

# 二(磺酸钾基)二(邻苯二甲酰亚胺甲基)酞菁锌的组成及异构体分布

王建, 刘宏, 薛金萍, 江舟, 陈耐生, 黄金陵\*

福州大学化学化工学院, 功能材料研究所, 福州 350002

\* 联系人, E-mail: [hjl@fzu.edu.cn](mailto:hjl@fzu.edu.cn)

2007-10-19 收稿, 2008-01-22 接受

科技部国家重点攻关计划(批准号: 96-901-01-67)、福建省科技厅重大项目(批准号: 2001Z023)和福建省科技厅青年科技人才创新项目(批准号: 2006F3071)资助

**摘要** 采用邻苯二甲腈及其衍生物为原料, 以混合缩合法分别合成出磺基取代酞菁锌和磺基-邻苯二甲酰亚胺甲基取代酞菁锌. 采用磷酸-三乙胺和 *N, N'*-二甲基甲酰胺(DMF) 做为流动相, 以梯度洗脱的反相色谱法对合成产物进行分析. 产物的色谱曲线按照取代基数目的不同可被区分为 5 组成分, 各组中包含化学组成相同的异构体. 在对二磺基取代酞菁锌顺反异构体的研究基础上, 进一步指认了两亲性组分的二(磺酸钾基)二(邻苯二甲酰亚胺甲基)酞菁锌(缩写为  $ZnPcS_2P_2$ , S 和 P 分别代表磺酸钾基和邻苯二甲酰亚胺甲基)的色谱峰所对应的异构体结构. 结果表明, 高效液相色谱法可做为上述酞菁异构体质量控制和含量分析的有效方法.

**关键词**

$ZnPcS_2P_2$   
高效液相色谱  
异构体分布

光敏剂是光动力治疗的关键性药物. 酞菁类光敏剂由于具有优异的光物理、光化学特性和光动力活性而被广泛地研究<sup>[1-3]</sup>. 如俄罗斯的“Photosense”(一种具有不同磺化度的磺基取代酞菁铝的混合物)已进入第一期临床试验阶段(<http://www.magicray.ru/ENG/lecture/L.html>); 美国的“Pc 4”<sup>[4]</sup>是一种轴向带有氨基链取代基配位的酞菁硅, 已进入第一期临床研究. 基于取代基中亲水基团有利于药物在体内运输, 亲脂基团有利于药物被细胞摄取, 所以设计两亲性酞菁配合物是此类光敏药物研究的一个重要方向. 本课题组<sup>[5]</sup>曾合成了一系列带有亲水性磺酸钾基和亲脂性邻苯二甲酰亚胺甲基的酞菁锌配合物, 并从中筛选出了具有光敏活性的新物种二(磺酸钾基)二(邻苯二甲酰亚胺甲基)酞菁锌[di(potassium sulfonate) diphthalimidomethyl phthalocyanine zinc,  $ZnPcS_2P_2$ ]. 临床前药理毒理试验表明, 该化合物具有较高的光动力活性和较低的毒性<sup>[6,7]</sup>, 显著优于目前临床使用的血卟啉衍生物, 有希望成为新的光动力抗癌光敏

剂. 本文按照药学研究要求, 对其异构体的结构及含量分布进行了研究.

理论上, 同一组成酞菁配合物的异构体通常具有相同的光物理和光化学特性, 但因其不同的取代位置形成的异构体在生物体中的定位与被细胞摄取的不同, 从而影响光生物活性. 因此, 明确异构体的组成及含量分布是质量标准的重要技术指标, 也是药物生产可控性、使用安全性的基础.

对于仅含一种磺酸钾基但其数目不同的酞菁配合物及其结构异构体的混合物, van Lier研究小组<sup>[8,9]</sup>尝试了HPLC、电泳、离子交换、交联葡聚糖凝胶柱、硅胶柱、薄层色谱法和反相离子对色谱等分离方法, 发现用磷酸盐缓冲液和甲醇做为色谱流动相, 在反相柱上进行梯度洗脱的HPLC方法, 有最好的分离效果. 以 $GaPcS_nCl$ 的色谱分离为例, 磺基取代酞菁在反相色谱上, 按磺基数目从多到少依次被洗脱; 组成相同时, 反式比顺式先洗出. Dixon等<sup>[10]</sup>曾以毛细管电泳方法尝试分离了一些磺化酞菁产品, 其结果也

