Journal of Organic Chemistry Research 有机化学研究, 2025, 13(2), 267-275
Published Online June 2025 in Hans. https://www.hanspub.org/journal/jocr
https://doi.org/10.12677/jocr.2025.132026

新三苯胺型光敏剂的设计合成及生物活性研究

陈　沁，史俊晖，张馨丹，王昊宇，苏　玉*

中国药科大学理学院，江苏　南京

收稿日期：2025年5月15日；录用日期：2025年6月20日；发布日期：2025年6月30日

摘　要

本文采用电子供体与受体芳香环的共轭连接设计并合成了一种新型三苯胺型聚集诱导发光型光敏剂，并进行理化性质研究以及生物活性研究。试验结果表明新光敏剂具有高效、低毒的特性，其优异的活性氧生成能力为光动力治疗提供了新工具。未来，通过波长拓展、纳米递送、联合治疗等策略，有望推动此类光敏剂向临床转化，最终实现肿瘤精准治疗的重大突破。光敏剂的“智能化”与“多功能化”将成为下一代光动力治疗研究的核心方向。

关键词

三苯胺，聚集诱导发光，光动力治疗，活性氧，单线态氧

Design, Synthesis, and Biological Activity Study of a New Triphenylamine Photosensitizer

Qin Chen, Junhui Shi, Xindan Zhang, Haoyu Wang, Yu Su*

School of Science, China Pharmaceutical University, Nanjing Jiangsu

Received: May 15th, 2025; accepted: Jun. 20th, 2025; published: Jun. 30th, 2025

Abstract

This article uses conjugated connections between electron donors and acceptor aromatic rings to design and synthesize a novel triphenylamine based aggregation induced luminescent photosensitizer with high reactive oxygen species generation rate. Physical and chemical properties as well as biological activity were studied. The experimental results indicate that the new photosensitizer has the characteristics of high efficiency and low toxicity, and its excellent ability to generate reactive

*通讯作者。

文章引用: 陈沁, 史俊晖, 张馨丹, 王昊宇, 苏玉. 新三苯胺型光敏剂的设计合成及生物活性研究[J]. 有机化学研究, 2025, 13(2): 267-275. DOI: 10.12677/jocr.2025.132026

oxygen species provides a new tool for photodynamic therapy. In the future, strategies such as wavelength expansion, nano delivery, and combination therapy are expected to promote the clinical translation of such photosensitizers, ultimately achieving a major breakthrough in precision cancer treatment. The "intelligence" and "multifunctionality" of photosensitizers will become the core direction of next-generation photodynamic therapy research.

Keywords

Triphenylamine, Aggregation-Induced Emission, Photodynamic Therapy, Reactive Oxygen Species, Singlet Oxygen

1. 引言

光材料被广泛应用于社会的各个领域，对社会的发展至关重要，有机发光材料具有光色易调、发光效率高、功耗低、响应速度快、易加工、成膜性好等优点，其中三苯胺型光敏剂具有聚集诱导发光效应。该类分子通常情况下在其稀溶液中的荧光强度较低，而一旦溶液的浓度升高或者是以固态形式存在，该类光敏剂的荧光会急剧增强，且其作为新型光敏剂能够克服传统光敏剂的缺陷，因此被众多科研工作者所重视并作为合成目标。

光动力疗法(PDT, photodynamic therapy)是一种很有前途的非侵入性癌症治疗方式。因此，在过去的几十年里，光敏剂(Photosensitizer, PS)的开发已成为超分子化学的一个重要研究课题[1] [2]。光动力治疗作用原理是给予吸收了光敏剂的病变部位适当波长的光照，通过光敏剂介导的和氧分子参与的能量和/或电子转移，在病变组织内产生具有细胞毒性的单线态氧、自由基等具有细胞毒性的活性氧(Reactive oxygen species, ROS)，通过氧化损伤作用破坏靶部位细胞器的结构和功能，引起靶细胞的凋亡和坏死。具有非侵入性、高治愈率和低副作用等优点[3] [4]，是传统癌症治疗的替代方案之一，除此之外光动力治疗的优势还在于经特定波长的光照射激活后才发挥作用从而将全身毒性降低；无创或微创；可与手术、化疗或放疗联合治疗[5] [6]。

