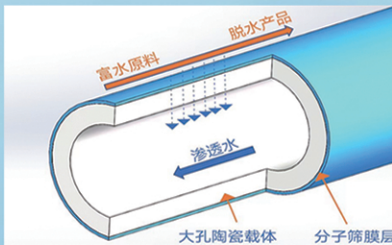
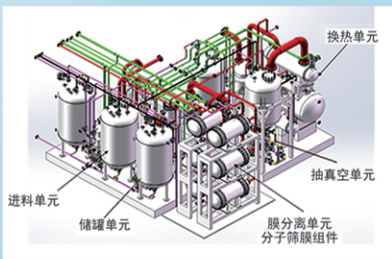




浙江汇甬新材料有限公司

# 微波合成第二代脱水膜



收率高、能耗低、连续脱水、无需再生

在如下领域的有机物脱水精制已有工业化应用

锂电池电解液溶剂及NMP生产、回收  
BDO产业链、煤化工、石油化工精细化学品  
制药行业、溶媒回收、燃料乙醇、超纯溶剂

广泛适用于醇类、醚类、酯类、酮类、苯系物、卤代烃的脱水精制



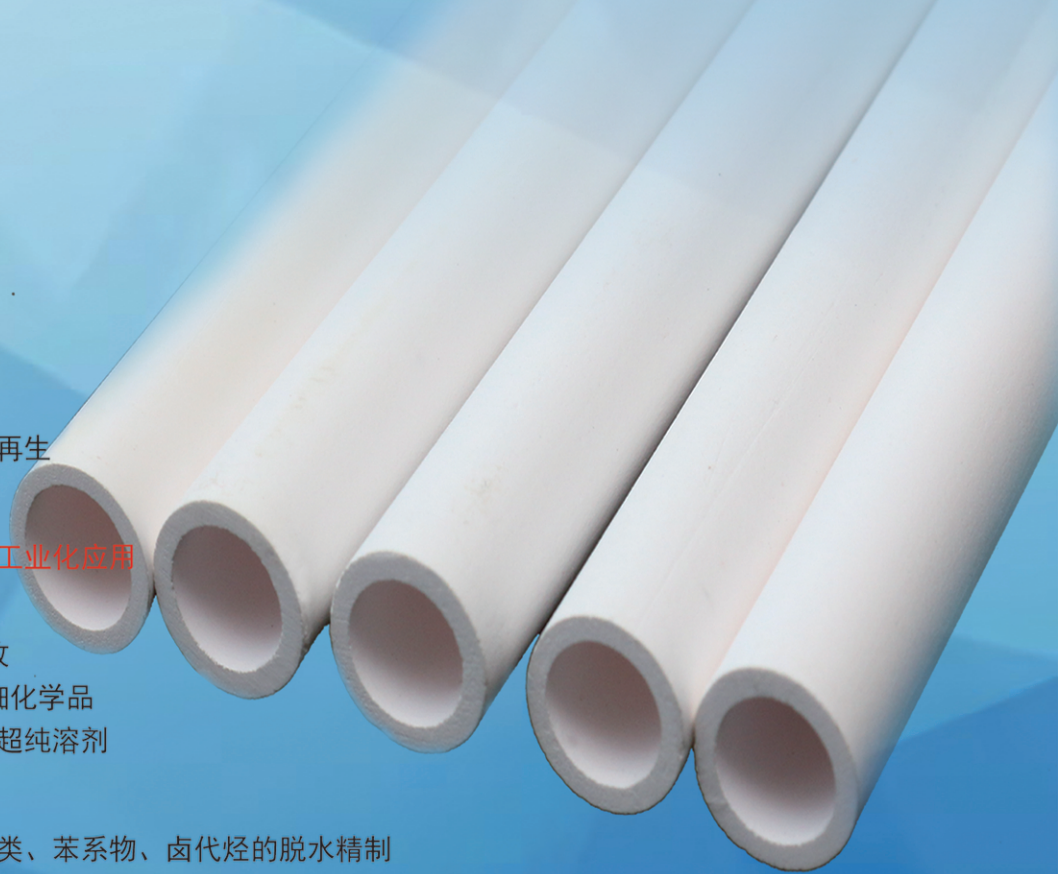
网址: [www.hymater.com](http://www.hymater.com)

固定电话: 0574-87648996

电话: 13396592011

地址: 浙江省宁波市江北高新园区庆丰路联东U谷国际港56号楼

国家自然科学基金二等奖 成果转化  
IChemE全球 创新产品冠军  
微波分子筛膜 脱水性能遥遥领先  
共沸体系、热敏体系、含水有机物脱水精制换代技术



医药与日化原料

# 含长链烷基吡啶盐氯胺的合成及抗菌性能

李令东<sup>1,2</sup>, 刘鹏飞<sup>2</sup>, 张维伦<sup>2</sup>, 张颂伟<sup>2</sup>, 贾冬雪<sup>2</sup>, 周豪<sup>2</sup>

(1. 大连理工大学 精细化工国家重点实验室, 辽宁 盘锦 124221; 2. 大连理工大学 化工海洋与生命学院, 辽宁 盘锦 124221)

**摘要:** 以 4-羟基吡啶为连接单元, 通过多步合成, 制备了 *O*-烷基化衍生的长链烷基吡啶盐氯胺和 *N*-烷基化衍生的长链烷基吡啶盐氯胺, 经 NMR 和 HRMS 确证了前体和氯胺结构。以金黄色葡萄球菌和大肠杆菌为模式菌株, 以已报道的氯胺 1-[3-(4,4-二甲基-3-氯-2,5-二氧代咪唑啉-1-基)丙基]吡啶-1-鎓氯化物 (II b) 为对照, 对所合成的氯胺进行了初步抗菌测试。结果表明, 对位衍生吡啶盐氯胺抗菌活性明显优于间位衍生氯胺对应物, 且抗菌活性随着烷基链 ( $-C_6H_{13}$ 、 $-C_8H_{17}$ 、 $-C_{10}H_{21}$ 、 $-C_{12}H_{25}$ ) 的增长而显著增强; *N*-烷基化衍生的长链烷基吡啶盐氯胺的抗菌性能明显优于 *O*-烷基化衍生的长链烷基吡啶盐氯胺。携有  $-C_{12}H_{25}$  链的吡啶季铵盐氯胺 4-正十二烷氧基-1-[3-(4,4-二甲基-3-氯-2,5-二氧代咪唑啉-1-基)丙基]吡啶-1-鎓氯化物 (XIII d) 和 1-正十二烷基-4-[3-(4,4-二甲基-3-氯-2,5-二氧代咪唑啉-1-基)丙氧基]吡啶-1-鎓氯化物 (XV e) 分别达到了同系物中最优的抗菌活性, 活性氯浓度 0.056 mmol/L 时, 在 5 min 内, XIII d 和 XV e 对金黄色葡萄球菌的 Ig 值减少量分别为 1.14±0.05 和 2.74±0.45, 对大肠杆菌的 Ig 值减少量分别为 0.13±0.01、0.53±0.01。氯胺结构与长链烷基吡啶盐结构具有“协同抗菌”效应。

**关键词:** 4-羟基吡啶; 吡啶盐型氯胺; 化学合成; 抗菌活性; “协同”抗菌; 医药原料

中图分类号: O626; TQ421 文献标识码: A 文章编号: 1003-5214 (2025) 01-0149-10

## Synthesis and antibacterial properties of long-chain pyridinium *N*-chloramines

LI Lingdong<sup>1,2</sup>, LIU Pengfei<sup>2</sup>, ZHANG Weilun<sup>2</sup>, ZHANG Songwei<sup>2</sup>,  
JIA Dongxue<sup>2</sup>, ZHOU Hao<sup>2</sup>

(1. State Key Laboratory of Fine Chemicals, Dalian University of Technology, Panjin 124221, Liaoning, China; 2. School of Chemical Engineering and Ocean & Life Science, Dalian University of Technology, Panjin 124221, Liaoning, China)

**Abstract:** *O*-alkylated long-chain alkyl pyridinium *N*-chloramines and *n*-alkylated long-chain alkyl pyridinium *N*-chloramines were prepared by multi-step synthesis using 4-hydroxypyridine as linking unit. The structure of precursors and corresponding *N*-chloramines was confirmed by NMR and HRMS, and the antibacterial activity against *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* of synthetic *N*-chloramines was preliminarily evaluated using 1-[3-(4,4-dimethyl-3-chloro-2,5-dioxy-imidazolidin-1-yl)propyl]pyridine-1-onium chloride (II b) as control. The results showed that the antibacterial activity of para-derivative of pyridinium *N*-chloramine was superior to that of meta-derivative counterpart, with the antibacterial activity increasing significantly with the increase of alkyl chains ( $-C_6H_{13}$ ,  $-C_8H_{17}$ ,  $-C_{10}H_{21}$ ,  $-C_{12}H_{25}$ ). The antimicrobial activity of *N*-alkylated long-chain alkyl pyridinium *N*-chloramines were better than those of *O*-alkylated long-chain alkyl pyridinium *N*-chloramines. Specifically, pyridinium *N*-chloramines containing  $-C_{12}H_{25}$  4-*n*-dodecanoxy-1-[3-(4,4-dimethyl-3-chloro-2,5-dioxy-imidazolidin-1-yl)propyl]pyridine-1-onium chloride (XIII d) and 1-*n*-dodecanoxy-4-[3-(4,4-dimethyl-3-chloro-2,5-dioxy-imidazolidin-1-yl)propoxy]pyridine-1-onium chloride (XV e) presented the towering antibacterial efficacy. At the active chlorine concentration of 0.056 mmol/L, within 5min, the Ig value reduction of XIII d and XV e against *Staphylococcus aureus* was 1.14±0.05 and 2.74±0.45, while the Ig value reduction against *Escherichia coli*

收稿日期: 2024-01-01; 定用日期: 2024-03-18; DOI: 10.13550/j.jxhg.20240002

基金项目: 国家自然科学基金项目 (41977197)

作者简介: 李令东 (1978—), 男, 副教授, E-mail: lild@dlut.edu.cn.

was  $0.13 \pm 0.01$  and  $0.53 \pm 0.01$ , respectively. There was "synergistic antibacterial" effect between structure of *N*-chloramines and long-chain alkyl pyridine salts.

