

兼具抗氧化能力的新型二氢吡啶类防晒剂的筛选

祝园园^{1,2}, 刘雪英², 张东旭², 乔友备², 陈新^{1*}, 魏朝^{2,3*}(1.武汉轻工大学生命科学与技术学院, 武汉 430023; 2.空军军医大学药理学系, 西安 710032; 3.空军军医大学唐都医院药剂科, 西安 710038)

摘要: 目的 构建并筛选一类兼具较强抗氧化能力和防晒能力的新型二氢吡啶类化合物。方法 通过基于片段药物设计策略, 以二氢吡啶结构为母核, 设计并合成结构类型多样的全新化合物, 通过核磁、质谱确证结构; 用 DPPH、ABTS、FRAP 法测试该系列化合物的抗氧化能力, 通过紫外分光光度法测试紫外吸收能力; 筛选兼具较强抗氧化能力及防晒能力的化合物, 并进行构效关系分析。结果 成功构建了全新结构的二氢吡啶类化合物 29 个, 并完成了结构确证, 筛选出了抗氧化能力较好的化合物 ZA01、ZA31、ZC01 和 ZC32, 紫外吸收能力强的化合物 ZA01、ZA31、ZC01、ZC11 和 ZC13, 其中 ZA01、ZA31 和 ZC01 兼具较强的抗氧化能力及紫外吸收能力。结论 在二氢吡啶母核 4 位引入 3-甲氧基-4-羟基苯基, 能有效提升抗氧化能力和紫外线吸收能力; 若在 4 位引入对硝基苯基, 则能得到广谱的紫外吸收能力; 若引入叔丁基, 则能有效提升在 UVB 段的吸收能力。以 ZA01、ZA31 和 ZC01 为代表的二氢吡啶类化合物有望进一步开发为兼具抗氧化能力的新型防晒剂。

关键词: 二氢吡啶; 防晒剂; 抗氧化剂; 苯酚; 基于片段的药物设计

中图分类号: R914 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2025)12-2022-13

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20243476

引用本文: 祝园园, 刘雪英, 张东旭, 等. 兼具抗氧化能力的新型二氢吡啶类防晒剂的筛选[J]. 中国现代应用药学, 2025, 42(12): 2022-2034.

Screening of a Novel Dihydropyridine Sunscreen with Antioxidant Capacity

ZHU Yuanyuan^{1,2}, LIU Xueying², ZHANG Dongxu², QIAO Youbei², CHEN Xin^{1*}, WEI Zhao^{2,3*}(1.School of Life Science and Technology, Wuhan Polytechnic University, Wuhan 430023, China; 2.School of Pharmacy, Air Force Medical University, Xi'an 710032, China; 3.Department of Pharmacy, Tangdu Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710038, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To design and screen a novel class of dihydropyridine compounds with both potent antioxidant and sunscreen properties. **METHODS** Utilizing a fragment-based drug design strategy, a series of novel compounds based on the dihydropyridine structure were designed and synthesized, and their structures were subsequently verified by nuclear magnetic resonance and high-resolution mass spectrometry. The DPPH, ABTS and FRAP methods were used to assess the antioxidant capacity of this series of compounds, while UV spectrophotometry was used to evaluate their UV absorption capability. The aim was to identify compounds with both potent antioxidant and sunscreen properties and to analyze the structure-activity relationships. **RESULTS** A total of 29 novel dihydropyridine compounds were successfully constructed and their structures were confirmed. Compounds ZA01, ZA31, ZC01, and ZC32 with excellent antioxidant capacity and compounds ZA01, ZA31, ZC01, ZC11, and ZC13 with strong ultraviolet absorption capacity were identified. Among them, ZA01, ZA31, and ZC01 exhibits both potent antioxidant and sunscreen properties. **CONCLUSION** Introduction of 3-methoxy-4-hydroxyphenyl at position 4 of the dihydropyridine nucleus can significantly enhance antioxidant and UV absorption capabilities. Introduction of p-nitrophenyl at position 4 can result in broad-spectrum UV absorption capabilities, while introduction of tert-butyl can significantly improve absorption capabilities in the UVB range. Compounds represented by ZA01, ZA31, and ZC01 have the potential to be further developed into highly effective sunscreens or antioxidants.

KEYWORDS: dihydropyridine; sunscreen; antioxidant; phenol; fragment-based drug design

紫外线根据波长可分为紫外线 A (ultraviolet A, UVA, 320~400 nm)、紫外线 B (ultraviolet B, UVB, 280~320 nm) 和紫外线 C (ultraviolet C, UVC, 100~280 nm), 在通过大气臭氧层时, UVC 被全部吸收, UVB 被强烈吸收, 仅有约 10% 能到达地面, UVA 则很少被吸收^[1]。虽然适

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81703413); 陕西省重点研发计划 (2022SF-017)

作者简介: 祝园园, 女, 硕士 E-mail: 1328740914@qq.com *通信作者: 魏朝, 男, 博士, 副教授 E-mail: weizhaobruce@163.com
陈新, 男, 博士, 教授 E-mail: chenxin_0001@126.com

当照射紫外线是人体吸收维生素 D 的必要途径^[2], 但持续暴露在紫外线下会对皮肤造成损害, 这也是诱发皮肤癌的重要因素^[3]。UVB 属于晒红段, 透射力可达表皮层, 对皮肤造成直接伤害, 轻者皮肤红肿疼痛, 重者产生水泡、脱皮等^[4]。UVA 属于晒黑段, 透射力强, 可达真皮层, 可使体内活性氧等自由基增多, 引发氧化应激, 损害弹性组织, 造成皮肤光老化、皱纹、色斑、炎症, 乃至诱发黑色素瘤^[5]。因此, 减少到达表皮层和真皮层的紫外线辐射与减少氧化应激同样重要。虽然目前市面上的防晒霜如对甲氧基肉桂酸辛酯 (octyl 4-methoxycinnamate, MEC)、二苯酮、奥克利林 (octocrylene, OCR)、二乙基氨基羟苯甲酰苯甲酸己酯 (diethylamino hydroxybenzoyl hexyl benzoate, DHHB)、苯基苯并咪唑磺酸 (2-phenylbenzimidazole-5-sulfonic acid, PBSA)、胡莫柳酯、阿伏苯宗等 (图 1) 具有较好的 UVA 或 UVB 吸收能力, 但大都无消除紫外线暴露所诱发氧化应激的功效, 若能开发出一类兼具紫外吸收能力和抗氧化能力的新型防晒剂, 则有望实现对皮肤更加全面地保护^[6-8]。

二氢吡啶 (dihydropyridine, DHP) 是一类重要的含氮六元杂环骨架 (图 1), 不但存在于还原性辅酶 I 与辅酶 II, 还存在于多种天然产物中^[9]; 如硝苯地平在临床上最常用做选择性钙通道阻滞剂^[10], DHP 类衍生物还具有广泛的生物活性, 如抗乙型肝炎^[11]、抗阿尔兹海默症^[12]、抗肿瘤^[13]、抗结核^[14]、抗真菌^[15], 还可作为饲料添加剂, 促进畜禽的生长, 改善肉质、防病等^[16-17]。DHP 结构自身具有较好的还原能力, 其衍生物大多具有

类似维生素 E (vitamin E, VE) 的抗氧化性能^[18], 可以抑制脂质化合物的氧化过程, 清除体内有害的自由基^[19], 因此在抗氧化领域被广泛研究。Diego da Costa Cabrera 等人^[20]在 DHP 母核引入长链使其获得与 VE 相似的抗氧化活性; 汉斯酯作为饲料添加剂能提高罗非鱼机体抗氧化性能, 且随添加剂量的增加, 机体抗氧化性能增强^[21], DHP 还具有开发为抗衰老等保健品的巨大潜力, 与药物联用可提高疗效^[22-25]。

DHP 类化合物的共轭结构使其具有紫外线吸收能力, Liu 等^[26]通过将 1,4-DHP 结构引入聚乙烯醇乙酸酯薄膜, 使其获得了几乎 100% 的 UVA 和 UVB 吸收能力。He 等^[27]采用 Hantzsch 反应将 1,4-DHP 引入高分子薄膜结构中, 发现当 DHP 的取代度 > 0.029 时, 薄膜表现出近 100% 的紫外线吸收能力, 同时表现出优异的耐溶剂性和耐温性。以上研究表明 DHP 类衍生物有望开发为兼具抗氧化能力的全新一代高效防晒类产品。

基于以上报道, 本研究通过基于片段的药物设计 (fragment-based drug design, FBDD) 策略, 使用拼合原理, 将已有化学防晒剂 (如 MEC、二苯酮-3、阿伏苯宗、DHHB、OCR 等, 图 1)、具有防晒能力或抗氧化作用天然产物 (如槲皮素、根皮素、香草醛、姜黄素、白藜芦醇、红景天苷等) 的优势结构片段 (如邻甲氧基苯酚、儿茶酚、叔丁苯、苯甲醚等) 引入 DHP 母核^[28], 用于构建结构类型多样的 DHP 类衍生物 (图 2), 期望能够联合 DHP 自身和新引入基团的优势, 获得兼具突出抗氧化能力和防晒能力的全新化合物。

