基于有机小分子的 $\text{Zn}^{2+}/\text{Cd}^{2+}$ 荧光探针研究新进展

郝佳 唐茜 何颖芳 张梦雨 邢国文*

(北京师范大学化学学院 北京 100875)

摘要 综述了近年来基于有机小分子的 $\text{Zn}^{2+}/\text{Cd}^{2+}$ 荧光探针研究新进展. 总结了探针分子设计中受体 R 结构对检测 $\text{Zn}^{2+}/\text{Cd}^{2+}$ 的影响, 介绍了同一荧光探针分子对 $\text{Zn}^{2+}/\text{Cd}^{2+}$ 分别检测的原理和应用. 对未来 $\text{Zn}^{2+}/\text{Cd}^{2+}$ 荧光探针的研究进行了展望.

关键词 荧光探针; 锌离子; 镉离子; 荧光团

Recent Progress in Fluorescent Probes for $\text{Zn}^{2+}/\text{Cd}^{2+}$ Based on Small Organic Molecules

Jia, Jia Tang, Xi He, Yingfang Zhang, Mengyu Xing, Guowen*

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

Abstract The recent progress in $\text{Zn}^{2+}/\text{Cd}^{2+}$ fluorescent probes based on small organic molecules is reviewed. The review summarizes the effects of receptors (R) structures on detecting $\text{Zn}^{2+}/\text{Cd}^{2+}$, and highlights the principles and applications of one fluorescent probe molecule for detecting both Zn^{2+} and Cd^{2+} . The future developing prospects of $\text{Zn}^{2+}/\text{Cd}^{2+}$ fluorescent probes are also discussed.

Keywords fluorescent probe; zinc ion; cadmium ion; fluorophore

锌是人体中第二丰富的过渡金属元素, 具有非常重要的生物学作用. Zn^{2+} 是体内许多酶和转录因子(例如碳酸酐酶、锌指蛋白等)的核心组成成分, 与 DNA 合成^[1]、基因表达^[2,3]、细胞凋亡^[4,5]、神经传递^[6-8]、信号转导^[9] 及离子通道调节^[10] 等过程密切相关. 与锌同族的镉是人体非必需元素. Cd^{2+} 在自然界中常以化合物状态存在, 一般含量很低, 正常环境状态下, 不会影响人体健康. 但是, 当环境受到镉污染后, 镉可在生物体内富集, 通过食物链进入人体引起慢性中毒, 造成肾脏功能和骨骼代谢受损, 导致一系列严重的疾病^[11]. 因此, 发展高效的 $\text{Zn}^{2+}/\text{Cd}^{2+}$ 检测方法, 一直以来都是化学家和生物学家所高度关注的研究领域之一. 由于在生物体内完成 $\text{Zn}^{2+}/\text{Cd}^{2+}$ 的检测通常会受到复杂生物环境因素的干扰, 因此常规的检测手段一般不能很好地完成此项任务. 值得注意的是, 近代荧光分析技术的迅猛发展为此提供了很好的解决方案^[12], 即设计合成灵敏的荧光探针检测 $\text{Zn}^{2+}/\text{Cd}^{2+}$.

一般来讲, 将荧光探针分子分为识别客体分子或者感应环境变化的受体 R (receptor) 和承担信号转换任务的荧光团 F (fluorophore) 两部分, 受体 R 与荧光团 F 之间直接或通过隔基 S (spacer) 相连接. 对于 Zn^{2+} 和 Cd^{2+} 而言, 经典的受体 R 部分是乙二胺四乙酸(EDTA)和 N,N,N',N' -四(2-吡啶甲基)乙二胺(TPEN)及其衍生物. 从表 1 中可以看出, EDTA 对 Zn^{2+} 和 Cd^{2+} 没有选择性. 因此, 单纯以 EDTA 作为络合受体 R 的荧光探针, 基本上无法完成对于 Zn^{2+} 和 Cd^{2+} 的选择性检测. 如果要完成对 Cd^{2+} 的选择性检测, 通常使用的受体 R 为 EDTA 的衍生物. 而对于 TPEN 而言, 由于其对 Zn^{2+} 和 Cd^{2+} 的络合性存在一定差异, 可以将其用于 Zn^{2+} 荧光探针的设计.

荧光团作为荧光探针的信号显示部分, 在探针设计中也具有举足轻重的地位. 荧光团的种类繁多, 通常采用一些染料分子作为显色基团, 如氟硼吡咯、菁、香豆素和罗丹明等. 荧光检测过程中, 荧光团信号的响应特

* E-mail: gwxing@bnu.edu.cn

Received March 10, 2012; revised May 8, 2012; published online May 22, 2012.

Project supported by the the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21272027, 20772013), the Beijing Natural Science Foundation (No. 2122031) and the Beijing Municipal Commission of Education.

国家自然科学基金(Nos. 21272027, 20772013)、北京市自然科学基金(No. 2122031)及北京市教育委员会共建专项资助项目.