**Key words:** 4-hydroxypyridine; pyridinium *N*-chloramines; chemical synthesis; antibacterial activity; "synergistic antibacterial" effect; drug materials

近年来,致病微生物的传播导致了诸如 SARS 病毒、埃博拉病毒、H7N9 禽流感 and 新型冠状病毒 (2019-nCoV) 等流行的公共卫生危机事件,严重威胁着人们的生命与健康<sup>[1-2]</sup>,也给各国政府造成了沉重的经济负担。因此,研发能有效抑制和阻断致病微生物传播的高效抗菌剂迫在眉睫<sup>[3-4]</sup>。

氯胺是含 1 个或多个 N—Cl 键的有机化合物,依靠 N—Cl 键强氧化作用快速灭活细菌,经稀漂白水作用又可恢复杀菌性能<sup>[5]</sup>,具有杀菌速度快和高效广谱等优点,是目前性能最理想、应用最广泛的抗菌剂之一<sup>[6-9]</sup>。然而,氯胺较差的水溶性对其杀菌效果非常不利<sup>[10]</sup>。为此,本课题组曾将季铵盐、吡啶盐、季磷盐、硫鎓盐和甜菜碱等基团分别引入到海因结构中,陆续报道了图 1 所示以 I a 为代表的季铵盐氯胺、以 II b 为代表的吡啶盐氯胺、以 III 为代表的季磷盐氯胺、以 VI a 为代表的硫鎓盐氯胺及以 IV 和 V 为代表的甜菜碱氯胺<sup>[11-15]</sup>(图 1)。上述阳离子基团有效地改善了氯胺的水溶性,同时,阳离子与表面电负性菌体静电吸附作用显著提高了氯胺抗菌活性,各阳离子氯胺抗菌活性顺序为 III > II b >

VI a > I a<sup>[14]</sup>。进一步研究表明,氯胺 I 和氯胺 VI 阳离子中心连有长链烷基,如—C<sub>12</sub>H<sub>25</sub> 时,抗菌活性显著增强,如 I b 和 VI b 分别展示了同系列中最优的抗菌活性,这是氯胺单元和长链阳离子结构协同抗菌所致<sup>[11,14]</sup>。本课题组近期报道了基于 3-羟基吡啶的长链烷基吡啶盐氯胺 VII a~VII c 和 VIII a~VIII c (图 1),发现连—C<sub>12</sub>H<sub>25</sub> 的氯胺 VII c 具有目前阳离子型氯胺中较高的抗菌活性<sup>[16]</sup>。MAREK 等<sup>[17]</sup>报道了基于 4-羟甲基吡啶和 3-羟甲基吡啶的抗菌吡啶盐,发现 4-羟甲基吡啶盐的抗菌活性更优。SOUKUP 等<sup>[18]</sup>报道了烟酰胺吡啶盐抗菌剂,也发现异烟酰胺吡啶盐(对位)活性优于烟酰胺吡啶盐(间位)对应物。

本文拟以 4-羟基吡啶为连接单元,经多步反应合成了图 1 所示对位携长链烷基吡啶盐氯胺 XIII a~XIII d 和 XV a~XV e。采用核磁共振波谱仪(NMR)和高分辨质谱仪(HRMS)表征前体和氯胺结构,并以 1-[3-(4,4-二甲基-3-氯-2,5-二氧化咪唑烷-1-基)丙基]吡啶-1-鎓氯化物(氯胺 II b)为对照,测试相应的抗菌活性,在满足更高抗菌活性的同时深入探索吡啶盐氯胺抗菌的构效关系。

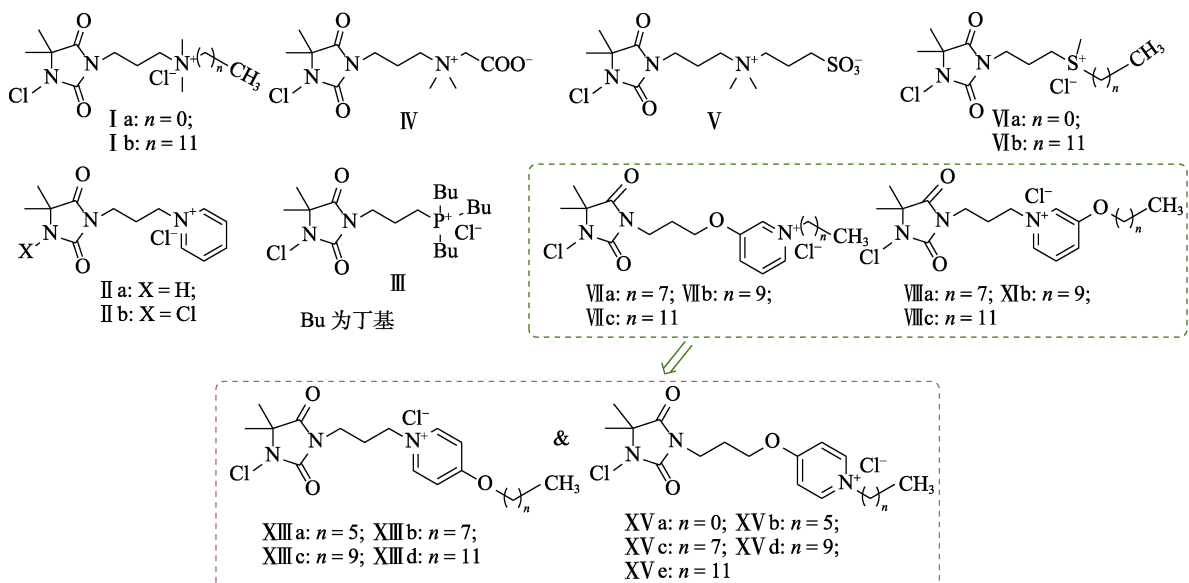


图 1 离子型氯胺和本文拟合成的长链烷基吡啶季铵盐型氯胺 XIII a~d 和 XV a~e 的结构

Fig. 1 Structures of ionic *N*-chloramines and proposed long-chained pyridinium *N*-chloramines XIII a~d and XV a~e

## 1 实验部分

### 1.1 试剂与仪器

1,3-二溴丙烷(质量分数 98%),成都西亚化

学工业有限公司;5,5-二甲基海因、次氯酸叔丁酯(*t*-BuOCl),质量分数均为 98%,Amberlite IRA-900 树脂(氯型阴离子交换树脂),上海泰坦科技股份有限公司;4-羟基吡啶、*N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)、

碘甲烷、1-溴己烷、1-溴辛烷、1-溴癸烷、1-溴十二烷, 质量分数均为 98%, 上海阿拉丁生化科技股份有限公司; 碳酸钾、叔丁醇 (*t*-BuOH)、磷酸二氢钾、磷酸氢二钠, AR, 天津市博迪化工股份有限公司; 乙腈 ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ), AR, 天津市富宇精细化工有限公司。

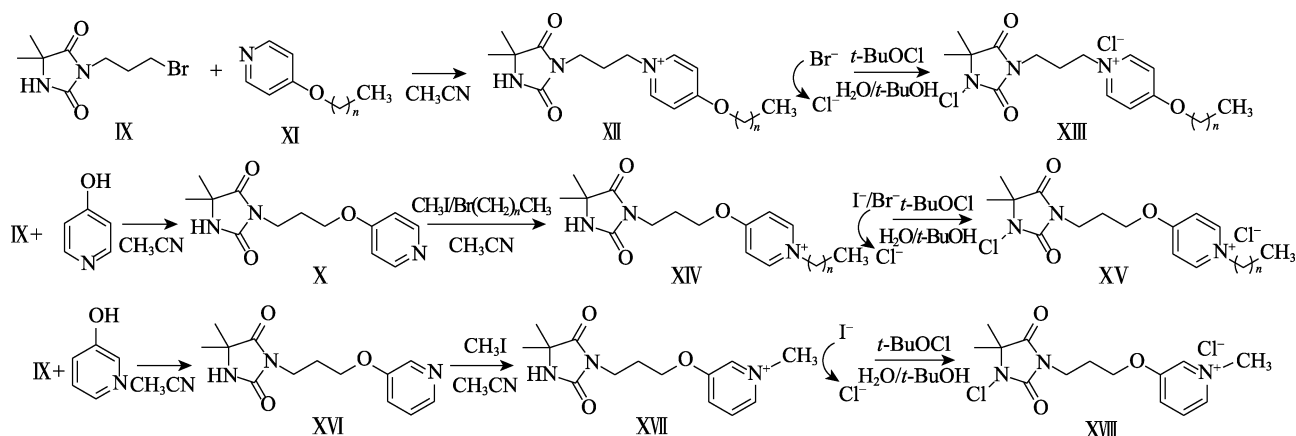
OXOID 琼脂粉 (BR)、OXOID 胰蛋白胨 (N 原营养剂)、OXOID Yeast Extract (IVD), 北京拜尔迪生物技术有限公司提供; 金黄色葡萄球菌 (*S.*

*aureus*, ATCC 25923)、大肠杆菌 (*E. coli*, ATCC 25922), 大连医科大学提供。

AVANCE NEO 500 MHz 型核磁共振波谱仪, 德国 Bruker 公司; Q-Exactive 型高分辨质谱仪, 美国 Thermo Fisher Scientific 公司; HH-B11-BS-II 型电热恒温培养箱, 上海跃进医疗器械有限公司; XM-30R 型压力蒸汽灭菌器, 上海博讯实业有限公司。