为了探究不同取代基对抗氧化及紫外吸收能

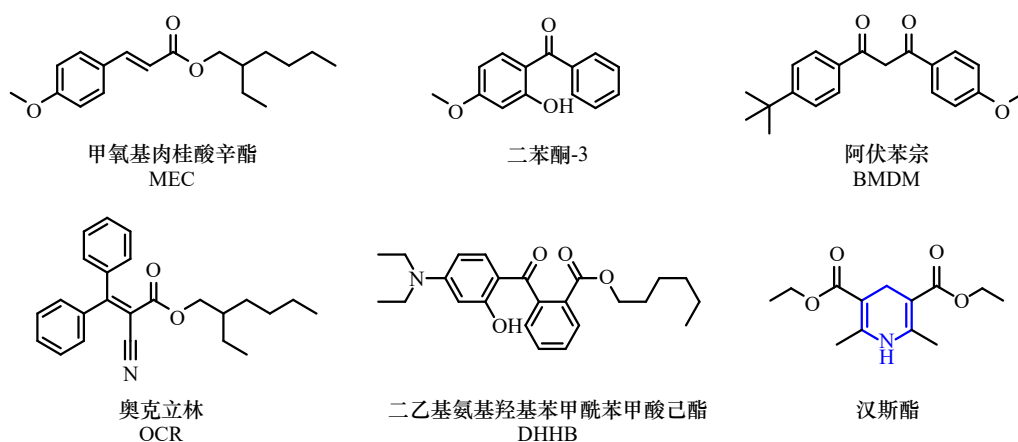


图 1 代表性的防晒剂及二氢吡啶类化合物

Fig. 1 Representative sunscreen agents and dihydropyridine compounds

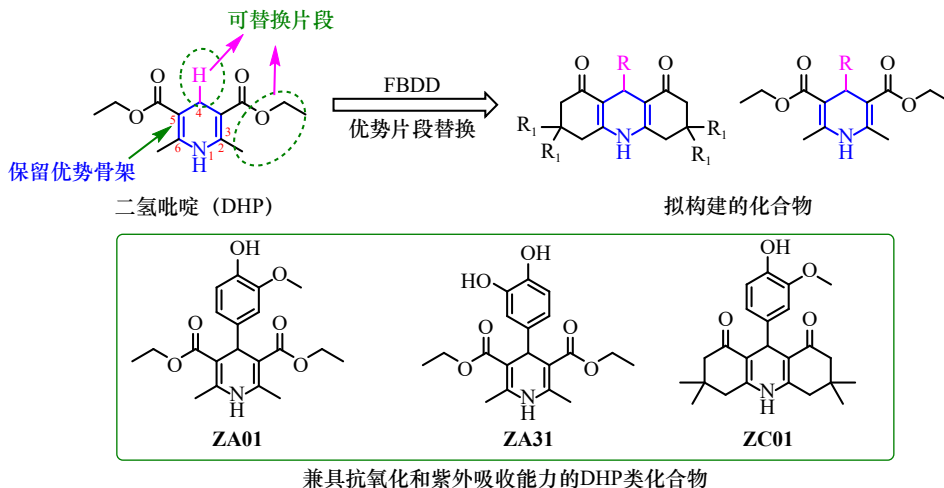


图2 本研究通过FBDD构建新型抗氧化剂及防晒剂的策略及高活性目标化合物

Fig. 2 Strategy for constructing novel antioxidants and sunscreens via FBDD and high activity target compounds

力的影响,笔者构建了DHP母核2、3、5、6位含有不同取代基的ZA、ZB和ZC共3个系列的化合物,重点考察了DHP母核上4位取代基对抗氧化及紫外吸收能力的影响,共完成了29个全新化合物的合成及结构确认。通过1,1-二苯基-2-苦基肼(1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl, DPPH)自由基清除法、2,2'-联氮-双-3-乙基苯并噻唑啉-6-磺酸[diammonium 2,2'-azino-bis(3-ethylbenzo thiazoline-6-sulfonic acid), ABTS]自由基清除法、铁还原抗氧化能力(ferric reducing antioxidant power, FRAP)法3种方法对以上目标化合物进行抗氧化能力评价,通过紫外分光光度法测试该类化合物的UVA及UVB波段吸收能力,最终筛选得到抗氧化能力突出、紫外线吸收能力强的候选化合物。

1 材料与方法

1.1 材料

Bruker ARX-400核磁共振仪(美国Bruker公司); Agilent 1100四级杆液质联用仪(美国Agilent公司); SYNERGY酶标仪(美国BioTek Instruments公司); SHIMADZU-UV-2600i紫外可见分光光度计(日本岛津公司)。

乙醇(分析纯,批号:01226763)、三乙烯二胺(含量:99%;批号:0415741005)均购自上海泰坦科技股份有限公司;甲基叔丁基醚(分析纯,批号:016520158)、DPPH(含量:99.5%;批号:013590493)、香草醛(含量:99%;批号:016520137)、达美酮(含量:99%;批号:01015901)均购于上海阿达玛斯试剂有限公司;水为超纯水;3,4-二羟基苯甲醛(批号:01021696)、

对硝基苯甲醛(批号:01087851)均购自上海阿拉丁生化科技股份有限公司,含量均为98%;4-甲磺酰基苯甲醛(批号:A030221)、3,4-二甲氧基苯甲醛(批号:A030028)、4-(二乙氨基)水杨醛(批号:A030148)、丙醛(批号:W310171)均购自安耐吉化学科技有限公司,含量分别为97%、98%、99%、99.5%;5-羟甲基糠醛(上海麦克林生化科技股份有限公司,含量:95%;批号:011980288)。

1.2 方法

1.2.1 目标化合物的合成 本研究所设计的二氢吡啶类目标化合物的通用合成路线如图3所示,首先使用三乙烯二胺与丙烷磺内酯在75%乙醇中反应制备双季铵盐结构的催化剂,研究发现直接使用含乙醇与水的液体催化剂不但催化效率高,而且操作方便。然后使用不同结构的醛基化合物与二酮类化合物、乙酸铵在乙醇中发生3组分的汉斯反应,可得到相应二氢吡啶类目标化合物,绝大多数目标产物经冷却可在反应液中直接析出,少部分需要通过柱层析进行纯化。本研究共获得目标产物29个,根据DHP母核2、3、5、6位取代基的不同,可将其区分为ZA、ZB、ZC系列,其中ZA系列为汉斯酯的衍生物,DHP的2、3、5、6位为开链的酯基或甲基取代,ZB和ZC系列在2、3、5、6位为环状结构取代,具体结构见表1。

以下为反应所需催化剂和DHP类目标化合物ZA01及ZC01的具体合成方法及结构确证数据,其余目标化合物可使用相似方法进行合成,具体

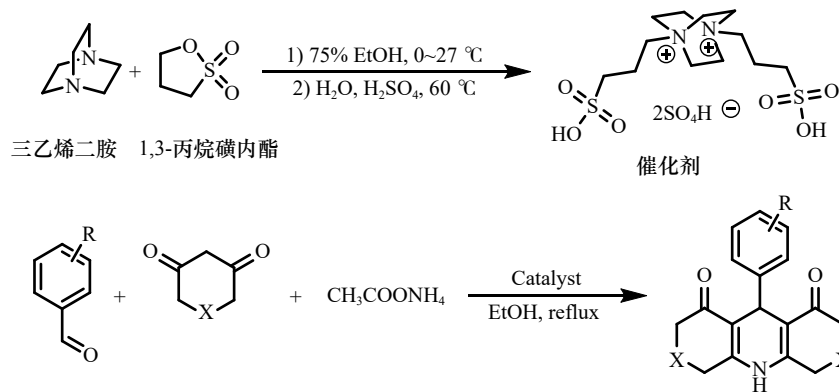


图3 二氢吡啶类目标化合物的通用合成路线

Fig. 3 General synthetic route for dihydropyridine target compounds in this study

表1 已合成3个系列目标化合物的结构列表

Tab. 1 List of the structures of 3 series of synthesized target compounds

ZA系列		ZB系列		ZC系列	
编号	R	编号	R	编号	R
ZA01		ZB02		ZC05	
ZA05		ZB03		ZC09	
ZA09		ZB05		ZC10	
ZA12		ZC01		ZC11	
ZA23		ZC02		ZC12	
ZA31		ZC03		ZC13	
				ZC14	
				ZC15	
				ZC17	
				ZC20	
				ZC21	
				ZC23	
				ZC27	
				ZC28	
				ZC31	
				ZC32	
				ZC37	

结构确证数据见“2.1”项下。

催化剂的制备：250 mL 圆底瓶中加入三乙烯二胺 11.22 g(100 mmol)，70 mL 75% 乙醇溶解，冰水浴中搅拌，24.43 g 1,3-丙烷磺内酯(200 mmol，加入 5 mL 乙醇防止固化)于恒压滴漏斗中慢慢滴入，15 min 内滴毕，继续搅拌 12 h；75 mL 蒸馏水加入，再室温搅拌 4 h。20.2 g 浓硫酸(202 mmol)慢慢滴入，15 min 滴毕，常温搅拌 30 min，再 60 °C 搅拌 10 h，得所需液体催化剂。

9-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-3,3,6,6-四甲基-3,4,6,7,9,10-六氢吡啶-1,8(2H,5H)-二酮(ZC01)的制备：在 20 mL 95% 乙醇中加入香草醛 0.76 g(5 mmol)、达美酮 1.40 g(10 mmol)、乙酸铵 0.58 g

(7.5 mol)，再加入自制催化剂 0.1 mL，油浴升温(89 °C)，搅拌 8 h，析出沉淀。停止加热搅拌，自然冷却至温度<40 °C，抽滤，10 mL 无水乙醇洗，再 10 mL 甲基叔丁基醚洗，抽干，得白色固体，75 °C 真空干燥，称重 1.34 g，收率 68%。¹H-NMR(400 MHz, DMSO)δ 9.10(d, J=87.5 Hz, 1H), 8.60(s, 1H), 6.67(d, J=8.0 Hz, 2H), 6.51(s, 1H), 4.67(s, 1H), 3.57(d, J=69.3 Hz, 3H), 2.47~2.22(m, 4H), 2.22~1.83(m, 4H), 0.94(d, J=47.3 Hz, 12H)。¹³C-NMR(101 MHz, DMSO)δ 194.42(2C), 148.94(2C), 146.67, 144.31, 138.48, 119.74, 114.73, 112.19, 111.73(2C), 55.47, 50.29(2C), 32.09(2C), 31.85(2C), 29.15, 26.36(4C)。HRMS(ESI⁺) m/z: 计算值

