

文章编号:1674-2869(2008)04-0008-04

# 1-萘酚的 $\beta$ -取代金属卟啉的合成及其抗菌活性

章颖<sup>1</sup>,肖欣<sup>1</sup>,邓鹏星<sup>1</sup>,黄齐茂<sup>1\*</sup>,潘志权<sup>1</sup>,陈彰评<sup>2</sup>

(1. 武汉工程大学化工与制药学院, 省部共建绿色化工过程教育部重点实验室, 湖北 武汉 430074;

2. 武汉大学化学与分子科学学院, 湖北 武汉 430072)

**摘要:**为了研究新型光敏剂, 利用1-萘酚和2-硝基-5,10,15,20-四苯基金属卟啉反应, 合成了2-(1-羟基萘基)-5,10,15,20-四苯基金属卟啉, 产率达70%以上, 并对其结构进行表征。研究了2-(1-羟基萘基)-5,10,15,20-四苯基铜卟啉和镍卟啉对金黄色葡萄球菌(*Staphylococcus aureus* ATCC 25923)的抑菌活性, 发现2-(1-羟基萘基)-5,10,15,20-四苯基镍卟啉具有一定的光敏抑菌活性。

**关键词:**2-(1-羟基萘基)-5,10,15,20-四苯基金属卟啉; 合成; 抗菌活性; 光敏剂

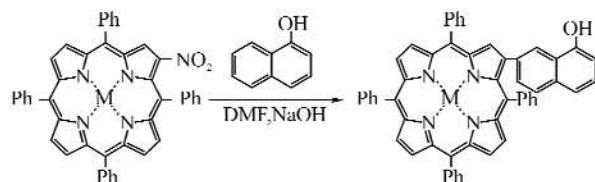
中图分类号:O621.3

文献标识码:A

## 0 引言

光动力疗法<sup>[1~2]</sup> (Photodynamic Therapy, PDT) 是自1999年以来发展起来的一种治疗恶性肿瘤的技术, 它是利用特定的光敏剂在肿瘤组织中的选择性富集和光动力杀伤作用, 造成肿瘤组织的定向损伤而达到治疗癌症目的。卟啉化合物是一类良好的光动力治疗光敏剂, 其光动力效应主要是通过激发出的单线态氧, 基于这种光动力效应, PDT也被用于抑菌研究及临床治疗各种细菌感染的疾病, 如妇科炎症<sup>[3]</sup>, 口腔及牙周炎<sup>[4]</sup>, 以及用于手术中的灭菌与消毒等。金属卟啉络合物对于某些疾病(如新生儿高胆红素血症<sup>[5]</sup>等)有显著疗效, 而且超过了四苯基卟啉的疗效; 结构不同的卟啉具有不同的光动力效应, 其抑菌效果也明显不同。因此探索各种新型卟啉及其金属络合物合成与抗菌活性, 对于研究卟啉光敏效果与结构之间的构效关系具有重要意义。

本研究利用1-萘酚和2-硝基-5,10,15,20-四苯基金属卟啉首次合成了一类新型 $\beta$ -取代金属卟啉。



P1, M=Cu(II);

P2, M=Ni(II);

P3, M=Cu(II);

P4, M=Ni(II)。

通过红外光谱、紫外可见光谱、核磁共振谱和质谱, 对新化合物进行了结构表征, 并对其进行初步抗菌活性测试。

## 1 实验部分

### 1.1 仪器与试剂

LCQ Advantage MAX 质谱仪 (ESI MS), Varian-Mercury 300 超导核磁共振仪, 傅立叶红外光谱仪 (溴化钾压片), Shimadzu UV 2400 紫外可见分光光度仪, DPX-92728-2 恒温培养箱。

柱层析硅胶 (0.075~0.050 mm, 青岛海洋化工厂), 活化条件 100~120 °C, 1 小时。薄层层析硅胶 GF254 (青岛海洋化工厂), 琼脂 (Aldrich), 胰蛋白酶 (Aldrich), 酵母抽提物 (Oxoid), 金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, 武汉市疾病预防控制中心购得)。其他试剂和溶剂为分析纯, 未加说明则未经进一步处理。

