

基于 8-羟基喹啉衍生物的重金属离子荧光增强型传感的研究进展

张 晗, 赵劲松, 王强立, 江云宝*

(厦门大学化学化工学院, 福建 厦门 361005)

摘要: 8-羟基喹啉是重要的金属离子螯合剂, 因金属离子与其结合后可阻断其分子内激发态质子转移(ESIPT) 导致荧光增强而被广泛应用于荧光传感分子的设计中. 但 8-羟基喹啉对金属离子的选择性较差, 研究多对喹啉母环结构修饰引入辅助配位基团以改善金属离子选择性, 但以 8 位羟基修饰的尝试偏少. 本文以 8-羟基喹啉不同结构修饰的衍生物为依据, 评述其在重金属离子荧光增强型传感中的应用.

关键词: 8-羟基喹啉衍生物; 荧光传感; 重金属离子; 荧光增强

中图分类号: O 657; O 626. 32⁺ 3

文献标志码: A

文章编号: 0438-0479(2011)02-0328-06

具有重要的生命和环境科学意义的重金属离子识别传感研究近年来备受关注. 荧光因其检测灵敏度高、信号易于远程数字传输, 尤其是可实现现场成像分析的特点, 成为重要的检测技术之一^[1-3]. 重金属离子常为高效的荧光猝灭剂^[4-5], 其荧光光谱检测方法多为荧光猝灭法. 就检测灵敏度特别是施行成像分析而言, 荧光增强型方法更为优越. 因此, 发展重金属离子的增强型荧光检测方法是一项具有挑战性的课题.

作为仅次于乙二胺四乙酸(EDTA) 的第二大金属离子螯合剂, 8-羟基喹啉(图 1) 能与众多过渡金属离子形成稳定的配合物. 因此, 早期 8-羟基喹啉多以掩蔽剂、沉淀剂和萃取剂角色应用于分析检测. 由于其较大的喹啉环 π 电子共轭体系, 金属离子与之配位后荧光光谱发生较大变化而被用于发光的相关研究. 例如, 8-羟基喹啉之 Al^{3+} 配合物是有机发光二极管的重要成分^[6-7]. 8-羟基喹啉因存在自 8 位酚羟基至喹啉氮原子的分子内激发态质子转移(ESIPT) 而导致荧光猝灭, 金属离子与酚羟基和喹啉氮原子配位后阻断 ESIPT 过程, 使其荧光显著增强^[8]. 由于配位的普适性, 8-羟基喹啉对金属离子的选择性较差, 目前研究多以喹啉环 C-2 和 C-7 位结构修饰如引入辅助配位基团以提高荧光传感分子的金属离子选择性^[9-17]; 对 8 位羟基进行结构修饰以提高金属离子选择性和荧光传感灵

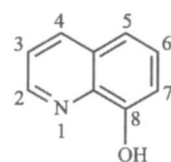


图 1 8-羟基喹啉

Fig. 1 8-Hydroxyquinoline

敏度的尝试则显得偏少^[18-21]. 本文以 8-羟基喹啉衍生物的结构修饰方式为主线, 评述其作为荧光增强型传感分子在重金属离子传感中的研究发展.

1 基于喹啉环结构修饰的 8-羟基喹啉类化学传感分子

提高金属离子选择性乃重要研究方向之一. 早期研究发现, 于 2、5 或 7 位引入取代基可显著改善 8-羟基喹啉对金属离子的沉淀分析选择性. 例如, 8-羟基喹啉能与 Al^{3+} 等众多金属离子形成稳定的配合物, 配位原子邻位有较大的取代基时, 如 8-羟基喹哪啶, 空间效应阻碍了 Al^{3+} 与第 3 个 8-羟基喹哪啶的配位, 使其无法与 Al^{3+} 形成稳定的沉淀物, 而与离子半径较大的 Ga^{3+} 、 In^{3+} 、 Tl^{3+} 则能有效螯合, 藉此可自 Al^{3+} 溶液中分离出其他金属离子. 因此, 对 8-羟基喹啉分子的喹啉环进行合理修饰, 使其选择性乃至特异性地与某种或系列金属离子结合, 是该类传感分子设计的重要途径.