表 1 EDTA, TPEN 分别与 $\text{Zn}^{2+}/\text{Cd}^{2+}$ 的络合常数^[13]Table 1 Stability constants of $\text{Zn}^{2+}/\text{Cd}^{2+}$ with EDTA and TPEN

M^{2+}	$\lg K$	
	EDTA	TPEN
Zn^{2+}	16.3	15.4
Cd^{2+}	16.3	16.1

征直接决定了探针的检测特性和显像能力. 荧光探针的设计从原理上一般分为光诱导电子转移(PET)体系和分子内电荷转移(ICT)体系. 荧光信号响应通常表现为荧光发光-淬灭(on-off)或荧光淬灭-恢复发光(off-on). 就当前研究较多的 off-on 荧光探针而言, 加入金属后荧光恢复过程可能是: (1) PET 过程被禁阻; (2) 呈现螯合荧光增强(CHEF)效应; (3) 偶极矩变化较大的 ICT 过程. 理想的荧光团应具有有良好的配位环境, 能够在络合 Zn^{2+} 或 Cd^{2+} 时产生较大的信号差异, 从而获得检测过程的高选择性和低干扰性. 这就要求设计探针时可以对 Zn^{2+} 和 Cd^{2+} 选用不同的荧光恢复机制, 例如检测 Zn^{2+} 时采用 PET-CHEF 体系, 而检测 Cd^{2+} 时采用 ICT 体系等.

几十年来, 基于有机小分子的锌离子荧光探针的研究取得了较大的进展, 已经有这方面的综述报道^[14,15]. 考虑到近年来基于有机小分子的镉离子探针, 尤其是同一荧光探针分子对 $\text{Zn}^{2+}/\text{Cd}^{2+}$ 分别检测逐渐引起研究者的关注, 本文从有机小分子荧光探针受体的设计与荧光检测中 $\text{Zn}^{2+}/\text{Cd}^{2+}$ 的选择性等方面, 总结和评述了 2005 年以来重要 $\text{Zn}^{2+}/\text{Cd}^{2+}$ 荧光探针的特征与应用. 在以下的叙述中, 我们以 $R_{\text{Zn}^{2+}} : R_{\text{Cd}^{2+}}$ 或者 $F_{\text{Zn}^{2+}} : F_{\text{Cd}^{2+}}$ 分别表示比率型或者 off-on 型荧光探针对于 Zn^{2+} 和 Cd^{2+} 的选择性. 具体来说, $R_{\text{Zn}^{2+}} : R_{\text{Cd}^{2+}}$ 是指比率型荧光探针分子以相同的比例(1:1~1:2)分别与 Zn^{2+} 或 Cd^{2+} 结合后两个选择性波长下发射光强度的比率的比值; $F_{\text{Zn}^{2+}} : F_{\text{Cd}^{2+}}$ 是指“off-on”型的荧光探针分子以相同的比例(1:1~1:2)分别与 Zn^{2+} 或 Cd^{2+} 结合后所产生的最大荧光发射强度的比值.

1 基于 TPEN 骨架为受体的 Zn^{2+} 荧光探针

相对于 Cd^{2+} 探针而言, 有关 Zn^{2+} 探针的研究报道较多, 并且受体 R 种类丰富, 但最常见的是采用 TPEN

的部分骨架, 即二-2-吡啶甲基胺(DPA)或 N,N' -二-(2-吡啶甲基)乙二胺(DPEA)作为识别基团(Chart 1), 设计荧光探针. DPEA 在化学结构上比 DPA 多一个带有两个亚甲基的柔性氨基臂. 在将这两种受体分子设计成荧光探针后, DPEA 可以比 DPA 多一个配位位点并且具有更好的构象可变性. 一般来说, DPEA 比 DPA 具有更高的抗 Cd^{2+} 干扰的 Zn^{2+} 选择性.

Chart 1

Kikuchi 等^[16]以 DPA 作为受体 R 设计合成了 Zn^{2+} 荧光探针 1 (Chart 1). 在检测中探针 1 受到 Cd^{2+} 干扰, $R_{\text{Zn}^{2+}} : R_{\text{Cd}^{2+}} = 0.93$. 其配位模式为 DPA 中的 3 个氮原子与荧光团 F 中的酚羟基与 $\text{Zn}^{2+}/\text{Cd}^{2+}$ 形成四配位的络合物. Nagano 等^[17]报道的 Zn^{2+} 荧光探针 2 (Chart 1)虽然采用的是以 DPEA 为识别基团, 但是 $R_{\text{Zn}^{2+}} : R_{\text{Cd}^{2+}} = 1.13$, 也就是说该探针分子对 Zn^{2+} 和 Cd^{2+} 选择性较差, 推测其络合模式更接近与 DPA 的络合模式, 烯胺上的氮原子未参与金属离子的配位.