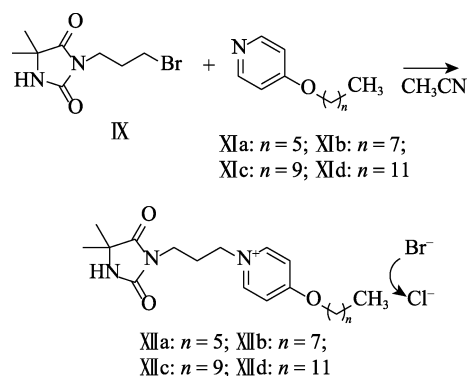
## 1.2 合成方法

总反应路线如下所示。



### 1.2.1 前体 XIIa~d 合成

溴丙基海因 (IX) 采用文献[11]方法制备; 烷基吡啶 (XIa~XI d) 采用文献[19-20]方法制备。



以 XIIa 合成为例。在 50 mL 圆底烧瓶中, 将 1.03 g (4.15 mmol) 化合物 IX 溶于 20 mL 乙腈中, 加入 0.68 g (3.77 mmol) 化合物 XIa, 安装回流冷凝管, 加热回流 8 h。停止反应后浓缩, 经柱层析 [淋洗液为 *V*(甲醇): *V*(二氯甲烷)=3:20] 分离, 得到 1.19 g 无色黏稠液体 XIIa 溴化物, 产率 73.7%。将 XIIa 溴化物溶于最少量的去离子水中, 缓缓通过氯型阴离子交换树脂, 浓缩后得到前体 XIIa。采用与 XIIa 类似的方法合成 XIIb~d。

4-正己烷氧基-1-[3-(4,4-二甲基-2,5-二氧代咪唑烷-1-基)丙基]吡啶-1-鎓氯化物 (XIIa): 无色黏稠状液体, 产率 73.7%。<sup>1</sup>HNMR (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$ : 8.51

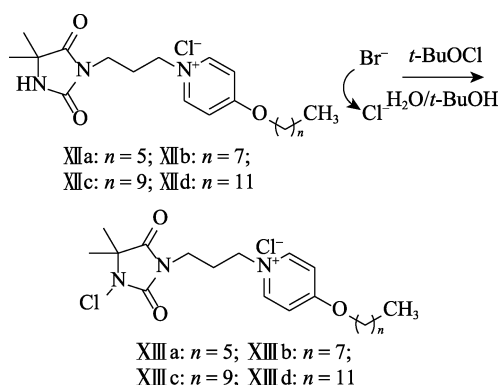
(d, 2H), 7.36 (d, 2H), 4.34 (t,  $J=7.2$  Hz, 2H), 4.29 (t,  $J=5.4$  Hz, 2H), 3.64 (t,  $J=6.2$  Hz, 2H), 2.12 (m, 2H), 1.91~1.83 (m, 2H), 1.32 (s, 6H), 1.21 (m, 6H), 0.77 (t,  $J=6.1$  Hz, 3H); <sup>13</sup>CNMR (126 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$ : 180.8, 170.2, 157.4, 145.4, 113.6, 68.6, 60.0, 59.1, 48.9, 35.7, 30.3, 26.5, 24.8, 23.4, 21.7, 13.2。ESI-MS,  $m/z$ :  $[\text{M}-\text{Cl}]^+$  理论值 348.2282, 测试值 348.2285。

4-正辛烷氧基-1-[3-(4,4-二甲基-2,5-二氧代咪唑烷-1-基)丙基]吡啶-1-鎓氯化物 (XIIb): 无色黏稠状液体, 1.35 g, 产率 64.5%。<sup>1</sup>HNMR (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$ : 8.52 (d, 2H), 7.37 (d, 2H), 4.35 (t,  $J=7.1$  Hz, 2H), 4.29 (t,  $J=5.4$  Hz, 2H), 3.64 (t,  $J=6.2$  Hz, 2H), 2.12 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.32 (s, 6H), 1.25~1.09 (m, 10H), 0.76 (t,  $J=6.7$  Hz, 3H); <sup>13</sup>CNMR (126 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$ : 180.7, 170.2, 157.4, 145.4, 113.6, 68.6, 60.0, 59.1, 48.9, 35.7, 30.9, 30.1, 28.2, 26.5, 25.1, 23.5, 22.0, 13.4。ESI-MS,  $m/z$ :  $[\text{M}-\text{Cl}]^+$  理论值 376.2595, 测试值 376.2602。

4-正癸烷氧基-1-[3-(4,4-二甲基-2,5-二氧代咪唑烷-1-基)丙基]吡啶-1-鎓氯化物 (XIIc): 无色黏稠状液体, 1.68 g, 产率 60.7%。<sup>1</sup>HNMR (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$ : 8.69 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 4.53~4.40 (t,  $J=7.1$  Hz, 2H), 4.39~4.30 (t,  $J=5.4$  Hz, 2H), 3.62 (t,  $J=6.3$  Hz, 2H), 2.16~2.05 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.32 (s, 6H), 1.22~1.00 (m, 14H), 0.64 (t,  $J=6.1$  Hz, 3H); <sup>13</sup>CNMR (126 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$ : 180.1, 170.3, 157.2, 145.7, 117.4, 113.8, 69.0, 59.0, 35.6, 31.6, 30.7, 29.0, 28.8, 26.7, 25.6, 23.7, 22.4, 13.7。ESI-MS,  $m/z$ :  $[\text{M}-\text{Cl}]^+$  理论值 404.2908, 测试值 404.2909。

4-正十二烷氧基-1-[3-(4,4-二甲基-2,5-二氧代咪唑烷-1-基)丙基]吡啶-1-鎓氯化物 (XII d): 无色黏稠状液体, 2.26 g, 产率 72.9%。<sup>1</sup>HNMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O),  $\delta$ : 8.81~8.69 (d, 2H), 7.53~7.40 (d, 2H), 4.52 (t,  $J=7.0$  Hz, 2H), 4.34 (t,  $J=5.3$  Hz, 2H), 3.61 (t,  $J=6.2$  Hz, 2H), 2.16~2.05 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.32 (s, 6H), 1.14 (m, 18H), 0.66 (t,  $J=5.8$  Hz, 3H); <sup>13</sup>CNMR (126 MHz, D<sub>2</sub>O),  $\delta$ : 179.9, 170.3, 157.1, 146.2, 145.8, 113.8, 69.1, 59.8, 58.9, 35.5, 31.8, 30.9, 29.6, 29.5, 29.3, 29.2, 27.8, 26.8, 25.8, 23.7, 22.5, 13.8。ESI-MS,  $m/Z$ : [M-Cl]<sup>+</sup>理论值 432.3221, 测试值 432.3217。

### 1.2.2 氯胺 XIII a~d 合成



以 XIII a 合成为例。在 25 mL 圆底烧瓶中, 将 0.40 g (1.04 mmol) 前体 XII a 溶于 3.6 mL 体积比为 4 : 1 的叔丁醇/水混合溶剂中, 再向其中加入 0.34 g (0.36 mL, 3.13 mmol) *t*-BuOCl, 室温避光条件下反应 24 h。停止反应后浓缩, 即可得到氯胺 XIII a。采用相同的方法合成氯胺 XIII b~d。

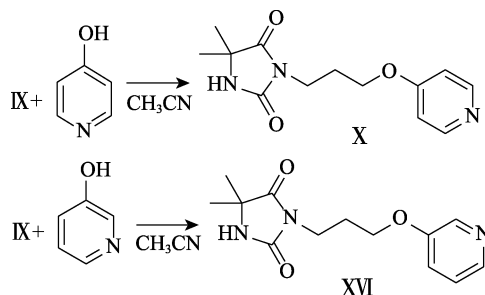
4-正己烷氧基-1-[3-(4,4-二甲基-3-氯-2,5-二氧代咪唑烷-1-基)丙基]吡啶-1-鎓氯化物 (XIII a): 无色黏稠状液体, 0.44 g, 产率 100.0%。<sup>1</sup>HNMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O),  $\delta$ : 8.52 (d, 2H), 7.41~7.28 (d, 2H), 4.35 (t,  $J=7.1$  Hz, 2H), 4.30 (t,  $J=5.4$  Hz, 2H), 3.73 (t,  $J=6.2$  Hz, 2H), 2.14 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.39 (s, 6H), 1.22~1.16 (m, 6H), 0.77 (t,  $J=6.2$  Hz, 3H); <sup>13</sup>CNMR (126 MHz, D<sub>2</sub>O),  $\delta$ : 176.9, 170.1, 155.8, 145.5, 113.6, 69.7, 68.7, 66.2, 60.0, 37.0, 30.3, 29.6, 26.4, 24.8, 21.7, 13.2。ESI-MS,  $m/Z$ : [M-Cl]<sup>+</sup>理论值 382.1892, 测试值 382.1890。

4-正辛烷氧基-1-[3-(4,4-二甲基-3-氯-2,5-二氧代咪唑烷-1-基)丙基]吡啶-1-鎓氯化物 (XIII b): 无色黏稠状液体, 0.54 g, 产率 100.0%。<sup>1</sup>HNMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O),  $\delta$ : 8.53 (d, 2H), 7.36 (d, 2H), 4.36 (t,  $J=6.9$  Hz, 2H), 4.30 (t,  $J=5.3$  Hz, 2H), 3.73 (t,  $J=6.1$  Hz, 2H), 2.19~2.09 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.39 (s, 6H), 1.22~1.13 (m, 10H), 0.75 (t,  $J=6.5$  Hz, 3H); <sup>13</sup>CNMR (126 MHz, D<sub>2</sub>O),  $\delta$ : 176.8, 170.1, 155.7, 145.5, 113.6, 68.7, 66.2, 60.0, 37.0, 31.0, 30.1, 29.6, 28.2, 26.4, 25.1, 22.0, 21.0, 13.4。ESI-MS,  $m/Z$ : [M-Cl]<sup>+</sup>理论值 410.2205, 测试值 410.2213。