然而，传统光敏剂存在单线态氧产率低、靶向性差、水溶性不佳等问题。本文设计并合成了一种基于苯胺结构的聚集诱导发光(AIE)型光敏剂，通过优化分子结构提高 ROS 生成效率，并探索其在 PDT 中的应用潜力。

2. 仪器与材料

2.1. 仪器

层析柱型号为 C184323 闪式层析柱，外径(mm) 32，内径(mm) 26，有效长度 305 mm，有砂芯，磨口 24/40，分液漏斗为 250 mL，均为欣维尔仪器市售仪器。化合物在合成过程中所用薄层层析硅胶板为 G 板/GF254 硅胶板(购于烟台新诺新材料技术有限公司)，在紫外灯 254 nm 和 365 nm 下进行主要成分的鉴定。固定相采用 100~200 目与 200~300 目硅胶(购于烟台新诺新材料技术有限公司)，用于化合物的柱层析分离。目标化合物由质谱、^{1}H NMR 确证结构。质谱采用超高效液相色谱–串联质谱检测(UPLC-MC)系统测定，核磁共振氢谱经 Bruker AVANCE 300 MHz 型核磁共振仪测定，氘代试剂以四甲基硅烷(TMS)作为内标。YXQ-LS-50SII立式蒸汽灭菌器(上海博迅实业公司医疗设备厂)，TD5 离心机(上海卢湘仪离心机仪

器有限公司)，tecan infinite 200pro 酶标仪(瑞士，Tecan)，移液枪(德国，Eppendorf)，BIOBASE 超净工作台(山东博科集团)，HERAcell 150i 型 CO_2 恒温培养箱(美国，Thermo Scientific)，DK-8D 恒温水浴锅(苏州江东精密仪器有限公司)，−80℃冰箱(美国，Thermo Scientific)，AUY120 分析天平(日本，SHIMADZU)。

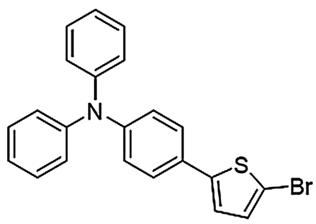
2.2. 材料

2,5-二溴噻吩，4-硼酸三苯胺，4-吡啶硼酸频哪醇酯，5-溴噻吩-2-甲醛，4-溴苯乙腈，间溴苯乙腈，碳酸钾，四(三苯基磷)钯，硫酸钠，[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯，无水乙醇，超干乙醇，1,4-二氧六环等反应原料及催化剂均为毕得医药生产的市销的分析纯(AR)级产品，未经处理直接用于实验，浓度为 10%的氢氧化钾溶液为实验室自己配置，所用的石油醚沸程为 60℃~90℃，二氯甲烷，乙酸乙酯，甲醇，均为上海凌峰化学试剂有限公司的市销分析纯(AR)级产品，HepG2 细胞(北京裕恒丰生物科技有限公司)，MCF7 细胞(北京裕恒丰生物科技有限公司)，DMEM (basic1×)培养基(美国，Gibco)，FBS (美国，Gibco 赛奥美(北京)细胞技术有限公司)，PBS (北京索莱宝科技有限公司)，双抗(青霉素(1000 U/mL)和链霉素(10 mg/mL))溶液(南京生航生物科技有限公司)，DMSO (北京索莱宝科技有限公司)，胰酶(南京森贝伽生物科技有限公司)，CCK-8 试剂盒(北京索莱宝科技有限公司)，T25/T75 细胞培养瓶(美国，Thermo Labserv)，96 孔板(美国，Thermo LabServ)，纯净水(杭州娃哈哈有限公司)。

3. 实验部分

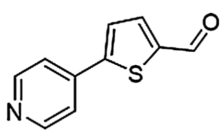
3.1. 光敏剂的合成与表征

3.1.1. 4-(5-溴噻吩-2-基)-N,N-二苯基苯胺(a)



