

卟啉修饰的壳聚糖光敏新材料的制备与表征

鲁一航, 陈礼迎, 李一凡, 张一帆, 王高荣, 何洁* (浙江中医药大学生命科学院, 杭州 310053)

摘要: 目的 合成卟啉修饰的壳聚糖光敏新材料, 对其进行表征, 并优化其合成工艺。方法 以溴己烷苯基卟啉衍生物和壳聚糖为原料, 以 K_2CO_3 为碱, 采用四丁基溴化铵为相转移催化剂, 合成卟啉-壳聚糖复合物, 采用茚三酮法测定卟啉接枝率。通过单因素实验研究反应温度、反应时间、混合溶剂比例、催化剂当量等对接枝率的影响, 采用正交实验法优化获得最佳制备工艺条件。结果 最佳合成条件为温度 $55\text{ }^\circ\text{C}$ 、反应时间为 5.5 h 、混合溶剂中水和氯仿的比例为 $1:2$ 、催化剂为 1 当量、无机碱使用 K_2CO_3 , 卟啉的平均接枝率为 41.30% 。结论 通过共价偶联合成卟啉修饰壳聚糖光敏新材料的方法可行。

关键词: 卟啉; 壳聚糖; 表征; 正交实验; 接枝率

中图分类号: R914.5

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2019)01-0020-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.01.005

引用本文: 鲁一航, 陈礼迎, 李一凡, 等. 卟啉修饰的壳聚糖光敏新材料的制备与表征[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(1): 20-25.

Synthesis and Characterization of the Chitosan-Porphyrin Complexes

LU Yihang, CHEN Liying, LI Yifan, ZHANG Yifan, WANG Gaorong, HE Jie* (College of Life Science, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To synthesis and characterize the chitosan-porphyrin complexes(CS-BHP), and to optimize the experimental condition. **METHODS** CS-BHP was synthesized from 5-*p*-(6-bromohexylaminophenyl)-10,15,20-triphenyl porphyrin(BHP) and chitosan by using K_2CO_3 as a base and tetrabutylammonium bromide as a phase transfer catalyst. The porphyrin grafting rate of CS-BHP was detected with ninhydrin by UV-Vis. In the single factor analysis, the effect of temperature, reaction time, the volume ratio of water to chloroform in the component solvent, equivalent of the catalyst were investigated. The orthogonal test was used to optimize the condition of synthesis. **RESULTS** The optimized condition of the reaction was as follows: the temperature was $55\text{ }^\circ\text{C}$, the reaction time was 5.5 h , the volume ratio of water to chloroform in the component solvent was $1:2$, catalyst was 1 equivalent, and K_2CO_3 was used as base, the average porphyrin grafting rate of CS-BHP was 41.30% . **CONCLUSION** It is feasible to synthesize CS-BHP by the method of covalent coupling.

KEYWORDS: porphyrin; chitosan; characterization; orthogonal test; grafting rate

壳聚糖是一类从虾、蟹等甲壳类动物中的甲壳素经化学方法脱乙酰基后提取的氨基高分子多糖, 它的来源丰富、成本低廉, 是仅次于纤维素的第二大天然大分子材料, 具有良好的生物相容性^[1]、生物降解性和无毒性^[2]等特点, 现已广泛应用于食品保健品、化妆品配方、工业水处理等领域^[3-4]。壳聚糖能增强生物大分子药物(如肽类和蛋白质)在鼻腔和肠道黏膜的渗透性, 促进药物吸收, 是一种有潜力的新型缓控释药用辅料^[5-7]。

光动力疗法(photodynamictherapy, PDT)是近30年新发展起来的一种治疗恶性肿瘤的方法。它利用特定的光敏剂在肿瘤组织中的选择性富集, 在特定波长光的照射下, 通过 O_2 的参与, 在不影

响正常组织功能的前提下, 造成肿瘤组织的定向损伤。PDT 具有组织选择性好, 对正常组织损伤小, 不良反应小, 抗癌谱广等优点, 因此逐渐成为继手术、放疗、化疗之外的第4种成熟的癌症治疗方法^[8-9]。卟啉类化合物对光具有很好的灵敏性^[10], 是极好的光敏剂^[11-14]。