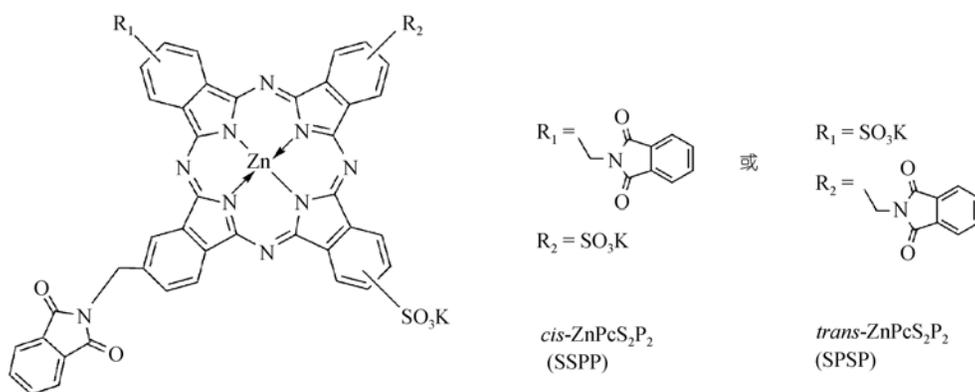


图1 两亲性酞菁配合物  $ZnPcS_2P_2$  的结构示意图

SSPP 型简称为顺式, SPSP 型简称为反式

并不理想. 总之, 目前文献中还未见有对全部异构体达到基线分离的报道 [11~14].

本文通过对色谱方法进行优化, 在分析合成产物的组成及分布的基础上, 对两亲性组分  $ZnPcS_2$  和  $ZnPcS_2P_2$  的异构体组成及其含量分布进行了研究, 建立了一种简便指认各异构体的结构及其含量分布的新方法.

## 1 实验

( ) 试样.  $ZnPcS_nP_{4-n}$  试样: 采用 4-磺酸钾基邻苯二腈和 4-邻苯二甲酰亚胺甲基邻苯二腈为原料, 按本课题组的发明专利 [15] 的方法合成, 其组成为  $ZnPcS_nP_{4-n}$  ( $n=0, 1, 2, 3, 4$ ) (S 基代表磺酸钾基, P 基代表邻苯二甲酰亚胺甲基).

$ZnPcS_2P_2$  试样: 采用制备色谱法从合成产物  $ZnPcS_nP_{4-n}$  混合物中分离得到组成为  $ZnPcS_2P_2$  的各异构体混合物. 当两种前驱体的投料比为 1:1 时,  $ZnPcS_2P_2$  试样中各异构体的分布符合概率分布规律.

$ZnPcS_n$  试样: 以无水醋酸锌为模板剂, 采用 4-磺酸钾基邻苯二腈与邻苯二腈为前驱体, 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)为催化剂, 在 2-乙氧基乙醇中进行混合缩合得到 [16].

( ) 色谱分析用试剂. DMF、甲醇、乙腈为色谱纯溶剂, 购自 Fisher 公司(美国), 其他试剂为分析纯, 上述酞菁配合物试样储备液用 DMF-H<sub>2</sub>O(30:70) 配制, 浓度 1.0 mg/mL, 低温保存在暗处.

( ) 仪器与方法. Waters 公司(Milford, MA, USA)的色谱系统, 含 1525 型二元梯度泵, 2996 型二极管阵列(PDA)检测器, 带 20  $\mu$ L 定量环的进样器. 数据采集与处理在 Millennium32 色谱工作站上完成.

色谱柱为 Waters 公司 Atlantis C18 分析柱(4.6 mm  $\times$  150 mm, 5  $\mu$ m, 100  $\text{\AA}$ ).

反相色谱分析条件: 流动相 A 为含 5 mmol/L 磷酸和 10 mmol/L 三乙胺(TEA)的缓冲溶液, 流动相 B 为 DMF, 使用前超声脱气. 流速为 1 mL/min, 柱温 35  $^{\circ}$ C, 二极管阵列检测器(波长范围 300~800 nm)检测. 对  $ZnPcS_2P_2$  顺式和反式异构体的分析采用等度洗脱方式. 因各个异构体在最大吸收波长(677 nm)处的吸光系数近似相同, 故相对含量可由图上相应峰的面积积分比计算得到.

## 2 结果与讨论

### 2.1 $ZnPcS_n$ 和 $ZnPcS_nP_{4-n}$ 合成产物的色谱分析

由于合成产物均使用取代邻苯二甲腈“分子碎片”, 通过混合缩合法得到, 并且在分子碎片中取代基的定位明确(均为  $\beta$  位取代), 因此在产物酞菁分子中, 每个异吡咯单元上最多只有一个  $\beta$  位取代基(S 基或 P 基). 如表 1 所示,  $ZnPcS_n$  的异构体数目较少, 而对于同时含 S 基和 P 基的  $ZnPcS_nP_{4-n}$  ( $n=1, 2, 3$ ) 组分, 由于两种取代基在 4 个异吡咯单元上可以有不同的排列顺序; 并且, 同一个异吡咯单元的苯环上有两个  $\beta$  位, 即存在两种可能的取代情况. 因此,  $ZnPcS_nP_{4-n}$  的异构体数目大大增加. 按照取代基的概率分布, 各

