

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2016 年 8 月 11 日 (11.08.2016)



(10) 国际公布号
WO 2016/123987 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07C 211/62 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2015/090059
- (22) 国际申请日: 2015 年 9 月 18 日 (18.09.2015)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
PCT/CN2015/072439 2015 年 2 月 6 日 (06.02.2015) CN
- (71) 申请人: 深圳大学 (SHENZHEN UNIVERSITY)
[CN/CN]; 中国广东省深圳市南海大道 3688 号, Guangdong 518052 (CN)。
- (72) 发明人: 陈仕国 (CHEN, Shiguo); 中国广东省深圳市南海大道 3688 号, Guangdong 518052 (CN)。 袁玲君 (YUAN, Lingjun); 中国广东省深圳市南海大道 3688 号, Guangdong 518052 (CN)。
- (74) 代理人: 北京中誉威圣知识产权代理有限公司 (GENUINEWAYS INC.); 中国北京市东城区东四块玉南街 32 号南楼 3 层, Beijing 100061 (CN)。

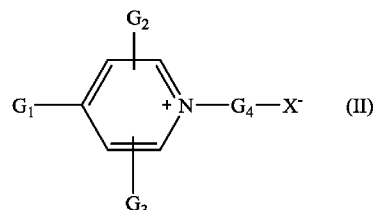
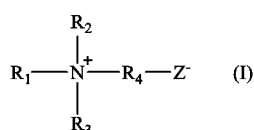
- (81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。
- (84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) Title: REACTIVE ANTI-MICROBIAL COMPOUND AND PREPARATION METHOD THEREFOR

(54) 发明名称: 反应性抗菌化合物及其制备方法



(57) Abstract: Provided is a reactive anti-microbial compound and preparation method therefor, said compound having a structure according to formula (I) or (II). R_1 is selected among OCN-L-NHCOOR', OCN-L-NHCONHR', OCN-L-NHCOSR', OCN-L-COOR' and OCN-L-COONHR', G_1 is selected among OCN-M-NHCOOG', OCN-M-NHCONHG', OCN-M-NHCOSG', OCN-M-COOG' and OCN-M-COONHG', wherein L, M, R' and G' are each independently selected from among divalent C_{1-18} alkyl and aryl, optionally substituted by up to 18 heteroatoms; R_2 and R_3 are each independently selected from among monovalent C_{1-18} alkyl and aryl, optionally substituted by up to 18 heteroatoms; R_4 and G_4 are each independently selected from among divalent C_{1-18} alkyl and aryl, optionally substituted by up to 18 heteroatoms; G_2 and G_3 are each independently selected from among -H, -F, -Cl, -Br, -I, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OPr, -CN, -SCN, -NO, -NO₂ and monovalent non-substituted or substituted C_{1-7} alkyl, cycloalkyl or aryl; Z and X are each independently selected from among -COO, -SO₃ and -OPO₂OR₅; R_5 is selected from among monovalent non-substituted or substituted C_{1-6} alkyl, cycloalkyl or aryl.

(57) 摘要: 在此提供了一种反应性抗菌化合物及其制备方法, 该反应性抗菌化合物具有通式(I)或(II)的结构其中, R_1 选自 OCN-L-NHCOOR'、OCN-L-NHCONHR'、OCN-L-NHCOSR'、OCN-L-COOR'与 OCN-L-COONHR'; G_1 选自 OCN-M-NHCOOG'、OCN-M-NHCONHG'、OCN-M-NHCOSG'、OCN-M-COOG'与 OCN-M-COONHG'; 其中, L、M、R'与 G'各自独立地选自二价的 C_{1-18} 的烷基与芳基, 其任选被至多 18 个杂原子取代; R_2 与 R_3 各自独立地选自一价的 C_{1-18} 的烷基与芳基, 其任选被至多 18 个杂原子取代; R_4 与 G_4 各自独立地选自二价的 C_{1-18} 的烷基与芳基, 其任选被至多 18 个杂原子取代; G_2 与 G_3 各自独立地选自 -H、-F、-Cl、-Br、-I、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OPr、-CN、-SCN、-NO、-NO₂与一价未取代或取代的 C_{1-7} 烷基、环烷基、芳基; Z 与 X 各自独立地选自 -COO、-SO₃与 -OPO₂OR₅; R_5 选自一价未取代或取代的 C_{1-6} 烷基、环烷基与芳基。

WO 2016/123987 A1

反应性抗菌化合物及其制备方法

交叉引用

[1] 本申请要求于 2015 年 2 月 6 日在中国国家知识产权局提交的申请号为
5 PCT/CN2015/072439 的国际申请的优先权，其内容通过引用的方式被包含于此。

技术领域

[2] 本申请属于抗菌技术领域，特别地，涉及一种反应性抗菌化合物及其
10 制备方法，更特别地，涉及一种含有带正电荷氮原子的反应性抗菌化合物及其制备方法。

背景技术

[3] 细菌与真菌感染已成为威胁人类健康并备受全球医疗卫生事业关注的
15 世界性重要问题。赋予材料或制品表面抗菌性能，以阻止细菌或真菌在其表面生长或繁殖，甚至杀死已存在于表面的细菌或真菌，是解决细菌或真菌感染的重要手段之一。通常的解决方法是通过喷涂、化学键合的方式，将具有抗菌性的组分或材料附着或锚定在制品表面，从而实现抗菌的性能。已知的抗菌材料被广泛地应用于陶瓷、玻璃制品、塑料、橡胶、纤维、
20 纸张与涂料等方面，如家用电器、家具用品、清洁卫生用品、食品包装袋与衣物等。目前，国际上的抗菌材料可以分为四大类：(1)无机抗菌剂，比如纳米二氧化钛，纳米银，纳米铜，以及它们的离子等；(2)有机抗菌剂，

例如季铵盐、醇类、卤胺、双胍类与噻唑类等；(3)高分子抗菌剂，例如高分子季铵盐；(4)天然及其改性抗菌剂：如壳聚糖与山梨酸等。

[4] 为了赋予材料或制品表面抗菌性能，最常用的方法是在其表面覆盖一层含抗菌剂（如纳米银、纳米铜及它们的离子或者其他抗菌剂）的涂层，
5 纳米银、纳米铜、银离子、铜离子、其他重金属以及重金属离子，依靠其金属离子向周围环境的缓慢释放，而达到抑菌或杀菌的目的。然而随着使用时间的延长，其抗菌活性逐渐降低，直至最终完全丧失其抗菌活性，同时还可能诱导微生物变异，增加微生物产生耐药性的概率。另外，纳米材料的危害性也逐渐被人类所认识 and 关注。

[5] 有机抗菌类如季铵盐、醇类、卤胺、双胍类与噻唑类等化合物，具有见效快，杀菌能力强的特点，这一类抗菌剂，又以季铵盐与季磷盐（四级磷盐）为主。通常，细菌的细胞壁带负电荷，而季铵盐与季磷盐等离子是正电性的，正电性的季铵盐容易被细菌吸附，并在接近细菌后，穿透细胞壁，与细胞膜结合，扰乱细胞膜组成，导致胞内物质泄漏，最终导致细菌
15 死亡。但季铵盐化学活性较低，应用时基本以游离态存在，毒性较大，刺激性较强，将其作为抗菌剂耐热性差、易迁移，易洗脱，而且容易在人体表面逐渐富集，长期使用易产生病变，使微生物产生耐药性。同时，有机抗菌剂耐热性较差，从而限制了其使用范围。

[6] 高分子季铵盐抗菌剂可克服小分子抗菌剂的易挥发、难加工与化学稳定性差等缺点，而且抗菌活性优良，不易渗透，因而受到人们的关注。但是，目前，未固定化的高分子抗菌剂也存在高流失性、缺乏持久性等问题，
20 同样也给周围的环境造成了一定的压力。

[7] 天然抗菌剂来自于天然植物、动物或矿物的提取物，主要抗菌机理与有机季铵盐类似，但是效果不如有机抗菌剂，且产品尚不成熟。天然抗菌剂的另一个缺点是其不适合大规模生产，因此目前应用也不广泛。

[8] 因此，开发和制备绿色的、可固定化、具有长效性的抗菌剂是大势所趋。

发明内容

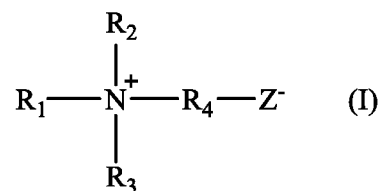
[9] 根据本发明的实施例，提供一种反应性抗菌化合物，其不仅具有优异的抗菌性能和亲水性，而且可以通过端异氰酸酯基与天然纤维、人造纤维及高分子材料表面的官能团发生反应而结合，从而实现长效抗菌。所述端异氰酸酯基是指处于分子链一个末端的异氰酸酯基。

[10] 本发明实施例所提供的抗菌化合物是带有端异氰酸酯基，同时含有季铵基团结构的两性离子化合物。季氮原子所带的正电荷可破坏微生物细胞膜，使蛋白质变性以及破坏细胞结构。上述微生物包括但不限于，大肠杆菌、鼠伤寒沙门氏菌、绿脓杆菌、金黄色葡萄球菌、白色念珠菌、硫酸盐还原菌、革兰氏阳性菌、革兰氏阴性菌、表皮葡萄球菌、枯草杆菌、粪肠球菌、干燥棒状杆菌和炭疽杆菌等。可以作为杀菌试剂或者抑菌试剂用来阻止传染、杀死微生物，或者抑制微生物生理功能，并因此可以有效治疗由这些微生物引起的感染，或者控制其造成的污染。

[11] 本发明实施例提供的抗菌化合物，可以通过端异氰酸酯基，与材料表面实现化学键的结合。所述抗菌化合物可以应用在纺织品、医药、食品与农业等多个领域，但不限于上述领域。例如，异氰酸酯基可以与纤维、

棉纺织品、尼龙表面的羟基或氨基结合制备较耐洗涤的抗菌纺织品；可以与医用输液管、医用包装材料表面的羟基或者氨基结合，制备抗菌医药产品，或者与食品包装或食品保鲜材料表面的羟基或氨基结合，制备抗菌包装材料。

- 5 **[12]** 根据本发明实施例的一个方面，该反应性抗菌化合物的结构通式为 (I)：



[13] 其中， R_1 选自 $\text{OCN-L-NHCOOR}'$ 、 $\text{OCN-L-NHCONHR}'$ 、 $\text{OCN-L-NHCOSR}'$ 、 $\text{OCN-L-COOR}'$ 与 $\text{OCN-L-COONHR}'$ ；

- 10 **[14]** L 选自二价的 C_{1-18} 的烷基、环烷基与芳基，其任选被至多 18 个杂原子取代；

[15] R' 选自二价的 C_{1-18} 的烷基、环烷基与芳基，其任选被至多 18 个杂原子取代；

- [16]** R_2 与 R_3 各自独立地选自一价的 C_{1-18} 的烷基、环烷基与芳基，其任
15 选被至多 18 个杂原子取代；

[17] R_4 独立地选自二价的 C_{1-18} 的烷基、环烷基与芳基，其任选被至多 18 个杂原子取代；

[18] Z 选自 $-\text{COO}$ 、 $-\text{SO}_3$ 与 $-\text{OPO}_2\text{OR}_5$ ；

[19] 其中， R_5 选自一价未取代或取代的 C_{1-6} 烷基、环烷基与芳基。

- 20 **[20]** 根据本发明的实施例，反应性抗菌化合物中， R_2 与 R_3 是相同的基团或不相同的基团。

[21] 根据本发明的实施例，其中， R_2 与 R_3 各自独立地选自 $-(CH_2)_uCH_3$ ，其中 u 为不小于 0 且不大于 17 的整数，其中优选地， u 为 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16 或 17；进一步优选地， u 为 0、1、2、3 或 4；更进一步优选地， u 为 0、1 或 2。

5 [22] 根据本发明的实施例，反应性抗菌化合物中， Z 为 $-SO_3$ 。

[23] 根据本发明的实施例，反应性抗菌化合物中， Z 为 $-CO_2$ 。

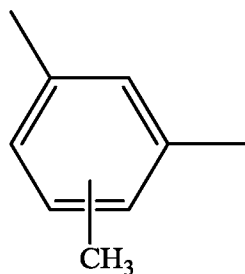
[24] 根据本发明的实施例，反应性抗菌化合物中， Z 为 $-OPO_2OR_5$ 。

[25] 根据本发明的实施例，反应性抗菌化合物中 R_5 为 $-(CH_2)_wCH_3$ ，其中 w 为不小于 0 且不大于 5 的整数。

10 [26] 根据本发明的实施例，反应性抗菌化合物中， R_4 与 R' 各自独立地选自 $-(CH_2)_n-$ ， n 为不小于 1 且不大于 18 的整数，其中优选地， n 为 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17 或 18；进一步优选地， n 为 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10；更进一步优选地， n 为 0、1、2、3、4、5、6 或 7。

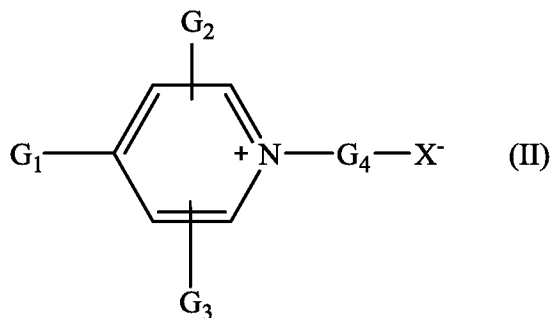
15 [27] 根据本发明的实施例，反应性抗菌化合物中， R_1 选自 $OCN-L-NHCOOR'$ 与 $OCN-L-NHCONHR'$ 。

[28] 根据本发明的实施例，反应性抗菌化合物中， L 具有如下式所示的结构：



20 [29] 根据本发明的实施例的另一个方面，反应性抗菌化合物的结构通式

为(II):



[30] 其中, G₁ 选自 OCN-M-NHCOOG'、OCN-M-NHCONHG'、OCN-M-NHCOSG'、OCN-M-COOG'与 OCN-M-COONHG';

5 [31] M 选自二价未取代或取代的 C₁₋₁₈ 烷基、环烷基与芳基;

[32] G'选自二价未取代或取代的 C₁₋₁₈ 烷基、环烷基与芳基;

[33] G₂ 与 G₃ 各自独立地选自 -H、-F、-Cl、-Br、-I、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OPr (Pr 为正丙基或异丙基)、-CN、-SCN、-NO、-NO₂ 与一价未取代或取代的 C₁₋₇ 烷基、环烷基、芳基;

10 [34] G₄ 选自二价未取代或取代的 C₁₋₁₈ 烷基、环烷基与芳基;

[35] X 选自 -COO、-SO₃ 与 -OPO₂OR₅;

[36] R₅ 选自一价未取代或取代的 C₁₋₆ 烷基、环烷基与芳基。

[37] 根据本发明的实施例, 抗菌化合物中, G₁ 选自 OCN-M-NHCOOG' 与 OCN-M-NHCONHG'。

15 [38] 根据本发明的实施例, 抗菌化合物中, G₂ 与 G₃ 是相同的基团或不
相同的基团。

[39] 根据本发明的实施例, 抗菌化合物中, G₂ 与 G₃ 各自独立地选自 -H、-CH₃、-CH₂CH₃、-NO₂、-F、-Cl、-Br 与 -I。

[40] 根据本发明的实施例, 抗菌化合物中, X 为 -SO₃。

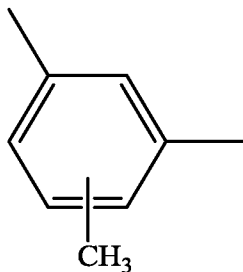
[41] 根据本发明的实施例，抗菌化合物中，X 为 $-\text{CO}_2$ 。

