

·成果简介·

镧系离子与氟喹诺酮类药物配合物的 光化学敏化发光及其应用

赵慧春 金林培

(北京师范大学化学系,北京 100875)

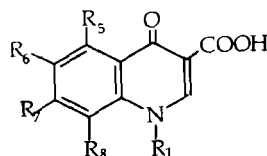
[关键词] 镧系离子,氟喹诺酮类药物,光化学敏化荧光

镧系离子与某些有荧光或无荧光的有机化合物配位后,有机配体能吸收紫外光并将能量传递给稀土离子,然后发出镧系离子的特征荧光,这就是人们熟知的“稀土敏化荧光”。这种敏化荧光具有 Stokes 位移大、发射镧系离子的锐线发射光谱、荧光寿命长、稳定、背景干扰小等优良性能。因此,得到广泛的应用^[1]。新一代氟喹诺酮类药物均含有 α -酮酸(表 1),能与 Tb(III)配位,发生分子内能量转移,而产生 Tb(III)的特征荧光^[2-6]。而 8 位含氟的药物与 Tb(III)形成的配合物经紫外光照后会发生光化学反应,而使 Tb(III)药物配合物的敏化荧光进一步地增大,相对荧光效率和寿命也都显著提高。根据实验结果,我们认为药物与 Tb(III)形成的配合物发生了光化学敏化荧光的性质,从而建立起灵敏、迅速、高选择性的测定生物体液中这类药物的新方法^[2-4],并对其机理及应用进行了研究,取得了一些成果。

1 Tb(III)-氟喹诺酮类药物配合物的光化学敏化发光的特点

氟喹诺酮类药物是近几年发展迅速和广泛应用于临床的新一代广谱抗菌药,抗菌活性强、抗菌谱广、副作用小,用于治疗泌尿系统、呼吸道、前列腺等被细菌感染的疾病,收到良好的效果。这类药物从结构看均含有 α -酮酸,都能与镧系离子配位。我们课题组对其中部分药物(见表 1)与镧系离子的作用进行了研究,从中发现表中几种药物均能与 Tb(III)离子配位,并能吸收紫外光将其能量传递给 Tb(III),产生 Tb(III)的特征荧光。在实验过程中还发

现 8 位有氟的药物与 Tb(III)配合物受日光和紫外光照时, Tb(III)的特征荧光会明显的增强。因此,我们将 Tb(III)与药物的配合物放在在紫外光 365 nm 波长下光照 30 min(光照强度约 $30 \text{ mW} \cdot \text{cm}^{-2}$)后,测定其吸收光谱、激发光谱、荧光光谱和磷光光谱,相对荧光效率及荧光寿命,与不光照的配合物相比均发生了明显的变化^[4,7,8]。



以洛美沙星(LFLX; Lomefloxacin)为例, Tb(III)-LFLX 的配合物光照后短波端的吸收峰与光照前相比紫移 10 nm 左右。而 Tb(III)与 LFLX 配位后, LFLX 自身的荧光(420 nm)明显减弱,而在 490、545、585、620nm 处产生了很强的 Tb(III)的特征荧光峰(自由的 Tb(III)的发射很弱)。配合物经紫外光照后, LFLX 自身的荧光强度进一步降低, Tb(III)特征荧光峰则显著增强(图 1)^[7],说明光照后的产物中配体与 Tb(III)之间能量传递效率提高了。从磷光光谱看,光照后游离的配体和 Tb(III)配合物的磷光发射光谱均向长波方向移动,表明 LFLX 和 Tb(III)-LFLX 的配合物的分子结构发生了变化,其三态能量降低,更有利于分子内能量传递。表 2 中列出了 3 种药物与 Tb(III)配合物光照前后的荧光效率和荧光寿命,可以看出光照后均有显著提高,说明光照后 Tb(III)配合物发生了光化学反应,其结构发生了变化,生成了新的荧光物质,在新物质内部配体的能量更容易向 Tb(III)转移。

国家自然科学基金资助项目。
本文于 2000 年 9 月 4 日收到。

表 1 几种氟喹诺酮药物的结构

Compound	R ₁	R ₆	R ₇	R ₈	R ₅
Norfloxacin	C ₂ H ₅	F		H	H
Fleroxacin	CH ₂ CH ₂ F	F		F	H
Lomefloxacin	C ₂ H ₅	F		F	H
Sparfloxacin	(C ₂ H ₅) ₃	F		F	NH ₂

