

## D-氨基葡萄糖氟喹诺酮衍生物的合成及其抗菌活性研究

谢文文<sup>1</sup>, 范莉<sup>1\*</sup>, 胡军华<sup>2</sup>, 宋宇璐<sup>1</sup>, 谭天富<sup>1</sup>, 李佳<sup>1</sup>, 陈娜<sup>2</sup>, 杨大成<sup>1\*</sup>

(1. 西南大学化学化工学院, 重庆市高校应用化学重点实验室, 重庆 400715; 2. 西南大学柑桔研究所, 重庆 400712)

**摘要:** 基于糖类药物的修饰或用糖类分子改造其他活性物质的思路, 将具有多种活性的D-氨基葡萄糖与氟喹诺酮类 (fluoroquinolones, FQs) 进行拼合, 设计并合成了16个D-氨基葡萄糖的FQs衍生物。抗人致病菌和抗柑橘溃疡病菌活性测试发现, 2个目标分子TM2b和TM2d对于金葡菌ATCC14125的抑制活性强于所有测试的阳性对照药物; 2个目标分子TM2m和TM2n对柑橘溃疡病菌的抑制率在浓度分别为0.5和0.2  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 时都高于阳性对照链霉素, 值得进一步研究。本研究首次合成了D-氨基葡萄糖与FQs拼合的新型分子, 发现了超强抑菌活性分子, 拓宽了D-氨基葡萄糖衍生物的类型及生物活性范围。

**关键词:** D-氨基葡萄糖; 氟喹诺酮; 抗人致病菌活性; 抗柑橘溃疡病菌活性

中图分类号: R914 文献标识码: A 文章编号: 0513-4870(2023)11-3389-11

## Synthesis and antibacterial activity of D-glucosamine-fluoroquinolone derivatives

XIE Wen-wen<sup>1</sup>, FAN Li<sup>1\*</sup>, HU Jun-hua<sup>2</sup>, SONG Yu-lu<sup>1</sup>, TAN Tian-fu<sup>1</sup>, LI Jia<sup>1</sup>,  
CHEN Na<sup>2</sup>, YANG Da-cheng<sup>1\*</sup>

(1. Key Laboratory of Applied Chemistry of Chongqing Municipality, School of Chemistry and Chemical Engineering, Southwest University, Chongqing 400715, China; 2. Citrus Research Institute, Southwest University, Chongqing 400712, China)

**Abstract:** Based on the idea of modification of sugar drugs, or transforming other active substances with sugar molecules, sixteen D-glucosamine-fluoroquinolone (FQ) derivatives were designed by combining D-glucosamine with FQs and synthesized by a multi-step reaction with shared intermediates. The assay results of anti-human pathogenic bacteria and anti-citrus canker showed that the inhibitory activities of two target molecules TM2b and TM2d against *Staphylococcus aureus* ATCC14125 were stronger than those of all tested positive control drugs, and the inhibitory rates of target molecules TM2m and TM2n against *citrus canker* were higher than that of the positive control streptomycin at the concentrations of 0.5 and 0.2  $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ , respectively, which all were worthy of further study. In this study, a series of novel molecules composed of D-glucosamine and FQs were synthesized for the first time, and super antibacterial molecules were found, which expanded the types and biological activities of D-glucosamine derivatives.

**Key words:** D-glucosamine; fluoroquinolone; anti-human pathogen activity; activity against citrus ulcer bacteria

收稿日期: 2023-02-27; 修回日期: 2023-04-13.

基金项目: 重庆市技术创新与应用发展专项面上项目 (cstc2019jcsx-msxmX0123); 重庆市大学生创新创业训练计划项目 (s202210635211); 国家重大研发计划项目: 溃疡病绿色高效防控技术体系集成创新与示范 (2022YFD1400200).

\*通讯作者 Tel: 13640566978, E-mail: hxydc@swu.edu.cn;

Tel: 13594205818, E-mail: hxfanl@swu.edu.cn

DOI: 10.16438/j.0513-4870.2023-0227

*D*-氨基葡萄糖 (glucosamine, *D*-GlcN) 是一种天然六碳糖, 目前主要由甲壳素在酸性条件下水解得到<sup>[1]</sup>。*D*-GlcN 类化合物主要以盐酸盐<sup>[2,3]</sup>、硫酸盐和 *N*-乙酰氨基葡萄糖的形式存在。*D*-GlcN 及其衍生物是软骨基质和滑液中糖胺聚糖的天然成分<sup>[4]</sup>, 参与构建人体透明质酸和肝素, 能够治疗关节炎<sup>[5]</sup>; 具有抗病毒<sup>[6]</sup>、抗菌<sup>[7]</sup>等活性, 是糖基化蛋白和脂质生化合成的重要前体, 刺激蛋白多糖的合成<sup>[8]</sup>, 并且可以活化 NK (natural killer)、LAK (lymphokine activated killer) 细胞, 具有免疫调节作用<sup>[9]</sup>。

氟喹诺酮类 (fluoroquinolones, FQs) 药物是喹诺酮药物发展史上的里程碑。FQs 具有较高的口服生物利用度、良好的药代动力学特性和优异的抗感染活性<sup>[10,11]</sup>, 已广泛应用于呼吸道感染、胃肠道和泌尿道交叉感染、皮肤和软组织交叉感染、慢性骨髓炎及性传播疾病等的治疗<sup>[12]</sup>。FQs 还具有多种非经典生物活性, 包括抗结核、抗肿瘤、抗人类免疫缺陷病毒 (HIV)、抗疟疾和抗阿尔茨海默病活性<sup>[13]</sup>, 氧氟沙星、左氧氟沙星、环丙沙星 (ciprofloxacin, CIP)、加替沙星 (gatifloxacin, GAT)、莫西沙星已经成为耐药结核病的核心治疗药物。

基于糖类药物的修饰或用糖类分子改造其他活性物质的思路, 作者将具有药物活性的 *D*-GlcN 与 FQs 进行拼合, 进而设计 *D*-GlcN 的 FQs 衍生物。*D*-GlcN 可以进行 *N*-位和 *O*-位化学修饰。*N*-位化学修饰, 目前国内外的研究主要涉及 *N*-位酰化、*N*-位烷基化、*N*-位芳基化、*N*-位席弗碱、*N*-位脲类修饰等<sup>[14-16]</sup>; 生物活性研究表明, *D*-GlcN 的 *N*-位修饰衍生物的生物活性具有多样性, 与本课题的研究目标一致, 因此设计了图 1 左端所示的目标分子模式。

选择性合成分子量尽可能小的药物分子, 是药物分子设计的重要内容。为达此目的, 作者在设想了各种类型的 *D*-GlcN 衍生物后, 最终选择 1,3,4,6-四-*O*-乙酰氨基葡萄糖 (简称 4Ac-GlcN) 为 *D*-GlcN 的片段,

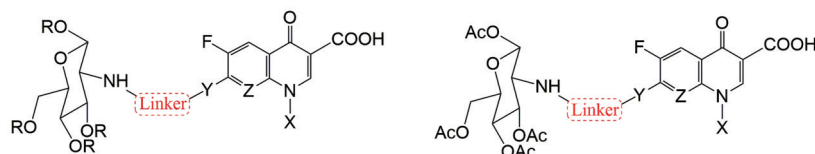


Figure 1 The target molecular pattern of the initial design

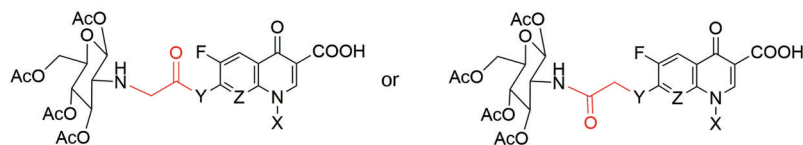


Figure 2 General structures 1 of target molecules

将目标分子进一步明确为图 1 右端所示的模式。

本实验室采用保留 FQs 母核、对 C-7 位杂环的氨基进行修饰的策略, 合成了 10 多类分子, 获得了活性更强、毒性更低的抗菌和/或抗结核先导分子<sup>[17-22]</sup>, 并且发现某些分子对柑橘溃疡病、柑橘真菌病具有很好的防治效果<sup>[23]</sup>, 有的分子已开发为制剂应用于大田实验<sup>[24]</sup>。本课题继续沿用此修饰策略, 选择克林沙星 (clinafloxacin, CLX)、诺氟沙星 (norfloxacin, NOR)、CIP、沙拉沙星 (sarafloxacin, SAR)、依诺沙星 (enoxacin, ENO)、巴洛沙星 (balofloxacin, BAL)、洛美沙星 (lomefloxacin, LOM)、GAT 8 个含有 NH/NH<sub>2</sub> 的 FQs 药物进行修饰, 期望获取活性高、结构多样的目标分子。

