-取代酰基苯氧乙酸叔丁酸酯 (3), 其结构式为

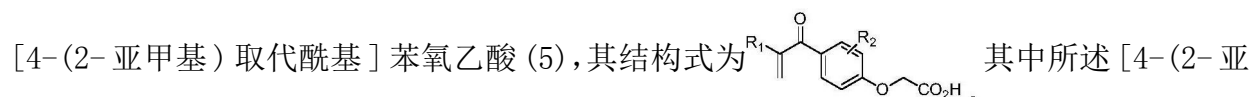


1-5, 优选 1 : 1.5 : 2; 其中所述的碱为碳酸钾, 碳酸钠, 氢化钠, 叔丁醇钾, 优选碳酸钾; 其中所述的溶剂是 N,N -二甲基甲酰胺, 丙酮, 丁酮, 优选 N,N -二甲基甲酰胺; 其中所述反应温度为 20°C - 120°C , 优选 85°C ; 反应时间为 2-24 小时, 优选 6 小时。

[0022] (3) 在乙酸酐存在下, 4-取代酰基苯氧乙酸叔丁酸酯与 N,N,N,N -四甲基亚甲二胺进行 Mannich 反应, 得到 [4-(2-亚甲基)取代酰基]苯氧乙酸叔丁酯 (4), 其结构式为

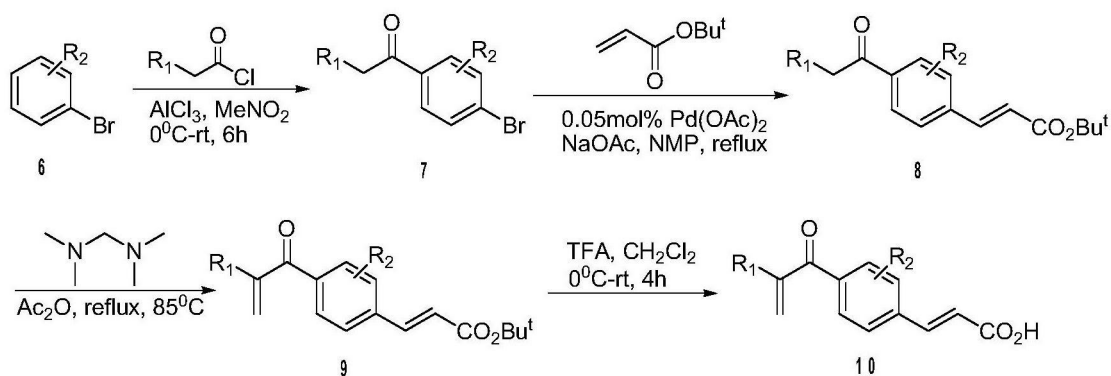


[0023] (4) [4-(2-亚甲基)取代酰基]苯氧乙酸叔丁酯经过三氟乙酸脱保护基, 产生 [4-(2-亚甲基)取代酰基]苯氧乙酸 (5), 其结构式为



[0024] 二、酰基肉桂酸类化合物的合成方法

[0025]

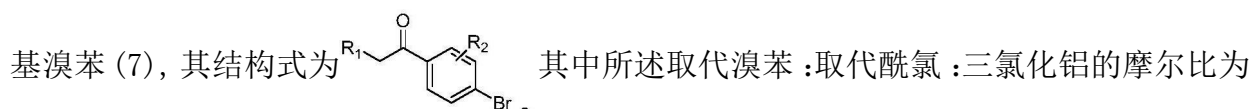


$R_1 = \text{H}, C_{1-13}$ 直链或支链烷基; $R_2 = \text{H}, X (\text{F}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}), \text{Me}, \text{MeO}, \text{OH}, \text{NO}_2, \text{NH}_2, \text{NMe}_2$

[0026] 反应式 3 : 酰基肉桂酸类化合物的合成路线

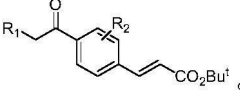
[0027] 酰基肉桂酸类化合物的合成方法, 具体按照下述步骤进行 :

[0028] (1) 取代溴苯 (6) 与取代酰氯发生 Friedel-Crafts 酰基化反应, 生成 4-取代酰基溴苯 (7), 其结构式为



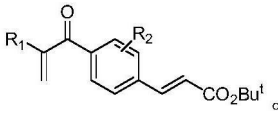
1:1-5:1-10, 优选 1:1.5:6; 其中所述反应温度为 -40°C -80°C , 优选 0°C -25°C ; 反应时间为 1-24 小时, 优选 6 小时; 其中所述反应溶剂为硝基甲烷, 硝基苯, 二氯甲烷, 优选硝基甲烷; 其中所取代溴苯的取代基 R_2 为氢原子, 卤素原子 (氟、氯、溴、碘), 甲基, 甲氧基, 羟基, 硝基, 氨基或取代氨基等; 其中所述取代酰氯的取代基 R_1 为氢原子、直链或 C_{1-13} 支链烷基。

[0029] (2) 在醋酸钯催化下, 4-取代酰基溴苯 (7) 同丙烯酸叔丁酯进行 Heck 反应, 得到

4-取代酰基肉桂酸叔丁酸酯 (8), 其结构式为  其中所述 4-取代酰基溴

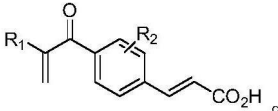
苯:丙烯酸叔丁酯的摩尔比为 1:1-3, 优选 1:1.5; 催化剂醋酸钯的用量为 0%-5% 摩尔, 优选 0.02% 摩尔; 其中所述反应溶剂为 N-甲基吡咯烷酮 (NMP), 硝基苯, N,N-二甲基甲酰胺, 优选 N-甲基吡咯烷酮 (NMP); 其中所述反应温度为 60°C -180°C , 优选 120°C ; 反应时间为 1-24 小时, 优选 12 小时。

[0030] (3) 4-取代酰基肉桂酸叔丁酸酯 (8) 在乙酸酐中与 N,N,N,N-四甲基亚甲二胺加热反应, 产生 [4-(2-亚甲基)取代酰基]肉桂酸叔丁酸酯 (9), 其结构式为

 其中所述 4-取代酰基肉桂酸叔丁酸酯:N,N,N,N-四甲基亚甲二胺:乙

酸酐的摩尔比为 1:1-5:1-10, 优选 1:2:4; 其中所述反应温度为 20°C -120°C , 优选 85°C ; 反应时间为 1-24 小时, 优选 2 小时。

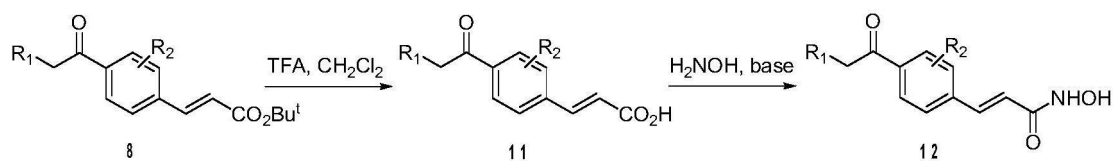
[0031] (4) 脱保护基的酸解反应, 在三氟乙酸作用下, [4-(2-亚甲基)取代酰基]肉桂酸叔丁酸酯 (9) 转化为 [4-(2-亚甲基)取代酰基]肉桂酸 (10), 其结构式为