鉴于壳聚糖良好的生物相容性及卟啉的光敏特性, 目前卟啉修饰的壳聚糖纳米球、碳纳米管、复合物膜等已有不少报道, 但大多应用于催化、造影剂、新能源等领域^[15]。本实验将两者通过共价偶联合成卟啉修饰的壳聚糖光敏新材料, 作为制备光敏微/纳米递药系统的囊材, 用其包埋抗肿瘤活性中药成分, 发挥光动力杀伤和中药抗肿瘤

基金项目: 2017年浙江省中医药科技计划项目(2017ZB027); 2017年浙江省大学生科技创新活动计划(新苗人才计划)(2017R410010); 2016年浙江省大学生科技创新活动计划(新苗人才计划)(2016R410018); 2011年浙江中医药大学校级科研基金(2011ZZ12)

作者简介: 鲁一航, 男 Tel: 18268076736 E-mail: 243875165@qq.com *通信作者: 何洁, 女, 博士, 副教授 Tel: (0571)86613712 E-mail: xuejianzi@aliyun.com

的协同作用，同时实现光敏靶向，达到高效低毒的目的，类似工作尚未见报道。

1 仪器与试剂

UT-1900 型双光束紫外可见分光光度计(北京普析通用仪器有限责任公司); Spectrum BX 型傅立叶变换红外光谱仪(珀金埃尔默仪器有限公司); Mercury-500 型核磁共振仪(美国 Varian 公司); 6210 LC/TOF 质谱仪(美国 Agilent 公司); 其余所用试剂均为分析纯。

2 方法

2.1 卟啉修饰壳聚糖光敏新材料的合成

2.1.1 合成路线 在实验室合成的四苯基卟啉(tetraphenylporphyrin, TPP)、5-对硝基苯基-10,15,20-三苯基卟啉(NTPP)、5-对-(6-溴己氨基苯基)-10,15,20-三苯基卟啉(BHP)、5-对氨基苯基-10,15,20-三苯基卟啉(ATPP)等卟啉衍生物的基础上，将 BHP 与壳聚糖以共价连接的形式合成了卟啉修饰的壳聚糖复合物，合成路线见图 1。

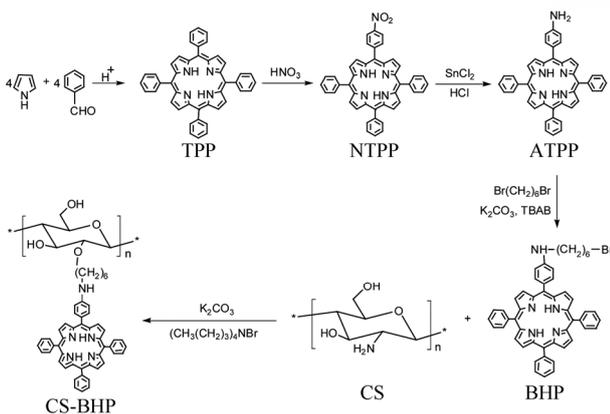


图 1 卟啉修饰壳聚糖光敏新材料合成路线图

Fig. 1 Synthetic route of chitosan-BHP

2.1.2 卟啉原料的合成 TPP 的合成^[16]: 将 0.84 g 间硝基苯甲酸溶解于 16 mL 二甲苯溶液中加热回流，在剧烈搅拌下，滴加 6 mL 溶解了 0.7 mL 吡咯和 1 mL 苯甲醛的二甲苯溶液。反应持续 2~3 h，停止加热，冷却至 120 °C 时，加入 25 mL 甲醇。冷却至室温后，将反应器转移到冰箱中放置过夜。将混合液抽滤，用甲醇反复洗涤滤饼，直至洗出液基本无色为止。

NTPP 的合成: 将 200 mg TPP, 30 mL 二氯甲烷，搅拌溶解后分 4 次加入 65% 硝酸，反应时间 40 min, TCL 检测反应完全，加入氨水中和，终止反应。分液后，下层有机相用水洗 3 次，无水

Na₂SO₄ 固体干燥。减压蒸馏得到的固体经真空干燥得到粗产物。用硅胶 G 柱色谱分离，以石油醚: 氯仿=1:1 的混合液为展开剂，收集第 2 条色带得到产物。

ATPP 的合成: 将 200 mg NTPP 溶于浓盐酸中，加入 0.8 g 氯化亚锡，均匀搅拌并加热到 65 °C，反应 1 h。反应结束后，将产物移入砂芯漏斗中，抽去过量的浓盐酸。依次用浓氨水，蒸馏水，饱和 NaCl 溶液洗涤 3 次，分出有机层，无水 Na₂SO₄ 干燥，蒸干。