[42] 根据本发明的实施例，抗菌化合物中，X 为 $-\text{OPO}_2\text{OR}_5$ 。

[43] 根据本发明的实施例，抗菌化合物中， R_5 选自 $-(\text{CH}_2)_w\text{CH}_3$ ，其中 w 为不小于 0 且不大于 5 的整数，其中优选地，w 为 0、1、2、3 或 4，进一步优选地，w 为 0、1 或 2。

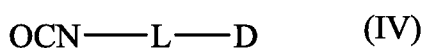
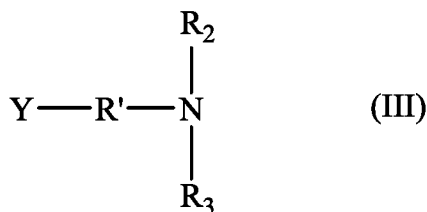
[44] 根据本发明的实施例，抗菌化合物中， G_4 与 G' 各自独立地选自 $-(\text{CH}_2)_n-$ ，n 为不小于 1 且不大于 18 的整数，其中优选地，n 为 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17 或 18；进一步优选地，n 为 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10；更进一步优选地，n 为 0、1、2、3、4、5、6 或 7。

[45] 根据本发明的实施例，抗菌化合物中，M 具有如下式所示的结构：



[46] 根据本发明的实施例的一个方面，抗菌化合物的一种制备方法包括以下步骤：

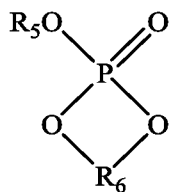
[47] 将一种具有通式 (III) 结构的叔胺，与具有通式 (IV) 结构的反应物 B 反应，得到一种混合物；



[48] 其中, Y 选自 -OH、-NH₂ 与 -SH; R' 选自二价的 C₁₋₁₈ 的烷基、环烷基与芳基, 其任选被至多 18 个杂原子取代; R₂ 与 R₃ 各自独立地选自一价未取代或取代的 C₁₋₁₈ 烷基、环烷基与芳基; L 选自二价未取代或取代的 C₁₋₁₈ 烷基、环烷基与芳基; D 选自 -COOH 与 -NCO。

5 [49] 将所述混合物与反应物 A 反应, 得到所述抗菌化合物;

[50] 其中, 所述反应物 A 选自丙磺酸内酯、丁磺酸内酯、β-丙酸内酯、X(CH₂)_vCO₂⁻Mt⁺、X(CH₂)_vSO₃⁻Mt⁺ 与环状磷酸酯, 其中 X 选自 Br、Cl 与 I, v 为不小于 1 的整数, Mt⁺ 选自 Li⁺、Na⁺、K⁺、NH₄⁺、Ag⁺、1/2Mg²⁺ 与 1/2Ca²⁺, 其中所述环状磷酸酯具有如下式所示的结构:



10

[51] 其中, R₅ 选自一价未取代或取代的 C₁₋₆ 烷基、环烷基与芳基; R₆ 选自二价未取代或取代的 C₁₋₆ 烷基。

[52] 根据本发明的实施例, 抗菌化合物的制备方法中, 所述叔胺与所述反应物 B 反应是在催化剂 C 的存在下进行, 所述催化剂 C 选自有机胺类化合物、膦类化合物以及含金属的催化剂中的至少一种。

15

[53] 根据本发明的实施例, 抗菌化合物的制备方法中, 所述催化剂 C 为所述含金属的催化剂。

[54] 根据本发明的实施例, 抗菌化合物的制备方法中, 所述含金属的催化剂选自四氯化锡、四丁基锡、氯化三丁基锡、二氯化丁基锡、三氯化丁基锡、氰化三丁基锡、二乙酸二丁基锡、二辛酸二丁基锡、辛酸三丁基锡、二辛酸二苯基锡、二丁氧基二丁基锡、双乙酰丙酮基二丁基锡、二(异辛

20

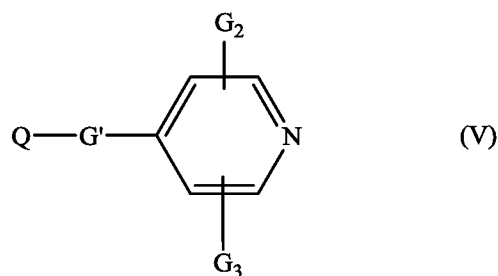
基马来酸)二丁基锡、氧化二辛酸锡、硫化二丁基锡、油酸亚锡、酒石酸亚锡、二月桂酸二丁基锡、辛酸亚锡、环烷酸金属盐中的至少一种。

[55] 根据本发明的实施例,抗菌化合物的制备方法中,所述含金属的催化剂是环烷酸金属盐。

5 **[56]** 根据本发明的实施例,抗菌化合物的制备方法中,所述环烷酸金属盐选自环烷酸铜盐、环烷酸锌盐、环烷酸铅盐、环烷酸锂盐、环烷酸钴盐、环烷酸镍盐、环烷酸镉盐、环烷酸汞盐、环烷酸铟盐、环烷酸铋盐中的至少一种。

10 **[57]** 根据本发明的实施例的另一方面,抗菌化合物的制备方法,包括以下步骤:

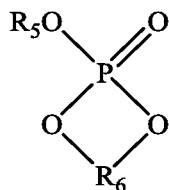
[58] 1) 将一种具有通式(V)结构的吡啶,与具有通式(IV)结构的反应物B反应,得到一种混合物;



15 **[59]** 其中, Q 选自-OH、-NH₂、-SH; G'选自二价未取代或取代 C₁₋₁₈ 烷基、环烷基与芳基; G₂ 与 G₃ 各自独立地选自-H、-F、-Cl、-Br、-I、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OPr、-CN、-SCN、-NO、-NO₂ 与一价未取代或取代的 C₁₋₇ 烷基、环烷基、芳基; D 选自-COOH 与-NCO; L 选自二价未取代或取代的 C₁₋₁₈ 烷基、环烷基与芳基。

[60] 2) 将所述混合物与反应物A反应,得到所述抗菌化合物;

[61] 其中, 所述反应物 A 选自丙磺酸内酯、丁磺酸内酯、 β -丙酸内酯、 $X(\text{CH}_2)_v\text{CO}_2^-\text{Mt}^+$ 、 $X(\text{CH}_2)_v\text{SO}_3^-\text{Mt}^+$ 与环状磷酸酯, 其中 X 选自 Br、Cl 与 I, v 为不小于 1 的整数, Mt^+ 选自 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 、 NH_4^+ 、 Ag^+ 、 $1/2\text{Mg}^{2+}$ 与 $1/2\text{Ca}^{2+}$, 其中所述环状磷酸酯具有如下式所示的结构:



5

[62] 其中, R_5 选自一价未取代或取代的 C_{1-6} 烷基、环烷基与芳基; R_6 选自二价未取代或取代的 C_{1-6} 烷基。

[63] 根据本发明的实施例, 抗菌化合物的制备方法中, 所述叔胺与所述反应物 B 反应是在催化剂 C 的存在下进行, 所述催化剂 C 选自有机胺类化合物、膦类化合物以及含金属的催化剂中的至少一种。

[64] 根据本发明的实施例, 抗菌化合物的制备方法中, 所述催化剂 C 为所述含金属的催化剂。

[65] 根据本发明的实施例, 抗菌化合物的制备方法中, 所述含金属的催化剂选自四氯化锡、四丁基锡、氯化三丁基锡、二氯化丁基锡、三氯化丁基锡、氰化三丁基锡、二乙酸二丁基锡、二辛酸二丁基锡、辛酸三丁基锡、二辛酸二苯基锡、二丁氧基二丁基锡、双乙酰丙酮基二丁基锡、二(异辛基马来酸)二丁基锡、氧化二辛酸锡、硫化二丁基锡、油酸亚锡、酒石酸亚锡、二月桂酸二丁基锡、辛酸亚锡与环烷酸金属盐中的至少一种。

[66] 根据本发明的实施例, 抗菌化合物的制备方法中, 所述含金属的催化剂是环烷酸金属盐。

[67] 根据本发明的实施例, 抗菌化合物的制备方法中, 其中, 所述环烷

酸金属盐选自环烷酸铜盐、环烷酸锌盐、环烷酸铅盐、环烷酸锂盐、环烷酸钴盐、环烷酸镍盐、环烷酸镉盐、环烷酸汞盐、环烷酸铟盐与环烷酸铋盐中的至少一种。

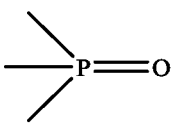
5 具体实施方式

[68] 以下结合具体实施例进行说明，应当注意到，这里给出的描述和实施例仅仅是为了描述本发明的具体实施方式，使本发明实施例的特征更容易被理解，它们并非用于限定权利要求的范围。

[69] 除非另外指明，本文所用术语“脂肪族”、“脂肪环族”与“芳香族”包括但不限于直链、支链或环状的基团，可以是未取代的，或是被一个或多个杂原子取代，或是被一个或多个含有杂原子的基团取代的。其中，“脂肪族”与“脂肪环族”可以是饱和的，也可以是不饱和的，如烯烃、环烯烃、二烯烃、环二烯烃、炔烃、环炔烃与多环烃等。芳香族指至少含有一个芳环的体系，即不仅可以是纯芳族化合物，如苯、萘与蒽等，也可以是含有脂肪族基团的芳族化合物，如甲苯、苯乙烯与苯乙炔等。纯芳族化合物，包括单环芳香族化合物与稠环芳香族化合物，可以是芳香烃类，如苯、萘与蒽等，也可以是含有杂原子的芳香体系，如吡啶、呋喃与噻吩等。

[70] 杂原子或含有杂原子的基团包括但不限于，卤素（-F、-Cl、-Br、-I）、羟基（-OH）、羧基（-COOH）、酰基（-CO-）、酰氧基（-COO-）、氨基（-NH₂）、烷基氨基（-NHR）、二烷基氨基（-NR₁R₂）、芳基氨基（-NHAr）、酰胺基（-CONH₂）、酯（-COOR）、羧酰胺（-CONR₁R₂）、氨基甲酸酯（-NHCOOR）、烷氧基（-OR）、芳氧基（-OAr）、烷硫基（-SR）、芳硫基（-SAr）、烷基磺

酸酯 (-OSO₂R)、亚硝基 (-NO)、硝基 (-NO₂)、氰基 (-CN)、异氰基 (-NC)、
氧代 (=O)、偶氮基 (-N=N-)、巯基 (-SH)、磺酰基 (-SO₂R)、磷酰基

(-PO(OR₁)(OR₂))、氧磷基 ()、硫酯 (-SCOR)、硫代烷氧基

(-OCSR)、硫氰酸酯 (-SCN)、异硫氰酸酯 (-NCS)、磷酸酯或盐

5 (-OP(O)(OH)₂)、硫酸酯或盐 (-OSO₂(OH)) 及其组合。

[71] 在此，烷基、环烷基与芳基应当采取以下释义。如本领域技术人员所理解的，烷基，是指饱和烃基，是烷烃分子去掉氢原子而成的烃基，例如甲基、亚甲基、乙基与异丙基等；环烷基，是指含有脂环结构的饱和烃，如单环脂环烃和稠环脂环烃，去掉氢原子所形成的烃基的总称，例如环丁基与环戊基等；芳基，指任何芳烃分子的芳核碳或其他碳原子上去掉一个
10 氢原子后所形成的基团的总称，例如：苯基、邻甲苯基、1-萘基（或 α-萘基）、2-萘基（或 β-萘基）、苯甲基（苄基）与苯乙基等，都属于此类。

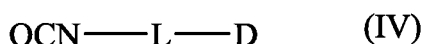
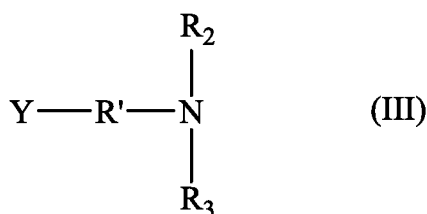
[72] 一价烃基，是指烃类去除一个氢原子后所形成的基团，如甲基 (-CH₃)、乙基 (-CH₂CH₃)、苯基 (-C₆H₅) 等；二价烃基，是指烃类去除
15 两个氢原子后所形成的基团，如亚甲基 (-CH₂-)、亚乙基 (-CH₂CH₂-)、对亚苯基 (-p-C₆H₄-) 等。类似地，其他官能团的价也采取与此一致的含义，如硝基是一价的 (-NO₂)，氧代是二价的 (=O)。

[73] 根据本发明实施例，抗菌化合物的结构骨架中，含有带正电荷的季铵基团，该基团具有良好的抗菌性能，为了使整个化合物呈电中性，抗菌
20 化合物结构中同时还有一个负电荷基团与化合物的主体骨架相连接。另外，化合物中还有至少一个处于分子末端的异氰酸酯基团，通过异氰酸酯

基团与高分子纤维、天然纤维等材料中的官能团发生反应，该化合物可以与材料相结合。

[74] 根据本发明的实施例的一个方面，抗菌化合物的一种制备方法包括以下步骤：

- 5 **[75]** 将一种具有通式 (III) 结构的叔胺，与具有通式 (IV) 结构的反应物 B 反应，得到一种混合物；



- [76]** 其中，Y 选自 -OH、-NH₂ 与 -SH；R' 选自二价的 C₁₋₁₈ 的烷基、环烷基与芳基，其任选被至多 18 个杂原子取代；R₂ 与 R₃ 各自独立地选自一价
10 未取代或取代的 C₁₋₁₈ 烷基、环烷基与芳基；L 选自二价未取代或取代的 C₁₋₁₈ 烷基、环烷基与芳基；D 选自 -COOH 与 -NCO。

- [77]** 这一步反应中，具有通式 (III) 结构的叔胺中的官能团 Y (-OH、-SH 或 -NH₂)，与具有通式 (IV) 结构的反应物 B 中的异氰酸酯官能团 (-NCO)，可以发生典型的亲核加成反应，生成氨基甲酸酯、硫代氨基甲
15 酸酯或脲式结构。反应物 B 中具有一个异氰酸酯官能团，同时还有另外一个异氰酸酯官能团或者羧基（官能团 D）。第一步反应中，具有通式 (III) 结构的化合物中异氰酸酯官能团可与具有通式 (IV) 结构的化合物中的官能团 Y 发生反应，同时在一个末端保留官能团 D。

[78] 可以理解的是，任何含有至少两个异氰酸酯基团的化合物都可以通

过上述反应得到类似的含端异氰酸酯基的抗菌化合物。多异氰酸酯化合物中由于存在多个异氰酸酯基团，在亲核试剂不过量的情况下，一个分子中的多个异氰酸酯基团只反应一个，其他的异氰酸酯基团被保留到最后的抗菌化合物中。多异氰酸酯化合物的碳原子个数或分子量本身并不影响反应的进行，只要它可以与亲核试剂发生亲核加成反应即可。多异氰酸酯可以是脂肪族多异氰酸酯、脂肪环类多异氰酸酯、杂链的多异氰酸酯、芳香族多异氰酸酯、取代的脂肪族或脂肪环或杂环多异氰酸酯，其中取代基包括但不限于-F、-Cl、-Br、-I、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OPr、-CN，-SCN，-NO与-NO₂等基团。为本领域技术人员所熟知的，多异氰酸酯化合物常常可以以二聚体、三聚体或其他聚合物的形式存在，此处的多异氰酸酯因此也包括以上物种的单体、二聚体、三聚体或其他寡聚体。

