

酞菁的合成方法及其作为生物探针的研究进展

陈 哲

(福建生物工程职业技术学院, 福建 福州 350002)

摘要: 主要介绍了酞菁的合成方法, 以及酞菁作为生物探针的研究进展.

关键词: 酞菁; 光动力; 生物探针

中图分类号: O 64

文献标志码: A

文章编号: 0438-0479(2011)S-0145-04

酞菁(phthalocyanine)最早是由 Braun 和 Tchemiac 在 1907 年合成的具有四氮杂四苯并卟啉结构的化合物, 其结构如图 1 所示.

酞菁是具有 18 个 π 电子的平面共轭芳香体系的对称配合物, 在近红外区(600~700nm)有很强的吸

收, 摩尔消光系数 $\epsilon > 10^5 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$, 具有广泛的光谱响应范围, 因而具有优越的光电性能^[1]. 在早期的研究中, 无金属酞菁和金属酞菁主要被用作蓝、绿色的颜料或染料, 有着颜色鲜艳, 着色力强, 成本低廉的优点, 至今仍作为一种重要染料被广泛地应用于印刷、油墨、涂料、橡胶、皮革、纺织品以及食品中.

此外, 酞菁作为一类新型的有机光电导材料, 具有高的化学和热稳定性, 广泛的光谱响应范围, 良好的近红外吸收性等许多优点, 在激光打印和静电复印等方面已经获得商业应用. 酞菁本身是一种有机半导体材料, 通常是 P 型半导体, 通过改变酞菁环上的取代基和中心金属的类型可以修饰或改变酞菁的性能, 得到性能各异的功能材料, 当酞菁周边的取代基连上强拉电子取代基如 F, CN 等时, 甚至可以转化为 n 型半导体. 此外, 酞菁有稳定的 π 电子共轭体系, 可以作为很好的有机非线性光学(NLO)材料; 酞菁可以和某些金属, 特别是稀土金属, 能形成三明治式夹心结构的双酞菁, 它们具有良好的电致变色性能; 周边连接长链的酞菁可以成为热致型液晶材料^[2]; 另外酞菁在气体传感器、场效应晶体管、太阳能光生伏打电池、光存储材料、催化剂、光疗等方面都有广泛的应用^[3].

1 酞菁的合成

1.1 酞菁的经典合成路线

从 Linstead 早期对酞菁化合物的合成研究以来, 酞菁的合成过程中, 都是以 4 个异吡咯类小环如二亚氨基异吡咯等逐步缩合最终关环形成大环共轭结构的酞菁化合物, 主要有以下几种方法简单, 原料易得, 产率稳定的经典合成路线:

1) 邻氰基苯甲酰胺路线^[4]: 酞菁最初是邻氰基苯

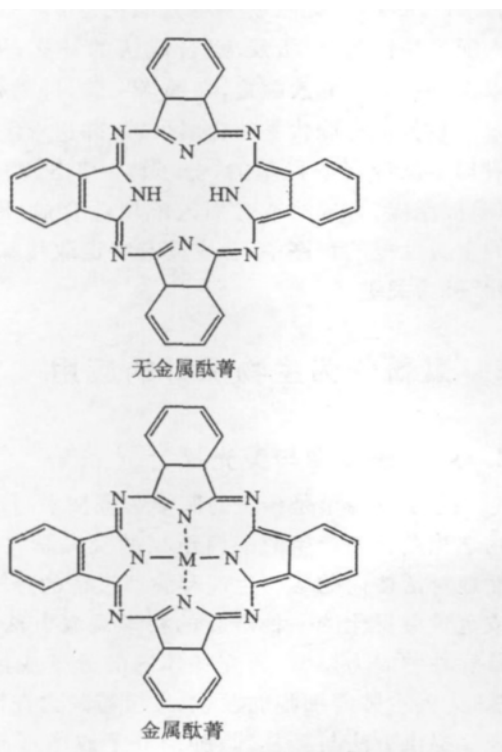


图 1 无金属酞菁和金属酞菁结构图

Fig. 1 Structures of metal phthalocyanine and non-metal phthalocyanine

收稿日期: 2011-07-26

基金项目: 福建省自然科学基金项目(2008J0078)