相对于 DPA, 由于 DPEA 多了一个氮原子配位位点, 这使得 DPEA 无论是在配位能力上, 还是 Zn^{2+} 选择性上, 都比 DPA 更佳. 通常情况下, DPEA 识别基团会在溶剂或者荧光团分子中其他杂原子的协助下与 Zn^{2+} 形成稳定的六配位结构. 近年来采用 DPEA 为受体 R 的荧光探针结构见表 2^[16,18~24]. 从表 2 可知, 这些具有 DPEA 配体的荧光探针分子 3~12 都具有较高的抗 Cd^{2+} 干扰性, $R_{\text{Zn}^{2+}} : R_{\text{Cd}^{2+}}$ 或 $F_{\text{Zn}^{2+}} : F_{\text{Cd}^{2+}} \geq 1.49$. 由于 DPEA 含有一个带两个亚甲基的柔性氨基臂, 将其连接在荧光团的杂原子位点附近, 可以通过荧光团中杂原子的配位使得金属离子尽可能采用配位数高的络合模式, 获得对 Zn^{2+} 的高选择性检测.

不同的荧光团, 尤其是含有杂原子能够参与 Zn^{2+} , Cd^{2+} 配位的荧光团, 由于其空间构象以及所含杂原子与 DPEA 相对位置各异, 导致这些探针分子在 Zn^{2+} , Cd^{2+}

表 2 采用 DPEA 作为识别基团设计的 Zn^{2+} 探针
Table 2 Zn^{2+} fluorescent probe with DPEA as receptors

化合物	探针类型	$F_{\text{Zn}^{2+}}/F_{\text{Cd}^{2+}}$ 或 $R_{\text{Zn}^{2+}}/R_{\text{Cd}^{2+}}$	配位模式	缓冲液体系	测定 pH 值	参考文献
3	Off-on	1.49	推测有溶剂分子参与 DPEA 与 M^{2+} 的配位	HEPES 缓冲液	7.4	[18]
4	比率	2.67	推测有荧光团中的氧原子参与 DPEA 与 M^{2+} 的配位	HEPES 缓冲液	7.4	[16]
5	比率	4.0	配位模式同上	HEPES 缓冲液	7.4	[16]
6	比率	5.92	配位模式同上, 同系列探针(4~6)中选择性最好的探针	HEPES 缓冲液	7.4	[16]
7	Off-on	1.96	推测有荧光团中的氧原子参与 DPEA 与 M^{2+} 的配位	HEPES 缓冲液	7.4	[19]
8	Off-on	1.92	类似 DPEA 结构, 水分子参与和 M^{2+} 的配位, 单晶确证这一结构	HEPES 缓冲液	7.4	[20]
9	Off-on	2.0	推测有荧光团中的酰胺基团参与 DPEA 与 M^{2+} 的配位	HEPES 缓冲液	7.4	[21]
10	Off-on	2.35	受体 R 中有 5 个氮原子参与 M^{2+} 的配位	HEPES 缓冲液	7.4	[22]
11	Off-on	9.16	推测有溶剂分子参与 DPEA 与 M^{2+} 的配位	PBS 缓冲液	7.3	[23]
12	Off-on	不受 Cd^{2+} 干扰	推测除 DPEA 参与配位之外, 对位的酰胺也参与 M^{2+} 配位	MOPS 缓冲液	7.2	[24]

选择性上存在较大的差别($R_{\text{Zn}^{2+}}:R_{\text{Cd}^{2+}}$ 或 $F_{\text{Zn}^{2+}}:F_{\text{Cd}^{2+}}=1.49\sim 9.16$, 甚至检测 Zn^{2+} 时不受 Cd^{2+} 干扰, 表 2)。需要注意的是, Guo 小组^[22]和 Wang 小组^[23]分别设计合成

的 Zn^{2+} 探针 10 和 11 都是以硝基苯并咪唑(NBD)作为荧光团。探针 11 虽然使用了简单的 DPEA 为识别基团, 但却实现了对 Zn^{2+} 的高效检测。探针 10 的荧光发射在 pH

Qian 等^[31,32]设计合成了以 EDTA 酰胺衍生物为配体的 Cd^{2+} 荧光探针 **20**, **21** (Chart 4), 发现该类探针能够很好地完成对 Cd^{2+} 检测, 受 Zn^{2+} 干扰很小, 具有很高的选择性 $F_{\text{Cd}^{2+}} : F_{\text{Zn}^{2+}} > 5.8$. 探针 **20** 以氟硼吡咯为荧光团, 加入 Cd^{2+} 后其荧光强度比未加金属离子时增加了 195 倍, 属于 PET-CHEF 荧光增强模式, 络合时没有荧光团上杂原子的参与. 探针 **21** 以菁染料为荧光团, 加入 Cd^{2+} 后其荧光检测模式与探针 **20** 相类似. 利用荧光显像技术, Qian 小组^[31,32]利用探针 **20** 和 **21** 成功地进行了 HeLa 细胞中外源 Cd^{2+} 的荧光显像研究.