### 1.2 2-(1-羟基萘基)-5,10,15,20-四苯基金属卟啉的合成

1.2.1 2-硝基-5,10,15,20-四苯基金属 (Cu, Ni) 卟啉的合成 按参考文献[6]制备。

1.2.2 2-(1-羟基萘基)-5,10,15,20-四苯基铜卟啉的合成 称取 2-硝基-5,10,15,20-四苯基卟啉铜 (P1) 200 mg (0.28 mmol) 和 1-萘酚 100 mg (0.69 mmol) 于 100 mL 三口烧瓶中, 再加入 50 mL DMF (N,N-二甲基甲酰胺), 40 mg NaOH, 通干燥氮气以除尽体系中氧气。继续通氮气保护, 电磁搅拌下加热并快速升温至 145 °C 反

收稿日期:2008-06-04

基金项目:国家自然科学基金(No. 20471045)资助项目

作者简介:章颖(1977-),女,湖北咸宁人,实验师,研究方向:卟啉类化合物的合成研究。

指导老师:黄齐茂,副教授,博士,研究方向:药物中间体、大环化合物及其生物活性。\* 通讯联系人

应约 30 min,薄板层析监测反应过程(硅胶 G 作固定相,1:1 的环己烷和氯仿作展开剂).反应完毕后停止加热,冷却至室温,加水约 100 mL,振荡,再用 1:1 的氯仿和乙酸乙酯萃取至水层无色.有机相水洗后用无水氯化钙干燥,浓缩,用硅胶作固定相,1:1 的环己烷和氯仿作淋洗剂,进行柱层析分离,收集第三色带,浓缩后加入热甲醇重结晶.产物(P3)紫色晶体 168 mg (0.21 mmol),产率 74%. MS (FAB)  $m/z$ : 817 ( $M^+$ );  $C_{54}H_{34}N_4OCu$  元素分析计算值(%) C 79.25, H 4.19, N 6.85; 实测值(%): C 78.87, H 4.24, N 6.69; IR (KBr,  $cm^{-1}$ )  $\nu$ : 3 532 (OH), 3 053 (ArC—H), 1 683, 1 578 (Ar), 1 201, 1 176, 1 078 (C—O), 1 005 (C—Cu);  $\lambda_{max}$  (CHCl<sub>3</sub>)/nm 414, 542.

1.2.3 2-(1-羟基萘基)-5,10,15,20-四苯基镍卟啉的合成方法 称取 2 硝基-5,10,15,20-四苯基卟啉镍(P2) 200 mg (0.28 mmol),反应操作同上,产物(P4)紫色晶体 160 mg (0.20 mmol),产率 71%. MS (FAB)  $m/z$ : 812 ( $M^+$ );  $C_{54}H_{34}N_4ONi$  元素分析计算值(%) C 79.72, H 4.21, N 6.89; 实测值(%): C 79.16, H 4.31, N 6.49; IR (KBr,  $cm^{-1}$ )  $\nu$ : 3 523 (OH), 3 056 (ArC—H), 1 596, 1 443 (Ar), 1 201, 1 174, 1 072 (C—O), 1 006 (C—Ni);  $\lambda_{max}$  (CHCl<sub>3</sub>)/nm 423, 535;  $\delta H$  (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm), 5.63 (1H, s, OH), 6.78–6.82 (2H, t, 2-2'3'II), 7.12–7.19 (2H, m, 2-4'5'II), 7.42–7.53 (2H, m, 2-6'7'H), 7.64–7.74 (12H, m, 5, 10, 15, 20-II m, p), 7.95–8.14 (8H, m, 5, 10, 15, 20 Ho), 8.48–8.51 (1H, d,  $\beta$ -吡咯 H), 8.64–8.66 (1H, d,  $\beta$ -吡咯-H), 8.76–8.81 (4H, m,  $\beta$ -吡咯 H), 8.88 (1H, s, 3 H).

