

# 多功能光磁性奈米複合材料

台灣大學化學系 周必泰 賴志維 康佳正

## 一、前言

定性而言，當奈米材料 X, Y, Z 三軸的尺寸均小於 100nm 時，我們視這一種奈米材料為零維度材料(zero-dimensional materials)，一般即稱為奈米粒子(nano-particles)。當奈米材料的尺寸小於一定程度時，其粒子的表面積和所佔全部體積的比例(surface to volume ratio)相當的大，導致此材料的化性以及物性都會與原本在塊材(bulk material)呈現的現象有顯著的不同。以具光學特性的奈米粒子而言，例如：II-VI 族的半導體奈米粒子，硒化鎘(CdSe)或碲化鎘(CdTe)，當所合成出的尺寸小於電子與電洞束縛之波爾半徑(Bohr radius)時，此材料會具有強烈的量子侷限效應(quantum confinement)。其受到外加光源或電源的激發後，被侷限的激發電子及電洞即能重新結合(electron-hole recombination)而放光[1]。由於基理是從量子侷限演繹而來，這些半導體發光奈米粒子又稱作量子點(quantum dots, QDs)。II-VI(或 III-V)族這類半導體量子點本身具有吸收係數高、放光半高寬窄、光穩性強不易受光破壞的特性。更重要的是傳統有機染料對不同放光波長的需求往往需要合成具不同官能基的分子，然對量子點而言，同一材質半導體奈米粒子，其放光波長可以非常簡捷的利用粒徑大小的不同來達成，是故在生物顯影以及發光材料甚至永續能源(泛指太陽能)的領域上具極大的應用潛力。

另一方面，以磁性的奈米粒子而言，氧化鐵為其中一個的代表。若其所合成的粒徑小於一定臨界尺寸下，體積縮小時，其異向性能會小到與熱擾動能相近，因此其磁化方向很容易受到熱能干擾而顯得不穩定，此現象稱之超順磁(superparamagnetic) [2]。以應用角度觀之，此種磁性奈米粒子在生醫上是理想的顯影劑。對核磁共振顯影(magnetic resonance imaging, MRI)而言，具超順磁性的磁性奈米粒子於磁振造影下可

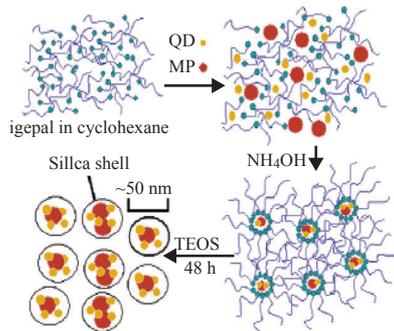
以使粒子周圍之磁場受到改變，使得顯影劑影響周遭的質子受激發後的緩解訊號，在儀器上所呈現的訊號便與沒有顯影劑存在的質子不同，導致有對比的效果進而造成顯影的效果。

結合上述兩種奈米特性基材，如何合成出本身具有光、磁兩種性質的奈米複合材料已是當前奈米科學研究上是最熱門的題材之一。本文主題即以具多功能光磁性質的奈米複合材料為主軸，以由上而下(bottom up)式的化學合成為出發點，適時的舉出幾項相關奈米基材的合成以及應用。為求敘述上的清晰我們依合成的性質來區分為非直接接觸及直接接觸兩類來討論。