于干燥的 100 mL 茄形瓶中，称取 4-硼酸三苯胺(720 mg, 2.5 mmol, 1 eq)，无水碳酸钾(1.382 g, 10 mmol, 4 eq)，$Pd(PPh_3)_4$ (58 mg, 0.05 mmol, 0.02 eq)溶于 50 mL 甲苯:水 = 4:1 的混合溶剂中，加入 2,5-二溴噻吩(560.0 mg, 2.3 mmol, 0.98 eq)，在氩气保护下 98℃反应。反应结束后，用氯仿萃取(35 mL × 3)，合并有机相，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，柱层析分离(PE:DCM = 40:1, v/v)，得到淡黄色固体 537.9 mg，收率为 57.6%。^{1}H NMR (300 MHz, CDC1$_3$) δ 7.40 - 7.31 (m, 2H), 7.31~7.19 (m, 4H), 7.15~6.89 (m, 10H). Chemical formula: $C_{22}H_{16}BrNS$. cal m/z: 406.02 $[M + H]^+$. ESI-MS m/z: 406.05 $[M + H]^+$.

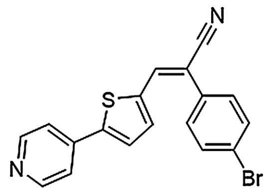
3.1.2. 5-(吡啶-4-基)噻吩-2-甲醛(b)



于干燥的 25 mL 茄形瓶中，称取 4-吡啶硼酸频哪醇酯(643.9 mg, 3.14 mmol, 1.2 eq)，无水碳酸钠(416.5 mg, 3.93 mmol, 1.5 eq)溶于 8 mL 1,4-二氧六环与 2.7 mL 超纯水的混合溶剂中，加入 5-溴噻吩-2-甲醛(0.28 mL, 2.62 mmol, 1 eq)，在氩气保护下加热回流 18 h。反应结束后，冷却至室温，将反应液倒入冰水中，用

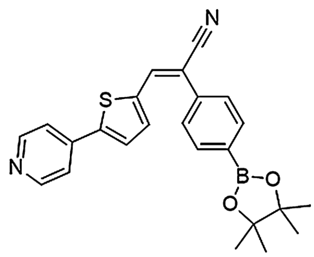
乙酸乙酯萃取(50 mL × 3)，合并有机相，滤除不溶物(硅藻土助滤)，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，减压浓缩，柱色谱分离(DCM:MeOH = 120:1, v/v)，得到浅黄色固体 494.8 mg，收率为 99.8%。Chemical formula: $C_{10}H_7NOS$. cal m/z: 190.02[M+H]$^+$. ESI-MS m/z: 190.50[M+H]$^+$.

3.1.3. 2-(4-溴苯基)-3-(5-(吡啶-4-基)噻吩-2-基)丙烯腈(b2)



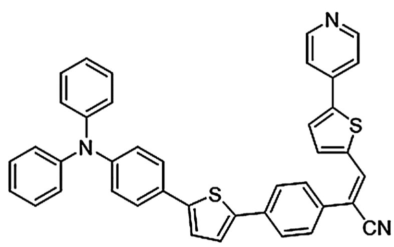
于干燥的 50 mL 圆底烧瓶中，称取中间体 b1 (495.8 mg, 2.62 mmol, 1 eq)和 4-溴苯乙腈(513.6 mg, 2.62 mmol, 1 eq)溶于 25 mL 乙醇中，室温搅拌 5 分钟，加入 5 滴 10% KOH，升温至 50℃反应半小时，TLC 监测，$KMnO_4$ 显色。反应结束后，减压浓缩，硅胶柱层析分离(PE:EA = 10:1~40:1 洗去杂质，后用甲醇快速洗脱目标物)，得到亮黄色固体 886.6 mg，收率为 92.1%。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.68~8.60 (m, 2H), 7.64~7.41 (m, 9H). Chemical formula: $C_{18}H_{11}BrN_2S$. cal m/z: 366.98 [M + H]$^+$. ESI-MS m/z: 365.97 [M + H]$^+$.