 其中所述 [4-(2-亚甲基)取代酰基]肉桂酸叔丁酸酯:三氟乙酸的摩

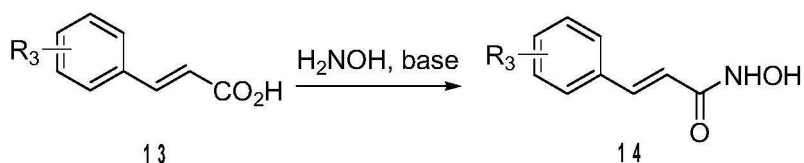
尔比为 1:10-100, 优选 1:30; 其中所述反应温度为 -20°C -80°C , 优选 0°C -25°C ; 反应时间为 2-24 小时, 优选 5 小时。

[0032] 三、肉桂羧酸类化合物的合成方法

[0033]



$\text{R}_1=\text{H}$, $\text{C}_1\text{-C}_{13}$ 直链或支链烷基; $\text{R}_2=\text{H}$, X (F, Cl, Br, I), Me, MeO, OH, NO_2 , NH_2 , NMe_2

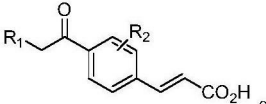


$\text{R}_3=\text{H}$, X (F, Cl, Br, I), Me, MeO, OH, NO_2 , NH_2 , NMe_2

[0034] 反应式 4 :肉桂羟肟酸类化合物的合成路线

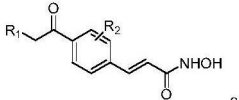
[0035] 肉桂羟肟酸类化合物的合成方法,具体按照下述步骤进行:

[0036] (1) 4- 取代酰基肉桂酸叔丁酸酯 (8) 经过三氟乙酸脱保护,生成 4- 取代酰基肉

桂酸 (11), 其结构式为  其中所述 4- 取代酰基肉桂酸叔丁酸酯 :三氟乙

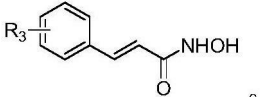
酸的摩尔比为 1 :10-100, 优选 1 :30; 其中所述反应温度为 -20℃ -80℃, 优选 0℃ -25℃; 反应时间为 2-24 小时, 优选 5 小时; 其中所述取代酰基侧链的取代基 R₁为氢原子、直链或 C₁-C₁₃支链烷基; 其中所苯环的取代基 R₂为氢原子, 卤素原子(氟、氯、溴、碘), 甲基, 甲氧基, 羟基, 硝基, 氨基或取代氨基等。

[0037] (2) 在偶联剂和碱存在下, 4- 取代酰基肉桂酸 (11) 同盐酸羟胺偶联, 得到 4- 取

代酰基肉桂羟肟酸 (12), 其结构式为  其中所述 4- 取代酰基肉桂酸 :

盐酸羟胺 :偶联剂的摩尔比为 1 :1-5 :1-3, 优选 1 :2 :1.1; 其中所述偶联剂为苯并三氮唑 -N,N,N',N' - 四甲基脲六氟磷酸酯 (HBTU), 2-(7- 偶氮苯并三氮唑) -N,N,N',N' - 四甲基脲六氟磷酸酯 (HATU), N,N' - 二环己基碳二亚胺 (DCC), 1- 乙基 -(3- 二甲基氨基丙基) 碳酰二亚胺盐酸盐 (EDC), 优选 HBTU; 其中所述碱为三乙胺, N,N' - 二异丙基乙基胺 (DIEA), 1,8- 二氮杂二环 [5.4.0] 十一碳 -7- 烯 (DBU), 吡啶, 优选 DIEA 和 DBU; 其中所述反应溶剂为 N,N- 二甲基甲酰胺, 乙腈, 四氢呋喃和二氯甲烷, 优选 N,N- 二甲基甲酰胺; 其中所述反应温度为 -20℃ -80℃, 优选 0℃ -25℃; 其中所述反应时间为 1-24 小时, 优选 2 小时。

[0038] (3) 类似地, 在偶联剂和碱存在下, 取代酰基肉桂酸 (13) 同盐酸羟胺偶联, 得

到取代酰基肉桂羟肟酸 (14), 其结构式为  其中所述取代酰基肉桂酸 :

盐酸羟胺 :偶联剂的摩尔比为 1 :1-5 :1-3, 优选 1 :2 :1.1; 其中所述偶联剂为苯并三氮唑 -N,N,N',N' - 四甲基脲六氟磷酸酯 (HBTU), 2-(7- 偶氮苯并三氮唑) -N,N,N',N' - 四甲基脲六氟磷酸酯 (HATU), N,N' - 二环己基碳二亚胺 (DCC), 1- 乙基 -(3- 二甲基氨基丙基) 碳酰二亚胺盐酸盐 (EDC), 优选 HBTU; 其中所述碱为三乙胺, N,N' - 二异丙基乙基胺 (DIEA), 1,8- 二氮杂二环 [5.4.0] 十一碳 -7- 烯 (DBU), 吡啶, 优选 DIEA 和 DBU; 其中所述反应溶剂为 N,N- 二甲基甲酰胺, 乙腈, 四氢呋喃和二氯甲烷, 优选 N,N- 二甲基甲酰胺; 其中所述反应温度为 -20℃ -80℃, 优选 0℃ -25℃; 其中所述反应时间为 1-24 小时, 优选 2 小时; 其中所苯环的取代基 R₂为氢原子, 卤素原子(氟、氯、溴、碘), 甲基, 甲氧基, 羟基, 硝基, 氨基或取代氨基等。

[0039] 本发明的优点 :通过简便方法合成了一系列结构新颖的酰基苯氧乙酸类化合物、酰基肉桂酸类化合物和肉桂羟肟酸类化合物, 这些化合物对革兰氏阴性细菌大肠杆菌和革兰氏阳性细菌金黄色葡萄球菌显示了明显的抑制作用, 可开发为广谱的新型抗菌剂。这些化合物可能是通过抑制 Mur 酶 (MurA 和 MurZ) 的作用而产生抗菌效果。

附图说明

[0040] 图 1:第 II 类化合物在不同用量时对大肠杆菌的抑制效果;

[0041] 图片说明:1 号纸片为化合物 10c,2 号纸片为化合物 10a,3 号纸片为化合物 10b,4 号纸片为化合物 10d,5 号纸片为磷霉素,6 号纸片为 CHIR-090。

[0042] 图 2:第 II 类化合物在不同用量时对金黄色葡萄球菌的抑制效果;

[0043] 图片说明:1 号纸片为化合物 10c,2 号纸片为化合物 10a,3 号纸片为化合物 10b,4 号纸片为化合物 10d,5 号纸片为磷霉素,6 号纸片为 CHIR-090。

[0044] 图 3:第 III 类化合物在不同用量时对大肠杆菌的抑制效果;

