新型 1,4-二氢吡啶基尾式卟啉的合成及其抗菌活性研究

曾荣今* 姚 飞 王 慧 沈鹏飞

(湖南科技大学化学化工学院 理论化学与分子模拟省部共建教育部重点实验室 湘潭 411201)

摘要 以乙酰乙酸乙酯、4-羟基苯甲醛、碳酸氢铵和二溴烷烃为原料,经两步反应合成溴烷氧基 1,4-二氢吡啶;再将其与 5-对羟基苯基-10,15,20-三苯基卟啉缩合,得到了 12 种新型的卟啉-二氢吡啶及其金属锌配合物,结构通过 NMR, IR 和 HRMS 进行详细表征. 研究中测试了这些复杂的卟啉-二氢吡啶化合物对金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*, ATCC 25923)和大肠杆菌(*Escherichia coli*, ATCC 25922)的抑菌活性,实验结果显示这 12 种化合物都有很好的抑菌活性,其中对金黄色葡萄球菌抑菌效果较好,且卟啉-二氢吡啶二元化合物的抑菌效果优于两种单体.

关键词 1,4-二氢吡啶;卟啉;合成;抗菌

Synthesis of Novel 1,4-Dihydropyridine Tailed Porphyrin Compounds and Investigation of Their Antibacterial Activity

Zeng, Rongjin* Yao, Fei Wang, Hui Shen, Pengfei

(Key Laboratory of Theoretical Chemistry and Molecular Simulation of Ministry of Education, School of Chemistry and Chemical Engineering, Hunan University of Science and Technology, Xiangtan 411201)

Abstract Bromo-alkoxy-1,4-dihydropyridines (**2**) were synthesized by a two-step reaction from ethyl acetoacetate, phydroxybenzaldehyde, ammonium bicarbonate and 1,3-dibromopropane. The new twelve porphyrin-1,4-dihydropyridine diads were synthesized by the reaction of **2** with 5-(4-hydroxyphenyl)-10,15,20-triphenylporphyrin. These compounds were characterized by NMR, IR, and HRMS techniques. Moreover, the antibacterial activities of porphyrin-1,4-dihydropyridine on *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) and *Escherichia coli* (ATCC 25922) were tested. The experimental results show that porphyrin-1,4-dihydropyridines have good antibacterial activities, especially for ATCC25923, and the antibacterial activities of porphyrin-1,4-dihydropyridine are better than two monomers.

Keywords 1,4-dihydropyridines; porphyrin; synthesis; antibacterial activity

近年来,随着广谱抗生素的滥用,耐药性问题变得日益严重,特别是一些多重耐药菌即“超级细菌”^[1]的出现引起了世界各国的恐慌,因此研究发展新的抗感染策略迫在眉睫.光动力抗菌化学疗法就是其中的一种,它是利用光敏剂在适当波长的光照射下,产生自由基和单线态氧等毒素作用于目标微生物,从而灭活细菌,治疗细菌感染性疾病^[2,3].由于其非特异性和高效性而使病原菌很难产生耐药性而倍受关注^[4~6].研究表明,光动力抗菌化学治疗的疗效主要取决于光敏剂,已批准使用和正在临床实验的绝大多数光敏剂为卟啉类化合物^[7].目前,卟啉类光敏剂的研究热点之一就是具有生物活性的小分子引入卟啉,在降低其对正常组织的毒

副作用的同时提高对非正常组织的亲和力和选择性.卟啉衍生物作为端粒酶抑制剂也是一类研究较多的 G4-DNA 结合剂^[8].

另一方面,1,4-二氢吡啶是一类重要的含氮有机化合物,具有很好的生物活性.在生物、医药、农药等方面有着广泛的用途.研究该类化合物的合成、结构和活性已成为许多化学工作者广泛关注的问题.研究发现 1,4-二氢吡啶化合物具有抗菌^[9~11]、抗病毒^[12]、抑制 HIV-I 蛋白酶^[13]和作为钙拮抗剂治疗高血压、心绞痛、心律失常及缺血性心脏病等^[14]作用.基于以上两类化合物各自独特的化学性质,本研究拟将具有生物活性的 1,4-二氢吡啶与卟啉连接,考查其对金黄色葡萄球菌和

* E-mail: rjzeng@hnust.cn; Tel.: 0731-58290260.

Received October 11, 2011; revised December 26, 2012; published online March 22, 2012.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 20942008, 21172065), the Scientific Research Fund of Hunan Provincial Education Department (No. 11K024).

国家自然科学基金(Nos. 20942008, 21172065)、湖南省高校创新平台开放基金(No. 11K024)资助项目.

大肠杆菌的抗菌活性, 以期为研制新型、高效的卟啉光敏剂提供实验依据. 合成路线见 Scheme 1.

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

仪器: 756 MC 紫外-可见分光光度计; PE-2000 型傅立叶变换红外(美国 PE 公司); AV II 500 MHz 核磁共振仪(德国 Bruker 公司); 7.0T 傅立叶变换离子回旋共振质谱仪(FTICR-MS)(美国 IonSpec 公司).

试剂: 吡咯、苯甲醛为化学纯, 使用前重蒸; 对甲氧基苯甲醛、对羟基苯甲醛为分析纯; 1,3-二溴丙烷为化学纯; 无水碳酸钾为分析纯, 使用前焙烧干燥; 丙酸为分析纯; *N,N*-二甲基甲酰胺为分析纯, 使用前分子筛干燥; 甲醇、乙醇、氯仿、丙酮均为分析纯; 薄层层析用 300~400 目的硅胶 G.

1.2 合成

尾式卟啉的合成路线见 Scheme 1. 5-(4-羟基苯基)-10,15,20-(三苯基)卟啉的合成参见文献[15], 4-(4-羟

基苯基)-1,4-二氢-2,6-二甲基-3,5-吡啶二甲酸二乙酯(**1**)的合成参见文献[16].