3.1.4. 3-(5-(吡啶-4-基)噻吩-2-基)-2-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)丙烯腈(b3)



于干燥的 200 mL 茄形瓶中，称取中间体 b2 (885.1 mg, 2.41 mmol, 1 eq)，连硼酸频哪醇酯(733.9 mg, 2.89 mmol, 1.2 eq)，KOAc (709.6 mg, 7.23 mmol, 3 eq)，[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(175.6 mg, 0.24 mmol, 0.1 eq)，溶于 55 mL 无水 1,4-二氧六环中，在氩气保护下 100℃反应 24 h。反应结束后，加入 10 体积的超纯水淬灭反应，用乙酸乙酯萃取(30 mL × 3)，合并有机相，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，硅胶柱色谱分离(PE:EA = 10:1, v/v~MeOH)，得到暗黄色固体 430.0 mg，收率为 91.6%。Chemical formula: $C_{24}H_{23}BN_2O_2S$. cal m/z: 415.16 [M + H]$^+$. ESI-MS m/z:415.14 [M + H]$^+$.

3.1.5. 2-(4-(4-(二苯胺基)苯基)噻吩-2-基)苯基)-3-(5-(吡啶-4-基)噻吩-2-基)丙烯腈(B)



于干燥的 50 mL 茄形瓶中，称取中间体 e (373.8 mg, 0.92 mmol, 1 eq)，中间体 b3 (451.0 mg, 1.1 mmol, 1.2 eq)，无水碳酸钾(63.6 mg, 0.46 mmol, 0.5 eq)，$Pd(PPh_3)_4$ (32.4 mg, 0.028 mmol, 0.03 eq)溶于 16 mL 1,4-

dioxane:水 = 3:1 的混合溶剂中，在氩气保护下 110℃反应 28 h。反应结束后，将反应液倒入 120 mL 冰水中，用 DCM 萃取(30 mL × 3)，合并有机相，抽滤(硅藻土助滤)除去萃取过程中产生的絮状物，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，柱层析分离(DCM:MeOH = 99:1, v/v)，得到暗红色固体 148.3 mg，收率为 26.3%。^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d6) δ 8.47 (dd, J = 146.5, 62.1 Hz, 1H), 7.99~7.43 (m, 13H), 7.42~7.17 (m, 6H), 7.14~6.96 (m, 7H). 高效液相色谱及质谱结果见图 1。Chemical formula: $C_{40}H_{27}N_3S_2$. cal m/z: 614.16 $[M + H]^+$. ESI-MS m/z: 614.16 $[M + H]^+$.