$C_{24}H_{30}NO_4^+$ 396.217 5, 实测值 396.216 9。

4-(4-羟基-3-甲氧基苯基)-2,6-二甲基-1,4-二氢吡啶-3,5-二甲酸二甲酯 (ZA01): 50 mL 圆底瓶中, 加入乙酰乙酸乙酯 (1.30 g, 10.0 mmol), 香草醛 (0.76 g, 5 mmol) 和乙酸铵 (0.58 g, 7.5 mmol), 乙腈 10 mL, 再加入对甲苯磺酸 (0.09 g, 0.5 mmol), 油浴升温至 85 °C, 搅拌 12 h。冷却至室温, 将反应液直接拌样, 柱层析 (DCM/MeOH=30:1, 0.1% 氨水) 得产品 ZA01 (1.69 g, 90%), 黄色固体。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.26 (s, 1H), 6.96~6.69 (m, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.34~4.00 (m, 4H), 3.86 (d, *J*=18.0 Hz, 3H), 2.46~2.14 (m, 6H), 1.27 (dt, *J*=22.2, 7.1 Hz, 6H)。¹³C-NMR (101 MHz, DMSO) δ 167.68 (2C), 145.80, 143.91, 143.46 (2C), 140.06, 120.51, 113.85, 110.92, 104.40 (2C), 59.70 (2C), 55.77, 39.16, 19.64 (2C), 14.33 (2C)。HRMS (ESI⁻) *m/z*: 计算值 $C_{20}H_{24}NO_6^-$ 374.160 4, 实测值 374.160 3 Da。

1.2.2 目标化合物抗氧化能力测试 本研究通过 DPPH、ABTS、FRAP 3 种方式测试已合成目标化合物的抗氧化能力, 选取维生素 C (vitamin C, VC)、水溶性的 VE 类似物 Trolox、二氢吡啶类还原剂汉斯酯以及常见防晒剂 MEC 和 OCR (图 1) 作为阳性对照, 具体操作方法如下。

1.2.2.1 DPPH 清除率测试 ① DPPH 自由基溶液的配制: 准确称取 1,1-二苯-2-苦基肼 3.95 mg, 在量瓶中用无水乙醇定容至 50 mL, 避光保存。② 配制待测化合物的甲醇原液 ($1 \times 10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$), 再用 75% 乙醇稀释至不同浓度; 同时配置阳性对照品溶液。③ 反应: 96 孔板中依次加入 180 μL 的 DPPH 自由基溶液和 20 μL 测试样品, 避光下让 2 种溶液充分混合反应。④ 避光静置 30 min, 用酶标仪测量 517 nm 处的吸光度, 重复 3 次取平均值。

DPPH 自由基清除率 = $[1 - (A_1 - A_2) / (A_0)] \times 100\%$ (其中 A_1 为测试样品 + DPPH 溶液的吸光度; A_2 为测试样品 + 无水乙醇的吸光度; A_0 为 DPPH 溶液 + 无水乙醇的吸光度)。

单浓度测试使用样品终浓度为 $100 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, DPPH 终浓度为 $100 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$; 测定 EC_{50} 值使用药物终浓度为 160、80、40、20 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ (部分化合物使用 20、10、5、1 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)。使用 GraphPad Prism 5 软件对浓度 (*X*) 和清除率 (*Y*) 进行线性拟

合, 计算清除率 (*Y*) 为 50% 时对应的样品浓度及标准差 (即 EC_{50} 值)。

1.2.2.2 ABTS⁺清除率测试 ① 配制 $20 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ABTS⁺ 水溶液、 $20 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ $K_2S_2O_8$ 水溶液, 并分别取 700、245 μL, 再加入水 1 055 μL (共计 2 mL, ABTS、 $K_2S_2O_8$ 终浓度分别为 7、2.45 $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$), 避光反应 12 h, 稀释 (50 倍左右) 至在 734 nm 处的吸光度为 0.7 ± 0.02 (ABTS 终浓度 $140 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 左右), 作为 ABTS⁺ 工作液。② 配制系列不同浓度的样品溶液: 样品用甲醇先配制 $10 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 原液, 再用 75% 乙醇稀释至相应浓度。③ 96 孔板中加入 20 μL 上述系列浓度样品溶液, 再加入 180 μL ABTS⁺ 工作液, 同时设置空白和正常对照组。常温避光反应, 5、10、30 min 分别用酶标仪测定 734 nm 处的吸光度。

ABTS 自由基清除率 = $[1 - (A_1 - A_2) / (A_0 - A_b)] \times 100\%$ (A_1 为样品溶液 + ABTS 工作液的吸光度, A_2 为样品溶液 + 溶剂的吸光度, A_0 为 ABTS 工作液 + 溶剂的吸光度, A_b 为溶剂的吸光度)。

最终使用 10 min 测定的 OD 值计算清除率, 单浓度测试使用样品终浓度为 $40 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 测定 EC_{50} 值使用药物终浓度为 40、20、10、5 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ (部分化合物使用 20、10、5、1 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)。使用 GraphPad Prism 5 软件对浓度 (*X*) 和清除率 (*Y*) 进行线性拟合, 计算清除率 (*Y*) 为 50% 时对应的样品浓度, 即 EC_{50} 值。

1.2.2.3 总还原能力测试方法 (FRAP 法) ① FRAP 自由基溶液的配制: 取浓盐酸 ($12 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 0.1 mL 加水至 30 mL, 配制 $40 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 盐酸溶液。称取醋酸钠 1.56 g, 加冰醋酸 8 mL, 用水稀释定容至 500 mL, 至 pH 为 3.6, 得 $0.038 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 醋酸钠缓冲溶液, 置于避光处。称取三吡啶基三嗪 (tripyridyltriazine, TPTZ) 样品 31.23 mg, 用 $40 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的盐酸定容至 10 mL, 得 $10 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ TPTZ 溶液, 置于冰箱中冷藏备用。称取 $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ 162 mg 加入 30 mL 蒸馏水, 混匀, 得 $20 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ $FeCl_3$ 溶液, 备用。② TPTZ 工作液的配制: 2.5 mL $10 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 TPTZ 溶液, 2.5 mL $20 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ 和 25 mL $0.3 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的醋酸缓冲液 (pH 3.6), 按照 1:1:10 比例混合均匀。③ 样品配制: 配置测试样品甲醇原液 ($1 \times 10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$), 再用 75% 乙醇稀释 (测试终浓度为 $100 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$), 同时配置阳性对照 (Trolox/VC) 溶

液。④反应和测试：96孔板中依次加入180 μL TPTZ工作液和20 μL测试样品，避光下充分混合反应；避光静置40 min，用酶标仪测量593 nm处的吸光度，重复3次取平均值。

相对总还原百分率 $=\frac{(A-A_0)}{(A_{\max}-A_0)}\times 100\%$ [A_0 是指没有加测试样时所测的 A_{593} nm处OD值， A 是指加测试样时所测的 A_{593} nm处OD值， A_{\max} 是依据标准曲线计算的最大OD值(一般与实验中所测得的最大值相同)，以此值为准，定义为100%的总还原能力，则可计算待测样品的相对总还原百分率]。

1.2.3 已合成目标化合物的紫外吸收能力测试 配置测试样品甲醇原液(1×10^{-2} mol·L⁻¹)，取80 μL用无水乙醇稀释至3.2 mL，得测试样品浓度 2.5×10^{-4} mol·L⁻¹(部分样品在此基础上再稀释2倍或4倍)。打开紫外可见分光光度计，取配置好的样品2 mL加入测试池，参比池加入无水乙醇，进行基线校正后，测试并记录波长280~450 nm吸光度，阳性对照包括常用防晒剂MEC、OCR以及VC、Trolox。

2 结果与讨论

2.1 已合成的目标化合物

参照“1.2.1”项下通用合成方法，选取相应的醛类合成原料，共成功构建了二氢吡啶类衍生物29个，表1汇总了所有已合成二氢吡啶类目标化合物的结构。除了“1.2.1”中已列出的2个化合物外，以下为其余已合成新化合物的名称、合成方法及结构确证数据：

①2-(3,5-二(乙氧羰基))-2,6-二甲基-1,4-二氢吡啶-4-基)苯磺酸(ZA05)：采用和制备ZA01相似方法，得目标产品(1.37 g, 67%)，黄色固体。¹H-NMR(400 MHz, DMSO)δ8.28(d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.81(dd, $J=20.5, 7.0$ Hz, 2H), 7.54~7.42(m, 1H), 4.49~4.38(m, 1H), 4.16~3.99(m, 4H), 2.50(s, 3H), 2.38(s, 3H), 1.27~1.11(m, 6H)。¹³C-NMR(101 MHz, DMSO)δ166.06(2C), 155.25(2C), 147.10, 139.95, 137.67, 129.02, 127.76, 127.13, 107.05(2C), 58.69(2C), 50.04, 20.97(2C), 19.08(2C)。HRMS(ESI⁻) m/z ：计算值C₁₉H₂₂NO₇S⁻ 408.1117，实测值408.1112。

②4-乙基-2,6-二甲基-1,4-二氢吡啶-3, 5-二甲酸二甲酯(ZA09)：采用和制备ZA01相似方法，得目标产品(1.6 g, 64%)，黄色固体。¹H-NMR

(400 MHz, CDCl₃) δ 4.34~4.06(m, 4H), 3.91(t, $J=5.6$ Hz, 1H), 2.29(s, 6H), 1.42~1.32(m, 2H), 1.29(t, $J=7.1$ Hz, 6H), 0.75(t, $J=7.5$ Hz, 3H)。¹³C-NMR(101 MHz, CDCl₃) δ 168.19(2C), 144.73(2C), 102.81(2C), 59.56(2C), 34.10, 29.29, 19.48(2C), 14.42(2C), 9.25。HRMS(ESI⁺) m/z ：计算值C₁₅H₂₄NO₄⁺ 282.1705，实测值282.1687。

③4-(3,5-二(乙氧羰基))-2,6-二甲基-1,4-二氢吡啶-4-基)苯甲酸(ZA12)：采用和制备ZA01相似方法，得目标产品(0.78 g, 42%)，黄色固体。¹H-NMR(400 MHz, DMSO)δ9.19(s, 1H), 7.69(d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.06(d, $J=8.2$ Hz, 2H), 4.85(s, 1H), 4.16~3.83(m, 4H), 2.35~2.09(m, 6H), 1.13(t, $J=7.1$ Hz, 6H)。¹³C-NMR(101 MHz, DMSO) δ170.02, 166.99(2C), 148.57, 145.32(2C), 138.25, 128.56(2C), 126.13(2C), 101.79(2C), 58.87(2C), 55.98, 18.15(2C), 14.15(2C)。HRMS(ESI⁺) m/z ：计算值C₂₀H₂₄NO₆⁺ 374.1604，实测值374.1610。