表 1 两类化合物异构体的数目和概率分布

$ZnPcS_n$			$ZnPcS_nP_{4-n}$		
$n$	数目	概率分布	$n$	数目	概率分布
0	1	1	0	4	1:2:4:1
1	1	1	1	8	1:1:1:1:1:1:1:1
2	5	1:1:1:2:1	2	15	1:2:1:2:2 1:2:1:2:2:2:2:1:2:1
3	4	1:1:1:1	3	8	1:1:1:1:1:1:1:1
4	4	1:2:4:1	4	4	1:2:4:1

组分可能存在的异构体数目见表 1。

图 2 和图 3 分别给出了在相同分析条件下合成产物  $ZnPcS_n$  ( $n = 0, 1, 2, 3, 4$ ) 和  $ZnPcS_nP_{4-n}$  ( $n = 0, 1, 2, 3, 4$ ) 的色谱图, 比较这两张图可见: (1) 从色谱保留时间上, 大致都可以分成 5 组, 且洗脱顺序具有相似性, 即合成产物中各组分的洗脱顺序主要由磺酸基团的数目及位置决定, 即按磺基数目, 从多到少依次洗脱。分别对应着  $n = 4, 3, 2, 1, 0$  的组分。例如:  $ZnPcS_nP_{4-n}$  的混合物可分为 5 组(如图 2 所示), 依次是  $ZnPcS_4$ ,  $ZnPcS_3P$ ,  $ZnPcS_2P_2$ ,  $ZnPcSP_3$ ,  $ZnPcP_4$ 。上述现象可以从各组分的极性和溶解性方面得到解释, 即酞菁环上亲脂性 P 基越多, 其脂溶性越强, 与色谱固定相相互作用越强, 较难洗脱; 反之, 酞菁环上亲水性 S 基越多, 极性和水溶性越强, 越易被流动相洗脱。

(2) 每一组中还可以见到数目不等的洗脱峰, 表

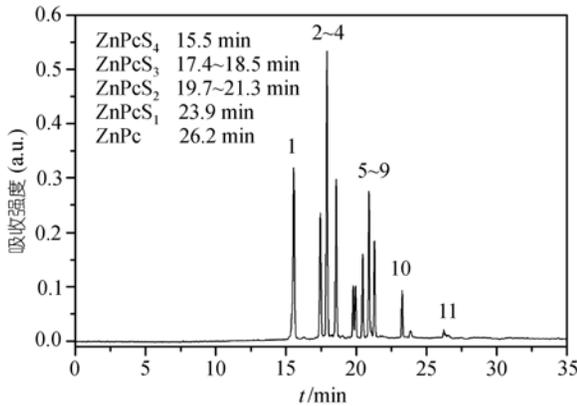


图 2  $ZnPcS_n$  ( $n=0,1,2,3,4$ ) 合成产物的分析谱图

梯度洗脱: 0~5 min, 5% B; 5~25 min, 5%~100% B; 25~30 min, 100% B; 30~35 min, 10% 0~5% B。A: 5 mmol/L 磷酸-10 mmol/L TEA 缓冲液; B: DMF