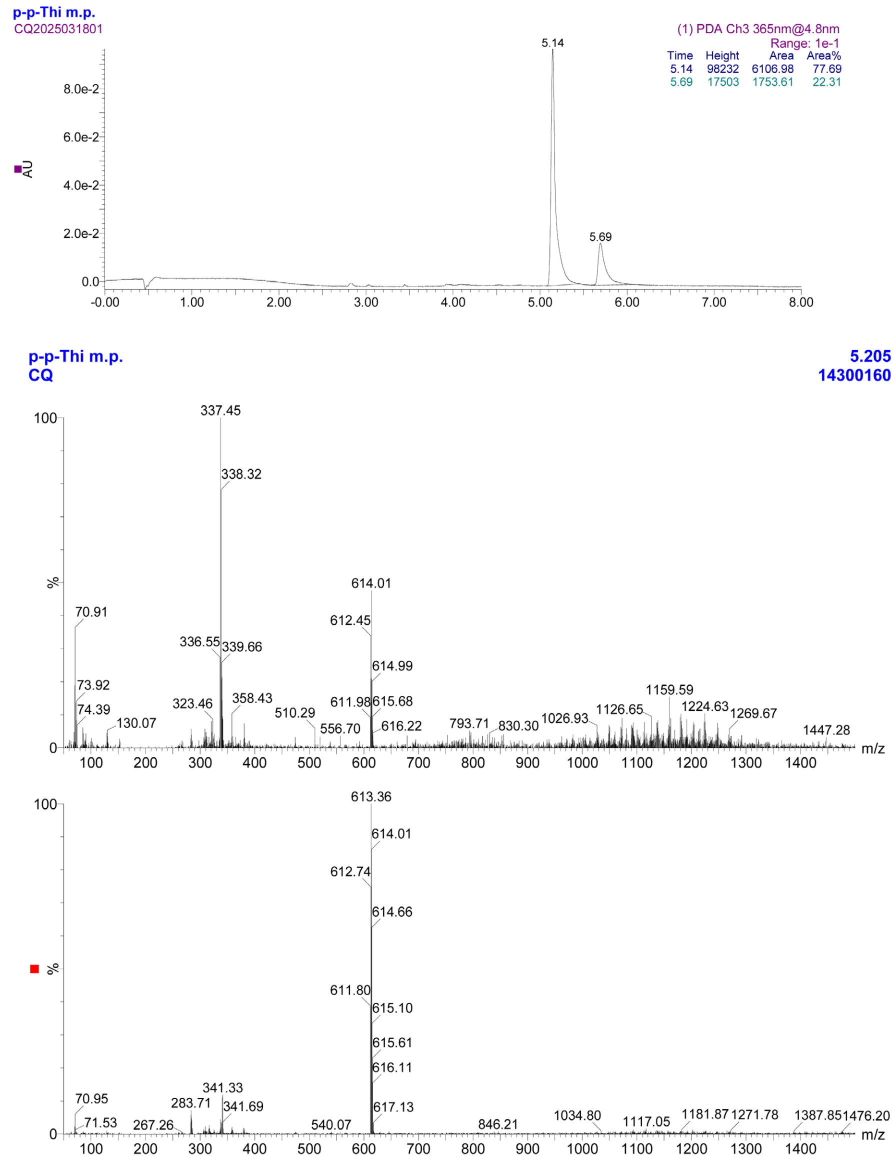


Figure 1. Liquid chromatography and mass spectrometry of the photosensitizer
图 1. 光敏剂的液相色谱与质谱

3.2. 光敏剂的理化性质测试

3.2.1. 光敏剂的紫外可见吸收光谱

准备三根的 50 mL 石英管，分别称取 2 mg 光敏剂加入其中，在第一、第二根石英管中，分别加入

EtOH，DCM，并定容至 50 mL，于第三根石英管中先加入 0.5 mL DMSO，超声溶解后再加入 49.5 mL 超纯水，混匀后得到测试液，上机测试。

3.2.2. 光敏剂的活性氧生成能力测试

称取 0.5 mg DCFH-DA，加入 1 mL 无水乙醇溶解，再加入 4 mL 0.01 M NaOH(aq)，室温搅拌 30 min 以激活探针，再加入 20 mL 1 × PBS 得到 4×10^{-5} 探针使用液，在 10 mL 棕色样品瓶中加入 1 mL 14.8 μM 的 PS 或 RB 水溶液(加 1% DMSO 助溶)，1 mL 的探针使用液，8 mL 1 × PBS，之后用氙灯进行光照，时间分别为 0，30，60，90，120，150 s。稀释 10 倍后用于荧光光谱测定(激发光：490 nm，检测范围：500~800 nm，峰值 523 nm)。

3.2.3. 光敏剂的单线态氧生成能力测试

称取 4.1 mg ABDA，加入 1 mL DMSO 溶解，转移至 100 mL 量瓶，加入超纯水定容，得到 100 μM 的 ABDA 探针储备液；在 10 mL 棕色样品瓶中加入 3 mL PS UV-Vis 的测试液(16.4 μM)，3 mL 的探针储备液，4 mL 1 × PBS，之后进行光照，时间分别为 0，1，2，3，4，5 min。直接用于 UV-Vis 测定(检测：399 nm)。

3.3. 光敏剂的细胞实验

3.3.1. 光敏剂的生物相容性测试

HepG2 细胞和 MCF7 细胞采用的完全培养基配方为：含 10% FBS 和 1%青霉素和链霉素双抗的高糖 DMEM 培养液。将细胞从−80℃冰箱中取出对应细胞冻存管，置于 37℃水浴中快速摇晃解冻使细胞复苏。再加入 1 mL PBS 重悬，离心弃上清。用完全培养基重悬后，将细胞种入 T75 细胞培养瓶，置于细胞培养箱中培养(37℃, 5% CO_2)。每两天进行细胞换液。待 T75 瓶中细胞长满后，以 1:2 进行细胞传代至细胞生长状态稳定后用于测试。