Linker 分子必须拥有连接功能。鉴于 Linker 是连接 *D*-GlcN 以及 FQs 的胺基, 那么 Linker 应为多官能团分子。Linker 最好分子质量小、分子刚柔性适度、代谢片段无毒。查找上市药物, 发现 -CH<sub>2</sub>CO- 采用较广。因此, 本课题尝试性采用 -CH<sub>2</sub>CO- 为 Linker 片段, 得到目标分子通式 1 (图 2)。

依据多年药物研究经验和物理参数计算, 通式 1 的目标分子的水溶性可能不好。众所周知, 分子良好的水溶性可以改善药物体内的药理学特性, 增加化合物的成药性; 查找上市药物发现, 多个含有相似结构的上市药物其羟基都是未保护的。有鉴于此, 作者设计了通式 2 的目标分子 (图 3), 希望能够改善通式 1 的目标分子的水溶性。

通过合成路线设计及反应条件探索, 经多步反应合成了 16 个尚未报道的新分子; 抗人致病菌和抗柑橘溃疡病菌活性测试, 发现了高活性分子。

## 结果与讨论

### 1 化学部分

将两种片段联接在一起的目标分子, 有多种合成路线。基于 Linker 的连接方向不同, 目标分子有合成路线 1 所示两条相对优化的合成路线。

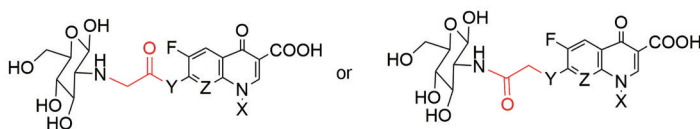
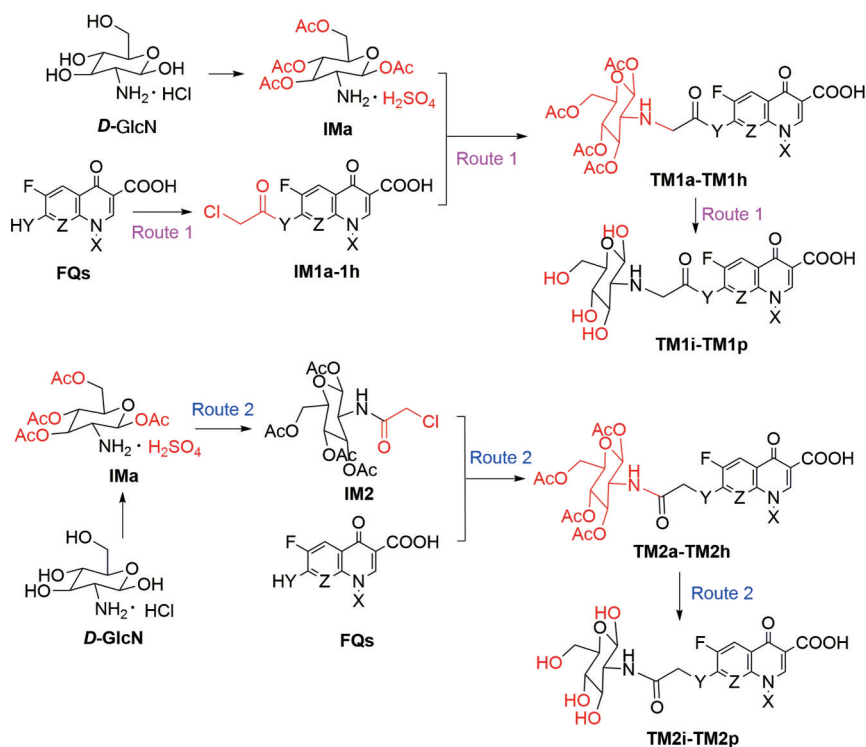


Figure 3 General structures 2 of target molecules

Scheme 1 Synthetic routes of target molecules **TM1** and **TM2**

与氯乙酰氯反应的起始原料不同, 所得产物不同。Route 1 从 FQs 开始连接氯乙酰基, 合成的是 **TM1**, 其优点是可以增加 FQs 的溶解度, 便于 TLC 监测反应进程, 但没有共同中间体, 合成工作量较大。Route 2 从 *D*-GlcN 开始合成 4Ac-GlcN 硫酸盐 **IMa**, 然后与氯乙酰氯反应合成共同中间体 **IM2**, 其后与 FQs 反应合成 **TM2**, 合成工作量相对较小, 但中间体监测困难。两条路线所得产物不同, 因而都加以尝试。

**1.1 中间体 IMa 的合成** 4Ac-GlcN 的合成方法有两类: 一类是将糖分子的羟基和氨基同时乙酰化, 然后选择性地脱去氨基上的乙酰基; 另一类是先保护氨基, 随后保护羟基, 再脱去氨基保护基, 诸如邻苯二甲酸酐法<sup>[25]</sup>、二乙基乙氧基亚甲基丙二酸法<sup>[26]</sup>、对甲氧基苯甲醛法<sup>[27]</sup>及苯甲醛法等文献方法。本文参照汪林发<sup>[28]</sup>使用的第三类合成方法, 采用乙酸酐/浓硫酸法, 一步生成 1,3,4,6-四-*O*-乙酰基- $\alpha$ -*D*-氨基葡萄糖硫酸盐, 实验结果见表 1。

**1.2 中间体 IM2 的合成** **IMa** 与氯乙酰氯反应生成 **IM2**, 是典型的氨基酰化反应, 但由于氯乙酰氯是多官

Table 1 Synthetic results of **IMa**

Entry	<i>D</i> -GlcN /g/mmol	Ac <sub>2</sub> O /mL/mmol	Conc. H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> /mL/mmol	Time /h	Weight /g	Yield /%
1	2.190/10	9.5/100	0.80/15	24	3.939	88.4
2	10.783/50	47.0/500	4.06/75	24	19.432	87.3
3	10.788/50	47.0/500	4.06/75	24	19.373	87.0

能团分子, 因此反应的选择性是关键。根据本实验室前期经验<sup>[29]</sup>, 降温、缓慢加入酰化试剂可实现高选择性反应。实验表明, 以碳酸钾为缚酸剂, 冰浴冷却, 缓慢滴加氯乙酰氯, 可高选择性合成 **IM2**, 实验结果见表 2。

Table 2 Synthetic results of **IM2**

Entry	<b>IMa</b> / g/mmol	ClCH <sub>2</sub> COCl/ mL/mmol	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> / g/mmol	Temp. /°C	Time /h	Weight /g	Yield /%
1	4.469/10	2/20	3.475/25	0-5	5	2.495	58.9
2	4.461/10	2/20	3.470/25	0-5	5	2.597	61.3
3	4.467/10	2/20	3.477/25	0-5	5	2.674	63.1

中间体 **IM2** 的收率在 60% 左右, 收率不高。究其原因, 一是 **IM2** 本身在紫外下无荧光, 只能通过氨基的显色反应跟踪反应进程, 因而终点把控不准确; 二是

TLC 监测发现, **IM2** 在水中有一定的溶解度, 不能被二氯甲烷 (DCM) 完全萃取, 因而收率降低。

**1.3 中间体 IM1a~IM1h 的合成** **IM1a~IM1h** 的合成与中间体 **IM2** 相同, 都是氨基的酰化反应, 因而同样采用降温、缓慢加入酰化试剂的方法合成, 实验结果见表 3。

**Table 3** Synthetic results of **IM1a – 1h**. CLX: Clinafloxacin, NOR: Norfloxacin, CIP: Ciprofloxacin, SAR: Sarafloxacin, ENO: Enoxacin, BAL: Balofloxacin, LOM: Lomefloxacin, GAT: Gatifloxacin

<b>IM1x</b>	FQs/ g/mmol	ClCH <sub>2</sub> COCl/ mL/mmol	NaHCO <sub>3</sub> / g/mmol	Temp. /°C	Time /h	Weight /g	Yield /%
<b>IM1a</b>	GAT	1.2/12.5	1.702/20	0–5	5	1.952	86.4
						1.887/5	
<b>IM1b</b>	BAL	1.2/12.5	1.693/20	0–5	5	1.861	79.9
						1.956/5	
<b>IM1c</b>	CLX	1.2/12.5	1.698/20	0–5	5	1.939	95.1
						1.832/5	
<b>IM1d</b>	CIP	1.2/12.5	1.734/20	0–5	5	<b>2.024</b>	<b>99.2</b>
						1.665/5	
<b>IM1e</b>	LOM	1.2/12.5	1.698/20	0–5	5	2.113	98.7
						1.761/5	
<b>IM1f</b>	SAR	1.2/12.5	1.687/20	0–5	5	1.866	80.8
						2.111/5	
<b>IM1g</b>	NOR	1.2/12.5	1.691/20	0–5	5	1.468	74.1
						1.607/5	
<b>IM1h</b>	ENO	1.2/12.5	1.693/20	0–5	5	1.716	86.9
						1.612/5	

中间体 **IM1a~IM1h** 的收率能达到 74.1%~99.2%, 出乎预料, 得益于溶解性不好的沙星居然能反应完全。氯乙酰氯有两个氯原子, 都有反应的可能性, 由于杂质含量不同, 因而收率有所不同。