BHP 的合成^[17]: 将 150 mg ATPP, 218 mg K₂CO₃, 四丁基溴化铵 10 mg 混合，搅拌，加热至 60 °C，分 3 次滴加二溴己烷，每次 0.4 mL，反应每 30 min 加 1 次。反应 120 min，停止加热，加入 30 mL 石油醚，抽滤，减压蒸馏得到粗产品。粗产品用 CH₂Cl₂ 溶解，上硅胶 G 色谱柱，先用石油醚洗下残余的二溴己烷，再用石油醚: CH₂Cl₂=1:1 为展开剂，洗脱得产物。

2.1.3 卟啉修饰壳聚糖光敏新材料的合成 将 50 mg 壳聚糖加入三颈烧瓶中，加入 150 mg K₂CO₃，滴入 2.0 mL 氯仿 40 °C 密封搅拌 0.5 h; 加入 20 mg 四丁基溴化铵，再将 50 mg BHP 溶解在 15 mg 氯仿中，逐滴加入烧瓶中，60 °C 回流 6 h。反应停止，冷却至室温。抽滤，用氯仿洗至滤液无色，再用水洗 3 次，产物真空干燥。

2.2 茚三酮法测定卟啉修饰壳聚糖复合物中的卟啉接枝率

2.2.1 标准曲线的测定 ①精密称取 10 mg 壳聚糖于小烧杯中，加入 10 mL 1% 醋酸溶液，充分溶解，配成 1 g·L⁻¹ 壳聚糖溶液; ②精密称取 0.1 g 茚三酮于烧杯中，用 10 mL 无水乙醇充分溶解，配成 1% 茚三酮溶液; ③分别移取 0, 0.20, 0.25, 0.30, 0.35, 0.40, 0.45, 0.50 mL 的卟啉修饰壳聚糖复合物溶液于标好刻度的已用锡箔纸避光的 8 支塑料离心管中，再分别加入 1 mL 1% 茚三酮溶液和 1 mL 2 mol·L⁻¹ 醋酸钠缓冲液(pH=5.5)，用蒸馏水定容至 3 mL; ④8 支离心管在沸水浴中加热 10 min，用自来水迅速冷却至室温。用 60% 乙醇定容至 10 mL，静置 20 min，在 570 nm 处测定可见光的吸光度。以吸光度值为纵坐标，以壳聚糖浓度为横坐标，绘制标准曲线。

2.2.2 卟啉接枝率的测定 称取 10 mg 卟啉修饰壳聚糖复合物根据上述方法配成溶液，移取

0.5 mL 于标好刻度的已用锡箔纸避光的塑料离心管中, 根据上述方法, 在 570 nm 处测定可见光的吸光度, 利用公式计算接枝率=(10-200×游离氨基量)/10。

3 结果与讨论

3.1 卟啉衍生物的特征

合成的 TPP、NTPP、ATPP、BHP 等卟啉衍生物均分别用 UV-Vis, FT-IR, ¹H-NMR, MS 等表征, ESI-MS 见图 2, 具体数据如下:

TPP: UV-Vis(CHCl₃), λ/nm: 419.0, 515.5, 550.0, 590.0, 645.5。¹H-NMR(CDCl₃)δ: 8.85(s, 8H, pyrroleβ-CH), 8.22(d, J=6.8, 8H, o-C₆H₅), 7.76(12H, m, m/p-C₆H₅), -2.78(s, 2H, porphine ring NH)。IR(KBr), ν/cm⁻¹: 3 439.50, 3 317.91, 2 923.68, 1 596.11, 1 472.86, 1 441.77, 1 350.33, 965.85, 799.67, 699.99。MS(ESI)[M+H]⁺ 615.3。产率 60.5%。