将光敏剂用无血清完全培养基(含 1%青霉素和链霉素双抗的高糖 DMEM 培养液)：DMSO = 99:1 作溶剂，预先配制成浓度为 1 mM 的母液，再用培养基将其稀释到不同浓度的工作液。

将处于对数生长期的细胞，进行细胞计数，将细胞以 5×10^3 个/孔的密度接种于 96 孔板中，每孔 200 μL，于细胞培养箱中孵育培养过夜，使细胞贴壁。分组：不同浓度的光敏剂(100 μM, 50 μM, 25 μM, 12.5 μM, 6.25 μM, 3.125 μM, 1 μM, 0.1 μM)，空白对照(铺板时加入细胞，给药时加入培养基)，背景(铺板时加入培养基，给药时加入培养基)。用培养基配制不同浓度的光敏剂溶液以换液的方式分别加入 96 孔板中，每孔 200 μL，并设置 3 个复孔。给药后，将 96 孔板置于细胞培养箱中(37℃, 5% CO_2)孵育 12 h，孵育结束后，弃去培养基，用 PBS 洗涤孔板 3 次。以换液的方式加入 200 μL 含 10% cck-8 的完全培养基。孵育 3.5 h 后用酶标仪测试 450 nm 处的 OD 值。

3.3.2. 光敏剂的光毒性测试

细胞系种类及培养方式与生物相容性测试一致，96 孔板铺板细胞密度以及给药方式也与生物相容性测试一致。给药后，将 96 孔板置于细胞培养箱中(37℃, 5% CO_2)孵育 12 h，孵育结束后，用 400 nm 光照 20 min，继续孵育 12 h。弃去培养基，用 PBS 洗涤孔板 3 次。以换液的方式加入含 10% cck-8 的完全培养基。孵育 3.5 h 后用酶标仪测试 450 nm 处的 OD 值。