**1.4 目标分子 TM1 及 TM2 的合成** 正如前述, Linker 的不同连接方向导致 2 种目标分子。鉴于两种分子的活性未知, 两条合成路线各有优劣, 因而两种分子的合成都进行了尝试。首先对 **IMa** 与 **IM1a** 合成 **TM1a** 进行了溶剂、碱种类的探索。TLC 表明, 当 DMF 为溶剂、DIPEA 为碱时反应最完全、新点最纯, 据此进行 **TM1** 的合成, 结果见表 4。

但在后续 HR-MS 验证中发现, 合成的分子并不是目标分子 **TM1**, 而是 **IM1x** 与 AcO<sup>-</sup> 反应的产物 **TM1'**

**Table 4** Synthesis results of partial **TM1'**

<b>TM1x'</b>	<b>IM1x</b> / g/mmol	<b>IMa</b> / g/mmol	DIPEA/ μL/mmol	Temp. /°C	Time /h	Weight /g	Yield /%
<b>TM1c'</b>	<b>IM1c</b>	0.386/1.1	680/4	40	5	0.339	47.3
						0.416/1	
<b>TM1d'</b>	<b>IM1d</b>	0.394/1.1	680/4	40	5	0.431	57.3
						0.452/1	
<b>TM1e'</b>	<b>IM1e</b>	0.384/1.1	680/4	40	5	0.323	43.8
						0.433/1	

(合成路线 2), 该 AcO<sup>-</sup> 可能来自于 **IMa** 合成时未除尽的乙酸酐或者 **IMa** 的 AcO<sup>-</sup> 的脱落。



**Scheme 2** Formation of **TM1'**

改变各种条件, 也未得到预期分子。鉴于此, 尝试 **IM2** 与 **FQs** 反应合成 **TM2**, 并以 **GAT** 与 **IM2** 为模型反应。条件探索实验表明, 该反应的最佳条件为: 以 DMF 为溶剂, DIPEA 作碱, 投料摩尔比为 **FQs**:**IM2**:**DIPEA** = 1:2:1.5。按此最优条件合成, 成功获得目标分子 **TM2a~TM2h**, 结果见表 5。

**Table 5** Synthetic results of **TM2a–TM2h**

<b>TM2x</b>	FQs/ g/mmol	<b>IM2</b> / g/mmol	DIPEA/ μL/mmol	Temp. /°C	Time /h	Weight /g	Yield /%
<b>TM2a</b>	GAT	0.852/2	248/1.5	40	1.5	0.396	51.9
						0.382/1	
<b>TM2b</b>	BAL	0.847/2	248/1.5	40	1.5	0.505	65.1
						0.393/1	
<b>TM2c</b>	CIP	0.849/2	248/1.5	40	1.5	0.436	60.8
						0.335/1	
<b>TM2d</b>	CLX	0.849/2	248/1.5	40	1.5	0.474	63.1
						0.412/1	
<b>TM2e</b>	LOM	0.851/2	248/1.5	40	1.5	0.555	<b>75.3</b>
						0.354/1	
<b>TM2f</b>	SAR	0.846/2	248/1.5	40	1.5	0.504	61.4
						0.428/1	
<b>TM2g</b>	NOR	0.849/2	248/1.5	40	1.5	0.449	61.1
						0.323/1	
<b>TM2h</b>	ENO	0.851/2	248/1.5	40	1.5	0.453	64.2
						0.322/1	

**TM2a~TM2h** 的收率在 51.9%~75.3%, 整体收率中等偏上。究其原因, 在于 **FQs** 的溶解性、反应产物与杂点  $R_f$  的差异以及柱色谱操作水平。

**1.5 目标分子 TM2i~TM2p 的合成** 该反应为单糖衍生物羟基保护基的脱除, 为手性结构的皂化反应。研究的关注点在于温和条件下能否选择性完全脱除。以 **TM2h** 为模型分子, 分别尝试了在 LiOH/CH<sub>3</sub>OH/THF/H<sub>2</sub>O、TEA/CH<sub>3</sub>OH/H<sub>2</sub>O 以及 CH<sub>3</sub>ONa/CH<sub>3</sub>OH 三种体系中合成 **TM2p**, 只有在 CH<sub>3</sub>ONa/CH<sub>3</sub>OH 体系中反应能够顺利进行, 并成功合成目标分子 **TM2i~TM2p**, 实验结果见表 6。

**TM2i~TM2p** 的收率在 61.3%~69.6%, 主要原因在于反应后体系无明显杂点, 但由于产物本身具有极强的水溶性, 因而反应后甲醇钠的除去只能通过柱色谱来实现, 有一定的损失, 因而整体收率不高。

**Table 6** Synthetic results of **TM2i**~**TM2p**

Compd.	TM2a~TM2h/		CH <sub>3</sub> ONa/ /mL	CH <sub>3</sub> OH /°C	Temp. /h	Time	Weight Yield	
	g/mmol	g/mmol					/g	/%
<b>TM2i</b>	<b>TM2a</b>	0.168/3	2	17-25	4	0.204	68.8	
		0.386/0.5						
<b>TM2j</b>	<b>TM2b</b>	0.163/3	2	17-25	4	0.195	64.3	
		0.397/0.5						
<b>TM2k</b>	<b>TM2c</b>	0.170/3	2	17-25	4	0.171	62.4	
		0.375/0.5						
<b>TM2l</b>	<b>TM2d</b>	0.168/3	2	18-23	4	0.179	61.6	
		0.376/0.5						
<b>TM2m</b>	<b>TM2e</b>	0.169/3	2	18-23	4	0.184	64.8	
		0.369/0.5						
<b>TM2n</b>	<b>TM2f</b>	0.163/3	2	18-23	4	0.185	61.3	
		0.355/0.5						
<b>TM2o</b>	<b>TM2g</b>	0.168/3	2	17-24	4	0.187	69.6	
		0.352/0.5						
<b>TM2p</b>	<b>TM2h</b>	0.166/3	2	17-24	4	0.181	67.3	
		0.357/0.5						

## 2 生物活性评价

**2.1 抗人致病菌活性** 自青霉素问世以来,各种天然抗菌药物和合成抗菌药物的不断出现使细菌感染性疾病得到有效控制,为保障人类生命健康做出了卓越贡献<sup>[30,31]</sup>。但随着抗生素与抗菌药物的广泛使用甚至滥用,细菌耐药性快速产生。为了控制耐药菌感染,迫切需要筛选出新的抗菌药物。

本课题选取了3株G<sup>-</sup>菌株、4株G<sup>+</sup>菌株,用于测试中间体及**TM2a**~**TM2p**的抑菌能力,相关结果见表7。

总体来说,抗菌活性,阳性对照药物FQs > **TM2a**~**TM2p** > **IM2**,目标分子**TM2a**~**TM2p**对于G<sup>+</sup>菌的抑制活性强于G<sup>-</sup>菌。比较**TM2a**~**TM2h**和**TM2i**~**TM2p**的活性-结构关系,发现水溶性增强的**TM2i**~**TM2p**的活性并非一定强于脂溶性强的**TM2a**~**TM2h**,表明化合物的水溶性可能并不是其抑菌活性的决定性因素;比较8种阳性对照的活性发现,GAT、BAL、CLX对于所测试7株细菌的抑制活性在8种FQs中都名列前茅,而与其对应的化合物**TM2a**/**TM2b**/**TM2d**以及**TM2i**/**TM2j**/**TM2k**的抑制活性基本也强于其他化合物,暗示FQs可能是决定*D*-GlcN与FQs偶联物抗菌活性的关键因素。

对于大肠杆菌(*E. coli* ATCC25922)、沙门氏菌(*S. enteritidis* ATCC13076)和铜绿假单胞菌(*P. aeruginosa* ATCC27853),少数目标分子的抑制活性与某些阳性药物相当,但多数目标分子的抑制活性不如阳性对照药物。对于鲍曼不动杆菌(*A. baumannii* ATCC19606),**TM2a**~**TM2c**的MIC值(0.164 8~0.178 1 μmol·mL<sup>-1</sup>)小于除CLX(0.043 7 μmol·mL<sup>-1</sup>)外的所有阳性对照药物;**TM2d**~**TM2o**(0.331 3~0.475 4 μmol·mL<sup>-1</sup>)的MIC值小于或相当于除CLX外的所有阳性对照药物(0.332 1~0.801 7 μmol·mL<sup>-1</sup>);**TM2g**~**TM2o**的MIC值(0.361 8~0.475 4 μmol·mL<sup>-1</sup>)小于NOR、CIP、ENO、BAL以及LOM(0.657 4~0.801 7 μmol·mL<sup>-1</sup>)。其中