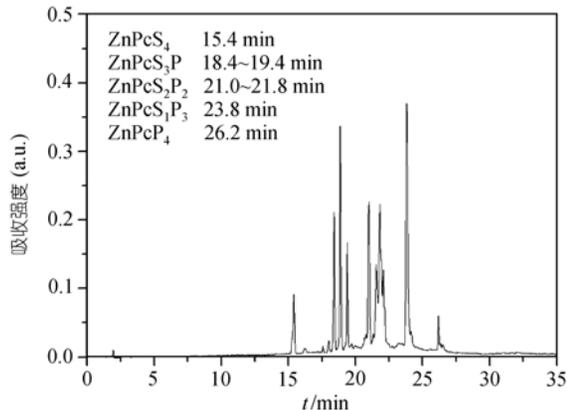


图 3  $ZnPcS_nP_{4-n}$  ( $n = 0,1,2,3,4$ ) 合成产物分析谱图  
色谱条件同图 2

明同一组中, 它们虽然化学组成相同, 但确实存在取代位置不同的异构体。

(3) S 基对保留时间起主导的影响作用, 而 P 基对保留时间的影响相对较小。通过对比采用缓冲剂前后色谱曲线的变化(图 4), 进一步确证了该现象。

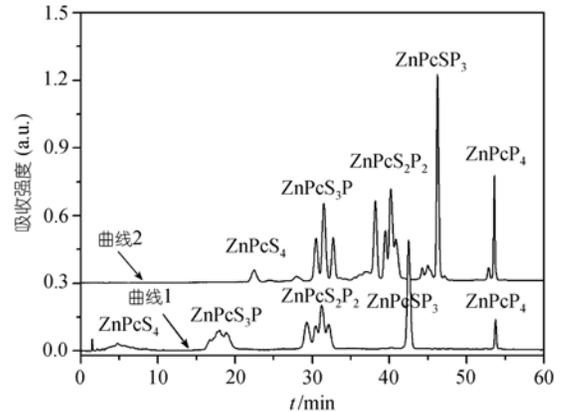


图 4 不同流动相下,  $ZnPcS_nP_{4-n}$  ( $n = 0, 1, 2, 3, 4$ ) 合成产物的分析谱图

梯度洗脱: 0~5 min, 5% B; 5~55 min, 5%~100% B; 55~60 min, 100% B。A: 水(曲线 1); 5 mmol/L 磷酸-10 mmol/L TEA(曲线 2)。B: DMF

曲线 1 和 2 分别为水-DMF 和磷酸盐缓冲液-DMF 作为流动相时的色谱曲线。在水-DMF 做流动相时,  $ZnPcS_4$  几乎不保留, 说明取代基主要是以磺酸盐离子形式存在, 易形成水合离子氛, 与 C18 键合硅胶基本无相互作用; 而在 pH 7.0 的缓冲液中, 取代基较多以磺酸形式存在, 增强了与固定相的作用, 因而有一定保留。相对而言,  $ZnPcP_4$  组分的保留值与缓冲溶液加入与否无关。可见, S 基对酞菁在反相色谱上的保留行为的影响较显著, 而 P 基影响不大。再对比对称性关系相同的  $ZnPcS_3P$  和  $ZnPcSP_3$ , 可以看到前者可被显著分成 3 组峰, 而后者只有一组重叠峰, 也说明随着 P 基取代数目的增加, 其异构体分子在反相色谱柱上的保留差异性较小, 较难分离。

也就是说, 磺酸基团由于水合作用强, 体积大, 对色谱行为影响也较大。当磺酸基取代数目多时, 酞菁的溶解性和极性较强, 先洗脱; 当磺酸基取代数目相同时, 磺酸基的位置异构对溶解度有影响; 在磺酸基取代数目和位置均相同的情况下, 还应考虑 P 基位置异构的影响。

(4)  $ZnPcS_n$  和  $ZnPcS_nP_{4-n}$  合成产物在相同色谱条件下, 其色谱性质(参见图 2 和 3 中保留时间及各异构

体洗脱顺序)有一定可比性. 因此为了指认  $ZnPcS_2P_2$  组分的结构异构体, 可从研究  $ZnPcS_2$  的结构异构体入手.

### 2.2 $ZnPcS_2$ 异构体组成的指认

前面已提到, van Lier 等曾研究了  $GaPcS_nCl$  的色谱分离条件, 并指出了色谱图上各洗脱峰的组成, 但没有说明其依据. 为此, 我们首先研究了与  $GaPcS_nCl$  具有类似组成的  $ZnPcS_n$  体系, 验证了 van Lier 等的研究结果, 进而从取代基相邻位置远近影响配合物溶解度的角度, 来解释各色谱洗脱峰的归属问题. 对于  $ZnPcS_2$ , 根据概率缩合得到的组成分布, 应该有两种顺式异构体和 3 种反式异构体. 我们的研究表明, 在图 2 的色谱条件下, 两亲性组分  $ZnPcS_2$  (19.7~21.3 min) 的位置异构体得到了完全分离, 5 个色谱峰对应于 5 个异构体组分. 同时, 由于酞菁的 Q 带光谱受取代基及环境因素的影响大, 而 B 带光谱受的影响小, 故以 B 带最大吸收(350 nm)处截取的色谱图进行定量分析(图 5), 色谱峰的面积积分比例(1.04:1.00:1.10:1.98:1.34)与各异构体的理论比例(1:1:1:2:1)也十分接近.

因此, 可从中总结出这样的规则: 在反相色谱分离中, 磺基数多者先被洗脱; 磺基数不同的不同异构

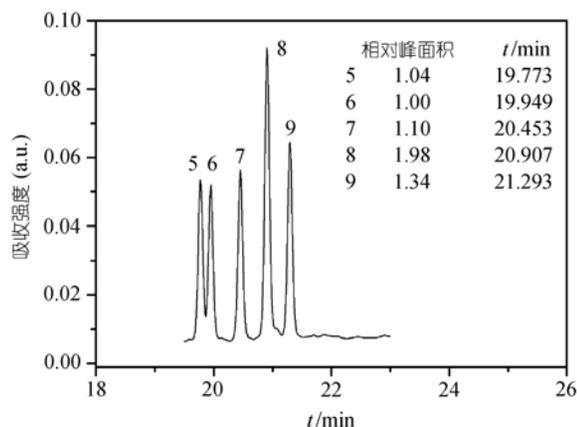


图 5 图 2 中  $ZnPcS_2$  组分的放大谱图

体中, 两个磺基相距远者先被洗脱. 并据此, 可以对  $ZnPcS_2$  色谱图上的所有洗脱峰所对应的结构异构体加以指认(表 2).