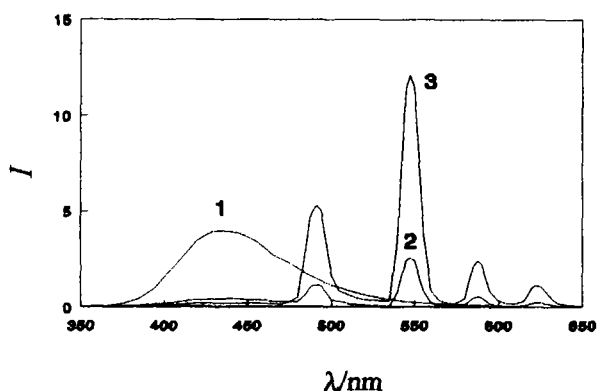


图 1 LFLX 和 Tb³⁺-LFLX 体系的荧光发射光谱
 $c_{Tb^{3+}} = 1.00 \times 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$; $c_{LFLX} = 5.00 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$; $\lambda_{ex} = 320 \text{ nm}$
 (1) LFLX; (2) Tb³⁺-LFLX (不光照); (3) Tb³⁺-LFLX (光照)

表 2 相对荧光效率和荧光寿命

配合物	相对荧光效率		荧光寿命		参考文献
	不光照	光照	不光照	光照	
Tb-LFLX	0.0223	0.0783	0.04	0.42	[7]
Tb-FLRX	0.016	0.051	0.05	0.31	[8]
Tb-SPFX			0.29		[4]

2 Tb(Ⅲ)-氟喹诺酮类药物配合物的光化学荧光增强机理

根据对 Tb(Ⅲ) 配合物光谱和相对荧光效率以及荧光寿命的测定, 可以得出 Tb(Ⅲ) 配合物光照后分子结构发生了变化, 为此我们对配合物光照后的产物进行了研究。下边仍以洛美沙星为例讨论药物配合物的光化学荧光增强机理。

首先, 在完全相同的测定条件下, 进行了 Tb³⁺-LFLX 配合物光照与 LFLX 本身光照后再加入 Tb³⁺ 的对比实验。发现两种情况下, 其荧光激发和发射光谱峰形相同, 峰强度几乎相等。表明 Tb³⁺-LFLX 配合物光照后配合物中配位的 LFLX 与 LFLX 自由配体光照后可能发生了相同的结构变化^[9]。

Tb³⁺-LFLX 配合物光照后与不光照的溶液中用 F 离子选择性电极测定 F⁻ 含量的结果表明, 不光照体系的溶液中几乎不存在 F⁻; 而光照过的体系中在

测定条件下大约有 75% 的 8 位 F 原子发生了异裂, 以 F⁻ 的形式存在于溶液中。此测定结果证实了配合物经光照后确实发生了光解反应。这与 LFLX 自由配体的光解结果是吻合的^[9]。

在证实光照后配合物发生了光解反应的基础上, 进行了 Tb³⁺-LFLX 配合物在空气中(有氧条件下)和在氮气气氛中(无氧条件下)光照的对比实验。测得荧光光谱表明, 配合物在空气和在氮气中光照后, 体系的激发光谱有所不同, 后者在 230 nm 处出现了激发峰, 且在 545 nm 处产生的 Tb³⁺ 的特征荧光峰强度远低于前者。说明在有氧和无氧条件下配合物的光解产物不同。推断配合物的光解产物在有氧条件下配体变成了酰亚胺构型, 无氧条件下配体变成了酚式构型^[9]。配合物光解产物中配体部分的变化如图 2 所示。配合物光解产物中配体部分可能以

