

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 200480026092.5

[51] Int. Cl.

A01N 37/18 (2006.01)

C07C 233/20 (2006.01)

C09D 5/16 (2006.01)

[45] 授权公告日 2008年9月3日

[11] 授权公告号 CN 100415095C

[22] 申请日 2004.9.10

[21] 申请号 200480026092.5

[30] 优先权

[32] 2003.9.12 [33] NO [31] 20034069

[86] 国际申请 PCT/NO2004/000270 2004.9.10

[87] 国际公布 WO2005/025314 英 2005.3.24

[85] 进入国家阶段日期 2006.3.10

[73] 专利权人 阿克西迈德股份有限公司

地址 挪威卑尔根

[72] 发明人 托尔斯滕·赫尔辛

埃纳尔·巴克斯塔

[56] 参考文献

US 5629045A 1997.5.13

审查员 索 翌

[74] 专利代理机构 中原信达知识产权代理有限责
任公司

代理人 杨 青 樊卫民

权利要求书3页 说明书15页 附图6页

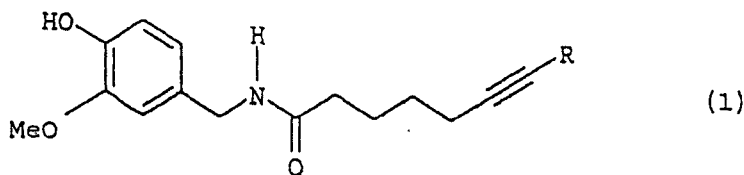
[54] 发明名称

辣椒素衍生物及其生产方法和应用

[57] 摘要

本发明涉及新的化合物，即辣椒素衍生物，其生产的新方法及其作为用于船舶装置和船只以及陆上结构的漆和涂料中的微生物防护剂的应用。

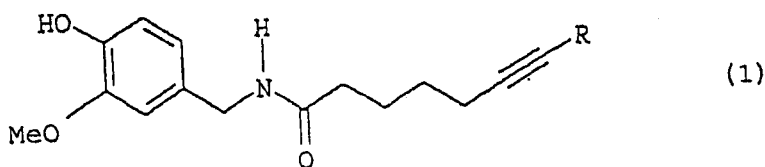
1. 一种化合物，其特征在于具有通式(1)，



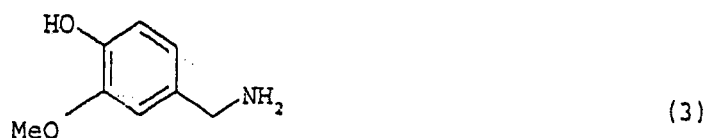
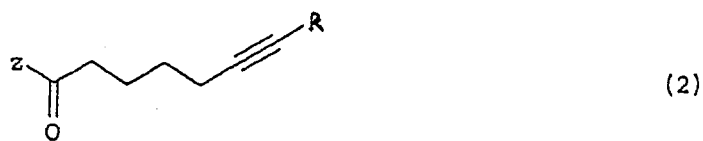
其中 R 为烷基，三氟甲基，环烷基，苯基或卤素。

2. 根据权利要求 1 的化合物，其中 R 为 C₁-C₈ 烷基。
3. 根据权利要求 1 的化合物，其中 R 为 C₁-C₄ 烷基。
4. 根据权利要求 2 的化合物，其中 R 为异丙基。
5. 根据权利要求 2 的化合物，其中 R 为 C₄ 烷基。
6. 根据权利要求 1 的化合物，其中 R 为苯基。

7. 产生下式(1)的化合物的方法，

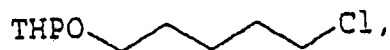
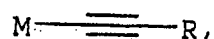


包括将下式(2)的羧酸或者羧酸衍生物与式(3)的香草基氨反应产生式(1)的辣椒素衍生物，其中式(2)中的 Z 为 Cl, OH, R¹O, 或 NR¹₂, R¹ 为烷基, R 为烷基, 三氟甲基, 环烷基, 苯基或卤素, 以及

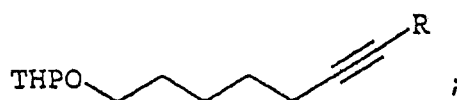


8. 权利要求 7 的方法，其中式(2)的化合物由如下步骤产生：

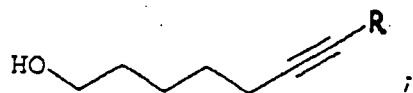
将下式的炔属化合物与下式的保护的 5-氯代-1-戊醇反应，其中 M 为 Li, Na, K, 或 EtMgBr:



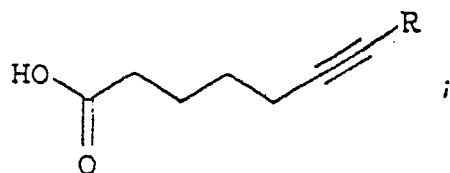
产生下式的保护的炔属醇化合物：



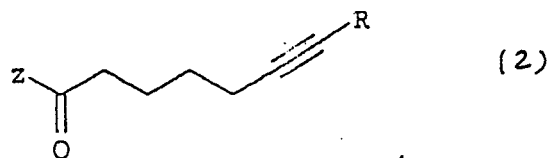
从该化合物除去保护基产生下式游离的炔属醇化合物：



氧化该化合物以便产生下式的炔属羧酸：

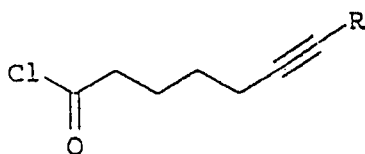


任选将羧酸转化成式(2)的羧酸衍生物



其中，Z 如权利要求 7 所定义，除了为 OH。

9. 权利要求 8 的方法，其中式(2)的羧酸衍生物为下式的酰基氯：



10. 权利要求 1 到 6 任一项的式(1)的化合物在制备微生物防护剂组合物中的应用。

11. 权利要求 1 到 6 任一项的式(1)化合物在生产漆或者涂料中的应用。

12. 漆或者涂料，包含式(1)的化合物。

13. 权利要求 12 的漆或者涂料在船只，船舶装置，木头或者陆上装置中的应用。

辣椒素衍生物及其生产方法和应用

本发明涉及新的化合物，即辣椒素衍生物，其生产的新方法及其作为微生物防护剂在漆和涂料，尤其是用于船舶装置和船只，以及陆上设备和材料的漆和涂料中的应用。

当船体干净并平滑而且没有海洋生物的生长时，那么船只在水中的行进就会较快速同时燃烧较少的燃料。

现今三丁基锡(TBT)被用来阻止藻类和海洋植物，贝类，海洋郁金香及类似物在船只上的生长。这种生长产生摩擦力，从而必然伴有燃料费的飞涨。因此将 TBT 添加到船舶用漆中以便产生所谓的“抗船体附生物”的漆。TBT 使与其接触的海洋生物中毒因此保持船只的侧面没有海洋生物的生长。

令人遗憾地 TBT 具有大量环境上的副作用。TBT 不仅影响试图依附船只侧面的海洋生物，而且使其它的海洋生物中毒。此外，已经显示 TBT 积累在海洋食物链中并引起多种生物不正常的发育。此外，已经显示 TBT 引起牡蛎壳体结构的畸形，蜗牛的性逆转以及其它海洋物种的免疫紊乱以及神经毒性和遗传改变。

这些发现已经导致 UN 国际海事组织(IMO)决定禁令 TBT 在船舶漆中的所有应用。一旦运载至少 25%的世界总吨位或者构成 25 %的 IMO 成员国的所有船旗国批准了该条约，该禁令将生效。不管上述的最低要求是否满足，该条约将最迟在 2008 年 1 月 1 日生效。

因此，2008 年 1 月后将会有对 TBT 在这种漆中的应用的绝对禁止令。此外，这种漆必须物理上除去或者在上面涂敷一层防止 TBT 与水

接触的保护层漆。

因此,需要其它的可以代替船舶漆中的 TBT 的无毒微生物防护剂。

根据本发明,一类新的化合物可以代替 TBT 作为微生物防护剂。这类新的化合物是天然存在物质辣椒素的新的衍生物,所述辣椒素提取自红辣椒(*Capsicum annum*)及其他胡椒果实(*Capsicum fructus*)。