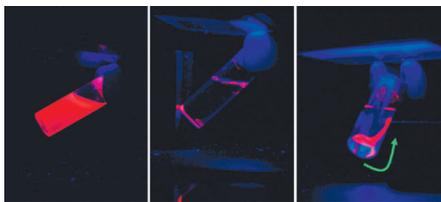
## 二、非直接接觸：氧化矽奈米粒子

顧名思義，非直接接觸乃指具光和磁性的基團(moiety)間沒有互相連結（泛指沒有化學鍵的形成或材質介面的接觸）。是故利用其他惰性(inert)的奈米基質來包覆兩種基團提供了一個最佳途徑。2005 年新加坡的 Ying [3] 教授首先在美國化學期刊(JACS)期刊上發表了運用了逆微胞系統(reverse micelles system)，合成出氧化矽(SiO<sub>2</sub>)奈米球包覆量子點以及氧化鐵奈米粒子的核殼光磁奈米材料。因為逆微胞系統具有可將表面為親油性性質的奈米粒子，藉由加入具有官能基的矽膠前驅物，如 APTS（含 NH<sub>2</sub>，胺基）或 MPTS（含 SH-，巖基）等，此種前驅物會在油性下跟奈米粒子表面鍵結作用，加入氨水後，水解矽膠前驅物便可將原本不溶在水相的奈米粒子擴散到逆微胞系統中所形成的微奈米尺寸水池(water pool)，再進行水解催化。Ying 教授團隊先把合成好量子點還有奈米粒子，在實驗初期加入已形成好的逆微胞系統再加以水解催化進行氧化矽奈米球包覆，在微胞水池中與光與磁粒子進行反應，即可得到殼層光磁奈米材料，見圖一。

較為可惜的是 Ying 教授團隊雖然成功的將量子點跟氧化鐵包覆在氧化矽奈米球裡，但在反



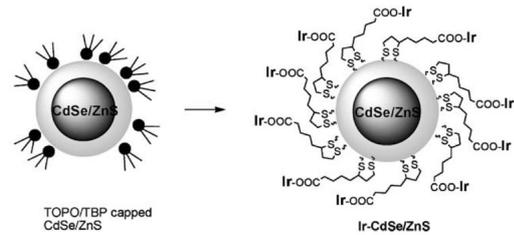
圖一 先利用具官能基的矽膠前驅物與奈米粒子表面鍵結後，再利用逆微胞系統合成奈米氧化矽粒子包覆具磁光性質的奈米粒子 QD：量子點，MP：氧化鐵奈米粒子



圖二 光磁複合材料隨磁鐵吸引移動的情形

應後發現其量子點的放光強度有明顯的減弱現象。一般而言，磁性奈米粒子與量子點太過相近會對量子點產生消光(quench)的現象。為了避免消光的現象發生，2006年Farle教授團隊發表了以兩步的合成步驟來改善的研究[4]。首先他們先將氧化鐵奈米粒子包覆在氧化矽奈米球的核層(core)後，把PDADMAC(一種表面有胺基的聚合物)包覆在核層外面，而氧化矽奈米球表面原本具有微量負電性，在經過表面修飾後，便使核層本身具有微量正電性。再者Farle教授所合成的量子點是本身即具水溶性，且鍵結在量子點外面的配位基(ligand)本身具有微量負電性。所以，利用靜電力相互吸引作用把量子點放在氧化矽奈米球的核層外面，而最後加入TEOS再進行水解聚合反應，形成一層殼層。這種藉由layer-by-layer(LBL)組裝方式，在矽膠奈米粒子上可以依次放入量子點跟磁性奈米粒子進而得到磁光核殼奈米材料。如圖二所示，當外加磁鐵吸引導致具有量子點的氧化矽奈米球隨移動。充分顯示其同時具光和磁特性優點。

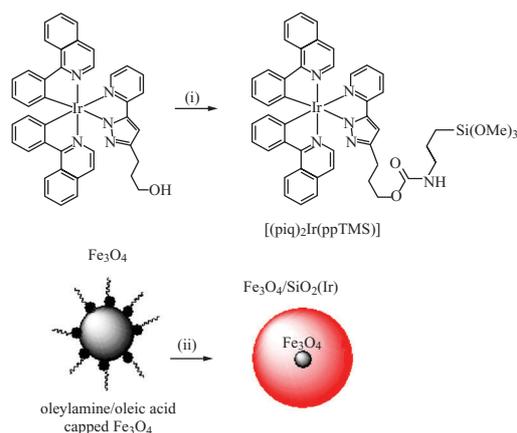
這種利用layer-by-layer(LBL)自組裝的原理，將磁、光性質的奈米材料分別放入氧化矽奈米球裡的相關研究，自2006年以來就持續把被