④4-(4-(甲氧羰基)苯基)-2,6-二甲基-1,4-二氢吡啶-3,5-二甲酸二甲酯(ZA23)：采用和制备ZA01相似方法，得目标产品(1.0 g, 67%)，白色固体。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃)δ7.89(d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.35(d, $J=8.3$ Hz, 2H), 5.04(s, 1H), 4.08(qd, $J=7.1, 4.4$ Hz, 4H), 3.88(s, 3H), 2.35(s, 6H), 1.22(dd, $J=16.5, 9.4$ Hz, 6H)。¹³C-NMR(101 MHz, CDCl₃)δ167.30(2C), 167.25, 152.94, 144.13(2C), 129.32(2C), 128.12(2C), 127.96, 103.71(2C), 59.84(2C), 51.93, 40.00, 19.66(2C), 14.24(2C)。HRMS(ESI⁺) m/z ：计算值C₂₁H₂₆NO₆⁺ 388.1760，实测值388.1755。

⑤二乙基 4-(3,4-二羟基苯基)-2,6-二甲基-1,4-二氢吡啶-3,5-二甲酸二甲酯(ZA31)：采用和制备ZA01相似方法，得目标产品(0.33 g, 21%)，黄色固体。¹H-NMR(400 MHz, DMSO)δ8.67(s, 1H), 8.58(s, 1H), 6.53(dd, $J=12.7, 5.1$ Hz, 2H), 6.39(dd, $J=8.1, 2.1$ Hz, 1H), 4.70(s, 1H), 3.99(qd, $J=7.0, 3.3$ Hz, 4H), 2.23(s, 6H), 1.14(t, $J=7.1$ Hz, 6H)。¹³C-NMR(101 MHz, DMSO)δ167.23(2C), 144.47(2C), 144.20, 143.04, 139.41, 118.04, 114.88, 114.74, 102.15(2C), 58.94(2C), 37.83, 18.05(2C), 14.16(2C)。HRMS(ESI⁻) m/z ：计算值C₁₉H₂₂NO₆⁻ 360.1447，实测值360.1443。

⑥9-(3-羟基-5-(羟甲基))-2-甲基吡啶-4-基)-

3,4,6,7,9,10-六氢吡啶-1,8(2H,5H)-二酮 (**ZB02**): 采用和制备 **ZC01** 相似方法, 得目标产品 (1.68 g, 95%), 黄色固体。¹H-NMR(400 MHz, DMSO) δ 9.86(s, 1H), 7.83(s, 1H), 5.76(s, 1H), 5.01(s, 2H), 4.39(s, 1H), 2.50(s, 4H), 2.29(s, 3H), 2.16(s, 4H), 1.81(d, $J=35.2$ Hz, 4H)。¹³C-NMR(101 MHz, CDCl₃) δ 195.78(2C), 189.33, 153.54(2C), 153.40, 147.12, 139.90, 137.72, 133.74, 109.74(2C), 59.56, 48.44(2C), 39.31, 21.35(2C), 20.44(2C), 19.50。HRMS(ESI⁺) m/z : 计算值 C₂₀H₂₃N₂O₄⁺ 355.165 8, 实测值 355.165 3。

⑦9-(4-(二乙氨基)-2-羟基苯基)-3,4,6,7,9,10-六氢吡啶-1,8(2H,5H)-二酮 (**ZB03**): 采用和制备 **ZC01** 相似方法, 得目标产品 (1.62 g, 85%), 黄色固体。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 6.79(d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.43~6.18(m, 2H), 4.57(s, 1H), 3.29(d, $J=5.6$ Hz, 4H), 2.87~1.89(m, 12H), 1.13(t, $J=6.8$ Hz, 6H)。¹³C-NMR(101 MHz, CDCl₃) δ 194.87(2C), 159.79, 151.47, 147.35, 128.68(2C), 115.25, 113.21(2C), 108.34, 98.36, 44.31(2C), 37.18, 36.85, 30.51, 28.12, 27.65, 20.70, 20.25, 12.66(2C)。HRMS(ESI⁺) m/z : 计算值 C₂₃H₂₉N₂O₃⁺ 381.217 8, 实测值 381.217 2。

⑧2-(1,8-二氧化-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-十氢吡啶-9-基) 苯磺酸 (**ZB05**): 采用和制备 **ZC01** 相似方法, 得目标产品 (1.72 g, 92%), 浅黄色固体。¹H-NMR(400 MHz, DMSO) δ 9.15(s, 1H), 7.71(d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.33(d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.11(dd, $J=15.2, 7.6$ Hz, 3H), 6.98(t, $J=7.2$ Hz, 1H), 5.72(s, 1H), 2.37(dd, $J=26.6, 19.6$ Hz, 4H), 2.08(s, 4H), 1.79(s, 4H)。¹³C-NMR(101 MHz, DMSO) δ 194.79(2C), 151.68(2C), 145.41, 142.80, 133.06, 128.64, 127.68, 124.63, 113.20(2C), 37.00(2C), 33.89, 26.66(2C), 20.41(2C)。HRMS(ESI⁺) m/z : 计算值 C₂₅H₂₄NO₈S₂⁻ 530.094 3, 实测值 530.195 2。

⑨9-(3-羟基-5-(羟基甲基)-2-甲基吡啶-4-基)-3,3,6,6-四甲基-3,4,6,7,9,10-六氢吡啶-1,8(2H,5H)-二酮 (**ZC02**): 采用和制备 **ZC01** 相似方法, 得目标产品 (1.85 g, 90%), 白黄色固体。¹H-NMR(400 MHz, DMSO) δ 10.78(s, 1H), 8.13(s, 1H), 4.99(s, 2H), 4.50(d, $J=14.5$ Hz, 1H), 4.22(d, $J=14.0$ Hz, 1H), 2.38(d, $J=14.4$ Hz, 4H), 2.01(d,

$J=20.3$ Hz, 3H), 1.05(s, 3H), 0.93(s, 3H), 0.86(s, 6H)。¹³C-NMR(101 MHz, DMSO) δ 167.103(2C), 146.36(3C), 144.96, 142.73, 132.51, 130.23, 110.34(2C), 58.86, 50.30(2C), 41.17(2C), 31.53, 31.30, 26.43(4C), 18.04。HRMS(ESI⁺) m/z : 计算值 C₂₄H₃₁N₂O₄⁺ 412.231 7, 实测值 412.212 4。

⑩9-(4-(二乙氨基)-2-羟基苯基)-3,3,6,6-四甲基-3,4,6,7,9,10-六氢吡啶-1,8(2H,5H)-二酮 (**ZC03**): 采用和制备 **ZC01** 相似方法, 得目标产品 (0.6 g, 29%), 白色固体。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 6.80(d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.45~6.19(m, 2H), 4.57(s, 1H), 3.29(d, $J=6.9$ Hz, 4H), 2.57(d, $J=17.3$ Hz, 1H), 2.41(d, $J=17.3$ Hz, 1H), 2.32~2.12(m, 4H), 2.02(d, $J=14.7$ Hz, 2H), 1.13(t, $J=6.9$ Hz, 6H), 1.09(s, 3H), 1.04(s, 3H), 0.96(s, 6H)。¹³C-NMR(101 MHz, CDCl₃) δ 194.18(2C), 157.54, 147.37(2C), 128.60, 121.16, 113.89, 111.92(3C), 108.34, 98.51, 50.85(2C), 44.31(2C), 41.68(2C), 32.11(2C), 31.60, 27.60(2C), 28.99(2C), 12.67(2C)。HRMS(ESI⁺) m/z : 计算值 C₂₇H₃₇N₂O₃⁺ 437.280 4, 实测值 437.279 9。

⑪2-(3,3,6,6-四甲基-1,8-二氧化-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-十氢吡啶-9-基) 苯磺酸 (**ZC05**): 采用和制备 **ZC01** 相似方法, 得目标产品 (1.89 g, 88%), 浅黄色固体。¹H-NMR(400 MHz, DMSO) δ 9.01(s, 1H), 7.65(d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.28(d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.08(t, $J=6.8$ Hz, 1H), 6.98(d, $J=7.1$ Hz, 1H), 5.88(s, 1H), 2.31(q, $J=16.7$ Hz, 4H), 1.99(q, $J=15.9$ Hz, 4H), 0.93(d, $J=33.8$ Hz, 12H)。¹³C-NMR(101 MHz, DMSO) δ 193.36(2C), 163.52(2C), 147.26, 141.44, 130.45, 128.72, 127.49, 124.06, 112.84(2C), 50.92(2C), 39.71(2C), 31.63(2C), 30.00(2C), 28.99, 26.43(2C)。HRMS(ESI⁺) m/z : 计算值 C₂₃H₂₈NO₅S⁺ 430.168 8, 实测值 430.170 1。

⑫9-乙基-3,3,6,6-四甲基-3,4,6,7,9,10-六氢吡啶-1,8(2H,5H)-二酮 (**ZC09**): 采用和制备 **ZC01** 相似方法, 得目标产品 (1.05 g, 70%), 淡黄色固体。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 6.36(s, 1H), 4.09(t, $J=4.7$ Hz, 1H), 2.42~2.16(m, 8H), 1.50(qd, $J=7.5, 4.9$ Hz, 2H), 1.11(d, $J=5.2$ Hz, 12H), 0.74(t, $J=7.5$ Hz, 3H)。¹³C-NMR(101 MHz, CDCl₃) δ 195.93(2C), 149.24(2C), 112.38(2C), 50.98(2C), 41.24(2C), 32.52(2C), 29.73, 28.06, 27.28(2C), 27.12(2C),

9.58。HRMS(ESI⁺)*m/z*: 计算值C₁₉H₂₈NO₂⁺302.212 0, 实测值 302.221 6。

⑬9-异丙基-3,3,6,6-四甲基-3,4,6,7,9,10-六氢吡啶-1,8(2H、5H)-二酮 (**ZC10**): 采用和制备 **ZC01** 相似方法, 得目标产品 (0.89 g, 57%), 浅黄色固体。¹H-NMR(400 MHz, DMSO) δ 9.10(s, 1H), 3.80(d, *J*=3.8 Hz, 1H), 2.33(q, *J*=17.3 Hz, 4H), 2.14(q, *J*=16.2 Hz, 4H), 1.59~1.47(m, 1H), 1.01(t, *J*=15.3 Hz, 12H), 0.64(d, *J*=6.9 Hz, 6H)。¹³C-NMR (101 MHz, DMSO) δ 194.96(2C), 150.90(2C), 109.33(2C), 50.47(2C), 40.14(2C), 34.62, 31.87(2C), 30.94, 29.44(2C), 26.49(2C), 19,13(2C)。HRMS (ESI⁺) *m/z*: 计算值 C₂₀H₃₀NO₂⁺ 316.227 7, 实测值 316.227 1。