4-正癸烷氧基-1-[3-(4,4-二甲基-3-氯-2,5-二氧代咪唑烷-1-基)丙基]吡啶-1-鎓氯化物 (XIII c): 无色黏稠状液体, 0.53 g, 产率 100.0%。<sup>1</sup>HNMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O),  $\delta$ : 8.62 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 4.52~4.39 (t,  $J=6.9$  Hz, 2H), 4.35 (t,  $J=5.7$  Hz, 2H), 3.73 (t,  $J=6.1$  Hz, 2H), 2.22~2.07 (m, 2H), 1.95~1.83 (m, 2H), 1.37 (s, 6H), 1.06 (m, 14H), 0.67 (d,  $J=6.7$  Hz, 3H); <sup>13</sup>CNMR (126 MHz, D<sub>2</sub>O),  $\delta$ : 176.1, 170.3, 155.4, 145.7, 113.8, 68.9, 66.1, 60.0, 37.0, 31.6, 30.5, 29.6, 29.1, 28.8, 26.6, 25.5, 23.6, 22.4, 21.3, 13.7。ESI-MS,  $m/Z$ : [M-Cl]<sup>+</sup>理论值 438.2518, 测试值 438.2516。

4-正十二烷氧基-1-[3-(4,4-二甲基-3-氯-2,5-二氧代咪唑烷-1-基)丙基]吡啶-1-鎓氯化物 (XIII d): 无色黏稠状液体, 0.53 g, 产率 100.0%。<sup>1</sup>HNMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O),  $\delta$ : 8.70 (d, 2H), 7.46 (d, 2H), 4.50 (t,  $J=6.1$  Hz, 2H), 4.36 (t,  $J=5.3$  Hz, 2H), 3.73 (t,  $J=6.1$  Hz, 2H), 2.25~2.03 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.37 (s, 6H), 1.10 (m, 18H), 0.63 (t,  $J=6.4$  Hz, 3H); <sup>13</sup>CNMR (126 MHz, D<sub>2</sub>O),  $\delta$ : 175.7, 170.3, 155.1, 145.7, 113.8, 69.0, 66.0, 59.9, 37.0, 31.7, 30.7, 29.6, 29.6, 29.4, 29.1, 26.6, 25.7, 23.7, 22.5, 21.4, 21.2, 13.8。ESI-MS,  $m/Z$ : [M-Cl]<sup>+</sup>理论值 466.2831, 测试值 466.2831。

### 1.2.3 中间体 X 和 XVI 合成



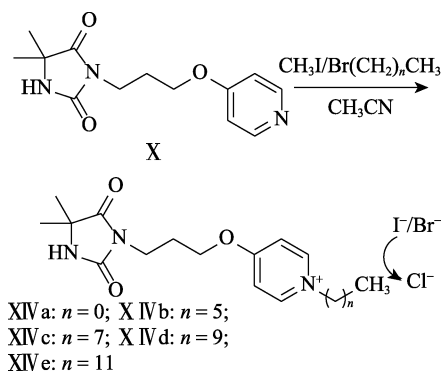
以 X 合成为例。在 125 mL 圆底烧瓶中, 将 2.57 g (27.0 mmol) 4-羟基吡啶溶于 70 mL 乙腈中, 加入 7.46 g (54.0 mmol) 无水碳酸钾, 安装回流冷凝管, 加热回流 1 h 后加入 6.70 g (27.0 mmol) IX, 继续回流 4 h。停止反应, 滤去无机盐, 浓缩后经柱层析〔淋洗液为  $V$ (甲醇):  $V$ (二氯甲烷)=3 : 50〕纯化, 即可得到 X。采用类似的方法合成 XVI。

5,5-二甲基-3-[3-(吡啶-4-氧基)丙基]-咪唑烷-2,4-二酮 (X): 白色固体, 4.74 g, 产率 61.5%。<sup>1</sup>HNMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O),  $\delta$ : 7.84~7.78 (m, 1H), 6.53~6.46 (m, 1H), 4.02 (t,  $J=6.9$  Hz, 1H), 3.47 (t,  $J=6.6$  Hz, 1H), 2.12 (t,  $J=6.7$  Hz, 1H), 1.28 (s, 3H); <sup>13</sup>CNMR (126 MHz, D<sub>2</sub>O),  $\delta$ : 180.6, 179.4, 157.2, 145.2, 117.4, 59.0, 55.0, 35.8, 27.9, 23.4。ESI-MS,  $m/Z$ : [M+H]<sup>+</sup>理论值 264.1270, 测试值 264.1291。

5,5-二甲基-3-[3-(吡啶-3-氧基)丙基]-咪唑烷-2,4-二酮 (XVI): 白色固体, 2.40 g, 产率 58.6%。<sup>1</sup>HNMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 8.23 (s, 1H), 8.14~8.13 (m, 1H), 7.14~7.13 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 3.99 (t,

$J=6.0$  Hz, 2H), 3.66 (t,  $J=6.8$  Hz, 2H), 2.11~2.05 (m, 2H), 1.35 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$ NMR (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 177.1, 156.0, 154.9, 142.3, 138.1, 123.8, 121.2, 66.1, 58.7, 36.1, 27.9, 25.1。ESI-MS,  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 理论值 264.1270, 测试值 264.1343。

#### 1.2.4 前体 XIV a~e 合成



前体 XIV a 合成: 在 50 mL 圆底烧瓶中, 将 1.50 g (5.7 mmol) 化合物 X 溶于 20 mL 乙腈中, 加入 1.40 g (9.8 mmol) 碘甲烷, 室温反应 12 h。停止反应, 浓缩经柱层析 [淋洗液为  $V(\text{甲醇}):V(\text{二氯甲烷})=2:25$ ] 分离, 即可得到 1.60 g 无色黏稠状液体 XIV a 碘化物, 产率 72.0%。将 XIV a 碘化物溶于少量去离子水, 缓缓通过氯型阴离子交换柱, 浓缩后得到 XIV a。

1-甲基-4-[3-(4,4-二甲基-2,5-二氧代咪唑烷-1-基)丙氧基]吡啶-1-鎓氯化物 (XIV a):  $^1\text{H}$ NMR (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$ : 8.55 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 4.37 (t,  $J=7.2$  Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.47 (t,  $J=6.6$  Hz, 2H), 2.21 (m, 2H), 1.32 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$ NMR (126 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$ : 180.6, 171.5, 157.1, 145.5, 113.5, 59.2, 57.8, 57.0, 35.1, 28.6, 23.4。ESI-MS,  $m/z$ :  $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ 理论值 278.1499, 测试值 278.1450。

以 XIV b 合成为例。在 50 mL 圆底烧瓶中, 将 1.23 g (4.68 mmol) X 溶于 20 mL 乙腈中, 加入 1.18 g (0.98 mL, 7.02 mmol) 正溴己烷, 安装回流冷凝管, 加热回流 8 h。停止反应, 浓缩后经柱层析 [淋洗液为  $V(\text{甲醇}):V(\text{二氯甲烷})=3:20$ ] 分离, 得到 1.31 g 无色黏稠状液体 XIV b 溴化物, 产率 65.3%。将 XIV b 溴化物溶于少量去离子水, 缓缓通过氯型阴离子交换柱, 浓缩后得到 XIV b。采用与 XIV b 类似的方法合成 XIV c~e。

1-正己烷基-4-[3-(4,4-二甲基-2,5-二氧代咪唑烷-1-基)丙氧基]吡啶-1-鎓氯化物 (XIV b): 无色黏稠状液体, 产率 65.3%。 $^1\text{H}$ NMR (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$ : 8.53 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 4.38 (t,  $J=7.0$  Hz, 2H), 4.30 (t,  $J=6.5$  Hz, 2H), 3.49 (t,  $J=6.5$  Hz, 2H), 2.24~2.22 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.80~1.25 (m, 12H), 0.80 (t,  $J=6.8$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$ NMR (126 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$ : 180.6, 170.9,

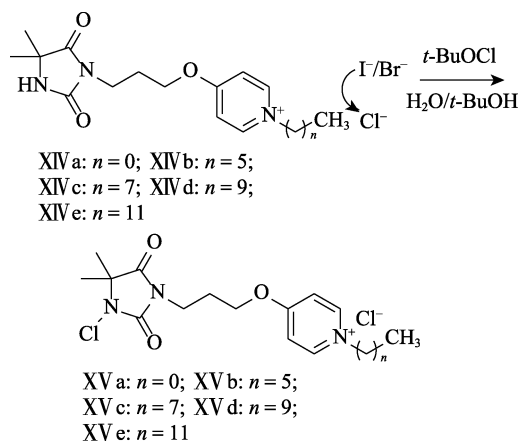
157.1, 145.4, 113.8, 71.4, 59.1, 57.0, 35.2, 30.6, 28.6, 27.7, 24.6, 23.4, 21.9, 13.3。ESI-MS,  $m/z$ :  $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ 理论值 348.2282, 测试值 348.2280。

1-正辛烷基-4-[3-(4,4-二甲基-2,5-二氧代咪唑烷-1-基)丙氧基]吡啶-1-鎓氯化物 (XIV c): 无色黏稠状液体, 1.30 g, 产率 65.0%。 $^1\text{H}$ NMR (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$ : 8.60 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 4.40 (t,  $J=6.9$  Hz, 2H), 4.29 (t,  $J=6.3$  Hz, 2H), 3.46 (t,  $J=6.5$  Hz, 2H), 2.22 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.38~1.14 (m, 16H), 0.75 (t,  $J=6.3$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$ NMR (126 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$ : 180.5, 170.9, 157.1, 145.5, 113.8, 71.4, 59.1, 57.0, 35.1, 31.2, 28.7, 28.5, 28.4, 27.8, 25.0, 23.4, 22.1, 13.5。ESI-MS,  $m/z$ :  $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ 理论值 376.2595, 测试值 376.2598。

1-正癸烷基-4-[3-(4,4-二甲基-2,5-二氧代咪唑烷-1-基)丙氧基]吡啶-1-鎓氯化物 (XIV d): 无色黏稠状液体, 1.21 g, 产率 61.0%。 $^1\text{H}$ NMR (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$ : 8.74~8.61 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 4.48~4.37 (t,  $J=5.8$  Hz, 2H), 4.29 (t,  $J=5.8$  Hz, 2H), 3.40 (t,  $J=6.4$  Hz, 2H), 2.20 (m, 2H), 1.81~1.67 (m, 2H), 1.35 (d,  $J=7.0$  Hz, 2H), 1.31 (s, 6H), 1.18 (m, 12H), 0.72 (d,  $J=6.8$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$ NMR (126 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$ : 180.1, 170.6, 156.8, 146.0, 113.7, 71.3, 66.1, 59.0, 57.0, 36.4, 31.8, 29.5, 29.4, 29.2, 29.0, 28.3, 25.6, 23.6, 22.5, 13.8。ESI-MS,  $m/z$ :  $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ 理论值 404.2908, 测试值 404.2913。

