

# Advances in the Mannich Reaction of Aromatic Aldehydes, Aromatic Ketones with Aromatic Amines

Zhimei Yu<sup>1\*</sup>, Xinglong Liao<sup>2\*</sup>, Jianyong Wei<sup>1</sup>, Dacheng Yang<sup>1#</sup>

<sup>1</sup>School of Chemistry and Chemical Engineering, Southwest University, Chongqing

<sup>2</sup>Chongqing Fuan Pharmaceutical Group Lybon Pharm-Tech Co. Ltd., Chongqing

Email: #hxydc@swu.edu.cn

Received: Aug. 20<sup>th</sup>, 2016; accepted: Sep. 6<sup>th</sup>, 2016; published: Sep. 9<sup>th</sup>, 2016

Copyright © 2016 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## Abstract

The Mannich reaction of aromatic aldehydes, aromatic ketones with aromatic amines has remarkable difference in synthetic method compared with that of Mannich reaction of formaldehyde. Some Mannich bases exhibit specific biological activity, such as antidiabetic, antimicrobial, anti-tumor, and anti-tuberculosis activity. This paper primarily summarizes the development history of this kind of Mannich reaction and further introduces their biological activities mainly discovered by our lab, and hope to provide hint for future investigation of this Mannich reaction.

## Keywords

Mannich Reaction, Mannich Base, Biological Activities, Research Summary

# 芳香醛、芳香酮和芳香胺的Mannich反应研究概况

于治梅<sup>1\*</sup>, 廖兴龙<sup>2\*</sup>, 蔚建勇<sup>1</sup>, 杨大成<sup>1#</sup>

<sup>1</sup>西南大学化学化工学院, 重庆

\*同等贡献。

#通讯作者。

<sup>2</sup>福安药业集团重庆礼邦药物开发有限公司, 重庆  
Email: #hxydc@swu.edu.cn

收稿日期: 2016年8月20日; 录用日期: 2016年9月6日; 发布日期: 2016年9月9日

## 摘要

芳香醛、芳香酮和芳香胺参与的Mannich反应, 其合成方法和甲醛参与的Mannich反应差别较大, 生成的某些Mannich碱显示多方面的生物活性, 包括抗糖尿病、抗肿瘤、抗微生物和抗结核等活性。本文主要总结和讨论此类Mannich反应的发展历程及曼尼碱的生物活性, 希望对相关研究人员有一定的参考价值。

## 关键词

Mannich反应, Mannich碱, 生物活性, 研究概况

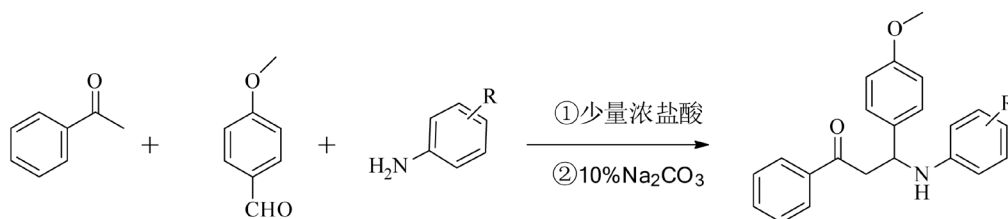
## 1. 引言

Mannich 反应(Die Mannich Reaction)亦称胺甲基化反应, 是在建立 C-C 键的同时可形成 C-N 键的重要反应, 是合成  $\alpha$ -和  $\beta$ -氨基酸衍生物、 $\gamma$ -氨基醇、顺反式 1,2-氨基醇和  $\alpha$ -内酰胺等含氮化合物的重要方法[1]; Mannich 反应操作方便, 在某些医药和生物碱的合成中得到了巧妙的应用, 因而引起了合成化学家的极大兴趣[2]。1980 年以前, Mannich 反应的传统原料为甲醛、脂肪胺和酮, 以及较小范围内的芳香醛和脂肪胺[3], 直到 1991 年, 易林等首次将芳香醛和芳香胺引入 Mannich 反应[4], 打破了芳香醛和芳香胺不能同时参与 Mannich 反应的预言[5]。随着合成条件的进一步探索, 芳香醛和芳香胺作为起始原料的 Mannich 碱的合成方法逐渐多样化, “三组分一锅法”、“三组分两步法”以及“三组分两步一锅法”成为主要的合成方法, 越来越多的芳香醛、芳香酮与芳香胺的 Mannich 反应见诸报道[4] [6]-[12]。近 10 年来, 杨大成等在进一步研究芳香醛和芳香胺同时参与的 Mannich 反应的同时, 开展了此类 Mannich 碱的生物活性测试, 发现某些 Mannich 碱具有抗糖尿病活性[13]-[25]、非甾体雄激素受体调节活性[26], 抗结核活性[27]、抗肿瘤活性[28] [29]等, 开拓了 Mannich 碱的新领域。需要指出的是, 在研究初期, 研究人员主要致力于芳香醛和芳香胺参与的 Mannich 反应的合成方法探索、反应底物拓展, 一般没有测定所得 Mannich 碱的活性。仅当杨大成所在研究室为寻找新型生物活性分子时, 芳香醛、芳香胺/磺胺等与含芳环酮的 Mannich 碱的合成与活性研究才较为广泛地开展, 从而发现了该类分子的新型生物活性。基于此, 本文将芳香醛和芳香胺参与的 Mannich 反应分为“未测定活性的 Mannich 碱”和“具有活性的 Mannich 碱”进行综述, 希望对相关研究人员有一定的参考价值。