**Table 7** Inhibitory activity of the synthesized molecules against human pathogenic bacteria

Compd.	Inhibitory activity (MIC: μmol·mL <sup>-1</sup> )						
	<i>E. coli</i>	<i>S. enteritidis</i>	<i>A. baumannii</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>M. luteus</i>	<i>S. aureus</i>	
	ATCC25922	ATCC13076	ATCC19606	ATCC27853		ATCC 25129	ATCC 14125
<b>TM2a</b>	<b>0.042 0</b>	0.335 6	<b>0.167 8</b>	<b>0.167 8</b>	<b>0.042 0</b>	<b>0.042 0</b>	<b>0.010 5</b>
<b>TM2b</b>	0.164 8	<b>0.082 4</b>	<b>0.164 8</b>	0.329 6	<b>0.020 6</b>	<b>0.020 6</b>	<b>0.005 1</b>
<b>TM2c</b>	<b>0.089 1</b>	0.356 2	<b>0.178 1</b>	0.178 1	0.178 1	0.089 1	0.089 1
<b>TM2d</b>	<b>0.085 0</b>	0.170 0	0.339 9	0.170 0	<b>0.010 6</b>	<b>0.021 2</b>	<b>0.005 3</b>
<b>TM2e</b>	0.173 3	0.346 6	0.346 6	0.346 6	0.086 6	0.086 6	0.043 3
<b>TM2f</b>	0.165 7	0.331 3	0.331 3	<b>0.165 7</b>	0.082 8	<b>0.041 4</b>	0.041 4
<b>TM2g</b>	0.181 1	0.362 3	0.362 3	0.181 1	0.090 6	0.181 1	0.362 3
<b>TM2h</b>	0.361 8	0.361 8	0.361 8	0.361 8	0.361 8	0.361 8	0.361 8
<b>TM2i</b>	<b>0.053 8</b>	0.107 6	0.430 5	<b>0.107 6</b>	<b>0.026 9</b>	<b>0.026 9</b>	<b>0.006 7</b>
<b>TM2j</b>	0.105 2	<b>0.052 6</b>	0.420 6	0.420 6	<b>0.026 3</b>	<b>0.013 1</b>	<b>0.013 1</b>
<b>TM2k</b>	0.116 2	>0.465 0	0.465 0	0.465 0	0.465 0	0.116 2	0.232 5
<b>TM2l</b>	<b>0.027 4</b>	0.218 8	0.437 6	0.218 8	<b>0.013 7</b>	<b>0.013 7</b>	<b>0.006 8</b>
<b>TM2m</b>	0.224 3	0.448 7	0.448 7	>0.448 7	0.224 3	0.224 3	0.224 3
<b>TM2n</b>	0.211 7	0.423 4	0.423 4	0.211 7	0.211 7	0.052 9	0.052 9
<b>TM2o</b>	0.118 8	0.475 4	0.475 4	0.475 4	0.237 7	0.237 7	0.475 4
<b>TM2p</b>	0.237 2	0.237 2	>0.474 5	0.237 2	0.474 5	0.237 2	0.474 5
<b>IM2</b>	0.604 1	0.604 1	0.604 1	0.604 1	0.604 1	0.604 1	>0.604 1
CLX	<b>0.005 5</b>	<b>0.005 5</b>	<b>0.043 7</b>	<b>0.005 5</b>	<b>0.005 5</b>	<b>0.005 5</b>	0.010 9
NOR	<b>0.006 3</b>	0.200 4	0.801 7	0.100 2	0.801 7	0.100 2	0.012 5
CIP	<b>0.006 0</b>	0.024 1	0.772 6	<b>0.006 0</b>	0.048 3	0.096 6	0.012 1
SAR	<b>0.005 2</b>	<b>0.005 2</b>	0.332 1	<b>0.005 2</b>	0.020 8	<b>0.005 2</b>	0.010 4
ENO	<b>0.006 2</b>	0.049 9	0.799 2	0.012 5	0.199 8	0.049 9	0.012 5
BAL	<b>0.005 1</b>	<b>0.005 1</b>	0.657 4	0.020 5	<b>0.005 1</b>	<b>0.005 1</b>	0.010 3
LOM	<b>0.005 7</b>	0.022 8	0.728 6	<b>0.005 7</b>	0.045 5	<b>0.005 7</b>	0.011 4
GAT	<b>0.005 3</b>	<b>0.005 3</b>	0.341 0	<b>0.005 3</b>	<b>0.005 3</b>	<b>0.005 3</b>	<b>0.005 4</b>

**TM2b** 的 MIC 值 ( $0.164\ 8\ \mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) 最小, 其抑制活性是除 CLX 外所有阳性对照药物的 2.0~4.8 倍。

对于藤黄微球菌 (*M.luteus*), **TM2d** ( $0.010\ 6\ \mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) 的 MIC 值最小, 其抑制活性是 NOR ( $0.801\ 7\ \mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) 的 75.6 倍、ENO ( $0.199\ 8\ \mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) 的 18.8 倍、CIP ( $0.048\ 3\ \mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) 和 LOM ( $0.045\ 5\ \mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) 的 4.5 倍、SAR ( $0.020\ 8\ \mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) 的 1.9 倍。此外, **TM2a** ( $0.042\ 0\ \mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$ )、**TM2b** ( $0.020\ 6\ \mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$ )、**TM2i** ( $0.026\ 9\ \mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$ )、**TM2j** ( $0.026\ 3\ \mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$ )、**TM2l** ( $0.013\ 7\ \mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) 的 MIC 值也小于 NOR、ENO、CIP、LOM, 表明它们的活性强于以上上市药物。

目标分子对金葡菌 (*S.aureus*) ATCC25129 的抑制活性, 总体上虽然不如多数阳性对照药物, 但有一半分子的 MIC 值小于  $0.052\ 9\ \mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$ , 其中 **TM2j** ( $0.013\ 1\ \mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) 的 MIC 值最小, 抑制活性是 NOR ( $0.100\ 2\ \mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) 和 CIP ( $0.096\ 6\ \mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) 的 7.4 倍左右、ENO ( $0.049\ 9\ \mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) 的 3.6 倍。

对于金葡菌 ATCC14125, 目标分子 **TM2b** ( $0.005\ 1\ \mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) 和 **TM2d** ( $0.005\ 3\ \mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) 的 MIC 值小于所有阳性对照药物 ( $0.005\ 4\sim 0.012\ 5\ \mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$ ); **TM2i** ( $0.006\ 7\ \mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) 和 **TM2l** ( $0.006\ 8\ \mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) 的 MIC 值小于除 GAT 外的所有阳性对照药物; **TM2a** ( $0.010\ 5\ \mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) 和 **TM2j** ( $0.013\ 1\ \mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) 的 MIC 值与除 GAT 外的阳性对照药物相当, 表明这些高活性化合物具有非常好的研究潜力。

**2.2 抗柑橘溃疡病菌活性** 柑橘溃疡病是柑橘的三大难治性疾病, 对柑橘叶片、枝梢、果实危害较重, 引致溃疡斑, 造成落叶、枯梢、落果, 从而导致果实产量降低, 大大降低果实商品性, 造成严重的经济损失, 但至今尚未发现柑橘溃疡病的根治方法<sup>[32]</sup>。本课题测试了目标分子 **TM2a~TM2p** 抑制柑橘溃疡病菌的能力, 实验结果见表 8。

实验结果表明, 每个分子对柑橘溃疡病菌的抑制能力都超过阳性对照药物链霉素 (LMS) 的 50%, 并且脱除乙酰基的化合物 **TM2i~TM2p** 的抑制率整体上高于未脱乙酰基的 **TM2a~TM2h**, 表明化合物的水溶性对其抑制柑橘溃疡病菌的活性具有一定的影响。在  $0.5\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  的浓度下, 4 个分子 (**TM2j**、**TM2l~**

**Table 8** Inhibitory activity of **TM2** against citrus-canker bacteria

Compd.	Inhibitory activity/%		Compd.	Inhibitory activity/%	
	$0.5\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	$0.2\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$		$0.5\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	$0.2\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$
<b>LMS</b>	<b>58.82</b>	<b>34.87</b>			
<b>TM2a</b>	39.12	29.88	<b>TM2i</b>	52.36	23.68
<b>TM2b</b>	41.81	24.40	<b>TM2j</b>	<b>60.31</b>	24.94
<b>TM2c</b>	39.46	29.12	<b>TM2k</b>	55.14	28.09
<b>TM2d</b>	51.86	<b>41.00</b>	<b>TM2l</b>	<b>62.51</b>	18.05
<b>TM2e</b>	44.32	28.56	<b>TM2m</b>	<b>62.95</b>	<b>62.54</b>
<b>TM2f</b>	55.94	<b>40.52</b>	<b>TM2n</b>	<b>68.12</b>	<b>47.98</b>
<b>TM2g</b>	43.12	29.02	<b>TM2o</b>	48.11	20.75
<b>TM2h</b>	47.88	9.04	<b>TM2p</b>	53.27	<b>42.19</b>