1.2.1 4-[4-(4-溴烷氧基)苯基]-1,4-二氢-2,6-二甲基-3,5-吡啶二甲酸二乙酯(**2**)的合成

在 100 mL 三口烧瓶中加入 5 mmol (1.645 g) 的 1,4-二氢-4-(4-羟基苯基)-2,6-二甲基-3,5-吡啶二甲酸二乙酯、2.0 g 无水碳酸钾和 30 mL 丙酮, 加入 5 mmol 1,3-二溴丙烷, TLC (乙酸乙酯/石油醚, $V/V=1:4$) 监测反应. 常温反应 6 h, 停止反应. 减压蒸干丙酮, 倒入 150 mL 蒸馏水中, 用乙酸乙酯(30 mL)萃取, 合并有机层, 无水 $MgSO_4$ 干燥. 减压蒸干乙酸乙酯, 得到淡黄色固体. 采用柱层析分离, 以乙酸乙酯/石油醚($V:V=1:8$) 为淋洗剂, 得到产物 **2a** 1.92 g, 产率 86.3%.

同样条件下, 将 5 mmol 1,4-二氢-4-(4-羟基苯基)-2,6-二甲基-3,5-吡啶二甲酸二乙酯(**A**)分别与 5 mmol 1,4-二溴丁烷、1,5-二溴戊烷、1,6-二溴己烷反应, 分别得到产物 **2b** 1.96 g, 产率 85.9%; **2c** 2.04 g, 产率 87.1%; **2d** 2.10 g, 产率 87.5%; **2e** 2.302 g, 产率 88.2%; **2f** 2.32 g, 产率 86.7%.

Scheme 1

1.2.2 卟啉-1,4-二氢吡啶的合成

在 100 mL 的三口烧瓶中加入 0.6 mmol 5-(4-羟基苯基)-10,15,20-(三苯基)卟啉和 0.5 mmol (0.227 g) 的 **2a**~**2f** 以及 5 mL *N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)和 40 mL 丙酮, 加入 2.0 g 无水碳酸钾. 在室温条件下搅拌反应, TLC 监测. 反应 24 h 后, 减压蒸干丙酮, 将所得液体倒入 250 mL 蒸馏水中, 析出红褐色固体. 抽滤, 取固体, 真空干燥. 将干燥的固体溶于少量二氯甲烷, 层析柱分离, 以二氯甲烷作为淋洗剂, 可以看到色带分层. 待分层比较明显后, 采用梯度洗脱, 改用二氯甲烷/乙酸乙酯(*V*:*V*=50:1)为洗脱剂, 收集第二色带即为目标产物. 旋转蒸发除去溶剂, 得到产物 **3P**~**8P**.

5-对{3-[4-(2,6-二甲基-3,5-二乙氧羰基-1,4-二氢吡啶)苯氧基]丙氧基}苯基-10,15,20-三苯基卟啉(**3P**): 紫色固体, 产率 94.5%. m.p.>300 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: -2.77 (s, 2H, NH), 1.24 (t, *J*=7.5 Hz, 6H, CH₃), 2.31 (s, 6H, CH₃), 2.40~2.42 (m, 2H, CH₂), 4.08~4.14 (m, 4H, CH₂), 4.27 (t, *J*=12 Hz, 2H, OCH₂), 4.41 (t, *J*=12 Hz, 2H, OCH₂), 4.96 (s, 1H, pyridine), 5.54 (s, 1H, NH), 6.86 (d, *J*=8.5 Hz, 2H, phenyl), 7.24~7.27 (m, 4H, phenyl), 7.72~7.79 (m, 9H, phenyl), 8.10 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, phenyl), 8.22 (d, *J*=7.0 Hz, 6H, phenyl), 8.84~8.90 (m, 8H, pyrrole); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ: 167.67, 158.71, 157.25, 143.50, 142.1, 140.45, 135.58, 134.54, 134.49, 129.05, 127.67, 126.66, 120.05, 113.84, 112.7, 104.41, 64.72, 64.29, 59.73, 38.75, 29.51, 19.63, 14.31; IR (KBr) ν: 3435.6, 2923.9, 2853.5, 1676.2, 1506.9, 1469.7, 1441.4, 1366.6, 1350.4, 1301.1, 1276.0, 1213.4, 1174.1, 1097.6, 1052.6, 965.7, 800.8, 732.8, 701.9, 526.4 cm⁻¹; ESI-HRMS calcd for C₆₆H₅₈N₅O₆⁺ [M+H⁺] 1016.4382, found 1016.4389.

5-对{4-[4-(2,6-二甲基-3,5-二乙氧羰基-1,4-二氢吡啶)苯氧基]丁氧基}苯基-10,15,20-三苯基卟啉(**4P**): 紫色固体, 产率 96.74%. m.p.>300 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: -2.77 (s, 2H, NH), 1.24 (t, *J*=7.5 Hz, 6H, CH₃), 2.10~2.16 (m, 4H, CH₂), 2.30 (s, 6H, CH₃), 4.06~4.13 (m, 4H, CH₂), 4.31 (t, *J*=5.5 Hz, 2H, OCH₂), 4.94 (s, 1H, pyridine), 5.49 (s, 1H, NH), 6.82 (d, *J*=7.5 Hz, 2H, phenyl), 7.22~7.27 (m, 4H, phenyl), 7.72~7.79 (m, 9H, phenyl), 8.11 (d, *J*=7.5 Hz, 2H, phenyl), 8.23 (d, *J*=6.5 Hz, 6H, phenyl), 8.84~8.90 (m, 8H, pyrrole); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ: 167.68, 158.83, 157.35, 143.47, 142.18, 142.15, 140.32, 135.59, 134.53, 134.37, 129.01, 127.66, 126.65, 120.14, 120.03, 119.92, 113.79, 112.70, 104.41, 67.75, 67.35, 59.69, 38.74, 30.92, 26.26, 26.17,

19.59, 14.28; IR (KBr) ν: 3317.4, 3054.4, 2951.9, 2605.2, 2531.2, 1812.7, 1691.3, 1606.6, 10505.8, 147.2, 1441.4, 1365.7, 1349.9, 1300.3, 1274.3, 1214.7, 1174.4, 1097.0, 1049.3, 965.6, 845.6, 800.2, 732.5, 702.0, 527.7 cm⁻¹; ESI-HRMS calcd for C₆₇H₆₀N₅O₆⁺ [M+H⁺] 1030.4538, found 1030.4544.