辣椒素((E)-8-甲基-N-香草基-6-壬烯酰胺)如上所述提取自红辣椒。众所周知这种提取物已经用作船舶漆中的微生物防护剂。也已经存在了描述在 Dray, N. S. *Biochemical Pharmacology*, 44, (1992), 611 中的其它有用的药理学特性。

然而,辣椒素提取物具有下列缺点,使其不适合作为“抗船体附生物漆”中的成分。

首先,因为这种提取物基于天然的原料,由于原料供应的自然波动产生足够量的可能性也会有波动,而原料的供应也将取决于作物的大小,品质,价格等。现今这种原料大供应是非常不可靠的。

其次,标准化辣椒素提取物包含至少 3 种异构体,具有不同的化学性质而且难以区分。因此可能很难获得具有用于目的应用的充分均一纯度以及成分的辣椒素提取物。

第三,现代的船舶漆是基于防护剂与聚合物基底的化学键合以免防护剂被立即冲到海水中。这种键合于聚合物基的防护剂与海水和聚合物基底的反应同步释放。防护剂的亲水性越低,船舶漆的使用寿命将越长。天然的辣椒素提取物由几种不同化学性质的异构体组成而这些异构体的水溶性随着水的 pH 值变化而变化。基于天然的辣椒素提取物,这将引起防护剂产物溶解性不需要并且不可控制的变化。

从美国专利 5,143,545 认识到一种含有类似例如氯霉素的抗生素类活性剂的抗船体附生物漆。通过这种用于对抗人类传染病的抗生素的传播构成的抗生素抗性的危险显示应该避免抗船体附生物漆中这种活性成分的应用。

从美国专利 5,226,380 认识到一种含有红椒或者辣椒油树脂衍生物作为活性剂的粒子的抗船体附生物漆。这些基于辣椒素或者红椒的活性剂在如上所述的原材料供应中受到相同的限制。这也适用于美国专利 5,397,385 的抗船体附生物漆。其包含作为活性成分的细粉状的辣椒素，辣椒油树脂的液体溶液或者结晶辣椒素。美国专利 5,629,045 也描述一种含有辣椒素和具有烷基衍生基的香草基酰胺衍生物作为活性成分的抗船体附生物漆。香草基酰胺衍生物的产生是基于辣椒素的提取物。美国专利 5,698,191 的漆也包含组合皂草苷化合物的辣椒油树脂。

本发明的一个目的是提供没有毒性并且不在海洋食物链中累积的 TBT 的替代物。

本发明的另一目的是提供先前已知的辣椒素产物的替代物，从而避免原材料的不可靠供应以及价格和品质波动的问题。

本发明的另一目的是提供已知的辣椒素产物的替代物，其可以确定成分和高产品纯度产生。

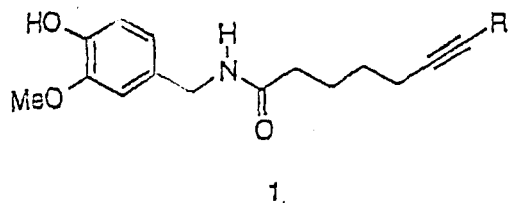
本发明的另一目的是提供已知辣椒素产物的替代物，其具有确定和/或降低的亲水性。

另外一个目的是提供具有广谱生物学活性的产物。

另一目的是提供具有可以接受的生态学分布的防护剂产物。

这些目的通过在下面描述随附权利要求限定的特征得以实现。

根据本发明提供了新的化合物，即可称作苯基辣椒素的新的辣椒素炔类似物。本发明的新的化合物的特征在于下式(1)的化合物，

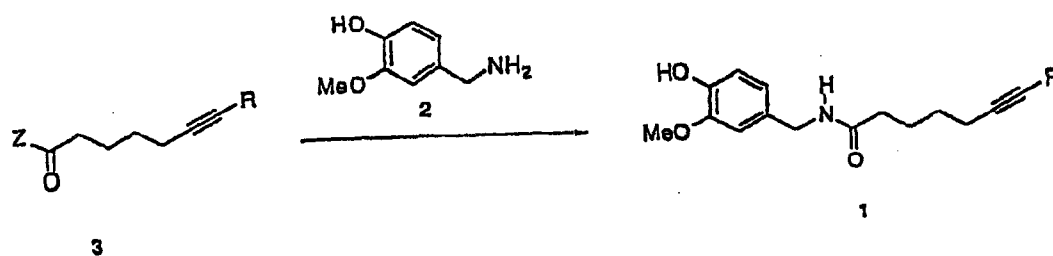


其中 R 是选自烷基，三氟甲基，环烷基，苯基或者卤素的取代基；当所述取代基 R 包含碳链时，可以是直链或者支链的，也可以用烷基，烯基，炔基，烯丙基，芳基，烷氧基，芳氧基，烷酰基，芳酰基，氨基，烷基硫基，芳基硫基，氰基，环烷基，环烯基，卤素，羟基，氧，硝基，三氟甲基进一步取代。

当 R 包含碳链时，碳链具有从 1 到 8 的碳原子，更优选从 2 到 6 的碳原子。另一组优选的式(1)化合物是那些 R 中具有碳链为 1-4 碳原子长的化合物。

尤其优选的化合物组中，R 是具有 1-4 个碳原子的烷基，最优选的化合物中的 R 是异丙基或者丙基。

式(1)化合物可以通常如下列反应图 A 所示，由 Z 为 HO 的羧酸衍生物(3)或者羧酸用香草基氨转化产生式(1)的辣椒素衍生物产生：



$Z = \text{Cl}, \text{OH}, \text{R}^1\text{O}, \text{NR}^1_2$

$\text{R}^1 = \text{烷基}$

R 是选自烷基, 三氟甲基, 环烷基, 苯基或者卤素的取代基; 当所述取代基 R 含有碳链时, 可以是直链或者支链的, 也可以用烷基, 烯基, 炔基, 烯丙基, 芳基, 烷氧基, 芳氧基, 烷酰基, 芳酰基, 氨基, 烷基硫基, 芳基硫基, 氰基, 环烷基, 环烯基, 卤素, 羟基, 氧, 硝基, 三氟甲基进一步取代。

羧酸衍生物(3)是指包括任一用于反应图 A 所示的反应的反应物, 并且可能最优选为酯, 酰胺或者酰基氯。在本说明书中, 术语“羧酸衍生物(3)”也包括羧酸(4)本身。

来自香兰素的香草基氨化合物(2)可以由 Kaga, H., Miura, M. 和 Kazuhiko, O., J. Org. Chem. 54(1989)3477 所述的产生。获得 42% 的产率。

其它的反应物, 化合物(3)或者(4)可以通过下列步骤产生:

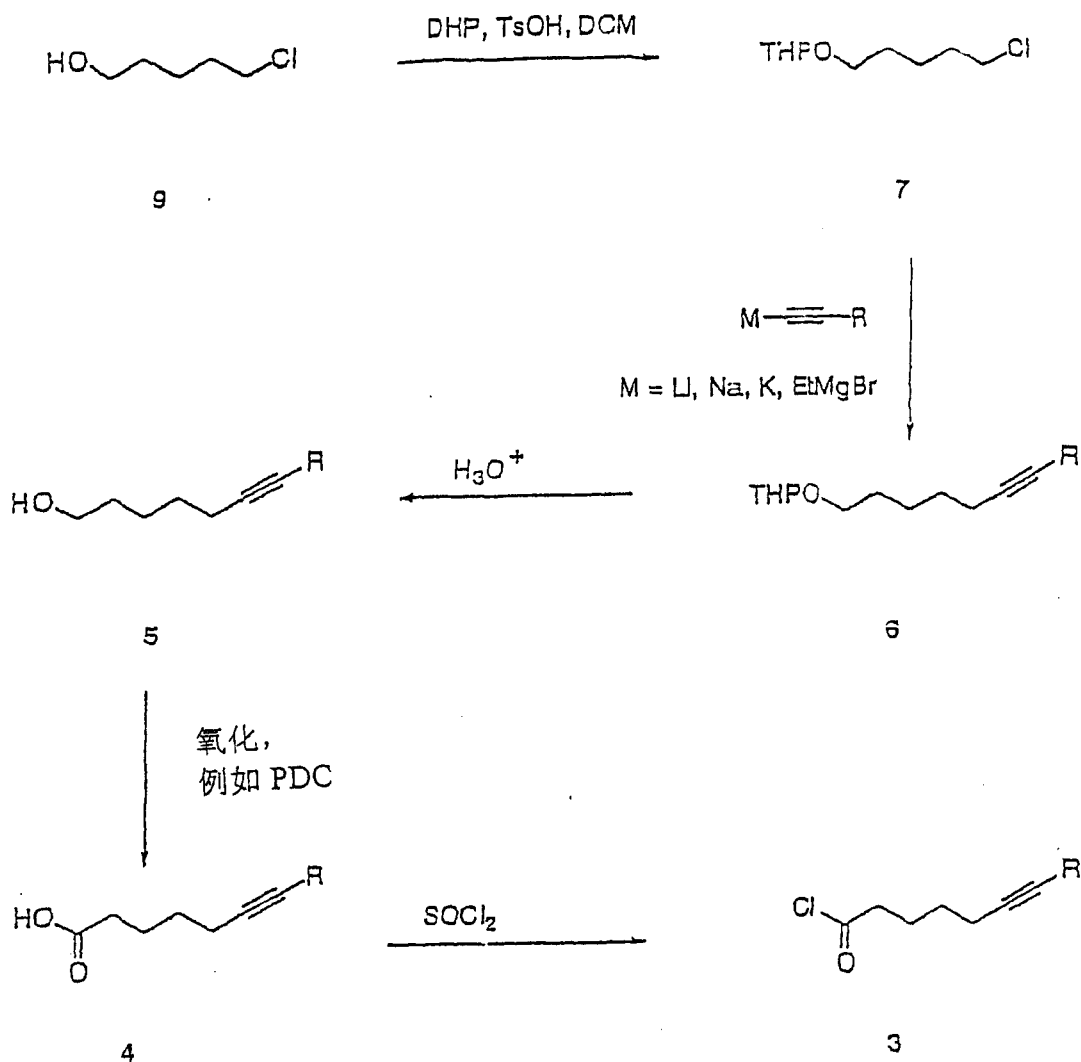
用保护的 5-氯代-1-戊醇(7)转化炔属化合物(8)产生保护的炔属醇化合物(6);

从化合物(6)分解保护基产生游离的炔属醇化合物(5);

氧化化合物(5)产生羧酸(4); 以及

或者将酸(4)转变成羧酰氯(3)。

反应顺序图示在下反应图 B 中：



R 是选自烷基，三氟甲基，环烷基，苯基或者卤素的取代基；当所述取代基 R 包含碳链时，可以是直链或者支链的，也可以用烷基，烯基，炔基，烯丙基，芳基，烷氧基，芳氧基，烷酰基，芳酰基，氨基，烷基硫基，芳基硫基，氰基，环烷基，环烯基，卤素，羟基，氧，硝基，三氟甲基进一步取代。

本发明的一个实施方案中具有式(1)的新的辣椒素炔类似物可以用

作微生物防护剂。微生物防护剂可以单独或者作为微生物防护剂混合物的成分包含在漆或者涂料中产生防止微生物及其他活生物在施用了这种产品的表面上生长的成品。

所述试剂或者混合物可以添加到漆或者涂料中，使得活性的式(1)化合物的存在浓度为按重量计 0.1-50%，尤其是按重量计 0.2-10%的浓度。将式(1)化合物添加到漆或者涂料中的最优选浓度为按重量计 0.5-5%，尤其是按重量计 0.3-1%的浓度。

本发明的一个实施方案是包括两种或多种式(1)化合物的组合的微生物防护剂。

本发明的另一实施方案是包括式(1)化合物与另一微生物防护剂的组合的微生物防护剂。

本发明的另一实施方案是微生物防护剂混合物，其中式(1)化合物与一或者多种惰性添加剂，诸如溶剂，粘度改性剂，即稀释剂或者增稠剂；和/或防腐剂包含在混合物中。

本发明的另一实施方案是漆或者涂料，其中添加了本发明的微生物防护剂或者混合物以免微生物或者其他的小生物，如海贝壳，藻类，海洋郁金香，海洋植物以及真菌的生长。这种漆，称为“抗船体附生物”漆主要用于船只，特别是船体，或者船舶装置，诸如溶液环境的外壳，船埠结构以及码头。也可以在涂料中应用本发明的微生物防护剂或者混合物，所述涂料可施用于例如涂漆层上以便形成水密表面或者具有其它期望特性的表面。

本发明的另一实施方案是对应于如上所述用于陆上装置以及结构，尤其是基于木头诸如木料，木制板等的漆或者涂料。

生物试验

为了阐明辣椒素的生物学活性，进行了如下所述的生物试验。该实验显示辣椒素具有本发明所述的生物学活性以及效果。在其它的船底物质或者漆中，辣椒素和/或其它的式(1)化合物在本实验所用的浓度下可以获得其它的活性。

实验流程

将辣椒素混入已经声明不含杀菌剂的市售船底漆中。漆的商标名为 Fabio Eco™ 并由 International Paint, Akzo-Nobel 生产。每 kg 漆用 0 g, 1 g 和 5 g 辣椒素产生 3 种不同的浓度。首先将辣椒素溶于 10 ml 的稀释剂(International No. 3)然后混入漆。仅仅 Fabio Eco 和 10 ml 的稀释剂的混合物被用作对照。施用之前将漆混合物静置 1 小时。将漆施用于大量有机玻璃板(11×11×0.2 cm)上。

总共给 15 块板上漆。

5 块板上对照漆(0 g/kg 辣椒素)

5 快板上 1 g/kg 的辣椒素

5 快板上 5 g/kg 的辣椒素

按照厂商的规定将漆板在 21℃ 静置干燥 24 小时。将漆板安装在铝框架上，并在试验筏上伸到海面以下 0.5-1 m。试验筏放置在水深 10 m 的船舶生物实验室外。漆板放置从 2001 年 7 月 4 日到 2001 年 8 月 31 日的时间段。这个时间段是船体上海洋生物首先是海洋郁金香(*Balanus improvisus*) 生长最密集的时期。然后取回漆板立即进行分析。

生长的分析

进行下列的漆板分析：

对漆板进行拍照。

评价海洋郁金香 (*Balanus improvisus*) 的覆盖度。评价紫贻贝 (*Mytilus edulis*) 的覆盖度。刮去漆板上的所有的生长物并确定湿重。

附图

图 1-6 中图示的实验结果显示通过用每 kg 漆 5 g 辣椒素浓度的处理比对照处理获得显著低的生长。

图 1 在条形图中显示用 3 种不同表面处理的海洋郁金香 (*Balanus improvisus*) 的覆盖度。条形图表示 5 个重复的平均值和标准偏差。

由此图表可以看出每公斤漆 5 g 辣椒素处理的表面比其它的 2 种处理覆盖度要显著低(差异的 1-因子分析, $F_{2, 12} = 40.5$; $p < 0.0001$)。生长减少为由海洋郁金香覆盖度测定的 74%。

图 2 显示如图 1 所述的相同方法测定的紫贻贝 (*Mytilus edulis*) 的覆盖度。条形图表示 5 个重复的平均值和标准偏差。

由此条形图可以看出, 在 3 个处理之间没有统计上显著的差异(差异的 1-因子分析, $F_{2, 12} = 3.0$; $p > 0.05$)。

图 3 显示 3 个不同处理的漆板上总生长物的湿重。条形图表示 5 个重复的平均值和标准偏差。

由此表可以看出, 每公斤漆 5 g 的辣椒素与两个其它处理相比生长物要显著低(差异的 1-因子分析, $F_{2, 12} = 12.6$; $p < 0.001$)。生长减少为由总生长物湿重减少测定的 64%。