上述对异构体的指认规则不仅与 van Lier 小组对  $GaPcS_nCl$  各组分指认的结果一致, 而且, 能对其其中每组分的异构体结构与洗脱顺序间的关系给予合理解释.

另外, 分析 PDA 在线采集到的各异构体的光谱(图 6) 也可为这一指认提供又一佐证. 图 5 中, 保留时间为 19.773 和 19.949 min 的 5, 6 号峰(指认为反式结构的)Q 带光谱与其他  $ZnPcS_2$  组分(指认为顺式结构)有显著不同, 前两者在 677 nm 附近存在分裂, 而且, 其分裂程度又比无金属酞菁的分裂小, 这与文献 [17] 报道的反式取代的酞菁存在 Q 带分裂是相符的, 也进一步验证了表 2 对  $ZnPcS_2$  的异构体的指认.

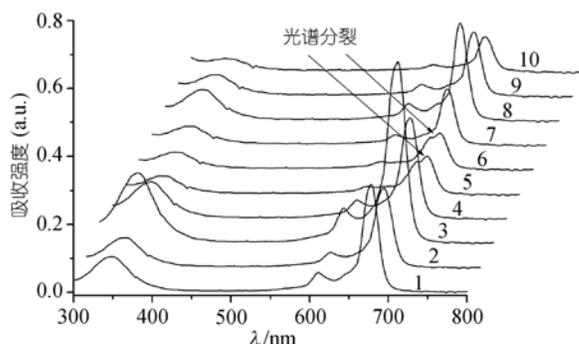


图 6  $ZnPcSn$  各组分的吸收光谱  
洗脱顺序参见图 2 和图 5

### 2.3 $ZnPcS_2P_2$ 异构体组成的指认

正如在 2.1 节中已指出的, 根据概率统计推测合成产物中的组成为  $ZnPcS_2P_2$  的可能存在异构体共有 15 种, 其中 5 种为反式异构体, 10 种为顺式异构体, 它们的结构示意图见图 7.

同样, 根据上述规则, 对于  $ZnPcS_2P_2$ , 当按顺式(SSPP 型) 排布时, 亲水基团均相对靠近, 较难洗脱.

表 2  $ZnPcS_2$  异构体的指认<sup>a)</sup>

洗脱顺序	t/min	取代基排布顺序	对称性	统计分布比率	磺基间隔
5	19.773	SH HH SH HH	(2/m) $C_{2h}$	1	****
6	19.949	HS HH SH HH	(mm2) $C_{2v}$	1	***
7	20.453	SH HS HH HH	(mm2) $C_{2v}$	1	***
8	20.907	SH SH HH HH	(m) $C_s$	2	**
9	21.293	HS SH HH HH	(mm2) $C_{2v}$	1	*

a) 取代基的排布顺序是指酞菁分子外环上 6 个 H 原子与两个磺基的排布; 磺基间隔用\*表示, \*多者间隔远, 如果存在不同间隔取向(顺时针或逆时针), 取相对较近值