⑭9-(叔丁基)-3,3,6,6-四甲基-3,4,6,7,9,10-六氢吡啶-1,8(2H、5H)-二酮 (**ZC11**): 采用和制备 **ZC01** 相似方法, 得目标产品 (1.40 g, 69%), 白色固体。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.85(d, *J*=8.2 Hz, 1H), 7.57(d, *J*=8.2 Hz, 1H), 4.70(s, 1H), 2.60~2.23(m, 4H), 2.15(dd, *J*=23.9, 14.3 Hz, 4H), 1.02(dd, *J*=15.2, 10.6 Hz, 12H), 0.88(s, 9H)。¹³C-NMR(101 MHz, CDCl₃) δ 197.23, 196.92, 166.59, 151.16, 110.94, 110.10, 50.76(2C), 40.86, 40.09, 38.40, 29.98, 28.69, 28.22, 27.64, 27.38(3C), 27.00, 26.83。HRMS(ESI⁺) *m/z*: 计算值 C₂₃H₂₆NO₂⁺ 348.196 4, 实测值 348.257 5。

⑮4-(3,3,6,6-四甲基-1,8-二氧代-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-十氢吡啶-9基)苯甲酸 (**ZC12**): 采用和制备 **ZC01** 相似方法, 得目标产品 (1.77 g, 90%), 黄色固体。¹H-NMR(400 MHz, DMSO) δ 12.67(s, 1H), 9.36(s, 1H), 7.75(d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.27(d, *J*=8.3 Hz, 2H), 4.87(s, 1H), 2.47(d, *J*=17.2 Hz, 2H), 2.34(d, *J*=17.0 Hz, 2H), 2.18(d, *J*=16.1 Hz, 2H), 1.98(d, *J*=16.1 Hz, 2H), 0.99(d, *J*=19.1 Hz, 6H), 0.85(s, 6H)。¹³C-NMR(101 MHz, DMSO) δ 194.30(2C), 167.25, 151.97, 149.61(2C), 128.80 (2C), 128.09, 127.80(2C), 110.89(2C), 50.14(2C), 33.36(2C), 32.11(3C), 29.04(2C), 26.39(2C)。HRMS (ESI⁺) *m/z*: 计算值 C₂₄H₂₈NO₄⁺ 394.201 8, 实测值 394.201 4。

⑯3,3,6,6-四甲基-9-(4-硝基苯基)-3,4,6,7,9,10-六氢吡啶-1,8(2H,5H)-二酮 (**ZC13**): 采用和制备 **ZC01** 相似方法, 得目标产品 (1.1 g, 56%), 浅灰

色固体。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.17~7.97(m, 2H), 7.60~7.42(m, 2H), 5.12(s, 1H), 2.36(dd, *J*=42.7, 16.8 Hz, 4H), 2.18(dd, *J*=41.3, 16.4 Hz, 4H), 1.09(s, 6H), 0.95(s, 6H)。¹³C-NMR(101 MHz, CDCl₃) δ 195.89(2C), 153.99, 149.41(2C), 146.03, 128.95(2C), 123.24(2C), 112.19(2C), 50.39(2C), 40.49(2C), 34.37, 32.48(2C), 29.30(2C), 26.94(2C)。HRMS(ESI⁺) *m/z*: 计算值 C₂₄H₂₇N₂O₂⁺ 375.207 3, 实测值 395.196 7。

⑰9-(3,4-二甲氧基苯基)-3,3,6,6-四甲基-3,4,6,7,9,10-六氢吡啶-1(2H,5H)-二酮 (**ZC14**): 采用和制备 **ZC01** 相似方法, 得目标产品 (1.84 g, 90%), 黄色固体。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.65 (s, 1H), 6.93(d, *J*=1.7 Hz, 1H), 6.83(dd, *J*=8.2, 1.7 Hz, 1H), 6.67(d, *J*=8.3 Hz, 1H), 5.05(s, 1H), 3.78(d, *J*=21.0 Hz, 6H), 2.22(dt, *J*=29.1, 16.4 Hz, 8H), 1.18~0.86(m, 12H)。¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 195.76(2C), 148.43, 148.29(2C), 147.14, 139.44, 119.87, 113.48(2C), 111.90, 110.73, 55.75(2C), 50.81(2C), 40.92(2C), 32.94, 32.59(2C), 29.57(2C), 27.02(2C)。HRMS(ESI⁺) *m/z*: 计算值 C₃₀H₆₂N₂NaO₈⁺ 841.440 4, 实测值 841.439 8。

⑱3,3,6,6-四甲基-9-(4-(甲磺酰基)苯基)-3,4,6,7,9,10-六氢吡啶-1,8(2H,5H)-二酮 (**ZC15**): 采用和制备 **ZC01** 相似方法, 得目标产品 (0.43 g, 20%), 黄色固体。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.77(d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.54(d, *J*=8.3 Hz, 2H), 5.14(s, 1H), 3.00(s, 3H), 2.41(d, *J*=16.7 Hz, 2H), 2.25(dd, *J*=16.5, 11.2 Hz, 4H), 2.14(d, *J*=16.4 Hz, 2H), 1.11(d, *J*=9.4 Hz, 6H), 0.95(s, 6H)。¹³C-NMR(101 MHz, CDCl₃) δ 195.07(2C), 152.54, 147.70(2C), 137.74, 129.19(2C), 127.14(2C), 112.99(2C), 50.57(2C), 44.61, 41.29(2C), 34.30, 32.74(2C), 29.43(2C), 27.21(2C)。HRMS(ESI⁺) *m/z*: 计算值 C₂₄H₃₀NO₄S⁺ 428.189 6, 实测值 428.189 1。

⑲9-(4-氯苯基)-3,3,6,6-四甲基-3,4,6,7,9,10-六氢吡啶-1,8(2H,5H)-二酮 (**ZC17**): 采用和制备 **ZC01** 相似方法, 得目标产品 (1.68 g, 88%), 黄色固体。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.29(s, 2H), 7.16(d, *J*=8.4 Hz, 2H), 5.05(s, 1H), 2.24(ddd, *J*=35.3, 32.6, 16.5 Hz, 8H), 1.02(d, *J*=47.4 Hz, 12H)。¹³C-NMR(101 MHz, CDCl₃) δ 195.41(2C), 147.94(2C), 145.01, 131.56, 129.48(2C), 128.09(2C),

113.34(2C), 50.71(2C), 41.09(2C), 33.35, 32.36(2C), 29.50(2C), 27.14(2C)。HRMS(ESI⁺) *m/z*: 计算值 C₂₃H₂₇ClNO₂⁺ 384.173 0 实测值, 384.172 5。

⑩9-(4-甲氧基苯基)-3,3,6,6-四甲基-3,4,6,7,9,10-六氢吡啶-1,8(2H,5H)-二酮 (**ZC20**): 采用和制备 **ZC01** 相似方法, 得目标产品 (1.91 g, 98%), 黄色固体。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.22(d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.02(d, *J*=8.1 Hz, 2H), 5.06(s, 1H), 2.87~2.69(m, 1H), 2.44~2.09(m, 8H), 1.16(d, *J*=6.9 Hz, 6H), 1.03(d, *J*=39.3 Hz, 12H)。¹³C-NMR(101 MHz, CDCl₃) δ 195.36(2C), 147.22(2C), 146.05, 143.63, 127.79(2C), 126.01(2C), 114.00(2C), 50.77(2C), 41.33(2C), 33.59, 32.73(2C), 29.40(2C), 27.39(2C), 23.94(2C)。HRMS(ESI⁺) *m/z*: 计算值 C₂₆H₃₄NO₂⁺ 392.259 0, 实测值 392.258 5。

⑪9-(4-甲氧基苯基)-3,3,6,6-四甲基-3,4,6,7,9,10-六氢吡啶-1,8(2H,5H)-二酮 (**ZC21**): 采用和制备 **ZC01** 相似方法, 得目标产品 (1.85 g, 93%), 浅黄色固体。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.24(d, *J*=8.6 Hz, 2H), 6.72(d, *J*=8.6 Hz, 2H), 5.03(s, 1H), 3.70(s, 3H), 2.23(dq, *J*=22.7, 16.5 Hz, 8H), 1.17~0.88(m, 12H)。¹³C-NMR(101 MHz, CDCl₃) δ 195.50(2C), 157.67, 147.54(2C), 138.98, 128.97(2C), 113.87(2C), 113.33(2C), 55.08, 50.78(2C), 41.11(2C), 32.77, 32.67(2C), 29.51(2C), 27.19(2C)。HRMS(ESI⁺) *m/z*: 计算值 C₂₄H₂₉NNaO₃⁺ 402.204 5, 实测值 402.203 9。

⑫4-(3,3,6,6-四甲基-1,8-二氧代-1,2,3,4,5,6,7,8,9,10-十氢吡啶-9-基) 苯甲酸甲酯 (**ZC23**): 采用和制备 **ZC01** 相似方法, 得目标产品 (1.99 g, 91%), 黄色固体。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.89(d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.43(d, *J*=8.3 Hz, 2H), 5.12(s, 1H), 3.86(s, 3H), 2.40(d, *J*=16.6 Hz, 2H), 2.19(dd, *J*=37.9, 17.3 Hz, 6H), 1.00(d, *J*=61.6 Hz, 12H)。¹³C-NMR(101 MHz, CDCl₃) δ 195.10(2C), 167.45, 151.68(2C), 147.59(2C), 129.45(2C), 128.22(2C), 127.71, 113.27(2C), 51.96, 50.63(2C), 41.24(2C), 34.11, 32.69(2C), 29.54(2C), 26.99(2C)。HRMS(ESI⁺) *m/z*: 计算值 C₂₅H₃₀NO₄⁺ 408.217 5, 实测值 408.217 0。