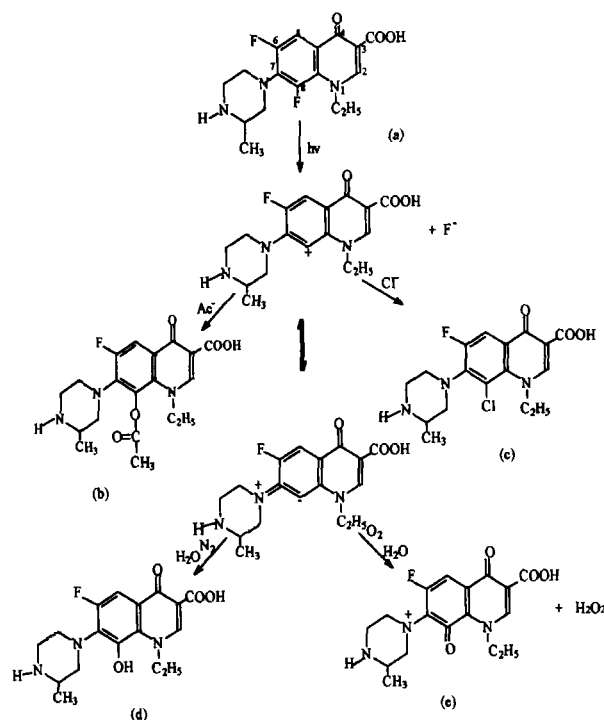


图 2 Tb³⁺-LFLX 配合物中配体部分光解变化示意图

a、b、c、d 和 e 5 种形式存在^[9],其中配体部分为 e 的 Tb³⁺ 的配合物的共轭度较大,其三线态能量较低,与 Tb³⁺ 的最低发射能级⁵D₄ 的能量更趋于匹配,因此配体到 Tb³⁺ 的能量传递更有效,从而增大了配合物中 Tb³⁺ 的荧光量子效率,使 Tb³⁺ 的特征荧光大大提高。

3 光化学敏化荧光法的应用

分析生物体液中的药物往往用高压液相色谱法^[10,11],采用这种技术所用的仪器昂贵,而光度法和荧光法等由于体液中一些有机物干扰必须预先分离。我们提出的光化学敏化荧光法集中了镧系敏化发光和光化学荧光二者的优点,有很好的选择性和极高的灵敏度,检测限可达 10⁻⁹ mol·L⁻¹,与上述提到的方法相比约低一个数量级。用此方法测定尿液、血清中的氟罗沙星、洛美沙星、司帕沙星时,不需要进行任何预处理,只需将样品适当稀释,便可以直接测定,为药动学研究及临床提供了一个快速、简便、实用的方法。

参 考 文 献

- [1] Georges J. Lanthanide-sensitized Luminescence and Application to the Determination of Organic Analytes. *Analyst*, 1993, **118**: 1 481—1 486.
- [2] Zang T L., Zhao H C., Jin L P. photochemical fluorescence of the terbium-lomefloxacin complex and its application. *Talanta*, 1999, **49**: 77—82.
- [3] Wu Y, Zhang T L, Zhao H Ch et al. Photochemical Fluorescence Enhancement of Terbium-Fleroxacin System and Determination of Fleroxacin. *Anal Letters*, 2000, **33**(15). in press.
- [4] You F T, Zhang T L, Jin L P et al. Observation on photochemical fluorescence enhancement of the terbium (III)-sparfloxacin system *Spectrochimica Acta part A*, 1999, **55**: 1 119—1 125.
- [5] 赵慧春,张华蕾,张永安. 铽-氟哌酸荧光体系及氟哌酸测定的研究. *分析实验室*, 1998, **17**(3): 27—29.
- [6] You F T, Jin L P, Zhao H C. Study on fluorescence of the Tb-enoxacin system and determination of enoxacin. *Anal. Commu.*, 1999, **36**: 231—233.
- [7] Zhang T L, Zhao H C, Jin L P et al. Study of photochemical fluorescence enhancement of the terbium-lomefloxacin complex. *J. Photochemistry and Photobiology: A*, 1999, **121**: 37—41.
- [8] Zhang T L, Wu Y, Zhao H C et al. Study of Photochemical Fluorescence Enhancement of the Terbium-Fleroxacin Complex. *J. Rare Earths*, in press.
- [9] Fasani E, Nella M, Caccia D et al. The photochemical of -lomefloxacin. An aromatic carbene as the key intermediate in photodecomposition. *Chem. Commun.*, 1997, 1 329—1 330.
- [10] Koechlin C, Jehl F, Linger L et al. High-performance liquid chromatography for the determination of three new fluoroquinolones, fleroxacin, temafloxacin and A-64730, in biological fluids [J]. *J. Chromatogr., B*, 1989, **491**: 379—387.
- [11] 谭力,许丹科,刁勇,袁倚盛. 高效液相色谱测定血浆中洛美沙星浓度及其在人体内药代动力学. *药学报*, 1993, **28**(4): 286—287.

PHOTOCHEMICAL SENSITIZED LUMINESCENCE OF LANTHANIDE-FLUOROQUINOLONE COMPLEXES AND ITS APPLICATION

Zhao Huichun Jin Linpei

(Department of Chemistry, Beijing Normal University, Beijing 100875)

Key words Lanthanide ion, fluoroquinolone, photochemical sensitized fluorescence