NTPP: UV-Vis(CHCl₃), λ/nm: 420.0, 516.5, 553.0, 592, 646.0。¹H-NMR(CDCl₃)δ: 8.81(m, 8H, pyrroleβ-CH), 8.63(d, 2H, o-C₆H₅NO₂), 8.39(d, 2H, m-C₆H₅NO₂), 8.21(d, 6H, o-C₆H₅), 7.77(m, 9H, m/p-C₆H₅), -2.79(s, 2H, porphine ring NH)。IR(KBr), ν/cm⁻¹: 3 421.75, 3 319.83, 2 921.65, 1 596.07, 1 518.84, 1 472.18, 1 346.89, 966.11, 799.45, 724.95, 700.51。MS(ESI)[M+H]⁺ 660.2。产率 82.8%。

ATPP: UV-Vis(CHCl₃), λ/nm: 421.0, 517.5, 554.0, 591.5, 648.0。¹H-NMR(CDCl₃)δ: 8.93(d, 2H, pyrroleβ-CH), 8.83(m, 6H, pyrroleβ-CH), 8.21(d, 6H, o-C₆H₅), 7.97(d, 2H, m-C₆H₅NH₂), 7.74(m, 9H, m/p-C₆H₅), 7.00(d, 2H, o-C₆H₅NH₂), 3.93(s, 2H), -2.75(s, 2H, porphine ring NH)。IR (KBr), ν/cm⁻¹: 3381.95, 2922.01, 1620.65, 1557.33, 1516.75, 1471.42, 1350.33, 1178.67, 966.14, 801.05, 732.29, 701.54。MS(ESI)[M+H]⁺ 630.3。产率 97.8%。

BHP: UV-Vis (CHCl₃), λ/nm: 421.0, 517.0, 556.0, 594.0, 698.0。¹H-NMR(CDCl₃), δ: 8.959(d, 2H, pyrrole β-CH), 8.84(d, 6H, pyrrole β-CH), 8.21(d, 6H, o-C₆H₅), 8.00(d, 2H, m-C₆H₅NH), 7.74(d, 9H, m/p-C₆H₅), 6.94(d, 2H, o-C₆H₅NH), 4.05(t, 1H, -NH), 3.45(t, 2H, -CH₂Br), 3.34(m,

2H, -CH₂NH), 1.94(t, 2H, -CH₂-CH₂Br), 1.78(m, 2H, -CH₂-CH₂NH), 1.55[m, 4H, -(CH₂)₂-(CH₂)₂Br], -2.73(s, 2H, porphine ring NH)。IR(KBr), ν/cm⁻¹: 3 418.50, 3 320.58, 2 951.94, 1 608.02, 1 520.00, 1 471.66, 1 350.56, 1 183.27, 966.15, 801.23, 731.56, 701.78。MS(ESI)[M+H]⁺ 792.2。产率 58.2%。

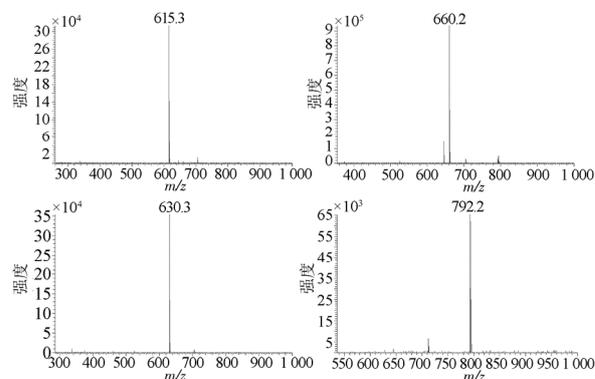


图 2 TPP、NTPP、ATPP 和 BHP 的 ESI-MS 图

Fig. 2 ESI-MS of TPP, NTPP, ATPP and BHP

3.2 茚三酮法测定卟啉修饰壳聚糖光敏新材料中的卟啉接枝率

3.2.1 卟啉修饰壳聚糖复合物的紫外光谱图 以合成的 BHP 和壳聚糖为原料, 利用壳聚糖上的游离氨基与卟啉上的卤代烃部分共价偶联, 考虑到卟啉和壳聚糖分别处于有机相和无机相, 采用相转移催化剂以提高产率, 将合成的 BHP、复合物进行紫外表征, 见表 1, 图 3, 与底物壳聚糖比较, 卟啉 Soret 带和 Q 带典型峰的出现, 表明共价偶联的成功, 复合物中引入了卟啉分子。