⑬3,3,6,6-四甲基-9-(吡啶-4-基)-3,4,6,7,9,10-六氢吡啶-1,8(2H,5H)-二酮 (**ZC27**): 采用和制备 **ZC01** 相似方法, 得目标产品 (0.59 g, 34%), 黄

色固体。¹H-NMR(400 MHz, DMSO) δ 9.42(s, 1H), 8.36(d, *J*=5.8 Hz, 2H), 7.12(d, *J*=5.8 Hz, 2H), 4.80(s, 1H), 2.46(d, *J*=17.3 Hz, 2H), 2.35(d, *J*=17.1 Hz, 2H), 2.19(d, *J*=16.1 Hz, 2H), 2.01(d, *J*=16.1 Hz, 2H), 1.01(s, 6H), 0.87(s, 6H)。¹³C-NMR(101 MHz, DMSO) δ 194.33(2C), 154.86, 150.08(2C), 149.06(2C), 122.97(2C), 110.05(2C), 50.06(2C), 40.13(2C), 32.89, 32.11(2C), 28.94(2C), 26.49(2C)。HRMS(ESI⁺) *m/z*: 计算值 C₂₂H₂₇N₂O₂⁺ 351.207 3, 实测值 351.206 8。

⑭3,3,6,6-四甲基-9-(吡啶-2-基)-3,4,6,7,9,10-六氢吡啶-1,8(2H,5H)-二酮 (**ZC28**): 采用和制备 **ZC01** 相似方法, 得目标产品 (0.31 g, 17%), 浅黄色固体。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.38(d, *J*=4.1 Hz, 1H), 7.61(d, *J*=7.8 Hz, 1H), 7.53(d, *J*=1.7 Hz, 1H), 6.97(d, *J*=1.1 Hz, 1H), 5.98(s, 1H), 5.20(s, 1H), 2.26(dq, *J*=36.5, 16.4 Hz, 8H), 1.09(s, 6H), 0.99(s, 6H)。¹³C-NMR(101 MHz, CDCl₃) δ 195.48(2C), 163.44, 148.79, 148.08(2C), 135.62, 124.47, 121.13, 112.69(2C), 50.71(2C), 41.38(2C), 36.54, 32.79(2C), 29.54(2C), 26.99(2C)。HRMS(ESI⁺) *m/z*: 计算值 C₂₂H₂₇N₂O₂⁺ 351.207 3, 实测值 351.206 7。

⑮9-((1,3-二氧代异吡啶啉-2-基) 甲基)-3,3,6,6-四甲基-3,4,6,7,9,10-六氢吡啶-1,8(2H,5H)-二酮 (**ZC29**): 采用和制备 **ZC01** 相似方法, 得目标产品 (1.88 g, 87%), 黄色固体。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.79(dd, *J*=5.4, 3.0 Hz, 1H), 7.72~7.60(m, 1H), 4.50(t, *J*=4.8 Hz, 1H), 3.71(d, *J*=4.9 Hz, 1H), 2.23(ddd, *J*=57.9, 30.9, 16.2 Hz, 4H), 1.07(d, *J*=23.2 Hz, 6H)。¹³C-NMR(101 MHz, CDCl₃) δ 195.93(2C), 168.69(2C), 149.56(2C), 133.66(2C), 132.26(2C), 122.89(2C), 110.10(2C), 50.61(2C), 41.33(2C), 40.61, 32.63(2C), 28.80(2C), 28.35, 28.09(2C)。HRMS(ESI⁺) *m/z*: 计算值 C₂₆H₂₉N₂O₄⁺ 433.212 7, 实测值 433.215 3。

⑯9-(3,4-二羟基苯基)-3,3,6,6-四甲基-3,4,6,7,9,10-六氢吡啶-1,8(2H,5H)-二酮 (**ZC31**): 采用和制备 **ZC01** 相似方法, 得目标产品 (1.71 g, 90%), 黄色固体。¹H-NMR(400 MHz, DMSO) δ 9.17(s, 1H), 8.53(s, 1H), 8.41(s, 1H), 6.60(d, *J*=1.7 Hz, 1H), 6.47(d, *J*=8.1 Hz, 1H), 6.37(dd, *J*=8.1, 1.8 Hz, 1H), 4.64(s, 1H), 2.40(s, 2H), 2.29(d,

$J=17.0$ Hz, 2H), 2.15(d, $J=16.1$ Hz, 2H), 1.98(d, $J=16.1$ Hz, 2H), 0.98(t, $J=34.0$ Hz, 12H)。 ^{13}C -NMR(101 MHz, DMSO) δ 194.32(2C), 148.70(2C), 144.16, 142.85, 138.54, 118.14, 115.50, 114.72, 111.87(2C), 54.45, 40.13(2C), 32.10(2C), 31.65, 29.11(2C), 26.56(2C)。HRMS(ESI⁺) m/z : 计算值 $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{NO}_4^+$ 382.201 8, 实测值 382.201 5。

⑳9-(2,4-二羟基苯基)-3,3,6,6-四甲基-3,4,6,7,9,10-六氢吡啶-1,8(2H,5H)-二酮 (**ZC32**): 采用和制备 **ZC01** 相似方法, 得目标产品 (1.65 g, 87%), 橙黄色固体。 ^1H -NMR(400 MHz, DMSO) δ 10.57~9.92(m, 1H), 9.37(s, 1H), 6.72(s, 1H), 6.41(dd, $J=8.3$, 2.4 Hz, 1H), 6.30(d, $J=2.4$ Hz, 1H), 4.91(s, 1H), 2.36~2.15(m, 4H), 2.01(d, $J=15.8$ Hz, 4H), 1.03(s, 3H), 0.97(s, 3H), 0.88(d, $J=6.9$ Hz, 6H)。 ^{13}C -NMR(101 MHz, DMSO) δ 195.78(2C), 164.30, 156.05(2C), 150.01, 128.74, 115.90, 111.72(2C), 111.15, 101.80, 50.44(2C), 40.67(2C), 31.56(3C), 29.16(2C), 26.22(2C)。HRMS(ESI⁺) m/z : 计算值 $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{NO}_4^{2+}$ 383.209 7, 实测值 383.185 6。

㉑9-(5-(羟甲基)呋喃-2-基)-3,3,6,6-四甲基-3,4,6,7,9,10-六氢吡啶-1,8(2H,5H)-二酮 (**ZC37**): 采用和制备 **ZC01** 相似方法, 得目标产品 (0.95 g, 51%), 黄色固体。 ^1H -NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 12.16(s, 1H), 6.19(d, $J=3.2$ Hz, 1H), 5.90(dd, $J=3.1$, 1.6 Hz, 1H), 5.47~5.16(m, 1H), 4.47(s, 2H), 2.34(dd, $J=16.9$, 10.3 Hz, 8H), 1.13(d, $J=33.0$ Hz, 13H)。 ^{13}C -NMR(101 MHz, CDCl_3) δ 189.67, 189.52, 152.56, 151.80, 114.02, 108.56, 107.14, 57.59, 46.89, 46.19, 31.44(4C), 29.73, 29.25(2C), 26.49(2C)。HRMS(ESI⁺) m/z : 计算值 $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}_4^{2+}$ 371.209 7, 实测值 371.187 3。

2.2 已合成目标化合物的抗氧化能力

通过 DPPH、ABTS 和 FRAP 3 种方法测试了单一浓度条件下所有目标化合物的抗氧化能力, 阳性对照包括 VC、VE 的水溶性类似物 Trolox、二氢吡啶类化合物汉斯酯以及常见的防晒剂 MEC、OCR^[29-31]。单浓度测试结果见表 2, 经多浓度测试计算所得 EC_{50} 结果见表 3。

测试结果表明, 目前常用的防晒剂 MEC 及 OCR(图 1) 等, 经 3 种方法测试均未表现出明显抗氧化能力, 而作为饲料添加剂和还原剂的汉斯酯, 则具有中等的抗氧化能力。在 DHP 母核 4 位

表 2 通过 DPPH、ABTS 和 FRAP 法测试目标化合物抗氧化能力结果 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Tab. 2 Results of the antioxidant capacity of target compounds using the DPPH, ABTS and FRAP methods ($\bar{x} \pm s$, $n=3$) %

化合物	DPPH(清除率)	ABTS(清除率)	FRAP(总还原率)
ZA01	83.9±1.2	97.1±4.6	69.8±6.5
ZA05	33.0±0.6	27.1±0.2	14.0±0.2
ZA09	1.8±2.5	24.8±2.1	11.0±0.6
ZA12	2.2±1.4	8.6±1.2	7.2±0.2
ZA23	2.6±0.3	10.7±4.1	10.1±4.6
ZA31	94.4±0.9	72.6±1.2	77.2±6.6
ZB02	14.1±0.6	94.8±1.0	0.5±0.1
ZB03	35.6±0.9	55.5±1.8	45.0±0.8
ZB05	12.3±1.3	13.8±0.2	7.1±0.2
ZC01	95.5±0.7	96.1±6.1	84.3±9.2
ZC02	25.4±0.3	55.8±5.1	0.4±0.1
ZC03	25.1±1.2	87.8±4.4	83.9±1.2
ZC05	12.9±1.1	4.9±0.9	7.3±0.7
ZC09	10.3±0.3	21.4±1.4	7.1±0.1
ZC10	12.3±1.3	30.7±3.4	6.8±0.1
ZC11	12.5±0.1	14.1±3.0	6.8±0.0
ZC12	10.6±0.3	4.7±0.9	6.7±0.2
ZC13	15.4±1.5	6.8±0.9	9.8±0.1
ZC14	13.6±0.7	9.6±0.4	6.8±0.1
ZC15	10.2±1.2	1.2±0.4	7.0±0.1
ZC17	9.3±0.2	1.4±0.7	6.9±0.1
ZC20	9.4±0.6	2.6±0.2	6.9±0.3
ZC21	8.8±0.3	2.0±0.7	7.0±0.1
ZC23	9.9±0.3	1.6±2.6	6.9±0.1
ZC27	11.2±0.7	1.1±2.0	6.8±0.3
ZC28	10.3±0.6	3.3±0.7	6.8±0.1
ZC31	43.9±2.4	46.1±2.2	50.1±0.7
ZC32	52.3±0.9	66.9±3.1	35.2±0.1
ZC37	32.0±0.3	75.6±2.6	2.6±0.1
OCR	3.8±0.3	1.4±4.3	7.0±0.1
MEC	4.1±1.2	3.8±1.7	7.2±0.2
汉斯酯	15.1±0.1	46.4±0.7	27.6±2.9
VC	66.4±0.5	53.9±6.4	59.0±0.6
Trolox	91.6±0.2	73.5±9.9	74.0±2.3