1-正十二烷基-4-[3-(4,4-二甲基-2,5-二氧代咪唑烷-1-基)丙氧基]吡啶-1-鎓氯化物 (XIV e): 无色黏稠状液体, 1.25 g, 产率 62.5%。 $^1\text{H}$ NMR (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$ : 8.74 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 4.44 (t,  $J=6.0$  Hz, 2H), 4.31 (t,  $J=5.6$  Hz, 2H), 3.40 (t,  $J=6.3$  Hz, 2H), 2.19 (m, 2H), 1.79~1.68 (m, 2H), 1.24 (m,  $J=7.13$  Hz, 24H), 0.77 (t,  $J=6.1$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$ NMR (126 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ),  $\delta$ : 179.9, 170.4, 156.8, 146.2, 113.9, 71.5, 66.2, 59.0, 57.1, 34.9, 32.0, 31.8, 29.9, 29.8, 29.6, 29.5, 29.1, 28.6, 25.8, 23.7, 22.6, 13.9。ESI-MS,  $m/z$ :  $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ 理论值 432.3221, 测试值 432.3218。

#### 1.2.5 氯胺 XV a~e 合成



合成方法同 1.2.2 节。

1-甲基-4-[3-(4,4-二甲基-3-氯-2,5-二氧代咪唑

烷-1-基)丙氧基]吡啶-1-鎓氯化物 (XV a): 无色黏稠状液体, 0.50 g, 产率 100.0%。<sup>1</sup>HNMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O),  $\delta$ : 8.57 (d,  $J=7.2$  Hz, 2H), 7.43 (d,  $J=7.2$  Hz, 2H), 4.41 (t,  $J=7.1$  Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.58 (t,  $J=6.6$  Hz, 2H), 2.26 (m, 2H), 1.42 (s, 6H); <sup>13</sup>CNMR (126 MHz, D<sub>2</sub>O),  $\delta$ : 176.9, 171.5, 155.5, 145.5, 113.6, 66.3, 57.8, 56.9, 36.3, 28.6, 20.9。ESI-MS,  $m/z$ : [M-Cl]<sup>+</sup>理论值 312.1110, 测试值 312.1109。

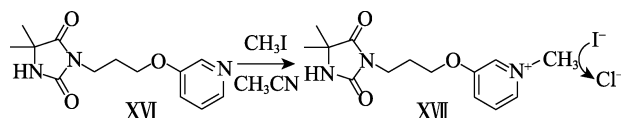
1-正己烷基-4-[3-(4,4-二甲基-3-氯-2,5-二氧代咪唑烷-1-基)丙氧基]吡啶-1-鎓氯化物 (XV b): 无色黏稠状液体, 0.48 g, 产率 100.0%。<sup>1</sup>HNMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O),  $\delta$ : 8.53 (d, 2H), 7.39~7.38 (d, 2H), 4.39 (t,  $J=6.4$  Hz, 2H), 4.30 (t,  $J=5.8$  Hz, 2H), 3.58 (t,  $J=5.8$  Hz, 2H), 2.27~2.24 (m, 2H), 1.80~1.77 (m, 2H), 1.40~1.25 (m,  $J=7.6$  Hz, 12H), 0.80 (t,  $J=5.8$  Hz, 3H); <sup>13</sup>CNMR (126 MHz, D<sub>2</sub>O),  $\delta$ : 176.8, 171.0, 155.5, 145.4, 113.8, 71.4, 66.3, 56.9, 36.4, 30.6, 28.5, 27.7, 24.6, 21.9, 20.9, 13.3。ESI-MS,  $m/z$ : [M-Cl]<sup>+</sup>理论值 382.1892, 测试值 382.1893。

1-正辛烷基-4-[3-(4,4-二甲基-3-氯-2,5-二氧代咪唑烷-1-基)丙氧基]吡啶-1-鎓氯化物 (XV c): 无色黏稠状液体, 0.48 g, 产率 100.0%。<sup>1</sup>HNMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O),  $\delta$ : 8.62 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 4.44 (t,  $J=6.7$  Hz, 2H), 4.31 (t,  $J=6.1$  Hz, 2H), 3.55 (t,  $J=6.5$  Hz, 2H), 2.29~2.19 (m, 2H), 1.82~1.72 (m, 2H), 1.44~1.07 (m, 18H), 0.74 (t,  $J=6.2$  Hz, 3H); <sup>13</sup>CNMR (126 MHz, D<sub>2</sub>O),  $\delta$ : 176.4, 170.8, 155.2, 145.7, 113.8, 71.4, 66.2, 57.0, 36.3, 31.4, 29.7, 28.7, 28.6, 28.0, 25.3, 22.3, 21.0, 13.6。ESI-MS,  $m/z$ : [M-Cl]<sup>+</sup>理论值 410.2205, 测试值 410.2207。

1-正癸烷基-4-[3-(4,4-二甲基-3-氯-2,5-二氧代咪唑烷-1-基)丙氧基]吡啶-1-鎓氯化物 (XV d): 无色黏稠状液体, 0.50 g, 产率 100.0%。<sup>1</sup>HNMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O),  $\delta$ : 8.81~8.62 (d, 2H), 7.44 (d, 2H), 4.49 (t,  $J=6.7$  Hz, 2H), 4.36 (t,  $J=6.1$  Hz, 2H), 3.53 (t,  $J=6.5$  Hz, 2H), 2.30 (m, 2H), 1.84~1.65 (m, 2H), 1.25 (m, 20H), 0.73 (t,  $J=6.2$  Hz, 3H); <sup>13</sup>CNMR (126 MHz, D<sub>2</sub>O),  $\delta$ : 176.0, 170.6, 155.0, 146.0, 113.80, 71.3, 66.1, 59.0, 57.1, 36.3, 31.8, 29.7, 29.6, 29.3, 28.3, 25.7, 23.6, 22.5, 21.2, 13.8。ESI-MS,  $m/z$ : [M-Cl]<sup>+</sup>理论值 438.2518, 测试值 438.2519。

1-正十二烷基-4-[3-(4,4-二甲基-3-氯-2,5-二氧代咪唑烷-1-基)丙氧基]吡啶-1-鎓氯化物 (XV e): 无色黏稠状液体, 0.51 g, 产率 100.0%。<sup>1</sup>HNMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O),  $\delta$ : 8.74 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 4.50 (t,  $J=6.1$  Hz, 2H), 4.33 (t,  $J=5.6$  Hz, 2H), 3.52 (t,  $J=6.5$  Hz, 2H), 2.31~2.21 (m, 2H), 1.80~1.70 (m, 2H), 1.37~1.08 (m, 24H), 0.74 (t,  $J=6.4$  Hz, 3H); <sup>13</sup>CNMR (126 MHz, D<sub>2</sub>O),  $\delta$ : 175.9, 170.5, 155.0, 146.1, 113.8, 71.3, 66.1, 59.0, 57.1, 36.3, 31.9, 29.8, 29.7, 29.5, 29.4, 28.7, 28.4, 25.8, 23.7, 22.6, 21.2, 13.9。ESI-MS,  $m/z$ : [M-Cl]<sup>+</sup>理论值 466.2831, 测试值 466.2837。

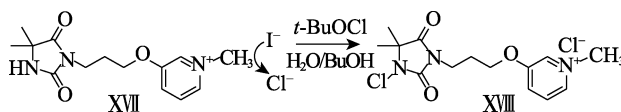
### 1.2.6 前体 XVII 合成



在 50 mL 圆底烧瓶中, 将 1.30 g (4.9 mmol) XVI 溶于 20 mL 乙腈中, 加入 0.80 g (5.6 mmol) 碘甲烷, 室温反应 12 h。停止反应后浓缩, 经柱层析〔淋洗液为  $V(\text{甲醇}):V(\text{二氯甲烷})=2:25$ ] 分离, 可得到 1.40 g 无色黏稠状液体 XVII 碘化物, 产率 63.5%。将 XVII 碘化物溶于少量去离子水, 缓缓通过氯型阴离子交换柱, 浓缩后可得 XVII。

1-甲基-3-[3-(4,4-二甲基-2,5-二氧代咪唑烷-1-基)丙氧基]吡啶-1-鎓氯化物 (XVII): <sup>1</sup>HNMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O),  $\delta$ : 8.44 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 4.30 (s, 3H), 4.18 (t,  $J=5.4$  Hz, 2H), 3.65 (t,  $J=5.5$  Hz, 2H), 2.13~2.06 (m, 2H), 1.33 (s, 6H); <sup>13</sup>CNMR (126 MHz, D<sub>2</sub>O),  $\delta$ : 180.8, 157.6, 157.5, 137.7, 132.8, 130.7, 128.3, 67.9, 59.1, 48.3, 35.7, 26.7, 23.4, 13.7。ESI-MS,  $m/z$ : [M-Cl]<sup>+</sup>理论值 278.1507, 测试值 278.1505。

### 1.2.7 氯胺 XVIII 合成



合成方法同 1.2.2 节。

1-甲基-3-[3-(4,4-二甲基-3-氯-2,5-二氧代咪唑烷-1-基)丙氧基]吡啶-1-鎓氯化物 (XVIII): 无色黏稠状液体, 1.00 g, 产率 100.0%。<sup>1</sup>HNMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O),  $\delta$ : 8.43 (s, 1H), 8.36~8.33 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 4.30 (s, 4H), 4.19 (t,  $J=5.5$  Hz, 2H), 3.74 (t,  $J=6.3$  Hz, 2H), 2.15~2.09 (m, 2H), 1.40 (s, 6H); <sup>13</sup>CNMR (126 MHz, D<sub>2</sub>O),  $\delta$ : 177.0, 157.6, 155.8, 137.8, 132.8, 130.7, 128.3, 67.9, 66.2, 48.4, 37.0, 26.6, 20.9, 13.7。ESI-MS,  $m/z$ : [M-Cl]<sup>+</sup>理论值 312.1121, 测试值 312.1115。