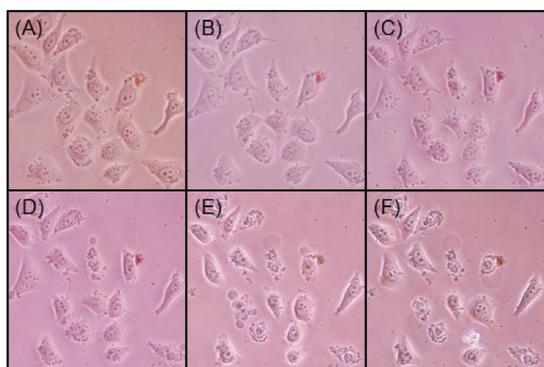
圖三 將可產生單態氧的銦錯合物與量子點鍵結

廣泛衍伸發展。韓國的Hyeon教授團隊也利用(LBL)原理把氧化鐵放入氧化矽奈米球的核層後，再裡用表面修飾把金奈米粒子置於殼層[5]。雖然金奈米粒子不具有發光的性質，但其可以有效吸收近紅外光的光源，將光的能量轉換成熱的形式，釋放出高溫。其團隊已在此複合奈米材料上修飾特定的抗體蛋白質，因而會被特定癌細胞所吞噬或沾附。實驗過程中明顯的觀察到此種複合材料可以藉由雷射的激發下產生高溫殺死癌細胞。這結果所呈現的優點是，氧化鐵本身具有MRI訊號，可以藉MRI來標定此複合材料被癌細胞吞噬後，再進行有效率的光熱治療。

我們實驗室在國科會國家型奈米計畫的挹注下，以合成多功能性奈米材料為研究重點之一。在與計畫成員之一清大化學系季昀教授實驗室積極合作下，我們成功的將量子點表面修飾上可以產生單態氧的銦(Iridium)錯合物。單氧可以使癌細胞崩解，進而達到癌症治療的效果，一般稱之為光動力療法(photodynamic therapy)。特別的是量子點其本身也具有顯著的顯影功能，因此Ir-CdSe/ZnS(如圖三)奈米粒子本身具有顯影以及殺死癌細胞的雙重功能[6]。我們在文章發表後，便積極思維如何合成毒性低而且又具有顯影跟光動力療效的三合一功能性奈米粒子。我們參考了國際上所發表的合成氧化鐵奈米粒子的方法後加以改善，除了利用多元醇來還原產生氧化鐵奈的例子外，還結合了水熱法的合成步驟，成功合成出大小均勻(12nm)而且室溫下磁力高達71.5emu/g氧化鐵磁性奈米子。藉著逆微胞系統的合成方式，成功的將氧化矽奈米球包覆在氧化鐵奈米粒子外面形成殼層。並在清大季昀教授積極合作下，由其實驗室合成具有光動力療法的銦錯合物(Ir)成功的修飾在殼層(見圖四)。這個研究最顯著的成果是銦錯合物由於磷光的自然衰



圖四 (i)將具有光動力療法ligand接上矽膠前驅物步驟(ii)  $\text{Fe}_3\text{O}_4$ 與此ligand進行水解反應形成核殼層結構



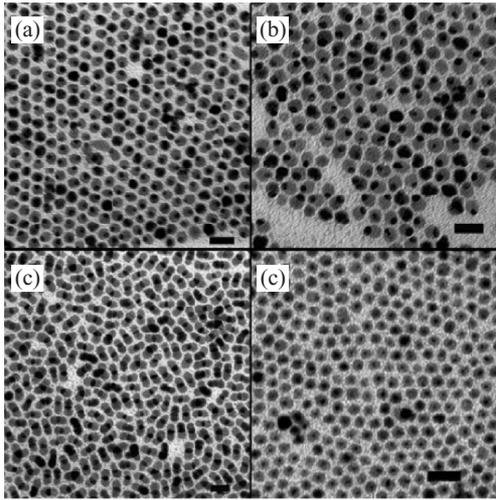
圖五 (A)是一開始照光後細胞在光學顯微鏡下的情形，而(B),(C),(D),(E)和(F)分別是 90 分鐘，180 分鐘，210 分鐘，390 分鐘，和 480 分鐘後細胞情形的照片