## 2. 未测定活性的 Mannich 碱

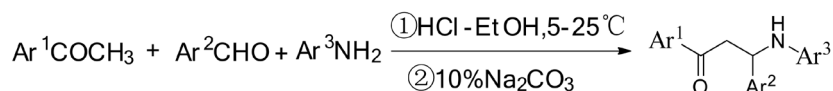
1991 年, 邹君华、易林[4]将苯乙酮、对甲氧基苯甲醛和芳香胺在少量浓盐酸催化下于无水乙醇中经一步法合成了 6 个相应的 Mannich 碱, 收率高达 60%~73% (见反应式 1)。此研究将芳香醛和芳香胺引入 Mannich 反应, 扩大了 Mannich 反应的应用范围。

1991 年, 易林、邹君华和徐秀娟用少量 HCl-EtOH 溶液做催化剂, 某些芳乙酮、芳香醛和芳香胺在 5°C~25°C 也可高收率一步生成相应的 Mannich 碱, 但带有强吸电子基(如硝基)的芳香醛及芳香胺所需时间较长, 或者很难发生反应(见反应式 2) [6]。



**Scheme 1.** The Mannich reaction of aromatic aldehydes, aromatic ketones with aromatic amines catalyzed by concentrated hydrochloric acid

**反应式 1.** 浓盐酸催化芳香醛、芳香酮与芳香胺的 Mannich 反应



**Scheme 2.** The Mannich reaction of aromatic aldehydes, aromatic ketones with aromatic amines catalyzed by hydrogen chloride ethanol solution

**反应式 2.** 氯化氢催化芳香醛、芳香酮与芳香胺的 Mannich 反应

1996年, 邹君华在研究间硝基苯甲醛或间氯苯甲醛与芳香胺和芳香酮的 Mannich 反应时, 将单一的乙醇溶剂改为 EtOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 混合溶剂(体积比 3:1), 能使苯环上有吸电子基的芳香醛顺利发生反应, 高收率合成了 15 个未见报道的 Mannich 碱[7], 该研究不仅合成了新的化合物, 而且扩大了溶剂的选择范围。陈胡兰等人[8]研究发现, 苯环上有供电子取代基的芳香酮——对甲氧基苯乙酮与苯甲醛或对甲氧基苯甲醛和芳香胺在 0℃~35℃、浓盐酸催化下可直接发生 Mannich 反应, 合成了 16 个未见报道的 Mannich 碱(见反应式 3)。值得一提的是, 他们利用正交表 L<sub>9</sub>(3<sup>3</sup>)设计实验方案, 选择三因素三水平安排 9 次实验代替单因素随机实验 27 次, 研究了温度、酸度和反应时间对 Mannich 反应的影响。这是为数不多的采用正交设计实验方案探索实验条件的 Mannich 反应研究报道。

1996年, 杨大成[9]研究了 4-苯基-2-丁酮(含有 2 种 α-H)与芳香醛和芳香胺的 Mannich 反应, 合成了 15 个未见报道的 5-苯基-1-芳基-1-芳胺基-3-戊酮 Mannich 碱, 收率 75%~92%。结构测试发现, 反应基本上发生在 α-甲基上, 可能与空间位阻有关。