图 4 显示用对照漆处理的 5 个表面的图(0 g/kg)。

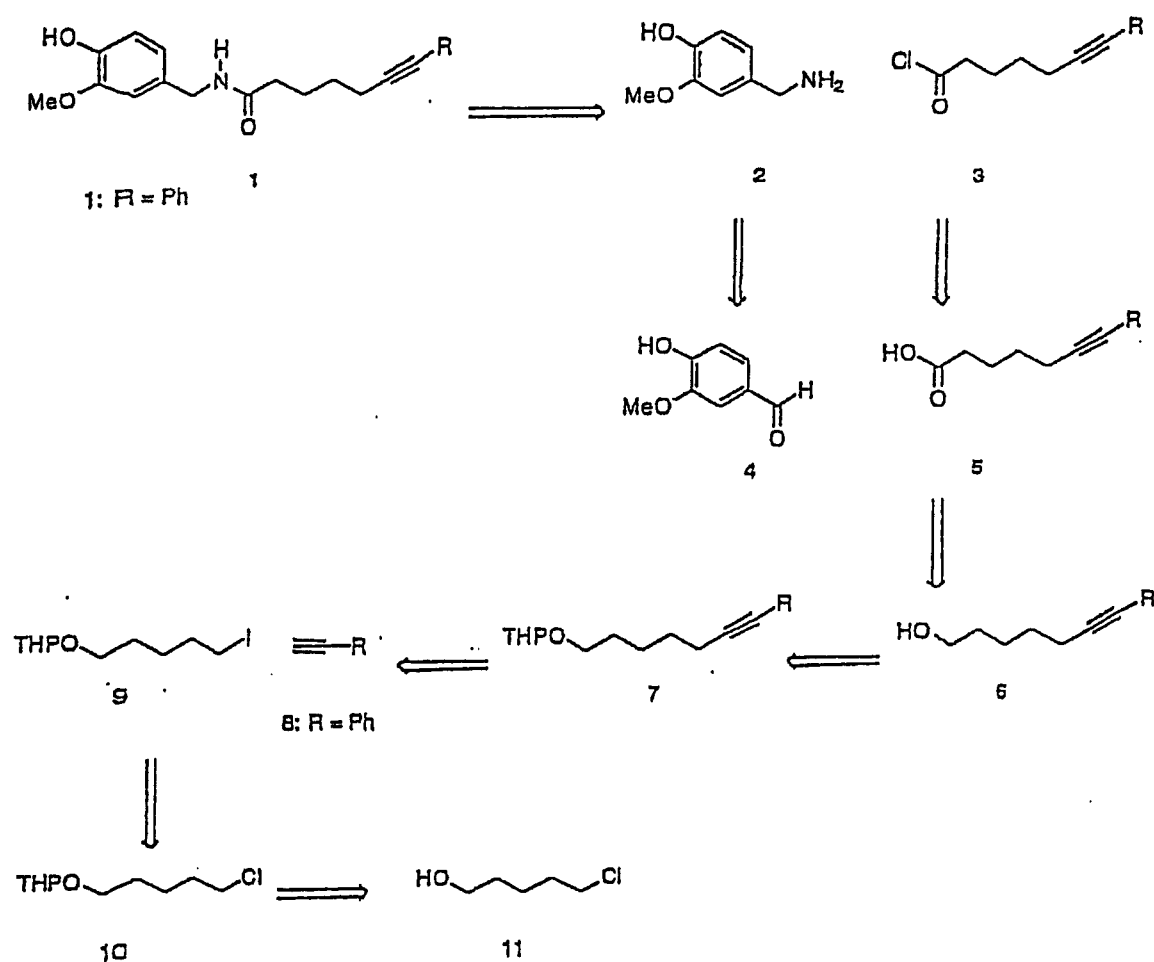
图 5 显示用 1g/kg 的最低浓度处理的 5 个表面的图。

图 6 显示用 5g/kg 的最高浓度处理的 5 个表面的图。通过肉眼比

较可以清楚看出图 6 中的表面比对照表面的生长物要显著低。

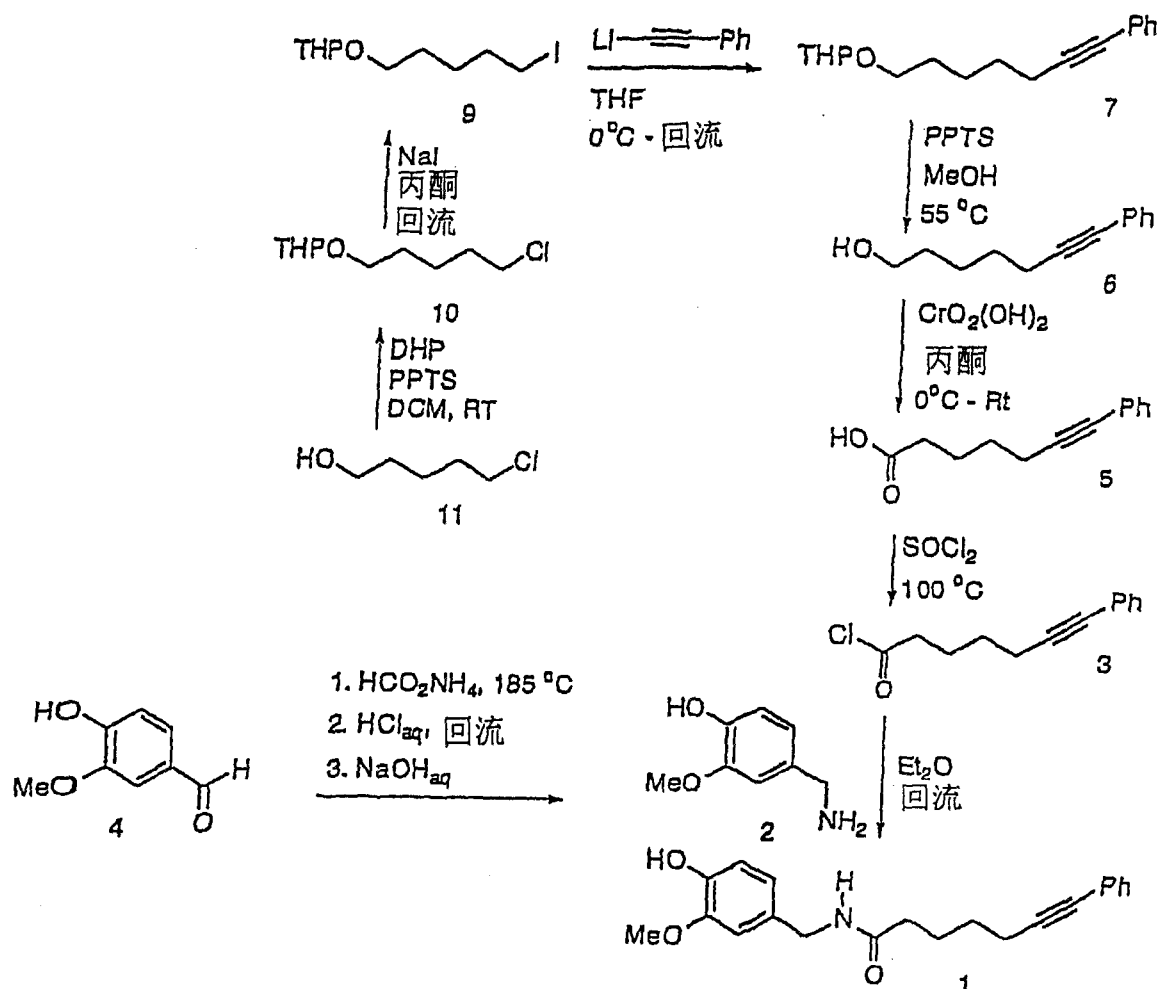
合成苯基辣椒素的合成策略和试验

如下给出了新化合物的详细合成描述。参考了一些结尾处列出的文献列表中收集的一些文献。已知几个辣椒素及其他辣椒素类物的合成法。⁵⁻⁹ 在本发明的情况下，辣椒素对船舶微生物的生物学活性是特别重要的。为了产生更有效的辣椒素类物，已经开发了辣椒素衍生物的合成策略，其中碳碳双键已经被碳碳三键替代。一般的合成策略显示在图表 1 中。