### 1.3 抗菌活性测试

采用金黄色葡萄球菌 (*S. aureus*, ATCC 25923) 和大肠杆菌 (*E. coli*, ATCC 25922) 为模式菌株, 测试了所制备氯胺的抗菌活性。为对比间位和对位衍生吡啶盐氯胺, 首先以氯胺 II b 为对照, 测试结构相仿的氯胺 XVII 和 XV a 的抗菌活性。

采用摇瓶振荡法测定吡啶季铵盐氯胺及前体的抗菌性能<sup>[14]</sup>。具体方法如下: 分别取 20  $\mu\text{L}$  (0.28 mol/L) 杀菌溶液与 10 mL 一定含量的细菌溶液均匀混合, 分别作用 5 和 10 min, 各取出 1 mL 混合液与 1 mL 的 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 溶液 (质量分数 0.05%) 混合均匀, 再逐级稀释并涂覆在营养琼脂板上培养

20~24 h, 最后用平板计数法确定存活菌个数, 采用式 (1) 和 (2) 计算细菌减少量 (%) 及 lg 值减少量, 比较抗菌剂抗菌性能。

$$\text{细菌减少量}/\%=(A-B)/A \times 100 \quad (1)$$

$$\text{lg 值减少量}=\lg(A/B) \quad (B>0 \text{ 时})$$

$$\text{或 lg 值减少量}=\lg A \quad (B=0 \text{ 时}) \quad (2)$$

式中:  $A$  为对照实验中菌落计数计算的菌落总数, CFU/mL;  $B$  为依据抗菌测试后剩余菌落计数计算出的菌落总数, CFU/mL。

## 2 结果与讨论

### 2.1 目标氯胺合成

氯胺 XIII a~d 和 XV a~e 合成策略是利用双官能度 4-羟基吡啶为连接, 通过  $N$ -烷基化和  $O$ -烷基化将海因环和烷基链同时引入。首先, 参照前期工作<sup>[11]</sup> 制备正溴丙基海因 IX, 随后参照文献[19-20]方法, 将

4-羟基吡啶与 1-溴正己烷等溴烷烃在 DMF 中加热进行  $O$ -烷基化反应, 制备系列对烷氧基吡啶 XI a~d; 然后, 再与 IX 在乙腈回流条件下季铵化, 制备了吡啶盐氯胺前体 XII a~d。另一方面, 参照文献[21]方法, 在碳酸钾存在、乙腈回流条件下制备了 IX 与 4-羟基吡啶  $O$ -烷基化产物 X; 最后, 与溴烷烃季铵化制备了前体 XIV a~e。为对比间位氯胺对应物抗菌活性, 采用类似方法制备氯胺前体 XVII。所有前体 ( $\text{Br}^-$ ) 经阴离子交换后, 在避光条件下经  $t\text{-BuOCl}$  氯化<sup>[21]</sup> 可得氯胺 XIII a~d、XV a~e 和 XVIII。前体氯化后,  $^1\text{H}$ NMR 谱图中 (以 XV b 为例) 毗邻海因环的亚甲基和海因环上甲基 H 化学位移分别从  $\delta$  3.49 移动到  $\delta$  3.58 和从  $\delta$  1.33 移动到  $\delta$  1.40 (图 2); 同时  $^{13}\text{C}$ NMR 谱图中 2 号碳原子化学位移由  $\delta$  59.1 移动到  $\delta$  66.3, 这是新生成  $N\text{-Cl}$  键的吸电子诱导效应所致, 也与本课题组前期报道相吻合<sup>[13]</sup>。结合 HRMS 信息, 可以明确推断前体氯化完全, 成功制备了目标氯胺。

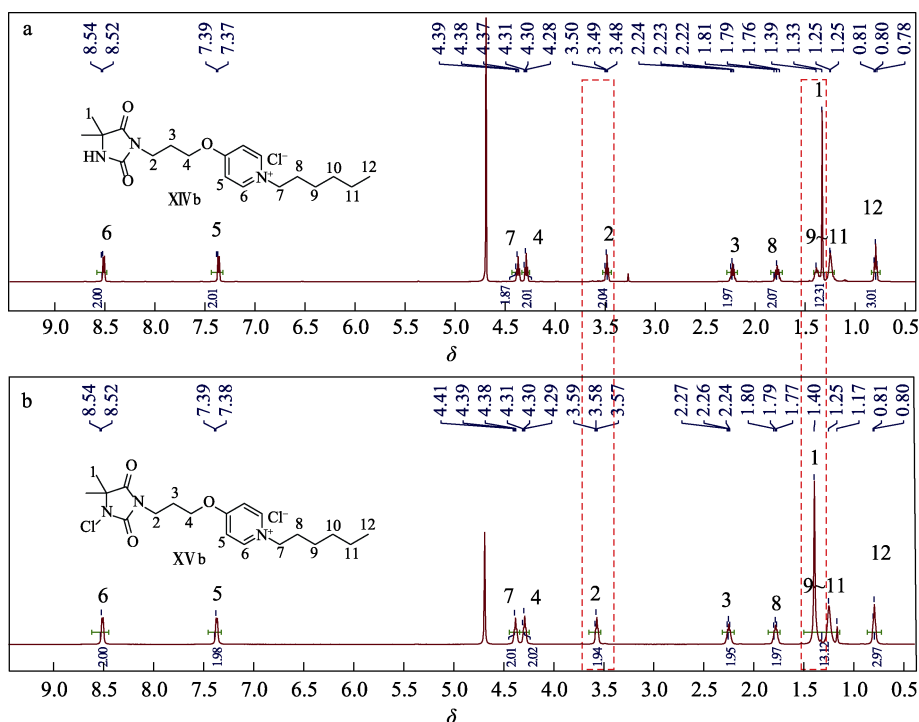


图 2 吡啶盐型氯胺前体 XIV b (a) 及氯胺 XV b (b) 的  $^1\text{H}$ NMR 谱图

Fig. 2  $^1\text{H}$ NMR spectra of pyridinium  $N$ -chloramine precursor XIV b (a) and  $N$ -chloramine XV b (b)

### 2.2 抗菌活性分析

表 1 为间位与对位衍生氯胺 XVIII、XV a 抗菌活性对比。

从表 1 可以看出, 所有前体 II a, XIV a 和 XVII 均未观察到菌体减少, 即未展示任何抗菌能力, 这是吡啶盐不携长链烷基所致, 与本课题组前期报道完全吻合<sup>[16]</sup>。氯胺 II b、XVIII、XV a 在 5 min 内却展示了差异显著的菌体减少, 对金黄色葡萄球菌的 lg 值减少量分别为  $0.07 \pm 0.02$ 、 $0.05 \pm 0.01$  和  $1.91 \pm 0.22$ ;

相同时间内对大肠杆菌的 lg 值减少量分别为  $0.13 \pm 0.01$ 、 $0.09 \pm 0.00$  和  $0.16 \pm 0.01$ 。其中, 对位衍生氯胺 XV a 展示了相对更优的抗菌活性, 但 II b 与间位对应物 XVIII 活性差距不大, 表明吡啶盐阳离子中心相对位置对抗菌活性有不可忽视的影响。这是因为, 氯胺 XV a 结构中吡啶盐可视为平面对称结构, 这或使氯胺分子更易穿透细胞膜, 实施活性氯转移 (图 3), 进而展示了更优的抗菌效力。进一步采用更低活性氯浓度  $0.056 \text{ mmol/L}$  (正常杀菌测试浓度  $0.56 \text{ mmol/L}$ )



对比—C<sub>12</sub>H<sub>25</sub> 衍生氯胺 VIIc 和 XV e 抗菌活性时发现, 二者在 5 min 内对金黄色葡萄球菌的 lg 值减少量分别为 0.07±0.02 和 0.38±0.01 (数据未列出), 同样表明, 对位衍生氯胺 XV e 较间位对应物 VIIc 抗菌活性明显更胜一筹, 符合长链烷基吡啶盐抗菌构效规律<sup>[17-18]</sup>。

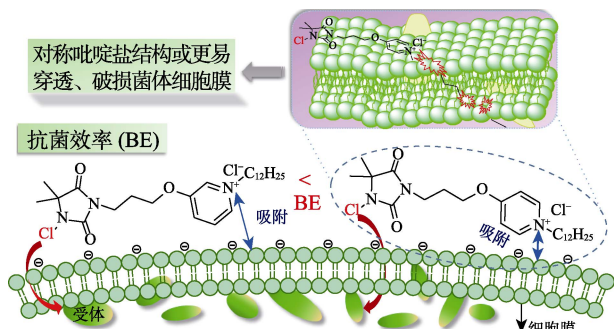


图 3 长链吡啶盐氯胺抗菌示意图

Fig. 3 Schematic illustration of long-chained Pyridinium N-chloramines biocidal action

表 2 和 3 为以 II b 为对照, 氯胺 XIII a~d 和 XV b~e 的抗菌数据。由表 2 和 3 可以看出, 前体 XII a~b

和 XIV b~c 均未表现出任何细菌减少, 这是前体所携烷基链较短, 不足以穿透细胞膜所致<sup>[11-12]</sup>。然而, 带有一—C<sub>10</sub>H<sub>21</sub> 链的 XIIc、XIV d 和携—C<sub>12</sub>H<sub>25</sub> 的 XII d、XIV e 前体均表现出显著的抗菌活性, 且携—C<sub>12</sub>H<sub>25</sub> 的 XII d、XIV e 分别展示了同系列中最强抗菌活性。5 min 内 XII d 和 XIV e 的金黄色葡萄球菌的 lg 值减少量分别为 2.03±0.00 和 2.52±0.01, XII d 的大肠杆菌 lg 值减少量为 2.12±0.18, 而 XIV e 则实现了全杀。如此显著的抗菌活性显然是吡啶盐中心所携长烷基链刺破菌体细胞膜所致<sup>[14,16]</sup>。换言之, XIIc~d 和 XIV d~IV e 本身就可以看作抗菌活性出色的传统吡啶盐抗菌剂。