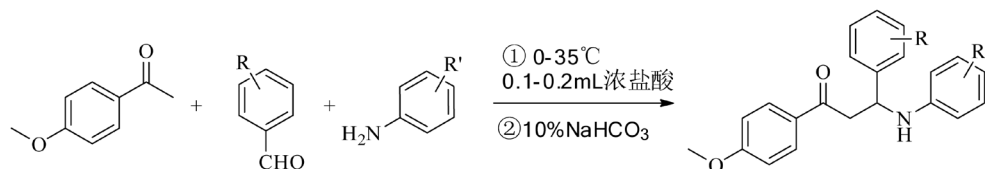
同年, 他们又研究了分子中含有羧基的芳香胺——对氨基苯甲酸与芳香醛和苯乙酮的 Mannich 反应[10], 发现在 2~4 滴浓盐酸催化下, 苯乙酮、对氨基苯甲酸与芳香醛可以顺利发生 Mannich 反应。值得一提的是, 他们根据酸性条件下 Mannich 反应的反应机理, 让具备两性化合物特点的对氨基苯甲酸与芳香醛反应一段时间, 然后加入酮及催化剂盐酸。此操作既可使反应顺利进行, 又可缩短反应时间, 得到收率较高的 Mannich 碱。次年, 又在少量浓盐酸催化下, 于 9℃~21℃在无水乙醇中研究了对氨基苯甲酸乙酯与苯乙酮和芳香醛的 Mannich 反应[11], 直接合成了 9 个新的 1-苯基-3-芳基-3-(4-乙氧羰基苯胺基)丙酮, 收率最高达 99% (见反应式 4)。

2002年, 杨大成、章国林等人[12]报道了对-甲苯乙酮与芳香醛和芳香胺的 Mannich 反应。

### 3. 具有活性的 Mannich 碱

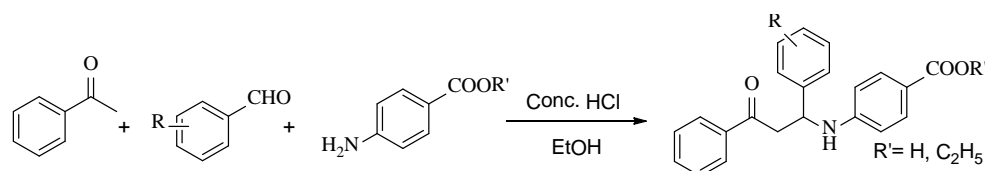
#### 3.1. 抗糖尿病活性

糖尿病是由多种原因引起的内分泌代谢疾病, 目前已经成为继心血管疾病、恶性肿瘤之后第三大严重威胁人类健康的非传染性疾病。开展新型抗糖尿病药物的研发, 具有重要的理论价值和社会意义。2008年, 杨大成等[13]在专利号为 ZL 200810237001.2 的发明中公开了具有抗糖尿病活性的 β-氨基酮类化合物, 为具有下述通式 I 的化合物或其药学上可接受的盐:



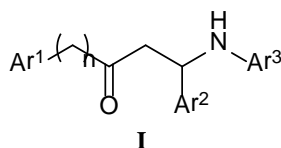
**Scheme 3.** The Mannich reaction of 4-methoxyacetophenone with aromatic aldehydes and aromatic amines

**反应式 3.** 4-甲氧基苯乙酮和芳香醛与芳香胺的 Mannich 反应



**Scheme 4.** The Mannich reaction of 4-aminobenzoic acid or ethyl 4-aminobenzoate with acetophenone and aromatic aldehydes

**反应式 4.** 4-氨基苯甲酸或 4-氨基苯甲酸乙酯参与的 Mannich 反应

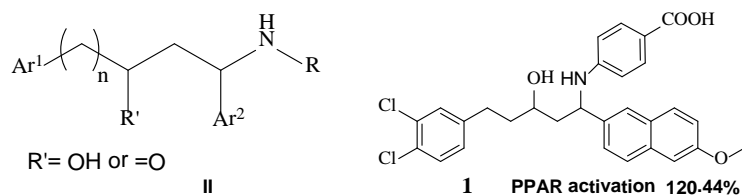


在此专利中，所研究的芳香醛、芳香酮和芳香胺不仅包括之前大量报道的苯基及取代苯基的芳香化合物，还引入了萘基及取代萘基、2-噻吩基及 2-取代噻吩基、2-咪唑基及 2-取代咪唑基等，极大地扩大了芳香醛、芳香酮和芳香胺的 Mannich 反应范围。通过生物学测试发现，上述结构的 Mannich 碱具有  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制活性( $\alpha$ -GI)和过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)激动活性，这是首次报道该类分子具有抗糖尿病活性。