图表 1.辣椒素类类似物的逆向合成分析。

辣椒素炔类似物的合成策略一般是针对炔基材料 8(R = 芳基, 烷基等等)。通过改变 R-基团, 可以合成不同的辣椒素炔类似物, 并且可以由此根据生物学活性进行评价。第一靶分子 1 (R = Ph)产生炔苯炔(8 : R = Ph)和 4-羟基-3-甲氧基苯甲醛(香草醛)(4)以及 5-氯代-1-戊醇(11)作为基材。4-氨基甲基-2-甲氧基苯酚(香草基氨)(2)如文献中所述由香兰素(4)合成。⁶ 5-氯代-1-戊醇(11)通过利用标准反应条件首先作为 THP 醚保护起来。^{10,11} 相应的 THP 醚(10)的产率为 95%。用苯基炔化锂的 THF 溶液的取代反应(S_N2)没有产生期望的产物(7), 因为观察到从 10 消除作为基材反应的苯基炔化锂和 HCl(E₂)的结果是相应的烯是唯一形成的产物。苯基炔化钠产生相同的结果。这个问题通过 10 在芬克尔斯坦反应 (Finkelstein reaction) 中转化成相应的碘类似物 9 得以解决。¹¹⁻¹³ 目前的取代反应进行得很好并且形成 85 %产率的炔 7。在 7 中酸催化除去 THP 保护¹⁰ 产生几乎定量的产率(97 %)的醇 6。改性的 Brown's 铬酸氧化¹⁴ 产生 90 %产率的羧酸 5。然后将 5 与亚硫酸氯反应, 形成 85 %产率的相应的酰基氯 3。与酰基氯(3)以及香草基氨(2)的偶联反应产生 86%产率的靶分子 7-苯基己-6-炔-酸-4-羟基-3-甲氧基苯甲基酰胺(1), 据本发明人所知目前尚未有人合成。本发明人建议苯基辣椒素作为 1 的俗名。



图表 2.实验

概要：

在 Varian 300 MHz 分光计上获得核磁共振谱，NRM 300 MHz ^1H -NMR 谱以及 75 MHz ^{13}C -NMR 谱。四甲基硅烷(TMS)被用作内标准。 ^1H -NMR 谱的化学位移显示为相对于 TMS 的 ppm。 ^{13}C -NMR 谱显示为相对于氘化氯仿的 ppm(δ 76.9 ppm)。在 Fluka 硅胶板(具有荧光指示剂的硅胶/DC-Alufolien 硅胶，产品号 60778)上进行薄层层析。用紫外线 UV($\lambda = 254$ nm)或者用 MOP 试剂(molyb-dato-磷酸(14 g)的乙醇(125 mL)溶液或者 CER-MOP 试剂(molybdato-磷酸(5 g)，硫酸铈(IV)(2 g)以

及 98 W H₂SO₄(16 ml)的水(mL))溶液, 并通过用热气枪加热硅胶板展开检测点样。化学试剂由 Fluka, Sigma Aldrich, Acros, Merck and Lancaster 提供。需要时使用标准干燥法。干燥四氢吡喃由氩气下二苯甲酮羰游基钠产生。

将 2-(5-氯戊基氧)四氢-2H-吡喃(10) :

5-氯代-1-戊醇(12.26 g, 0.1 mol)溶于干燥二氯甲烷(400 mL)中。然后添加 3,4-二氢-2H-吡喃(12.62 g, 0.15 mol)和吡啶甲苯-4-磺酸盐(1.26 g, 5 mmol)并在室温下氮气中过夜磁力搅拌反应混合物。添加碳酸氢钠饱和溶液(150 mL)并分离该相。然后用二氯甲烷(4×5 mL)提取该水相。用水(2×20 mL)清洗合并的二氯甲烷相然后干燥(MgSO₄)。然后在旋转蒸发器上蒸馏二氯甲烷并产生 19.6 g (95 %)的浅黄色油。核磁共振显示纯的产物。

2-(5-碘戊基氧)四氢化-2H-吡喃(9) :

将 2-(5-氯戊基氧)四氢化-2H-吡喃(10) (20.67 g, 0.1 mol)的干燥丙酮(50 mL)溶液逐滴添加到磁力搅拌的碘化钠(16.49 g, 0.11 mol)的干燥丙酮(150 mL)溶液中。在氮气中过夜回流反应混合物。冷却后, 滤出沉淀的氯化钠并在旋转蒸发器上蒸馏出丙酮。将仍然含有一些氯化钠的残余物溶于干燥戊烷(200 mL)中。滤出氯化钠并在旋转蒸发器上蒸馏出戊烷, 产生 26.2 g(88 %)的黄棕色油。NMR 显示纯的产物。

2-(7-苯基己-6-炔基氧)四氢化-2H-吡喃(7) :

将 BuLi (33.3 mL, 50 mmol, 1.5 M)在氮气下 0°C 逐滴添加到磁力搅拌的苯基乙炔(5.11 g, 50 mmol)的干燥四氢吡喃(200 mL)溶液中。添加了所有的 BuLi 后, 在 0°C 搅拌反应混合物 30 分钟。在 0°C 逐滴添加 2-(5-碘戊基氧)四氢化-2H-吡喃(9)(14.91 g, 50 mmol)的干燥四氢吡喃(100 mL)溶液。添加完成后, 使反应混合物顺次达到室温然后过夜回流。通过薄层层析(TLC)监控反应。当所有的基材转化时, 添加水(300 mL)并用石油醚(沸点 40-60°C) (6×50 mL)提取水相。用水(4×25 mL)清洗合

并的有机相然后干燥(MgSO₄)。在旋转蒸发器上蒸馏出石油醚，产生 11.6 g (85 %)。NMR 显示纯的产物，因此不需要进一步的纯化。

7-苯基己-6-炔-1-醇(6)：

将吡啶甲苯-4-磺酸盐(0.75 g, 3 mmol)添加给磁力搅拌的 2-(7-苯基己-6-炔基氧)-四氢-2H-吡喃(7)(13.62 g, 50 mmol)的干燥甲醇(300 mL)溶液中。在 55°C 搅拌反应混合物并由 TLC 监控。当所有的基材转化后，在旋转蒸发器上蒸馏出甲醇并向残余物添加水(200 mL)。用石油醚(沸点 40-60°C)/Et₂O 1 : 1 (5 × 50 mL)提取水相。用水(2 × 20 mL)清洗合并的有机相然后干燥(MgSO₄)。在旋转蒸发器上蒸馏产生 9.1 g (97 %)的黄色粘性油。TLC 和 NMR 显示显示纯产物。

7-苯基己-6-炔酸(5)：

在 0°C，将 Brown's 铬酸试剂(133 mL, 88 mmol, 0.66 M)缓慢地逐滴添加给磁力搅拌的 7-苯基己-6-炔-1-醇(6)(7.53 g, 40 mmol)的丙酮(400 mL)溶液。已经添加铬酸后，在 0°C 然后在室温下搅拌反应混合物 1 小时直到 TLC 显示所有的基材都已经转化。添加水(300 mL)并用石油醚(沸点 40-60°C)/Et₂O 1 : 1 (6 × 50 mL)提取水相。用水(2 × 25 mL)清洗合并的有机相然后干燥(MgSO₄)。在旋转蒸发器上蒸馏产生 7.3 g (90 %)的浅黄色粘性油，静置时结晶。TLC 和 NMR 显示显示纯产物。

7-苯基己-6-炔酰基氯(3)：

将 7-苯基己-6-炔酸(5)(4.05 g, 20 mmol)和亚硫酸氯(7.14 g, 60 mmol)磁力搅拌的混合物回流(100°C) 2 小时。在旋转蒸发器上除去多余的亚硫酸氯，产生 3.7 g (85 %)的棕色油。TLC 和 NMR 显示纯产物。