Email: chzh_bxd@163.com

甲酰胺在乙醇中加热反应缩合得到的,但产率极低,由 Linstead 改良此方法,加入镁或镁盐高温反应,再用浓硫酸脱去金属,得到无金属酞菁,但以带有取代基的邻氨基苯甲酰胺用此法制备取代酞菁的较为少见。

2) 邻苯二腈路线^[4]:早期的研究发现,在醇中加热回流邻苯二腈与醇钠,再通过硫酸处理可以得到无金属酞菁。利用这个方法,以有取代基的邻苯二腈为原料可以制得各种取代酞菁。

3) 1,3-二亚氨基异吲哚啉路线^[4]:1,3-二亚氨基异吲哚啉在丁二腈中加热回流可以得到无金属酞菁。对于制备取代酞菁,这种方法也较为有效。

4) 苯酞-尿素路线^[4]:前面介绍的 3 种反应路线都是溶剂法合成酞菁,是液相反应。而苯酞-尿素路线则是既可用溶剂法,也可以熔融的方式进行高温固相反应,该反应路线简单易行,适合工业化大生产。

1.2 酞菁的几种合成途径

随着时代的发展,仅仅是合成单纯的酞菁已无法满足人们对其性能的要求。通过改变酞菁环上的取代基团和改变中心金属离子可以改变酞菁的性能。至今为止,已经合成出有一系列不同性质取代基的酞菁化合物,而元素周期表上的大部分金属和部分非金属都可以作为酞菁的中心离子。合成这些带有不同取代基的金属或不同元素酞菁,传统的几种合成路线是远远不够的。研究人员对经典的酞菁合成路线进行改良,根据合成原料的不同,酞菁的合成方法可分为“模板反应”合成法和插入配位法;对于分子不对称或存在异构体的酞菁,又采用特殊的合成路线以及选择性合成某些单一异构体的方法。

1.2.1 “模板反应”合成法^[4]

“模板反应”合成法,即以金属原子或离子为“模板剂”,由可形成酞菁环的“分子碎片”通过“模板反应”,直接环合形成金属酞菁。“分子碎片”的种类不同,相应的环合条件和产率等也不相同,对于不同的“分子碎片”种类及金属可以选择不同的合成方法。目前常用的“模板反应”合成法有以下几种。

1) “钼酸铵固相催化法”^[5-6]:当以邻苯二甲酸及其邻苯二甲酸酐或邻苯二甲酰胺等作为“分子碎片”进行环合时,一般采用“钼酸铵固相催化法”,即以尿素或氯化铵作为氨合剂,在少量钼酸铵催化下,加入适量的盐如无水硫酸钠作助熔剂,使“分子碎片”在高温下与金属卤化物或氧化物进行固相反应合成金属酞菁。该法合成方法简便,但产率不高,所得的产物一般杂质较多,还往往带有少量的钼酞菁,因此需反复分离纯化。

2) 惰性溶剂法^[2,7]:以邻苯二甲腈或其衍生物作为“分子碎片”,使“分子碎片”,金属卤化物(或金属,金属氧化物等)在高沸点的惰性溶剂(如硝基苯,二元醇,氯苯,联环己烷等)中,钼酸铵为催化剂,环合得到金属酞菁。此种方法一般反应的温度较固相法低,但也是高温合成,同样存在杂质多,纯化方法繁杂的缺点。

3) DBU 液相催化法^[4,8-11]:1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯(简称 DBU)是一种强有机碱,1980 年,日本的 Tomoda 等首次将它做为催化剂用于以邻苯二甲腈或其衍生物为原料的金属酞菁的合成。与上面的两种方法相比,此法反应温度低,反应进行完全,副反应少,因此分离纯化也较简单。

1.2.2 插入配位法^[4,8-11]

插入配位法,是先由“分子碎片”和烷氧基钠盐或锂盐制得钠酞菁或锂酞菁,再经过无机酸处理得到无金属酞菁,然后使无金属酞菁与其他的金属盐反应得到相应的金属酞菁。锂酞菁和钠酞菁的合成与纯化有一定的难度,因此限制了本方法的应用,一般说来,插入配位法作为“模板反应”合成法的补充,用于一些难以直接合成的元素酞菁,如银,铅,磷,砷酞菁等。