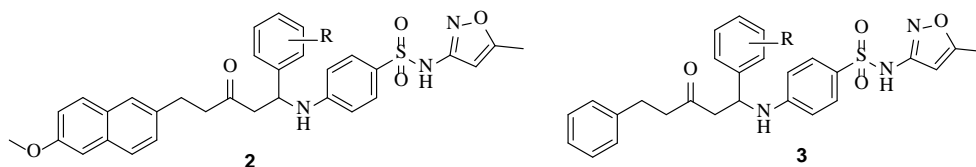
2009 年，李麒麟和杨大成等[14]又在专利 **200910258861.9** 中公开了通过 Mannich 碱制备的  $\beta$ -氨基酮和  $\beta$ -氨基醇衍生物及其用途。此发明提供具有通式 **II** 结构的一类新的化合物(见图 1)。

生物活性测试发现，该类  $\beta$ -氨基酮和  $\beta$ -氨基醇具有 PPARs 受体激动活性、胰岛素增敏活性，可用于制备预防和治疗胰岛素抵抗相关疾病、糖尿病、动脉粥样硬化、脂肪肝、高脂血症以及炎症等疾病的药物。在此类新的 Mannich 碱分子中，发明者将胺组分(R)扩大至苯环、取代的苯环、取代的氮杂环或磺胺甲噁唑(SMZ)。**SMZ** 是一种非常经典的广谱磺胺类(sulfonamides)抗菌药，对大多数革兰阳性和阴性菌都有抑制作用[30]。这是首次在 Mannich 反应中引入磺胺结构片段，不仅得到磺胺的新型衍生物，而且发现了含磺胺结构片段 Mannich 碱的新生物活性—抗糖尿病活性。更为可喜的是，(4-(1-(3,4-二氯苯基)-3-羟基-5-(6-甲氧基萘-2-基)戊氨基)苯甲酸(分子 **1**，见图 1)的 PPAR 相对激动率高达 120.44%，略弱于阳性对照药物罗格列酮(166.00%)。

上市的 PPAR 激动剂如罗格列酮、吡咯列酮等一线治疗药物，有增加体重、low density lipoprotein (LDL)胆固醇水平升高及肝损伤等副作用，长期使用受到一定的限制[31]-[33]。为寻找新型高效低毒的 PPAR 激动剂，宋小礼等人[15]通过 Mannich 反应一步合成了多个含有 **SMZ** 结构单元的未见报道的  $\beta$ -氨基酮衍生物 **2** 和 **3** (见图 2)。他们通过分子空间结构模拟发现，以 4-芳基-2-丁酮和苯乙酮为酸组分合成的 Mannich 碱，三个芳香环不在同一平面，活性较好的分子(如 **2** 和 **3**)呈 U 形构象。冯君等人[34]指出，配体分子以 U 形构象结合在 PPAR 受体腔内。因此宋小礼等人[15]推测该类分子活性存在差异，可能与



**Figure 1.** Certain  $\beta$ -aminoketones,  $\beta$ -amino alcohols and compound 1  
**图 1.**  $\beta$ -氨基酮和  $\beta$ -氨基醇以及化合物 1 的结构



**Figure 2.** Mannich bases containing SMZ  
**图 2.** 含有磺胺甲恶唑 SMZ 的 Mannich 碱

其空间结构有关, 认为分子的生物活性强弱除了和分子结构相关外, 应该主要与配体分子和受体靶点作用时的空间一致性相关[20]。

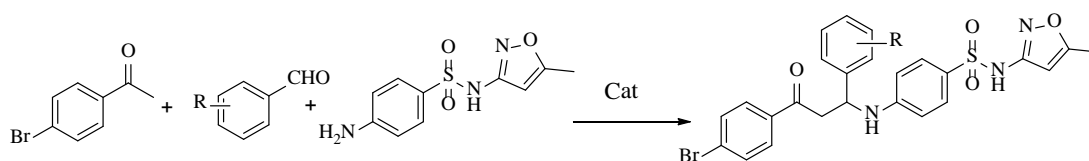
基于宋小礼等人[15]的研究结果, 张映霞等人[16]用 **SMZ**、对溴苯乙酮和芳香醛反应, 合成了多个未见报道的分子(见反应式 5)。生物活性试验显示, 在低浓度范围, 这些新的  $\beta$ -氨基酮化合物不仅显示一定的蛋白质酪氨酸磷酸酶 **1B** (**PTP1B**)和  $\alpha$ -**GI** 抑制活性, 而且具有中等强度的 **PPAR** 激动活性(13.08%~66.35%)。