香草基氨(2)：

如文献所述合成 100 mmol 度量的香草基氨。⁶

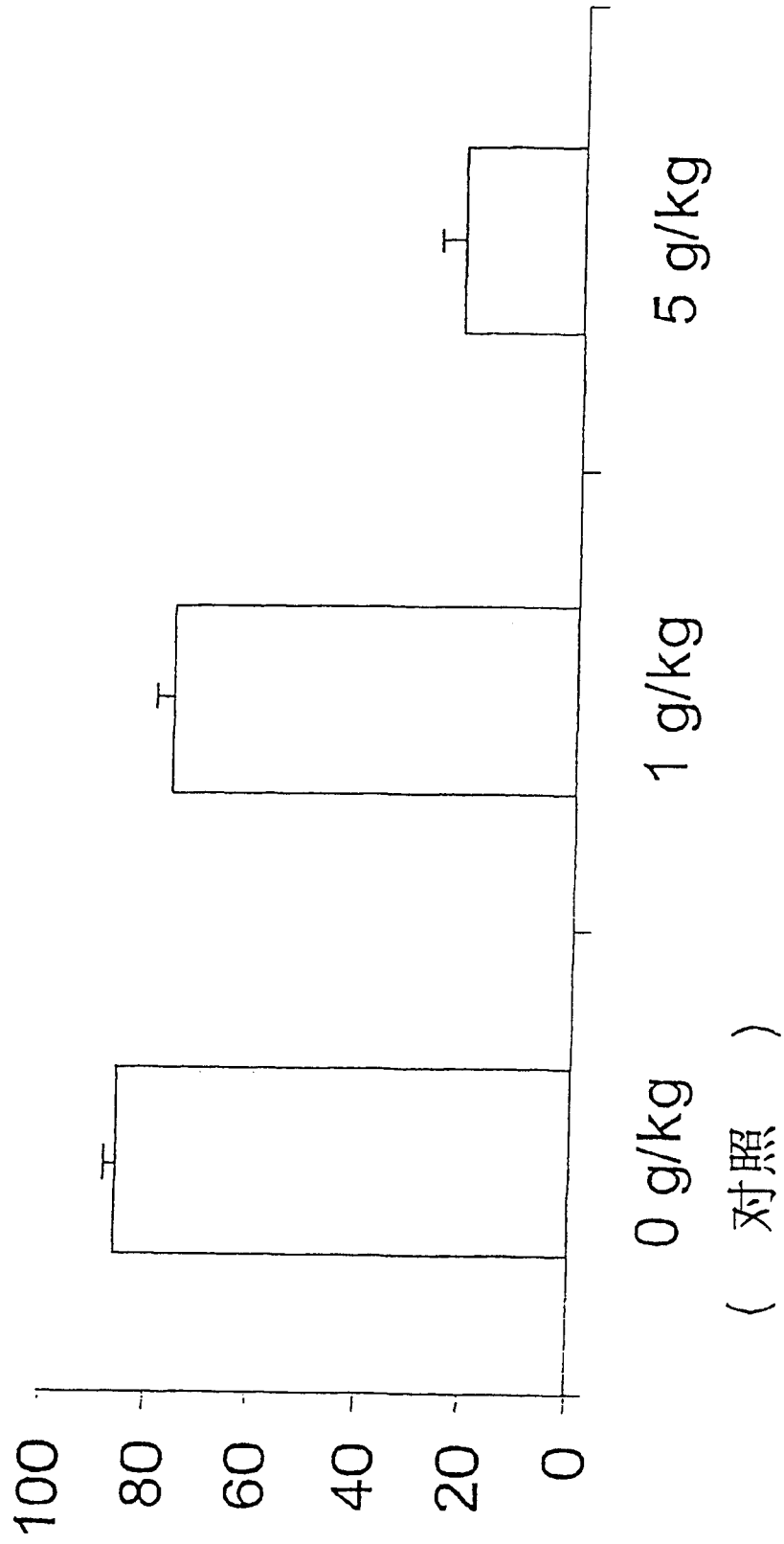
7-苯基己-6-炔-酸-4-羟基-3-甲氧基苯甲基酰胺(苯基辣椒素)(1)：

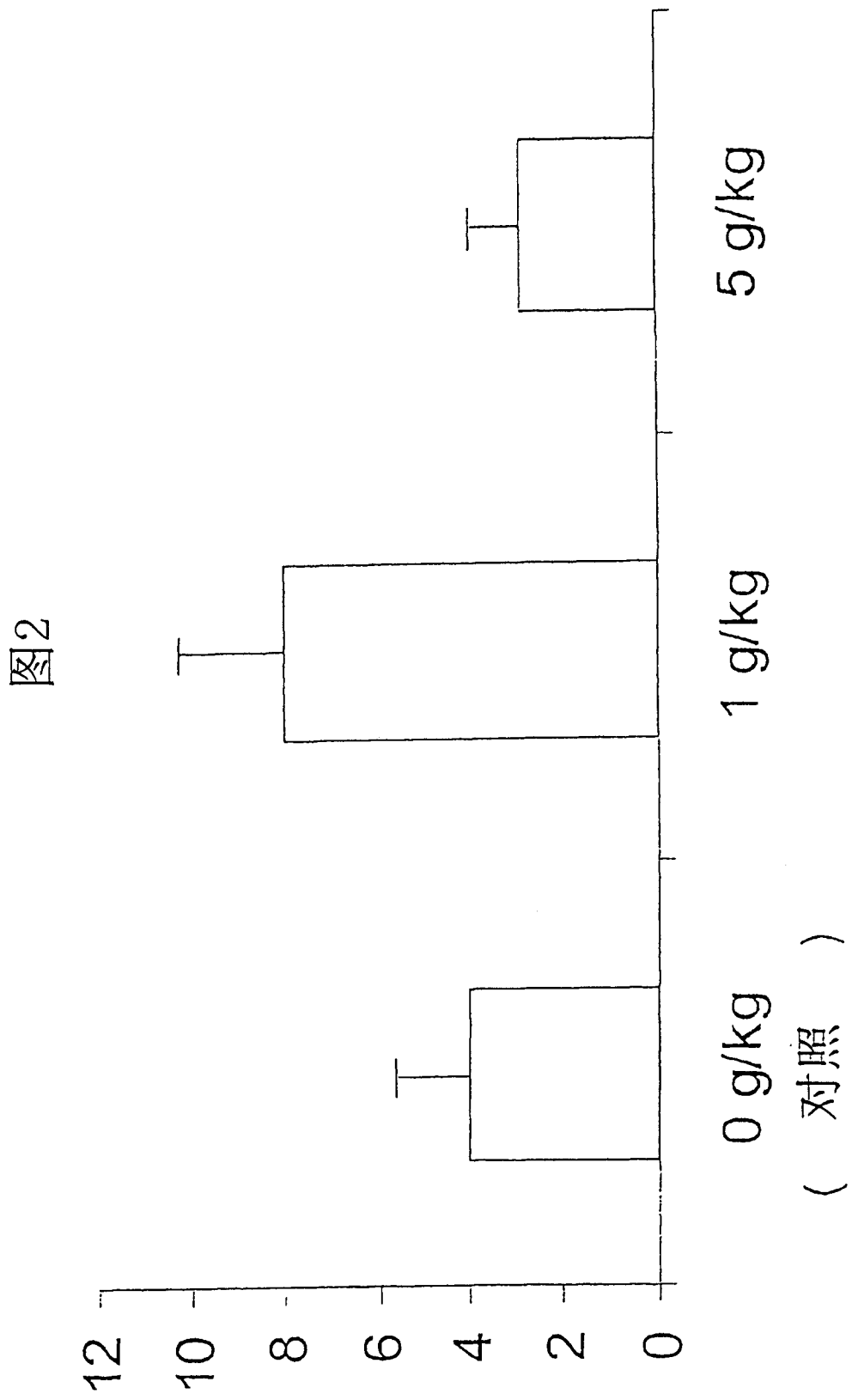
氩气中逐滴将 7-苯基己-6-炔酰氯(3)(10 mmol, 2.21 g)的干燥 Et₂O(25 mL)溶液添加到香草基氨(2)(3.06 g, 20 mmol)的干燥 Et₂O(75 mL)的悬浮液中。回流反应混合物直到 TLC 显示基材已经转化。在旋转蒸发器上除去二乙醚, 产生 2.9 g (86 %) 的黄色粘性油, 静置时结晶。TLC 和 NMR 显示纯产物。