**TM2n**) 的抑制率高于阳性对照药物 LMS, 5 个分子 (**TM2d/TM2f/TM2i/TM2k/TM2p**) 的抑制率与 LMS 相当。当浓度降至  $0.2\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  时, 有 5 个分子 (**TM2d/TM2f/TM2m/TM2n/TM2p**) 的抑制率高于 LMS。特别地, **TM2m** 的抑制活性不仅强于 LMS, 而且当其浓度由  $0.5\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  降至  $0.2\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  时, 抑制率仅仅从 62.95% 降至 62.54%, 显示非常强的抑菌特性, 具有进一步研究的巨大潜力。为了得到更详细的活性-剂量关系, 针对活性较好的分子, 进行了浓度梯度复筛, 实验结果见表 9、10。

**Table 9** Inhibitory activity of some **TM2** molecule against citrus-canker (inhibition rate/%). SMT: Benziotiazolinone

Compd.	Inhibitory activity/%					
	4 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	2 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	1 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	0.5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	0.25 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$	0.125 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$
SMT	98.69	98.52	77.84	58.52	53.62	44.04
<b>TM2f</b>	64.53	56.37	42.47	35.82	15.68	-6.85
<b>TM2j</b>		61.67	59.87	<b>58.91</b>	<b>54.62</b>	<b>48.91</b>
<b>TM2l</b>	<b>69.19</b>	63.86	59.66	<b>57.72</b>	47.97	12.85
<b>TM2n</b>		<b>75.98</b>	<b>73.80</b>	<b>70.86</b>	<b>66.81</b>	<b>44.63</b>
<b>TM2p</b>		67.37	61.20	<b>56.20</b>	45.72	43.63

分析表中数据可知, 所测试的多数化合物对柑橘溃疡病菌的抑制活性随化合物浓度降低而减弱, 具有良好的活性-剂量关系。浓度为  $1\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  时, 化合物 **TM2n** 的抑制率为 73.80%, 与阳性对照药噻霉酮 (SMT, 77.84%) 相当; 浓度为  $0.5\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  时, 3 个化合物 (**TM2j/TM2l/TM2p**) 的抑制率与阳性对照相当, **TM2n** 的抑制率为 70.86%, 强于阳性对照药 (58.52%); 浓度为 0.25 和  $0.125\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  时, 化合物 **TM2j** 和 **TM2n**

**Table 10** Second screening test results of some **TM2** molecule against citrus-canker

Compd.	Regression equation	$K_{D50}/\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$	$K_{D90}/\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$	R	Standard error	Chi square value	95% confidence interval
SMT	$Y = 5.902\ 2 + 1.360\ 5 \times X$	0.217 2	1.900 5	0.953 2	0.542 2	0.171 0	0.018 8–2.509 0
<b>TM2f</b>	$Y = 4.804\ 7 + 1.059\ 0 \times X$	1.529 2	24.808 5	0.815 2	0.588 6	0.030 9	0.107 4–21.778 3
<b>TM2j</b>	$Y = 5.250\ 5 + 0.260\ 4 \times X$	0.109 1	9 099.214 8	0.952 9	3.985 5	0.003 9	0.000 0–7 069 808
<b>TM2l</b>	$Y = 5.178\ 0 + 0.796\ 1 \times X$	0.597 6	24.331 2	0.850 6	0.691 2	0.238 5	0.026 4–13.527 1
<b>TM2n</b>	$Y = 5.574\ 7 + 0.534\ 8 \times X$	0.084 2	20.966 8	0.883	2.025 4	0.072 4	0.000 0–785.431 3
<b>TM2p</b>	$Y = 5.285\ 7 + 0.535\ 8 \times X$	0.292 9	72.221 4	0.986	1.197 4	0.004 7	0.001 3–65.102 6

的抑制率都强于阳性对照药的 53.62%。并且可以发现,随着浓度降低,阳性对照药的抑制活性快速下降,多数测试分子下降速度低于阳性对照;当浓度降至  $0.5 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  及以下时, **TM2j** 和 **TM2n** 的抑制活性强于阳性对照,且活性减弱趋势更慢,暗指这些分子具有更强的抑菌能力,可能具有很好的开发潜力。

## 小结

本课题设计并合成了 16 个 *D*-氨基葡萄糖的氟喹诺酮衍生物,以  $^1\text{H}$  NMR、 $^{13}\text{C}$  NMR 和 HR-MS 确证了目标分子的结构。目标分子的抗人致病菌活性结果表明, **TM2** 系列目标分子对于  $\text{G}^+$  菌的抑制活性强于  $\text{G}^-$  菌,其中 **TM2b** 和 **TM2d** 对于金葡菌 ATCC14125 的抑制活性强于所有测试过的 FQs。 **TM2m** 和 **TM2n** 对柑橘溃疡病菌的抑制率在测试浓度下都高于阳性对照药 LMS, 并且 **TM2m** 的抑制率随浓度降低很少,具有进一步研究的巨大潜力。

## 实验部分

*D*-氨基葡萄糖、甲醇钠、NOR、LOM (上海达瑞精细化学品有限公司, AR); 乙酸酐、氯乙酰氯 (重庆市钛新化工有限公司, AR); GAT、CLX、CIP、BAL、SAR、ENX (郑州克尔泰生化科技有限公司, >95%); 其余试剂均为市售化学纯或分析纯产品,反应溶剂经过干燥处理,其余未经纯化直接使用。

核磁共振仪 (Bruker, ADVANCE III<sup>TM</sup> 600 MHz, TMS 为内标); 高分辨质谱仪 (QTOF-MS, Bruker Impact II, Germany); 自动旋光仪 (WZZ-2S, 上海精密科学仪器有限公司); 熔点测定仪 (X-6, 北京福凯仪器有限公司)。

### 1 化合物的合成

**1.1 中间体 IMa 的合成** 参照文献<sup>[28]</sup>合成,实验结果见表 1。

**1.2 中间体 IM2 的合成** 冰浴下, 100 mL 圆底烧瓶中依次加入 **IMa** (1 eq)、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (2.5 eq)、DCM (15 mL), 磁力快速搅拌。30 min 后, 缓慢滴加含有氯乙酰氯 (2 eq) 的 DCM 溶液, 搅拌, TLC 检测反应进程。反应毕, 加入冰冷饱和 NaCl 溶液 10 mL, 搅拌, 用  $2 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  盐酸调节 pH = 4~5, 分液, 收集有机相, DCM 10 mL 萃取水相, 合并有机相。无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 旋蒸得黄色黏稠液体, 用 DCM: 乙醚 = 1:5 (v:v) 分散两次, 得浅棕色固体, 真空干燥, 称重, 得新分子中间体 **IM2**, 实验结果见表 2。

**1.3 中间体 IM1a~1h 的合成** 100 mL 圆底烧瓶中依次加入沙星 (1 eq)、 $\text{NaHCO}_3$  (2.5 eq)、DCM (15 mL),

快速搅拌。30 min 后, 移入冰浴。滴加  $\text{ClCH}_2\text{COCl}$  (2 eq) 的 DCM 溶液, 快速搅拌, TLC 检测反应完毕, 加入冰冷饱和 NaCl 溶液, 用  $2 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  盐酸调节 pH = 4~5, 抽滤, 滤饼用饱和 NaCl 溶液洗涤, 真空干燥, 称重, 得中间体 **IM1a~IM1h**, 实验结果见表 3。

**1.4 目标分子 TM2a~TM2h 合成操作示例** 100 mL 圆底烧瓶依次加入 **IM2** (2 eq)、DMF (2 mL)、KI (10%), 室温搅拌 30 min; 另一圆底烧瓶依次加入 FQs (1 eq)、DMF (2 mL)、DIPEA (1.5 eq), 室温搅拌 30 min, 然后将两溶液混合, 40 °C 水浴搅拌反应。TLC 监测, 反应完全后, 加入饱和 NaCl 溶液 20 mL,  $2 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  盐酸调节 pH 至 3~4, 抽滤, 滤饼用水洗涤, 真空干燥, 柱色谱纯化 (PE: EA = 1:3-纯 EA), 称重, 得黄色固体 **TM2a~TM2h**, 实验结果见表 5。

**1.5 目标分子 TM2i~TM2p 合成操作示例** 100 mL 圆底烧瓶中加入 **TM2a~TM2h** (1 eq)、 $\text{CH}_3\text{OH}$  (2 mL)、 $\text{CH}_3\text{ONa}$  (6 eq), 室温搅拌, TLC 监测反应进程。反应完全后, 用 HCl-MeOH 饱和溶液调节 pH 至 3~4, 旋蒸, 加入 DCM 2 mL、乙醚 10 mL 分散, 有大量固体析出, 减压抽滤, 滤饼用乙醚 (10 mL×3) 洗涤, 柱色谱纯化 ( $\text{CH}_3\text{OH}$ ), 真空干燥, 称重, 得黄色固体 **TM2i~TM2p**, 实验结果见表 6。