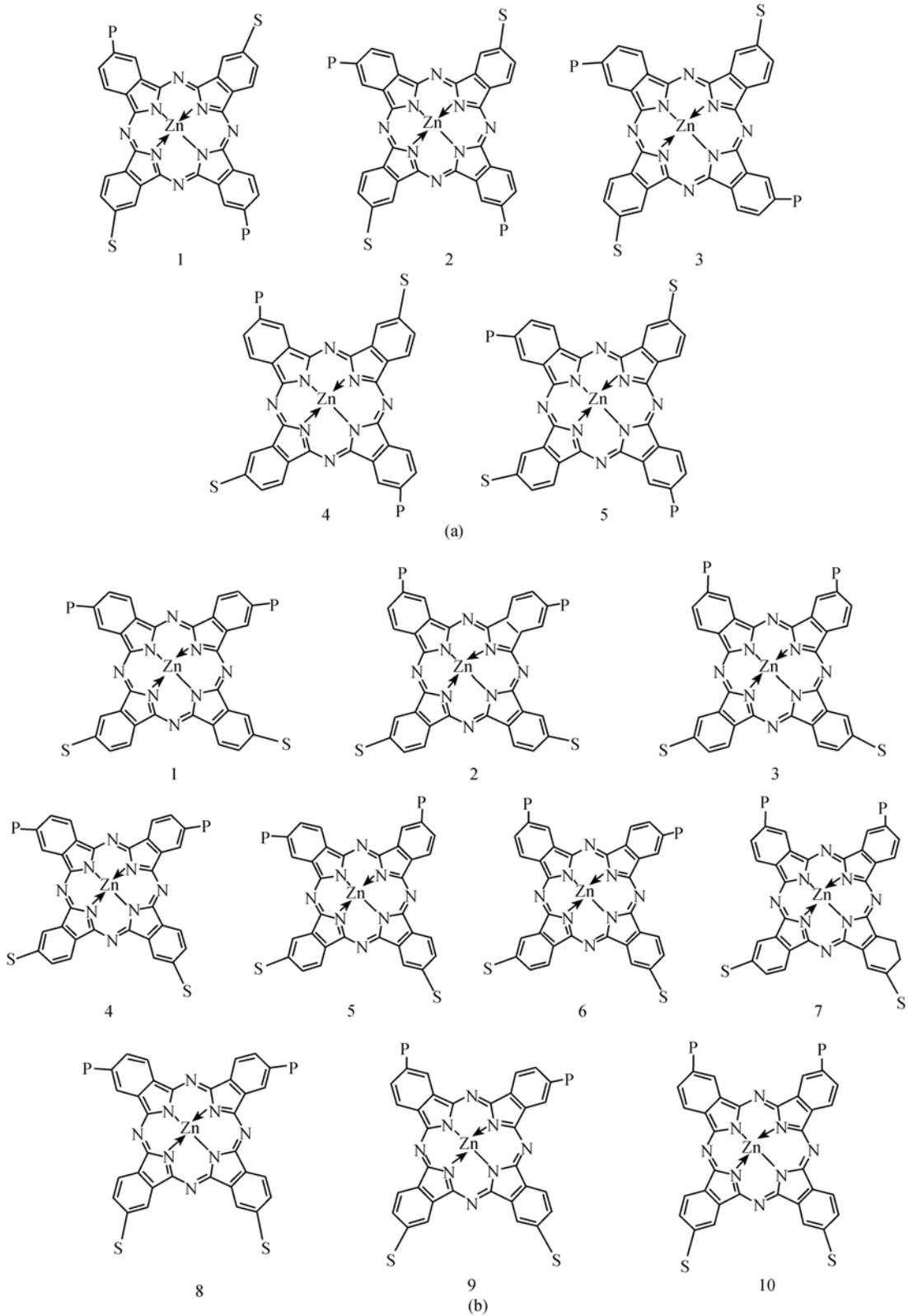


图7 ZnPcS<sub>2</sub>P<sub>2</sub>的异构体结构式

(a) 反式 ZnPcS<sub>2</sub>P<sub>2</sub>(SPSP 型); (b) 顺式 ZnPcS<sub>2</sub>P<sub>2</sub>(SSPP 型)

而反式(SPSP型)排布时,亲水基团处于对位,相距较远,则易被洗脱。

我们从合成产物  $ZnPCs_2P_2$  的全分析色谱图(见图3)上看,  $ZnPCs_2P_2$  组分明显有两组峰,其峰面积的关系是 1:2,与理论上推测的反顺异构体的比例(即反式:顺式=1:2)相符合。因此,从异构体结构与其亲水性以及洗脱顺序间的关系对色谱峰加以指认是合理的;即利用在酞菁环上,两个 S 基相距的远近对洗脱顺序的影响,便可用作指认不同洗脱峰所对应的异构体的依据。

同理,对 S 基的位置相同,而 P 基的位置不同的异构体的指认,要考虑 S 基和 P 基间的相距远近。由于 P 基属弱极性亲脂性基团,与固定相表面上的疏水烷基可产生较强的相互作用,因此 S 基的亲水效应会由于 P 基的影响而减弱。当 P 基和 S 基的距离较远时,异构体的疏水性较强,较迟被洗脱;距离较近时,较早被洗脱。总之,可类比  $ZnPCs_2$  的指认方法,按  $ZnPCs_2P_2$  上, S 基和 P 基的相对位置远近推测各异构体的洗脱顺序。反之,也可以从洗脱顺序指认相对应的异构体中, S 基和 P 基的相对位置及其分子结构。同理,对于  $ZnPCs_2P_2$  的各反式异构体的结构也可以给予推测与指认。

为了进一步验证上述指认异构体方法的可靠性,我们采用制备色谱法分离了  $ZnPCs_2P_2$  的顺式及反式异构体混合物,相对应的色谱分析结果见图8和图9,验证了表3和表4指认的结果。而且图中10种顺式异构体的峰面积积分比例为(1.00:1.97:1.10):(2.16:2.37:2.30:2.29):(1.71:2.94:1.38),当4-磺酸钾基邻苯二腈和4-邻苯二甲酰亚胺甲基邻苯二腈的投料比