[0045] 图片说明:1 号纸片为化合物 11a,2 号纸片为化合物 12a,3 号纸片为化合物 14b,4 号纸片为化合物 14a,5 号纸片为 DMSO(空白)。

[0046] 图 4:第 III 类化合物在不同用量时对金黄色葡萄球菌的抑制效果;

[0047] 图片说明:1 号纸片为化合物 11a,2 号纸片为化合物 12a,3 号纸片为化合物 14b,4 号纸片为化合物 14a,5 号纸片为 DMSO(空白)。

具体实施方式

[0048] 以下结合实施例对本发明进行详细描述,但本发明不局限于这些实施例。

[0049] 实施例 1

[0050] [4-(2-亚甲基)丙酰基]苯氧乙酸(5a; $R_1=Me$, $R_2=H$)的制备

[0051] 步骤 1:4-丙酰基苯酚(2a; $R_1=Me$, $R_2=H$)的制备

[0052] 实施例 1:取苯酚(0.94g,10mmol)加于 50mL 三口烧瓶中,冰浴至 0℃,在 N_2 条件下,加入三氟甲烷磺酸 10mL (114mmol),丙酰氯(0.95mL,10.9mmol),于 0℃ 反应 1 小时,撤去冰浴,再常温反应 1 小时后,加入冰水,用乙酸乙酯萃取(40mL×3),合并有机相,用 1N 盐酸溶液洗(30mL×2),饱和碳酸氢钠洗(30mL×3),饱和食盐水洗(30mL×3),用无水硫酸镁干燥,过滤,用旋转蒸发仪除去溶剂,柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=5:1),得到白色固体 2a (1.13g),产率 76%。 1H NMR(300MHz, DMSO- d_6): δ 1.21(t, $J=7.23Hz$, 3H), 2.93(m, 2H), 3.34(s, 1H), 6.84(d, $J=4.71Hz$, 2H), 7.84(d, $J=4.74Hz$, 2H)。

[0053] 步骤 2:4-丙酰基苯氧乙酸叔丁酯(3a; $R_1=Me$, $R_2=H$)的制备

[0054] 实施例 1:取 2a (1.02g,6.7mmol)加入到 100mL 三口烧瓶中,在 N_2 条件下,加入无水 N,N' -二甲基甲酰胺(7mL),无水碳酸钾(1.92g,13.2mmol),溴乙酸叔丁酯(1.35mL,8.2mmol),于 85℃ 回流 6 小时,待混合物冷却至室温后,加入冰水(12mL),用乙酸乙酯萃取(20mL×3),合并有机相,用水洗(10mL×2)、饱和食盐水洗(10mL×2),并加入无水硫酸钠干燥,过滤,用旋转蒸发仪除去溶剂,柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=10:1),得到白色固体 3a (1.72g),产率 96%。 1H NMR(300MHz, $CDCl_3$): δ 1.21(t, $J=7.26Hz$, 3H), 1.49(s, 9H), 2.96(m, 2H), 4.58(s, 2H), 6.92(d, $J=8.67Hz$, 2H), 7.95(d, $J=8.73Hz$, 2H)。

[0055] 步骤 3:[4-(2-亚甲基)丙酰基]苯氧乙酸叔丁酯(4a; $R_1=Me$, $R_2=H$)的制备

[0056] 实施例 1:取 3a (1.7g,6.44mmol)加于 100mL 三口烧瓶中,加入乙酸酐(2.2mL,23.5mmol),并在 N_2 条件下,滴加 N,N,N,N' -四甲基亚甲二胺(2mL,14.2mmol),85℃ 回流 9 小时,待混合物冷却至室温后,加入饱和碳酸氢钠溶液 30mL,用乙酸乙酯萃取(30mL×3),合并有机相,用饱和碳酸氢钠溶液洗,1N 盐酸溶液洗(20mL×2)和饱和食盐水洗(20mL×2),

并加入无水硫酸钠干燥,过滤,用旋转蒸发仪除去溶剂,柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=20:1),得到白色固体 4a (0.69g),产率 40%。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 1.49(s, 9H), 2.06(s, 3H), 4.58(s, 2H), 5.55(s, 1H), 5.82(s, 1H), 6.91(d, J=6.84Hz, 2H), 7.78(d, J=6.84Hz, 2H)。

[0057] 步骤 4:[4-(2-亚甲基)丙酰基]苯氧乙酸(5a; R₁=Me, R₂=H)的制备

[0058] 实施例 1:取 4a (0.67g, 2.4mmol) 加于干燥的 50mL 三口圆底烧瓶中,冰浴至 0℃,在 N₂条件下,加入二氯甲烷(9mL),三氟乙酸(3mL),于 0℃反应 1 小时,撤去冰浴,再常温反应 7 小时后,用旋转蒸发仪除去溶剂,柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇=20:1),得到微黄色固体 5a (0.34g),产率 65%。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ 1.91(s, 3H), 4.79(s, 2H), 5.49(s, 1H), 5.90(s, 1H), 7.02(d, J=6.84Hz, 2H), 7.72(d, J=6.84Hz, 2H), 13.16(s, 1H); MS(ESI, negative): m/z 219(M-1)。

[0059] 实施例 2

[0060] [4-(2-亚甲基)戊酰基]苯氧乙酸(5b; R₁=n-Pr, R₂=H)的制备

[0061] 步骤 1:4-正戊酰基苯酚(2b; R₁=n-Pr, R₂=H)的制备

[0062] 实施例 2:以正戊酰氯为原料,按实施例 1 步骤 1 的方法制备,得到微黄色固体 2b (1.75g),产率 98%。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 0.94(t, J=7.32Hz, 3H), 1.37(s, 2H), 1.73(m, 2H), 2.93(t, J=7.29Hz, 2H), 6.91(d, J=6.78Hz, 2H), 7.91(d, J=6.78Hz, 2H)。

[0063] 步骤 2:4-正戊酰基苯氧乙酸叔丁酯(3b; R₁=n-Pr, R₂=H)的制备

[0064] 实施例 2:以化合物 2b 为原料,按实施例 1 步骤 2 的方法制备,得到白色固体 3b (2.56g),产率 97%。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 0.95(t, J=7.32Hz, 3H), 1.39(m, 2H), 1.49(s, 9H), 1.71(m, 2H), 2.91(t, J=7.59Hz, 2H), 4.58(s, 2H), 6.92(d, J=6.87Hz, 2H), 7.94(d, J=6.87Hz, 2H)。

[0065] 步骤 3:[4-(2-亚甲基)正戊酰基]苯氧乙酸叔丁酯(4b; R₁=n-Pr, R₂=H)的制备

[0066] 实施例 2:以化合物 3b (1.48g, 5.1mmol)为原料,按实施例 1 步骤 3 的方法制备,得到透明油状液体 4b (0.39g),产率 26%。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 0.96(t, J=7.38Hz, 3H), 1.49(s, 9H), 2.44(t, J=7.32Hz, 2H), 4.58(s, 2H), 5.50(s, 1H), 5.73(s, 1H), 6.92(d, J=6.84Hz, 2H), 7.81(d, J=6.06Hz, 2H)。