Prodi 等^[9] 将 8-羟基喹啉分子与氮杂冠醚基团联

接合成了化合物 1(图 2), 实现了含水介质中 Hg^{2+} 的选择性荧光传感. 甲醇-水(体积比 1: 1, pH 7.0) 溶液中, 1(荧光量子产率 $\phi = 5 \times 10^{-5}$) 对 Hg^{2+} 有着特殊的亲和力, Hg^{2+} 的加入使其荧光大幅增强 ($\phi = 1 \times 10^{-3}$). 虽然 1 仍可与其他金属离子形成 1: 1 型配合物, 但结合常数远小于 Hg^{2+} 的, 且荧光增强倍率依次为 Hg^{2+} (12), Zn^{2+} (3.4), Cd^{2+} (3.0), 被认为最有可能对 Hg^{2+} 传感产生干扰的 Mg^{2+} 的荧光增强倍率仅为 1.7.

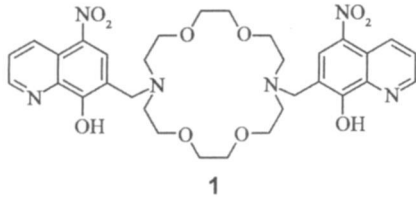


图 2 化合物 1 的结构式

Fig. 2 Structure of compound 1

Imperiali 等^[10] 研究了系列 8 羟基喹啉衍生物 2 (图 3) 与 Zn^{2+} 配合物于仿生理条件下的荧光光谱, 并应用于大鼠细胞内的 Zn^{2+} 检测, 获得良好结果. 取代基对该系列化合物中 8 羟基-2-甲基喹啉的吸收和荧光光谱影响较大. 硝基的存在严重猝灭喹啉衍生物与 Zn^{2+} 配合物的荧光, 而磺酸基和磺氨基则可使配合物荧光显著增强. 以 2-9 为代表, 培育于鼠纤维原细胞内, 荧光显微镜下可观测到不均匀分布的荧光点, 该荧光点可以被锌特异性整合剂 N, N, N', N'-四(2-吡啶甲基)乙二胺(TPEN)恢复而 EDTA(无法通过细胞膜)则不能, 说明所观测到的荧光点是 2-9 与细胞内 Zn^{2+} 的配合物.

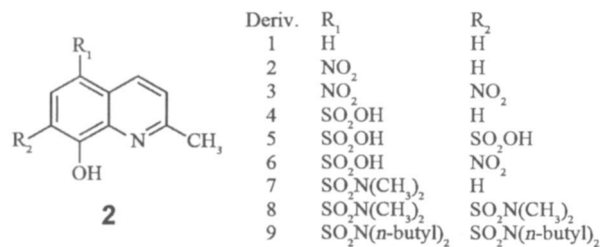


图 3 化合物 2 的结构式

Fig. 3 Structure of compound 2

该研究小组仿锌指蛋白序列, 于 8 羟基喹啉的 2-位侧链修饰以肽链合成了传感分子 3(图 4)^[11], 利用半胱氨酸相对较“软”而易与 Zn^{2+} 亲和的特征, 将其引入肽链端基. 水溶液中该结构单元成翻转构型, 使得末

端的 8 羟基喹啉与半胱氨酸相互靠近构成适于 Zn^{2+} 配位的空间结构. 实验表明, 室温下 pH 7 中性缓冲溶液中, 3 与 Zn^{2+} 形成摩尔比 1: 1 的荧光配合物, 配合物荧光较 3 的增强近 170 倍. 但由于仅一个半胱氨酸和 8 羟基喹啉参与 Zn^{2+} 的配位, 检测限尚在 $\mu\text{mol/L}$ 级. 随后发展的氨基酸类传感分子 4 与 Zn^{2+} 的检测限可达 10 nmol/L 级^[12].

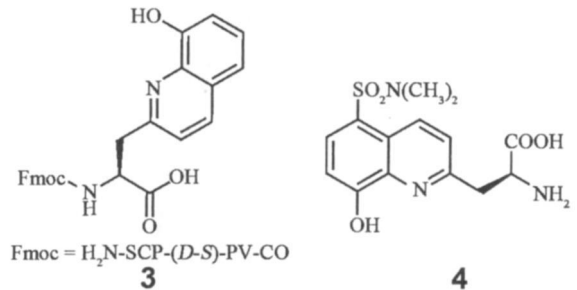


图 4 化合物 3 和 4 的结构式

Fig. 4 Structure of compounds 3 and 4

已知 2-吡啶甲基三胺(TPA)可与 Zn^{2+} 形成稳定的摩尔比 1: 1 配合物, 结合 Imperiali 和 Prodi 的研究, Canary 小组设计合成了化合物 5(图 5)^[13]. 利用 8 羟基喹啉的 ESIPT 过程, 并通过 2-位氨基巧妙引入光诱导电子转移(PET)机制有效猝灭本体的荧光. Zn^{2+} 的结合阻断该荧光猝灭途径, 使其于羟乙基哌嗪乙磺酸(HEPES)缓冲体系中荧光量子产率由 2% 提高至 24.4%, 检测范围位于 $10 \text{ fmol/L} \sim 1 \text{ pmol/L}$, 常见的金属离子不干扰检测.