滅時間(radiative lifetime)非常短，所以產生單氧的效率是 70%，另外的 30%仍具紅色磷光性質。因此整個複合基材成功的顯現了 MRI，磷光以及單態氧產生的機制。如圖五所示，這種  $\text{Fe}_3\text{O}_4/\text{SiO}_2(\text{Ir})$  奈米粒子在進行生物測試的時候可以明顯的看到在受光激發後，隨著時間變化，吞噬奈米粒子的癌細胞有明顯死亡的情形。

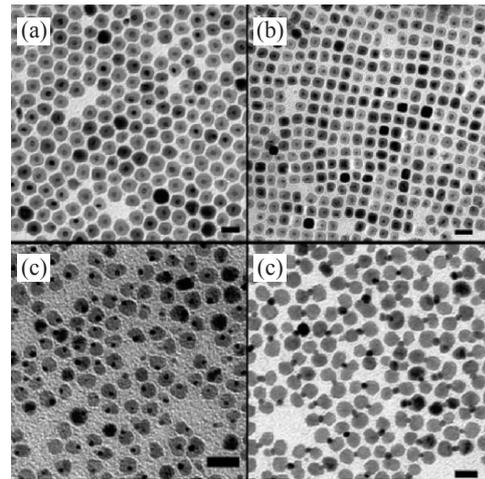
在多功能性的奈米材料研究動機下，具有磁性的奈米材料當然不只有氧化鐵，另一個相當受到重視的研究對象是釷 (Gadolinium (III),  $\text{Gd}^{3+}$ )。釷也是屬於順磁性金屬離子。但是不同於氧化鐵( $T_2$  弛緩率)其本身是以加強 MRI 訊號中  $T_1$  弛緩率為主。是故在顯影方面是由暗至明，充分顯出其優越性。然而，釷金屬離子其對人體的毒性比鐵強，其原因為釷金屬離子其離子半徑

大小與鈣離子(Calcium (II),  $\text{Ca}^{2+}$ )相似，再者釷金屬離子所帶之電荷也比鈣離子高，一旦將釷金屬離子注射進入人體內，將導致人體所須的鈣離子流失，危害人體健康。因此，須要利用有機配位基來與釷金屬離子形成螯合物，即所謂的 Gd-complex (positive MRI contrast agent)，使其除了在體內可以產生 MRI 訊號，且能完全的代謝排出體外[7]。Gd-complex 已有市售的用於臨床人體 MRI 顯影產品，故以此種磁性奈米材料研究主題相當熱門。相關的多功能性奈米材料研究中我們認為比較顯著的成果為：Holloway 教授團隊以 LBL 的原理[8]，把量子點放在核層當作可見光的來源，接著殼層修飾上可以螯合釷金屬離子的配位基，藉此抓住釷金屬離子，形成具有光磁性質的奈米材料。這研究開啓了「如何有效的修飾矽前驅物在 Gd-complex」上的濫觴。Holloway 教授所採用的五個配位基能有效螯合住釷金屬離子，且這種配位基的末端是矽化合物的前驅物，經由水解後鍵結在再已經包覆住量子點的矽膠奈米粒子外層，而合成出光磁的奈米材料，其在儀器偵測下的確有良好的 MRI 訊號。但不可置疑的是五個配位基的螯合物並不是最理想的配位分子，最佳化應是九個配位基。

可惜的是螯合釷離子的配位基通常存在著不好修飾的問題。對此美國的 Lin 教授所發表的文獻中提出一套有機合成方法[9]，即針對對釷離子具有九個配位的螯合有機配位基(DTTA)進行有機修飾，成功合成出矽化合物的前驅物 (Si-DTTA)。如此一來，Si-DTTA 只需以螯合上釷離子的 Si-DTTA 後，便將之加入逆微胞的系統，藉由水解反應生成出尺寸均勻的氧化矽奈米粒子，其中含有釷離子理論上應是在 Si-DTTA 配位上。他們也試著將發光基團加入到它們的材料裡面以合成出多功能性的奈米材料。研究中採用的是釷(Ru, Ruthenium)錯合物有機染料。方法是先合成好具有釷金屬有機染料核層後，再把 Gd-Si-DTTA 修飾其殼層。這方法也有利用到 LBL 的原理，在合成出核層後，利用負電的聚合物(PPS)反覆包覆住核層，再進行正負靜電相吸把 Gd-Si-DPPA ( $\text{Gd}^{3+}$  本身是帶正電) 反覆包覆在殼層裡以增強 MRI 訊號。研究中也進行細胞 (in vitro) 生物測試，發現到此種奈米粒子除了良好的 MRI 訊號外，且具有可見光螢光的特性。