Chart 4

从 EDTA 酰胺衍生物配体与金属离子络合的三维模型看, Cd^{2+} 如同被环状冠醚一样包裹于其中. 实际上, 早在 1990 年, Czarnik 小组^[33]就已经发现大环多胺化合物 **22** (Chart 5) 能够对 Cd^{2+} 与 Zn^{2+} 进行络合, 并将其用于荧光探针设计的研究. 该小组发现由于 Cd^{2+} 与 Zn^{2+} 性质相似, 它们会在荧光检测时产生相互干扰, 提出了一个利用最大荧光发射强度来建立方程组计算 Cd^{2+} 与 Zn^{2+} 浓度的方案. 另外, 2001 年 Savage 小组^[34]设计的氮杂冠醚荧光探针 **23** (Chart 5) 也会受到 Zn^{2+} 的干扰. 从两者量子产率的比值 ($\Phi_{\text{Cd}^{2+}} : \Phi_{\text{Zn}^{2+}} = 1.4$) 可以看出, 该探针对 Cd^{2+} 与 Zn^{2+} 有一定的选择性.

从以上的讨论可知, Cd^{2+} 的荧光检测研究经历了大环多胺、氮杂冠醚、EDTA 到 EDTA 酰胺衍生物(类似冠醚)识别基团的发展历程. 对 Cd^{2+} 探针的受体 R 的设计和 optimization 取得了一定的成功, 但是目前单纯依靠精巧设计识别基团来解决 Cd^{2+} 检测中的 Zn^{2+} 干扰问题依然存

Chart 5

在着挑战. 尽管 EDTA 酰胺衍生物的进展让我们看到了希望, 但是其合成路线较为繁杂, 总的合成产率较低^[31,32], 仍有待于进一步改进其合成方案.

3 基于 DPEA/DPA 骨架为受体的 Cd^{2+} 荧光探针与基于 EDTA 骨架为受体的 Zn^{2+} 荧光探针

本文将 DPEA/DPA 配体^[16~28]归为 Zn^{2+} 检测体系, 而将 EDTA 配体^[29~32]归为 Cd^{2+} 检测体系主要是根据相关的文献报道来分类, 但也不乏有特例. 以下介绍几个用 DPEA/DPA 体系来检测 Cd^{2+} 以及一个用 EDTA 体系来检测 Zn^{2+} 的例子.

2007 年 Peng 等^[35]首次报道了应用于活细胞荧光成像的 Cd^{2+} 荧光探针 **24** (Chart 6). 该探针的荧光团为氟硼吡咯, 金属离子受体为 DPA. 其荧光吸收与发射光谱均在可见光区, 便于荧光显微镜的图像测定. 探针 **24** 对 Cd^{2+} 具有很好的选择性, Zn^{2+} 和其它常见金属离子对其检测没有太大的干扰. 2008 年 Taki 等^[36]报道了以 DPEA 骨架为配体的 Cd^{2+} 荧光比率探针 **25** (Chart 6), 共有 6 个氮原子与其配位. 该探针分子在加入 Zn^{2+} 后荧光淬灭, 而加入 Cd^{2+} 后荧光增强, 为 ICT 荧光增强模式; 如果同时加入 Zn^{2+} 和 Cd^{2+} , 则荧光有一定增强, 但增加倍数比单纯加入 Cd^{2+} 倍数要低一些. 2010 年 Guo 等^[37]设计合成了基于 ICT 荧光增强模式的 Cd^{2+} 比率探针 **26** (Chart 7), 它的荧光团为 5-二甲氨基-2-(2-吡啶基)-苯并咪唑(DBI), 其吡啶上的氮原子与分子中的 DPA 共同构成类似于 DPEA 的受体结构. 探针 **26** 在检测中具有较好的 Cd^{2+} 选择性, 其 $R_{\text{Cd}^{2+}} : R_{\text{Zn}^{2+}} = 3.0$, 并可以用于 HeLa 细胞的 Cd^{2+} 荧光成像.

2009 年 Taki 等^[38]还设计合成了一种以 EDTA 骨架为识别基团的 Zn^{2+} 荧光比率探针 **27** (Chart 7), 由于在临近的荧光团上存在吡啶基团, 增强了对 Zn^{2+} 络合的稳定性; 虽然受到 Cd^{2+} 干扰, 但其 $R_{\text{Zn}^{2+}} : R_{\text{Cd}^{2+}} = 1.67$.

Chart 6

Chart 7

除了采用经典的 EDTA 和 TPEN(DPA, DPEA)作为受体 R 的荧光探针方案之外,近年来,在不断寻找新的受体基团方面也取得了较大的进展.