**TM2** 系列化合物的表征数据如下:

**TM2a:** 黄色固体, mp 228.1~229.7 °C,  $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +49.8$  (c 2, DMSO)。 $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  14.92 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.24 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.78 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 5.93 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 5.47 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 5.22~5.16 (m, 1H), 5.04~4.96 (m, 1H), 4.25~4.30 (m, 2H), 4.17 (dd,  $J = 7.2, 3.9$  Hz, 2H), 4.12 (dt,  $J = 10.3, 3.2$  Hz, 1H), 4.04~3.97 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.68~3.58 (m, 1H), 3.46 (d,  $J = 12.3$  Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.02 (d,  $J = 5.2$  Hz, 3H), 2.00~1.94 (d,  $J = 8.2$  Hz, 6H), 1.11 (m, 2H), 1.03 (m, 2H), 1.00 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  176.82, 172.78, 170.42, 170.40, 169.64, 166.33, 154.22, 152.57, 148.46, 145.37, 139.63, 119.26, 111.56, 106.97, 90.23, 70.46, 69.61, 61.93, 50.39, 44.87, 41.26, 36.32, 30.54, 28.11, 21.30, 20.92, 20.82, 8.05。HR-MS Calcd. for  $\text{C}_{35}\text{H}_{43}\text{FN}_4\text{O}_{14}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  763.283 3, found 763.284 4。

**TM2b:** 黄色固体, mp 217.2~218.8 °C,  $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +53.7$  (c 2, DMSO)。 $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  14.96 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.74 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1H), 7.71~7.58 (m, 1H), 5.99~5.77 (m, 1H), 5.25~5.20 (m, 1H), 5.06 (t,  $J = 9.8$  Hz, 1H), 4.28~4.23 (m, 1H), 4.20~4.16 (m, 2H), 4.14~4.11 (m, 1H), 4.07~3.96 (m, 4H), 3.74

(s, 3H), 3.53 (s, 2H), 3.01~2.93 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.03~1.96 (m, 9H), 1.66~1.59 (m, 2H), 1.43~1.35 (m, 2H), 1.11~1.03 (m, 2H), 1.00 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  171.95, 171.40, 166.45, 165.79, 164.63, 161.37, 152.53, 150.85, 147.57, 139.03, 133.14, 115.87, 107.21, 103.84, 83.73, 64.71, 63.12, 56.66, 55.61, 50.55, 47.22, 46.29, 46.05, 42.33, 38.10, 36.65, 35.94, 16.16, 15.86, 9.35。HR-MS Calcd. for  $\text{C}_{36}\text{H}_{45}\text{FN}_4\text{O}_{14}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  777.298 9, found 777.298 5。

**TM2c:** 黄色固体, mp 219.2~220.3 °C,  $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +45.6$  (c 2, DMSO)。 $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.53 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.54 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.96 (d,  $J = 11.8$  Hz, 1H), 7.85 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H), 6.01 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.30~5.19 (m, 1H), 5.05 (q,  $J = 9.5$  Hz, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.33~4.26 (m, 2H), 4.16~4.13 (m, 1H), 4.06~3.96 (m, 4H), 3.35 (s, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.04~2.00 (d,  $J = 8.2$  Hz, 6H), 1.98 (s, 3H), 1.01~0.97 (m, 2H), 0.94~0.86 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  176.82, 172.78, 170.42, 169.64, 169.59, 166.33, 154.22, 152.57, 148.46, 145.37, 139.63, 119.26, 111.56, 106.97, 90.23, 70.46, 69.61, 61.93, 50.39, 44.87, 41.26, 36.32, 30.54, 28.11, 21.30, 20.92, 20.82, 8.05。HR-MS Calcd. for  $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{FN}_4\text{O}_{13}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  719.257 0, found 719.256 6。

**TM2d:** 黄色固体, mp 213.1~214.3 °C,  $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +46.3$  (c 2, DMSO)。 $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.53 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.96 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H), 7.87 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H), 6.01 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 5.30~5.23 (m, 1H), 5.06 (t,  $J = 9.8$  Hz, 1H), 4.91 (t,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 4.33~4.26 (m, 2H), 4.25~4.11 (m, 5H), 3.58 (q,  $J = 17.0$  Hz, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.08~1.89 (m, 9H), 1.20~1.17 (m, 2H), 1.01~0.97 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  171.95, 171.40, 166.45, 165.79, 164.63, 161.37, 152.53, 150.85, 147.57, 139.03, 133.14, 115.87, 107.21, 103.84, 83.73, 64.71, 63.12, 56.66, 55.61, 50.55, 47.22, 46.29, 46.05, 42.33, 38.10, 36.65, 35.94, 16.16, 15.86, 9.35。HR-MS Calcd. for  $\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{ClFN}_4\text{O}_{13}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  753.218 1, found 753.218 2。

**TM2e:** 黄色固体, mp 218.7~220.2 °C,  $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +48.4$  (c 2, DMSO)。 $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.89 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.86 (d,  $J = 11.2$  Hz, 2H), 6.00 (t,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 5.27 (t,  $J = 10.3$  Hz, 1H), 5.07 (td,  $J = 9.8, 4.4$  Hz, 1H), 4.93~4.88 (m, 1H), 4.59 (dd,  $J = 7.3, 3.5$  Hz, 2H), 4.32~4.25 (m, 2H), 4.21~4.17 (m, 2H), 4.04~4.00 (m, 2H), 3.38 (s, 2H), 2.99 (t,  $J = 14.0$  Hz,

2H), 2.20 (s, 3H), 2.00 (dd,  $J = 19.0, 6.9$  Hz, 9H), 1.44 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.97 (t,  $J = 6.9$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  171.37, 166.28, 165.64, 164.15, 162.20, 160.79, 152.06, 150.40, 145.55, 140.88, 129.34, 103.31, 102.59, 83.56, 64.51, 64.45, 62.24, 58.67, 56.97, 56.51, 55.44, 50.30, 48.69, 47.03, 45.81, 35.90, 26.58, 15.97, 15.68, 9.17。HR-MS Calcd. for  $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_{13}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  739.263 3, found 739.262 9。

**TM2f:** 黄色固体, mp 233.1~234.3 °C,  $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +49.3$  (c 2, DMSO)。 $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  15.10 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.99 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 7.84~7.77 (m, 2H), 7.74 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 7.54 (t,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.37 (t,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.96 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 5.28~5.19 (m, 1H), 5.03 (t,  $J = 9.8$  Hz, 1H), 4.29~4.23 (m, 2H), 4.06~3.96 (m, 4H), 3.41 (s, 2H), 3.06~3.01 (m, 4H), 2.11 (s, 3H), 2.03~1.99 (m, 6H), 1.92 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  176.66, 171.40, 170.51, 170.29, 169.65, 165.54, 156.94, 155.27, 153.25, 143.97, 138.44, 123.61, 120.26, 111.17, 111.01, 108.23, 90.30, 70.64, 69.72, 61.77, 54.17, 50.60, 42.01, 29.74, 28.17, 22.74, 20.91, 20.83。HR-MS Calcd. for  $\text{C}_{36}\text{H}_{38}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_{13}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  773.247 6, found 773.247 2。

**TM2g:** 黄色固体, mp 213.8~215.4 °C,  $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +40.3$  (c 2, DMSO)。 $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  15.33 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 7.93 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 7.18 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 6.00 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 5.27~5.21 (m, 1H), 5.05 (t,  $J = 9.8$  Hz, 1H), 4.91 (t,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 4.60 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 4.33~4.28 (m, 2H), 4.04~4.00 (m, 4H), 3.34 (s, 2H), 2.68~2.54 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.03~1.95 (m, 9H), 1.42 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  176.66, 171.40, 170.48, 170.28, 169.63, 165.53, 155.27, 153.28, 143.97, 138.44, 123.61, 120.28, 111.17, 108.23, 90.30, 70.63, 69.72, 61.77, 54.16, 50.59, 46.01, 42.42, 42.02, 29.74, 28.17, 22.75, 20.93, 11.29。HR-MS Calcd. for  $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{FN}_4\text{O}_{13}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  707.257 0, found 707.256 7。

**TM2h:** 黄色固体, mp 212.1~213.6 °C,  $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +41.4$  (c 2, DMSO)。 $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  15.30 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.91 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 7.17 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.98 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H), 5.24~5.18 (m, 1H), 5.03 (t,  $J = 9.8$  Hz, 1H), 4.88 (t,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 4.55 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 4.31~4.29 (m, 2H), 4.01~3.97 (m, 4H), 3.31 (s, 2H), 2.66~2.52 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 2.01~1.92 (m, 9H), 1.40 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  176.54, 171.28,

170.36, 170.16, 169.51, 165.41, 155.15, 153.16, 143.85, 138.32, 123.49, 111.05, 108.11, 90.18, 70.51, 69.60, 61.65, 54.04, 50.47, 45.89, 42.30, 41.90, 29.62, 28.05, 22.63, 20.81, 11.17。HR-MS Calcd. for  $C_{31}H_{38}FN_5O_{13}$   $[M+H]^+$  708.255 3, found 708.256 5。