[0067] 步骤 4:[4-(2-亚甲基)正戊酰基]苯氧乙酸(5b; R₁=n-Pr, R₂=H)的制备

[0068] 实施例 2:以化合物 4b (0.3g, 1mmol)为原料,按实施例 1 步骤 4 的方法制备,得到微黄色固体 5b (0.19g),产率 80%。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ 0.90(t, J=7.40Hz, 3H), 1.44(m, 2H), 2.36(t, J=7.35Hz, 2H), 4.80(s, 2H), 5.45(s, 1H), 5.80(s, 1H), 7.03(d, J=6.90Hz, 2H), 7.74(d, J=6.87Hz, 2H), 13.15(s, 1H). MS(ESI, negative): m/z 247(M-1)。

[0069] 实施例 3

[0070] [4-(2-亚甲基)丙酰基]肉桂酸(10a; R₁=Me, R₂=H)的制备方法

[0071] 步骤 1:4-丙酰基溴苯(7a; R₁=Me, R₂=H)的制备

[0072] 实施例 3:选取一个 100mL 的三口烧瓶,加入磁子,放入 120℃的烘箱干燥 30 分钟后取出,立即塞上瓶塞,在氮气保护下冷却至室温。量取溶剂硝基甲烷(33mL),冰浴至 0℃,加入固体粉末三氯化铝(16g, 120mmol),接着用注射器逐滴加入丙酰氯(2.86mL),上述混合物在 0℃下搅拌 5min 后投入溴苯(3.14g, 20mmol),该混合液在 0℃下搅拌反应 1 小时,然

后恢复到室温继续搅拌,共反应 6 小时,反应完毕为黄色液体。将反应混合物倒入到混有浓盐酸(16mL)的冰水中,用乙酸乙酯萃取(60mL×3),有机相分别用 1M NaOH 溶液(50mL×2),水(60mL×2)和饱和食盐水(60mL)洗涤,并用无水硫酸钠干燥。柱层析纯化(洗脱剂,石油醚:乙酸乙酯=35:1→石油醚:乙酸乙酯=30:1),得到黄色液体 7a (2.38g),产率 87%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 1.22(t, J=7.2Hz, 2H), 2.97(q, J=7.2Hz, 1H), 7.6(d, J=8.8Hz, 2H), 7.83(d, J=8.4Hz, 2H)。

[0073] 步骤 2:[4-(2-亚甲基)丙酰基]肉桂酸叔丁酯(8a;R₁=Me, R₂=H)的制备

[0074] 实施例 3:选取一个 250mL 的三口圆底烧瓶,放入 120℃的烘箱干燥 30 分钟后取出,立即塞上瓶塞,配置上冷凝器和搅拌子,充氮气保护,用排空气法排尽空气,室温下开始投料,即加入化合物 7a (2.5g, 11.74mmol),乙酸钠(1.16g, 14.14mmol),丙烯酸叔丁酯(2.05mL),溶剂氮甲基吡咯烷酮(15mL),用注射器逐滴加入 0.02mol%Pd(OAc)₂的 NMP 溶液(3mL),在 135℃加热回流,反应 11 个小时,反应结束后,溶液为棕黑色。将反应物冷却到室温,加水(87mL),淬灭反应,溶液变为棕灰色。用乙酸乙酯萃取(45mL×3),有机相用水(45mL×2)和饱和食盐水(45mL)洗涤,并用无水硫酸钠干燥有机相。用硅藻土抽滤除去小颗粒催化剂 Pd(OAc)₂,柱层析纯化(洗脱剂,石油醚:乙酸乙酯=40:1),得到浅绿色固体 8a (2.75g),产率 90%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 1.23(t, J=7.2Hz, 2H), 1.56(s, 9H), 3.01(q, J=7.2Hz, 3H), 6.43(s, 1H), 6.47(d, J=16Hz, 2H), 7.62(d, J=16.4Hz, 2H), 7.60(d, J=8.8Hz, 2H), 7.96(d, J=8.4Hz, 2H)。

[0075] 步骤 3:[4-(2-亚甲基)丙酰基]肉桂酸叔丁酯(9a;R₁=Me, R₂=H)的制备

[0076] 实施例 3:选用一个 100mL 的三口烧瓶,加入搅拌子,放入 120℃的烘箱干燥 30 分钟后取出,立即塞上瓶塞,充氮气保护,装置冷凝水,室温下投料,化合物 8a (1.5g, 5.8mmol),乙酸酐(1.6mL),溶剂 N,N,N,N-四甲基亚甲二胺(2mL),打开冷凝水,油浴设置温度为 85℃,反应 2 小时结束。停止反应后,加入 NaHCO₃(25mL),中和乙酸酐。用乙酸乙酯(15mL×3)萃取,有机相分别用 NaHCO₃(12mL)、1M 盐酸(12mL×2)、饱和食盐水(12mL×2)洗涤,并用无水硫酸钠干燥有机相。过滤浓缩后,柱层析纯化(洗脱剂,石油醚:乙酸乙酯=30:1),得到浅黄色液体 9a (0.86g),结晶得到浅黄色晶体,产率 54%。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 1.25(s, 1H), 1.54(s, 9H), 5.63(s, 1H), 5.94(s, 1H), 6.44(d, J=16Hz, 2H), 7.56(d, J=8.4Hz, 2H), 7.60(d, J=16.4Hz, 2H), 7.74(d, J=8Hz, 2H)。

[0077] 步骤 4:[4-(2-亚甲基)丙酰基]肉桂酸(10a;R₁=Me, R₂=H)的制备

[0078] 实施例 3:选用一个 100mL 的三口烧瓶,适当大小的搅拌子,放入 120℃的烘箱干燥 30 分钟后取出,立即塞上瓶塞,氮气保护,加入化合物 9a(0.6g, 2.2mmol),加入溶剂二氯甲烷(8mL),再加入三氟乙酸(2.5mL),冰浴下反应 1 小时后,撤去冰浴继续在室温反应,共反应 4.5 小时。反应结束后将反应溶液转移至一个 50mL 的单口烧瓶中,旋转干燥,真空抽滤并用乙醚润洗,上层固体收集风干,下层滤液用石油醚和乙酸乙酯重结晶,得到白色固体 10a (0.44g),产率 93%。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 1.99(s, 3H), 5.59(s, 1H), 6.04(s, 1H), 6.65(d, J=16Hz, 1H), 7.65(d, J=16Hz, 1H), 7.70(d, J=8.4Hz, 2H), 7.82(d, J=8Hz, 2H), 12.56(s, 1H);MS(ESI, positive):m/z217(M+1)。

[0079] 实施例 4

[0080] [4-(2-亚甲基)丁酰基]肉桂酸(10b;R₁=Et, R₂=H)的制备方法

[0081] 步骤 1 :4- 丁酰基溴苯 (7b ;R₁=Et, R₂=H) 的制备

[0082] 实施例 4 :以溴苯 (1.57g, 10mmol) 和丁酰氯 (1.43mL) 为原料, 按实施例 3 步骤 1 的方法制备, 得到黄色油状液体 7b (0.69g), 易结晶得到黄色晶体, 产率 30%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.00 (t, J=8.0Hz, 3H), 1.76 (m, J=7.2Hz, 2H), 2.91 (t, J=7.2Hz, 2H), 7.6 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.82 (d, J=8.4Hz, 2H)。