5-对{5-[4-(2,6-二甲基-3,5-二乙氧羰基-1,4-二氢吡啶)苯氧基]戊氧基}苯基-10,15,20-三苯基卟啉(**5P**): 紫色固体, 产率 95.6%, m.p.>300 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: -2.77 (s, 2H, NH), 1.24 (t, *J*=7.5 Hz, 6H, CH₃), 1.78~1.82 (m, 2H, CH₂), 1.92~1.98 (m, 2H, CH₂), 2.01~2.07 (m, 2H, CH₂), 2.30 (s, 6H, CH₃), 4.06~4.13 (m, 4H, CH₂), 4.24~4.27 (t, *J*=6.5 Hz, 2H, OCH₂), 4.93 (s, 1H, pyridine), 5.51 (s, 1H, NH), 6.80 (d, *J*=8.5 Hz, 2H, phenyl), 7.20~7.22 (m, 4H, phenyl), 7.73~7.79 (m, 9H, phenyl), 8.10 (d, *J*=8.5 Hz, 2H, phenyl), 8.22 (d, *J*=7.0 Hz, 6H, phenyl), 8.84~8.89 (m, 8H, pyrrole); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ: 167.67, 158.93, 157.44, 143.42, 142.20, 142.17, 140.16, 135.60, 134.54, 134.31, 128.97, 127.67, 126.66, 120.18, 120.04, 119.91, 113.77, 112.71, 104.44, 68.12, 67.67, 59.69, 38.72, 29.43, 29.37, 26.04, 19.60, 14.27; IR (KBr) ν: 3432.7, 2937.3, 2866.8, 1693.4, 1608.0, 1508.2, 1472.4, 1441.7, 1367.0, 1350.4, 1282.0, 1244.7, 1175.2, 1110.7, 1048.2, 966.0, 847.1, 799.7, 736.0, 703.2, 529.0 cm⁻¹; ESI-HRMS calcd for C₆₈H₆₂N₅O₆⁺ [M+H⁺] 1044.4695, found 1044.4699.

5-对{6-[4-(2,6-二甲基-3,5-二乙氧羰基-1,4-二氢吡啶)苯氧基]己氧基}苯基-10,15,20-三苯基卟啉(**6P**): 紫色固体, 产率 96.2%. m.p.>300 °C; ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ: -2.77 (s, 2H, NH), 1.23 (t, *J*=7.0 Hz, 6H, CH₃), 1.61~1.70 (m, 4H, CH₂), 1.88 (t, *J*=7.0 Hz, 2H, CH₂), 2.00 (t, *J*=7.5 Hz, 2H, CH₂), 2.28 (s, 6H, CH₃), 4.05~4.13 (m, 4H, CH₂), 4.24 (t, *J*=6.5 Hz, 2H, OCH₂), 4.92 (s, 1H, pyridine), 5.48 (s, 1H, NH), 6.79 (d, *J*=9.0 Hz, 2H, phenyl), 7.20 (d, *J*=8.5 Hz, 2H, phenyl), 7.25 (d, *J*=2.0 Hz, 4H, phenyl), 7.73~7.79 (m, 9H, phenyl), 8.10 (d, *J*=7.5 Hz, 2H, phenyl), 8.22 (d, *J*=6.5 Hz, 6H, phenyl), 8.84~8.89 (m, 8H, pyrrole); ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ: 167.68, 158.89, 157.41, 143.45, 142.18, 142.15, 140.22, 135.59, 134.53, 134.33, 128.98, 127.66, 126.65, 120.16, 120.04, 119.91, 113.79, 112.70, 104.41, 68.05, 67.64, 59.70, 38.73, 29.24, 29.21, 22.93, 19.59, 14.29; IR (KBr) ν: 3428.5, 2926.5, 1681.8, 1606.9, 1507.8, 1472.9, 1441.3, 1175.2, 1115.6, 966.1, 800.3, 730.7, 702.5 cm⁻¹; ESI-HRMS calcd for C₆₉H₆₄N₅O₆⁺ [M+H⁺]

1058.4851, found 1058.4860.

5-对{7-[4-(2,6-二甲基-3,5-二乙氧羰基-1,4-二氢吡啶)苯氧基]庚氧基}苯基-10,15,20-三苯基卟啉(**7P**): 紫色固体, 产率 95.8%. m.p. > 300 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : -2.78 (s, 2H, NH), 1.23 (t, $J=14.6$ Hz, 6H, CH_3), 1.42~1.45 (m, 2H, CH_2), 1.63~1.66 (m, 2H, CH_2), 1.72~1.73 (m, 2H, CH_2), 1.81~1.86 (m, 2H, CH_2), 1.96~1.99 (m, 2H, CH_2), 2.26 (s, 6H, CH_3), 4.04~4.11 (m, 4H, CH_2), 4.24 (t, $J=6.0$ Hz, 2H, OCH_2), 4.91 (s, 1H, pyridine), 5.43 (s, 1H, NH), 6.76 (d, $J=9.0$ Hz, 2H, phenyl), 7.18 (d, $J=9.0$ Hz, 2H, phenyl), 7.26 (d, $J=6.5$ Hz, 2H, phenyl), 7.72~7.78 (m, 9H, phenyl), 8.09 (d, $J=10.0$ Hz, 2H, phenyl), 8.21 (d, $J=5.0$ Hz, 6H, phenyl), 8.82~8.88 (m, 8H, pyrrole); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 167.63, 158.70, 157.38, 150.52, 150.13, 150.06, 143.47, 142.81, 140.08, 135.38, 134.90, 134.40, 132.07, 131.93, 131.85, 128.92, 127.43, 126.51, 121.01, 120.91, 113.68, 112.51, 104.32, 77.25, 77.00, 76.75, 68.15, 67.70, 59.66, 38.62, 29.39, 29.31, 29.25, 26.16, 26.10, 19.57, 14.25; IR (KBr) ν : 3408.9, 1609.9, 1440.9, 1246.6, 1114.7, 801.4 cm^{-1} ; ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{70}\text{H}_{66}\text{N}_5\text{O}_6^+$ [$\text{M} + \text{H}^+$] 1072.5008, found 1072.5020.