[79] 其中，脂肪族多异氰酸酯包括但不限于，六亚甲基二异氰酸酯、四亚甲基二异氰酸酯、1,8-八亚甲基二异氰酸酯、1,10-十亚甲基二异氰酸酯、1,12-十二亚甲基二异氰酸酯、1,14-十四亚甲基二异氰酸酯、赖氨酸二异氰酸酯的衍生物、三甲基己烷二异氰酸酯、四甲基己烷二异氰酸酯以及以上物种的二聚体、三聚体与其他寡聚体等。

[80] 脂肪环或杂环类多异氰酸酯包括但不限于，1,4-，1,3-或1,2-二异氰酸酯基环己烷、4,4-或2,4-二（异氰酸酯基环己基）甲烷、1-异氰酸酯基-3,3,5-三甲基-5-（异氰酸酯基甲基）环己烷（异佛尔酮二异氰酸酯）、1,3-或1,4-二（异氰酸酯基甲基）环己烷、2,4-或2,6-二异氰酸酯基-1-甲基环己烷、3（或4）,8（或9）-二（异氰酸酯基甲基）三环[5.2.1.0.2.6]癸烷异构体混合物、降冰片烯二异氰酸酯、4,5-二（异氰酸根合甲基）-1,3-二硫

戊环以及以上物种的二聚体、三聚体与其他寡聚体等。

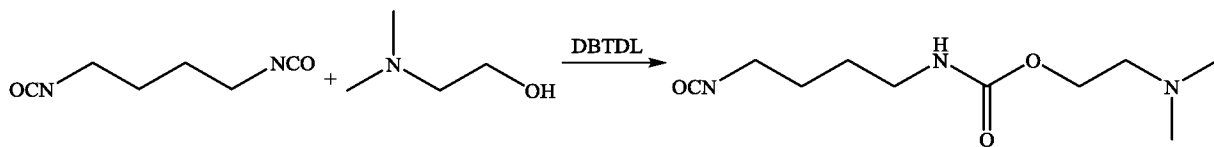
[81] 杂链的多异氰酸酯包括但不限于，二（异氰酸根合甲硫基）甲烷、二（异氰酸根合甲硫基）甲硫基甲烷、二（2-异氰酸根合乙硫基）甲烷、二（3-异氰酸根合丙硫基）甲烷、异氰酸根合甲硫基（2-异氰酸根合乙硫基）甲烷、2-异氰酸根合乙硫基（3-异氰酸根合丙硫基）甲烷、二（异氰酸根合甲硫基）苯基甲烷、二（2-异氰酸根合乙硫基）苯基甲烷、二（3-异氰酸根合丙硫基）苯基甲烷、1,2-（二异氰酸根合乙硫基）乙烷、1-异氰酸根合甲硫基-2-（2-异氰酸根合乙硫基）乙烷、1-异氰酸根合乙硫基-2-（3-异氰酸根合丙硫基）乙烷、二（异氰酸根合甲硫基乙基）硫醚、四（异氰酸根合甲硫基）-1,4-二噻烷、2,2,5,5-四（异氰酸根合甲硫基）-1,3-二噻烷、三（异氰酸根合甲硫基）甲烷以及以上物种的二聚体、三聚体与其他寡聚体等。

[82] 芳香族多异氰酸酯包括但不限于，甲苯二异氰酸酯、二苯基甲烷二异氰酸酯、邻二甲苯二异氰酸酯、间二甲苯二异氰酸酯、对二甲苯二异氰酸酯、 $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -四甲基对二甲苯二异氰酸酯、1,3,5-三（异氰酸根合甲基）苯、4-甲基间二甲苯二异氰酸酯、4-乙基间二甲苯二异氰酸酯、1,5-萘二异氰酸酯以及以上物种的二聚体、三聚体与其他寡聚体、4-氯间二甲苯二异氰酸酯、4,5-二氯间二甲苯二异氰酸酯、2,3,5,6-四溴对二甲苯二异氰酸酯以及以上物种的二聚体、三聚体与其他寡聚体等。

[83] 用于制备本实施例的异氰酸酯结构还可以是包含至少一个羧基（-COOH）的端异氰酸酯有机物，该有机物主链结构可以是取代或未取代的脂肪族、脂肪环族、杂链、杂环、芳香族结构，其中取代基可以包括但

不限于-F、-Cl、-Br、-I、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OPr、-CN、-SCN、-NO与-NO₂等原子或基团。

[84] 以二甲基乙醇胺与四亚甲基二异氰酸酯反应为例，当两种反应物摩尔比为 1: 1 时，其反应式为：



[85] 用于第一步反应的胺类，需要是一个含有羟基、巯基、氨基 (-NH₂) 等高亲核性基团 Y 的叔胺。其中基团 Y 的作用在于以氧、硫、氮原子携带其上的孤对电子，进攻异氰酸酯基团的碳原子，发生偶联。由于胺类化合物也可能会以氮原子与异氰酸酯偶联，可能对基团 Y 与异氰酸酯的反应造成竞争，因此这里需要采用反应活性较低的叔胺。叔胺上的氮原子由于位阻较大，较难以发生偶联。

10

[86] 示例性的含有亲核性基团的叔胺，包括但不限于，N,N-二甲基乙醇胺、N,N-二乙基乙醇胺、N,N-二甲基乙二胺、N,N-二正丙基乙醇胺、N,N-二异丙基乙醇胺、N,N-二正丁基乙醇胺、N,N-二正戊基乙醇胺、N,N-二环己基乙醇胺、二甲氨基甲硫醇、二甲氨基乙硫醇与 3,3'-亚胺基双 (N,N-二甲氨基丙胺) 等。

15

[87] 在有碱性试剂 (如叔胺、膦类) 存在下，Y 官能团中的氢原子，还可能以氢离子形式脱去，会进一步增强 Y 官能团中的 O、S、N 等原子的亲核性，因此可以利用作为催化剂。而在路易斯酸，如金属离子、有机金属化合物等存在下，异氰酸酯中的氧原子会与路易斯酸形成配位键，一部分电子由氧原子转移至金属原子上，从而进一步增大了异氰酸酯碳原子的

20

电正性，有利于接受亲核试剂的进攻，因此这一类路易斯酸也可以作为催化剂使用。

[88] 在使用催化剂的制备中，优选地，催化剂是有机胺类化合物、膦类化合物以及含金属的催化剂中的一种或两种及两种以上的组合。

5 **[89]** 其中有机胺类可分为几类：脂肪族胺类，如，N,N-二甲基环己胺、双（2-二甲氨基乙基）醚、N,N,N',N'-四甲基亚烷基二胺、三乙胺与 N,N-二甲基苄胺等；脂环族胺类，有三亚乙基二胺（固胺，DABCO）、N-乙基吗啉、N-甲基吗啉、N,N'-二乙基哌嗪与二甲氨基环己烷；芳香族胺类，有 N,N-二甲基苯胺、吡啶与 4-二甲氨基吡啶（N,N-二甲基吡啶）等。这
10 些胺类化合物的共性在于，它们都具有碱性，可以加速反应的进行。同时，它们都含有三级氮原子或者吡啶氮原子，因此不会与异氰酸酯反应。

[90] 膦类化合物，与胺类化合物相类似，也是起到碱的作用，加速反应进行。膦类化合物，可包括但不限于，各种叔膦，其中取代三个氢原子的三个有机基团可以完全相同，也可以不完全相同。被三个同样有机基团取代的叔膦，包括但不限于，三苯基膦、三甲基膦、三乙基膦、三正丙基膦、
15 三异丙基膦、三正丁基膦与三叔丁基膦等。被不相同的有机基团取代的叔膦，包括但不限于，二甲基苯基膦、甲基二苯基膦、二乙基苯基膦与乙基二苯基膦等。

[91] 含金属的催化剂，由于金属离子通常可以与异氰酸酯基团中的氧原子结合形成配合物，导致氧原子上的电子向金属原子转移，增大了与之相
20 连接的碳原子的电正性，使其更容易接受亲核试剂的进攻。含金属催化剂，可包括但不限于，金属的无机盐、羧酸盐、酚盐、金属烷基化合物等，其

中羧酸盐又可以分为直链或支链的烷酸盐与成环状的环烷酸盐。所含的金属元素主要有碱金属（锂、钠、钾、铷、铯等）、碱土金属（镁、钙、锶、钡）、过渡金属（铀、钍、钛、锆、钒、铬、钼、锰、铁、钴、镍、铜、锌、镉、汞等）、铝、镓、铟、铊、锡、铅、铋与铟等，但也不限于此。

5 [92] 常用的含金属的催化剂包括但不限于，乙酸锂、辛酸锂、环烷酸锂、三氯苯酚钠、硬脂酸钠、乙酸钾、辛酸钾、乙酸钙、辛酸钙、环烷酸锶、乙酸钡、硝酸铀酰、硝酸钍、四氯化钛、二氯化二丁基钛、四丁基钛、丁氧基三氯化钛、环烷酸锆、辛酸锆、三氯化钒、环烷酸铬、六羰基化钼、辛酸锰、三氯化铁、辛酸铁、三乙酰丙酮铁、二茂铁、辛酸钴、环烷酸钴、
10 亚油树脂酸钴、苯甲酸钴、二茂镍、辛酸镍、环烷酸镍、乙酸铜、辛酸铜、环烷酸铜、辛酸锌、环烷酸锌、硝酸镉、环烷酸镉、二苯基汞、环烷酸汞、三苯基铝、硬脂酸铝、乙酸镓、环烷酸铟、辛酸铊、四氯化锡、四丁基锡、氯化三丁基锡、二氯化丁基锡、三氯化丁基锡、氰化三丁基锡、二月桂酸二丁基锡、二乙酸二丁基锡、二辛酸二丁基锡、辛酸三丁基锡、二辛酸二
15 苯基锡、二丁氧基二丁基锡、双乙酰丙酮基二丁基锡、二（异辛基马来酸）二丁基锡、氧化二辛酸锡、硫化二丁基锡、辛酸亚锡、油酸亚锡、酒石酸亚锡、苯甲酸亚铅、辛酸亚铅、油酸亚铅、环烷酸铅、三氯化铋、五氯化铋、二氯化三苯基铋、三苯基铋、环烷酸铋与乙酸二乙基铋等。

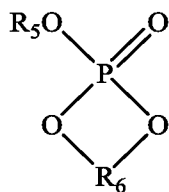
[93] 优选地，催化剂为含金属的催化剂。进一步优选地，所述含金属的
20 催化剂选自：四氯化锡、四丁基锡、氯化三丁基锡、二氯化丁基锡、三氯化丁基锡、氰化三丁基锡、二乙酸二丁基锡、二辛酸二丁基锡、辛酸三丁基锡、二辛酸二苯基锡、二丁氧基二丁基锡、双乙酰丙酮基二丁基锡、二

(异辛基马来酸)二丁基锡、氧化二辛酸锡、硫化二丁基锡、油酸亚锡、酒石酸亚锡、二月桂酸二丁基锡、辛酸亚锡与环烷酸金属盐中的至少一种。再进一步优选地,含金属的催化剂是环烷酸金属盐。更进一步优选地,环烷酸金属盐选自环烷酸铜盐、环烷酸锌盐、环烷酸铅盐、环烷酸锂盐、环烷酸钴盐、环烷酸镍盐、环烷酸镉盐、环烷酸汞盐、环烷酸铟盐与环烷酸铋盐中的至少一种。

[94] 在某些情况下,也可以不加入催化剂,直接由反应物 B 与端氨基、端羟基或端巯基取代的叔胺或吡啶反应。

[95] 将所述混合物与反应物 A 反应,得到所述抗菌化合物;

[96] 其中,所述反应物 A 选自丙磺酸内酯、丁磺酸内酯、 β -丙酸内酯、 $X(CH_2)_vCO_2^-Mt^+$ 、 $X(CH_2)_vSO_3^-Mt^+$ 与环状磷酸酯,其中 X 选自 Br、Cl 与 I, v 为不小于 1 的整数, Mt^+ 选自 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 、 NH_4^+ 、 Ag^+ 、 $1/2Mg^{2+}$ 与 $1/2Ca^{2+}$, 其中所述环状磷酸酯具有如下式所示的结构:



[97] 其中, R_5 选自一价未取代或取代的 C_{1-6} 烷基、环烷基与芳基; R_6 选自二价未取代或取代的 C_{1-6} 烷基。

[98] 反应物 A 中,由于丙磺酸内酯与丁磺酸内酯中与氧原子连接的碳原子容易接受亲核试剂的进攻,而第一步反应所得到的混合物中存在亲核性较好的叔胺氮原子,因此反应物 A 与第一步反应得到的混合物之间可以发生开环反应,形成 C-N 键,叔胺上三级氮原子因此又增加了一个连接基团,形成了季铵基团,与磺酸基团一同构成两性离子化合物。

[99] 当反应物 A 为环状磷酸酯（例如 2-乙氧基-2-氧-1,3,2-二氧磷杂环戊烷，即 EOP）时，环上与氧原子连接的碳原子可以接受三级氮原子的进攻，发生开环反应，从而使三级氮原子变成季铵基团，与磷酸基团一道构成了两性离子化合物。而丙酸内酯、丁酸内酯等化合物的环，由于原子数较少，环张力较大，也较容易开环，因此在亲核性强的三级氮原子存在下，也可发生开环反应，形成季铵基团，同时生成了一个羧基，形成了两性离子化合物。

[100] 同样类似地， $X(CH_2)_vCO_2 \cdot Mt^+$ 、 $X(CH_2)_vSO_3 \cdot Mt^+$ 等化合物中，由于 X（Cl、Br、I 等卤素）原子的电负性大，与碳原子形成的键较弱，容易离去，与之相连接的碳原子因此也容易受到亲核试剂进攻，因此可以在三级氮原子进攻下，形成 C-N 键，形成季铵基团，与羧基或磺酸基团构成两性离子化合物。类似的，其他的离去基团所取代的羧酸金属盐，可以发生类似的亲核取代反应，其他离去基团包括但不限于，对甲苯磺酰基（-OTs）、甲磺酰基（-OMs）与三氟甲磺酰基（-OTf）等。

[101] 用于制备抗菌化合物的溶剂，包括但不限于醚类、酮类、芳香化合物、腈类、酯类与酰胺类等有机溶剂。溶剂本身还可以是几种溶剂组分的混合物，例如以上两种或更多溶剂的混合物等。溶剂选择受到反应物溶解度、反应温度、溶剂本身化学反应性的影响。一般地，易与 $-N=C=O$ 基团反应的溶剂，如水、醇、胺与羧酸等不适合作为本反应的溶剂。因此，在本实施例中使用的溶剂，需要进行预先的除水或除醇等操作。

[102] 进一步优选地，醚类溶剂可以是 THF、1,4-环氧六环、乙二醇二甲醚与四氢吡喃等；酮类溶剂可以是丙酮、丁酮、环己酮、苯乙酮与佛尔酮

等；芳香化合物可以是甲苯、吡啶与咪唑等；酯类可以是乙酸乙酯、乙酸正丙酯、乙酸正丁酯、甲酸甲酯与甲酸乙酯等；腈类可以是乙腈、丙腈与苯甲腈等；酰胺类可以是 N-甲基吡咯烷酮、N,N-二甲基甲酰胺与 N,N-二甲基乙酰胺等。以上仅仅是对可用于本反应的常见溶剂的示例，并不用于
5 局限反应溶剂的范围。

[103] 事实上，任何可以溶解反应原料的非质子溶剂，都可能作为反应溶剂而被使用，例如，碳酸亚乙酯（ethylene carbonate）、三亚甲基碳酸酯（trimethylene carbonate）等。

