

学校编码: 10384

分类号_____密级_____

学号: 31420101150132

UDC_____

厦 门 大 学

硕 士 学 位 论 文

分子伞共轭光敏剂的合成与表征

Synthesis and Characterization of Molecular Umbrella

Conjugate Photosensitizers

吴桂森

指导教师姓名: 石 巍 教 授

专业名称: 生物医学工程

论文提交日期: 2013 年 月

论文答辩时间: 2013 年 月

学位授予日期: 2013 年 月

答辩委员会主席: _____

评 阅 人: _____

2013 年 月

厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下,独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果,均在文中以适当方式明确标明,并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范(试行)》。

另外,该学位论文为()课题(组)的研究成果,获得()课题(组)经费或实验室的资助,在()实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称,未有此项声明内容的,可以不作特别声明。)

声明人(签名):

年 月 日

厦门大学博硕士学位论文摘要库

厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

1.经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，
于 年 月 日解密，解密后适用上述授权。

2.不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人（签名）：

年 月

厦门大学博硕士学位论文摘要库

摘要

光动力治疗(Photodynamic Therapy, PDT)是一种非侵入式肿瘤治疗新方法。与传统的癌症治疗方法相比,具有独特优点。PDT 通过特定波长光激发生物组织中滞留的光敏剂引发系列生化反应诱导癌细胞凋亡或死亡。然而,大部分光敏剂是疏水性分子,生理条件下不稳定,容易聚集造成 PDT 疗效低。本文将分子伞与光敏剂通过共价偶联形成共轭化合物,利用分子伞的屏蔽作用改善光敏剂的聚集,同时利用分子伞的两亲性改善光敏剂的水溶性。主要的研究内容包括:

(1)分子伞、分子伞-酞菁锌和分子伞-四苯基卟啉偶联化合物的制备及表征:使用概率合成法以邻苯二甲酸酐、1,2,4-苯三酸酐和醋酸锌为原料合成 4-羧基酞菁锌。以吡咯、苯甲醛和 4-甲酰基苯甲酸甲酯为原料合成 5-(4-羧基苯基)-10,15,20-三苯基卟啉。以胆酸和亚精胺为原料制备合成双伞面分子伞: N_1,N_3 -亚精胺二胆酸酰胺。以 4-羧基酞菁锌和 N_1,N_3 -亚精胺二胆酸酰胺为原料合成分子伞-酞菁锌偶联化合物。以 5-(4-羧基苯基)-10,15,20-三苯基卟啉和 N_1,N_3 -亚精胺二胆酸酰胺为原料合成分子伞-四苯基卟啉偶联化合物。使用红外光谱、紫外光谱、基质辅助激光解吸/飞行时间质谱和氢核磁共振波谱鉴定合成的化合物结构为目标化合物结构。

(2) 分子伞-酞菁锌和分子伞-四苯基偶联化合物的光动力活性表征:光动力活性通过分子伞-酞菁锌和分子伞-四苯基偶联化合物分别与 4-羧基酞菁锌和 5-(4-羧基苯基)-10,15,20-三苯基卟啉对比得到。紫外-可见吸收光谱检测化合物在甲醇/水梯度比例混合溶剂中的吸光度变化表明分子伞偶联化合物能够提高光敏剂在极性溶剂中的溶解度。紫外-可见吸收光谱检测化合物在甲醇中的吸收光谱变化,荧光发射光谱检测化合物在甲醇中的发射光谱强度变化表明分子伞偶联化合物能够改善光敏剂的聚集现象。光稳定性测试表明分子伞偶联化合物具有良好的光稳定性。1,3-二苯基异苯并呋喃作为单线态氧指示剂检测化合物单线态氧产量差异表明分子伞偶联化合物能够提高光敏剂在甲醇中的单线态氧产率。