**TM2i:** 黄色固体, mp 218.7~220.2 °C,  $[\alpha]_D^{21} = +48.9$  (*c* 2, DMSO)。 $^1H$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.88 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.76 (d,  $J = 11.9$  Hz, 1H), 7.15 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 5.65 (s, 1H), 5.28~5.23 (m, 2H), 4.47~4.42 (m, 2H), 4.17 (tt,  $J = 7.5, 4.1$  Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.65~3.57 (m, 3H), 3.56~3.44 (m, 4H), 3.33 (s, 4H), 3.19 (t,  $J = 9.3$  Hz, 2H), 2.87~2.82 (m, 1H), 1.34 (d,  $J = 84.0$  Hz, 3H), 1.14~1.11 (m, 2H), 1.05~1.01 (s, 2H);  $^{13}C$  NMR (151 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  171.54, 166.45, 160.96, 152.23, 150.57, 145.72, 141.05, 135.22, 129.51, 103.48, 102.76, 83.73, 64.68, 64.62, 63.15, 58.84, 57.14, 56.68, 55.61, 50.47, 48.86, 47.20, 45.98, 16.14, 15.85, 9.34。HR-MS Calcd. for  $C_{27}H_{35}FN_4O_{10}$   $[M+H]^+$  595.241 0, found 595.240 1。

**TM2j:** 黄色固体, mp 218.7~220.2 °C,  $[\alpha]_D^{21} = +51.2$  (*c* 2, DMSO)。 $^1H$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.91 (s, 1H), 8.69 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H), 7.73 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 7.14 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 5.63 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 5.24 (dt,  $J = 7.3, 3.6$  Hz, 2H), 4.52~4.44 (m, 2H), 4.17 (dt,  $J = 7.4, 3.5$  Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.65~3.57 (m, 3H), 3.55~3.45 (m, 2H), 3.42~3.37 (m, 2H), 3.31 (s, 2H), 3.29~3.26 (m, 2H), 3.15~3.09 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 1.87~1.81 (m, 2H), 1.82~1.73 (m, 2H), 1.16~1.10 (m, 2H), 1.08~1.00 (m, 2H);  $^{13}C$  NMR (151 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  171.95, 166.45, 161.37, 152.53, 150.85, 147.57, 139.03, 133.14, 115.87, 107.21, 103.84, 83.73, 64.71, 63.12, 56.66, 55.61, 50.55, 47.22, 46.29, 46.05, 42.33, 38.10, 35.94, 9.35。HR-MS Calcd. for  $C_{28}H_{37}FN_4O_{10}$   $[M+Na]^+$  631.238 6, found 631.239 1。

**TM2k:** 黄色固体, mp 218.7~220.2 °C,  $[\alpha]_D^{21} = +48.4$  (*c* 2, DMSO)。 $^1H$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  15.15 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.58 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.13 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.23 (t,  $J = 4.0$  Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.83 (dt,  $J = 7.1, 3.3$  Hz, 1H), 3.72~3.69 (m, 3H), 3.64~3.56 (m, 4H), 3.53~3.49 (m, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.20~3.15 (t,  $J = 9.2$  Hz, 4H), 1.34~1.30 (m, 2H), 1.20~1.18 (m, 2H);  $^{13}C$  NMR (151 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  172.78, 170.42, 166.33, 154.22, 152.57, 148.46, 145.37, 139.63, 119.26, 111.56, 106.97, 90.23, 70.46, 69.61, 61.93, 50.39, 44.87, 41.26, 36.32, 30.54,

28.11, 8.05。HR-MS Calcd. for  $C_{25}H_{31}FN_4O_9$   $[M+Na]^+$  573.192 7, found 573.193 7。

**TM2l:** 黄色固体, mp 218.7~220.2 °C,  $[\alpha]_D^{21} = +47.3$  (*c* 2, DMSO)。 $^1H$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.48 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.97 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H), 7.14 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 5.63 (s, 1H), 5.25~5.21 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.43~4.39 (m, 1H), 3.66~3.62 (m, 2H), 3.62~3.57 (m, 3H), 3.38 (s, 2H), 3.34~3.29 (m, 4H), 2.87~2.82 (m, 1H), 1.91~1.88 (m, 2H), 1.23~1.18 (m, 2H), 1.02~0.98 (m, 2H);  $^{13}C$  NMR (151 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  171.40, 166.45, 161.37, 152.53, 150.85, 147.57, 139.03, 133.14, 115.87, 107.21, 103.84, 83.73, 64.71, 63.12, 56.66, 55.61, 50.55, 47.22, 46.29, 46.05, 42.33, 38.10, 35.94, 9.35。HR-MS Calcd. for  $C_{25}H_{30}ClFN_4O_9$   $[M+H]^+$  585.175 8, found 585.175 9。

**TM2m:** 黄色固体, mp 218.7~220.2 °C,  $[\alpha]_D^{21} = +49.1$  (*c* 2, DMSO)。 $^1H$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  14.86 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.89 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 7.13 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 5.63 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 5.24 (q,  $J = 3.3$  Hz, 2H), 4.59 (qd,  $J = 7.2, 3.4$  Hz, 2H), 4.50 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 3.64~3.57 (m, 5H), 3.54~3.49 (m, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.19~3.16 (m, 2H), 2.84 (dd,  $J = 10.4, 3.5$  Hz, 2H), 1.45 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.26 (d, 3H);  $^{13}C$  NMR (151 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  171.37, 166.28, 160.79, 152.06, 150.40, 145.55, 140.88, 129.34, 103.31, 102.59, 83.56, 64.51, 64.45, 62.24, 58.67, 56.97, 56.51, 55.44, 50.30, 48.69, 47.03, 45.81, 35.90, 9.17。HR-MS Calcd. for  $C_{25}H_{32}F_2N_4O_9$   $[M+H]^+$  571.221 0, found 571.221 0。

**TM2n:** 黄色固体, mp 218.7~220.2 °C,  $[\alpha]_D^{21} = +46.8$  (*c* 2, DMSO)。 $^1H$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  15.15 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.99 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 7.84~7.77 (m, 2H, H~5), 7.54 (t,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.13 (d,  $J = 4.3$  Hz, 2H), 5.62 (s, 1H), 5.23 (t,  $J = 4.0$  Hz, 2H), 4.49~4.46 (m, 2H), 3.72~3.69 (m, 3H), 3.64~3.56 (m, 4H), 3.51 (dd,  $J = 11.4, 5.0$  Hz, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.18 (t,  $J = 9.2$  Hz, 4H);  $^{13}C$  NMR (151 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  171.40, 169.65, 165.54, 156.94, 155.27, 153.25, 143.97, 138.44, 123.61, 120.26, 111.17, 111.01, 108.23, 90.30, 70.64, 69.72, 61.77, 54.17, 50.60, 42.01, 29.74, 28.17。HR-MS Calcd. for  $C_{28}H_{30}F_2N_4O_9$   $[M+Na]^+$  627.187 3, found 627.186 7。

**TM2o:** 黄色固体, mp 218.7~220.2 °C,  $[\alpha]_D^{21} = +49.6$  (*c* 2, DMSO)。 $^1H$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  15.30 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 7.95 (d,  $J = 13.1$  Hz, 1H), 7.14 (d,

$J = 4.3$  Hz, 2H), 5.63 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 5.23 (t,  $J = 3.9$  Hz, 2H), 4.60 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.71~3.68 (m, 2H), 3.64~3.57 (m, 3H), 3.54~3.50 (m, 4H), 3.39 (s, 2H), 3.21~3.16 (m, 4H), 1.42 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  171.40, 170.48, 165.53, 155.27, 153.28, 143.97, 138.44, 123.61, 120.28, 111.17, 108.23, 90.30, 70.63, 69.72, 61.77, 54.16, 50.59, 46.01, 42.42, 42.02, 29.74, 11.29. HR-MS Calcd. for  $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{FN}_4\text{O}_9$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  561.196 7, found 561.196 3.

**TM2p**: 黄色固体, mp 218.7~220.2 °C,  $[\alpha]_D^{21} = +47.7$  ( $c$  2, DMSO).  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  15.29 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 7.95 (d,  $J = 13.1$  Hz, 1H), 7.13 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H), 5.63 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1H), 5.24 (t,  $J = 3.9$  Hz, 2H), 4.60 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.70~3.68 (m, 2H), 3.65~3.56 (m, 3H), 3.54~3.49 (m, 4H), 3.40 (s, 2H), 3.21~3.15 (m, 4H), 1.42 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  171.28, 170.36, 165.41, 155.15, 153.16, 143.85, 138.32, 123.49, 111.05, 108.11, 90.18, 70.51, 69.60, 61.65, 54.04, 50.47, 45.89, 42.30, 41.90, 29.62, 11.17. HR-MS Calcd. for  $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{FN}_5\text{O}_9$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  562.193 0, found 562.192 0.