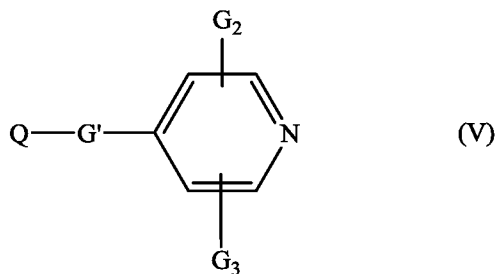
[104] 用于制备抗菌化合物的过程中采取的搅拌方式，可以是机械搅拌，
10 也可以是磁力搅拌等可以实现反应物充分接触的搅拌方式。

[105] 反应物溶液的加入，可以是手动滴加，也可以是采用机械的滴液机滴加，滴加速度可以是恒定的，也可以随着反应的进行而不断的改变。

[106] 最终产物的分离，针对不同的产物形式也可以采用不同的分离方式，如果是非沉淀物，可采用萃取或蒸馏方式提纯；如果是沉淀，可采用
15 离心或过滤等方式提纯。

[107] 根据本发明的实施例的另一方面，抗菌化合物的制备方法，包括以下步骤：

[108] 1) 将一种具有通式（V）结构的吡啶，与具有通式（IV）结构的反应物 B 反应，得到一种混合物；



[109] 其中, Q 选自-OH、-NH₂、-SH; G'选自二价未取代或取代 C₁₋₁₈ 烷基、环烷基与芳基; G₂ 与 G₃ 各自独立地选自-H、-F、-Cl、-Br、-I、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OPr、-CN、-SCN、-NO、-NO₂ 与一价未取代或取代的 C₁₋₇ 烷基、环烷基、芳基; D 选自-COOH 与-NCO; L 选自二价未取代或取代的 C₁₋₁₈ 烷基、环烷基与芳基。

[110] 这一步反应中, 具有通式 (V) 结构的吡啶中的官能团 Q (-OH、-SH、-NH₂), 与具有通式 (IV) 结构的反应物 B 中的异氰酸酯官能团 (-NCO), 可以发生典型的亲核加成反应, 生成氨基甲酸酯、硫代氨基甲酸酯或脲式结构。反应中, 官能团 Q 中的电负性较高的原子 (O、S、N) 上具有孤对电子, 而异氰酸酯官能团上的碳原子, 由于高度缺电子, 特别容易与亲核试剂发生加成反应, 而形成氨基甲酸酯、硫脲、脲等结构。

[111] 在有碱性试剂 (如叔胺、膦类) 存在下, 官能团 Q 中的氢原子, 还可能以氢离子形式脱去, 形成的负离子会进一步增强官能团 Q 中的 O、S、N 等原子的亲核性, 因此可以利用作为催化剂。而在路易斯酸, 如金属离子、有机金属化合物等存在下, 异氰酸酯基团中的氧原子会与路易斯酸形成配位键, 一部分电子由氧原子转移至金属原子上, 从而进一步增大了异氰酸酯基团碳原子的电正性, 有利于接受亲核试剂的进攻, 因此这一类路易斯酸也可以作为催化剂使用。

[112] 在使用催化剂的制备中，优选地，催化剂是有机胺类化合物、膦类化合物以及含金属的催化剂中的一种或多种。

[113] 其中有机胺类可分为几类：脂肪族胺类，如，N,N-二甲基环己胺、双(2-二甲氨基乙基)醚、N,N,N',N'-四甲基亚烷基二胺、三乙胺与 N,N-二甲基苄胺等；脂环族胺类，有三亚乙基二胺（固胺，DABCO）、N-乙基吗啉、N-甲基吗啉、N,N'-二乙基哌嗪与二甲氨基环己烷；芳香族胺类，有 N,N-二甲基苯胺、吡啶与 4-二甲氨基吡啶（N,N-二甲基吡啶）等。这些胺类化合物的共性在于，它们都具有碱性，可以加速反应的进行。同时，它们都含有三级氮原子或者吡啶氮原子，因此不含有活泼的 N-H 键或 O-H 键，不会与异氰酸酯反应。

[114] 膦类化合物，与胺类化合物相类似，也是起到碱的作用，加速反应进行。膦类化合物，可包括但不限于，各种叔膦，其中取代三个氢原子的三个有机基团可以完全相同，也可以不完全相同。被三个同样有机基团取代的叔膦，包括但不限于，三苯基膦、三甲基膦、三乙基膦、三正丙基膦、三异丙基膦、三正丁基膦与三叔丁基膦等。被不相同的有机基团取代的叔膦，包括但不限于，二甲基苯基膦、甲基二苯基膦、二乙基苯基膦与乙基二苯基膦等。

[115] 含金属的催化剂，由于金属离子通常可以与异氰酸酯基团中的氧原子结合形成配合物，导致氧原子上的电子向金属原子转移，增大了与之相连接的碳原子的电正性，使其更容易接受亲核试剂的进攻。含金属催化剂，可包括但不限于，金属的无机盐、羧酸盐、酚盐、金属烷基化合物等，其中羧酸盐又可以分为直链或支链的烷酸盐与成环状的环境酸盐。所含的金

属元素主要有碱金属（锂、钠、钾、铷、铯等）、碱土金属（镁、钙、锶、钡）、过渡金属（铀、钍、钛、锆、钒、铬、钼、锰、铁、钴、镍、铜、锌、镉、汞等）、铝、镓、铟、铊、锡、铅、铋与铟等，但也不限于此。

[116] 常用的含金属的催化剂包括但不限于，乙酸锂、辛酸锂、环烷酸锂、

- 5 三氯苯酚钠、硬脂酸钠、乙酸钾、辛酸钾、乙酸钙、辛酸钙、环烷酸锶、
乙酸钡、硝酸铀酰、硝酸钍、四氯化钛、二氯化二丁基钛、四丁基钛、丁
氧基三氯化钛、环烷酸锆、辛酸锆、三氯化钒、环烷酸铬、六羰基化钼、
辛酸锰、三氯化铁、辛酸铁、三乙酰丙酮铁、二茂铁、辛酸钴、环烷酸钴、
亚油树脂酸钴、苯甲酸钴、二茂镍、辛酸镍、环烷酸镍、乙酸铜、辛酸铜、
10 环烷酸铜、辛酸锌、环烷酸锌、硝酸镉、环烷酸镉、二苯基汞、环烷酸汞、
三苯基铝、硬脂酸铝、乙酸镓、环烷酸铟、辛酸铊、四氯化锡、四丁基锡、
氯化三丁基锡、二氯化丁基锡、三氯化丁基锡、氰化三丁基锡、二月桂酸
二丁基锡、二乙酸二丁基锡、二辛酸二丁基锡、辛酸三丁基锡、二辛酸二
苯基锡、二丁氧基二丁基锡、双乙酰丙酮基二丁基锡、二（异辛基马来酸）
15 二丁基锡、氧化二辛酸锡、硫化二丁基锡、辛酸亚锡、油酸亚锡、酒石酸
亚锡、苯甲酸亚铅、辛酸亚铅、油酸亚铅、环烷酸铅、三氯化铋、五氯化
铋、二氯化三苯基铋、三苯基铋、环烷酸铋与乙酸二乙基铋等。

[117] 优选地，催化剂为含金属的催化剂。进一步优选地，所述含金属的

- 催化剂选自：四氯化锡、四丁基锡、氯化三丁基锡、二氯化丁基锡、三氯
20 化丁基锡、氰化三丁基锡、二乙酸二丁基锡、二辛酸二丁基锡、辛酸三丁
基锡、二辛酸二苯基锡、二丁氧基二丁基锡、双乙酰丙酮基二丁基锡、二
（异辛基马来酸）二丁基锡、氧化二辛酸锡、硫化二丁基锡、油酸亚锡、

酒石酸亚锡、二月桂酸二丁基锡、辛酸亚锡与环烷酸金属盐中的至少一种。
再进一步优选地，含金属的催化剂是环烷酸金属盐。更进一步优选地，环
烷酸金属盐选自环烷酸铜盐、环烷酸锌盐、环烷酸铅盐、环烷酸锂盐、环
烷酸钴盐、环烷酸镍盐、环烷酸镉盐、环烷酸汞盐、环烷酸铟盐与环烷酸
5 铋盐中的至少一种。

[118] 在某些情况下，也可以不加入催化剂，直接由反应物 B 与端氨基、
端羟基或端巯基取代的叔胺或吡啶反应。

[119] 在第一步中，吡啶类化合物中的氮原子并不参与反应。吡啶类化合
物在这里的作用在于，首先是提供一个亲核性的官能团 Q，与含异氰酸酯
10 基团的反应物 B 发生反应；其次，吡啶类化合物本身的吡啶氮原子是最终
抗菌化合物的季铵盐结构单元的母体，在后续合成步骤中，吡啶类氮原子
因为新形成一个 C-N 键而变为四级氮原子，即吡啶季铵盐结构。吡啶类化
合物本身的碳原子数量并不影响反应的进行，只要吡啶类化合物上具有可
以与异氰酸酯基团反应的基团，例如羟基、巯基或氨基，即可以进行第一
15 步反应。

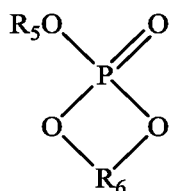
[120] 用于制备抗菌化合物的吡啶的共性在于其都具有一个或多个含有
活泼氢原子的基团，如羟基、氨基、巯基等，吡啶类化合物以此与异氰酸
酯基团发生反应，偶连在一起。

[121] 示例性的吡啶可以包括但不限于，4-羟甲基吡啶、4-氨基吡啶、4-
20 巯基吡啶与 2,6-二甲基-4-氨基吡啶等。吡啶环上的氢原子，可以被卤素(-F、
-Cl、-Br、-I)或拟卤素(-CN、-SCN、-OCN 等)、烷氧基(-OCH₃、-OCH₂CH₃、
-OPr 等)、-NO 与-NO₂ 等基团或 C₁₋₇ 的烷基、芳基等取代基所取代，取代

基的数目至多为 7。

[122] 2) 将所述混合物与反应物 A 反应, 得到所述抗菌化合物;

[123] 所述反应物 A 选自丙磺酸内酯、丁磺酸内酯、 β -丙酸内酯、 $X(\text{CH}_2)_v\text{CO}_2\text{Mt}^+$ 、 $X(\text{CH}_2)_v\text{SO}_3\text{Mt}^+$ 与环状磷酸酯, 其中 X 选自 Br、Cl 与 I, v 为不小于 1 的整数, Mt^+ 选自 Li^+ 、 Na^+ 、 K^+ 、 NH_4^+ 、 Ag^+ 、 $1/2\text{Mg}^{2+}$ 与 $1/2\text{Ca}^{2+}$, 其中所述环状磷酸酯具有如下式所示的结构:



[124] 其中, R_5 选自一价未取代或取代的 C_{1-6} 烷基、环烷基与芳基; R_6 选自二价未取代或取代的 C_{1-6} 烷基。

[125] 反应物 A 中, 由于磺酸内酯中与氧原子连接的碳原子容易接受亲核试剂的进攻, 而第一步反应所得到的混合物中存在亲核性较好的叔氮原子, 因此反应物 A 与第一步反应得到的混合物之间可以发生开环反应, 形成 C-N 键, 叔胺上三级氮原子因此又增加了一个连接基团, 形成了季铵基团, 与磺酸基团一同构成两性离子化合物。与磺酸内酯相似, 环状磷酸酯中与氧原子连接的碳原子可以接受三级氮原子的进攻, 发生开环反应, 从而使三级氮原子变成季铵基团, 并与磷酸基团一道构成了两性离子化合物。而丙酸内酯、丁酸内酯等化合物的环, 由于原子数较少, 环张力较大, 也较容易开环, 因此在亲核性强的三级氮原子存在下, 也可发生开环反应, 形成季铵基团, 同时生成了一个羧基, 构成两性离子化合物。

$X(\text{CH}_2)_v\text{CO}_2\text{Mt}^+$ 、 $X(\text{CH}_2)_v\text{SO}_3\text{Mt}^+$ 等化合物中, Cl、Br、I 等卤素原子由于电负性大, 与碳原子形成的键较弱, 容易离去, 与之相连接的碳原子因此

也容易受到亲核试剂进攻，因此可以在三级氮原子进攻下，形成 C-N 键，形成季铵基团，并与羧基或磺酸基构成两性离子化合物。类似的，其他的离去基团所取代的羧酸金属盐，可以发生类似的亲核取代反应，其他离去基团包括但不限于，对甲苯磺酰基（-OTs）、甲磺酰基（-OMs）与三氟甲磺酰基（-OTf）等。

[126] 用于制备抗菌化合物的溶剂，包括但不限于醚类、酮类、芳香化合物、腈类、酯类与酰胺类等有机溶剂。溶剂本身还可以是几种溶剂组分的混合物，例如以上两种或更多溶剂的混合物等。溶剂选择受到反应物溶解度、反应温度、溶剂本身化学反应性的影响。一般地，易与 $-N=C=O$ 基团反应的溶剂，如水、醇、胺与羧酸等不适合作为本反应的溶剂。因此，在本实施例中使用的溶剂，需要进行预先的除水或除醇等操作。

[127] 进一步优选地，醚类溶剂可以是 THF、1,4-环氧六环、乙二醇二甲醚与四氢吡喃等；酮类溶剂可以是丙酮、丁酮、环己酮、苯乙酮与佛尔酮等；芳香化合物可以是甲苯、吡啶与咪唑等；酯类可以是乙酸乙酯、乙酸正丙酯、乙酸正丁酯、甲酸甲酯与甲酸乙酯等；腈类可以是乙腈、丙腈与苯甲腈等；酰胺类可以是 N-甲基吡咯烷酮、N,N-二甲基甲酰胺与 N,N-二甲基乙酰胺等。

[128] 以上仅仅是对可用于本反应的常见溶剂的示例，并不用于局限反应溶剂的范围。事实上，任何可以溶解反应原料的非质子溶剂，都可能作为反应溶剂而被使用，例如，碳酸亚乙酯（ethylene carbonate）、三亚甲基碳酸酯（trimethylene carbonate）等。

[129] 用于制备抗菌化合物的过程中采取的搅拌方式，可以是机械搅拌，

也可以是磁力搅拌等可以实现反应物充分接触的搅拌方式。

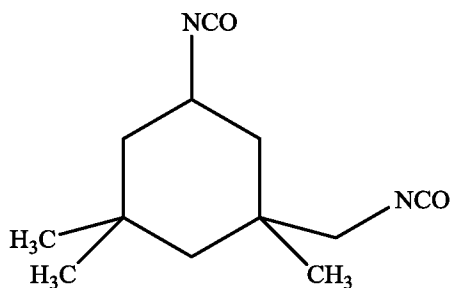
[130] 反应物溶液的加入，可以是手动滴加，也可以是采用机械的滴液机滴加，滴加速度可以是恒定的，也可以随着反应的进行而不断的改变。

[131] 最终产物的分离，针对不同的产物形式也可以采用不同的分离方式，如果是非沉淀物，可采用萃取或蒸馏方式提纯；如果是沉淀，可采用离心或过滤等方式提纯。

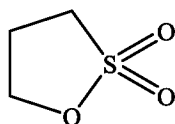
[132] 下面实施例所用的原料及其它化学试剂均可通过商业途径获得。必要时采用本领域所周知的手段进行纯化后使用，如叔胺的除水、叔胺中氧化组分的去除、去除叔胺中的伯胺与仲胺等，这些纯化通常可以借助蒸馏、分流、萃取或加入反应试剂等手段而实现。