关键词: 光动力治疗; 4-羧基酞菁锌; 5-(4-羧基苯基)-10,15,20-三苯基卟啉; 分子伞

厦门大学博硕士论文摘要库

Abstract

Photodynamic therapy(PDT) is a new non-invasive treatment for cancer. PDT has many unique advantages compared with traditional cancer treatment. PDT initiates a series of biochemical reactions by using appropriate wavelength of light to excite photosensitizers in the tissue, leads to cell apoptosis or death. However, most of photosensitizers are hydrophobic compounds with low stability in physiological conditions, and easily aggregated in water which would reduce their PDT efficiency. In this article, photosensitizers were coupled with molecular umbrella to prevent aggregating of photosensitizers by the shielding effect of molecular umbrella. In addition, amphipathic of molecular umbrella could enhance solubility of photosensitizers in water. The main research contents are as follows:

(1) Synthesis and characterization of zinc(II) phthalocyanine-molecular umbrella and tetraphenylporphyrin-molecular umbrella conjugate compounds: the synthesis of zinc(II) 4-carboxylphthalocyanine and 5-(4-carboxylphenyl)-10,15,20-triphenylporphyrin were using probability method. The synthesis of zinc(II) 4-carboxylphthalocyanine used phthalic anhydride, 1,2,4-benzenetricarboxylic anhydride and zinc acetate as raw materials. The synthesis of 5-(4-carboxylphenyl)-10,15,20-triphenylporphyrin used pyrrole, benzaldehyde and methyl 4-formylbenzoate as raw materials. The synthesis of N_1,N_3 -dicholeamidospemidine(di-wall molecular umbrella) used cholic acid and spermidine as raw materials. The synthesis of zinc(II) phthalocyanine-molecular umbrella conjugate compound used zinc(II) 4-carboxylphthalocyanine and N_1,N_3 -dicholeamidospemidine as raw materials. The synthesis of tetraphenylporphyrin-molecular umbrella conjugate compound used 5-(4-carboxylphenyl)-10,15,20-triphenylporphyrin and N_1,N_3 -dicholeamidospemidine as raw materials. The FTIR, UV-Vis absorption spectrum, MALDI-TOF-MS and 1H NMR were used to characterize the structure of synthesized compounds which indicated all those compounds were the target products.

(2) Characterization of photodynamic therapy activity of zinc(II) phthalocyanine-molecular umbrella and tetraphenylporphyrin-molecular umbrella conjugate compounds: all the results got by compared zinc(II) phthalocyanine-molecular umbrella and tetraphenylporphyrin-molecular umbrella with zinc(II) 4-carboxylphthalocyanine and 5-(4-carboxylphenyl)-10,15,20-triphenylporphyrin respectively. The different UV-Vis absorbance of the same molarity of compounds in different methanol/water ratio of mixed solvent indicated that photosensitizer-molecular umbrella conjugate compounds got a higher solubility in polar solvent. The different UV-Vis absorbance and fluorescence emission spectrum in methanol indicated that photosensitizer-molecular umbrella conjugate compounds could prevent photosensitizers aggregating. Photostability test indicated photosensitizer-molecular umbrella conjugate compounds had good photostability. Singlet oxygen test using 1,3-diphenylisobenzofuran as indicator indicated photosensitizer-molecular umbrella conjugate compounds could improve singlet oxygen yields.

Keywords: Photodynamic therapy; zinc(II) 4-carboxylphthalocyanine; 5-(4-carboxylphenyl)-10,15,20-triphenylporphyrin; molecular umbrella

目录

摘要.....	I
Abstract.....	III
目录.....	V
Contents.....	VII
第一章 绪论	1
1.1 光动力治疗的研究现状	1
1.1.1 光动力治疗简介.....	1
1.1.2 光动力治疗原理.....	2
1.1.3 光动力治疗药物.....	7
1.2 分子伞载体的研究现状	9
1.2.1 分子伞载体简介.....	9
1.2.2 分子伞内化机理.....	11
1.2.3 分子伞的应用.....	14
1.3 本课题的提出	15
参考文献	16
第二章 两种单羧基取代光敏剂的合成与表征	21
2.1 引言	21
2.2 实验试剂与仪器	23
2.3 合成方法与表征方法	24
2.3.1 4-羧基酞菁锌的合成方法与表征方法.....	24
2.3.2 5-(4-羧基苯基)-10,15,20-三苯基卟啉的合成方法与表征方法.....	26
2.4 结果与讨论	28