### 1.3 2-(1-羟基萘基)-5,10,15,20-四苯基金属卟啉的抗菌活性

测试方法参见参考文献[7].将化合物 P3 和 P4 溶于 DMF,分别制成 7 个浓度梯度为 1/2 的药物加肉汤培养基溶液,相同条件下与培养的菌种作用 1~2 小时.再取相同体积作用液,均匀涂抹于肉汤培养基培养皿上,在相同条件下培养,通过菌落数决定药物的抗菌活性及半致死浓度.微生物检验在无菌操作台中进行,凡直接与样品接触的用具,均事先灭菌并保持无菌.样品的稀释在 1~2 小时内完成,以防止微生物繁殖或死亡.

## 2 结果与讨论

### 2.1 合成

在合成 2-(1-羟基萘基)-5,10,15,20-四苯基金属卟啉时,为了提高产率,从反应后的混合液中

萃取时要注意:产品能溶于 DMF 也能溶于萃取溶剂,萃取时,要先加水洗去 DMF,然后用 1:1 的氯仿和乙酸乙酯萃取.水洗时要少量多次,保持水液澄清. DMF 若不洗净会造成萃取率低,过柱时有拖尾现象.

由于羟基是邻对位定位基,主要生成邻位产物,即第三红色主带;会有少量对位产物生成,对位产物是第四色带,量很少;第一色带为少量相应原料脱去硝基后的金属卟啉,第二绿色带为少量未反应的原料.

2-硝基-5,10,15,20-四苯基金属卟啉中引入酚羟基使卟啉化合物具有活性羟基基团,且产物的高产率合成,对合成其他较复杂取代卟啉衍生物、桥连双卟啉化合物具有重要意义,为卟啉化合物结构的进一步衍生化及新型卟啉的设计合成等方面的应用提供了有效途径.

### 2.2 抗菌活性

将化合物 P1~P4 制成不同梯度的 DMF 溶液,并将培养好的金黄色葡萄球菌加到含有上述溶液的两个系列试管中,一系列置于暗处,另一系列置于离高压钠灯 20 cm 处照射 90 min,然后进行涂板、细菌培养和菌落计数.

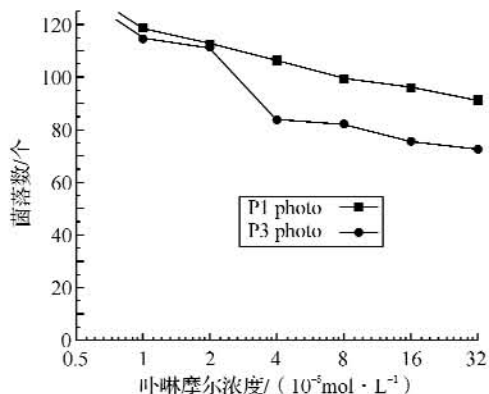


图1 2-硝基-5,10,15,20-四苯基卟啉铜(P1)和 2-(1-羟基萘基)-5,10,15,20-四苯基卟啉铜(P3)在光照下对金黄色葡萄球菌的抑菌效果

Fig.1 The antibacterial activity of 2-nitro-5,10,15,20-tetraphenylporphyrinato copper(P1) and 2-(1-hydroxynaphthyl)-5,10,15,20-tetraphenylporphyrinato copper (P3) on *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) under photo irradiation

在图1中可见,光照下 P1 和 P3 两者均有一定抑菌效果.相比之下引入酚羟基的 P3 比 P1 抑菌效果稍好,当 P3 浓度达到 40  $\mu$ mol/L 时,对金黄色葡萄球菌抑制作用明显加大.

由图2可知,同样在光照条件下,P2 抗菌效果则不明显,而引入酚羟基的 P4 菌落数明显少得

多,随着 P4 浓度的增加,菌落数大幅减少.