[133] 实施例 1

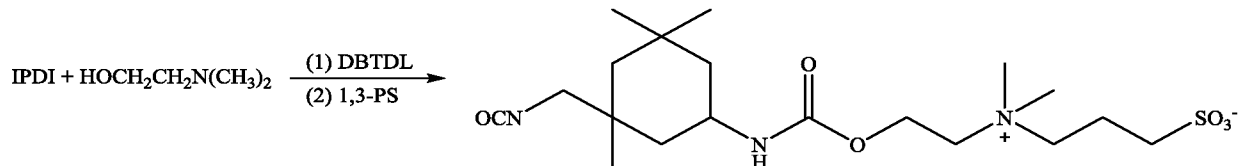
[134] 称取 44.6 g (0.2 mol) 异佛尔酮二异氰酸酯 (IPDI)，结构如下，



加入到带有机械搅拌的圆底烧瓶里，加入 0.2 ml 的二丁基二月桂酸锡 (DBTDL) 催化剂后，在搅拌和 30 °C 温度下用滴液漏斗缓慢滴加 17.8 g (0.2 mol) 二甲基乙醇胺 ($\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$)，滴加完毕后继续反应 1 h，并在此温度下继续搅拌反应 12 h，然后滴加溶于 400 mL 无水 THF 中的 24.4 g (0.2 mol) 丙磺酸内酯 (以下简称 1,3-PS，结构见下)，



滴加完毕后继续反应 1 h，得到沉淀，离心分离数次纯化，得本实施例所述含端异氰酸酯基的抗菌化合物。



- 5 **[135]** 本实施例中采用了异佛尔酮二异氰酸酯作为含有异氰酸酯基团的反应物，可以理解的是，任何含有至少两个异氰酸酯基团的化合物都可以通过上述反应得到类似的含端异氰酸酯基的抗菌化合物。多异氰酸酯化合物中由于存在多个异氰酸酯基团，在亲核试剂不过量的情况下，一个分子中的多个异氰酸酯基团只有一个发生反应，其他的异氰酸酯基团被保留到
- 10 最后的抗菌化合物中。多异氰酸酯化合物的碳原子个数或分子量本身并不影响反应的进行，只要它可以与亲核试剂发生亲核加成反应即可。用于制备本实施例的异氰酸酯结构还可以是包含至少一个羧基的端异氰酸酯有机物，该有机物主链结构可以是取代或未取代的脂肪族、脂肪环族、杂链、杂环、芳香族结构，其中取代基可以包括但不限于 Cl、Br、I、-OCH₃、
- 15 -OCH₂CH₃、-OPr、-CN、-SCN、-NO 与 -NO₂ 等原子或基团。

- [136]** 在反应中，丙磺酸内酯起到的作用在于通过接收叔胺 N 原子的亲核进攻，打开五元环而形成磺酸基团，同时形成季铵基团。由于磺酸内酯中与氧原子连接的碳原子容易接受亲核试剂的进攻，而第一步反应所得到的混合物中存在亲核性较好的叔氮原子，因此反应物 A 与第一步反应得到的
- 20 混合物之间可以发生开环反应，形成 C-N 键，叔胺上三级氮原子因此又增

加了一个连接基团，形成了季铵基团，与磺酸基团一同形成了两性离子化合物。类似的，其他的磺酸内酯，如丁磺酸内酯与乙磺酸内酯，由于可以发生类似的反应，也可以在第二步反应中被使用。

[137] 尽管本实施例中采用二丁基二月桂酸锡作为催化剂，但催化剂并非总是必须的，活性较高的有机胺类化合物，可以直接与含多个异氰酸酯基团的化合物反应，而不需要催化剂的参与。在使用催化剂的制备中，优选地，催化剂是有机胺类化合物、膦类化合物以及含金属的催化剂中的一种或多种。例如，三乙胺、三苯基膦、二辛酸二丁基锡等。

[138] 在某些情况下，也可以不加入催化剂，直接由反应物 B 与端氨基、端羟基或端巯基取代的叔胺或吡啶反应。

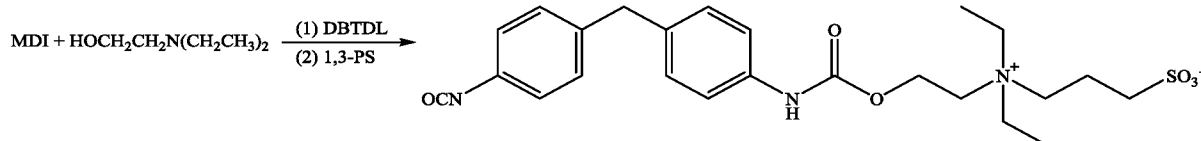
[139] 用于制备本实施例的胺类，除了 N,N-二甲基乙醇胺之外，还可以是 N,N-二乙基乙醇胺、N,N-二甲基乙二胺、N,N-二正丙基乙醇胺、N,N-二异丙基乙醇胺、N,N-二正丁基乙醇胺、N,N-二正戊基乙醇胺、N,N-二环己基乙醇胺或 3,3'-亚胺基双（N,N-二甲基丙胺）等。

[140] 而且，尽管本实施例采用胺类，还可以采用带有端醇基或端巯基的叔胺类或吡啶类有机物，如 4-羟甲基吡啶、2,6-二甲基-4-氨基吡啶。

[141] 实施例 2

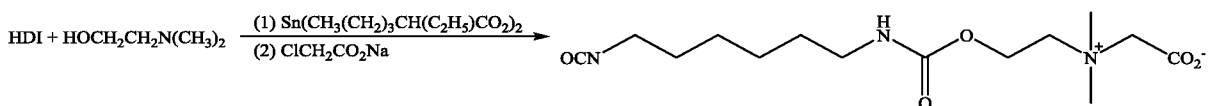
[142] 称取 50.1 g (0.2 mol) 二苯甲烷二异氰酸酯 (MDI)，加入到带有机机械搅拌圆底烧瓶里，加入 0.2 ml 的二丁基二月桂酸锡催化剂后，在搅拌和 30 °C 温度下，用滴液漏斗缓慢滴加 23.5 g (0.2 mol) N,N-二乙基乙醇胺 ($\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$)，滴加完毕后继续反应 1 h，并在此温度下继续搅拌反应 12 h，然后滴加溶于 400 mL 无水 THF 中的 24.4 g (0.2 mol) 丙

磺酸内酯，滴加完毕后继续反应 1 h，得到油状物，采用极性非质子溶剂 DMSO 萃取，除去溶剂，纯化，得本实施例所述含端异氰酸酯基的抗菌化合物。



5 [143] 实施例 3

[144] 称取 33.6 g (0.2 mol) 六亚甲基二异氰酸酯 (HDI)，加入到带有机机械搅拌圆底烧瓶里，加入 0.2 ml 的辛酸亚锡 ($\text{Sn}(\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CO}_2)_2$) 催化剂后，在搅拌和 30 °C 温度下，用滴液漏斗缓慢滴加 17.8 g (0.2 mol) 的 N,N-二甲基乙醇胺 ($\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$)，滴加完毕后继续反应 1 h，并在此温度下继续搅拌反应 12 h，并向滤液中滴加溶于 400 mL 无水 THF 中的 23.6 g (0.2 mol) 氯乙酸钠 ($\text{ClCH}_2\text{CO}_2\text{Na}$)，20 °C 温度下反应 24 h，得粗产物，离心分离数次纯化，得本实施例所述含端异氰酸酯基的抗菌化合物。



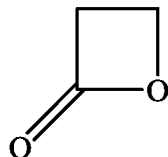
[145] 在反应中，氯乙酸钠起到的作用在于通过接收叔胺 N 原子的亲核进攻，离去氯原子，而形成季铵基团。类似的，其他的卤素 (Br、I 等) 或其他易于离去基团 (OTs、OMs、OTf 等) 所取代的羧酸钠，如溴乙酸钠、碘乙酸钠、2-氯丙酸钠、3-氯丙酸钠、2-溴丙酸钠、3-溴丙酸钠、2-碘丙酸钠、3-碘丙酸钠，或者更长碳链的卤化羧酸等，由于卤素容易在 N 原子亲核攻击下发生离去，可以发生类似的反应，也可以在第二步反应中被使用。

[146] 氯乙酸钠溶液的滴加可以是手动滴加，也可以是采用机械的滴液机

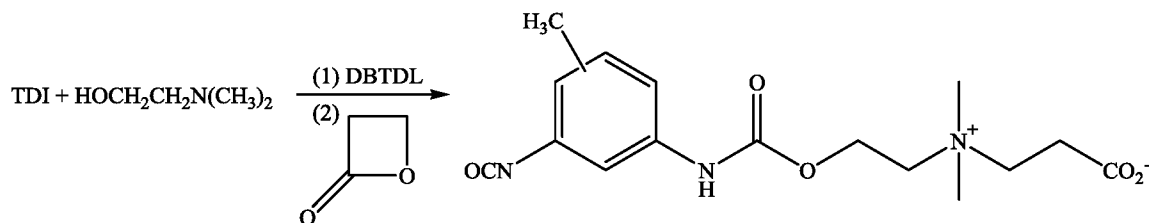
滴加，滴加速度可以是恒定的，也可以随着反应的进行而不断的改变。

[147] 实施例 4

[148] 称取 34.8 g (0.2 mol) 甲苯二异氰酸酯 (含 2,4-甲苯二异氰酸酯与 2,6-甲苯二异氰酸酯的混合物) 加入到带有机机械搅拌圆底烧瓶里，加入 0.2 ml 的二月桂酸二丁基锡催化剂 (DBTDL) 后，在搅拌和 30 °C 温度下，用滴液漏斗缓慢滴加 17.8g (0.2 mol) 二甲基乙醇胺 ($\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$)，滴加完毕后继续反应 1 h，并在此温度下继续搅拌反应 12 h，并向滤液中滴加溶解于 400 mL 丁酮中的 14.4 g (0.2 mol) β -丙内酯，结构如下，



40 °C 温度下继续反应 6 h，得到产物，常压过滤，纯化，得本实施例所述含端异氰酸酯基的抗菌化合物。

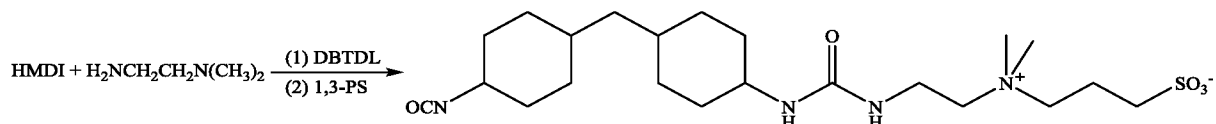


[149] 在反应中， β -丙内酯起到的作用在于通过接收叔胺 N 原子的亲核进攻，从而开环并形成一个羧基，同时形成季铵基团。类似的，其他的内酯，如 β -丁内酯、 γ -丁内酯、 β -戊内酯与 γ -戊内酯等，由于可以发生类似的反应，也可以在第二步反应中被使用，生成相应的两性离子化合物。

[150] β -丙内酯溶液的滴加可以是手动滴加，也可以是采用机械的滴液机滴加，滴加速度可以是恒定的，也可以随着反应的进行而不断的改变。

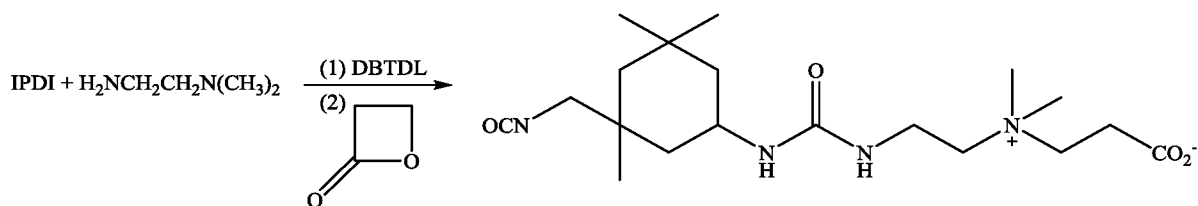
[151] 实施例 5

[152] 称取 52.5 g (0.2 mol) 二环己基甲烷二异氰酸酯 (HMDI) 加入到带有机机械搅拌圆底烧瓶里, 加入 0.2 ml 的二月桂酸二丁基锡催化剂后, 在搅拌和 30 °C 温度下用滴液漏斗缓慢滴加 17.8 g (0.2 mol) N,N-二甲基乙二胺 ($\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 滴加完毕后继续反应 1 h, 并在此温度下继续搅拌反应 12 h, 然后滴加溶于 400 mL 无水丙酮中的 24.4 g (0.2 mol) 丙磺酸内酯, 滴加完毕后继续反应 1 h, 得到沉淀, 离心分离数次纯化, 得本实施例所述含端异氰酸酯基的抗菌化合物。



[153] 实施例 6

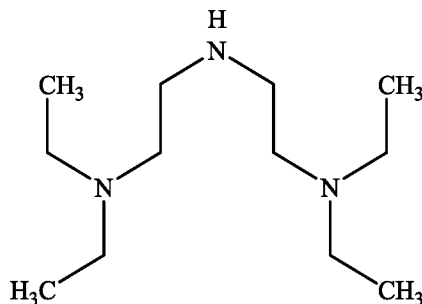
[154] 称取 44.6 g (0.2 mol) 异佛尔酮二异氰酸酯 (IPDI) 加入到带有机机械搅拌圆底烧瓶里, 加入 0.2 ml 的二丁基二月桂酸锡催化剂后, 在搅拌和 30 °C 温度下用滴液漏斗缓慢滴加 17.8 g (0.2 mol) N,N-二甲基乙二胺 ($\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 滴加完毕后继续反应 1 h, 并在此温度下继续搅拌反应 12 h, 并向滤液中滴加溶解于 400 mL 无水丁酮中的 14.4 g (0.2 mol) β -丙内酯, 40 °C 温度下继续反应 6 h, 得到粗产物, 离心分离数次纯化, 得含端异氰酸酯基的抗菌化合物。



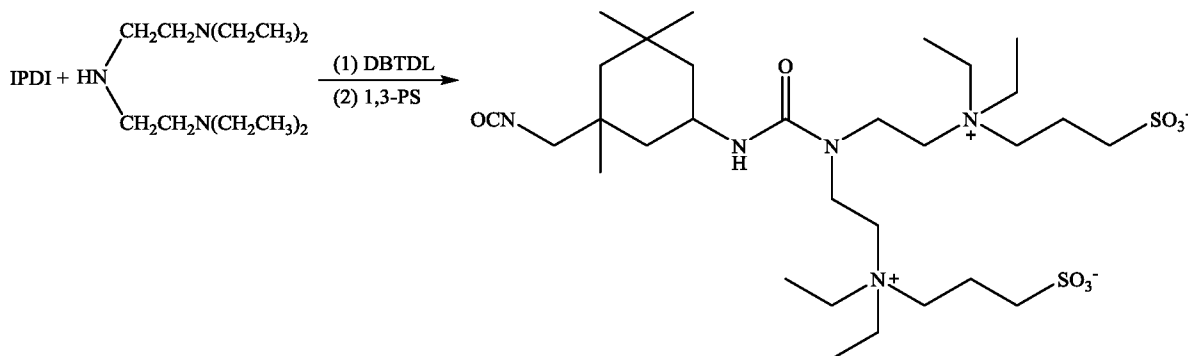
[155] 实施例 7

[156] 称取 44.6 g (0.2 mol) 异佛尔酮二异氰酸酯 (IPDI) 加入到带有机机械搅拌圆底烧瓶里, 加入 0.2 ml 的二月桂酸二丁基锡催化剂后, 在搅拌和