[0083] 步骤 2 :4- 丁酰基肉桂酸叔丁酯 (8b ;R₁=Et, R₂=H) 的制备

[0084] 实施例 4 :以化合物 7b 为原料, 按实施例 3 步骤 2 的方法制备, 得到白色固体 8b (0.52g), 产率 87%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.01 (t, J=7.6Hz, 3H), 1.54 (s, 9H), 1.78 (m, J=7.2Hz, 2H), 2.94 (t, J=7.2Hz, 2H), 6.45 (d, J=16Hz, 1H), 7.45 (d, J=16Hz, 1H), 7.58 (d, J=8Hz, 2H), 7.96 (d, J=8.4Hz, 2H)。

[0085] 步骤 3 :[4-(2- 亚甲基) 丁酰基] 肉桂酸叔丁酯 (9b ;R₁=Et, R₂=H) 的制备

[0086] 实施例 4 :以化合物 8b 为原料, 按实施例 3 步骤 3 的方法制备, 得到淡绿色固体 9b (0.11g), 产率 49%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 1.13 (t, J=7.6Hz, 2H), 1.54 (s, 9H), 2.49 (q, J=7.6Hz, 2H), 5.58 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 6.44 (d, J=16Hz, 1H), 7.45 (d, J=16Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.6 (d, J=16Hz, 2H), 7.76 (d, J=8Hz, 2H)。

[0087] 步骤 4 :[4-(2- 亚甲基) 丁酰基] 肉桂酸 (10b ;R₁=Et, R₂=H) 的制备

[0088] 实施例 4 :以化合物 9b 为原料, 按实施例 3 步骤 4 的方法制备, 得到灰白色固体物 10b (80mg), 产率 90%。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 1.06 (t, J=7.2Hz, 3H), 2.40 (q, J=7.5Hz, 2H), 5.55 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 6.67 (d, J=16.2Hz, 1H), 7.65 (d, J=15.9Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.84 (d, J=8.4Hz, 2H), 12.66 (s, 1H); MS (ESI, negative): m/z 229 (M-1)。

[0089] 实施例 5

[0090] [4-(2- 亚甲基) 正戊酰基] 肉桂酸 (10c ;R₁=n-Pr, R₂=H) 的制备方法

[0091] 步骤 1 :4- 正戊酰基溴苯 (7c ;R₁=n-Pr, R₂=H) 的制备

[0092] 实施例 5 :以溴苯 (1.57g, 10mmol) 和正戊酰氯 (1.5mL) 为原料, 按实施例 3 步骤 1 的方法制备, 得到浅黄色油状液体 7c (0.69g), 结晶得到黄色晶体, 产率 80%。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 1.29 (t, J=7.2Hz, 2H), 1.35 (m, J=7.2Hz, 2H), 1.35 (m, J=7.2Hz, 2H), 1.43 (m, J=7.2Hz, 2H), 2.93 (t, J=7.5Hz, 3H), 7.72 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.84 (d, J=8.4Hz, 2H)。

[0093] 步骤 2 :4- 正戊酰基肉桂酸叔丁酯 (8c ;R₁=n-Pr, R₂=H) 的制备

[0094] 实施例 5 :以化合物 7c 为原料, 按实施例 3 步骤 2 的方法制备, 得到浅绿色固体 8c (0.7g), 产率 49%。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 1.29 (t, J=7.2Hz, 2H), 1.35 (m, J=7.2Hz, 2H), 1.35 (m, J=7.2Hz, 2H), 1.43 (m, J=7.2Hz, 2H), 2.93 (t, J=7.5Hz, 3H), 6.45 (d, J=16Hz, 2H), 7.56 (d, J=16Hz, 2H), 7.72 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.84 (d, J=8.4Hz, 2H)。

[0095] 步骤 3 :[4-(2- 亚甲基) 正戊酰基] 肉桂酸叔丁酯 (9c ;R₁=n-Pr, R₂=H) 的制备

[0096] 实施例 5 :以化合物 8c 为原料, 按实施例 3 步骤 3 的方法制备, 得到乳白色或者略带淡黄色固体 9c 约 (0.3g), 产率 94%。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 0.97 (t, J=7.6Hz, 2H), 1.52 (m, J=7.2Hz, 2H), 1.56 (s, 9H), 2.45 (t, J=7.6Hz, 2H), 5.58 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 6.44 (d, J=15.6Hz, 2H), 7.56 (d, J=8Hz, 2H), 7.60 (d, J=16Hz, 2H), 7.76 (d, J=8.4Hz, 2H)。

[0097] 步骤 4 :[4-(2- 亚甲基) 正戊酰基] 肉桂酸 (10c ;R₁=n-Pr, R₂=H) 的制备

[0098] 实施例 5 :以化合物 9c 为原料, 按实施例 3 步骤 4 的方法制备, 得到白色或略带

浅黄色的固体 10c (188mg), 产率 94%。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ 1.40(t, J=7.38Hz, 3H), 1.50(m, H), 2.50(t, J=1.71Hz, 2H), 5.57(s, 1H), 5.95(s, 1H), 6.66(d, J=16.05Hz, 1H), 7.65(d, J=16.02Hz, 1H), 7.72(d, J=8.25Hz, 2H), 7.83(d, J=8.31Hz, 2H), 12.60(s, 1H); MS(ESI, negative): m/z 243 (M-1)。

[0099] 实施例 6

[0100] [4-(2-亚甲基)正己酰基]肉桂酸(10d; R₁=n-Bu, R₂=H)的制备方法

[0101] 步骤 1: 4-正己酰基溴苯(7d; R₁=n-Bu, R₂=H)的制备

[0102] 实施例 6: 以溴苯(1.57g, 10mmol)和正己酰氯(1.6mL), 按实施例 3 步骤 1 的方法制备, 得到浅黄色或浅绿色晶体 7d (0.88g), 产率 35%。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 0.91(t, J=7.2Hz, 2H), 1.26(t, J=7.77Hz, 2H), 1.75(m, J=7.0Hz, 2H), 2.93(t, J=7.38Hz, 2H), 7.60(d, J=8.19Hz, 2H), 7.82(d, J=8.12Hz, 2H)。

[0103] 步骤 2: 4-正己酰基肉桂酸叔丁酯(8d; R₁=n-Bu, R₂=H)的制备

[0104] 实施例 6: 以化合物 7d 为原料, 按实施例 3 步骤 2 的方法制备, 得到白色或微浅绿色固体 8d (0.6g), 产率 85%。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 0.91(t, J=2.49Hz, 2H), 1.35(m, J=3.63Hz, 2H), 1.38(m, J=3.66Hz, 2H), 1.75(m, J=2.67Hz, 2H), 2.96(t, J=7.29Hz, 2H), 6.45(d, J=16.05Hz, 2H), 7.60(d, J=16.23Hz, 2H), 7.61(d, J=8.01Hz, 2H), 7.96(d, J=8.4Hz, 2H)。