## 2 化合物的生物活性测试

**2.1 抗人致病菌活性** 按照美国国家临床实验室标准化委员会 (NCCLS) 推荐的微量稀释法, 采用本实验室常用的测试方法<sup>[33-35]</sup>, 测定了目标分子对金葡菌 ATCC25129 及 ATCC14125、藤黄微球菌、大肠杆菌 ATCC25922、鲍曼不动杆菌 ATCC19606、沙门氏菌 ATCC13076、铜绿假单胞菌 ATCC27853 的 MIC, 相关结果见表 7。

**2.2 抗柑橘溃疡病菌** 采用本实验室常用的测试方法<sup>[33-35]</sup>, 测定了目标分子 **TM2a~TM2p** 对柑橘溃疡病菌 RL 菌株的抑制活性, 相关结果见表 8~10。

**致谢:** 西南大学药学院中医药学院徐兴然副教授。感谢本学院老师在核磁共振和高分辨质谱测试中提供的支持。

**作者贡献:** 谢文文负责化合物的合成与部分生物活性测试, 论文的撰写和校对; 范莉、胡军华负责文本修改、校对; 宋宇璐、谭天富、李佳负责部分分子的合成; 陈娜负责抗柑橘溃疡病菌活性测试; 杨大成负责课题规划, 指导化合物的设计及合成, 文本的修改、校对。

**利益冲突:** 无利益冲突。

## References

[1] He P, Zhang X, Xia K, et al. Chemoenzymatic synthesis of sulfur-linked sugar polymers as heparanase inhibitors [J]. Nat Commun, 2022, 13: 7438.

[2] Cao GT. Preparation of glucosamine hydrochloride [J]. Chem World (化学世界), 1998, 39: 250-253.

[3] Cao XM, Zhang ZZ, Liu WS. Antitumor and immunomodulatory effects of *D*-glucosamine hydrochloride *in vitro* [J]. Chin J Biochem Pharm (中国生化药物杂志), 2008, 29: 51-53.

[4] Hu YP, Lin SY, Huang CY, et al. Synthesis of 3-*O*-sulfonated heparan sulfate octasaccharides that inhibit the herpes simplex virus type 1 host-cell interaction [J]. Nat Chem, 2011, 3: 557-563.

[5] Michaela S, Rita B, Stephanie R, et al. Novel phosphoramidate prodrugs of *N*-acetyl-(*D*)-glucosamine with antidegenerative activity on bovine and human cartilage explants [J]. J Med Chem, 2012, 55: 4629-4639.

[6] Lu JP, Wu J. Study of *D*-glucosamine derivatives against human hepatoma HepG2 [J]. J Med Theo Prac (中国医学理论与实践), 2006, 16: 548-550.

[7] Su Z, Huang ZG. Research progress in antitumor mechanism of *D*-glucosamine [J]. Drugs Clin (现代药物与临床), 2020, 35: 1268-1274.

[8] Velazquez S, Chamorro C, Perez MJ, et al. Abasic analogues of TSAO-T as the first sugar derivatives that specifically inhibit HIV-1 reverse transcriptase [J]. J Med Chem, 1998, 41: 4636-4647.

[9] Mcalindon TE, Lavalley MP, Gulin JP, et al. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis [J]. J Am Med Ass, 2000, 283: 1469-1475.

[10] Li L, Mu YC, Liu L, et al. Progress in the control of fluoroquinolone antibiotics and drug-resistant gene contamination [J]. Biotechnol Bull (生物技术通报), 2022, 38: 84-95.

[11] Ren YH, Fan L, Xu JQ, et al. Synthesis and biological activity of trimolecular conjugates with para-aminosalicylic acid as mother nucleus [J]. Acta Pharm Sin (药学报), 2022, 57: 2126-2138.

[12] Hu YQ, Zhang S, Xu Z, et al. 4-Quinolone hybrids and their antibacterial activities [J]. Eur J Med Chem, 2017, 141: 335-345.

[13] Parkinson E, Bair J, Nakamura B, et al. Deoxybomycins inhibit mutant DNA gyrase and rescue mice infected with fluoroquinolone-resistant bacteria [J]. Nat Commun, 2015, 6: 6947.

[14] Nazeeruddin MK, Zakeeruddin SM, Humphry-Baker R, et al. Acid-base equilibria of (2,2'-bipyridyl-4,4'-dicarboxylic acid) ruthenium (II) complexes and the effect of protonation on charge transfer sensitization of nanocrystalline titania [J]. Inorg Chem, 1999, 38: 6298-6305.

[15] Cheng FC. Synthesis and Bioactivity Tests of Azole Derivatives Modified with *N*-Site of Glucosamine (基于氨基葡萄糖 *N*-位修饰的唑类衍生物的合成与生物活性测试) [D]. Beijing: China Mining University, 2016.

[16] Yang MY. Synthesis and Bioactivity of Glucose Derivatives (葡萄糖衍生物的合成及生物活性的研究) [D]. Hangzhou: Zhejiang University of Technology, 2016.

[17] Liu J, Ren ZH, Fan L, et al. Design, synthesis, biological evaluation, structure-activity relationship, and toxicity of clinafloxacin

- azole conjugates as novel antitubercular agents [J]. *Bioorg Med Chem*, 2019, 27: 175-187.
- [18] Pan JF, Sun XL, Fan L, et al. Study on the hybrid molecules of dihydroartemisinin and fluoroquinolones linked by *L*-homoserine derivative [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2020, 52: 2157-2169.
- [19] Yang DC, Xie JP, Xie WW. Oxanacyclinfloxacin derivatives, preparation method and application thereof: CN, 202110839437.4 [P]. 2022-05-31.
- [20] Han HY, Chen L, Xu XR, et al. Simple synthesis and bioactivity of clinofloxacin amide derivatives *in vitro* and *in vivo* [J]. *Sci Sin Chim (中国科学:化学)*, 2011, 41: 461-473.
- [21] Zhou FW, Lei HS, Fan L, et al. Design, synthesis, and biological evaluation of dihydroartemisinin-fluoroquinolone conjugates as a novel type of potential antitubercular agents [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2014, 24: 1912-1917.
- [22] Yang DC, Reng ZH, Fang L, et al. Clinofloxacin azolidanoyl derivative, preparation method and application thereof: CN, 201610390274.5 [P]. 2016-06-03.
- [23] Hu JH, Yang DC, Fang L, et al. Fluoroquinolone amino derivatives and their use in controlling citrus diseases: CN, 201711102891.1 [P]. 2017-11-10.
- [24] Yang DC, Qian K, Hu JH, et al. Application of chloroacyl fluoroquinolone in the preparation of drugs for control of citrus canker: CN, 202111325076.8 [P]. 2021-11-10.
- [25] Inouge Y, Onodera K, Kitaoka S, et al. An acyl migration in acetohalogenoglucosamine [J]. *J Am Chem Soc*, 1957, 79: 4218-4222.
- [26] Avalos M, Babiano R, Cintas P, et al. Synthesis of acylated thiolenedisaccharides [J]. *J Chem Soc Perkin Trans*, 1990: 495-501.
- [27] Bergmann M, Zervas L. Synthesis unit glucosamine [J]. *Chem Ber*, 1931, 64: 973-980.
- [28] Wang LF. Design, Synthesis and Antidiabetic Activity of Natural Amino Acid, Unnatural Amino Acid Derivatives and Novel Chlorogenic Acid Analogues (天然氨基酸、非天然氨基酸类衍生物及新型绿原酸类似物的设计、合成及其抗糖尿病活性研究) [D]. Chongqing: Southwest University, 2011.
- [29] Yang DC, Pan JF, Fan L, et al. Fluoroquinolone derivatives of *p*-aminosalicylic acid and intermediates, preparation methods and applications thereof: CN, 2020110256626 [P]. 2020-09-25.
- [30] Abouelhassan Y, Garrison A, Yang H, et al. Recent progress in natural product-inspired programs aimed at addressing antibiotic resistance and tolerance [J]. *J Med Chem*, 2019, 62: 7618-7642.
- [31] Luo Z. Discussion on research progress of antibacterial drugs [J]. *Seek Med*, 2011, 9: 79-81.
- [32] Li Y, Tang XM, Fan L, et al. Synthesis and antibacterial activity of C-7 haloacyl cephalosporins [J]. *Acta Pharm Sin (药学报)*, 2021, 56: 1965-1975.
- [33] Fan L, Yang DC, Pan JF, et al. *P*-Aminosalicylic acid dihydroartemisinin derivatives and preparation method and application thereof: CN, 2020110275326 [P]. 2020-09-25.
- [34] Yang DC, Li WL, Luo P, et al. Synephrine fluoroquinolone derivatives and preparation method and application thereof: CN, 2020110275504 [P]. 2020-09-25.
- [35] Yang DC, Luo P, Li WL, et al. Synephrinazole derivatives and preparation method and application thereof: CN, 2020110275650 [P]. 2020-09-25.