表 1 壳聚糖、卟啉及其复合物的紫外数据^a

Tab. 1 Uv-Vis spectral data of chitosan, BHP and chitosan-BHP

化合物	Soret 带/nm	Q 带/nm
CS	-	-
BHP	421.0	517.0, 556.0, 594.0, 698.0
CS-BHP	421.0, 465.0, 472.0	705.0

注: ^aCH₃COOH : CHCl₃=1 : 2, 25 °C。

Note: ^aCH₃COOH : CHCl₃=1 : 2, 25 °C。

BHP 在 421 nm 出的强峰称为卟啉的 Soret 带, 在 517.0, 556.0, 594.0, 698.0 nm 出的 4 个小峰称为 Q 带, 两者均由 π-π* 跃迁产生, 是表征卟啉环的最有力证明。由图 3 可见, 在 380~500 nm 区域, 复合物出现了卟啉的 Soret 带, 并且相对于 BHP 有谱带变宽和红移现象。而在 380~400 nm 的

区域, 复合物也同时体现了壳聚糖在此区域的吸收特征, 证明了壳聚糖与卟啉的成功链接。BHP 在 Q 带的 4 个特征峰, 在形成复合物后依然存在, 特别是 698 nm 峰表现强势, 在复合物中有 7 nm 的红移, 且强度增大, 峰宽变宽, 这是最让笔者感到惊喜之处, 因为人体组织的最佳透射波段是在 620~900 nm, 在光动力治疗肿瘤疾病中, 光敏剂吸收波长越长, 穿透则越深, 治疗深度也就越深。笔者制备的光敏新材料在 705 nm 有强吸收, 可以推知其具备作为光动力治疗药物囊材的潜质。

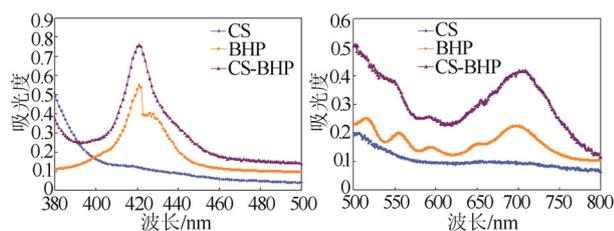


图 3 壳聚糖、卟啉及其复合物的紫外谱图
Fig. 3 UV-Vis spectrogram of chitosan, BHP and chitosan-BHP

3.2.2 标准曲线的绘制 根据壳聚糖游离氨基的标准曲线测定方法, 选择 570 nm 为检测波长, 测得标准曲线为 $A=26.636C-0.2382$, $R^2=0.9995$ 。结果表明, 壳聚糖在 $0.020\sim0.050\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 内呈良好线性关系。

3.3 单因素实验

3.3.1 反应温度对接枝率的影响 在保持其他条件一致的情况下, 考察了反应温度对接枝率的影响。结果见表 2。

表 2 反应温度对接枝率的影响

Tab. 2 The effects of temperature on graft percentage

反应温度/ $^{\circ}\text{C}$	壳聚糖黏度/ $\text{mPa}\cdot\text{s}$	反应时间/h	吸光度	接枝率/%
40	200~400	4	0.858	17.68
50	200~400	4	0.749	25.87
60	200~400	4	0.701	29.47
70	200~400	4	0.759	25.12

由表 2 可知, 随着反应温度的升高, 接枝在壳聚糖上的卟啉逐步增多, 接枝率增大, 在 $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 左右接枝率出现最大值。继续升高温度, 接枝率降低, 可能的原因是温度过高, 导致卟啉环破裂。

3.3.2 反应时间对接枝率的影响 保持其他因素相同, 考察反应时间对复合物接枝率的影响。结果见表 3。

表 3 反应时间对接枝率的影响

Tab. 3 The effects of time on graft percentage

反应温度/ $^{\circ}\text{C}$	壳聚糖黏度/ $\text{mPa}\cdot\text{s}$	反应时间/h	吸光度	接枝率/%
60	200~400	5.0	0.684	30.56
60	200~400	5.5	0.603	33.63
60	200~400	6.0	0.669	31.68
60	200~400	6.5	0.661	32.28

由表 3 可知, 卟啉随着时间的延长接枝到壳聚糖上的量也会不断增加。反应在 5.5 h 达到平衡, 再加长反应时间, 接枝率变化不大, 而且随着时间的延长, 副产物的量也随之增加。