[0105] 步骤 3: [4-(2-亚甲基)正己酰基]肉桂酸叔丁酯(9d; R₁=n-Bu, R₂=H)的制备

[0106] 实施例 6: 以化合物 8d 为原料, 按实施例 3 步骤 3 的方法制备, 得到淡黄色固体 9d (0.3g), 产率 94%。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 0.95(t, J=7.17Hz, 2H), 1.43(m, J=2.76Hz, 2H), 1.48(m, J=3.87Hz, 2H), 5.30(s, 2H), 5.58(s, 1H), 6.45(d, J=15.99Hz, 2H), 7.6(d, J=15.81Hz, 2H), 7.56(d, J=8.22Hz, 2H), 7.75(d, J=8.34Hz, 2H)。

[0107] 步骤 4: [4-(2-亚甲基)正己酰基]肉桂酸(10d; R₁=n-Bu, R₂=H)的制备

[0108] 实施例 6: 以化合物 9d 为原料, 按实施例 3 步骤 4 的方法制备, 得到白色或米白色的固体 10d (119mg), 产率 99%。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ 0.89(t, J=9.48Hz, 3H), 1.35(m, J=7.2Hz, 2H), 1.40(m, J=1.1Hz, 2H), 2.40(t, J=9.2Hz, 2H), 5.55(s, 1H), 5.95(s, 1H), 6.66(d, J=16.05Hz, 1H), 7.65(d, J=16.02Hz, 1H), 7.72(d, J=8.31Hz, 2H), 7.83(d, J=8.28Hz, 2H), 12.60(s, 1H); MS(ESI, negative): m/z 257 (M-1)。

[0109] 实施例 7

[0110] (4-丙酰基)肉桂羟肟酸(12a; R₁=Me, R₂=H)的制备

[0111] 步骤 1: 4-丙酰基肉桂酸叔丁酯(8a; R₁=Me, R₂=H)的制备

[0112] 实施例 7: 同实施例 3 中的步骤 2

[0113] 步骤 2: (4-丙酰基)肉桂酸(11a; R₁=Me, R₂=H)的制备

[0114] 实施例 7: 将所需要的仪器 50mL 三口烧瓶, 磁子, 放入 120℃ 的烘箱干燥 30 分钟后取出, 在氮气保护下冷却至室温。在三口烧瓶中加入无水二氯甲烷(4mL), 冰浴冷却到 0℃, 加入化合物 8a (0.3g, 1.15mmol) 溶解于其中, 于 0℃ 搅拌, 一次性地加入三氟乙酸(TFA)(1.2mL), 反应混合物于 0℃ 搅拌 1h, 然后升温至室温, 持续搅拌 1h 左右。溶剂浓缩。柱层析纯化产物(洗脱剂: DCM: MeOH=40:1), 得到白色粉末状固体 11a (0.2g), 产率 93%。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 1.09(t, J=7.2Hz, 3H), 3.06(m, J=7.2Hz, 2H), 6.66(d, J=16Hz, 1H), 7.64(d, J=16.4Hz, 1H), 7.83(d, J=8Hz, 2H), 7.98(d, J=8Hz, 2H), 12.55(s, 1H)。

[0115] 步骤3:(4-丙酰基)肉桂羟肟酸(12a; $R_1=Me$, $R_2=H$)的制备

[0116] 实施例7:将所需要的仪器两个50mL三口烧瓶,磁子,放入120℃的烘箱干燥30分钟后取出,在氮气保护下冷却至室温。于室温下在一个50mL的三口烧瓶中一次性加入化合物11a(0.1g,0.49mmol),DIEA(0.18mL,0.98mmol,2equiv.),DMF(1mL),加入HBTU(0.21g,0.54mmol,1.1equiv.)。混合物在室温下搅拌5-10min。在另一个50mL三口烧瓶中,室温下加入 $H_2NOH \cdot HCl$ (0.07g,0.98mmol,2equiv.),DMF(0.5mL),DBU(0.15mL,0.98mmol,2equiv.),搅拌,得到一个性质均一的溶液。得到的均一性溶液室温下加到第一个三口烧瓶中,然后整个反应混合物在室温下搅拌一个小时。浓缩,尽可能除去大量DMF,加入乙酸乙酯(11mL)进行溶解,用水(4mL)和饱和食盐水(4mL×2)洗涤,无水 $NaSO_4$ 干燥。过滤,浓缩,并柱层析纯化粗产物(洗脱剂:DCM:MeOH=20:1),得到红棕色固体粉末12a(0.05g),产率46%。 1H NMR(300MHz, $DMSO-d_6$): δ 1.17(t, $J=7.5Hz$, 3H), 3.04(m, 2H), 6.59(d, $J=15.3Hz$, 1H), 7.51(d, $J=15Hz$, 1H), 7.70(d, $J=7.0Hz$, 2H), 7.99(d, $J=7.4Hz$, 2H), 9.15(s, 1H), 10.87(s, 1H); MS(EI, negative): m/z 218(M-1)。

[0117] 实施例8

[0118] (4-正戊酰基)肉桂羟肟酸(12c; $R_1=n-Pr$, $R_2=H$)的制备

[0119] 步骤1:4-正戊酰基肉桂酸叔丁酯(8c; $R_1=n-Pr$, $R_2=H$)的制备

[0120] 实施例8:同实例5的步骤2

[0121] 步骤2:(4-正戊酰基)肉桂酸(11c; $R_1=n-Pr$, $R_2=H$)的制备

[0122] 实施例8:以化合物8c(0.4g),按实施例7步骤3的方法制备,得到白色粉末状固体11c(0.4g),产率98%。 1H NMR(300MHz, $DMSO-d_6$): δ 0.92(t, $J=7.3Hz$, 3H), 1.34(m, $J=5.5Hz$, 2H), 1.60(m, $J=4.9Hz$, 2H), 3.02(m, $J=7.3Hz$, 2H), 6.67(d, $J=16.1Hz$, 1H), 7.64(d, $J=16.1Hz$, 1H), 7.83(d, $J=8.4Hz$, 2H), 7.89(d, $J=8.4Hz$, 2H), 12.66(s, 1H)。