5-对{8-[4-(2,6-二甲基-3,5-二乙氧羰基-1,4-二氢吡啶)苯氧基]辛氧基}苯基-10,15,20-三苯基卟啉(**8P**): 紫色固体, 产率 94.3%. m.p. > 300 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : -2.77 (s, 2H, NH), 1.23 (t, $J=7.1$ Hz, 6H, CH_3), 1.48~1.52 (m, 6H, CH_2), 1.60~1.63 (m, 2H, CH_2), 1.78~1.82 (m, 2H, CH_2), 1.95~2.00 (m, 2H, CH_2), 2.29 (s, 6H, CH_3), 4.03~4.12 (m, 4H, CH_2), 4.24 (t, $J=6.4$ Hz, 2H, OCH_2), 4.92 (s, 1H, pyridine), 5.48 (s, 1H, NH), 6.76 (d, $J=9.0$ Hz, 2H, phenyl), 7.19 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, phenyl), 7.26 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, phenyl), 7.73~7.79 (m, 9H, phenyl), 8.11 (d, $J=8.3$ Hz, 2H, phenyl), 8.22 (d, $J=6.6$ Hz, 6H, phenyl), 8.84~8.89 (m, 8H, pyrrole); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 167.67, 158.96, 157.46, 143.41, 142.20, 142.16, 140.10, 135.59, 134.54, 134.27, 128.93, 127.66, 126.65, 120.19, 120.03, 119.90, 113.75, 112.70, 104.43, 68.25, 67.79, 59.67, 59.51, 38.70, 29.46, 29.43, 29.39, 26.17, 26.09, 19.58, 14.26; IR (KBr) ν : 3428.5, 2927.5, 1608.2, 1508.4, 1472.8, 1175.7, 1095.6, 1050.6, 801.7, 736.5 cm^{-1} ; ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{71}\text{H}_{68}\text{N}_5\text{O}_6^+$ [$\text{M} + \text{H}^+$] 1086.5164, found 1086.5095.

1.2.3 卟啉-1,4-二氢吡啶金属锌配合物的合成

在 100 mL 三口烧瓶中, 加入 60 mL 三氯甲烷和 20 mL 甲醇加热至回流, 搅拌下加入 0.55 g (3 mmol) 乙酸

锌和 0.30 g (0.3 mmol) 化合物 **3P**~**8P**, TLC 监测反应终点, 反应 8 h, 自然冷却. 然后水洗分液, 取有机层, 脱溶, 用氯仿和环己烷重结晶, 得产品 **3ZnP**~**8ZnP**.

5-对{3-[4-(2,6-二甲基-3,5-二乙氧羰基-1,4-二氢吡啶)苯氧基]丙氧基}苯基-10,15,20-三苯基卟啉(**3ZnP**): 紫色固体, 产率 96.5%. m.p. > 300 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 1.24 (t, $J=7.0$ Hz, 6H, CH_3), 2.30 (s, 6H, CH_3), 2.39~2.44 (m, 2H, CH_2), 4.02~4.12 (m, 4H, CH_2), 4.27 (t, $J=6.0$ Hz, 2H, OCH_2), 4.42 (t, $J=6$ Hz, 2H, OCH_2), 4.93 (s, 1H, pyridine), 5.58 (s, 1H, NH), 6.85 (d, $J=7.7$ Hz, 2H, phenyl), 7.22~7.26 (m, 4H, phenyl), 7.72~7.78 (m, 9H, phenyl), 8.10 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, phenyl), 8.22 (d, $J=6.3$ Hz, 6H, phenyl), 8.92~8.97 (m, 8H, pyrrole); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 167.66, 158.51, 157.23, 150.50, 150.13, 150.07, 143.51, 142.93, 140.44, 135.39, 135.25, 134.42, 132.01, 131.88, 131.85, 131.80, 129.03, 127.40, 126.48, 120.94, 113.85, 112.54, 104.39, 64.74, 64.34, 59.70, 58.23, 38.73, 29.53, 22.79, 19.60, 18.15; IR (KBr) ν : 3428.5, 3054.9, 2977.6, 1682.5, 1606.5, 1506.4, 1486.9, 1440.5, 1339.0, 1301.1, 1275.7, 1215.2, 1174.7, 1098.6, 1.68.5, 1002.4, 994.4, 797.1, 753.2, 718.8, 702.3 cm^{-1} ; ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{66}\text{H}_{55}\text{N}_5\text{O}_6\text{Zn}^+$ 1077.3438, found 1077.3457.

