

## 四-(三氟乙烷氧基)酞菁锗的光物理性质研究

吴丽荣<sup>1</sup>, 黄丽英<sup>2\*</sup>, 林振华<sup>3</sup> (1.福建省泉州医学高等专科学校药理学系, 福建 泉州 362010; 2.福建医科大学药学院, 福州 350004; 3.福建医科大学附属第二医院, 福建 泉州 362000)

**摘要:** 目的 研究四-(三氟乙烷氧基)酞菁锗(GePcF)的光物理性质, 评价其在光动力疗法(PDT)中的应用价值。方法 采用紫外-可见分光光度计测定 GePcF 的吸收光谱和摩尔消光系数; 应用 9,10-二甲基蒽(9,10-dimethylanthracene, DMA)为捕捉单线态氧的探针, 首次采用高效液相色谱法(HPLC)测定光照过程中 DMA 浓度的变化, 从而计算 GePcF 的单线态氧量子产率。结果 GePcF 的摩尔消光系数为  $1.36 \times 10^5 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ , 单线态氧量子产率为 0.61。结论 GePcF 有较高的摩尔消光系数和单线态氧量子产率, 具备作为 PDT 光敏剂的性质要求, 有进一步研究其抗肿瘤效果的前景。

**关键词:** 四-(三氟乙烷氧基)酞菁锗; 9,10-二甲基蒽; 单线态氧量子产率

中图分类号: R917.101

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2012)07-0628-04

### Photophysical Properties of Tetra (trifluoroethoxy) Phthalocyaninate Germanium

WU Lirong<sup>1</sup>, HUANG Liying<sup>2\*</sup>, LIN Zhenhua<sup>3</sup> (1. Department of Pharmacy, Quanzhou Medical College, Quanzhou 362010, China; 2. College of Pharmacy, Fujian Medical University, Fuzhou 350004, China; 3. 2nd Affiliated Hospital, Fujian Medical University, Quanzhou 362000, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To evaluate the potential application of tetra(trifluoroethoxy) phthalocyaninate germanium (GePcF) by determining its photophysical properties. **METHODS** The UV-Vis spectrometer was used to measure the UV-Vis spectrum and molar extinction coefficient of GePcF. The concentration variation of singlet oxygen probe-9,10-dimethylanthracene (DMA) was first measured by HPLC to calculate the singlet oxygen quantum yield of GePcF. **RESULTS** The molar extinction coefficient was  $1.36 \times 10^5 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$  and the singlet oxygen quantum yield was 0.61. **CONCLUSION** GePcF shows very high molar extinction coefficient and high singlet oxygen quantum yield. Both properties are needed as PDT photosensitizer and GePcF has promising anti-tumor prospects for the further research.

**KEY WORDS:** tetra(trifluoroethoxy) phthalocyaninate germanium; 9,10-dimethylanthracene; singlet oxygen quantum yield

光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)作为一种现代肿瘤微创或无创治疗的最新技术, 被广泛应用于治疗各种癌症, 如乳腺癌<sup>[1]</sup>、肺癌<sup>[2]</sup>、食管癌<sup>[3]</sup>等。PDT 具有低毒、速效、无耐药性、对肿瘤组织选择性高等优点, 已引起医学界的广泛兴趣并取得了较大的发展。光敏剂、光源和有氧环境是 PDT 治疗过程必须具备的三要素, 其中最关键的是光敏剂。

光敏剂在 PDT 中的光敏化机制<sup>[4-5]</sup>: 在红光照射下, 光敏剂分子吸收能量由基态  $S_0$  跃迁到单线激发态  $S_1$ ;  $S_1$  一部分通过荧光辐射回到  $S_0$ , 另一部分通过系间窜跃到达三线激发态  $T_1$ ;  $T_1$  与基态氧(亦称三线态氧,  $^3O_2$ )作用生成活性的单线态氧

$^1O_2$ ;  $^1O_2$  与癌细胞作用致其坏死。可见, PDT 效果主要取决于光敏剂产生单线态氧的能力, 即单线态氧量子产率越高, 其光动力活性越强。