30 °C 温度下用滴液漏斗缓慢滴加 37.4 g (0.2 mol) 3,3'-亚胺基双(N,N-二甲基丙胺), 结构简式为



滴加完毕后继续反应 1 h, 并在此温度下继续搅拌反应 12 h, 然后滴加溶于 400 mL 无水乙酸乙酯中的 48.8 g (0.4 mol) 丙磺酸内酯, 滴加完毕后继续反应 1 h, 得到粗产物, 离心分离数次纯化, 得含端异氰酸酯基的抗菌化合物。

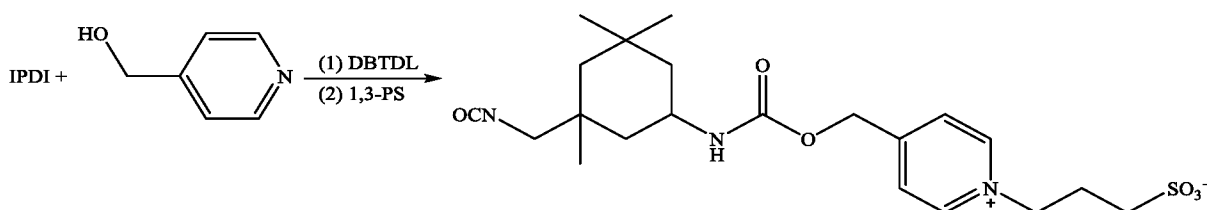


[157] 用于制备本实施例的胺类, 除了 3,3'-亚胺基双(N,N-二甲基丙胺)之外, 还可以是具有活泼氢原子的叔胺或吡啶, 例如但不限于, N,N-二甲基乙醇胺、N,N-二甲基乙二胺、N,N-二乙基乙醇胺、N,N-二异丙基乙醇胺、N,N-二正丁基乙醇胺、N,N-二正戊基乙醇胺、N,N-二环己基乙醇胺、4-羟甲基吡啶与 2,6-二甲基-4-氨基吡啶等。

[158] 实施例 8

[159] 称取 44.6 g (0.2 mol) 异佛尔酮二异氰酸酯 (IPDI) 加入到带有机机械搅拌圆底烧瓶里, 加入 0.2 ml 的二月桂酸二丁基锡催化剂后, 在搅拌和

30 °C 温度下用滴液漏斗缓慢滴加 21.8 g (0.16 mol) 4-羟甲基吡啶, 滴加完毕后继续反应 1h, 并在此温度下继续搅拌反应 12 h, 然后滴加溶于 400 mL 无水 THF 中的 24.4 g (0.2 mol) 丙磺酸内酯, 滴加完毕后继续反应 1 h, 得到粗产物, 离心分离数次纯化, 得含端异氰酸酯基的抗菌化合物。



[160] 用于制备本实施例的含氮化合物带有一个含活泼氢原子的官能团, 例如羟基、氨基与巯基, 可以是吡啶类化合物, 还可以是叔胺, 该类有机物可以是取代的或非取代的脂肪族、脂肪环族或芳香族等。除了 4-羟甲基吡啶之外, 还可以是 2,6-二甲基-4-氨基吡啶、N,N-二甲基乙醇胺、N,N-二甲基乙二胺、N,N-二乙基乙醇胺、N,N-二异丙基乙醇胺、N,N-二正丁基乙醇胺、N,N-二正戊基乙醇胺、N,N-二环己基乙醇胺、3,3'-亚胺基双(N,N-二甲基丙胺)、4-巯甲基吡啶或 2,6-二甲基-4-氨基吡啶等。以上仅仅作为对可选用的胺类/吡啶类化合物的示例, 并不用于局限此反应中含氮化合物的范围, 任何含有活泼氢原子的吡啶或叔胺类化合物, 都可能作为反应底物, 例如, 4-羟基吡啶。

10

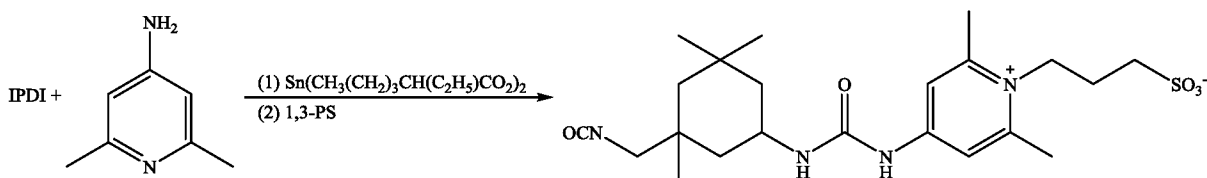
15

[161] 实施例 9

[162] 称取 44.6 g (0.2 mol) 异佛尔酮二异氰酸酯 (IPDI) 加入到带有机机械搅拌圆底烧瓶里, 加入 0.2 ml 的辛酸亚锡催化剂后, 在搅拌和 30°C 温度下用滴液漏斗缓慢滴加 24.4 g (0.2 mol) 2,6-二甲基-4-氨基吡啶, 滴加完毕后继续反应 1h, 并在此温度下继续搅拌反应 12 h, 然后滴加溶于 400 mL 无水 THF 中的 24.4 g (0.2 mol) 丙磺酸内酯, 滴加完毕后继续反应 1 h,

20

得到粗产物，离心分离数次纯化，得含端异氰酸酯基的抗菌化合物。



[163] 尽管本实施例中采用辛酸亚锡作为催化剂，但催化剂并非总是必须的，活性较高的有机胺类化合物，可以直接与含多个异氰酸酯基团的化合物反应，而不需要催化剂的参与。在使用催化剂的制备中，作为催化剂使用的物质可参见实施例 1 中的描述。

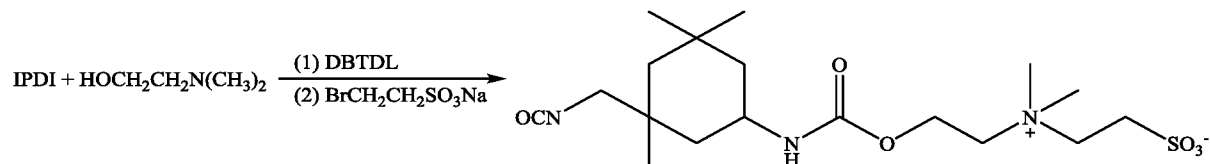
[164] 用于制备本实施例采用的含氮化合物，其结构上除了吡啶氮原子或叔胺氮原子外，还存在带有活泼氢原子的基团，如氨基、羟基与巯基等。

作为示例，含氮化合物，除了 2,6-二甲基-4-氨基吡啶之外，还可以是 N,N-二甲基乙醇胺、N,N-二甲基乙二胺、N,N-二乙基乙醇胺、N,N-二异丙基乙醇胺、N,N-二正丁基乙醇胺、N,N-二正戊基乙醇胺、N,N-二环己基乙醇胺、3,3'-亚胺基双(N,N-二甲基丙胺)、4-羟甲基吡啶、4-巯甲基吡啶、2-二甲氨基乙硫醇、2-二乙氨基乙硫醇、2-二甲氨基丙硫醇、2-二乙氨基丙硫醇、2,6-二乙基-4-氨基吡啶或者 2 位与 6 位上由其他烷基、卤素（-F、-Cl、-Br、-I）、-NO₂、烷氧基所取代的 4-氨基吡啶等。

[165] 实施例 10

[166] 称取 44.6 g (0.2 mol) 异佛尔酮二异氰酸酯 (IPDI) 加入到带有机机械搅拌圆底烧瓶里，加入 0.2 ml 的二丁基二月桂酸锡催化剂后，在搅拌和 30 °C 温度下用滴液漏斗缓慢滴加 17.8 g (0.2 mol) 二甲基乙醇胺 (HOCH₂CH₂N(CH₃)₂)，滴加完毕后继续反应 1 h，并在此温度下继续搅拌反应 12 h，然后滴加溶于 400 mL 无水 THF 中的 42.2 g (0.2 Mol) 2-溴乙

磺酸钠，滴加完毕后继续反应 1 h，得到粗产物，离心分离数次纯化，得含端异氰酸酯基的抗菌化合物。

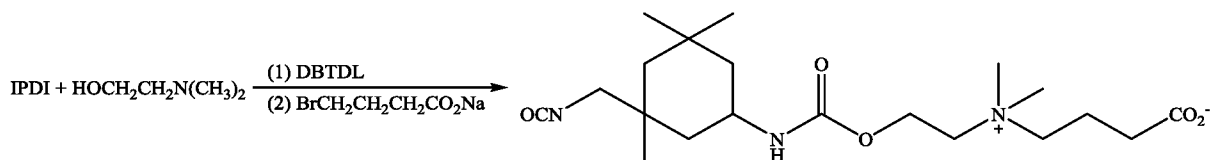


[167] 在反应中，2-溴乙磺酸钠起到的作用在于通过接收 N 原子的亲核进攻，离去溴原子，而形成季铵基团，生成最终的两性离子化合物。类似的，其他的卤素或其他易于离去基团所取代的磺酸钠，如 2-氯乙磺酸钠、2-碘乙磺酸钠、2-氯丙磺酸钠、2-溴丙磺酸钠、2-碘丙磺酸钠或 2-对苯磺酰丙磺酸钠等，由于可以发生类似的反应，也可以在第二步反应中被使用。

[168] 2-溴乙磺酸钠溶液的滴加，可以是手动滴加，也可以是采用机械的滴液机滴加，滴加速度可以是采取一定的恒速滴加，也可以随着反应的进行不断的改变滴加速度。

[169] 实施例 11

[170] 称取 44.6 g (0.2 mol) 异佛尔酮二异氰酸酯 (IPDI) 加入到带有机机械搅拌圆底烧瓶里，加入 0.2 ml 的二丁基二月桂酸锡催化剂后，在搅拌和 30 °C 温度下用滴液漏斗缓慢滴加 17.8 g (0.2 mol) 二甲基乙醇胺 (HOCH₂CH₂N(CH₃)₂)，滴加完毕后继续反应 1 h，并在此温度下继续搅拌反应 12 h，然后滴加溶于 400 mL 无水 THF 中的 37.4 g (0.22 mol) 4-溴丁酸钠，滴加完毕后继续反应 1 h，得到粗产物，离心分离数次纯化，得含端异氰酸酯基的抗菌化合物。



[171] 在反应中,4-溴丁酸钠起到的作用在于通过接收 N 原子的亲核进攻, 离去溴原子, 而形成季铵基团。类似的, 其他的卤素或其他离去基团所取代的羧酸金属盐。其中卤素包括但不限于, 氯、溴与碘等; 其他离去基团包括但不限于, 对甲苯磺酰基 (-OTs)、甲磺酰基 (-OMs) 与三氟甲磺酰基 (-OTf) 等; 羧酸金属盐中的金属, 包括但不限于, 锂、钠、钾、铵、银、镁与钙等; 羧酸包括但不限于, 乙酸、丙酸、丁酸、戊酸与更多碳原子的羧酸; 卤素或其他取代基所处的位置, 可以是临近羧酸碳原子的 α 、 β 、 γ 等位置。典型的卤素取代的羧酸金属盐, 包括但不限于, 氯乙酸钠、溴乙酸钠、碘乙酸钠、2-氯丙酸钠、3-氯丙酸钠、2-溴丙酸钠、3-溴丙酸钠、2-碘丙酸钠、3-碘丙酸钠、4-氯丁酸钠与 4-碘丁酸钠等。由于上述物质都可以与叔胺发生类似的反应, 也可以在第二步反应中被使用。

[172] 4-溴丁酸钠溶液的滴加可以是手动滴加, 也可以是采用机械的滴液机滴加, 滴加速度可以是恒定的, 也可以随着反应的进行不断的改变。

[173] 最终产物的分离, 针对不同的产物形式也可以采用不同的分离方式, 如果是油状物或粘稠固体, 可采用萃取或蒸馏方式提纯; 如果是沉淀可采用离心或过滤等方式。

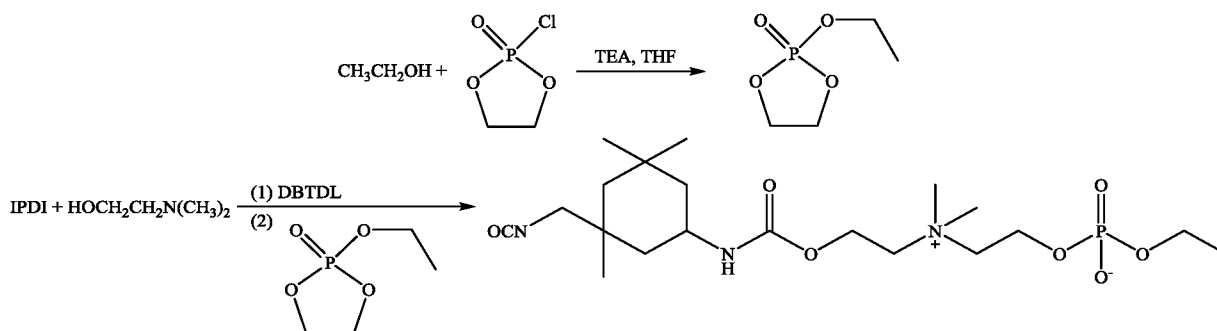
[174] 实施例 12

[175] 量取 9.3 g (0.2 mol) 乙醇和 20.2 g (0.2mol) 三乙胺 (TEA) 溶于 100 ml 的无水 THF 中, 并加入到带有磁力搅拌的圆底烧瓶内, 在 -20 °C 冷却 20 min, 保持 -20 °C, 并向反应容器内滴加溶于 30 ml 的无水 THF 的 28.392 g (0.2mol) 2-氯-2-氧-1,3,2-二氧磷杂环戊烷 (COP), 滴加完毕后, 于 -20 °C 下静置, 待沉淀物析出, 将沉淀物在真空下蒸馏获得 2-乙氧基-2-

氧-1,3,2-二氧磷杂环戊烷 (EOP)。

[176] 称取 44.6 g (0.2 mol) 异佛尔酮二异氰酸酯 (IPDI) 加入到带有机
械搅拌的圆底烧瓶里, 加入 0.2 ml 的二丁基二月桂酸锡催化剂后, 在搅拌
和 30 °C 温度下用滴液漏斗缓慢滴加 17.8 g (0.2 mol) 二甲基乙醇胺

(HOCH₂CH₂N(CH₃)₂), 滴加完毕后继续反应 1 h, 并在此温度下继续搅拌
反应 12 h, 然后在 75 °C 下, 滴加溶于 400 mL 无水 THF 中的 30.4 g (0.2
mol) EOP, 滴加完毕后继续反应 24 h, 得粗产物, 离心分离数次纯化,
得含端异氰酸酯基的抗菌化合物。



[177] 在上述反应中, 乙醇进攻 COP 的 P 原子, 两者间进一步失 HCl, 发
生取代反应得到产物 EOP。类似的, 可以与 COP 发生取代反应的除了乙
醇, 还可以是其他脂肪族醇、脂环族醇或芳香醇等, 如甲醇、正丙醇、异
丙醇、正丁醇、异丁醇、正戊醇、正己醇、正庚醇、乙烯醇、丙烯醇、环
丙醇、环戊醇、环己醇或苯甲醇等。