3.3.3 无机碱对接枝率的影响 为了提高接枝率, 考虑采用碱性较大的 NaOH(文献及实验室经验一般采用 K_2CO_3)作为此反应的碱, 故保持其他因素相同, 考察不同无机碱对复合物接枝率的影响。结果见表 4。

表 4 无机碱对接枝率的影响

Tab. 4 The effects of inorganic base on graft percentage

反应温度/ $^{\circ}\text{C}$	壳聚糖黏度/ $\text{mPa}\cdot\text{s}$	反应时间/h	无机碱	吸光度	接枝率/%
60	200~400	5.5 h	K_2CO_3	0.603	36.83
60	200~400	5.5 h	NaOH	0.830	19.79

由表 4 可知, 在其他原料不变的前提下, 用 K_2CO_3 得到的卟啉壳聚糖的接枝率比用 NaOH 的要高, 再一次证明的文献报道及实验室经验的正确性, 所以实验时选用 K_2CO_3 为宜。

3.3.4 混合溶剂配比对接枝率的影响 保持其他因素相同, 考察混合溶剂水与氯仿的体积比例对复合物接枝率的影响。结果见表 5。

表 5 溶剂水与氯仿的体积比例的影响

Tab. 5 The effects of water-chloroform volume ratio on graft percentage

反应温度/ $^{\circ}\text{C}$	催化剂当量	反应时间/h	无机碱	混合溶剂配比	吸光度	接枝率/%
60	1:10	5.5	K_2CO_3	0:1	0.603	36.83
60	1:10	5.5	K_2CO_3	1:2	0.587	38.03
60	1:10	5.5	K_2CO_3	1:3	0.533	42.09
60	1:10	5.5	K_2CO_3	1:4	0.564	39.76

实验表明, 在其他因素不变的前提下, 用水与氯仿比例为 1:3 的情况下得到的卟啉壳聚糖的接枝率稍高, 所以实验时选用溶剂体积比例为 1:3 为宜。

3.3.5 反应时间对接枝率的影响 保持其他因素相同, 考察相转移催化剂四丁基溴化铵与反应物壳聚糖中氨基的摩尔比例对复合物接枝率的影

响。结果见表 6。

表 6 相转移催化剂与壳聚糖中氨基的摩尔比例的影响

Tab. 6 The effects of the molar ratio of phase transfer catalyst and amino acid in chitosan on graft percentage

反应温度/ ℃	催化剂 当量	反应 时间/h	无机碱	混合溶剂 配比	吸光度	接枝率/%
60	1 : 10	5.5	K ₂ CO ₃	1 : 3	0.573	39.08
60	1 : 5	5.5	K ₂ CO ₃	1 : 3	0.553	40.58
60	1 : 1	5.5	K ₂ CO ₃	1 : 3	0.513	43.59
60	3 : 1	5.5	K ₂ CO ₃	1 : 3	0.520	43.06

实验表明,刚开始复合物的接枝率随着物料比的增加(即加入的四丁基溴化铵的量不断增加)而有所提高,但当比例达到 1 : 1 时,反应进入平衡状态,接枝率达到最高值,在这之后,加入更多的四丁基溴化铵,接枝率反而降低。

3.4 正交实验

在上述单因素试验的基础上,进行 L₉(3⁴) 4 因素 3 水平正交实验,选用因素及水平见表 7,正交实验结果见表 8。

表 7 制备工艺因素水平

Tab. 7 Factor level of preparation process

水平	A	B	C	D
	温度/℃	时间/h	溶剂体积比	催化剂与反应物比例
1	55	5	1 : 2	1 : 5
2	60	5.5	1 : 3	1 : 1
3	65	6	1 : 4	3 : 1

表 8 正交实验结果

Tab. 8 Orthogonal test results

NO	因素				接枝率/%
	A	B	C	D	
1	1	1	1	1	36.29
2	1	2	2	2	40.15
3	1	3	3	3	33.13
4	2	1	2	3	31.61
5	2	2	3	1	26.98
6	2	3	1	2	31.98
7	3	1	3	2	35.28
8	3	2	1	3	38.71
9	3	3	2	1	34.10
K1	107.70	101.05	105.00	95.00	
K2	88.02	103.90	103.92	105.53	
K3	106.23	97.00	93.03	101.42	
k1	35.90	33.68	35.00	31.67	
k2	29.34	34.63	34.64	35.18	
k3	35.41	32.33	31.01	33.81	
R	6.56	2.30	3.99	3.51	