4 基于喹啉衍生物为受体的 $\text{Zn}^{2+}/\text{Cd}^{2+}$ 荧光探针

喹啉也是经典的 $\text{Zn}^{2+}/\text{Cd}^{2+}$ 络合基团,与 DPEA 不同,单纯的喹啉配体对 $\text{Zn}^{2+}/\text{Cd}^{2+}$ 选择性不高.但是,8-氨基喹啉衍生物结合荧光团中的杂原子,往往能产生稳定的金属配合物,完成对 Zn^{2+} 的选择性检测.如 Chan 等^[39]设计的探针分子 **28** (Chart 8)在检测 Zn^{2+} 时, Cd^{2+} 没有干扰.探针 **28** 具有一定的水溶性,加入 Zn^{2+} 后,菁染料荧光团发生开环过程,形成较大的共轭体系(配位结构见 **28-Zn²⁺**, Chart 8),导致发射波长发生变化,属于 FRET-CHEF 荧光增强模式. Liu 等^[40]合成的双 8-氨基喹啉环糊精体系 **29** (Chart 8),也可以较好地检测 Zn^{2+} . Huang 等^[41]报道以喹啉和芳胺为络合体系的探针分子 **30** (Chart 8)对 Zn^{2+} 具有较好的选择性, $R_{\text{Zn}^{2+}} : R_{\text{Cd}^{2+}} =$

1.89.

Chart 8

值得注意的是,8-羟基喹啉衍生物结合周围的杂原子,与金属离子配位,可以实现对 Cd^{2+} 的选择性检测.如 Liu 等^[42]设计的探针分子 **31** (Chart 9)可以有选择性地结合两个 Cd^{2+} ,其荧光发射光谱在中性和碱性条件下受 pH 影响较小,荧光增强模式为 PET-CHEF, Zn^{2+} 对其检测没有干扰.计算模拟显示喹啉上的 N 原子参与了与 Cd^{2+} 的配位.该探针的不足之处是其水溶性较差.最近, Jiang 等^[43]报道了一种以 8-羟基喹啉衍生物为荧光团的 Cd^{2+} 探针 **32** (Chart 9).该探针与 Cd^{2+} 结合后荧光发射谱图蓝移(63 nm),与 Zn^{2+} 结合后荧光发射谱图蓝移较小(48 nm),并且 $R_{\text{Cd}^{2+}} : R_{\text{Zn}^{2+}} \approx 2$,因此 Zn^{2+} 对 Cd^{2+} 测定干扰较弱.探针 **32** 也被成功地应用于活细胞成像研究.

Chart 9

5 基于 Schiff 碱为受体的 Zn^{2+} 荧光探针

在 $\text{Zn}^{2+}/\text{Cd}^{2+}$ 荧光探针的研究中,值得关注的是近

年来发现并逐渐被采用的 Schiff 碱作为受体的检测方案. 化合物 **33**~**37** (Chart 10) 是 5 个基于 Schiff 碱配体的 Zn^{2+} 荧光探针, 其中探针 **33**^[44], **34**^[45], **37**^[46] 在检测 Zn^{2+} 的过程中, 未发现 Cd^{2+} 的干扰. 探针 **35**^[47] 和 **36**^[48] 未提及 Cd^{2+} 对 Zn^{2+} 检测的影响.

Chart 10

此类 Schiff 碱探针的检测原理为(以探针 **37** 为例, Scheme 1): 在未络合金属离子之前, Schiff 碱 $\text{C}=\text{N}$ 双键存在快速平衡的顺反两种构象, 探针分子的荧光较弱; 络合金属离子之后, 其构象从两种互变形式转变为某种单一的构象, 探针分子荧光也得到恢复, 从而实现金属离子的荧光检测.

6 实现 $\text{Zn}^{2+}/\text{Cd}^{2+}$ 分别检测的荧光探针

虽然几十年来针对 $\text{Zn}^{2+}/\text{Cd}^{2+}$ 荧光检测的文献报道不断涌现, 种类繁多; 但最令人瞩目的, 当属同一探针分子能对 $\text{Zn}^{2+}/\text{Cd}^{2+}$ 产生不同荧光信号, 即实现 $\text{Zn}^{2+}/\text{Cd}^{2+}$ 分别检测的荧光探针方案.

Qian 等^[49]设计合成了以 DPEA 衍生物为配体的探针分子 **38** (Chart 11), 该探针共有 6 个可供配位的氮原子. 当与 Cd^{2+} 结合时, 荧光发射谱图蓝移(531 nm→487 nm), 而加入 Zn^{2+} 时, 荧光发射谱图红移(531 nm→558 nm). Jiang 等^[50]报道了以类似 DPEA 结构为识别基团的探针分子 **39** (Chart 11), 当加入 Cd^{2+} 时荧光发射谱图有

Scheme 1

较小的红移, 而加入 Zn^{2+} 后谱图红移较大. 并且还发现探针 **39** 对有 Cd^{2+} 更好的亲性和, Cd^{2+} 可以将 Zn^{2+} 从探针 **39** 与它的配合物中置换出来, 实现同一探针分子对 $\text{Zn}^{2+}/\text{Cd}^{2+}$ 的分别检测.