5-对{4-[4-(2,6-二甲基-3,5-二乙氧羰基-1,4-二氢吡啶)苯氧基]丁氧基}苯基-10,15,20-三苯基卟啉(**4ZnP**): 紫色固体, 产率 97.2%. m.p. > 300 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 1.22 (t, $J=7.0$ Hz, 6H, CH_3), 2.09~2.13 (m, 4H, CH_2), 2.28 (s, 6H, CH_3), 4.01~4.11 (m, 4H, CH_2), 4.01~4.11 (m, 2H, OCH_2), 4.29 (t, $J=6.0$ Hz, 2H, OCH_2), 4.92 (s, 1H, pyridine), 5.58 (s, 1H, NH), 6.81 (d, $J=7.7$ Hz, 2H, phenyl), 7.15~7.23 (m, 4H, phenyl), 7.71~7.78 (m, 9H, phenyl), 8.10 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, phenyl), 8.22 (d, $J=6.3$ Hz, 6H, phenyl), 8.92~8.98 (m, 8H, pyrrole); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 167.68, 158.61, 157.35, 150.51, 150.12, 150.07, 143.50, 142.98, 140.31, 135.41, 135.20, 134.43, 131.99, 131.86, 131.83, 131.78, 128.99, 127.38, 126.47, 120.95, 120.90, 120.82, 113.82, 112.54, 104.39, 67.76, 67.40, 59.68, 58.19, 38.73, 29.68, 26.26, 26.17, 19.54, 18.11, 14.26; IR (KBr) ν : 3721.88, 2923.1, 1695.9, 1606.2, 1506.1, 1487.5, 1366.1, 1338.8, 1300.2, 1174.4, 1118.4, 1002.2, 994.6, 797.1, 753.7, 718.6, 701.0, 523.9 cm^{-1} ; ESI-HRMS: calcd for $\text{C}_{67}\text{H}_{57}\text{N}_5\text{O}_6\text{Zn}^+$ 1091.3595, found 1092.3637.

5-对{5-[4-(2,6-二甲基-3,5-二乙氧羰基-1,4-二氢吡啶)苯氧基]戊氧基}苯基-10,15,20-三苯基卟啉(**5ZnP**):

紫色固体, 产率 97.0%. m.p. >300 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 1.23 (t, $J=7.1$ Hz, 6H, CH_3), 1.77~1.82 (m, 2H, CH_2), 1.91~1.97 (m, 2H, CH_2), 2.00~2.06 (m, 2H, CH_2), 2.28 (s, 6H, CH_3), 4.00~4.10 (m, 4H, CH_2), 4.00~4.10 (m, 2H, OCH_2), 4.25 (t, $J=6.2$ Hz, 2H, OCH_2), 4.91 (s, 1H, pyridine), 5.57 (s, 1H, NH), 6.79 (d, $J=7.7$ Hz, 2H, phenyl), 7.19~7.25 (m, 4H, phenyl), 7.72~7.78 (m, 9H, phenyl), 8.10 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, phenyl), 8.22 (d, $J=6.8$ Hz, 6H, phenyl), 8.92~8.98 (m, 8H, pyrrole); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 167.67, 158.68, 157.41, 150.52, 150.13, 150.07, 143.48, 142.95, 140.22, 135.41, 134.43, 132.00, 131.87, 131.79, 128.96, 127.39, 126.48, 120.98, 120.92, 120.82, 113.80, 112.54, 104.39, 68.06, 67.65, 59.67, 58.21, 38.71, 29.25, 29.21, 22.92, 19.55, 18.13, 14.26; IR (KBr) ν : 3734.3, 2858.5, 1686.5, 1606.7, 1487.7, 1244.7, 1173.3, 1118.1, 993.8, 796.3, 752.7, 516.8 cm^{-1} ; ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{68}\text{H}_{59}\text{N}_5\text{O}_6\text{Zn}^+$ 1105.3751, found 1105.3721.

5-对{6-[4-(2,6-二甲基-3,5-二乙氧羰基-1,4-二氢吡啶)苯氧基]己氧基}苯基-10,15,20-三苯基卟啉锌(**6ZnP**): 紫色固体, 产率 97.7%. m.p. >300 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 1.22 (t, $J=7$ Hz, 6H, CH_3), 1.62~1.72 (m, 4H, CH_2), 1.84~1.90 (m, 2H, CH_2), 1.97~2.03 (m, 2H, CH_2), 2.27 (s, 6H, CH_3), 4.02~4.10 (m, 4H, CH_2), 4.02~4.10 (m, 2H, OCH_2), 4.25 (t, $J=6.0$ Hz, 2H, OCH_2), 4.91 (s, 1H, pyridine), 5.52 (s, 1H, NH), 6.78 (d, $J=7.7$ Hz, 2H, phenyl), 7.17~7.20 (m, 2H, phenyl), 7.24~7.26 (m, 2H, phenyl), 7.72~7.78 (m, 9H, phenyl), 8.11 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, phenyl), 8.22 (d, $J=6.3$ Hz, 6H, phenyl), 8.93~8.99 (m, 8H, pyrrole); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 167.65, 158.76, 157.44, 150.57, 150.18, 150.17, 150.11, 143.43, 142.88, 140.15, 135.41, 135.01, 134.42, 132.07, 131.92, 131.89, 131.85, 128.95, 127.44, 126.51, 121.10, 121.01, 120.92, 113.79, 112.59, 104.43, 68.14, 67.70, 59.66, 38.71, 29.45, 29.37, 26.05, 26.03, 19.57, 14.26; IR (KBr) ν : 3835.4, 3734.0, 2943.4, 1681.8, 1486.6, 1243.0, 1172.2, 940.9 cm^{-1} ; ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{69}\text{H}_{61}\text{N}_5\text{O}_6\text{Zn}^+$ 1119.3908, found 1119.4344.