因此, 一般通过测定光敏剂与  $^3O_2$  相互作用时产生  $^1O_2$  的量子产率来衡量光敏剂的光动力活性<sup>[6]</sup>。9,10-二甲基蒽(9,10-dimethylanthracene, DMA)是蒽的衍生物, 由于其 3 个苯环之间的共轭结构, 在 399 nm 处有很强的特征吸收峰, 而当 DMA 选择性地捕捉  $^1O_2$  后, 所生成的产物在 399 nm 处的吸收消失<sup>[7]</sup>, 反应式见图 1。因此, 可以选择 DMA 作为捕捉  $^1O_2$  的探针, 根据朗伯-比尔定律, 通过测定 DMA 的消耗速率常数  $K_{DMA}$ , 从而衡量光敏剂在光敏化反应中产生  $^1O_2$  的能力。

基金项目: 福建省自然科学基金项目(2007J0095)

作者简介: 吴丽荣, 女, 硕士 Tel: 15059593332 E-mail: wuli83cn@yahoo.com.cn  
13860635139 E-mail: fjmuhly88@sina.com.cn

\*通信作者: 黄丽英, 女, 博导, 教授 Tel:

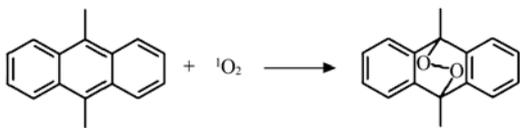


图1 DMA 捕捉  $^1\text{O}_2$  的化学反应式

Fig 1 Reaction schematic of dimethylanthracene with singlet oxygen

本实验报道已合成的一种全新的酞菁配合物即四-(三氟乙烷氧基)酞菁锗(GePcF)的光物理性质,用 HPLC 来测定探针 DMA 的浓度,进而计算 GePcF 的单线态氧量子产率。结构式见图 2。

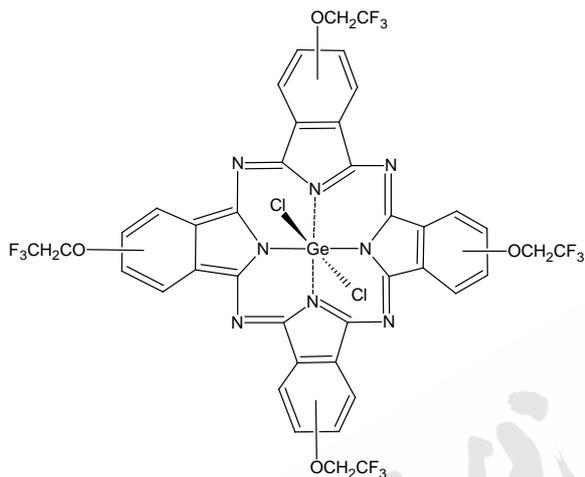


图2 GePcF 的结构

Fig 2 The structure of GePcF

## 1 仪器和试剂

UV-2450 型紫外-可见分光光度计(日本岛津仪器有限公司);FD-LCE-1 型液晶电光效应实验仪(上海复旦天欣科教仪器有限公司);BS-124S 型电子天平(北京 Sartourious 仪器有限公司);LC-20A 高效液相色谱仪(日本岛津仪器有限公司);AgilentTC-C<sub>18</sub> 色谱柱(4.6 mm×250 mm, 5 μm)。

DMA(德国 Augsburg 公司,纯度:99%,批号:50707);酞菁锌(ZnPc, Alfa Aesar 公司,纯度:95%,批号:B09S016);GePcF 为本实验室制备。其他试剂均为国药集团化学试剂有限公司生产的分析纯。

## 2 方法

### 2.1 GePcF 紫外吸收光谱与摩尔消光系数(ε)的研究

用 N,N-二甲基甲酰胺(N,N-dimethylformamide, DMF)为溶剂,配制不同浓度的 GePcF 溶液。以 DMF 为空白,采用紫外-可见分光光度计扫描 GePcF 在 300~800 nm 波长范围的 UV-Vis 光谱。

根据朗伯-比尔定律,将样品不同浓度下测得的吸光度  $A$  对其浓度  $C$  作图求得线性关系的斜率,即为 GePcF 的摩尔消光系数(ε)<sup>[8]</sup>。

### 2.2 GePcF 单线态氧量子产率(Φ<sub>Δ</sub>)的测定

采用 HPLC 测定 GePcF 的单线态氧量子产率(Φ<sub>Δ</sub>),测定条件和操作方法如下:

供试品和对照品溶液的制备:准确配制含如下组分的 DMF 溶液:①空白溶液(含 DMA:  $7.0 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ );②对照品溶液(含 ZnPc:  $2.5 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  和 DMA:  $7.0 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ );③供试品溶液(含 GePcF:  $2.5 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  和 DMA:  $7.0 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )。

色谱条件:SPD-20A 紫外检测器,Agilent TC-C<sub>18</sub> 柱(4.6 mm×250 mm, 5 μm),以甲醇-水(95:5)为流动相,流速为  $1 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ ,检测波长为 399 nm,进样量为 20 μL,柱温为 30 °C。

光照装置<sup>[9]</sup>:精密量取待测溶液 3.00 mL 于石英比色皿中,以 100 W 碘钨灯光为照射光源,光线经循环水槽散热并滤去紫外、被一组凸透镜转化为平行光、经一块 650 nm 滤光片形成单色光照到石英比色皿。光功率用液晶电光效应实验仪测定,入射光强  $80 \text{ mW} \cdot \text{cm}^{-2}$ 。整个光照装置在暗室中进行,每光照 5 min 用 HPLC 法测得 DMA 的峰面积  $A$ 。3 种待测液各平行测 3 次,取平均值。

DMA 的消耗速率符合一级动力学<sup>[10]</sup>,可根据式(1)求出各待测溶液的  $K_{\text{DMA}}$ 。

$$\ln \frac{A_0}{A_t} = K_{\text{DMA}} t \quad (1)$$

式(1)中: $A_0$ 为初始时 DMA 的峰面积; $A_t$ 为某一时刻 DMA 的峰面积; $t$ 为光照时间; $K_{\text{DMA}}$ 为 DMA 消耗速率常数。

光敏剂吸收光子的速率  $K_{\text{pho}}$  可用式(2)<sup>[11]</sup>求得。

$$K_{\text{pho}} = \frac{0.97 \times P \times (1 - 10^{-AL})}{(0.1197 / \lambda) \times V} \quad (2)$$

式(2)中: $P$ 为光照射于比色皿上的光功率(mW); $A$ 为光敏剂于激发波长 650 nm 处的吸光度; $\lambda$ 为光照射于比色皿上的光波长即 650 nm; $L$ 为光路径长度; $V$ 为样品的体积(mL);因子 0.97 是光在空气和玻璃接触面反射光的校正系数。

单线态氧量子产率与 DMA 消耗的速率及光敏剂吸收光子的速率的比值成正比,即  $\Phi_{\Delta}$  与

$K_{\text{DMA}}/K_{\text{pho}}$  成正比<sup>[11]</sup>。采用相对法,以 ZnPc 为对照品( $\Phi_{\Delta,\text{ZnPc}}=0.56$ <sup>[12]</sup>),通过公式(3)<sup>[11]</sup>计算,即可算出 GePcF 的单线态氧量子产率。

$$\frac{\Phi_{\Delta,\text{GePcF}}}{\Phi_{\Delta,\text{ZnPc}}} = \frac{(K_{\text{DMA}}/K_{\text{pho}})_{\text{GePcF}}}{(K_{\text{DMA}}/K_{\text{pho}})_{\text{ZnPc}}} \quad (3)$$

### 3 结果和讨论

#### 3.1 GePcF 紫外吸收光谱与摩尔消光系数的研究

GePcF 的 Q 带吸收位于 683 nm 处,为单体吸收峰,与本课题组已报道<sup>[13]</sup>的 ZnPcF 的最大吸收波长相近;B 带吸收位于 363 nm 处;另外在 612 nm 附近出现一个微弱的峰,是由酞菁分子间发生聚集引起的<sup>[14]</sup>。金属酞菁配合物的聚集体和单体的吸收光谱不同,这种不同会影响其光敏活性<sup>[15]</sup>。

GePcF 单体的峰明显高于聚集体的峰,说明在 DMF 溶剂中,该配合物分子之间作用力比较弱,主要以具有光敏活性的单体形式存在。

在 DMF 中,GePcF 在 683 nm 处的摩尔消光系数为  $1.36 \times 10^5 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ ,大于 ZnPcF 的摩尔消光系数( $1.65 \times 10^4 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ )<sup>[13]</sup>。GePcF 单体 Q 带最大吸收波长位于能透过人体组织的最佳波长范围(600~800 nm),且具有较大的摩尔消光系数,符合作为 PDT 光敏剂需具备的吸收要求。