Chart 11

Jiang 等^[51]进一步发展了以 8-乙酰氨基喹啉为荧光团, DPEA 类似物为配体的探针分子 **40** (Chart 12). 他们认为探针 **40** 与 Cd^{2+} 结合时, 喹啉环 8 位乙酰氨基的氮原子和氧原子都参与 Cd^{2+} 的配位, 荧光响应为 PET 机理; 与 Zn^{2+} 结合时, 喹啉环 8 位的乙酰氨基去质子化, 仅氮原子参与 Zn^{2+} 的络合, 荧光响应为 ICT 机理, 同时发射谱图有较大的红移(87 nm). 正是由于该探针可以对 $\text{Zn}^{2+}/\text{Cd}^{2+}$ 采取不同的络合模式, 产生不同的荧光响应, 从而实现对 $\text{Zn}^{2+}/\text{Cd}^{2+}$ 的分别检测.

另外, 最近 Qian 等^[52]设计的新型探针分子 **41** 能够很好地完成 $\text{Zn}^{2+}/\text{Cd}^{2+}$ 分别检测的任务. 该探针分子通过酰胺-亚胺互变异构, 分别与 $\text{Cd}^{2+}/\text{Zn}^{2+}$ 形成稳定的

Chart 12

络合物. **41** 与 Cd^{2+} 形成的络合物荧光发射谱图蓝移, 与 Zn^{2+} 形成的络合物的荧光谱图红移, 通过这一荧光光谱信号的不同可以方便地实现同一探针分子对 $\text{Zn}^{2+}/\text{Cd}^{2+}$ 的分别检测(Scheme 2).

Scheme 2

7 其他 $\text{Zn}^{2+}/\text{Cd}^{2+}$ 检测体系

随着研究的不断深入, 近年来, 一些其他类型的 Zn^{2+} 荧光探针检测体系相继出现. **42~44** 是其中一些有代表性的探针分子(Chart 13). 探针 **42** 的受体部分仅为脂肪胺结构, 令人感兴趣的是它对 Zn^{2+} 具有很好的选择性, $F_{\text{Zn}^{2+}} : F_{\text{Cd}^{2+}} = 3.1^{[53]}$. 杯芳烃探针 **43** 的结构较为复杂, 与 Zn^{2+} 结合的部分为联吡啶结构^[54], Cd^{2+} 基本上不干扰其测定($F_{\text{Zn}^{2+}} : F_{\text{Cd}^{2+}} > 13$). 探针 **44** 的离子选择性很高($R_{\text{Zn}^{2+}} : R_{\text{Cd}^{2+}} = 6$), 在与 Zn^{2+} 的络合过程中, 作者认为分子中的三个氮原子和磺官能团中的硫原子都参与了配位, 形成了稳定的配合物^[55]. 尽管探针 **42~44** 都可以成功地用于 Zn^{2+} 的检测, 但是它们存在的共同问题是水溶性较差, 仍需对其结构修饰改进其溶解性. 另外, Li 等^[56]报道了识别基团为氨基硫脲的 Cd^{2+} 荧光探针 **45**, 对 Cd^{2+} 的选择性较好, $F_{\text{Cd}^{2+}} : F_{\text{Zn}^{2+}} = 2.4$.

从以上的叙述和讨论可以看出, 虽然近年来在荧光探针受体 R 的研究方面取得了一定的进展, 但是对于 $\text{Zn}^{2+}/\text{Cd}^{2+}$ 的配体仍然较多地局限在 TPEN (DPEA) 及其衍生物以及 EDTA 及其衍生物方面. 而这两类配体在 $\text{Zn}^{2+}/\text{Cd}^{2+}$ 的选择性方面有时仍然存在一定的不足, 导致其在实际应用中受到一定的限制. 同时, 其他类型的

Chart 13

受体 R 的报道仍然相对较少. 因此, 发展新的针对 $\text{Zn}^{2+}/\text{Cd}^{2+}$ 的受体 R, 仍将是这一研究领域今后的研究方向之一.

8 总结与展望

综上所述, 要实现 $\text{Zn}^{2+}/\text{Cd}^{2+}$ 高选择性、高灵敏度或分别检测的任务, 就要尽可能地发展对 Zn^{2+} 或 Cd^{2+} 与其他金属离子光谱信号响应有较大差异的探针分子, 不仅可以采用对 $\text{Zn}^{2+}/\text{Cd}^{2+}$ 其他金属离子相异的荧光增强机制, 还可以采用探针识别基团互变异构的策略. 这就要求探针设计者熟知 Zn^{2+} , Cd^{2+} 的络合性质及配位特点, 并结合荧光团的结构和光谱特征综合考虑, 最终设计出的探针分子, 就目前而言, 还没有特别成熟的理论估量体系, 只能通过实验结果来加以验证. 寻找对 Zn^{2+} 或 Cd^{2+} 具有更高专一性的受体 R, 精心挑选水溶性好, pH 不敏感, 荧光性质较优的荧光团, 并采用相异机制的 Zn^{2+} , Cd^{2+} 荧光增强检测方案, 这将是 $\text{Zn}^{2+}/\text{Cd}^{2+}$ 荧光探针研究今后的主要方向.