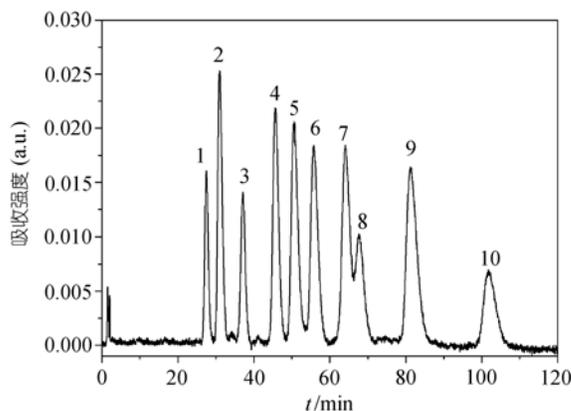


图8 顺式  $ZnPCs_2P_2$  的分析谱图

流动相:  $V_{H_3PO_4-TEA}:V_{DMF}:V_{THF}:V_{CH_3OH} = 50:37.5:7.5:5$ , 等度洗脱, 流速 1 mL/min

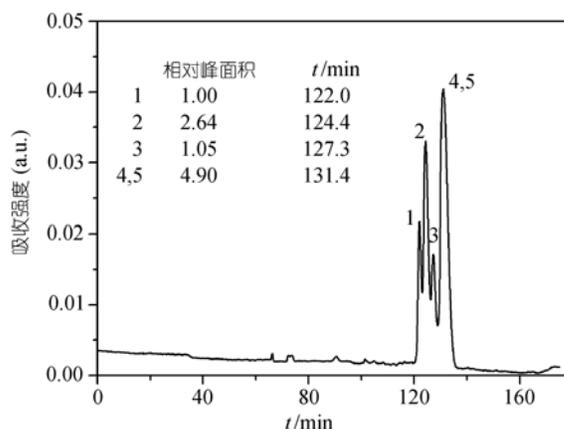


图9 反式  $ZnPCs_2P_2$  的分析谱图

梯度洗脱: 0~120 min, 30%~45% B; 120~160 min, 45%~49% B. 流速 1 mL/min. A: 5 mmol/L 磷酸-10 mmol/L TEA.

B:  $V_{DMF}:V_{THF}:V_{CH_3OH} = 50:15:35$

表3  $ZnPCs_2P_2$  顺式异构体的指认<sup>a)</sup>

洗脱顺序	取代基排布顺序	对称性	概率分布	S 基间隔	S 基与 P 基间隔 <sup>b)</sup>	P 基间隔
1	PH HP SH HS	(mm2) $C_{2v}$	1		* *	***
2	HP HP SH HS	(m) $C_s$	2	***	* **	**
3	HP PH SH HS	(mm2) $C_{2v}$	1		** **	*
4	PH HP SH SH	(m) $C_s$	2		* **	***
5	HP HP SH SH	(m) $C_s$	2	**	* ***	**
6	PH PH SH SH	(m) $C_s$	2		** **	**
7	HP PH SH SH	(m) $C_s$	2		** ***	*
8	PH HP HS SH	(mm2) $C_{2v}$	1		** **	***
9	HP HP HS SH	(m) $C_s$	2	*	*** **	**
10	HP PH HS SH	(mm2) $C_{2v}$	1		*** ***	*

a) 假设: S 基位置间隔越远,在反相色谱柱上保留越小。S 基位置间隔相同时, S 基与 P 基间隔越近,在反相色谱柱上保留越小;

b) 参见图 7(b), 每个顺式异构体中, 存在两组位置相邻的 S 基与 P 基, 故其间隔情况有两种

表 4 ZnPcS<sub>2</sub>P<sub>2</sub> 反式异构体的指认<sup>a)</sup>

洗脱顺序	取代基排布顺序	对称性	概率分布	S 基间隔	S 基与 P 基间隔 <sup>b)</sup>	P 基间隔
1	PH HS PH HS	(2/m)C <sub>2h</sub>	1		* *	****
2	PH HS HP HS	(m)C <sub>s</sub>	2	****	* **	***
3	HP HS HP HS	(2/m)C <sub>2h</sub>	1		** **	****
4	PH HS PH SH	(m)C <sub>s</sub>	2	***	* **	****
5	PH HS HP SH	(m)C <sub>s</sub>	2		* ***	***

a) 假设: S 基位置间隔越远, 在反相色谱柱上保留越小. S 基位置间隔相同时, S 基与 P 基间隔越近, 在反相色谱柱上保留越小;  
b) 参见图 7(a), 反式异构体中 S 基与 P 基交错排列, 按顺时针或逆时针方向划分相符的 S 基与 P 基, 可能有两种情况, 取间隔较近的排列方式

为 1:1 时, 各异构体间概率分布的相对比例为(1:2:1):(2:2:2:2):(1:2:1), 两者较为接近. 反式异构体的分析色谱曲线上, 各色谱峰面积积分比约为 1.00:2.64:1.05:4.90. 尽管 4, 5 组分未能分离, 但总体上和反式异构体间概率分布的相对比例 1:2:1:2:2 一致.