2.4.1 4-羧基酞菁锌	28
2.4.2 5-(4-羧基苯基)-10,15,20-三苯基卟啉	33
2.5 本章小结	38
参考文献	40
第三章 分子伞的合成及其与单羧基取代光敏剂的偶联和表征	42
3.1 引言	42
3.2 实验试剂与仪器	42
3.3 分子伞的合成与表征	44
3.3.1 合成方法与表征方法	44
3.3.2 结果与讨论	46
3.4 分子伞与单羧基取代光敏剂的偶联与表征	50
3.4.1 偶联反应与表征方法	50
3.4.2 结果与讨论	55
3.5 本章小结	72
参考文献	73
第四章 全文结论与展望	75
4.1 引言	75
4.2 全文结论	75
4.3 展望	76
攻读硕士学位期间发表论文	77
致谢	78

Contents

Abstract in Chinese	I
Abstract in English	III
Contents in Chinese	V
Contents in English	VII
Chapter 1 Introduction	1
1.1 Photodynamic therapy research present situation	1
1.1.1 Brief introduction of photodynamic therapy	1
1.1.2 Mechanism of photodynamic therapy	2
1.1.3 Medicines of photodynamic therapy	7
1.2 Molecular umbrella research present situation	9
1.2.1 Brief introduction of molecular umbrella	9
1.2.2 Internalization mechanism of molecular umbrella.....	11
1.2.3 Application of molecular umbrella.....	14
1.3 Purpose and contents	15
References	16
Chapter 2 Synthesis and characterization of two mono-carboxyl replaced photosensitizers	21
2.1 Introduction	21
2.2 Experiment reagents and Instruments	23
2.3 Synthesis and characterization methods	24
2.3.1 zinc(II) 4-carboxylphthalocyanine	24
2.3.2 5-(4-carboxylphenyl)-10,15,20-triphenylporphyrin.....	26
2.4 Results and discussion	28

2.4.1 zinc(II) 4-carboxylphthalocyanine	28
2.4.2 5-(4-carboxylphenyl)-10,15,20-triphenylporphyrin.....	33
2.5 Summary	38
References	40
Chapter 3 Synthesis and characterization of molecular umbrella and its coupling with mono-carboxyl replaced photosensitizers	42
3.1 Introduction	42
3.2 Experiment reagents and Instruments.....	42
3.3 Synthesis and characterization of molecular umbrella	44
3.3.1 Methods of synthesis and characterization.....	44
3.3.2 Results and discussion.....	46
3.4 Coupling and characterization of molecular umbrella and mono-carboxyl replaced photosensitizers.....	50
3.4.1 Methods of coupling and characterization.....	50
3.4.2 Results and discussion.....	55
3.5 Summary	72
References	73
Chapter 4 Conclusions and expectations	75
4.1 Introduction	75
4.2 Conclusions	75
4.3 Expectations	76
Publications	77
Acknowledgements	78

第一章 绪论

1.1 光动力治疗的研究现状

1.1.1 光动力治疗简介

光动力治疗 (Photodynamic therapy, PDT) 原称为光辐射疗法 (Photoradiation therapy, PRT)、光化学疗法 (Photochemical therapy, PCT)^[1], 由近红外光、可见光或紫外光诱导的, 通过激发生物组织中的光敏剂引发一系列生化反应的过程^[2]。

PDT 一般分为以下三个阶段:

1. 选择一种能够靶向肿瘤组织的光敏剂;
2. 通过注射 (静脉注射或者原位注射) 将光敏剂输入体内, 经过一定的时间间隔 (间隔大小主要取决于光敏剂的类型和肿瘤的类型) 直到光敏剂在正常组织与肿瘤组织之间的分布量差异达到最大值;
3. 选择合适的波长的光对肿瘤组织部位进行光照治疗。

PDT 过程如图 1-1 所示^[3]。光动力治疗包含三个基本要素: 氧、光敏剂和光^[2]。光敏剂选择性靶向富集到肿瘤细胞中, 用特定波长的光激发使其产生光动力反应, 达到杀死癌细胞的目的^[4]。