#### 3.2 GePcF 单线态氧量子产率( $\Phi_{\Delta}$ )的测定

文献普遍采用紫外分光光度法来测定探针 DMA 的浓度变化,但是本品在 399 nm 处也有吸收,会干扰对 DMA 吸光度的检测。因此本文首次采用 HPLC 法来检测 DMA 的浓度,在流动相为甲醇-水(95:5)的实验条件下,DMA 的保留时间为 6 min 左右,而在这个时间范围 GePcF 不出峰,不会干扰对 DMA 浓度的检测,从 DMA 的峰面积可以反映 DMA 浓度的变化。

3 种待测液(空白 DMA、对照品 DMA+ZnPc、供试品 DMA+GePcF)分别经过光照反应后,每 5 min 用 HPLC 测溶液中 DMA 的峰面积 A。实验结果:当 DMA 中没有光敏剂时,它的浓度趋于稳定,而当光敏剂 ZnPc 或 GePcF 存在时,DMA 的浓度显著减小,说明 DMA 捕捉了光敏剂在光照下产生的  $^1\text{O}_2$ 。DMA 的消耗速率符合一级动力学,分别以  $\ln(A_0/A_t)$  对  $t$  作图得线性斜率,即为 DMA 的消耗速率  $K_{\text{DMA}}$ ,根据式(3)计算,即可算出 GePcF 的单线态氧量子产率为 0.61。结果见图 3。

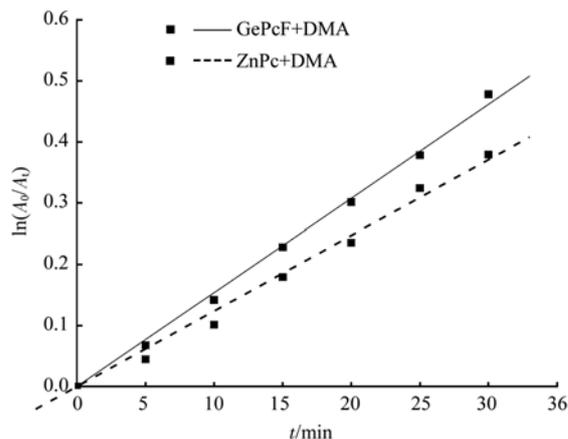


图 3 DMA 的峰面积与光照时间的线性关系

Fig 3 The linear relationship between irradiation time with peak area

酞菁的荧光量子产率与单线态氧量子产率存在竞争关系,较低的荧光量子产率意味光敏剂可以较多地通过系间窜跃转换成三线态激发态,进而产生具有活性的单线态氧。因此,光敏剂分子的三线态量子产率越高,单线态氧量子产率也越高,其光敏性越强<sup>[16]</sup>。GePcF 的单线态氧量子产率  $\Phi_{\Delta}=0.61$ ,高于 ZnPc( $\Phi_{\Delta}=0.56$ ),说明合成的新型光敏剂 GePcF 光敏化能力强于 ZnPc,具有更高的光敏活性。

### 4 结论

实验测定了 GePcF 的紫外-可见吸收光谱和摩尔消光系数,并用 HPLC 测定 GePcF 的单线态氧量子产率。光敏剂的单线态氧量子产率在 0.27~0.90 内是其应用于 PDT 的必要条件之一<sup>[17]</sup>。GePcF 的单线态氧量子产率  $\Phi_{\Delta}=0.61$ ,高于 ZnPc( $\Phi_{\Delta}=0.56$ )及 ZnPcF( $\Phi_{\Delta}=0.547$ )<sup>[13]</sup>,最大吸收峰落在 PDT 理想光敏剂应在的 600~800 nm 波长内,并且其最大吸收峰的摩尔消光系数达  $1.36 \times 10^5 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ 。从总体上看,GePcF 具备理想光敏剂所要求的光物理性质,有进一步进行药理、药效、药代动力学等研究的价值。