圖六 Au-PbSe與Au-PbS二元複合材料之穿隧式電子顯微鏡照片，粒徑較小且對比較黑者為金奈米粒子。(a) 3 nm Au-6 nm PbS, (b) 5 nm Au-8 nm PbS, (c) Au-PbS 啞鈴型奈米複合材料, (d) Au-PbSe 核殼奈米複合材料

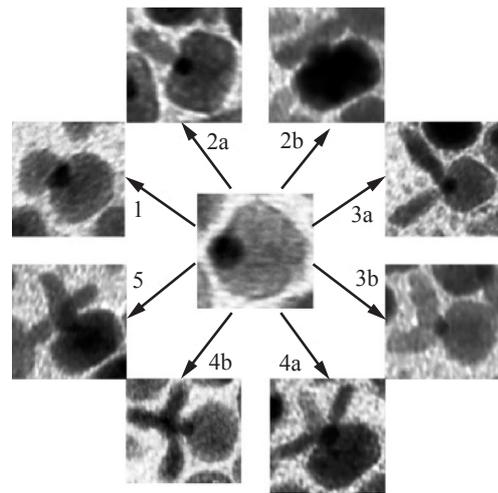


圖七 Au-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 二元複合材料之穿隧式電子顯微鏡照片，粒徑較小且對比較黑者為金奈米粒子。(a)球型核殼結構, (b)立方體核殼結構, (c)花生型二元複合材料, (d)啞鈴型二元複合材料

### 三、直接接觸：焊接式

另一個目前世界上各大半導體奈米材料研究團隊均高度關切並相繼投入人力的領域則是接觸式奈米複合材料。此材料之特性為將兩種或三種金屬與半導體之奈米材料（零維或一維）利用不同合成方式合併在一起，可保有複合材料中個別之特性（例如放光或磁性），並可研究在不同成分之介面對於複合材料整體特性之影響，亦可將零維與一維之奈米材料組合在一起，利用個自相對應於粒徑或是長寬比之改變進行相關之應用。

目前半導體複合材料較完整之研究首推美國 Buffalo 大學化學系的 Paras N. Prasad 教授 [10,11,12]。於 2006 年 Prasad 教授發表二元或三元之硒化鉛（或硫化鉛）與金及氧化鐵（PbS-Au, PbSe-Au, PbS-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>, PbS-Au-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 或 PbSe-Au-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>）奈米複合材料，二元複合材料 PbSe-Au 或 PbS-Au 之合成方式為在合成 PbSe 或 PbS 之實驗當中加入 Au 之奈米粒子，藉由調控起始物與 Au 奈米粒子之相對比例得到各種不同形狀之二元複合材料（如圖六所示）。而 Au-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 二元複合材料之合成方法為在熱裂解鐵的前驅物 Fe(acac)<sub>3</sub> 之同時加入 Au 奈米粒子，



圖八 三元複合材料(PbSe-Au-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>)之穿隧式電子顯微鏡照片，由 1 至 5 代表隨鉛及硒之起始物相對於 Au-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 二元複合材料濃度增加，可於零維之二元複合材料上長出不同數量之一維之硒化鉛奈米棒

改變合成時所使用之溶劑可以改變二元複合材料最後之型態（如圖七所示）。

而三元複合材料所使用之合成方式則為在合成氧化鐵之過程加入金奈米粒子，使其成為二元之複合材料，繼而再將此二元複合材料當作晶種加入合成硒化鉛或硫化鉛之實驗，藉由控制溫度、反應時間與起始物間之相對比例，可以成功的合成三元之奈米複合材料，圖八為三元複合