5-对{7-[4-(2,6-二甲基-3,5-二乙氧羰基-1,4-二氢吡啶)苯氧基]庚氧基}苯基-10,15,20-三苯基卟啉锌(**7ZnP**): 紫色固体, 产率 97.3%. m.p. >300 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 1.21 (t, $J=14.6$ Hz, 6H, CH_3), 1.40~1.46 (m, 2H, CH_2), 1.52~1.56 (m, 2H, CH_2), 1.61~1.67 (m, 2H, CH_2), 1.79~1.84 (m, 2H, CH_2), 1.94~1.98 (m, 2H, CH_2), 2.25 (s, 6H, CH_3), 3.95 (t, $J=6.5$ Hz, 2H, OCH_2),

3.93~4.07 (m, 4H, CH_2), 4.22 (t, $J=6.0$ Hz, 2H, OCH_2), 4.88 (s, 1H, pyridine), 5.52 (s, 1H, NH), 6.74 (d, $J=8.65$ Hz, 2H, phenyl), 7.17 (d, $J=7.7$ Hz, 2H, phenyl), 7.26 (d, $J=7.0$ Hz, 2H, phenyl), 7.73~7.79 (m, 9H, phenyl), 8.10 (d, $J=10$ Hz, 2H, phenyl), 8.22 (d, $J=5.0$ Hz, 6H, phenyl), 8.92~8.99 (m, 8H, pyrrole); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 167.63, 158.70, 157.38, 150.52, 150.13, 150.06, 143.47, 142.81, 140.08, 135.38, 134.90, 134.40, 132.07, 131.93, 131.85, 128.92, 127.43, 126.51, 121.01, 120.91, 113.68, 112.51, 104.32, 77.25, 77.00, 76.75, 68.15, 67.70, 59.66, 38.62, 29.39, 29.31, 29.25, 26.16, 26.10, 19.57, 14.25; IR (KBr) ν : 3423.5, 3050.9, 2929.6, 1693.3, 1606.1, 1506.4, 1485.0, 1440.0, 1339.0, 1300.2, 1243.4, 1213.4, 1173.5, 1098.0, 1069.0, 994.2, 1002.2, 769.7, 752.7, 718.2, 701.6, 524.4 cm^{-1} ; ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{70}\text{H}_{63}\text{N}_5\text{O}_6\text{Zn}^+$ 1133.4064, found 1133.4047.

5-对{8-[4-(2,6-二甲基-3,5-二乙氧羰基-1,4-二氢吡啶)苯氧基]辛氧基}苯基-10,15,20-三苯基卟啉锌(**8ZnP**): 紫色固体, 产率 98.0%. m.p. >300 °C; ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 1.23 (t, $J=7.1$ Hz, 6H, CH_3), 1.50~1.53 (m, 4H, CH_2), 1.60~1.68 (m, 4H, CH_2), 1.79~1.82 (m, 2H, CH_2), 1.96~1.99 (m, 2H, CH_2), 2.28 (s, 6H, CH_3), 3.94 (d, $J=13.0$ Hz, 2H, OCH_2), 4.01~4.09 (m, 4H, CH_2), 4.24 (t, $J=6.2$ Hz, 2H, OCH_2), 4.90 (s, 1H, pyridine), 5.55 (s, 1H, NH), 6.75 (d, $J=7.7$ Hz, 2H, phenyl), 7.17 (d, $J=8.6$ Hz, 2H, phenyl), 7.26 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, phenyl), 7.72~7.78 (m, 9H, phenyl), 8.10 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, phenyl), 8.22 (d, $J=6.8$ Hz, 6H, phenyl), 8.92~8.98 (m, 8H, pyrrole); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 158.76, 157.46, 150.53, 150.14, 150.07, 143.44, 142.96, 140.09, 135.41, 134.43, 132.01, 131.87, 131.79, 128.91, 127.39, 126.48, 121.02, 120.92, 120.82, 113.76, 112.55, 104.40, 68.25, 67.81, 59.66, 58.25, 38.69, 29.48, 29.43, 29.39, 26.17, 26.08, 19.55, 18.17, 14.25; IR (KBr) ν : 3445.0, 2933.8, 2855.3, 2320.0, 1635.3, 1485.8, 1246.7, 1089.0, 1032.0, 796.1, 497.4 cm^{-1} ; ESI-HRMS calcd for $\text{C}_{71}\text{H}_{65}\text{N}_5\text{O}_6\text{Zn}^+$ 1147.4221, found 1147.4190.

1.3 卟啉-二氢吡啶的抗菌活性研究

1.3.1 梯度试液的配制

培养液的配制: 以牛肉膏(0.3 g/100 mL 水)、蛋白胨(1 g/100 mL 水)、氯化钠(0.5 g/100 mL 水)的比例配制所需体积培养基, 充分溶解并摇匀, 调 pH 至(7.1 $\pm$ 0.1), 于高压蒸汽锅内灭菌 20 min 待用^[17].

以 DMF/培养液($V:V=1:9$)为溶剂, 分别配制测试样品 **3P**~**8P**, **3ZnP**~**8ZnP** 浓度为 0.2, 0.1, 0.05,

0.025, 0.0125 $\mu\text{mol/mL}$ 的 1~5 号试管各 10 mL.

1.3.2 溶剂对照系的配制

用 DMF/培养液($V:V=1:9$)溶剂替代操作(1)中的测试样品溶液, 其他步骤相同, 作为溶剂对照组.

1.3.3 细菌的接种及培养

用微量加样器取 5 μL 试验菌稀释液, 加入系列梯度液试管中, 37 $^{\circ}\text{C}$ 恒温光照培养 24 h 后, 用分光光度法, 测定培养液的 OD 值. 通过

$$\text{抑制率} = 1 - \frac{\text{实验组 OD 值}}{\text{对照组 OD 值}}$$

计算化合物 **3P**~**8P**, **3ZnP**~**8ZnP** 对金黄色葡萄球菌和大肠杆菌的抑制率.

采用第 1.3.1 节中的方法, 选用样品浓度为 0.2 $\mu\text{mol/mL}$, 测定化合物 1,4-二氢-4-(4-羟基苯基)-2,6-二甲基-3,5-吡啶二甲酸二乙酯(**A**), **2d**, **6P**, **6ZnP** 对两种菌的抑菌效果.