此后张映霞等人[17]把芳香酮组分改为含有供电子基的对羟基苯乙酮, 与 **SMZ** 和芳香醛反应, 合成了比 4-芳基-2-丁酮者空间位阻更大的 Mannich 碱, 发现此类分子的生物活性与 4-芳基-2-丁酮者极为相似, 其中 **PPAR** 的激动活性最高可达 72.7%。唐雪梅等人[18]选取含有吸电子基的对溴苯乙酮作为酸性组分, 将芳香胺组分改变为磺胺嘧啶, 合成得到的含有磺胺嘧啶结构的  $\beta$ -氨基酮在低浓度范围(8.1~9.3 nmol·mL<sup>-1</sup>)具有一定  $\alpha$ -**GI** 活性。为了考察 **SMZ** 与 4-甲基异噁唑对应 Mannich 碱的活性差别, 周祖文等人[19]借鉴本研究室以往的经验[15]-[19], 采用“两段一锅煮法”, 合成了含有异噁唑结构单元、3,4-二氯苯乙酮的  $\beta$ -氨基酮(见反应式 6)。不同于引入 **SMZ** [15]-[19]结构单元  $\beta$ -氨基酮的生物活性, 新合成的目标分子在低浓度下对 **PTP1B** 和  $\alpha$ -**GI** 活性不高, 但对 **PPAR** 的激动活性强度中等, 其中化合物 1-(3,4-二氯苯基)-3-(5-甲基异噁唑-3-氨基)-3-(6-甲氧基萘-2-基)-1-丙酮(**4**, 见反应式 6)的 **PPAR** 激动活性最好, 达到 75.3%, 他们认为此化合物 U 型结构最明显。该类分子的 **PPAR** 活性与含有 **SMZ** 的 Mannich 碱的活性相当, 但分子量降低。

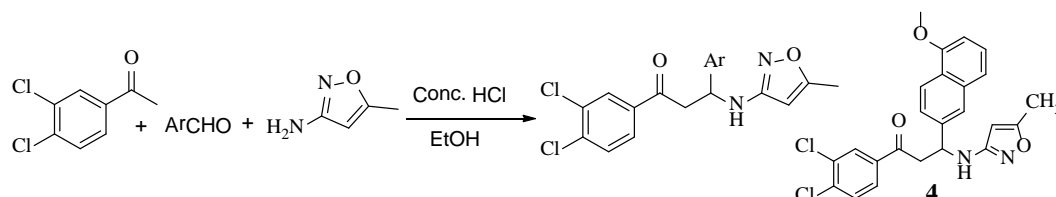
为了考察 **SMZ** 结构中另一片段磺胺对合成及其产物生物活性的影响, 杨大成等人[20]采用分段法投料, 通过 Mannich 反应直接合成了 12 个含有磺胺的  $\beta$ -氨基酮化合物(见反应式 7); 活性筛选结果显示, 所合成的含有磺胺的  $\beta$ -氨基酮化合物具有不同程度的抗糖尿病活性。

之后, 杨大成等[21]还研究了对溴苯乙酮与磺胺和芳香胺的 Mannich 反应, 其生物活性试验也显示, 所得化合物的  $\alpha$ -**GI** (-5.81%~19.51%)和 **PPRE** 激动活性(-21.95%~41.16%)较差。

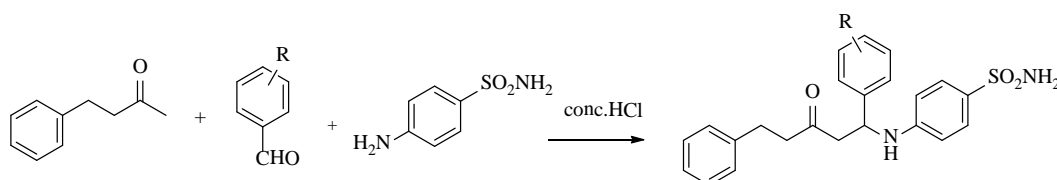
张坤等对课题组前期合成的  $\beta$ -氨基酮[12]-[21]进行分析后发现, 虽然这些  $\beta$ -氨基酮具有抗糖尿病活性, 但总是不能达到极强的生物活性, 并且个别化合物的抗糖尿病活性时强时弱, 甚至出现低浓度活性强于高浓度活性这一反常现象。张坤等[22]认为, 活性的反常波动可能和溶解性相关。为验证此观点, 张坤等[21]在合成了含奈丁美酮结构单元的  $\beta$ -氨基酮并测定了生物活性后, 试着将这些  $\beta$ -氨基酮以硼氢化