4. 结果与讨论

4.1. 光敏剂的紫外可见吸收光谱

由图 2 得，光敏剂的最大吸收波长在 400 nm 附近，因此后续细胞实验的激发光波长定为 400 nm。

4.2. 光敏剂的活性氧生成能力测试

由图 3 可知，新设计合成的光敏剂的活性氧生成能力优于阳性参照物 p-o-1。

4.3. 光敏剂的单线态氧生成能力测试

由图 4 可知，新设计的光敏剂能使 ABDA 的吸光度下降 56.7%，表现出良好的单线态氧生成能力。

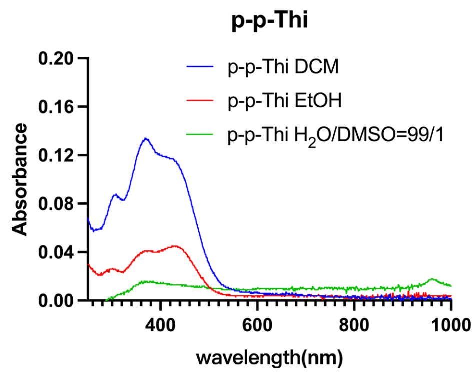


Figure 2. UV visible absorption spectra of photosensitizer
图 2. 光敏剂的紫外可见吸收光谱

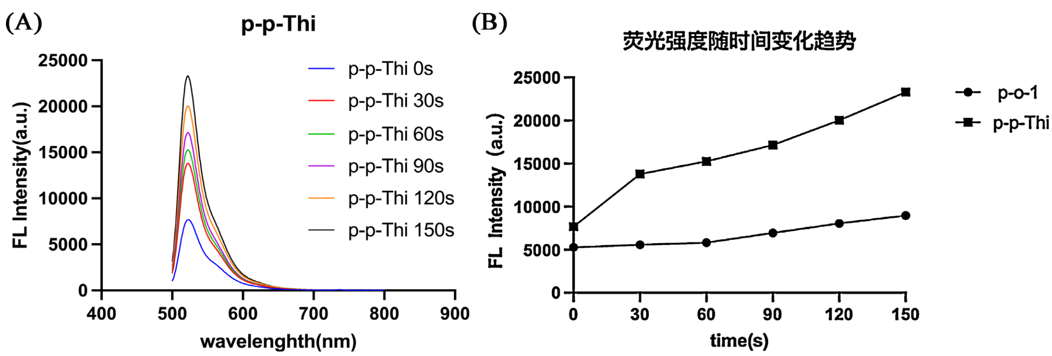


Figure 3. (A) Fluorescence spectra of p-p-Thi after adding reactive oxygen species probe DCFH-DA; (B) The trend of fluorescence intensity over time
图 3. (A) p-p-Thi 添加活性氧探针 DCFH-DA 后的荧光光谱；(B) 荧光强度随时间的变化趋势

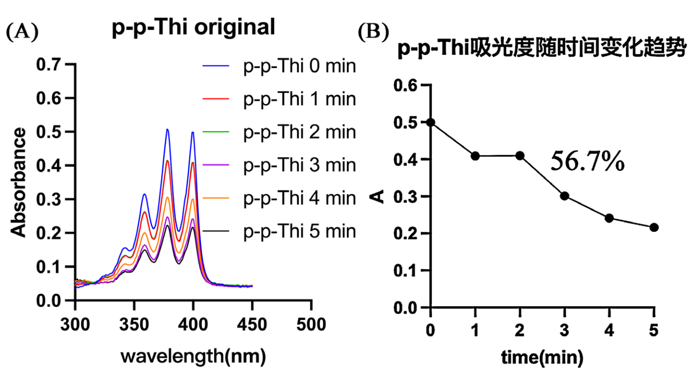


Figure 4. (A) UV visible absorption spectra of p-p-Thi with added singlet oxygen probe ABDA; (B) The trend of p-p-Thi absorbance over time
图 4. (A) p-p-Thi 添加单线态氧探针 ABDA 后的紫外可见吸收光谱；(B) p-p-Thi 吸光度随时间变化趋势

4.4. 光敏剂的细胞实验

从图 5 可知新合成的光敏剂在不经光照的条件下对 HepG2 和 MCF7 两种细胞均没有显著的毒性，且光敏剂对细胞的杀伤作用没有明显的浓度依赖性，过高或过低的浓度均使得杀伤效果减弱，且过高的光敏剂浓度会由于激活癌细胞促生存信号通路如 NF-κB，HIF-1α 等反而促进癌细胞增殖。在实验的浓度梯度中光敏剂 C2 即 p-p-Thi 杀伤 HepG2 与 MCF7 细胞的最佳浓度均为 3.125 μM。

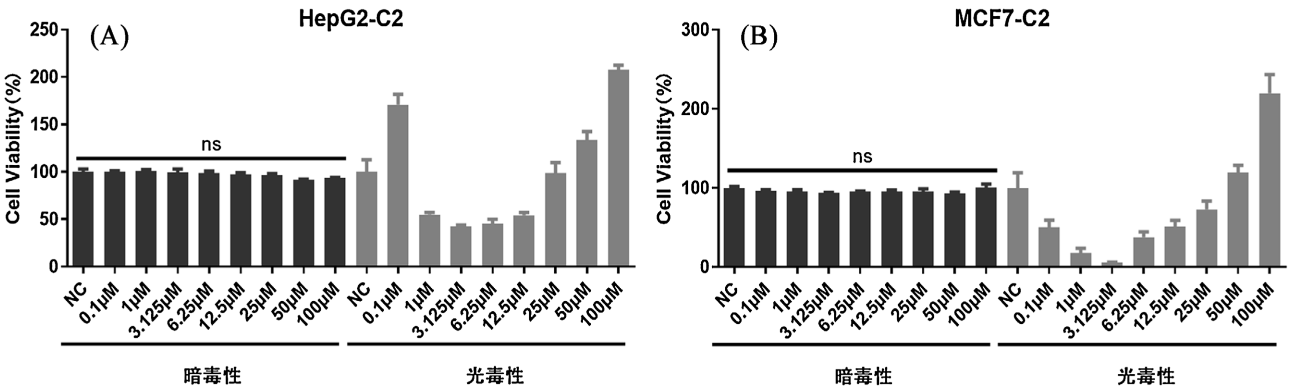


Figure 5. (A) Biocompatibility and photolethality testing of photosensitizers on HepG2 cells; (B) Biocompatibility and photolethality testing of photosensitizers on MCF7 cells
图 5. (A) 光敏剂对 HepG2 细胞的生物相容性以及光杀伤能力测试；(B) 光敏剂对 MCF7 细胞的生物相容性以及光杀伤能力测试