2 结果与讨论

2.1 紫外-可见光谱分析

以新化合物 **3P** 与 **3ZnP** 为例, 其它类似. **3P** 与 **3ZnP** 在 CHCl_3 中的紫外-可见光谱见图 1. 典型的卟啉紫外-可见吸收光谱包括电子从基态 S_0 跃迁到两个最低激发单重态 S_1 (Q 带) 和 S_2 (soret 带), 电子从 $S_0 \rightarrow S_1$ 在可见光区域产生四个弱的 Q 带, $S_0 \rightarrow S_2$ 近紫外区产生强的 Soret 吸收带. 由图可知, **3P** 的 Soret 带出现在 426 nm, 四个弱的 Q 带分别为 455, 524, 558 和 680 nm. **3ZnP** 的 Soret 带出现在 426 nm, Q 带出现在 556, 597 nm. 金属卟啉与卟啉的紫外可见光谱特征的差异: Q 带由 4 个变为 2 个, 原因是中心金属离子进入卟啉环与 4 个氮原子均配位, 金属卟啉分子的对称性提高, 能级靠近, 分子轨道的分裂程度减少, 简并度增加, 使得吸收峰数目减少^[18].

图 1 **3P** 和 **3ZnP** 的紫外可见光谱
Figure 1 UV-Vis spectra of **3P** and **3ZnP**

2.2 红外光谱分析

3P 与 **3ZnP** 的红外光谱见图 2 和图 3. 在 **3P** 的红外光谱中, 在 3317 和 965 cm^{-1} 处出现了卟啉环中吡咯 N—H 的伸缩和弯曲振动特征频率, 金属离子嵌入卟啉环后, 这两处峰消失, 同时在 1000 ($\nu_{\text{N-Zn pyrrole}}$) cm^{-1} 处出现了强吸收, 这是由于卟啉孔穴中 N—H 键上的氢原子被金属取代, 生成了 M—N 键^[19]. 2920~2852 cm^{-1} 附近属于长侧链甲基的 C—H 伸缩振动谱带, 1596~1458 cm^{-1} 附近属于芳环的振动谱带, 1284 cm^{-1} 附近属于 C—O—C 的伸缩振动谱带.

图 2 **3P** 的 IR 图谱
Figure 2 IR spectra of **3P**

图 3 **3ZnP** 的 IR 图谱
Figure 3 IR spectra of **3ZnP**

2.3 NMR 分析

目标产物经 NMR 确定结构, 现以产物 **3P** 为例进行分析, 其它的类似. 从其 ^1H NMR 谱可知, δ -2.77 为卟啉 N—H 的特征峰, δ 8.89 处为卟啉环中吡咯环上质子峰, δ 7.25~8.22 为与卟啉相连苯环质子的峰, δ 6.85~7.25 为 1,4-二氢吡啶 4 位上苯环质子峰, δ 5.54 单峰为 1,4-二氢吡啶 N—H 质子峰, δ 4.96 为 1,4-二氢吡啶 4 位

氢的峰, δ 4.39~4.42 和 4.25~4.28 各三重峰, 分别为与卟啉和二氢吡咯链接的 CH_2 的峰, δ 4.08~4.14 为 1,4-二氢吡啶二甲酸二乙酯 CH_2 的峰, δ 2.40~2.42 多重峰为碳链中间 CH_2 的峰, δ 2.314 为 1,4-二氢吡啶 2 位和 6 位甲基氢的峰, δ 1.23~1.26 三重峰为 1,4-二氢吡啶二甲酸二乙酯 CH_3 的峰. 从其 ^{13}C NMR 谱可以看出, δ 167 为 $\text{C}=\text{O}$ 碳的化学位移, δ 158.71 和 157.25 分别为卟啉上苯环和二氢吡啶 4 位苯环上链接醚键的碳的化学位移, δ 143.50 为吡啶环 2 位和 6 位碳的化学位移, δ 142.19 为吡啶环 2 位和 6 位甲基碳的化学位移, δ 112.70~140 为苯环和吡咯环上碳的化学位移, δ 104.41 为吡啶环 3 位和 5 为碳的化学位移, δ 64.72 和 64.30 为中间碳链两端碳的化学位移, δ 59.73 为吡啶二甲酸二乙酯 CH_2 的化学位移, δ 38.76 为吡啶 4 位碳的化学位移, δ 29.52 为中间碳链中间碳的化学位移, δ 19.64 和 14.31 分别为吡啶二甲酸二乙酯- CH_3 和吡啶 2, 6 位甲基碳的化学位移.

当生成锌卟啉配合物时, 锌原子插入到卟啉环内形成四配位金属卟啉化合物. 与卟啉配体相比, 金属卟啉配位物的核磁共振氢谱没有发生显著的变化, 仅仅是 δ -2.77 处的 $\text{N}-\text{H}$ 质子峰消失, 其他质子的化学变化不大.

2.4 抗菌活性分析

图 4 和图 5 分别是光照下目标产物 **3P**~**8P** 和 **3ZnP**~**8ZnP** 对金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus*, ATCC 25922)的抑制作用图, 图 6 和图 7 分别是光照下目标产物 **3P**~**8P** 和 **3ZnP**~**8ZnP** 对大肠杆菌(*Escherichia coli*, ATCC 25923)的抑制作用图. 从图中可以看出, 所有化合物对两类细菌都有抑制作用, 且其抑制率随着药物浓度的增加而升高. 但相同浓度条件下, 对大肠杆菌的抑制效果要差得多. 这一差别可能是因为大肠杆菌细胞膜相对较致密, 阻碍了药物与细胞质

图 4 **3P**~**8P** 对金黄色葡萄球菌的抗菌活性

Figure 4 The bactericidal activity of **3P**~**8P** on *Staphylococcus aureus*

图 5 **3ZnP**~**8ZnP** 对金黄色葡萄球菌的抗菌活性

Figure 5 The bactericidal activity of **3ZnP**~**8ZnP** on *Staphylococcus aureus*

图 6 **3P**~**8P** 对大肠杆菌的抗菌活性

Figure 6 The bactericidal activity of **3P**~**8P** on *Escherichia coli*

图 7 **3ZnP**~**8ZnP** 对大肠杆菌的抗菌活性

Figure 7 The bactericidal activity of **3ZnP**~**8ZnP** on *Escherichia coli*

膜结合的结果^[20]. 表1为化合物A, 2d, 6P, 6ZnP对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的抗菌活性研究, 从表中可以看出对大肠杆菌的抗菌效果均优于金黄色葡萄球菌, 且卟啉-二氢吡啶化合物的抑菌效果优于两种单体.