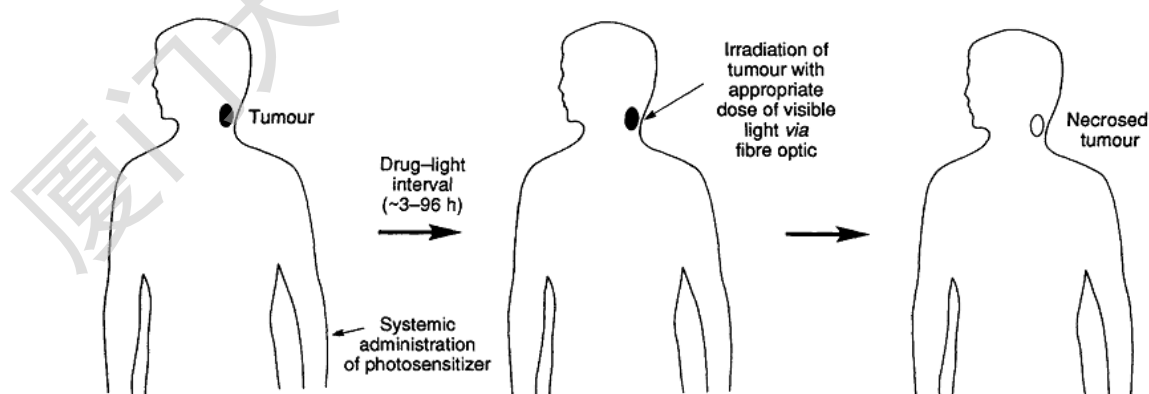


图 1-1 PDT 治疗的原理图^[3]

Fig.1-1 Schematic of tumor photodynamic therapy

通常恶性肿瘤组织周围的血管通透性都比较高, 淋巴回流很差, 肿瘤组织

可以更多的摄取并存储光敏剂，或者具有更慢的光敏剂排泄速率，因此光动力效应能够控制发生并且较小的影响周围的正常组织。与传统的癌症治疗手术、化疗、放射治疗等相比，光动力治疗具有对癌组织进行选择性的破坏，副作用较小的优点^[5]，可以进行重复治疗，并且治疗后几乎不留疤痕^[6]，是一种在临床上具有前景的能够应用与局部治疗多种疾病的方法。目前光动力治疗通常用于治疗人体器官的实体瘤，对食管癌、膀胱癌、肺癌、黑色素瘤等浅表性肿瘤具有明显的治疗效果^[7,8]。

光动力治疗的历史最早可以追溯到史前，健康的希腊人和罗马人在特殊的日光浴室中进行日光浴。20 世纪，瑞士医生 Bernhard 和 Rollier 重新提出日光疗法，倡导用日光治疗结核。在古代印度，也曾用 *Psoralea corylifolia* 的萃取物(含呋喃并香豆素)口服后光照治疗白癜风^[9]。1897 年德国慕尼黑 Ludwig-Maximilians 大学的一位学生 Rabb 和他的指导老师 Tappeiner 教授在进行抗疟疾实验时，发现在染料存在时，光线对草履虫的存活时间产生了重要影响，他们通过进一步的实验验证了这种猜想，并将这种作用命名为“光动力作用”。1900 年，Tappeiner 发表了第一篇光动力作用论文^[2]。早期的光动力治疗中光敏剂在人体中需要较长时间才能排出体外，在这期间病人必须避光，因此当时光动力疗法应用并不广泛。20 世纪 70 年代，随着激光的诞生，光动力疗法开始大幅度发展，1976 年 Kelly 和 Snell 用一种血卟啉衍生物(HpD)成功治疗膀胱癌，由此开创光动力疗法。近年来由于光敏剂、激光装置以及导光系统的发展，光动力治疗已经逐步成为肿瘤治疗的基本治疗方法之一^[2,10,11]。

1.1.2 光动力治疗原理

光动力治疗利用光敏剂在相应波长照射光照射下引发光动力学反应，在有氧存在的条件下，催化产生化学性质非常活泼的单态氧或者某些活泼氧自由基，这些单态氧或者活泼氧自由基与肿瘤组织中细胞内的脂质、氨基酸、核酸等生物大分子发生作用，引起细胞和组织的功能障碍和结构损伤，从而杀伤、破坏肿瘤细胞，诱导肿瘤细胞凋亡或坏死，实现治疗肿瘤的目的。光敏剂吸收光子之后引发的光物理化学机制如图 1-2 所示^[12]。