[178] 尽管本实施例采用 COP 作为含磷试剂, 但是用于含磷试剂的还可以
是其他 2-卤代-1,3,2-二氧磷杂环类化合物, 其中环上原子数可以是 4、5、
6、7、8 或 9, 优选为 5、6 与 7, 即 2-卤代-1,3,2-二氧磷杂环戊烷、2-卤
代-1,3,2-二氧磷杂环己烷与 2-卤代-1,3,2-二氧磷杂环庚烷。本反应中, 2-
卤代-1,3,2-二氧磷杂环类化合物上的磷原子除了与氧原子连接外, 还和一

个卤素原子连接。如美国授权专利 US 2,982,862 所披露的，这类化合物中的卤素原子包括氯、溴与碘，由于具有较好的离去性，容易被醇上的烷氧基所取代。环上碳原子上接的氢原子，可以被一个或者多个烷基，例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基等所取代。

5 **[179]** 除 COP 之外，这类化合物还包括但不限于，2-氯-4,5-二甲基-1,3,2-二氧磷杂环戊烷-2-氧化物、2-氯-1,3,2-二氧磷杂环己烷-2-氧化物、2-氯-5,5-二甲基-4-苯基-1,3,2-二氧磷杂环己烷-2-氧化物、2-氯-4,6-二甲基-1,3,2-二氧磷杂环己烷-2-氧化物、2-氯-5,5-二甲基-1,3,2-二氧磷杂环己烷-2-氧化物、
10 2-氯-1,3,2-二氧磷杂环庚烷-2-氧化物、2-氯-1,3,2-二氧磷杂环辛烷-2-氧化物、2-溴-1,3,2-二氧磷杂环戊烷-2-氧化物、2-溴-1,3,2-二氧磷杂环己烷-2-氧化物与 2-溴-5,5-二甲基-1,3,2-二氧磷杂环己烷-2-氧化物等。

[180] 尽管本实施例采用三乙胺作为反应助剂，但是还可以采用其他不含活泼氢的叔胺，例如，三甲胺、三正丙胺、三异丙胺、三正丁胺、N-甲基二辛基胺、N,N-二甲基环戊胺或 N,N-二甲基环己胺等。在这个醇解反
15 应中，叔胺作为碱，帮助 HCl 的脱去。

[181] 尽管本实施例采用 THF 作为有机溶剂，还可以采用乙腈、DMF、DMSO、无水丁酮、无水丙酮、环己酮、甲苯、乙酸乙酯、乙酸正丙酯、乙酸正丁酯、乙腈、1,4-环氧六环、N-甲基吡咯烷酮、吡啶、N,N-二甲基甲酰胺或以上两种或更多溶剂的混合物等。

20 **[182]** 在第二步反应中，EOP 起到的作用在于通过与环上 O 原子连接的 C 原子接收 N 原子的亲核进攻，发生开环反应，而形成季铵基团。

[183] EOP 溶液的滴加可以是手动滴加，也可以是采用机械的滴液机滴

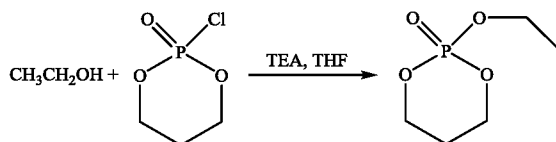
加，滴加速度可以是恒定的，也可以随着反应的进行不断的改变。

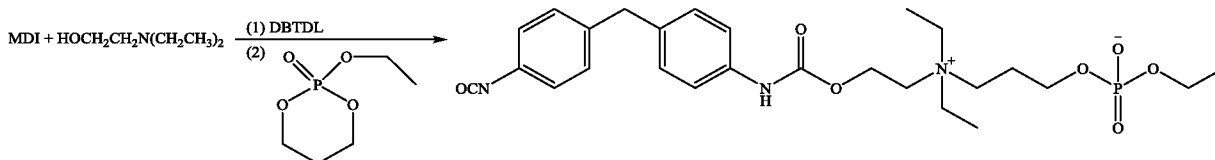
[184] 最终产物的分离，针对不同的产物形式也可以采用不同的分离方式，如果是油状物，可采用有机溶剂萃取来提纯，或者通过对产物在有机溶剂中的溶液进行蒸馏的方式提纯；如果是沉淀，可采用离心或过滤等方式。

[185] 实施例 13

[186] 量取 9.3 g (0.2 mol) 乙醇和 20.2 g (0.2mol) 三乙胺 (TEA) 溶于 100 ml 的无水 THF 中，并加入到带有磁力搅拌的圆底烧瓶内，在 -20 °C 冷却 20 min，保持 -20 °C，并向反应容器内滴加溶于 30 ml 的无水 THF 的 28.392 g (0.2 mol) 2-氯-5,5-二甲基-1,3,2-二氧磷杂环己烷-2-氧化物，滴加完毕后，于 -20 °C 下静置，待沉淀物析出，将沉淀物在真空下蒸馏，除去杂质，获得 2-乙氧基-2-氧-1,3,2-二氧磷杂环己烷。

[187] 将 50.1 g (0.2 mol) 二苯甲烷二异氰酸酯 (MDI) 加入到带有机械搅拌圆底烧瓶里，加入 0.2 ml 的二丁基二月桂酸锡催化剂后，在搅拌和 30 °C 温度下用滴液漏斗缓慢滴加 23.5 g (0.2 mol) N,N-二乙基乙醇胺 (HOCH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂)，滴加完毕后继续反应 1 h，并在此温度下继续搅拌反应 12 h，然后于 70 °C 下，滴加溶于 400 mL 无水 THF 中的 30.4 g (0.2 mol) 2-乙氧基-2-氧-1,3,2-二氧磷杂环己烷，滴加完毕后继续反应 24 h，得粗产物，离心分离数次纯化，得含端异氰酸酯基的抗菌化合物。





[188] 本发明实施例所提供的抗菌化合物是带有端异氰酸酯基的两性离子化合物。季氮原子所带的正电荷可破坏微生物细胞膜，使蛋白质变性以及破坏细胞结构。上述微生物包括但不限于，大肠杆菌、鼠伤寒沙门氏菌、绿脓杆菌、金黄色葡萄球菌、白色念珠菌、硫酸盐还原菌、革兰氏阳性菌、革兰氏阴性菌、表皮葡萄球菌、枯草杆菌、粪肠球菌、干燥棒状杆菌和炭疽杆菌等。可以作为杀菌试剂或者抑菌试剂用来阻止传染、杀死微生物，或者抑制微生物生理功能，并因此可以有效治疗由这些微生物引起的感染，或者控制其造成的污染。

[189] 本发明实施例提供的抗菌化合物可以通过端异氰酸酯基，与材料表面实现化学键的结合。所述抗菌化合物可以应用在纺织品、医药、食品与农业等多个领域，但不限于上述领域。例如，异氰酸酯基可以与纤维、棉纺织品、尼龙表面的羟基或氨基结合制备较耐洗涤的抗菌纺织品；可以与医用输液管、医用包装材料表面的羟基或者氨基结合，制备抗菌医药产品，或者与食品包装或食品保鲜材料表面的羟基或氨基结合，制备抗菌包装材料。

[190] 对本发明实施例 1-13 的产品进行了大肠杆菌 (*E. coli*, 美国模式菌种收集中心 ATCC 25922) 与金黄色葡萄球菌 (*S. aureus*, ATCC 6538) 的最低抑菌浓度测试。其中，最低抑菌浓度 (minimum inhibitory concentration, 简称 MIC) 是指在特定环境下，经过 24 h 培养后，能使细菌的发育受到阻滞并被观察到的抗菌试剂的最小浓度。测定最低抑菌浓度

的方法可以是常量肉汤稀释法、微量肉汤稀释法、琼脂稀释法与 E 实验。

本发明实施例 1-13 的抗菌剂最低抑菌浓度测试结果如表 1 所示。

表 1 实施例 1-13 的抗菌剂最低抑菌浓度 (MIC, 单位: $\mu\text{mol/mL}$)

样品编号	菌种		样品编号	菌种	
	<i>E. coli</i>	<i>S. aureas</i>		<i>E. coli</i>	<i>S. aureas</i>
实施例1	16	13	实施例8	10	7
实施例2	12	10	实施例9	10	8
实施例3	11	8	实施例10	12	9
实施例4	12	10	实施例11	10	8
实施例5	10	7	实施例12	9	8
实施例6	12	10	实施例13	9	8
实施例7	7	3			

[191] 本发明实施例中所得到的化合物对于细菌有很低的抑菌浓度，足以

5 保证在使用该化合物的情况下，细菌种群数量极低，对人体健康危害很小。

[192] 用实施例 1-13 所得产物处理洁净的玻璃表面，并采用菌落计数法测试其抗菌活性及持久抗菌活性，本实施方案采用细菌为大肠杆菌与金黄色葡萄球菌，结果如表 2 所示。

表 2 抗菌剂改性玻璃表面的持久抗菌活性分析 (平板计数法)

洗涤次数					
样品	菌种	0	10	50	100
实施例1	<i>E. coli</i>	99.99 %	99.8 %	97.5 %	96.0 %
	<i>S. aureas</i>	99.99 %	99.9 %	98.6 %	96.5 %
实施例2	<i>E. coli</i>	99.99 %	99.9 %	97.3 %	95.9 %
	<i>S. aureas</i>	99.99 %	99.9 %	98.9 %	96.6 %
实施例3	<i>E. coli</i>	99.99 %	99.8 %	98.5 %	96.5 %
	<i>S. aureas</i>	99.99 %	99.9 %	99.0 %	97.2 %
实施例4	<i>E. coli</i>	99.99 %	99.8 %	98.0 %	94.2 %
	<i>S. aureas</i>	99.99 %	99.9 %	98.6 %	95.9 %
实施例5	<i>E. coli</i>	99.99 %	99.7 %	99.0 %	96.5 %
	<i>S. aureas</i>	99.99 %	99.9 %	99.5 %	98.5 %
实施例6	<i>E. coli</i>	99.99 %	99.8 %	97.3 %	97.9 %
	<i>S. aureas</i>	99.99 %	99.9 %	98.5 %	94.2 %

实施例7	<i>E. coli</i>	99.99 %	99.92 %	99.9 %	95.2 %
	<i>S. aureas</i>	99.99 %	99.95 %	99.9 %	95.2 %
实施例8	<i>E. coli</i>	99.99 %	99.7 %	97.3 %	94.7 %
	<i>S. aureas</i>	99.99 %	99.9 %	98.5 %	95.8 %
实施例9	<i>E. coli</i>	99.99 %	99.8 %	97.1 %	94.3 %
	<i>S. aureas</i>	99.99 %	99.9 %	98.5 %	95.2 %
实施例10	<i>E. coli</i>	99.99 %	99.8 %	97.5 %	94.1 %
	<i>S. aureas</i>	99.99 %	99.9 %	98.9 %	95.3 %
实施例11	<i>E. coli</i>	99.99 %	99.8 %	97.1 %	94.5 %
	<i>S. aureas</i>	99.99 %	99.9 %	98.3 %	95.8 %
实施例12	<i>E. coli</i>	99.99 %	99.8 %	97.6 %	95.2 %
	<i>S. aureas</i>	99.99 %	99.9 %	98.7 %	96.2 %
实施例13	<i>E. coli</i>	99.99 %	99.8 %	97.5 %	95.3 %
	<i>S. aureas</i>	99.99 %	99.9 %	98.8 %	96.5 %

[193] 根据上表，本发明实施例所提供的抗菌化合物，对于常见细菌如大肠杆菌与金黄色葡萄球菌，都具有很优异的抗菌性能与持久性。即使经过多次洗涤，抗菌性能也仅仅出现了很小幅度的减弱，但仍然保持在 94 % 以上。

5 **[194]** 本发明的实施例所提供的抗菌化合物，具有反应性官能团——异氰酸酯，该反应性基团可以与多种材料界面上存在的官能团，如棉纤维、麻纤维、聚酯纤维（如涤纶 PET）、聚乳酸（PLA）中的羟基，尼龙中的氨基，以及羊毛、羊绒、蚕丝、锦纶与芳纶中的酰胺基等，发生化学键合作
10 用，在材料界面上锚定具有抗菌性的组分，从而赋予由反应性抗菌化合物处理的材料或制品表面持久的抗菌防污性。同时，该化合物的制备方法工
艺简单，条件容易控制，易于产业化，为它在广泛范围内使用提供了方便。
本发明实施例所提供的抗菌化合物具有广阔的工业应用前景。

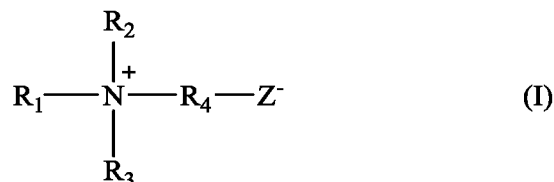
[195] 以上内容是结合具体的实施方式对本发明实施例所做的进一步详

细说明，便于该技术领域的技术人员能理解和应用本发明实施例所提供的抗菌化合物，不能认定本发明的实施方式只局限于这些示例。应当指出，对于本领域的技术人员来说，在不脱离本发明实施例的构思的前提下，还可以做出其他若干变形或改进，这些变形或改进都不脱离权利要求所定义

5 的保护范围。

权利要求书

1 一种抗菌化合物，具有通式 (I) 的结构：



5 其中，

R_1 选自 $\text{OCN-L-NHCOOR}'$ 、 $\text{OCN-L-NHCONHR}'$ 、 $\text{OCN-L-NHCOSR}'$ 、 $\text{OCN-L-COOR}'$ 与 $\text{OCN-L-COONHR}'$ ；

L 选自二价未取代或取代的 C_{1-18} 烷基、环烷基与芳基；

R' 选自二价未取代或取代的 C_{1-18} 烷基、环烷基与芳基；

10 R_2 与 R_3 各自独立地选自一价未取代或取代的 C_{1-18} 烷基、环烷基与芳基；

R_4 选自二价未取代或取代的 C_{1-18} 烷基、环烷基与芳基；

Z 选自 $-\text{COO}$ 、 $-\text{SO}_3$ 与 $-\text{OPO}_2\text{OR}_5$ ；

R_5 选自一价未取代或取代的 C_{1-6} 烷基、环烷基与芳基。

2 根据权利要求 1 所述的抗菌化合物，其中， R_2 与 R_3 是相同的基团或不相
15 同的基团。

3 根据权利要求 2 所述的抗菌化合物，其中， R_2 与 R_3 各自独立地选自 $-(\text{CH}_2)_u\text{CH}_3$ ，其中， u 为不小于 0 且不大于 17 的整数。

4 根据权利要求 1 所述的抗菌化合物，其中， Z 为 $-\text{SO}_3$ 。

5 根据权利要求 1 所述的抗菌化合物，其中， Z 为 $-\text{CO}_2$ 。

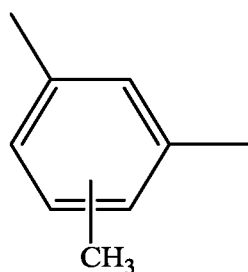
20 6 根据权利要求 1 所述的抗菌化合物，其中， Z 为 $-\text{OPO}_2\text{OR}_5$ 。

7 根据权利要求 6 所述的抗菌化合物, 其中 R_5 为 $-(CH_2)_wCH_3$, 其中 w 为不小于 0 且不大于 5 的整数。

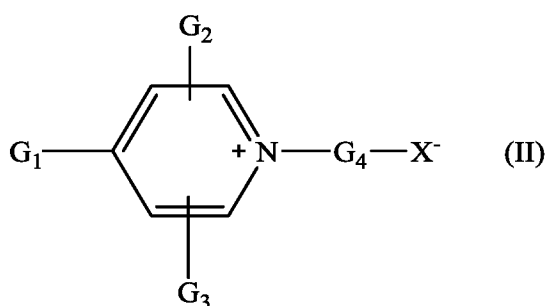
8 根据权利要求 1 所述的抗菌化合物, 其中, R_4 与 R' 各自独立地选自 $-(CH_2)_n-$, n 为不小于 1 且不大于 18 的整数。