**Scheme 5.** The Mannich reaction of SMZ with 4-bromoacetophenone and aromatic aldehydes  
**反应式 5.** SMZ 与 4-溴苯乙酮及芳香醛的 Mannich 反应



**Scheme 6.** The Mannich bases containing 3-amino-5-methylisoxazol moiety  
**反应式 6.** 含有 3-氨基-5-甲基异恶唑结构单元的 Mannich 碱



**Scheme 7.** The Mannich bases containing 4-aminobenzenesulfonamide unit  
**反应式 7.** 4-氨基苯磺酰胺参与的 Mannich 反应

钾还原, 获得了脂溶性/水溶性相对较好的  $\beta$ -氨基醇。体外抗糖尿病活性研究表明, 多数  $\beta$ -氨基醇的抗糖尿病活性好于对应的  $\beta$ -氨基酮。此举不仅验证了设计思想, 而且首次发现含有萘丁美酮结构单元的某些  $\beta$ -氨基醇具有明显的抗糖尿病活性, 为进一步研究奠定了基础。

Wang H.等[23]以萘丁美酮为酸组分, 合成了含有甲噁唑或苯磺酰胺结构单元的 Mannich 碱, 还通过分析结构-活性关系, 认为磺胺结构单元为此类  $\beta$ -氨基酮的药效团, 为新型 Mannich 碱降糖药物的研究开发指明了方向。Han hai-yan [24]等人在合成了一系列 5-(6-甲氧基萘-2-基)-1-芳基-1-(4-(三氟甲基)苯基氨基)-3-戊酮化合物后, 直接研究其抗糖尿病生物活性, 发现所有的目标化合物具有适度的  $\alpha$ -GI 和 PTP1B 抑制活性。Tang G X [25]等利用 Mannich 反应合成了两个系列的新型  $\beta$ -氨基酮, 体外筛选其抗糖尿病活性表明  $\alpha$ -GI 最高可达 66.50%, 在低浓度时( $c = 5.0 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ ) 6 个化合物的 PPAR 超过 80%。

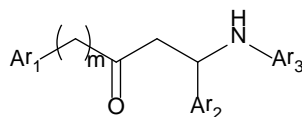
### 3.2. 雄性激素调节活性

杨大成、邓勇等合成的 Mannich 碱, 经中国科学院上海药物研究所测试活性后, 在 2010 年申请了发明专利[26]。通过受体结合活力测试、报告基因表达检测、前列腺癌细胞株增殖检测和大鼠动物模型检测, 发现 3-苯基-3-(4-硝基苯胺基)-1-(4-氯苯基)-1-丙酮具有非甾体雄性激素调节活性, 可作为雄激素受体拮抗剂, 用于预防或/和治疗前列腺增生、妇女多毛症、重度雄激素依赖型脱发等症状或疾病的药物。

### 3.3. 抗微生物活性

杨大成、谢建平等人[27]的发明专利书中, 公开了具有通式 III 的  $\beta$ -氨基酮类化合物在制备抑制柠檬酸裂解酶的化合物中的应用。他们采用异柠檬酸裂解酶抑制剂的高通量筛选模型, 从合成的大量化合物中筛选出有抑制活性的分子, 并对其进行了初步生物活性检测。结果显示, 某些  $\beta$ -氨基酮对异柠檬酸裂解

酶具有一定的抑制活性，有望用于结核分枝杆菌、白色假丝酵母、马红球菌等多种致病微生物所致疾病的预防或者治疗。该结果其后发表于 *International Journal of Biological Sciences* [28]。



III

### 3.4. 抗白血病活性

刘红萍等人[29]将合成的某些 Mannich 碱，进行了抗肿瘤生物活性测试。抗肿瘤生物活性体外筛选试验及其结果显示，以对甲苯乙酮为原料之一合成的某些 Mannich 碱具有极强的抗白血病活性，有望在制备治疗和/或预防白血病药物上得到应用。该类分子制备可一步完成，成本低廉，作为药物具有一定的优势。