References

- [1] Frausto da Silva, J. J.; Williams, R. J. P. *The Biochemical Chemistry of the Elements*, Clarendon Press, Oxford, **1991**, p. 302.
- [2] Epner, D. E.; Herschman, H. R. *J. Cell Physiol.* **1991**, 148, 68.
- [3] Cousins, R. J.; Lee-Ambrose, L. M. *J. Nutr.* **1992**, 122, 56.
- [4] Zalewski, P. D.; Forbes, I. J.; Mazdai, G.; Giannakis, C. *Biochem. Int.* **1991**, 24, 1093.
- [5] Martin, S. J.; Mazdai, G.; Strain, J. J.; Cotter, T. G.; Hannigan, B.

- M. Clin. Exp. Immunol. **1991**, 83, 338.
- [6] Xie, X. M.; Smart, T. G. *Nature* **1991**, 349, 521.
- [7] Frederickson, C. J. *Int. Rev. Neurobiol.* **1989**, 31, 145.
- [8] Canzoniero, L. M. T.; Sensi, S. L.; Choi, D. W. *Neurobiol. Dis.* **1997**, 4, 275.
- [9] Grummt, F.; Wienmann-Dorsch, C.; Schneider-Schaulies, J.; Lux, A. *Exp. Cell Res.* **1986**, 163, 191.
- [10] Harrison, N. L.; Gibbons, S. J. *Neuropharmacology* **1994**, 33, 935.
- [11] Nordberg, G. F.; Herber, R. F. M.; Alessio, L. *Cadmium in the Human Environment: Toxicity and Carcinogenicity*, Oxford University Press, Oxford, **1992**.
- [12] Wang, Y. G.; Liu Y. *The Application of Chemical Marker and Probe Technology in Molecular Biology*, The Chemical Industry Press, Beijing, **2007** (in Chinese).
(王彦广, 刘洋, 化学标记与探针技术在分子生物学中的应用, 化学工业出版社, 北京, **2007**.)
- [13] Kawabata, E.; Kikuchi, K.; Urano, Y.; Kojima, H.; Odani, A.; Nagano, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 818.
- [14] (a) Kikuchi, K.; Komatsu, K.; Nagano, T. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2004**, 8, 182.
(b) Xu, Z. C.; Yoon, J.; Spring, D. R. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 1996.
- [15] (a) Zhang, Y.; Guo, X. F.; Jia, L. H.; Qian, X. H. *Prog. Chem.* **2008**, 20, 1945 (in Chinese).
(张宇, 郭祥峰, 贾丽华, 钱旭红, 化学进展, **2008**, 20, 1945.)
(b) Fan, J.-L.; Peng, X.-J.; Wu, Y.-K.; Gao S. *Chem. Res. Appl.* **2005**, 17, 137 (in Chinese).
(樊江莉, 彭孝军, 吴云扣, 高尚, 化学研究与应用, **2005**, 17, 137.)
- [16] Mizukami, S.; Okada, S.; Kimura, S.; Kikuchi, K. *Inorg. Chem.* **2009**, 48, 7630.
- [17] Komatsu, K.; Urano, Y.; Kojima, H.; Nagano, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 13447.
- [18] Koutaka, H.; Kosuge, J.-I.; Fukasaku, N.; Hirano, T.; Kikuchi, K.; Urano, Y.; Kojima, H.; Nagano, T. *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, 52, 700.
- [19] Kim, S. Y.; Hong, J.-I. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 2822.
- [20] Chen, X.-Y.; Shi, J.; Li, Y.-M.; Wang, F.-L.; Wu, X.; Guo, Q.-X.; Liu, L. *Org. Lett.* **2009**, 11, 4426.
- [21] Jia, J.; Gu, Z.-Y.; Li, R.-C.; Huang, M.-H.; Xu, C.-S.; Wang, Y.-F.; Xing, G.-W.; Huang, Y.-S. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4609.
- [22] Qian, F.; Zhang, C.-L.; Zhang, Y.-M.; He, W.-J.; Gao, X.; Hu, P.; Guo, Z.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 1460.
- [23] Jiang, W.; Fu, Q. Q.; Fan, H. Y.; Wang, W. *Chem. Commun.* **2008**, 259.
- [24] Kim, H. M.; Seo, M. S.; An, M. J.; Hong, J. H.; Tian, Y. S.; Choi, J. H.; Kwon, O.; Lee, K. J.; Cho, B. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 5167.
- [25] Hirano T.; Kikuchi, K.; Urano, Y.; Nagano, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6555.
- [26] Kiyose, K.; Kojima, H.; Urano, Y.; Nagano, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 6548.
- [27] Lee, A. E.; Grace, M. R.; Meyer, A. G.; Tuck, K. L. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 1161.