制备带有取代基的金属酞菁,并追求纯度的话,一般都是从带有取代基的“分子碎片”出发再用上述的“模板反应”合成法或是插入配位法合成。因此在制备的金属酞菁的程序中,合成具有特定取代基的“分子碎片”极为关键。

2 酞菁作为生物探针的应用

2.1 分子成像与荧光探针

分子影像学是传统的医学影像技术与现代分子生物学相结合而产生的一门新兴的交叉学科,是非侵入性地对活体内的参与生理和病理过程的分子进行定性或定量可视化的一种全新的科学观察方法与手段。以单病种肿瘤为模型,研究在体内的分子成像理论与方法,为揭示肿瘤细胞的发生、发展与凋亡在体内的活动规律提供方法与工具,是肿瘤分子成像基础研究的关键科学问题。近年来,各种染料在生物大分子标记中的应用得到了迅速发展,具有放射性危害的同位素标记法被逐步取代,在生物技术领域中得到了广泛的应用。生物荧光探针应满足以下条件^[12]:摩尔消光系数大,良好的荧光性能,好的稳定性和溶解性,能与被标示物通过物理或化学作用结合,残余物及副产物易于除去,荧光与背景对比明显,标示反应条件温和,安全无毒。

2.2 负载树枝酞菁光敏剂的聚合物纳米粒子 作为分子成像和治疗探针

酞菁具有良好的光、氧和热稳定性,在很多领域都有着广泛的应用.随着酞菁合成研究的逐步深入,大量不同取代基的金属酞菁陆续被报道,例如:两亲性金属酞菁(二磺基二邻苯二甲酰亚胺酞菁锌和二磺基二酰亚胺酞菁锌),水溶性金属酞菁(四磺酸酞菁锌、四羧基和八羧基酞菁金属)以及脂溶性金属酞菁(四邻苯二甲酰亚胺甲基酞菁锌和四异丙氧基酞菁锌).这些金属酞菁对蛋白质的非特异性的强吸附使其被用作新型的蛋白质标识试剂;较高的荧光量子产率使其在荧光免疫分析中被用来标识抗体或用作 DNA 探针.但是这些探针为了具有高的单线态氧量子产率和有效穿透波长,大都具有大的 π 共轭体系.这些特征导致它们在水溶液体系很容易聚集,产生激发态的自猝灭效应而降低单线态氧量子产率.

针对酞菁作为分子探针存在的问题,人们将三维树枝大分子(dendrimers)引入酞菁分子.其特点是结构规整,可控合成,分子尺度在纳米级,内部孔穴可以包含各种分子.随着外周官能团代数的增长,官能团数目从核心向外围呈指数增长.表面可制成由不同分子基团组成的密集区域.这些分子基团可起到挂钩的作用,可以与病毒和细胞表面的多价分子附着点结合,从而用于粘附各种有用的分子.而且三维树枝大分子是非生物材料,不会诱发病人的免疫反应,所以选择树枝大分子作为药物的载体,携带和输送药物进入人体血液循环输送到病变部位,达到分子成像和荧光探针的目的,是纳米药物的发展趋势.

近年来,聚合物纳米粒子载药系统作为一种有效

靶向新生组织的新方法已引起国内外医药界人士的广泛关注.聚合物胶束可通过嵌段共聚物的自组装形成,嵌段共聚物胶束作为药物输送载体,具有以下几个优势:具有较高的结构稳定性,其结构的明确性和较窄的尺寸分布也给输送体系的设计带来方便.嵌段共聚物在溶液中不相容嵌段相分离形成胶束的内核和外壳.药物包埋在内核,溶剂化了的外壳阻止疏水内核的相互作用.嵌段共聚物胶束尺寸一般为 10~100 nm.这个尺寸可以保障在血流中长程循环的实现.嵌段共聚物可以把药物通过化学键键合到嵌段共聚物疏水部分,也可以利用各种相互作用使药物包埋在胶束内.装载方式的多样,将可以输送更多种类的药物^[13].