5 9 根据权利要求 1 所述的抗菌化合物, 其中, R_1 选自 $OCN-L-NHCOOR'$ 与 $OCN-L-NHCONHR'$ 。

10 根据权利要求 1 所述的抗菌化合物, 其中, L 具有如下式所示的结构:



11 一种抗菌化合物, 具有通式 (II) 的结构:



10

其中,

G_1 选自 $OCN-M-NHCOOG'$ 、 $OCN-M-NHCONHG'$ 、 $OCN-M-NHCOSG'$ 、 $OCN-M-COOG'$ 与 $OCN-M-COONHG'$;

M 选自二价未取代或取代的 C_{1-18} 烷基、环烷基与芳基;

15 G' 选自二价未取代或取代的 C_{1-18} 烷基、环烷基与芳基;

G_2 与 G_3 各自独立地选自 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OPr$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 与一价未取代或取代的 C_{1-7} 烷基、环烷基、芳基;

G_4 选自二价未取代或取代的 C_{1-18} 烷基、环烷基与芳基；

X 选自 $-COO$ 、 $-SO_3$ 与 $-OPO_2OR_5$ ；

R_5 选自一价未取代或取代的 C_{1-6} 烷基、环烷基与芳基。

12 根据权利要求 11 所述的抗菌化合物，其中， G_1 选自 $OCN-M-NHCOOG'$ 与 $OCN-M-NHCONHG'$ 。

13 根据权利要求 11 所述的抗菌化合物，其中， G_2 与 G_3 是相同的基团或不相同的基团。

14 根据权利要求 13 所述的抗菌化合物，其中， G_2 与 G_3 各自独立地选自 $-H$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 与 $-I$ 。

15 根据权利要求 11 所述的抗菌化合物，其中， X 为 $-SO_3$ 。

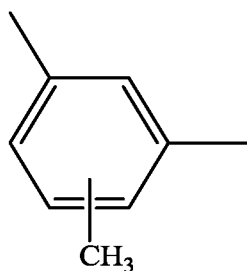
16 根据权利要求 11 所述的抗菌化合物，其中， X 为 $-CO_2$ 。

17 根据权利要求 11 所述的抗菌化合物，其中， X 为 $-OPO_2OR_5$ 。

18 根据权利要求 17 所述的抗菌化合物，其中， R_5 选自 $-(CH_2)_wCH_3$ ，其中 w 为不小于 0 且不大于 5 的整数。

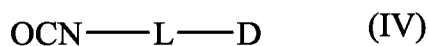
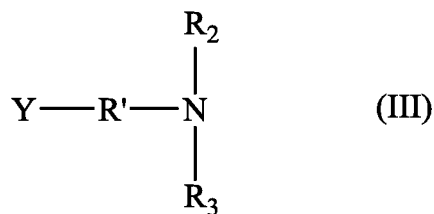
19 根据权利要求 11 所述的抗菌化合物，其中， G_4 与 G' 各自独立地选自 $-(CH_2)_n-$ ， n 为不小于 0 且不大于 18 的整数。

20 根据权利要求 11 所述的抗菌化合物，其中， M 具有如下式所示的结构：



21 一种根据权利要求 1 所述的抗菌化合物的制备方法，包括如下步骤：

1) 将一种具有通式 (III) 结构的叔胺, 与具有通式 (IV) 结构的反应物 B 反应, 得到一种混合物;



其中,

5 Y 选自 -OH、-NH₂ 与 -SH;

R' 选自二价未取代或取代的 C₁₋₁₈ 烷基、环烷基与芳基;

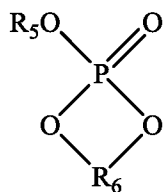
R₂ 与 R₃ 各自独立地选自一价未取代或取代的 C₁₋₁₈ 烷基、环烷基与芳基;

L 选自二价未取代或取代的 C₁₋₁₈ 烷基、环烷基与芳基;

D 选自 -COOH 与 -NCO;

10 2) 将所述混合物与反应物 A 反应, 得到所述抗菌化合物;

其中, 所述反应物 A 选自丙磺酸内酯、丁磺酸内酯、β-丙酸内酯、X(CH₂)_vCO₂·Mt⁺、X(CH₂)_vSO₃·Mt⁺ 与环状磷酸酯, 其中 X 选自 Br、Cl 与 I, v 为不小于 1 的整数, Mt⁺ 选自 Li⁺、Na⁺、K⁺、NH₄⁺、Ag⁺、1/2Mg²⁺ 与 1/2Ca²⁺, 其中所述环状磷酸酯具有如下式所示的结构:



15 其中,

R₅ 选自一价未取代或取代的 C₁₋₆ 烷基、环烷基与芳基;

R₆ 选自二价未取代或取代的 C₁₋₆ 烷基。

22 根据权利要求 21 所述的抗菌化合物的制备方法，其中，所述叔胺与所述反应物 B 反应是在催化剂 C 的存在下进行，所述催化剂 C 选自有机胺类化合物、膦类化合物与含金属的催化剂中的至少一种。

23 根据权利要求 22 所述的抗菌化合物的制备方法，其中，所述催化剂 C 为
5 所述含金属的催化剂。

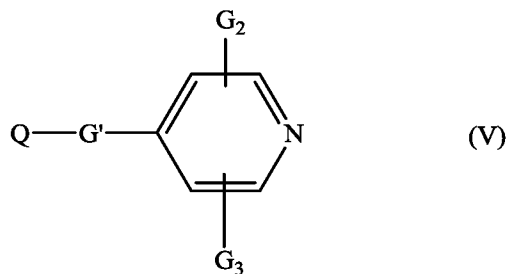
24 根据权利要求 23 所述的抗菌化合物的制备方法，其中，所述含金属的催化剂选自四氯化锡、四丁基锡、氯化三丁基锡、二氯化丁基锡、三氯化丁基锡、氰化三丁基锡、二乙酸二丁基锡、二辛酸二丁基锡、辛酸三丁基锡、二辛酸二苯基锡、二丁氧基二丁基锡、双乙酰丙酮基二丁基锡、二（异辛基马来酸）二丁基锡、氧化二辛酸锡、硫化二丁基锡、油酸亚锡、酒石酸亚锡、
10 二月桂酸二丁基锡、辛酸亚锡与环烷酸金属盐中的至少一种。

25 根据权利要求 24 所述的抗菌化合物的制备方法，其中，所述含金属的催化剂是环烷酸金属盐。

26 根据权利要求 25 所述的抗菌化合物的制备方法，其中，所述环烷酸金属盐选自环烷酸铜盐、环烷酸锌盐、环烷酸铅盐、环烷酸锂盐、环烷酸钴盐、
15 环烷酸镍盐、环烷酸镉盐、环烷酸汞盐、环烷酸铟盐与环烷酸铋盐中的至少一种。

27 一种如权利要求 11 所述的抗菌化合物的制备方法，包括如下步骤：

1) 将一种具有通式 (V) 结构的吡啶，与具有通式 (IV) 结构的反应物
20 B 反应，得到一种混合物；



其中, Q 选自 -OH、-NH₂ 与 -SH;

G' 选自二价未取代或取代的 C₁₋₁₈ 烷基、环烷基与芳基;

G₂ 与 G₃ 各自独立地选自 -H、-F、-Cl、-Br、-I、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OPr、

5 -CN、-SCN、-NO、-NO₂ 与一价未取代或取代的 C₁₋₇ 烷基、环烷基、芳基;

D 选自 -COOH 与 -NCO;

L 选自二价未取代或取代的 C₁₋₁₈ 烷基、环烷基与芳基;

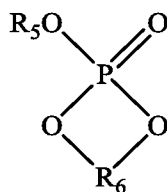
2) 将所述混合物与反应物 A 反应, 得到所述抗菌化合物;

其中, 所述反应物 A 选自丙磺酸内酯、丁磺酸内酯、β-丙酸内酯、

10 X(CH₂)_vCO₂⁻Mt⁺、X(CH₂)_vSO₃⁻Mt⁺ 与环状磷酸酯, 其中 X 选自 Br、Cl 与 I, v

为不小于 1 的整数, Mt⁺ 选自 Li⁺、Na⁺、K⁺、NH₄⁺、Ag⁺、1/2Mg²⁺ 与 1/2Ca²⁺,

其中所述环状磷酸酯具有如下式所示的结构:



其中, R₅ 选自一价未取代或取代的 C₁₋₆ 烷基、环烷基与芳基; R₆ 选自二

15 价未取代或取代的 C₁₋₆ 烷基。

28 根据权利要求 27 所述的抗菌化合物的制备方法, 其中, 所述吡啶与所述反应物 B 反应, 是在催化剂 C 的存在下进行, 所述催化剂 C 选自有机胺类化合物、膦类化合物与含金属的催化剂中的至少一种。

29 根据权利要求 28 所述的抗菌化合物的制备方法，其中，所述催化剂 C 为所述含金属的催化剂。

30 根据权利要求 29 所述的抗菌化合物的制备方法，其中，所述含金属的催化剂选自四氯化锡、四丁基锡、氯化三丁基锡、二氯化丁基锡、三氯化丁基锡、氰化三丁基锡、二乙酸二丁基锡、二辛酸二丁基锡、辛酸三丁基锡、二辛酸二苯基锡、二丁氧基二丁基锡、双乙酰丙酮基二丁基锡、二（异辛基马来酸）二丁基锡、氧化二辛酸锡、硫化二丁基锡、油酸亚锡、酒石酸亚锡、二月桂酸二丁基锡、辛酸亚锡与环烷酸金属盐中的至少一种。

31 根据权利要求 30 所述的抗菌化合物的制备方法，其中，所述含金属的催化剂是环烷酸金属盐。

32 根据权利要求 31 所述的抗菌化合物的制备方法，其中，所述环烷酸金属盐选自环烷酸铜盐、环烷酸锌盐、环烷酸铅盐、环烷酸锂盐、环烷酸钴盐、环烷酸镍盐、环烷酸镉盐、环烷酸汞盐、环烷酸铟盐与环烷酸铋盐中的至少一种。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2015/090059

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C 211/62 (2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C 211/-

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNKI, WPI, EPODOC, CNTXT, USTXT, STN: SHENZHEN UNIVERSITY; CHEN, Shiguo; isocyanate, antibacterial, quaternary ammonium, betaine, amphoteric ioncompound, pyridine, cyclic phosphate, propane sultone, bacteria, quaternary, sulfone, diisocyanate, hexamethylene, isophorone, zwitterionic, sulfoammonium, dilaurate, 4098-71-7, 1120-71-4, 108-01-0

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	YUAN, Jiang et al., "Improvement of Blood Compatibility on Cellulose Membrane Surface by Grafting Betaines", COLLOIDS AND SURFACES B: BIOINTERFACES, Vol. 30, 31 December 2003 (31.12.2003), pages 147-155	1-10, 21-26
X	CN 103476779 A (DSM IP ASSETS BV), 25 December 2013 (25.12.2013), description, paragraphs 106, 173-174 and 190	1-10, 21-26
X	YUAN, Jiang et al., "Construction of Sulfoammonium Zwitterionic Structure onto Surface of Polyurethane by Hexamethylene Diisocyanate (HDI) Spacer for Improving Blood Compatibility", CHEMICAL JOURNAL OF CHINESE UNIVERSITIES, vol. 5, no. 24, 31 May 2003 (31.05.2003), pages 916-919	1-10, 21-26
Y	CN 103361977 A (HUAHAI INSTITUTE OF TECHNOLOGY), 23 October 2013 (23.10.2013), description, paragraphs 7-18	1-10, 21-26
Y	JP 2013234157 A (SHINETSU CHEMICAL CO.), 21 November 2013 (21.11.2013), description, paragraphs 20-26	1-10, 21-26

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 27 November 2015 (27.11.2015)	Date of mailing of the international search report 21 December 2015 (21.12.2015)
Name and mailing address of the ISA/CN: State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No.: (86-10) 62019451	Authorized officer LI, Wei Telephone No.: (86-10) 82246731

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2015/090059

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6828029 B1 (BIOCOMPATIBLES UK LTD.), 07 December 2004 (07.12.2004), description, columns 4-6	1-32

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2015/090059

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 103476779 A	25 December 2013	EP 2670757 B1	27 May 2015
		WO 2012/104349 A1	09 August 2012
		US 2014/0135408 A1	15 May 2014
		JP 2014-505067	27 February 2014
JP 2013234157 A	21 November 2013	None	
US 6828029 B1	07 December 2007	EP 1122258 A1	08 August 2001
		WO 01/57047 A1	09 August 2001
		DE 60010644 T2	19 May 2005
		JP 2011-99106 A	19 May 2011
		JP 2004-500458 A	08 January 2004

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2015/090059

A. 主题的分类

C07C 211/62(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07C211/-

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNKI, WPI, EPODOC, CNITX, USTXT, STN, 深圳大学, 陈仕国, 异氰酸酯, 抗菌, 季铵盐, 甜菜碱, 两性离子化合物, 吡啶, 环状磷酸酯, 丙磺酸内酯, 异佛尔酮, 细菌, bacteria, quaternary, sulftone, diisocyanate, hexamethylene, isophorone, zwitterionic, sulfoammonium, dilaurate, 4098-71-7, 1120-71-4, 108-01-0.

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	YUAN, Jiang等. "Improvement of blood compatibility on cellulose membrane surface by grafting betaines" Colloids and Surfaces B:Biointerfaces, 第30卷, 2003年 12月 31日 (2003 - 12 - 31), 第147-155页	1-10, 21-26
X	CN 103476779 A (帝斯曼知识产权资产管理有限公司) 2013年 12月 25日 (2013 - 12 - 25) 说明书第106, 173-174和190段	1-10, 21-26
X	袁江等. "聚氨酯表面构建磺胺两性离子结构及其抗血小板粘附性的研究" 高等学校化学学报, 第5卷, 第24期, 2003年 5月 31日 (2003 - 05 - 31), 第916-919页	1-10, 21-26
Y	CN 103361977 A (淮海工学院) 2013年 10月 23日 (2013 - 10 - 23) 说明书第7-18段	1-10, 21-26
Y	JP 2013234157 A (SHINETSU CHEMICAL CO) 2013年 11月 21日 (2013 - 11 - 21) 说明书第20-26段	1-10, 21-26

☒ 其余文件在C栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件 (如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2015年 11月 27日

国际检索报告邮寄日期

2015年 12月 21日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10) 62019451

授权官员

李伟

电话号码 (86-10) 82246731

C. 相关文件		
类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
A	US 6828029 B1 (BIOCOMPATIBLES UK LTD) 2004年 12月 7日 (2004 - 12 - 07) 说明书第4-6栏	1-32

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2015/090059

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	103476779	A	2013年 12月 25日	EP	2670757	B1	2015年 5月 27日
				WO	2012/104349	A1	2012年 8月 9日
				US	2014/0135408	A1	2014年 5月 15日
				JP	特表2014-505067		2014年 2月 27日
JP	2013234157	A	2013年 11月 21日	无			
US	6828029	B1	2007年 12月 7日	EP	1122258	A1	2001年 8月 8日
				WO	01/57047	A1	2001年 8月 9日
				DE	60010644	T2	2005年 5月 19日
				JP	特开2011-99106	A	2011年 5月 19日
				JP	特表2004-500458	A	2004年 1月 8日