由表 8 数据极差分析可知, R_A>R_C>R_D>R_B,

各因素对吡啉/壳聚糖接枝率的影响程度依次为: 反应温度>混合溶剂(水:氯仿)体积比>相转移催化剂与壳聚糖游离氨基摩尔比>反应时间,温度对吡啉/壳聚糖接枝的影响最为明显,在实验设计的范围内,优化得到最佳的实验条件为: A₁B₂C₁D₂,即反应温度为 55 ℃,反应时间为 5.5 h,混合溶剂比为 1 : 2,相转移催化剂与壳聚糖游离氨基摩尔比为 1 : 1。

3.5 吡啉接枝率的测定

根据正交实验优化后的合成条件,按 A₁B₂C₁D₂ 条件进行 3 次平行实验,合成了几个批次的吡啉修饰壳聚糖光敏新材料,分别测定其吡啉接枝率,分别为: 40.73%, 41.82%, 41.34%, 平均值为 41.30%。通过比较可见, A₁B₂C₁D₂ 条件下吡啉/壳聚糖接枝率高于表 8 中的实验结果,故 A₁B₂C₁D₂ 为最优化实验条件。

4 结论

本研究在合成一系列四苯基吡啉衍生物的基础上,将吡啉与壳聚糖进行共价偶联合成吡啉修饰的壳聚糖光敏新材料,对各实验因素进行了探讨,并采用正交实验对合成工艺进行了优化,得到最佳合成条件为: 50 mg 壳聚糖加入三颈烧瓶中,加入 150 mg K₂CO₃,滴入 5 mL 水 40 ℃密封搅拌 0.5 h;加入 100 mg 四丁基溴化铵,再将 50 mg BHP 溶解在 10 mL 氯仿中,逐滴加入烧瓶中,55 ℃回流 5.5 h。采用茚三酮法用紫外分光光度计测定了合成的新材料中吡啉的接枝率,合成工艺优化后的新材料吡啉的平均接枝率为: 41.30%。本项目合成的吡啉修饰壳聚糖光敏新材料,可为进一步制备光敏靶向微/纳米给药系统提供囊材。

REFERENCES

- [1] GRENHA A, GRAINGER C I, DAILEY L A, et al. Chitosan nanoparticles are compatible with respiratory epithelial cells *in vitro* [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2007, 31(2): 73-84.
- [2] LI D H, LIU L M, TIAN K L, et al. Synthesis, biodegradability and cytotoxicity of water-soluble isobutylchitosan [J]. *Carbohydr Polym*, 2007, 67(1): 40-45.
- [3] SHI L, HU L P, PU J B, et al. A study on safety in animal of chitosan [J]. *Chin J Mar Drug(中国海洋药物)*, 2000, 19(1): 25-28.
- [4] 王爱勤. 甲壳素化学[M]. 北京: 北京科学出版社, 2008: 244-256.
- [5] SONG Q P, WANG Y, DING C M. Preparation of highly deacetylated chitosan in alcohol [J]. *Chem World(化学世界)*,