### 3 小结

本文通过反相高效液相色谱方法, 研究了以 4-

磺酸基邻苯二甲腈和 4-邻苯二甲酰亚胺甲基邻苯二甲腈为原料, 采用缩合法得到的产物 ZnPcS<sub>n</sub>P<sub>4-n</sub>(n = 0, 1, 2, 3, 4)的组成及其分布, 以及从合成产物中分离得到的化学组成为 ZnPcS<sub>2</sub>P<sub>2</sub> 的异构体的组成及其分布, 提出了一种利用各色谱峰相对位置和峰面积来指认所对应的异构体结构及它们的相对含量的方法, 为 ZnPcS<sub>2</sub>P<sub>2</sub> 用作抗癌光敏剂药物, 提供制定其质量标准的依据.

### 参考文献

- Szaciłowski K, Macyk W, Drzewiecka-Matuszek A, et al. Bioinorganic photochemistry: Frontiers and mechanisms. *Chem Rev*, 2005, 105: 2647—2694[[doi](#)]
- Macdonald I J, Dougherty T J. Basic principles of photodynamic therapy. *J Porphyr Phthalocya*, 2001, 5: 105—129[[doi](#)]
- Lukyanets E A. Phthalocyanines as photosensitizers in the photodynamic therapy of cancer. *J Porphyr Phthalocya*, 1999, 3: 424—432[[doi](#)]
- Li Y S, Kenney M E. Novel methods of syntheses of phthalocyanine compounds. US Patent, 5763602. June 9, 1998
- 黄金陵, 陈耐生, 黄剑东, 等. 用于光动力治疗的金属酞菁配合物——两性性酞菁锌配合物 ZnPcS<sub>2</sub>P<sub>2</sub> 的制备、表征及抗癌活性. *中国科学 B 辑: 化学*, 2000, 30(6): 481—488
- Huang H F, Chen Y Z, Wu Y, et al. Efficacy of ZnPcS<sub>2</sub>P<sub>2</sub> photodynamic therapy solely or with tumor vaccines on mouse tumor models. *Photodiagnosis Photodynamic Therapy*, 2007, 4(2): 100—105[[doi](#)]
- Liu W, Chen N S, Jin H T, et al. Intravenous repeated-dose toxicity study of ZnPcS<sub>2</sub>P<sub>2</sub>-based-photodynamic therapy in beagle dogs. *Regul Toxicol Pharm*, 2007, 47(3): 221—231[[doi](#)]
- Ali H, Langlois R, Wagner J R, et al. Biological activities of phthalocyanines. X. Syntheses and analyses of sulfonated phthalocyanines. *Photochem Photobiol*, 1988, 47(5): 713—717 [[doi](#)]
- Brasseur N, Ali H, Langlois R, et al. Biological activities of phthalocyanines. VII. Photoinactivation of V-79 Chinese hamster cells by selectively sulfonated gallium phthalocyanines. *Photochem Photobiol*, 1987, 46(5): 739—744[[doi](#)]
- Dixon D W, Gill A F, Sook B R. Characterization of sulfonated phthalocyanines by mass spectrometry and capillary electrophoresis. *J Porphyr Phthalocya*, 2004, 8: 1300—1310
- Arnold K, Balaban T S, Blom M N, et al. Electron autodetachment from isolated nickel and copper phthalocyanine-tetrasulfonate tetraanions: Isomer specific rates. *J Phys Chem A*, 2003, 107: 794—803[[doi](#)]
- Phillips D. The photochemistry of sensitizers for photodynamic therapy. *Pure Appl Chem*, 1995, 67(1): 117—126[[doi](#)]
- Ambroz M, Beeby A, MacRober A J, et al. Preparative, analytical and fluorescence spectroscopic studies of sulphonated aluminium phthalocyanine photosensitizers. *J Photoch Photobio B-Biol*, 1991, 9: 87—95 [[doi](#)]
- Edrei R, Gottfried V, van Lier J E, et al. Sulfonated phthalocyanines: Photophysical properties, *in vitro* cell uptake and structure-activity relationships. *J Porphyr Phthalocya*, 1998, 2: 191—199[[doi](#)]
- 黄金陵, 陈耐生, 王俊东, 等. 两性性酞菁抗癌光敏剂的新制备法及其应用. 中国专利, ZL 200410013492.4, 2004-07-01
- 江舟. 不同取代酞菁金属配合物的合成、表征与性质研究. 博士学位论文. 福州: 福州大学化学化工学院, 2006
- Kobayashi N, Mack J, Ishii K. et al. Electronic structure of reduced symmetry peripheral fused-ring-substituted phthalocyanines. *Inorg Chem*, 2002, 41: 5350—5363[[doi](#)]