在分子成像和荧光探针中, Nishiyama 和彭亦如课题组等^[14-15]合成了 3 代芳醚树状酞菁用于阻止酞菁核的聚集作用,甚至在较高的浓度下也能获得有效的单线态氧量子产率,同时末端带 32 个羧基会使其稳定地负载在聚合物纳米胶束(PIC),如图 2,是通过与带正电的聚乙二醇聚赖氨酸嵌段共聚物(PEG-*b*-PLL)之间的静电作用形成,树枝酞菁卟啉(dendritic phthalocyanine, DP), DP 与嵌段共聚物 PEG-*b*-PLL 的混合会形成窄分布的 PIC 胶束,直径为 60 nm.在 DP 的光化学反应中,光照下负载 DP 的胶束与无载体 DP 的胶束在 10% 牛血清蛋白的磷酸盐缓冲溶液中的氧消耗率相当.虽然每个胶束核含 38 个 DP 分子,但 DP 分子由于外围树枝的空间阻隔并没有发生猝灭.牛血清蛋白在氧消耗实验中作为单线态氧的接受体,这是因为牛血清蛋白与胶束的聚乙二醇(PEG)壳是不融合的,所以单线态氧是透过胶束然后与牛血清蛋白反应.有趣的是,负载 DP 的胶束在 Lewis 肺癌细胞的光细胞

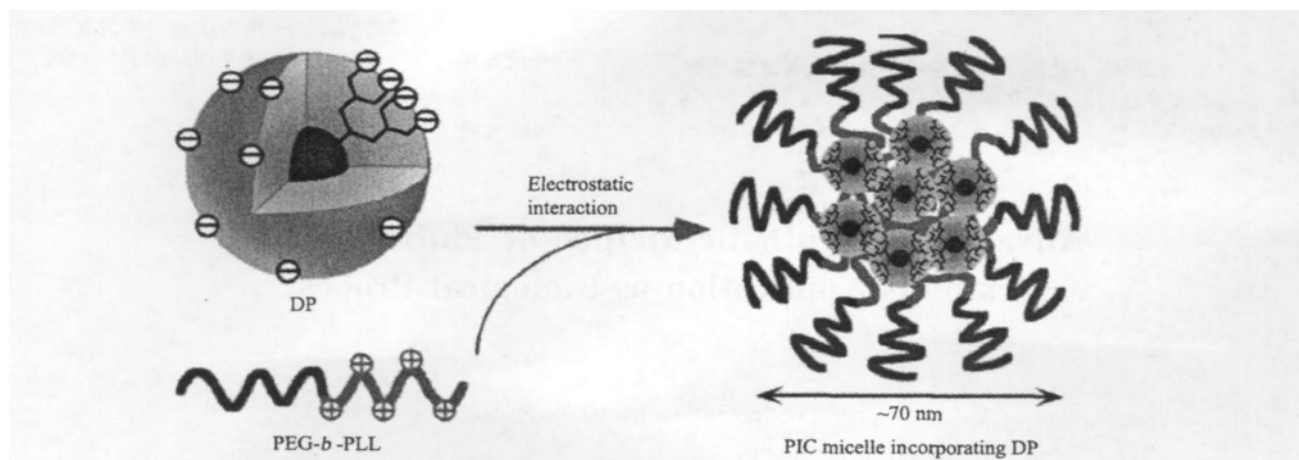


图 2 通过静电作用形成的负载 DP 胶束

Fig. 2 The formation of micelle loading with DP by electronic interaction

毒性是无负载 DP 的 280 倍,这说明胶束核中高的单线态氧量子产率明显增强了亚细胞分子的氧化能力,导致光细胞毒性增强^[16].

吕丰课题组半乳糖修饰酞菁以提高酞菁的溶解性、生物相容性以及肿瘤的靶向成像效果取得很好的研究结果^[17].

3 展 望

酞菁荧光探针的系列研究较少,在将来的荧光染料领域中的研究发展必将以它的优异性能替代部分其他染料,这将对荧光标记分析起到重要推动作用.

以酞菁为荧光探针标记生物大分子,从而进一步制备基因探针、进行 DNA 测序等,这是荧光分析中有发展潜力的、重要的前沿领域. 其发展将为基因工程、基因的诊疗提供有效的检测手段. 长波长、高量子产率的酞菁类荧光探针的开发既有利于生命科学、生物分子学的发展,同时又开辟了荧光探针的新物种,具有广阔的产业化前景.