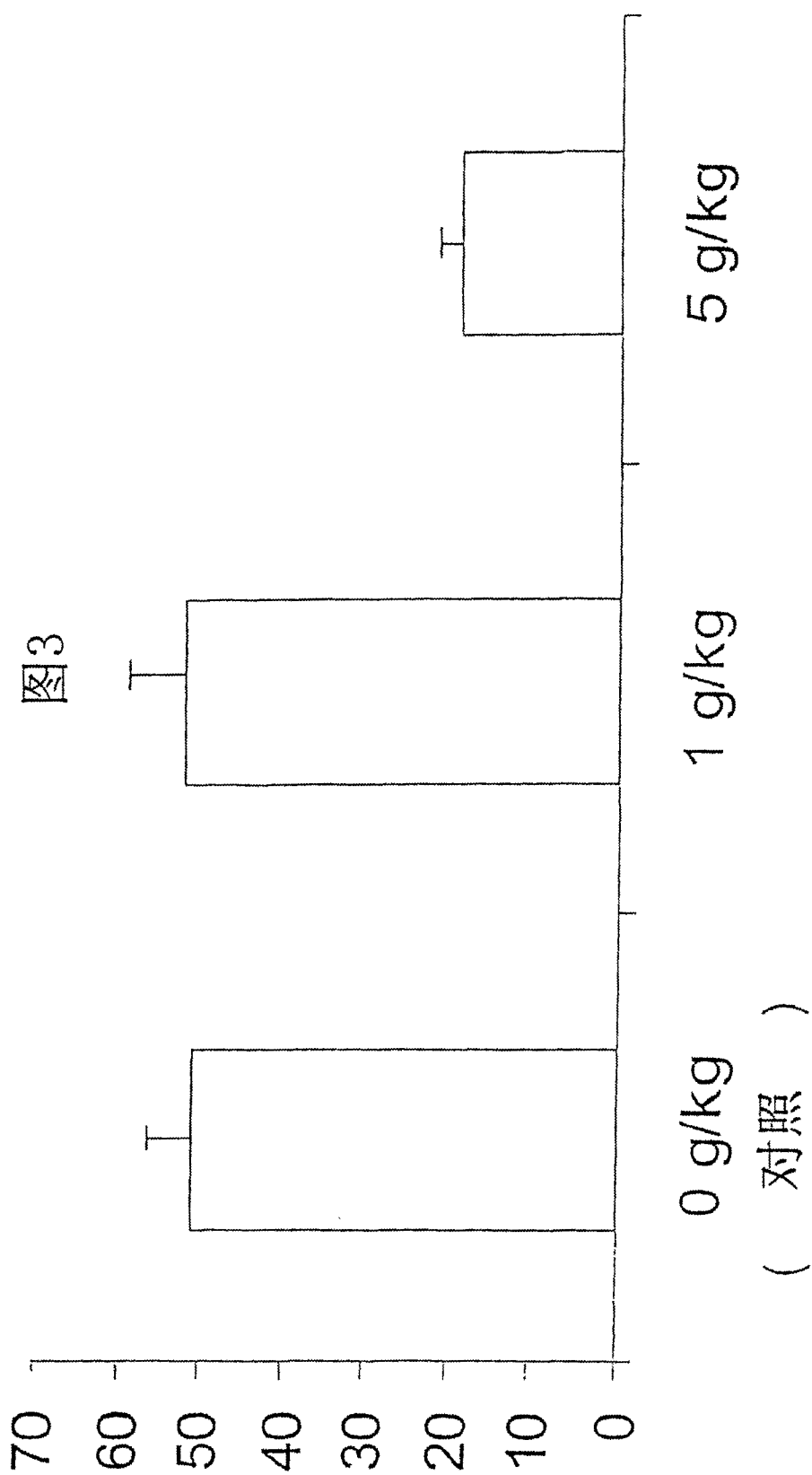
参考文献

- [1] A. Dray, *Biochem. Pharmacol.* 1992,44, 611.
- [2] M. J. Caterina, M. A. Schumacher, M. Tominaga, T. A. Rosen, J. D. Levine. D. Julius, *Nature* 1997,389, 816.
- [3] P. Holzer, *Pharmacol. Rev.* 1991,43, 143.
- [4] T. R. LaHahn, R. W. Farmer, *Proc. West. Pharmacol Soc.* 1983, 26,145
- [5] P. M. Gannett, D. L. Nagel, P. J. Reilly, T. Lawson, J. Sharpe, B. Toth, *J. Org. Chem.* 1988,53, 1064.
- [6] Kaga, H. , Miura, M. and Kazuhiko, O. *J. Org. Chem.* 1989, 54,3477.
- [7] K. Kobata, K. Yoshikawa, M. Kohashi, T. Watanabe, *Tetrahedron Lett.* 1996,37, 2789.
- [8] H. Kaga, K. Goto, T. Takahashi, M. Hino, T. Tokuhashi, K. Orito, *Tetrahedron* 1996,52, 8451.
- [9] O. Dasse, A. Mahadevan, L. Han, B. R. Martin, V. Di Marzo, R. K. Razdan, *Tetrahedron* 2000,56 9195.
- [10] M. Miyashita, A. Yoshikoshi, P. A. Grieco, *J. Org. Chem.* 1977,42, 3772.
- [11] K. J. Shea, L. D. Burke, *J. Org. Chem.* 1988,53, 318.
- [11] H. Finkelstein, *Chem. Ber.* 1910,43, 1528
- [12] G. D. Branum, *Tetrahedron Lett.* 1981,22, 2055.
- [13] M. F. Sartori, *Chem. Rev.* 1951,48, 237.
- [14] H. C. Brown, C. P. Garg, K. T. Liu, *J. Org. Chem.* 1971, 63, 387