- [28] Fan, J.-L.; Peng, X.-J.; Wu, Y.-K.; Lu, E.-H.; Hou, J.; Zhang, H.-B.; Zhang, R.; Fu, X.-M. *J. Lumin.* **2005**, 114, 125.
- [29] Choi, M.; Kim, M.; Lee, K. D.; Han, K.-N.; Yoon, I.-A.; Chung, H.-J.; Yoon, J. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3455.
- [30] Gunnlaugsson, T.; Lee, T. C.; Parkesh, R. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4065.
- [31] Cheng, T.-Y.; Xu, Y.-F.; Zhang, S.-Y.; Zhu W.-P.; Qian, X.-H.; Duan, L.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 16160.
- [32] Yang, Y.-Y.; Cheng, T.-Y.; Zhu, W.-P.; Xu, Y.-F.; Qian, X.-H. *Org. Lett.* **2011**, 13, 264.
- [33] Huston, M. E.; Engleman, C.; Czarnik, A. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 7054.
- [34] Prodi, L.; Montalti, M.; Zaccaroni, N.; Bradshaw, J. S.; Izatt, R. M.; Savage, P. B. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2941.
- [35] Peng, X.; Du, J.; Fan, J.; Wang, J.; Wu, Y.; Zhao, J.; Sun, S.; Xu, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 1500.
- [36] Taki, M.; Desaki, M.; Ojida, A.; Iyoshi, S.; Hirayama, T.; Hamachi, I.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 12564.
- [37] Liu, Z. P.; Zhang, C. L.; He, W. J.; Yang, Z. H.; Gao, X.; Guo, Z. J. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 6138.
- [38] Taki, M.; Watanabe, Y.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 1345.
- [39] Zhu, J.-F.; Yuan, H.; Chan, W.-H.; Lee, A. W. M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 3550.
- [40] Liu, Y.; Zhang, N.; Chen, Y.; Wang, L.-H. *Org. Lett.* **2007**, 9, 315.
- [41] Chen, H. L.; Wu, Y. B.; Cheng, Y. F.; Yang, H.; Li, F. Y.; Yang, P.; Huang, C. H. *Inorg. Chem. Commun.* **2007**, 10, 1413.
- [42] Tang, X.-L.; Peng, X.-H.; Dou, W.; Mao, J.; Zheng, J.-R.; Qin, W.-W.; Liu, W.-S.; Chang, J.; Yao, X.-J. *Org. Lett.* **2008**, 10, 3653.
- [43] Xue, L.; Li, G.; Liu, Q.; Wang, H.; Liu, C.; Ding, X.; He, S.; Jiang, H. *Inorg. Chem.* **2011**, 50, 3680.
- [44] Hosseini, M.; Vaezi, Z.; Ganjali, M. R.; Faridbod, F.; Abkenar, S. D.; Alizadeh, K.; Salavati-Niasari, M. *Spectrochim. Acta, Part A* **2010**, 75, 978.
- [45] Zhou, Y.; Kim, H. N.; Yoon, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 125.
- [46] Wang, L. N.; Qin, W. W.; Liu, W. S. *Inorg. Chem. Commun.* **2010**, 13, 1122.
- [47] Lee, D. Y.; Singh, N.; Kim, M. J.; Jang, D. O. *Tetrahedron* **2010**, 66, 7965.
- [48] Wu, Z. K.; Chen, Q. Q.; Yang, G. Q.; Xiao, C. B.; Liu, J. G.; Yang, S. Y.; Ma, J. S. *Sens. Actuator, B* **2004**, 99, 511.
- [49] Lu, C. L.; Xu, Z. C.; Cui, J. N.; Zhang, R.; Qian, X. H. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 3554.
- [50] Xue, L.; Liu, C.; Jiang, H. *Org. Lett.* **2009**, 11, 3454.
- [51] Xue, L.; Liu, C.; Jiang, H. *Org. Lett.* **2009**, 11, 1655.
- [52] Xu, Z. C.; Baek, K.-H.; Kim, H. N.; Cui, J. N.; Qian, X. H.; Spring, D. R.; Shin, I.; Yoon, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 601.
- [53] Zhang, G.-Q.; Yang, G.-Q.; Zhu, L.-N.; Chen, Q.-Q.; Ma, J.-S. *Sens. Actuator, B* **2006**, 114, 995.
- [54] Zhang, J. F.; Bhuniya, S.; Lee, Y. H.; Bae, C.; Lee, J. H.; Kim, J. S. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 3719.
- [55] Helal, A.; Kim, S. H.; Kim, H.-S. *Tetrahedron* **2010**, 66, 9925.
- [56] Liu, W. M.; Xu, L. W.; Sheng, R. L.; Wang, P. F.; Li, H. P.; Wu, S. K. *Org. Lett.* **2007**, 9, 3829.

(Zhao, C.)