材料(PbSe-Au-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>)之穿隧式電子顯微鏡(Transmission Electron Microscopy, TEM)照片，中間為Au-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>二元複合材料之TEM照片，較小且較黑的是金奈米粒子，顏色較淺的則是氧化鐵，而外圍之照片由1至5(如圖八所示)代表隨鉛及硒之起始物相對於Au-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>二元複合材料濃度增加，可於零維之二元複合材料上長出不同數量之一維之硒化鉛奈米棒，顯示奈米複合材料可藉由改變實驗條件微調三元奈米複合材料之型態(morphology)。這些最新演進的半導體/磁性，半導體/導體以及半導體/導體/磁性等複合奈米基材未來將有無限寬廣的應用空間。在適當的選擇半導體/磁性複合基材後，我們相信同時具強光和磁的性質的奈米複合材料將是未來另一個研究主軸。我們也相信更具挑戰性的將是發展同時具光、磁和熱的半導體/導體/磁性三合一架構的奈米複合基材。其中在近紅外光的激發下，譬如奈米金，其熱的瞬時消散即可以應用在細胞的光熱療法(photothermal therapy)上，將是同時具備螢光顯像，核磁共振顯影以及光熱療效的三合一理想奈米複合基材。

#### 四、結語

在奈米生醫研究上，顯影技術著重在追蹤以及對特性標定細胞做標定的發展，據此，合成無毒性，所需服用劑量低即可有效率的在生物體裡面產生顯影效果的光，磁複合奈米材料便顯得相當重要。現代科技日新月異，奈米科技更是世界各國競爭相投入的研究領域，近幾年來一些創意性奈米材料的發展更是讓人耳目一新。回顧近一年來生醫奈米研究的相關發展，可以明顯的洞察到多功能性的奈米粒子是現在科研上的研究重點。在競爭激烈且更多元化的奈米生醫發展上，跨領域團隊的互相腦力激盪已是研究中不可或缺的一環。希冀利用此篇短文的拋磚引玉，來提

昇國內奈米生醫研究團隊的整合契機。

#### 參考資料

- [1] A. P. Alivisatos, *Science*, **271**, 933 (1996).
- [2] S. H. Sun, H. Zeng and D. B. Robinson, *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 273 (2004).
- [3] D. K. Yi, S. T. Selvan, S. S. Lee, G. C. Papaefthymiou, D. Kundaliya and J. Y. Ying, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 4990 (2005).
- [4] V. SalgueiriNo-Maceira, M. A. Correa-Duarte, M. Spasova, L. M. Liz-MarzOn and M. Farle, *Adv. Funct. Mater.*, **16**, 509 (2006).
- [5] J. Kim, S. Park, J. E. Lee, S. M. Jin, J. H. Lee, I. S. Lee, I. Yang, J. S. Kim, S. K. Kim, M. H. Cho and T. Hyeon, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **45**, 7754 (2006).
- [6] J. M. Hsieh, M. L. Ho, P. W. Wu, P. T. Chou, T. T. Tsai and Y. Chi, *Chem. Commun.*, 615, (2006).
- [7] P. Caravan, *Chem. Soc. Rev.*, **35**, 512 (2006).
- [8] H. Yang, S. Santra, G. A. Walter and P. H. Holloway, *Adv. Mater.*, **18**, 2890 (2006).
- [9] J. S. Kim, W. J. Rieter, K. M. L. Taylor, H. An, W. Lin and W. B. Lin, *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 8962 (2007).
- [10] W. Shi, Y. Sahoo, H. Zeng, Y. Ding, M. T. Swihart and P. N. Prasad, *Adv. Mater.*, **18**, 1889 (2006).
- [11] W. Shi, H. Zeng, Y. Sahoo, T. Y. Ohulchanskyy, Y. Ding, Z. L. Wang, M. Swihart and P. N. Prasad, *Nano Lett.*, **4**, 875 (2006).
- [12] K. T. Yong, Y. Sahoo, K. R. Choudhury, M. T. Swihart, J. R. Minter and P. N. Prasad, *Nano Lett.*, **4**, 709 (2006).