5. 结论

本研究设计并合成了一种新型三苯胺型聚集诱导发光(AIE)光敏剂，用于肿瘤的光动力治疗(PDT)。通过电子供体与受体芳香环的共轭连接，优化了光敏剂的分子结构，显著提高了其活性氧生成能力。

通过多步反应合成了目标光敏剂，并通过质谱和核磁共振氢谱确认了其结构。合成过程中采用了 Suzuki 偶联等关键反应，最终产物收率为 26.3%。其最大吸收波长在 400 nm 附近，为后续细胞实验的激发光波长选择提供了依据。新设计的光敏剂在 ROS 生成能力上优于阳性参照物，尤其在单线态氧生成能力测试中表现出色(56.7%)。

在无光照条件下，光敏剂对 HepG2 和 MCF7 细胞无明显毒性，表明其具有良好的生物相容性。在 400 nm 光照条件下，光敏剂对肿瘤细胞表现出显著的光杀伤效果，最佳浓度为 3.125 μM。杀伤效果与浓度相关，但过高或过低浓度均会减弱效果。

6. 总结与展望

本文采用电子供体与受体芳香环的共轭连接设计并合成了一种新型三苯胺型聚集诱导发光型光敏剂。新型三苯胺型 AIE 光敏剂具有高效的 ROS 生成能力和低毒性，为光动力治疗提供了潜在的高效工具。通过波长拓展、纳米递送系统和联合治疗策略，有望进一步推动此类光敏剂的临床转化。光敏剂的“智能化”与“多功能化”将成为下一代 PDT 研究的核心方向。该光敏剂在精准肿瘤治疗中具有重要应用前景，其优异的性能为克服传统光敏剂的缺陷(如低 ROS 产率、靶向性差等)提供了新思路。

基金项目

中国药科大学高层次人才引进项目(3150050052)；中国药科大学大学生创新创业训练计划项目(3322400295)。

参考文献

[1] Li, X., Lee, S. and Yoon, J. (2018) Supramolecular Photosensitizers Rejuvenate Photodynamic Therapy. *Chemical Society Reviews*, **47**, 1174-1188. https://doi.org/10.1039/c7cs00594f

[2] Li, X., Kwon, N., Guo, T., Liu, Z. and Yoon, J. (2018) Innovative Strategies for Hypoxic-Tumor Photodynamic Therapy. *Angewandte Chemie International Edition*, **57**, 11522-11531. https://doi.org/10.1002/anie.201805138

[3] Halliwell, B. (2011) Free Radicals and Antioxidants-Quo Vadis? *Trends in Pharmacological Sciences*, **32**, 125-130. https://doi.org/10.1016/j.tips.2010.12.002

[4] Agostinis, P., Berg, K., Cengel, K.A., Foster, T.H., Girotti, A.W., Gollnick, S.O., *et al*. (2011) Photodynamic Therapy of Cancer: An Update. *CA*: *A Cancer Journal for Clinicians*, **61**, 250-281. https://doi.org/10.3322/caac.20114

[5] Juarranz, Á., Jaén, P., Sanz-Rodríguez, F., Cuevas, J. and González, S. (2008) Photodynamic Therapy of Cancer. Basic Principles and Applications. *Clinical and Translational Oncology*, **10**, 148-154. https://doi.org/10.1007/s12094-008-0172-2

[6] Dos Santos, A.F., De Almeida, D.R.Q., Terra, L.F., Baptista, M.S. and Labriola, L. (2019) Photodynamic Therapy in Cancer Treatment—An Update Review. *Journal of Cancer Metastasis and Treatment*, **5**, 25-45. https://doi.org/10.20517/2394-4722.2018.83