引入来自香草醛结构的 3-甲氧基-4-羟基苯基时 (**ZA01**、**ZC01**), 经 3 种方法测试的抗氧化能力都强于 4 位无取代基的汉斯酯。**ZC01** 不但 ABTS 清除能力强于 VC 和 Trolox, 而且其 DPPH 自由基清除能力和总还原能力亦强于 Trolox, **ZA01** 的总还原能力虽强于 VC, 但稍弱于 Trolox。可见, 2、3、5、6 位为环状结构取代的 **ZC01**, 总体抗氧化能力强于开链结构取代的 **ZA01**, 但并非所有

表 3 经 DPPH、ABTS 和 FRAP 法测试所得 EC₅₀ 值($\bar{x} \pm s$, n=3)

Tab. 3 EC₅₀ values obtained by DPPH, ABTS and FRAP methods($\bar{x} \pm s$, n=3)

化合物	DPPH	ABTS	FRAP
ZA01	51.0±1.9	15.6±2.8	74.5±2.8
ZA31	40.9±2.4	21.4±6.9	73.2±7.5
ZB03	—	31.4±7.6	147.1±1.0
ZC01	32.8±2.2	20.9±5.6	48.9±5.5
ZC03	—	18.2±3.1	61.5±1.8
ZC32	69.5±1.3	32.2±5.5	—
VC	—	41.8±5.2	84.9±11.1
Trolox	35.5±3.0	28.2±3.9	71.4±7.0

注: —未测试。

Note: —Not tested.

环状结构取代的 ZC 系列化合物抗氧化能力都强于相应的 ZA 系列(如 ZA05 vs ZB05/ZC05, ZA31 vs ZC31)。此外, 将 ZC01 中的酚羟基替换为甲氧基(ZC14), 或苯环只有单甲氧基取代(ZC21)时, 抗氧化能力降低。

若 DHP 母核 4 位为邻苯二酚基团取代, 则表现出较强抗氧化能力, 但此时 2、3、5、6 位为开链取代的 ZA31 抗氧化能力强于环状取代的 ZC31, ZA31 的 DPPH 清除能力和总还原能力不但优于 VC, 甚至优于 Trolox(P<0.05)。类似的, 4 位由间苯二酚基团取代的 ZC32 经 3 种方法测试都表现出中等抗氧化能力, 优于汉斯酯。在 DHP 母核 4 位若引入其他类型的酚类取代基团(ZB03、ZC03、ZC32), 同样表现出显著的抗氧化能力, 但弱于 ZA01 及 ZC01。DHP 母核 4 位取代基团取自防晒剂 DHHB 结构(图 1)的 ZB03 和 ZC03 虽然 DPPH 清除能力一般, 但总还原能力和 ABTS 清除能力较强。若将前述各类 DHP 含有酚羟基的取代苯环替换为吡啶环(ZB02、ZC02), 其 DPPH 清除率及总还原能力降低, 但仍保留较强的 ABTS 清除能力; 若吡啶环上不含羟基(ZC27、ZC28), 则 ABTS 清除能力很弱。

若 DHP 母核 4 位取代的苯环上不含酚羟基, 而是磺酸基、羧基、甲磺酸基、酯基、卤素、烷基、甲氧基(ZA12、ZA23、ZB05、ZC05、ZC11~ZC23 等)取代时, 抗氧化能力同样较弱, 大多数化合物甚至弱于汉斯酯, 可见 4 位取代芳香结构中的羟基对提升抗氧化能力至关重要。而 4 位为咪喃衍生物取代时(ZC37), 其 DPPH 及 ABTS 清除能力强于汉斯酯。若 DHP 母核的 4 位

为非芳香性的烷基取代(ZA09、ZC09、ZC10), 其抗氧化能力同样较弱。

对于以上通过单浓度测试筛选出的抗氧化能力强的化合物, 基于 DPPH、ABTS 和 FRAP 法, 通过多浓度测试计算得到其 EC₅₀ 值(表 3)。总体抗氧化能力最强的依旧为 ZC01, 其 3 种方法测试所得 EC₅₀ 值都低于 Trolox, ZA01 和 ZA31 亦表现出色, 虽然对 DPPH 自由基清除效率稍弱于 Trolox, 但总还原能力优于 VC, 与 Trolox 相当, 其 ABTS 自由基清除能力则优于 VC 和 Trolox。此外, 含有 4-*N,N*-二乙基苯酚基取代的 ZB03 对 ABTS 自由基清除能力优于 VC, 而 ZC03 的 ABTS 自由基清除能力和总还原能力同时优于 VC 和 Trolox。

2.3 已合成目标化合物的紫外吸收能力

通过“1.2.3”项下方法测得了所有目标化合物在 280~450 nm 波段的紫外吸收图谱(图 4~5), 图 4 包含了之前所有筛选出抗氧化能力较强化合物的紫外吸收图谱, 可以看到抗氧化剂 VC 和 Trolox 在<300 nm 波段只有微弱的吸收。值得关注的是, 抗氧化能力最强的 ZC01 在 UVA 波段(320~400 nm)有很强的吸收, 强于常用防晒剂 MEC 和 OCR[其主要在 UVB 波段(280~330 nm)有强吸收峰, 使用浓度为正常浓度的 1/2], 其在 UVB 波段也有一定吸收。相比于 ZC01, ZA01 的最大吸收峰发生蓝移, 且吸收强度中等, 但其吸收谱变宽, 在 UVB 波段有一个明显的新吸收峰, 且吸收强度较高。ZC01 的最大吸收峰与汉斯酯类似, 但吸收强度是其 2 倍以上, ZA01 吸收强度亦强于汉斯酯, 可见在 DHP 母核 4 位引入 3-甲氧基-4-羟基苯酚取代基团能有效增强紫外吸收能力。

若将 ZA01 甲氧基替换为酚羟基(ZA31), 虽吸收峰型相似, 但是紫外吸收能减弱, 特别是 UVB 波段吸收大大降低; 而 ZC31 在 UVA 波段吸收能力大大减弱, 其最大吸收峰蓝移至 UVB 波段, 虽强于 ZC01 但又不及 ZA01。对于 4 位取代苯环含有邻位酚羟基的情况, 相应的 ZB03(使用浓度为正常浓度的 1/2)、ZC03(使用浓度为正常浓度的 1/4)和 ZC32, 其吸收峰位于 UVB 波段, 且吸收强烈, 但其在 UVA 波段基本无吸收, 这类化合物很可能其取代苯环邻位酚羟基与 DHP 上的取代羰基形成了分子内氢键, 导致吸收峰发生蓝移。

图 5 为其余 DHP 类目标化合物的紫外吸收图

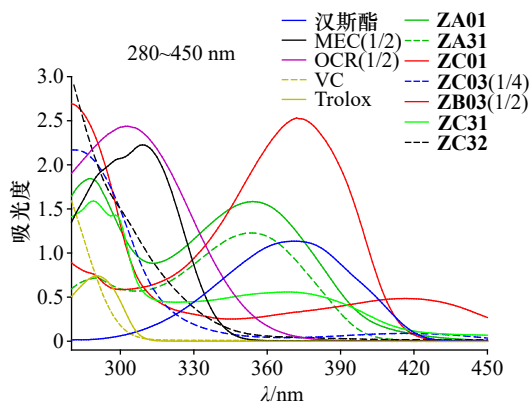


图4 抗氧化能力强的DHP类目标化合物的紫外吸收

括号内 1/2 和 1/4 分别代表正常浓度的 1/2 和 1/4。
Fig. 4 UV absorption spectra of DHP target compounds with strong antioxidant capacity
 The values in parentheses(1/2 and 1/4) indicated half and one-quarter of the standard concentration, respectively.

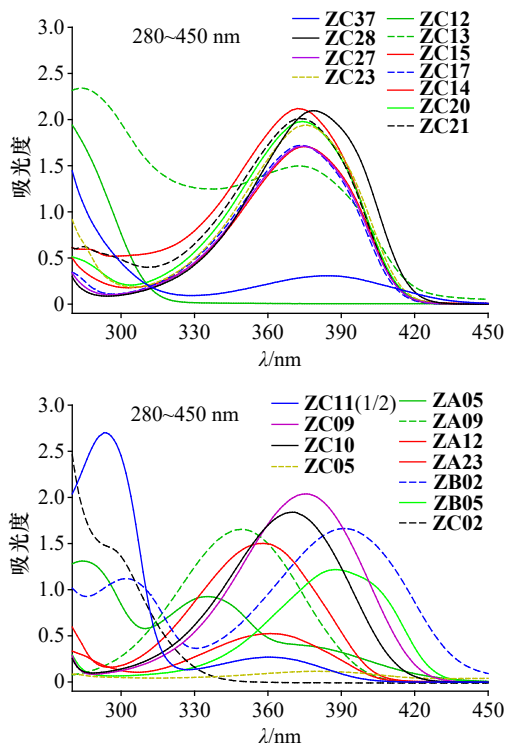


图5 抗氧化能力弱的DHP类目标化合物的紫外吸收

括号内 1/2 代表正常浓度的 1/2。
Fig. 5 UV absorption spectra of DHP target compounds with weak antioxidant capacity
 The value in parentheses(1/2) indicated half of the standard concentration.