### REFERENCES

- [1] CAI J, LIU J L. The research progress on PDT for breast cancer [J]. J Mod Oncol(现代肿瘤医学), 2006, 14(10): 1312-1314.
- [2] KATO H, HARADA M, ICHINOSE S, et al. Photodynamic therapy (PDT) of lung cancer: experience of the Tokyo Medical University [J]. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy, 2004, 1(1): 49-55.
- [3] MOGHISSI K, DIXON K, THORPE J A C, et al. The role of photodynamic therapy (PDT) in inoperable oesophageal cancer

- [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2000, 17 (2): 95-100.
- [4] BONNETT R, BERENBAUM M C. HpD—a study of its components and their properties [J]. *Adv Exp Med Biol*, 1983, 160: 241-250
- [5] MIRONOV A F, NIZHNIK A N, NOCKEL A Y. Haematoporphyrin derivatives: an oligometric composition study [J]. *J Photochem Photobiol B: Biol*, 1990, 4(3): 297-306.
- [6] HUANG J L, HUANG J D, LIU E S, et al. Some relationships between structures and photodynamic anti-cancer activities of phthalocyanines [J]. *Acta Phys Chim Sin(物理化学学报)*, 2001, 17(7): 662-671 .
- [7] KLUSON P, DROBEK M, KALAJI A, et al. Singlet oxygen photogeneration efficiencies of a series of phthalocyanines in well-defined spectral regions [J]. *J Photochem Photobiol A: Chem*, 2008, 199(12): 267-273.
- [8] HUANG Z Y, HUANG J D, CHEN J C, et al. Metal phthalocyanines piperazine containing: synthesis and photoinhibition on cancer cell [J]. *J Inorg Chem(无机化学学报)*, 2008, 24(1): 55-60.
- [9] HUANG J F, LIU E S, YANG S L, et al. A study on the ability of some metal phthalocyanines for photo-generation singlet oxygen [J]. *J Xiamen Univ (Nat Sci)(厦门大学学报: 自然科学版)*, 1997, 36(3): 399-403.
- [10] CORMICK M P, ROVERA M, DURANTINI E N. Synthesis, spectroscopic properties and photodynamic activity of a novel Zn(II) phthalocyanine substituted by flucon-azole groups [J]. *J Photochem Photobiol A: Chem*, 2008, 194 (2/3): 220-229.
- [11] BRONSHTEIN I, AFRI M, WEITMAN H, et al. Porphyrin depth in lipid bilayers as determined by iodide and parallax fluorescence quenching methods and its effect on photosensitizing efficiency [J]. *Biophysical J*, 2004, 87(2): 1155-1164.
- [12] MICHELSEN U, KLIESCH H, SCHNURPFEIL G, et al. Unsymmetrically substituted benzonaphthoporphyrazines: a new class of cationic photosensitizers for the photodynamic therapy of cancer [J]. *Photochem. Photobiol*, 1996, 64(4): 694-701.
- [13] WU X S, HUANG L Y, ZHANG J Q. Photophysical properties of zinc 2(3), 9(10), 16(17), 23(24)-tetra(trifluoroethoxy) phthalocyaninate [J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2010, 27(10): 864-868.
- [14] IDOWU M, NYOKONG T. Photophysicochemical and fluorescence quenching studies of tetra- and octa-carboxy substituted silicon and germanium phthalocyanines [J]. *J Photochem Photobiol A: Chem*, 2009, 204(1): 63-68.
- [15] HUANG J D, LIU E S, YANG S L, et al. The Monomer Electronic Spectra and Fluorescence Spectra of Some Metal Phthalocyanines [J]. *Spectrosc Spectral Anal(光谱学与光谱分析)*, 2000, 20(1): 95-98.
- [16] OGUNSIPE A, CHEN J Y, NYOKONG T. Photophysical and photochemical studies of Zinc(II) phthalocyanine derivatives-effects of substituents and solvents [J]. *New J Chem*, 2004, 28(7): 822-827.
- [17] YANIK H, AYDIN D, DURMUS M, et al. Peripheral and non-peripheral tetrasubstituted aluminium, gallium and indium phthalocyanines: Synthesis, photophysics and photochemistry [J]. *J Photochem Photobiol A: Chem*, 2009, 206(1): 18-26.

收稿日期: 2011-03-15