[0123] 步骤3:(4-正戊酰基)肉桂羟肟酸(12c; $R_1=n-Pr$, $R_2=H$)的制备

[0124] 实施例8:以化合物11c(0.2g,0.87mmol)为原料,按实施例7步骤4的方法制备,得到红棕色固体粉末12c(0.08g),产率32%。

[0125] 实施例9

[0126] (4-氟)肉桂羟肟酸(14a; $R_3=4-F$)的制备

[0127] 将所需要的仪器两个50mL三口烧瓶,磁子,放入120℃的烘箱干燥30分钟后取出,在氮气保护下冷却至室温。于室温下在一个50mL的三口烧瓶中一次性加入(4-氟)肉桂酸13a(0.5g,3mmol),DIEA(1.05mL,6mmol,2equiv.),DMF(6mL),加入HBTU(1.25g,3.3mmol,1.1equiv.)。混合物在室温下搅拌5-10min。在另一个50mL三口烧瓶中,室温下加入 $H_2NOH \cdot HCl$ (0.42g,6mmol,2equiv.),DMF(3mL),DBU(0.9mL,6mmol,2equiv.),搅拌,得到一个性质均一的溶液。得到的均一性溶液室温下加到第一个三口烧瓶中,然后整个反应混合物在室温下搅拌一个小时。浓缩,尽可能除去DMF,加入乙酸乙酯(65mL)溶解,用水(25mL×2)和饱和食盐水(25mL×2)洗涤,无水 $NaSO_4$ 干燥。过滤,浓缩,柱层析纯化粗产物(洗脱剂:DCM:MeOH=40:1),得到红棕色固体粉末14a(0.052g),产率20%。 1H NMR(300MHz, $DMSO-d_6$): δ 6.41(d, $J=15.5Hz$, 1H), 7.25(t, $J=7.85Hz$, 2H), 7.46(d, $J=15.5Hz$, 1H), 7.63(t, $J=7.3Hz$, 2H), 9.07(s, 1H), 10.78(s, 1H)。

[0128] 实施例10

[0129] (4- 氯) 肉桂羟肟酸 (14b ;R₃=4-Cl) 的制备

[0130] 以 (4- 氯) 肉桂酸 13b (0. 5g, 2. 74mmol) 为原料, 按实施例 9 的方法制备, 得到淡粉红色固体粉末 14b (0. 48g), 产率 88%。

[0131] 实施例 11

[0132] (4- 溴) 肉桂羟肟酸 (14c ;R₃=4-Br) 的制备

[0133] 以 (4- 溴) 肉桂酸 13c (0. 5g, 2. 2mmol) 为原料, 按实施例 9 的方法制备, 得到白色固体粉末 14c (0. 26g), 产率 50%。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 6. 48 (d, J=15. 8Hz, 1H), 7. 43 (t, J=15. 9Hz, 1H), 7. 52 (d, J=8. 5Hz, 2H), 7. 61 (t, J=8. 4Hz, 2H), 9. 09 (s, 1H), 10. 80 (s, 1H)。

[0134] 实施例 12

[0135] 抗菌活性测定

[0136] 选取革兰氏阴性细菌大肠杆菌和革兰氏阳性细菌金黄色葡萄球菌为测试细菌。将灭菌后的 LB 固体培养基趁热倒入培养皿中, 待培养基凝固后, 加入 0. 1mL 的菌液, 用玻璃刮铲涂匀, 5-10min 后, 将含有不同重量 (10 μ g、50 μ g、100 μ g、200 μ g) 被测化合物的滤纸片放在含有菌液的培养基上, 然后放在 30℃ 的生化培养箱中培养过夜, 最后观察抑菌圈大小。每组实验进行 3 次平行测试。

[0137] 用该方法测定了实施例中的 12 个化合物, 以磷霉素和已知的革兰氏阴性抗菌剂 CHIR-090 为阳性对照。其中第 I 类化合物对大肠杆菌 (图 1 的 1 号滤纸片) 和金黄色葡萄球菌 (图 2 的 2 号滤纸片) 只显示出微弱的抑制作用; 第 II 类化合物对大肠杆菌 (表 1) 和金黄色葡萄球菌 (表 2) 均有明显的抑制作用, 特别是化合物 10b, 显示出了广谱性; 第 III 类化合物对大肠杆菌 (表 3) 和金黄色葡萄球菌 (表 4) 都有很好的抗菌活性。图 3: 第 III 类化合物在不同用量时对大肠杆菌的抑制效果; 图片说明: 1 号纸片为化合物 11a, 2 号纸片为化合物 12a, 3 号纸片为化合物 14b, 4 号纸片为化合物 14a, 5 号纸片为 DMSO (空白)。图 4: 第 III 类化合物在不同用量时对金黄色葡萄球菌的抑制效果; 图片说明: 1 号纸片为化合物 11a, 2 号纸片为化合物 12a, 3 号纸片为化合物 14b, 4 号纸片为化合物 14a, 5 号纸片为 DMSO (空白)。

[0138] 表 1. 第 II 类化合物对大肠杆菌的抑制作用

[0139]

化合物 用量	10 c	10 a	10 b	10 d	磷霉素	CHIR-090
10 μ g	-	-	-	-	-	+++
50 μ g	-	+	+	++	++	+++
100 μ g	-	+	+	+	++	+++
200 μ g	-	++	-	+	++	+++

[0140] 表 2. 第 II 类化合物对金黄色葡萄球菌的抑制作用

[0141]

化合物 用量	10 c	10 a	10 b	10 d	磷霉素	CHIR-090
10 μ g	-	+	+	-	++	-
50 μ g	+	+	+	-	+	-
100 μ g	+	++	-	+	++	-
200 μ g	+	++	-	+	+++	-

[0142] 注释：(1) 磷霉素为已上市药物；CHIR-090 为对革兰氏阴性菌有抑制效果的已知化合物；

[0143] (2) 抗菌活性：“-”表示无效果，抑菌圈直径 16mm 以下；“+”表示抑菌活性较弱，抑菌圈直径为 16-22mm；“++”表示抑菌活性较好，抑菌圈直径为 22-28mm；“+++”表示抑菌活性很好，抑菌圈直径为 28-32mm。

[0144] 表 3. 第 III 类化合物对大肠杆菌的抑制作用

[0145]

化合物 用量	11 a	12 a	14 b	14 a	11 c	14 c	DMSO
10ug	-	-	-	-	-	-	-
50ug	++	++	++	++	-	+++	-
100ug	+++	-	++	+++	-	++	-
200ug	-	-	+	++	-	++	-

[0146] 表 4. 第 III 类化合物对金黄色葡萄球菌的抑制作用

[0147]

化合物 用量	11 a	12 a	14 b	14 a	11 c	14 c	DMSO
10ug	-	-	-	-	-	-	-
50ug	-	-	++	++	-	+	-
100ug	-	-	+++	++	-	++	-
200ug	-	-	++	+++	-	++	-

[0148] 注释：(1) DMSO 为空白对照组；(2) 抗菌活性：“-”表示无效果；“+”表示抑菌活性较弱(抑菌圈直径为 12-14mm)；“++”表示抑菌活性较强(抑菌圈直径为 14-18mm)；“+++”表示抑菌活性强(抑菌圈直径为 18mm 以上)。