谱。可以看到 DHP 母核 4 位为乙基取代的 **ZA09** 相比 **ZC09** 最大吸收峰发生蓝移且吸收强度减弱，与前述 **ZA01** vs **ZC01** 情况类似，可见在 DHP 母核 2、3、4、5 位引入环状取代基相比开链取代基吸收强度高且吸收波段更接近 UVC 波段。若将乙基替换为异丙基 (**ZC10**)，吸收强度略有减弱且吸收峰稍有蓝移，若替换为大位阻的叔丁基

取代 (**ZC11**，使用浓度为正常浓度的 1/2)，吸收峰完全蓝移至 UVB 波段，且吸收非常强烈，但是在 UVA 波段吸收微弱。此外，在 DHP 母核 2、3、4、5 位为环状取代基时，含有双甲基取代的 ZC 系列与无双甲基取代的 ZB 系列紫外吸收有较大差异 (**ZB02** vs **ZC02**)。若 DHP 母核 4 位取代基为取代苯环，苯环上不同取代基对紫外吸收能力影响较大，若为磺酸基、羧基取代，吸收峰主要位于 UVB 波段，若为卤素、酯基、烷基、甲氧基等取代，吸收峰主要位于 UVA 波段，双甲氧基取代时 (**ZC14**)，吸收峰稍有红移，且吸收强度较大。若将苯环替换为吡啶环，吸收峰未见明显位移，但吸收强度略有减弱。此外，若苯环上为硝基取代 (**ZC13**)，其吸收峰可涵盖整个 UVA 和 UVB 波段，该类化合物有望开发为全波段的广谱防晒剂。

3 结论

开发兼具较强抗氧化功能的新型防晒剂有助于全面提升皮肤防护能力，有望克服现有防晒剂的诸多缺陷，具备良好的开发前景。本研究选取同时具备抗氧化和紫外线吸收潜能的 DHP 类化合物为研究目标，通过基于片段的药物设计策略，将现有防晒剂和天然抗氧化剂的关键基团引入 DHP 母核，构建了 29 个结构类型多样的新化合物，通过 DPPH、ABTS 及 FRAP 3 种方法测试了抗氧化效能，通过紫外分光光度法测试了该类化合物对 UVA 和 UVB 波段的紫外吸收能力。研究表明，在 DHP 母核的 4 位引入含有酚羟基取代基团时，抗氧化能力比无取代基团的汉斯酯强；特别是为 3-甲氧基-4-羟基苯基取代时，可获得兼具突出抗氧化及紫外线吸收能力的化合物 **ZA01** 和 **ZC01**；若为邻苯二酚取代 (**ZA31**)，抗氧化能力同样突出，虽然紫外吸收能力有所降低，但吸收波段变宽，可同时兼顾 UVA 和 UVB 波段。对于 DHP 母核 2、3、5、6 位不同取代的 **ZA** 和 **ZC** 系列化合物，虽然抗氧化能力各有特点，但 **ZC** 系列紫外吸收能力一般相对更强 (如 **ZA01** vs **ZC01**)。研究还发现在 DHP 母核 4 位引入对硝基苯取代时，紫外吸收强且吸收波长范围宽；若引入给电子的大位阻叔丁基，则在 UVB 波段产生强烈吸收。以上研究为开发兼具优良抗氧化能力的新型双功能二氢吡啶类防晒剂提供了重要指导，最终筛选出的高活性化合物 **ZA01**、**ZA31** 和

ZC01 值得进行深入研究, 该类化合物有望进一步开发为兼具抗氧化能力的全新一代高效防晒剂。

REFERENCES

- [1] SHETTY N, SCHALKA S, LIM H W, et al. The effects of UV filters on health and the environment[J]. *Photochem Photobiol Sci*, 2023, 22(10): 2463-2471.
- [2] RAJAKUMAR K, GREENSPAN S L, THOMAS S B, et al. SOLAR ultraviolet radiation and vitamin D: A historical perspective[J]. *Am J Public Health*, 2007, 97(10): 1746-1754.
- [3] BRENNER M, HEARING V J. The protective role of melanin against UV damage in human skin[J]. *Photochem Photobiol*, 2008, 84(3): 539-549.
- [4] GUAN L L, LIM H W, MOHAMMAD T F. Sunscreens and photoaging: A review of current literature[J]. *Am J Clin Dermatol*, 2021, 22(6): 819-828.
- [5] CHEN J J, LIU Y, ZHAO Z, et al. Oxidative stress in the skin: Impact and related protection[J]. *Int J Cosmet Sci*, 2021, 43(5): 495-509.
- [6] INFANTE V H P, MAIA CAMPOS P M B G. Applying sunscreen SPF 50 with high antioxidant capacity during fifteen days improves the dermis echogenicity and reduces the reddish skin undertone[J]. *J Cosmet Dermatol*, 2023, 22(3): 872-879.
- [7] BINO A, BALDISSEROTTO A, SCALAMBRA E, et al. Design, synthesis and biological evaluation of novel hydroxyphenyl-1H-benzimidazoles as radical scavengers and UV-protective agents[J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2017, 32(1): 527-537.
- [8] DEMURTAS M, BALDISSEROTTO A, LAMPRONTI I, et al. Indole derivatives as multifunctional drugs: Synthesis and evaluation of antioxidant, photoprotective and antiproliferative activity of indole hydrazones[J]. *Bioorg Chem*, 2019(85): 568-576.
- [9] DE LUCA M, IOELE G, RAGNO G. 1,4-dihydropyridine antihypertensive drugs: Recent advances in photostabilization strategies[J]. *Pharmaceutics*, 2019, 11(2): 85.
- [10] KHEDKAR S A, AUTI P B. 1,4-Dihydropyridines: A class of pharmacologically important molecules[J]. *Mini Rev Med Chem*, 2014, 14(3): 282-290.
- [11] GUO Z, WANG X K, ZHANG T, et al. Design and synthesis of novel dihydropyridine analogs as anti-HBV compounds[J]. *Pharm J Chin People's Liberation Army(解放军药学学报)*, 2009, 25(6): 471-475.
- [12] KASZA Á, HUNYA Á, FRANK Z, et al. Dihydropyridine derivatives modulate heat shock responses and have a neuroprotective effect in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2016, 53(2): 557-571.
- [13] 杨红伟. 新型 4-芳基-1, 4-二氢吡啶衍生物的合成及其抗肺癌活性研究[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2017.
- [14] LIU Y Y, LI L, CHEN X J, et al. QSAR model construction and synthesis of 1, 4-dihydropyridine derivatives[J]. *Chem Res Appl(化学研究与应用)*, 2023, 35(3): 515-524.
- [15] YANG G Z, SHANG X F, CHENG P L, et al. Facile three-component synthesis, insecticidal and antifungal evaluation of novel dihydropyridine derivatives[J]. *Molecules*, 2018, 23(10): 2422.
- [16] 张颖, 付永利, 唐佩娟, 等. 二氢吡啶在畜禽中的应用[J]. *中国畜牧兽医文摘*, 2018, 34(6): 438, 421.
- [17] WANG Y B. Research advance of diludine in feed additives[J]. *Feed Rev(饲料博览)*, 2005(6): 35-37.
- [18] GARDEN S J, GUIMARÃES C R W, CORRÉA M B, et al. Synthetic and theoretical studies on the reduction of electron withdrawing group conjugated olefins using the Hantzsch 1, 4-dihydropyridine ester[J]. *J Org Chem*, 2003, 68(23): 8815-8822.
- [19] 杨勇, 郭发祥. 二氢吡啶及其在饲料生产中的应用[J]. *饲料与畜牧*, 2018(2): 58-60.
- [20] DA COSTA CABRERA D, SANTA-HELENA E, LEAL H P, et al. Synthesis and antioxidant activity of new lipophilic dihydropyridines[J]. *Bioorg Chem*, 2019(84): 1-16.
- [21] LI Y R, WU X J, HUO S Y, et al. Effects of diludin on the growth performance and the antioxidant activity of *Tilapia nilotica*[J]. *J Agric Univ Hebei(河北农业大学学报)*, 2003, 26(3): 11-14, 18.
- [22] SAEED A, SHAHZAD D, ALI LARIK F, et al. Synthesis of 4-aryl-2, 6-dimethyl-3, 5-bis-N-(aryl)-carbamoyl-1, 4-dihydropyridines as novel skin protecting and anti-aging agents[J]. *Bangladesh J Pharmacol*, 2017, 12(2): 210-215.
- [23] VELENA A, ZARKOVIC N, KLUSA V, et al. 1, 4-dihydropyridines as tools for mitochondrial medicine against oxidative stress and associated metabolic disorders[J]. *Curr Org Chem*, 2017, 21(20). Doi: [10.2174/1385272821666170207104206](https://doi.org/10.2174/1385272821666170207104206).
- [24] LETELIER M E, ENTRALA P, LÓPEZ-ALARCÓN C, et al. Nitroaryl-1, 4-dihydropyridines as antioxidants against rat liver microsomes oxidation induced by iron/ascorbate, nitrofurantoin and naphthalene[J]. *Toxicol In Vitro*, 2007, 21(8): 1610-1618.
- [25] GAVIRAGHI G, MICHELI D, TRIST D G. Recent developments in the use of calcium antagonists in myocardial protection[J]. *Pharmacol Res*, 1995, 31(3/4): 251-254.
- [26] LIU H C, YANG H Y, ZHU K K, et al. Facile fabrication of a polyvinyl alcohol-based hydrophobic fluorescent film via the Hantzsch reaction for broadband UV protection[J]. *Mater Horiz*, 2022, 9(2): 815-824.
- [27] HE R Y, WANG X J, CHEN P H, et al. Efficient fabrication of chitin-based films with high UV-blocking and fluorescence via Hantzsch reaction[J]. *Int J Biol Macromol*, 2025(285): 138170.
- [28] LI L Y, CHONG L, HUANG T, et al. Natural products and extracts from plants as natural UV filters for sunscreens: A review[J]. *Animal Model Exp Med*, 2023, 6(3): 183-195.
- [29] PÉREZ-GONZÁLEZ A, CASTAÑEDA-ARRIAGA R, GUZMÁN-LÓPEZ E G, et al. Chalcone derivatives with a high potential as multifunctional antioxidant neuroprotectors[J]. *ACS Omega*, 2022, 7(43): 38254-38268.
- [30] THEODOSIS-NOBELOS P, PAPAGIOUVANNIS G, REKKA E A. A review on vitamin E natural analogues and on the design of synthetic vitamin E derivatives as cytoprotective agents[J]. *Mini Rev Med Chem*, 2021, 21(1): 10-22.
- [31] GHOLAP A D, PARDESHI S R, HATVATE N T, et al. Environmental implications and nanotechnological advances in octocrylene-enriched sunscreen formulations: A comprehensive review[J]. *Chemosphere*, 2024(358): 142235.

收稿日期: 2024-12-06

(本文责编: 蔡珊珊)