从表 2 和 3 还可以看出, 长链氯胺细菌减少量随着烷基链长度的增加而显著增大。如在 5 min 内, 氯胺 XIII a 和 XV b 的金黄色葡萄球菌的 lg 值减少量分别为 0.13±0.01 和 0.16±0.02, 对大肠杆菌的 lg 值减少量 0.15±0.01 和 0.09±0.01, 与对照 II b 细菌减少相当。当烷基链为一—C<sub>10</sub>H<sub>21</sub> 时, 在 5 min 内, 氯胺 XIII c 和 XV d 的金黄色葡萄球菌的 lg 值减少量分别为 2.33±0.00、2.52±0.00, 对大肠杆菌的 lg 值减少量分别为 1.94±0.13、2.35±0.30, 抗菌活性显著增强。

表 1 间位与对位衍生氯胺 VIII、XV a 抗菌活性对比

Table 1 Comparison of antibacterial activity of N-chloramines VIII and XV a

化合物	活性氯/ (mmol/L)	金黄色葡萄球菌 <sup>①</sup> 接触 5 min		金黄色葡萄球菌 <sup>①</sup> 接触 10 min		大肠杆菌 <sup>②</sup> 接触 5 min		大肠杆菌 <sup>②</sup> 接触 10 min	
		细菌减少量/%	lg 值减少量	细菌减少量/%	lg 值减少量	细菌减少量/%	lg 值减少量	细菌减少量/%	lg 值减少量
II a	0	0	0	0	0	0	0	0	0
II b	0.56	15.16±3.08	0.07±0.02	99.99±0.00	4.18±0.22	25.67±1.95	0.13±0.01	100.00	6.92
VII	0	0	0	0	0	0	0	0	0
VIII	0.56	11.43±1.76	0.05±0.01	35.16±2.00	0.19±0.01	18.16±0.73	0.09±0.00	38.26±0.97	0.21±0.01
XIV a	0	0	0	0	0	0	0	0	0
XV a	0.56	98.76±0.82	1.91±0.22	100.00	6.96	30.99±1.20	0.16±0.01	100.00	6.92

①接种物含量 9.10×10<sup>6</sup> CFU/mL; ②接种物含量 8.26×10<sup>6</sup> CFU/mL。

表 2 所合成氯胺 XIII a~d 的抗菌活性

Table 2 Antibacterial activity of synthetic N-chloramines XIII a~d

化合物	活性氯/ (mmol/L)	金黄色葡萄球菌 <sup>①</sup> 接触 5 min		金黄色葡萄球菌 <sup>①</sup> 接触 10 min		大肠杆菌 <sup>②</sup> 接触 5 min		大肠杆菌 <sup>②</sup> 接触 10 min	
		细菌减少量/%	lg 值减少量	细菌减少量/%	lg 值减少量	细菌减少量/%	lg 值减少量	细菌减少量/%	lg 值减少量
II a	0	0	0	0	0	0	0	0	0
II b	0.56	22.69±2.31	0.11±0.01	70.37±4.16	0.53±0.06	23.66±1.91	0.12±0.01	64.50±2.67	0.45±0.03
XII a	0	0	0	0	0	0	0	0	0
XIII a	0.56	25.46±1.85	0.13±0.01	75.93±2.78	0.62±0.05	29.39±0.08	0.15±0.01	60.31±1.91	0.40±0.02
XII b	0	0	0	0	0	0	0	0	0
XIII b	0.56	42.13±1.39	0.24±0.01	92.59±0.46	1.13±0.03	69.47±2.67	0.52±0.04	91.60±1.15	1.08±0.02
XII c	0	98.61±0.00	1.86±0.00	100.00	6.64	76.72±1.53	0.63±0.03	96.18±0.08	1.42±0.08
XIII c	0.56	99.54±0.00	2.33±0.00	100.00	6.64	98.85±0.40	1.94±0.13	100.00	6.72
XII d	0	99.07±0.00	2.03±0.00	100.00	6.64	99.24±0.38	2.12±0.18	100.00	6.72
XIII d	0.56	100.00	6.64	100.00	6.64	100.00	6.72	100.00	6.72

①接种物含量 4.32×10<sup>6</sup> CFU/mL; ②接种物含量 5.24×10<sup>6</sup> CFU/mL。

表 3 所合成氯胺 XV b~e 的抗菌活性

Table 3 Antibacterial activity of synthetic *N*-chloramines XV b~e

化合物	活性氯/ (mmol/L)	金黄色葡萄球菌 <sup>①</sup> 接触 5 min		金黄色葡萄球菌 <sup>①</sup> 接触 10 min		大肠杆菌 <sup>②</sup> 接触 5 min		大肠杆菌 <sup>②</sup> 接触 10 min	
		细菌减少量/%	lg 值减少量	细菌减少量/%	lg 值减少量	细菌减少量/%	lg 值减少量	细菌减少量/%	lg 值减少量
II a	0	0	0	0	0	0	0	0	0
II b	0.56	26.65±3.00	0.14±0.03	92.51±1.50	1.13±0.08	14.22±0.89	0.07±0.01	62.67±1.77	0.43±0.02
XIV b	0	0	0	0	0	0	0	0	0
XV b	0.56	31.44±3.59	0.16±0.02	97.31±0.30	1.57±0.05	19.11±0.89	0.09±0.01	70.67±4.00	0.53±0.06
XIV c	0	0	0	0	0	0	0	0	0
XV c	0.56	99.10±0.30	2.05±0.00	100.00	6.83	85.33±5.33	0.83±0.22	100.00	6.65
XIV d	0	96.11±0.90	1.41±0.09	98.20±0.30	1.75±0.07	28.44±1.33	0.15±0.08	52.89±1.33	0.33±0.02
XV d	0.56	99.70±0.00	2.52±0.00	100.00	6.83	99.11±0.44	2.35±0.30	100.00	6.65
XIV e	0	99.70±0.30	2.52±0.01	100.00	6.83	100.00	6.65	100.00	6.65
XV e	0.56	100.00	6.83	100.00	6.83	100.00	6.65	100.00	6.65

①接种物含量  $6.69 \times 10^6$  CFU/mL; ②接种物含量  $4.50 \times 10^6$  CFU/mL。

而—C<sub>12</sub>H<sub>25</sub> 衍生的氯胺 XIII d 和 XV e 则将 2 种菌株完全杀灭, 表现出各自 2 个系列中最优的抗菌活性, 显然是氯胺单元转移活性氯和长链烷基吡啶盐单元破损菌体细胞膜协同抗菌所致, 与本组之前长链烷基季铵盐/铈盐/吡啶盐氯胺的抗菌规律一致<sup>[11,14,16]</sup>。

另外, 氯胺在 5 min 内便展示出如此显著的抗菌效力, 也表明结构中氯胺杀菌功效仍是占主导因素, 长链烷基吡啶盐结构起到了不可或缺的辅助作用, 这也与二者杀菌机制与特点吻合。

氯胺 XIII d 和 XV e 在测试条件下均实现对模式菌株全杀, 表明并未完全发挥出杀菌潜力, 因此降低活性氯浓度来测试二者的极限抗菌能力, 结果如表 4 所示。

表 4 氯胺 XIII d 和 XV e 抗菌活性极限测试

Table 4 Ultimate antibacterial activity of *N*-chloramines XIII d and XV e

化合物	活性氯/ (mmol/L)	金黄色葡萄球菌 <sup>①</sup> 接触 5 min		大肠杆菌 <sup>②</sup> 接触 5 min	
		细菌减少量/%	lg 值减少量	细菌减少量/%	lg 值减少量
XIV e	0	61.45±1.82	0.42±0.03	24.69±2.81	0.12±0.02
XV e	0.056	99.82±0.04	2.74±0.45	41.56±2.19	0.53±0.01
XIII d	0	9.09±1.82	0.04±0.01	11.25±2.50	0.05±0.01
XIII d	0.056	92.80±0.84	1.14±0.05	26.56±1.56	0.13±0.01

①接种物含量  $5.5 \times 10^7$  CFU/mL; ②接种物含量  $6.6 \times 10^6$  CFU/mL。

从表 4 可以看出, 活性氯浓度由 0.56 mmol/L 降至 0.14 mmol/L, 2 种氯胺几分钟内仍可将  $8 \times 10^6$  CFU/mL 的金黄色葡萄球菌全部灭杀 (数据未列出); 继续降低活性氯浓度至 0.056 mmol/L, 在 5 min 内, XIII d 和 XV e 对金黄色葡萄球菌的 lg 值减少量

分别为  $1.14 \pm 0.05$  和  $2.74 \pm 0.45$ , 对大肠杆菌的 lg 值减少量分别为  $0.13 \pm 0.01$ 、 $0.53 \pm 0.01$  (表 4), 即在 0.056 mmol/L 低浓度活性氯条件下也展示了良好的抗菌活性。此外, 对比 XIII a~XIII d 和 XV b~XV e 2 个系列氯胺, *N*-烷基化衍生的长链烷基吡啶盐氯胺的抗菌性能明显优于 *O*-烷基化衍生的长链烷基吡啶盐氯胺, 可能是 *N*-烷基化吡啶盐氯胺更符合传统抗菌吡啶盐结构<sup>[16]</sup>, 更易破损细胞膜。总之, *N*-烷基化衍生的长链烷基吡啶盐氯胺 XV e 展现了极高效的抗菌能力。

### 3 结论

以 4-羟基吡啶为连接, 经多步反应, 制备了 2 个系列对位长链烷基吡啶盐氯胺, 采用 NMR 和 HRMS 表征了结构。

(1) 初步抗菌测试表明, 对位衍生吡啶盐氯胺的抗菌活性明显优于间位衍生氯胺, 这可能是对位衍生吡啶盐为平面对称结构, 更易穿透细胞膜, 实施活性氯转移。

(2) 与对照氯胺 II b 相比, 2 类对位衍生吡啶盐氯胺均展现了高效的抗菌活性, 且活性随着烷基链长的增加而显著增强, 这是氯胺单元与长链烷基吡啶盐单元协同抗菌所致。