表1 化合物A, 2d, 6P和6ZnP对大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的抗菌活性

Table 1 The bactericidal activities of A, 2d, 6P and 6ZnP on *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*

化合物名称	A	2d	6P	8ZnP
金黄色葡萄球菌	0.863	0.792	0.917	0.937
大肠杆菌	0.849	0.726	0.864	0.908

3 结论

利用卟啉和1,4-二氢吡啶分子结构的特点, 以直链烷烃为桥简单方便地将1,4-二氢吡啶分子链接到了卟啉上, 该方法简单, 原料易得, 产率较高, 后处理较方便, 为以卟啉为先导结构的药物合成及抗菌活性研究提供了新的思路.

当药物浓度为 2.0×10^{-4} mol/L, 化合物8P, 4ZnP, 6ZnP对金黄色葡萄球菌有很好的杀菌作用, 在杀菌、消毒、治疗大面积烧伤等方面具有很好的应用潜力; 化合物7P表现出了很好的抗大肠杆菌效果, 抑制率达94%, 对肠道外感染疾病的治疗有很好的应用前景; 卟啉-二氢吡啶二元化合物的抑菌效果优于两种单体, 为此类化合物的进一步研究打下了基础.

References

- [1] Neu, H. C. *Science* **1992**, 257, 1064.
- [2] Wainwright, M. J. *Antimicrob. Chemother.* **1998**, 42, 13.
- [3] Jori, G.; Fabris, C.; Soncin, M.; Ferro, S.; Coppellotti, O.; Dei, D.; Fantetti, L.; Chiti, G.; Roncucci, G. *Lasers Surg. Med.* **2006**, 38, 468.
- [4] Bastida, A.; Hidalgo, A.; Chiara, J. L.; Torrado, M.; Corzana, F.; Pérez-Cañadillas, J. M.; Groves, P.; García-Junceda, E.; Gonzalez, C.; Jimenez-Barbero, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 100.
- [5] Meisel, P.; Kocher, T. *J. Photochem. Photobiol. B* **2005**, 79, 159.
- [6] Maisch, T.; Szeimies, R. M.; Jori, G.; Abels, C. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2004**, 3, 907.
- [7] Schuitmaker, J.; Baas, P.; Van Leengoed, H.; Van der Meulen, F.; Star, W.; Van Zandwijk, N. *J. Photochem. Photobiol. B* **1996**, 34, 3.
- [8] Zhou, T.; Long, Y. H.; Yang, D. Q.; Liu, Z. Q. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, 30, 1640 (in Chinese).
(周亭, 龙玉华, 杨定乔, 刘真权, 有机化学, **2010**, 30, 1640.)
- [9] Akbarzadeh, T.; Tafti, A. F.; Samadi, N.; Foroumadi, A.; Amanlou, M.; Faramarzi, M.; Shafiee, A. *DARU. J. Pharm. Sci.* **2010**, 18, 118.
- [10] Chhillar, A. K.; Arya, P.; Mukherjee, C.; Kumar, P.; Yadav, Y.; Sharma, A. K.; Yadav, V.; Gupta, J.; Dabur, J. H. N. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 973.
- [11] Sirisha, K.; Achaiah, G.; Reddy, V. M. *Arch. Pharm.* **2010**, 343, 342.
- [12] Guo, Z.; Wang, X. K.; Zhang, T. *Pharm. J. Chin. PLA* **2009**, 25, 471 (in Chinese).
(郭真, 王晓奎, 章天, 徐晓倩, 郑志兵, 钟武, 赵国明, 李松, 解放军药学报, **2009**, 25, 471.)
- [13] Hilgeroth, A.; Wiese, M.; Billich, A. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 4729.
- [14] Chen, G. H.; Wang, L.; Yao, X. M.; Zhang, M. L.; Wu, P. H. *Chin. J. Org. Chem.* **2010**, 30, 997 (in Chinese).
(陈国华, 王丽, 姚秀梅, 张明亮, 吴斐华, 有机化学, **2010**, 30, 997.)
- [15] Adler, A. D.; Longo, F. R.; Shergalis, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 3145.
- [16] Lu, J.; Bai, Y. J.; Yang, B. Q.; Ma, H. R. *Chin. J. Org. Chem.* **2000**, 20, 514 (in Chinese).
(路军, 白银娟, 杨秉勤, 马怀让, 有机化学, **2000**, 20, 514.)
- [17] Ji, M. S.; Wen, X. J.; Chen, Z. P.; Pan, Z. Q.; Xu, H. S. *J. Wuhan Inst. Chem. Technol.* **2006**, 28, 1 (in Chinese).
(黄齐茂, 闻雪静, 陈彰评, 潘志权, 徐汉生, 武汉化工学院学报, **2006**, 28, 1.)
- [18] Sun, E. J.; Wang, D.; Cheng, X. L.; Shi, Y. H.; Shi, T. S. *Chem. J. Chin. Univ.* **2007**, 28, 1208 (in Chinese).
(孙二军, 王栋, 程秀利, 师宇华, 师同顺, 高等学校化学学报, **2007**, 28, 1208.)
- [19] Luo, G. T.; Chen, Z. X.; Zheng, S. W.; Yu, J. P. *Chin. J. Org. Chem.* **2011**, 31, 1131 (in Chinese).
(罗国添, 陈治希, 郑生伟, 余建平, 有机化学, **2011**, 31, 1131.)
- [20] Nitzan, Y.; Gutterman, M.; Malik, Z.; Ehrenberg, B. *Photochem. Photobiol.* **1992**, 55, 89.

(Zhao, X.)