## 4. 总结

1990 年代初实现了芳香胺和芳香醛同时参与的 Mannich 反应，从而可以合成含有芳胺基的 Mannich 碱；随后将部分芳香醛、芳香酮和芳香胺合成的 Mannich 碱进行生物活性研究，发现某些  $\beta$ -氨基酮具有抗糖尿病、抗结核、抗白血病或雄激素受体调节活性，开创了  $\beta$ -氨基酮的新型生物活性研究。Mannich 反应的研究没有停止，我们相信一定会有更多优秀的 Mannich 碱出现！

## 参考文献 (References)

- [1] Córdova, A. and Rios, R. (2004) The Direct Catalytic Asymmetric Mannich Reaction. *Accounts of Chemical Research*, **37**, 102-112. <http://dx.doi.org/10.1021/ar030231l>
- [2] 王道正. 曼尼希反应与曼尼希碱化学[M]. 北京: 科学出版社, 1986.
- [3] 徐秀娟, 陈光旭. 芳香胺参与的曼尼希反应[J]. 化学学报, 1982, 40(5): 463-467.
- [4] 邹君华, 易林. 苯乙酮、对甲氧基苯甲醛和芳香胺的 Mannich 反应[J]. 西南师范大学学报(自然科学版), 1991, 16(1): 66-70.
- [5] March, J. (1992) *Advanced Organic Chemistry*. 4th Edition, McGraw-Hill, New York, 900.
- [6] 易林, 邹君华, 徐秀娟. 芳香酮与芳香醛及芳香胺的 Mannich 反应[J]. 化学通报, 1991, 54(5): 20-21.
- [7] 邹君华. 间硝基苯甲醛或间氯苯甲醛与芳香胺和芳香酮的 Mannich 反应[J]. 有机化学, 1996, 16(3): 218-222.
- [8] 陈胡兰, 邹君华. 对甲氧基苯乙酮与苯甲醛(对甲氧基苯甲醛), 芳香胺的 Mannich [J]. 西南师范大学学报(自然科学版), 1999, 24(2): 190-195.
- [9] 杨大成. 4-苯基-2-丁酮与芳香醛和芳香胺的 Mannich 反应[J]. 西南师范大学学报(自然科学版), 1996, 21(4): 354-359.
- [10] 杨大成, 范莉. 对氨基苯甲酸和苯乙酮与芳香醛的 Mannich 反应[J]. 西南师范大学学报(自然科学版), 1996, 21(6): 585-589.
- [11] 杨大成, 顾雪元, 奉萍. 对氨基苯甲酸乙酯与苯乙酮和芳香醛的 Mannich 反应[J]. 西南师范大学学报(自然科学版), 1997, 22(1): 54-57.
- [12] 杨大成, 章国林, 杨宇, 等. 对-甲苯乙酮与芳香醛和芳香胺的 Mannich 反应[J]. 高等学校化学学报, 2000, 21(11): 1694-1696.
- [13] 杨大成, 晏菊芳, 范莉, 等. 具有抗糖尿病活性的  $\beta$ -氨基酮类化合物[P]. 中国专利, ZL 200810237001.2. 2013-04-03.
- [14] 李麒麟, 杨大成, 晏菊芳, 等. 一类新的  $\beta$ -氨基酮(醇)衍生物及其用途[P]. 中国专利, 10258861.9. 2010-07-07.