(3) 1-正十二烷基-4-[3-(4,4-二甲基-3-氯-2,5-二氧化咪唑烷-1-基)丙氧基]吡啶-1-鎓氯化物 (XV e) 展现最为出色的抗菌能力。

本文合成的 2 个系列吡啶盐型氯胺抗菌剂抗菌性能显著, 应用前景广泛, 可以为今后更高效氯胺抗菌剂研发提供的参考借鉴。

### 参考文献:

[1] FUNG T S, LIU D X. Human coronavirus: Host-pathogen interaction

- [J]. Annual Review of Microbiology, 2019, 73: 529-557.
- [2] GHOLAMI M, SAFARI S, ULLOA L, *et al.* Neuropathies and neurological dysfunction induced by coronaviruses[J]. Journal of Neuro Virology, 2021, 27(3): 380-396.
- [3] ZHAO X (赵欣), ZHU J J (朱健健), LI M (李梦), *et al.* Domestic application and development status of anti-bacterial agent[J]. Materials Reports (材料导报), 2016, 30(7): 68-73.
- [4] MA W (马威), TUO T T (拓婷婷), ZHANG S F (张淑芬). Research development of antibacterial agents[J]. Fine Chemicals (精细化工), 2012, 29(6): 521-525, 536.
- [5] HAHAM H, NATAN M, GUTMAN O, *et al.* Engineering of superparamagnetic core-shell iron oxide/*N*-chloramine nanoparticles for water purification[J]. ACS Applied Materials & Interfaces, 2016, 8(28): 18488-18495.
- [6] WAN J S (万建升), LI H (李红), ZHANG S H (张世豪), *et al.* Research progress on UV stability of N-Cl haloamine antibacterial materials[J]. Fine Chemicals (精细化工), 2022, 39(7): 1320-1329.
- [7] LIU Y, ZHANG J X, ZHONG T, *et al.* Cytocompatible xanthan gum/*N*-halamine and chitosan blending film with efficient antibacterial and hemostatic properties[J]. Fibers and Polymers, 2023, 24(3): 845-854.
- [8] NAZI N, HUMBLLOT V, DEBIEMME-CHOUVY C J L. A new antibacterial *N*-halamine coating based on polydopamine[J]. Langmuir, 2020, 36(37): 11005-11014.
- [9] DONG A, WANG Y J, GAO Y Y, *et al.* Chemical insights into antibacterial *N*-halamines[J]. Chemical Reviews, 2017, 117(6): 4806-4862.
- [10] JIE Z Q, YAN X F, ZHAO L H, *et al.* Eco-friendly synthesis of regenerable antimicrobial polymeric resin with *N*-halamine and quaternary ammonium salt groups[J]. RSC Advances, 2014, 4(12): 6048-6054.
- [11] NING C X, LI L D, LOGSETTY S, *et al.* Enhanced antibacterial activity of new "composite" biocides with both *N*-chloramine and quaternary ammonium moieties[J]. RSC Advances, 2015, 5(114): 93877-93887.
- [12] LI L D, ZHAO Y B, ZHOU H, *et al.* Synthesis of pyridinium *N*-chloramines for antibacterial applications[J]. Tetrahedron Letters, 2017, 58(4): 321-325.
- [13] LI L D, ZHOU H, GAI F Y, *et al.* Synthesis of quaternary phosphonium *N*-chloramine biocides for antimicrobial applications [J]. RSC Advances, 2017, 7(22): 13244-13249.
- [14] LI L D, JIA D X, WANG H D, *et al.* Synthesis of sulfonium *N*-chloramines for antibacterial applications[J]. New Journal of Chemistry, 2020, 44(2): 303-307.
- [15] LI L D, JIN Y N, ZHOU H, *et al.* Synthesis of zwitterionic *N*-chlorohydantoin for antibacterial applications[J]. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2018, 28(23/24): 3665-3669.
- [16] LI L D, JIA D X, ZHANG G Q, *et al.* Long-chained pyridinium *N*-chloramines: Synthesis and remarkable biocidal efficacies for antibacterial application[J]. Australian Journal of Chemistry, 2021, 74(5): 351-356.
- [17] MAREK J, JOSKOVA V, DOLEZAL R, *et al.* Synthesis, antimicrobial effect and surface properties of hydroxymethyl substituted pyridinium salts[J]. Letters in Drug Design & Discovery, 2018, 15(8): 828-842.
- [18] SOUKUP O, BENKOVA M, DOLEZAL R, *et al.* The wide-spectrum antimicrobial effect of novel *N*-alkyl monoquaternary ammonium salts and their mixtures; The QSAR study against bacteria[J]. European Journal of Medicinal Chemistry, 2020, 206: 112584.
- [19] HAJHUSSEIN A N, ABUZHARA L S, PIETRZAK A, *et al.* Synthesis of 4-alkoxy pyridines as intermediates for zwitterionic liquid crystals[J]. Arkivoc, 2018, 7: 225-235.
- [20] MALWAL S R, CHEN L, HICKS H, *et al.* Discovery of lipophilic bisphosphonates that target bacterial cell wall and quinone biosynthesis[J]. Journal of Medicinal Chemistry, 2019, 62(5): 2564-2581.
- [21] LI L D, CHI X F, GAI F Y, *et al.* Synthesis of novel pyridinium *N*-chloramine precursors and its antimicrobial application on cotton fabrics[J]. Journal of Applied Polymer Science, 2017, 134(38): 45323.
- [13] YANG W X, CADWALLADER K R, LIU Y P, *et al.* Characterization of typical potent odorants in raw and cooked *Toona sinensis* (A. Juss.) M. Roem. by instrumental-sensory analysis techniques[J]. Food Chemistry, 2019, 282: 153-163.
- [14] MUNAFO J P, DIDZBALIS J, SCHNELL R J, *et al.* Characterization of the major aroma-active compounds in mango (*Mangifera indica* L.) cultivars haden, white alfonso, praya sowoy, royal special, and malindi by application of a comparative aroma extract dilution analysis[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2014, 62(20): 4544-4551.
- [15] PU D D, SHAN Y M, ZHANG L L, *et al.* Identification and inhibition of the key off-odorants in duck broth by means of the sensomics approach and binary odor mixture[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2022, 70(41): 13367-13378.
- [16] PU D D (蒲丹丹), MENG R X (孟瑞馨), CAO B Y (曹博雅), *et al.* Comparative analysis of aroma-active compounds among 18 strong fragrance natural spices by SAFE-GC-MS/O[J]. Fine Chemicals (精细化工), 2024, 41(6): 1328-1344, 1392.
- [17] CAO B Y (曹博雅), PU D D (蒲丹丹), ZHENG R Y (郑瑞仪), *et al.* Characterization of the aroma-active compounds among 20 pungent spices by SAFE-SPME-GC-MS/O[J]. Food Science (食品科学), 2024, 45(14): 121-132.
- [18] PU D D, ZHANG Y Y, ZHANG H Y, *et al.* Characterization of the key aroma compounds in traditional hunan smoke-cured pork leg (Larou, THSL) by aroma extract dilution analysis (AEDA), odor activity value (OAV), and sensory evaluation experiments[J]. Foods, 2020, 9(4): 413.
- [19] NEGISHI O, SUGIURA K, NEGISHI Y. Biosynthesis of vanillin via ferulic acid in *Vanilla planifolia*[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2009, 57(21): 9956-9961.
- [20] KUNDU A. Vanillin biosynthetic pathways in plants[J]. Planta, 2017, 245(6): 1069-1078.
- [21] VINCENTI S, MARIANI M, ALBERTI J, *et al.* Biocatalytic synthesis of natural green leaf volatiles using the lipoxygenase metabolic pathway[J]. Catalysts, 2019, 9(10): 873.
- [22] WANG M Y, GAO M, ZHAO Y X, *et al.* LcERF19, an AP2/ERF transcription factor from *Litsea cubeba*, positively regulates geraniol and neral biosynthesis[J]. Horticulture Research, 2022, 9: uhac093.
- [23] DU W B, WANG Y T, YAN Q H, *et al.* The number and position of unsaturated bonds in aliphatic aldehydes affect the cysteine-glucose Maillard reaction: Formation mechanism and comparison of volatile compounds[J]. Food Research International, 2023, 173: 113337.
- [24] HAMPEL D, SWATSKI A, MOSANDL A, *et al.* Biosynthesis of monoterpenes and norisoprenoids in raspberry fruits (*Rubus idaeus* L.): The role of cytosolic mevalonate and plastidial methylerythritol phosphate pathway[J]. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 2007, 55(22): 9296-9304.
- [25] PU D D (蒲丹丹), SHAN Y M (陕怡萌), ZHANG Y Y (张玉玉). Research progress on aroma compounds and biological activity and their metabolic pathways in *Litsea pungens* hemsl[J]. Science and Technology of Food Industry (食品工业科技), 2022, 43(17): 435-448.
- [26] DUDAREVA N, KLEMPIEN A, MUHLEMANN J K, *et al.* Biosynthesis, function and metabolic engineering of plant volatile organic compounds[J]. New Phytologist, 2013, 198(1): 16-32.
- [27] SHARMA A, SHAHZAD B, REHMAN A, *et al.* Response of phenylpropanoid pathway and the role of polyphenols in plants under abiotic stress[J]. Molecules. 2019, 24(13): 2452.
- [28] SIDDIQUI I B, SIDDIQUI M W. Preharvest modulation of postharvest fruit and vegetable quality[M]. Journals & Books, Academic Press, 2018.
- [29] SHI Y G, PU D D, ZHOU X W, *et al.* Recent progress in the study of taste characteristics and the nutrition and health properties of organic acids in foods[J]. Foods, 2022, 11(21): 3408.

(上接第 148 页)