图1







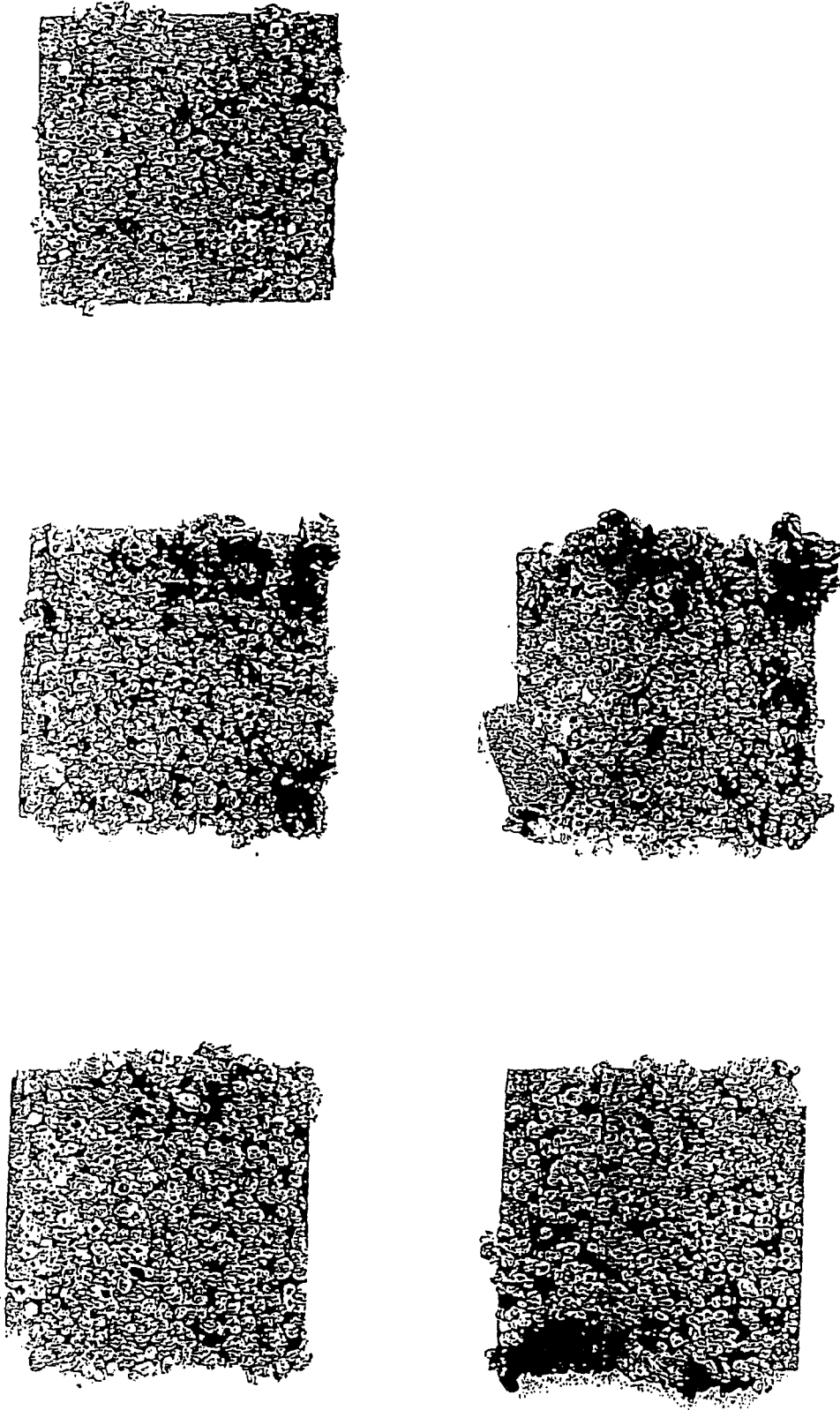


图4

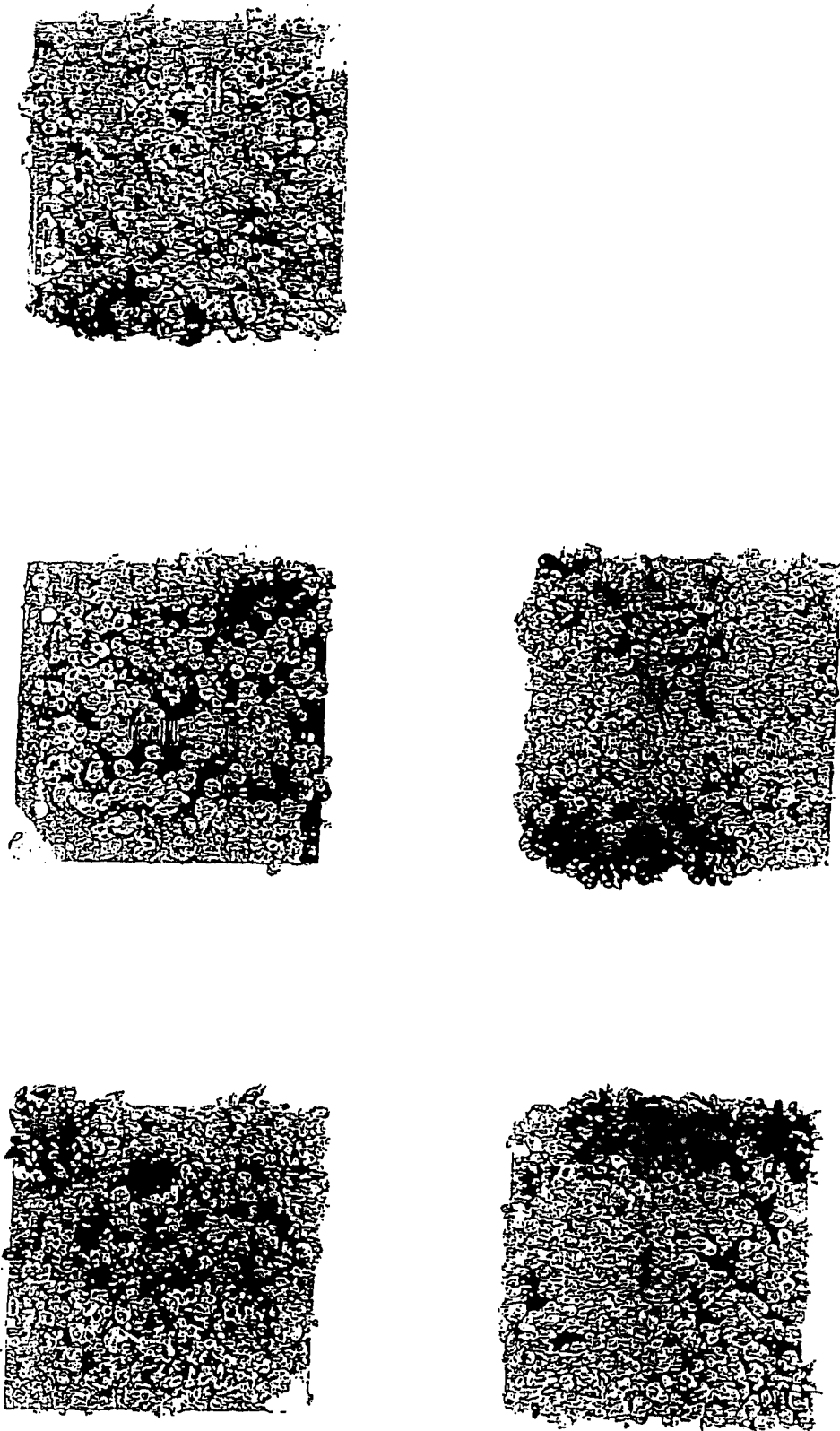


图5

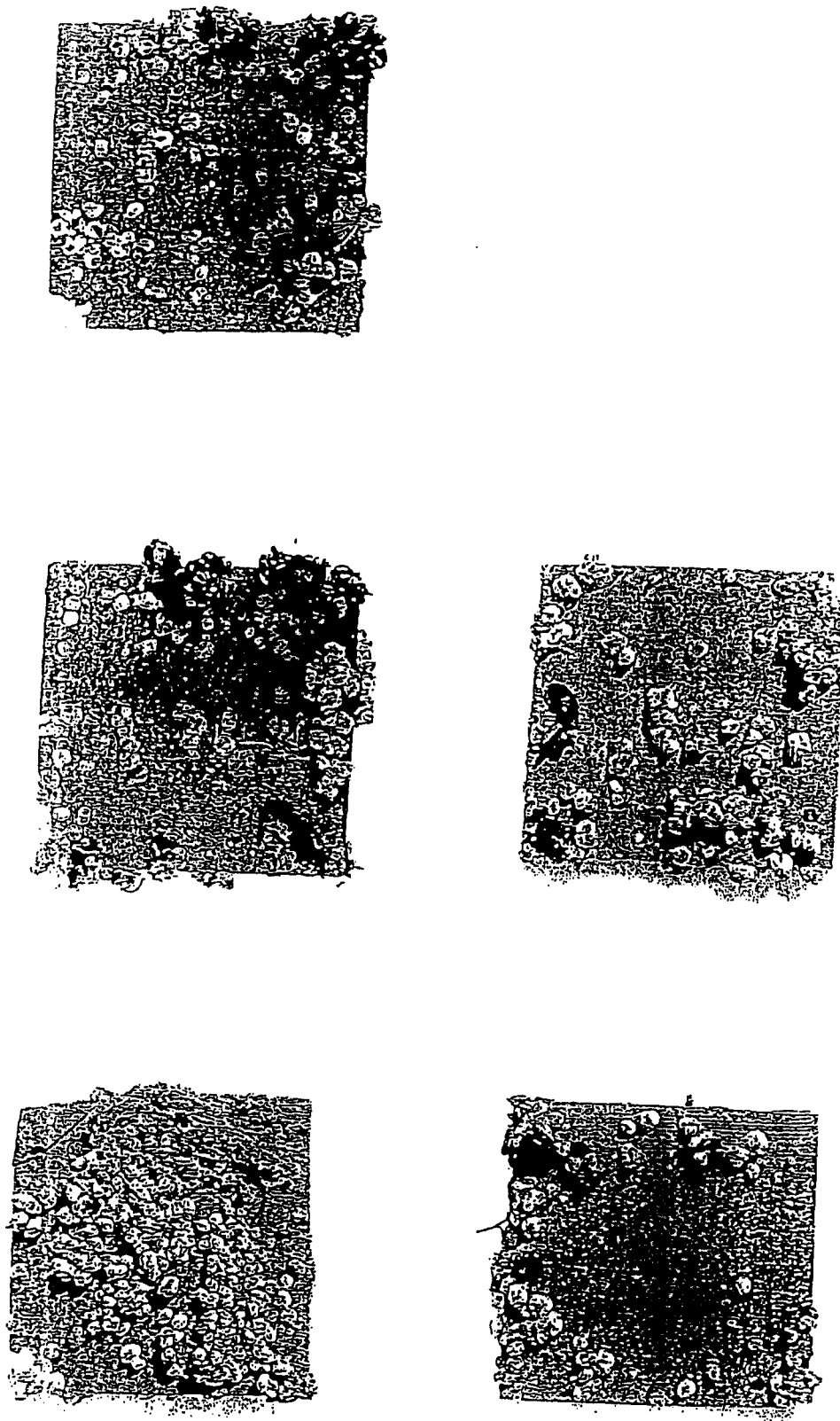


图6