- [15] 宋小礼, 晏菊芳, 范莉, 等. 4-(1-芳基-3-炔基-3-氧代丙胺基)-*N*-(5-甲基-3-异噁唑基)苯磺酰胺的合成与抗糖尿病活性的初步研究[J]. 有机化学, 2009, 29(4): 606-613.
- [16] 张映霞, 晏菊芳, 范莉, 等. 4-(3-(4-溴苯基)-3-氧代-1-芳基丙氨基)-*N*-(5-甲基异噁唑-3-基)苯磺酰胺的合成与抗糖尿病活性的初步研究[J]. 药化学报, 2009, 68(11): 1244-1251.
- [17] 张映霞, 晏菊芳, 范莉, 等. 4-(3-(4-羟基苯基)-3-氧代-1-芳基丙氨基)-*N*-(5-甲基异噁唑-3-基)苯磺酰胺的合成及其抗糖尿病活性[J]. 应用化学, 2010, 27(9): 1026-1031.
- [18] 唐雪梅, 晏菊芳, 张映霞, 等. 4-[3-(4-溴苯基)-3-氧代-1-芳基丙氨基]-*N*-(噻啶-2-基)苯磺酰胺的合成及其  $\alpha$ -葡萄糖苷酶抑制活性初步研究[J]. 有机化学, 2009, 29(11): 1790-1798.
- [19] 周祖文, 晏菊芳, 唐雪梅, 等. 含有异噁唑环的  $\beta$ -氨基酮的合成及其抗糖尿病活性的初步研究[J]. 有机化学, 2010, 30(4): 582-589.
- [20] 杨大成, 晏菊芳, 许苈, 等. 4-(1-芳基-3-氧代-5-苯基戊氨基)苯磺酰胺的合成与抗糖尿病活性初步研究[J]. 药化学报, 2010, 45(1): 66-71.
- [21] 杨大成, 晏菊芳, 宋小礼, 等. 4-[3-(4-溴苯基)-3-氧代-1-芳基丙氨基]苯磺酰胺的合成与抗糖尿病活性的初步研究[J]. 化学学报, 2010, 68(6): 515-522.
- [22] 张坤, 晏菊芳, 唐雪梅, 等. 含萘丁美酮结构单元的  $\beta$ -氨基醇的合成及其抗糖尿病活性研究[J]. 药化学报, 2011, 46(4): 412-421.
- [23] Wang, H., Yan, J., Song, X., *et al.* (2012) Synthesis and Antidiabetic Performance of  $\beta$ -Amino Ketone Containing Nabumetone Moiety. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **20**, 2119-2130. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2012.01.028>
- [24] Han, H., Yan, J.-F., Xu, J., *et al.* (2011) Synthesis and Evaluation of 5-(6-Methoxy-Naphthalen-2-yl)-1-Aryl-1-(4-Trifluoromethyl)Phenylamino)Pentan-3-One as Potential Antidiabetic Agent. *Journal of the Chilean Chemical Society*, **56**, 930-934. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-97072011000400023>
- [25] Tang, G., Yan, J., Fan, L., *et al.* (2013) Synthesis of Novel  $\beta$ -Amino Ketones Containing a *p*-Aminobenzoic Acid Moiety and Evaluation of Their Antidiabetic Activities. *Science China Chemistry*, **56**, 490-504. <http://dx.doi.org/10.1007/s11426-012-4816-2>
- [26] 王明伟, 邓勇, 杨大成, 等. 3-苯基-3-(4-硝基苯胺基)-1-(4-氯苯基)-1-丙酮作为非甾体雄性激素受体调节剂的用途[P]. 中国专利, 200910259690.1. 2011-04-27.
- [27] 杨大成, 谢建平, 范莉, 等.  $\beta$ -氨基酮类化合物在制备抑制异柠檬酸裂解酶的药物中的应用[P]. 中国专利, 200910104544.1. 2009-08-05.
- [28] Ji, L., Long, Q., Yang, D., *et al.* (2011) Identification of Mannich Base as a Novel Inhibitor of *Mycobacterium tuberculosis* Isocitrate by High-Throughput Screening. *International Journal of Biological Sciences*, **7**, 376-382. <http://dx.doi.org/10.7150/ijbs.7.376>
- [29] 杨大成, 范莉, 刘红萍, 等. 一类具有 Mannich 碱结构的化合物及在制备治疗和/或预防白血病药物上的应用[P]. 中国专利, 200710092667.9. 2012-08-01.
- [30] 尤启东, 彭司勋. 药物化学[M]. 北京: 化学工业出版社, 2004: 405-413.
- [31] 成峰, 沈建华, 罗小民, 等. PPAR $\gamma$  激动剂的研究进展[J]. 中国药物化学杂志, 2003, 13(2): 110-118.
- [32] 潘满根, 梁远军, 李必海, 等. *N*-(反式-4-异丙基环己甲酰基)- $\beta$ -苯环取代苯丙氨酸类化合物的合成及降血糖活性研究[J]. 中国药物化学杂志, 2003, 13(5): 249-253.
- [33] 王刚, 陈继俊, 倪沛洲. PPAR $\alpha$ -受体亚型与新药研究[J]. 药学进展, 2004, 28(1): 15-19.
- [34] 冯君, 郭彦伸, 陆颖, 郭宗儒. PPAR 激动剂的定向设计, 虚拟筛选及合成[J]. 化学学报, 2004, 62(16): 1544-1550.



**期刊投稿者将享受如下服务：**

1. 投稿前咨询服务 (QQ、微信、邮箱皆可)
2. 为您匹配最合适的期刊
3. 24 小时以内解答您的所有疑问
4. 友好的在线投稿界面
5. 专业的同行评审
6. 知网检索
7. 全网络覆盖式推广您的研究

投稿请点击：<http://www.hanspub.org/Submission.aspx>