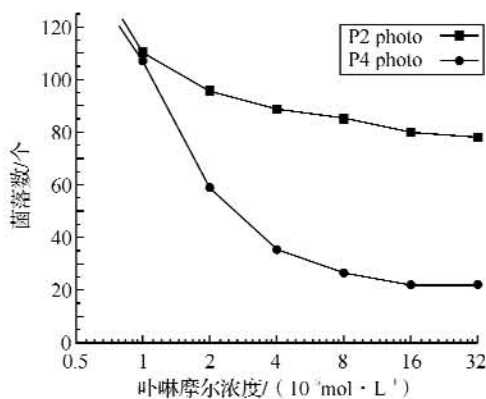


图 2 2-硝基-5,10,15,20-四苯基卟啉镍(P2)和 2-(1-羟基萘基)-5,10,15,20-四苯基卟啉镍(P4)在光照下对金黄色葡萄球菌的抑菌效果

Fig. 2 The antibacterial activity of 2-nitro-5,10,15,20-tetraphenylporphyrinato nickel (P2) and 2-(1-hydroxynaphthyl)-5,10,15,20-tetraphenylporphyrinato nickel (P4) on *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) under photo irradiation

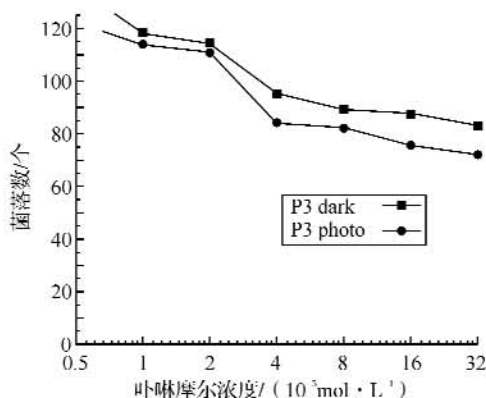


图 3 2-(1-羟基萘基)-5,10,15,20-四苯基卟啉铜(P3)在光照和无光照条件下对金黄色葡萄球菌的抑菌效果

Fig. 3 The antibacterial activity of 2-(1-hydroxynaphthyl)-5,10,15,20-tetraphenylporphyrinato copper (P3) on *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) under photo irradiation and in dark

图 3 中,上一条曲线是 P3 在无光照条件下对金黄色葡萄球菌的抑菌效果,下一条曲线是 P3 在光照条件下对金黄色葡萄球菌的抑菌效果.两者对金黄色葡萄球菌均有一定抑制作用,但效果不是很好.这说明 P3 不是好的光敏剂,光毒性低.这可能是因为卟啉的抗菌作用是通过单线态氧进行的,当卟啉配合的金属是铜时,铜是顺磁性金属离子,单线态氧产率低<sup>[8]</sup>,故抗菌效果差.

在图 4 中,上一条曲线是 P4 在无光照条件下对金黄色葡萄球菌的抑菌效果,下一条曲线是 P4 在光照条件下对金黄色葡萄球菌的抑菌效果.在

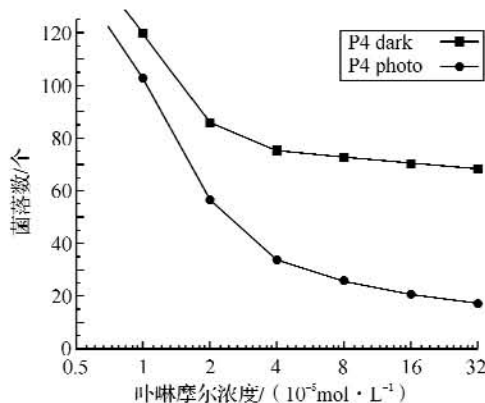


图 4 2-(1-羟基萘基)-5,10,15,20-四苯基卟啉镍(P4)在光照和无光照条件下对金黄色葡萄球菌的抑菌效果

Fig. 4 The antibacterial activity of 2-(1-hydroxynaphthyl)-5,10,15,20-tetraphenylporphyrinato nickel (P4) on *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) under photo irradiation and in dark

光照条件下的 P4 比无光照条件下的 P4 抗菌活性要好许多,在光照条件下,当 P4 浓度达到  $320 \mu\text{mol/L}$  时,菌落数仅为 18.说明 P4 是良好的光敏剂,在光照下产生单线态氧来抑制金黄色葡萄球菌的生长.