参考文献:

- [1] Dolmans D E, Fukumura D, Jain R K. Photodynamic therapy for cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2003, 3: 380-387.
- [2] 邱玲, 沈玉金. 可溶性氧钒酞菁的合成及取代基位置对其性质的影响[J]. 有机化学, 1993(5): 490-495.
- [3] 王竹庭, 鲁开娟, 王晓筠, 等. 酞菁氧钛的合成及晶型转化[J]. 应用化学, 1994, 11(1): 72-75.
- [4] 沈永嘉. 酞菁的合成与应用[M]. 北京: 化学工业出版社, 2000.
- [5] 李洪武, 周庆复. 新型 LB 成膜材料——两亲性侧链以代酞菁锌的合成[J]. 有机化学, 1996(2): 160-164.
- [6] 吴星, 刘长庆, 张国林, 等. 四苯氧基酞菁钴及其吡啶衍生物的配合物的合成和性质[J]. 高等学校化学学报, 1991(12): 1563-1567.
- [7] 王竹庭, 鲁开娟, 王晓筠, 等. 两种不同晶型酞菁氧钒的制备及其光导性[J]. 应用化学, 1994, 11(4): 114-116.
- [8] Kasuga K, Kawashima M, Asano K, et al. Preparation of one structural isomer of tetra-substituted phthalocyanine, 1,8,15,22-tetra(3'-pentoxy) phthalocyanine, and a crystal structure of its nickel(II) complex[J]. Chemistry Letters, 1996, 25(10): 867-871.
- [9] Nemykin V N, Polshyna A E, Borisenkova S A, et al. Preparation, characterization, and catalytic activity of synthetic carbon-supported (phthalocyaninato)cobalt-containing complexes in dodecane-1-thiol oxidation reaction[J]. Journal of Molecular Catalysis A: Chemical, 2007, 264(1/2): 103-109.
- [10] Peng Y, Lin Z, Huang J, et al. Synthesis, separation and characterization of amphiphilic 2,10-di-sulfonato-18,26-di-phthalimidomethyl phthalocyanine zinc di-potassium salt by template reaction[J]. Dyes and Pigments, 2005, 67(2): 145-151.
- [11] Sun J P, Wu H C, Li B M, et al. Synthesis and properties of polyaniline attached to Cu-phthalocyanine functional group in side chain[J]. Chemical Journal of Chinese Universities, 2003, 24(9): 1708-1711.
- [12] He J, Horng M F, Deahl J T, et al. Variation in photodynamic efficacy during the cellular uptake of two phthalocyanine photosensitizers[J]. Photochem Photobiol, 1998, 67(6): 720-728.
- [13] Kimura M, Sugihara Y, Muto T, et al. Dendritic metallo-phthalocyanines-synthesis, electrochemical properties, and catalytic activities[J]. Chem Eur J, 1999, 5(12): 3495-3500.
- [14] Salah-Eddine S, Holger F, Rainer H. Dendritic polymers in biomedical applications: from potential to clinical use in diagnostics and therapy[J]. Angew Chem Int Ed, 2002, 41(8): 1329-1334.
- [15] Nishiyama N, Nakagishi N, Morimoto Y. Enhanced photodynamic cancer treatment by supramolecular nanocarriers charged with dendrimer phthalocyanine[J]. J Controlled Release, 2009, 133: 245-251.
- [16] Peng Yiru, Zhang Hong, Wu Haoling, et al. The synthesis and photophysical properties of zinc(II) phthalocyanine bearing poly(aryl benzyl ether) dendritic substituents[J]. Dyes and Pigments, 2010, 87(1): 10-16.
- [17] 吕丰, 李艳周, 伍莉, 等. 用于肿瘤成像的半乳糖/酞菁红外荧光探针[J]. 高等学校化学学报, 2011, 32(5): 1010-1012.

Advances of Synthetic Method of Phthalocyanine and Its Application as Biological Probes

CHEN Zhe

(Fujian Vocational College of Bioengineering, Fuzhou 350002, China)

Abstract: The recent progress of synthetic method of phthalocyanine and its application on the tumour image and therapy as fluorescence probes are reviewed.

Key words: phthalocyanine; photodynamic; biological probe