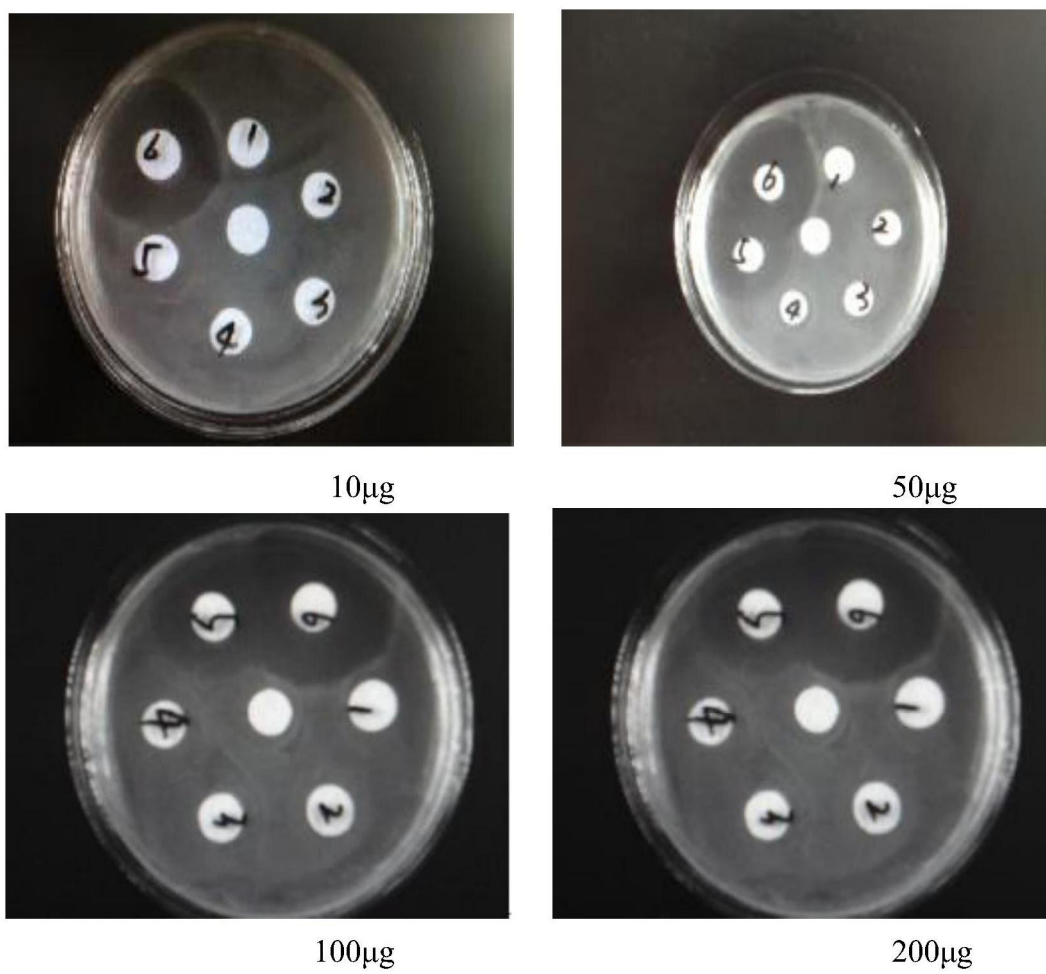


图 1

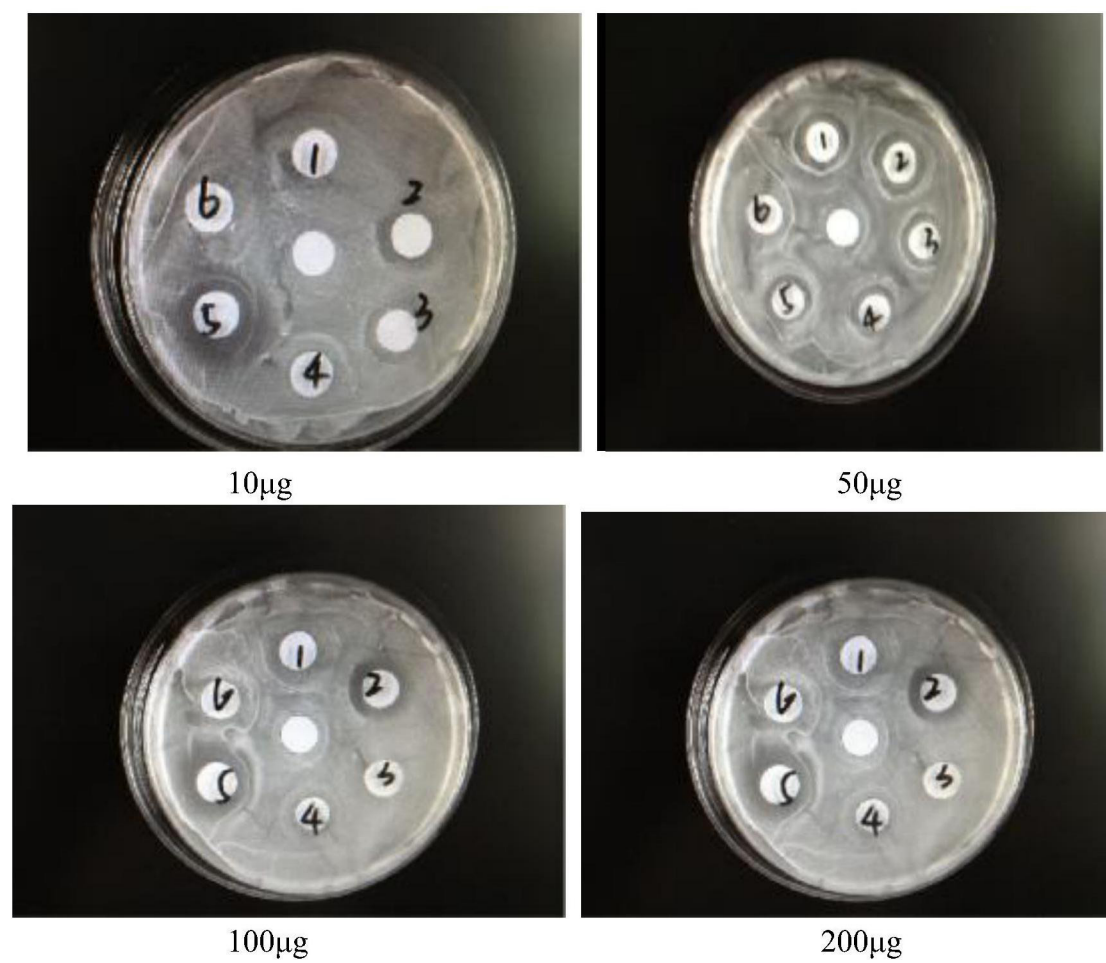


图 2

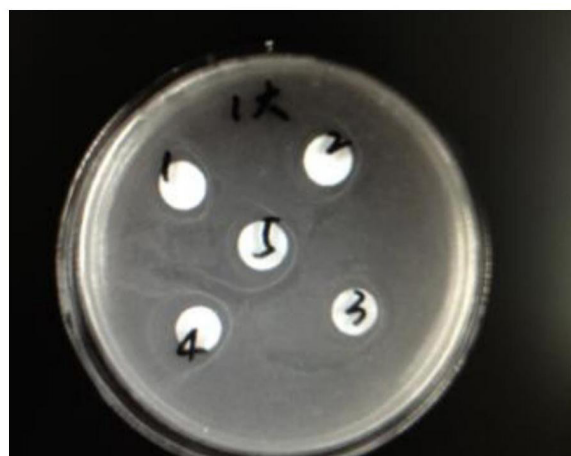
10 μ g50 μ g100 μ g200 μ g

图 3



10µg



50µg



100µg



200µg

图 4