综合图 1~4 分析可知,2-硝基-5,10,15,20-四苯基金属(Cu,Ni)卟啉均有一定抑菌效果,但不明显;引入了酚羟基的 2-(1-羟基萘基)-5,10,15,20-四苯基金属(Cu,Ni)卟啉比 2-硝基-5,10,15,20-四苯基金属(Cu,Ni)卟啉抑菌作用稍好;2-(1-羟基萘基)-5,10,15,20-四苯基金属(Cu,Ni)卟啉中,铜卟啉抑菌效果也不明显,该镍卟啉具有一定的抗菌活性.

### 3 结 语

利用 1 萘酚和 2-硝基-5,10,15,20-四苯基金属卟啉首次合成了新型  $\beta$ -取代金属卟啉 2-(1-羟基萘基)-5,10,15,20-四苯基卟啉铜、卟啉镍,产率分别达到 74% 和 71%. 对其进行抗菌活性测试发现,2-(1-羟基萘基)-5,10,15,20-四苯基卟啉镍在光照条件下浓度达到  $320 \mu\text{mol/L}$  时,菌落数仅为 18,是良好的光敏剂.

#### 参考文献:

- [1] Hasrat A, Johan E V. Metal complexes as photo-andradiosensitizers[J]. Chem Rev, 1999, 99: 2379-2450.
- [2] Iliis R A, Rosenthal D L, Glatstein E. photodynamic therapy in the treatment of cancer[J]. Drugs, 1999, 57: 725-734.

- [3] Wainwright M, Phoenix D A, Marland J. A Study of Photobactericidal Activity in the Phenothiazinium Series [J]. FEMS Immunology and Medical Microbiology, 1997, 19: 15-16.
- [4] Wilson M, Burns T, Pratten J, et al. Bacteria in Supragingival Plaque Samples can be Killed by Low-power Laser Light in the presence of a Photosensitizer [J]. Applied Bacteriology, 1995, 78 (5): 74-569.
- [5] 夏振炜, 俞善昌. 锡—原卟啉防治新生儿高胆红素血症的实验研究—体内分布的测定[J]. 临床儿科杂志, 1991, 6(10): 993.
- [6] 黄齐茂, 陈彰评, 徐汉生, 等. 区域选择性合成2-硝基-5,10,15,20-四芳基金属卟啉[J]. 有机化学, 2001, 21(10): 746-750.
- [7] 王 睿. 临床抗菌治疗手册[M]. 北京: 人民军医出版社, 1993: 54.
- [8] Ochsner M. Photophysical and photobiological processes in the photodynamic therapy of tumours [J]. J Photochem photobiol B, 1997, 39(1): 1-18.

## Synthesis and antibacterial activity of $\beta$ -substituted metal porphyrins of 1-naphthol

ZHANG Ying<sup>1</sup>, XIAO Xin<sup>1</sup>, DENG Peng-xing<sup>1</sup>,  
HUANG Qi-mao<sup>1</sup>, PAN Zhi-quan<sup>1</sup>, CHEN Zhang-ping<sup>2</sup>

(1. School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430074, China;

2. College of Chemistry and Molecular Sciences, Wuhan University, Wuhan 430072, China)

**Abstract:** To study novel photosensitizers, 2-(1-hydroxynaphthyl)-5,10,15,20 - tetraphenylporphyrinato metal compounds have been synthesized by reaction of 2 nitro 5, 10, 15, 20 tetraphenylporphyrinato metal compounds with 1-naphthol in higher than 70% yields and their structures were characterized. The bactericidal activity on Staphylococcus aureus ATCC 25923 has been tested with 2-(1-hydroxynaphthyl)-5,10,15,20- tetraphenylporphyrinato metal compounds. It is shown that the Ni(II) complexes has photodynamic antibacterial activity.

**Key words:** 2-(1-hydroxynaphthyl)-5,10,15,20-tetraphenylporphyrinato metal compounds; synthesis; antibacterial activity; photosensitizer

本文编辑:张 瑞