- 2005, 46(7): 422-423.
- [6] OKHAMAFE A O, AMSDEN B, CHU W, et al. Modulation of protein release from chitosan-alginate microcapsules using the pH-sensitive polymer hydroxypropyl methyl cellulose acetate succinate [J]. *J Microencapsul*, 1996, 13(5): 497-508.
- [7] LEE K Y, KWON I C, KIM Y H, et al. Preparation of chitosan self-aggregates as a gene delivery system [J]. *J Control Release*, 1998, 51(2/3): 213-220.
- [8] ANTONI P M, NAIK A, ALBERT I, et al. (Metallo)porphyrins as potent phototoxic anti-cancer agents after irradiation with red light [J]. *Chemistry*, 2015, 21(3): 1178-1183.
- [9] ZHANG D D, LI W N, Mei W J, et al. Studies on the target of photodynamic therapy with porphyrin derivatives as photosensitizer [J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学)*, 2013, 30(4): 445-449.
- [10] GU C Z, MENG S X, FENG Y Q. The progress of porphyrin sensitizers for dye-sensitized solar cells [J]. *Chin J Org Chem(有机化学)*, 2015, 35(6): 1229-1237.
- [11] BARATA J F, ZAMARRÓN A, NEVES M G, et al. Photodynamic effects induced by meso-tris(pentafluorophenyl) corrole and its cyclodextrin conjugates on cytoskeletal components of HeLa cells [J]. *Eur J Med Chem*, 2015(92): 135-144
- [12] ZHANG Z, WEN J Y, LV B B, et al. Photocytotoxicity and G-quadruplex DNA interaction of water-soluble gallium(III) tris(N-methyl-4-pyridyl)corrole complex [J]. *Appl Organometal Chem*, 2016, 30(3): 132-139.
- [13] NAIK A, RUBBIANI R, GASSER G, et al. Visible - light - induced annihilation of tumor cells with platinum-porphyrin conjugates [J]. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2014, 53(27): 6938-6941.
- [14] GIANFERRARA T, SPAGNUL C, ALBERTO R, et al. Towards matched pairs of porphyrin-Re(I)/(99m) Tc(I) conjugates that combine photodynamic activity with fluorescence and radio imaging [J]. *Chem Med Chem*, 2014, 9(6): 1231-1237.
- [15] YU D J, LI M Z, HUANG X Z, et al. Preparation of and study on magnetic resonance imaging performance of metal porphyrin modified by low molecular weight chitosan [J]. *Spectrosc Spect Anal(光谱与光谱分析)*, 2013, 33(10): 2736-2739.
- [16] LUO W F, SONG X Y, MAO L Y, et al. Study on detection of toluene content with metalloporphyrins [J]. *Chem Bioengineer*, 2012, 29(7): 89-91
- [17] HE J, LIU W H, HE L M, et al. Synthesis and photodynamic antitumor activity of new metalloporphyrin-Ara-C compounds [J]. *Chem J Chin Univ(高等学校化学学报)*, 2013, 34(10): 2308-2312.
- 收稿日期: 2018-04-09
(本文责编: 李艳芳)

本刊 2018 年度特邀审稿专家名单

本刊 2018 年特邀请以下医药专家 152 人(以姓名拼音为序)审定稿件。各位审稿专家以严谨的科学作风、高超的学术造诣、对作者负责的高尚精神认真审稿, 并提出修改意见, 保证和提高了杂志的质量。编辑部全体同仁并代表广大作者、读者, 在此表示衷心的感谢!

陈伯华	陈金亮	陈枢青	陈素红	陈文腾	陈悦	陈志卫	程国华	程汝滨
戴海斌	狄斌	董晓武	杜文婷	范灵灵	范晓辉	方红梅	方罗	方晴霞
方伟杰	冯瑛	傅旭春	高建青	葛卫红	郭建军	郭瑞臣	韩旻	韩峰
韩奇	何俏军	何昱	洪利娅	胡巧红	胡永洲	黄凌	黄永焯	黄真
贾飞	菅凌燕	江波	姜赛平	姜昕鹏	蒋程	金银秀	居靖	匡荣
李范珠	李功华	李文龙	李迎迎	梁文权	林观样	刘滔	刘斌	刘茂柏
楼洪刚	卢应梅	陆国红	吕圭源	吕良忠	马忠俊	毛斌	毛培江	苗明三
倪韶青	潘杰	裴泽军	彭丽华	邱利焱	瞿海斌	茹仁萍	邵华	邵加安
沈水杰	盛荣	石庆平	史天陆	寿旦	帅棋	宋沁馨	孙德清	孙晓译
陶巧凤	童臻	王梦	王海钠	王建	王建平	王金朝	王娜妮	王溶溶
王胜浩	王书芳	王向军	王选锭	王泽民	王长连	王知坚	王志安	王志强
王卓	翁勤浩	吴斌	吴人照	吴耀东	吴永江	向铮	谢升阳	熊阳
徐云根	许东航	严伟	杨波	杨波	杨劲	杨明华	杨伟峰	叶益萍
应美丹	应晓英	余露山	俞佳	袁弘	原永芳	曾苏	詹金彪	张波
张国兵	张建康	张伶俐	张水利	张信岳	张岩	张耀	张轶雯	张志清
赵华军	赵梦丹	赵青威	赵瑞芝	赵维良	赵永星	郑彩虹	郑高利	周萍
周权	周长新	朱虹	朱建国	朱全红	朱婉萍	朱余兵	邹海	