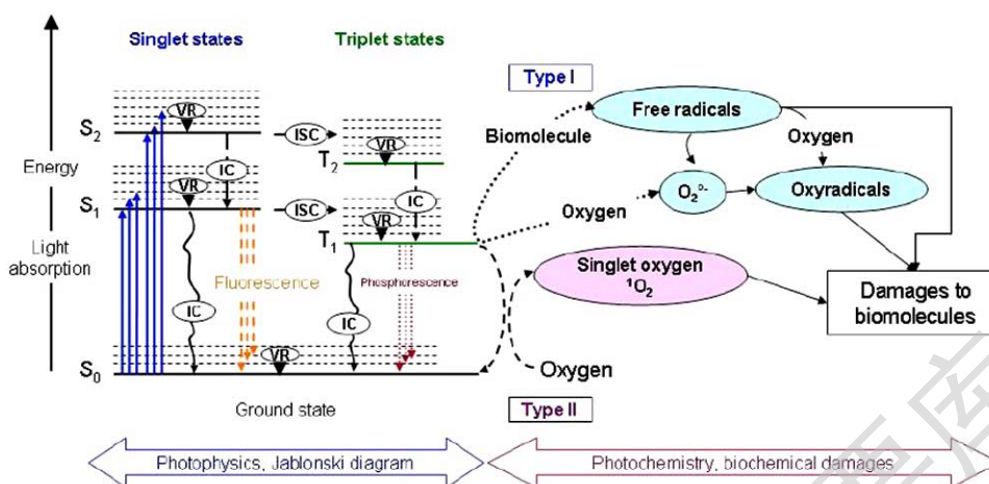
图 1-2 光敏剂的光物理化学机制^[12]

Fig.1-2 Mechanism of photophysics and photochemistry in photosensitizers

光敏剂分子处于低能级的基态时是一种单重态(S_0)，分子中的全部电子都自旋配对，处于最低能级态中。当光敏剂吸收特定能量的一个光子之后，由原先的基态跃迁到具有高能量的激发态。倘若分子吸收能量后电子的跃迁过程中不发生自旋方向的改变，此时分子处于单重态的高能量振动能级上(S_1, S_2, \dots)，在随后的 10^{-13} s 到 10^{-11} s 内，分子通过振动弛豫(VR)和内部转换(IC)进入第一激发单重态(S_1)。分子在这个能级态中存活时间会更长，达到 10^{-8} s，然后通过内部转换或者发射荧光回到基态。如果电子在跃迁过程中还伴随着自旋方向的改变，这时分子便具有两个自旋不配对的电子，分子处于激发的三重态。由于受自旋状态限制，基态 S_0 无法直接转换到三重态，处于激发的单重态同样无法直接转换成三重态，但是在激发单重态与三重态之间存在等能轨道使两种激发态可能通过自旋轨道耦合进行转换。对于光敏剂，这种系间窜越(ISC)^[13]非常明显，在溶液中，通过 ISC、VR 和 IC 得到的第一激发三重态(T_1)的量子产率可以达到 0.7-0.9。第一激发三重态的存活时间比第一激发单重态长很多，在无氧溶液中，如果不被淬灭，可以存在 10^{-4} - 10^{-3} s。 T_1 态的存在时间很长使它成为很多化学反应的起点，这些反应过程分为两种情况：Type I 和 Type II 反应。在 I 型反应中，光敏剂将能量传递给周围的生物分子，使其被激发形成自由基，该过程中，氧气可能参与第二步反应结合到自由基中，形成活性氧自由基，也可能被光敏剂自由基负离子变成超氧阴离子 $O_2^{\bullet-}$ 。在 II 型反应中，三重态的光敏剂将能量直接传递给氧分子，形

Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to etd@xmu.edu.cn for delivery details.

厦门大学博硕士论文摘要库