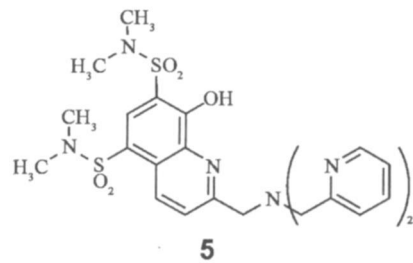


图 5 化合物 5 的结构式

Fig. 5 Structure of compound 5

Chang 等^[14] 于化合物 6 中引入 2-位苯并噻吩和硫代酰胺作为 Hg^{2+} 的结合位点. 硫代酰胺的强还原性猝灭本体荧光, 含水介质中与 Hg^{2+} 结合后, Hg^{2+} 的强亲硫特性使硫代酰胺水解, 还原为酰胺, 从而恢复荧光(图 6).

为增强传感分子与金属离子的配位能力, Jiang

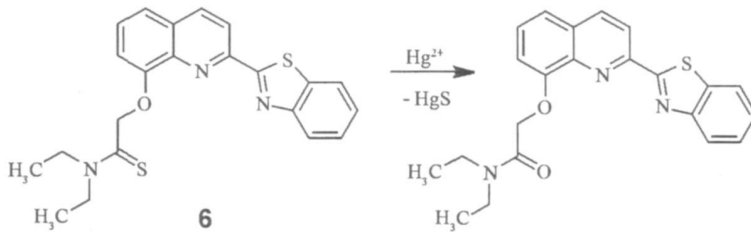


图6 化合物6与 Hg^{2+} 的化学反应

Fig. 6 Chemical reaction of compound 6 and Hg^{2+}

等^[15]于喹啉环2-位引入2-吡啶甲基胺基团,设计合成了化合物7(图7),8-位羟基经羧甲基化后传感分子水溶性提高.中性缓冲水溶液中, Zn^{2+} 的引入使7的荧光量子产率增强14倍,配合物晶体结构显示 Zn^{2+} 与7中的3个氮原子和2个氧原子同时配位,因此配合物稳定性高.但是该 Zn^{2+} 传感体系抗干扰能力欠佳,其他重金属离子会显著影响7与 Zn^{2+} 的配位作用,向体系中添加EDTA后可提高7对 Zn^{2+} 的选择性. Jiang等随后设计了类似的8-羟基喹啉衍生物8(图8),根据其于 Zn^{2+} 、 Cd^{2+} 配位后不同的荧光光谱变化提出比率荧光法检测 Zn^{2+} , 荧光增强倍率法检测 Cd^{2+} . 通过 Cd^{2+} 取代8- Zn^{2+} 配合物中的 Zn^{2+} 亦可实现比率荧光法检测 Cd^{2+} ^[16]. 在此基础上, Chen等^[17]于8-位羟基再引入一个2-吡啶甲基合成了化合物9(图9),实现缓冲水溶液中 Zn^{2+} 的定量检测,线性范围为 $7.5 \times 10^{-8} \sim 2.5 \times 10^{-5} \text{ mol/L}$, 检测限为 $1.5 \times 10^{-8} \text{ mol/L}$.

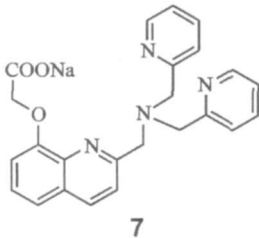


图7 化合物7的结构式

Fig. 7 Structure of compound 7

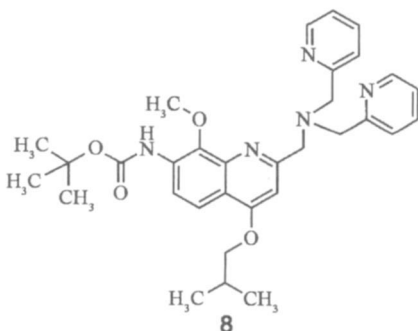


图8 化合物8的结构式

Fig. 8. Structure of compound 8

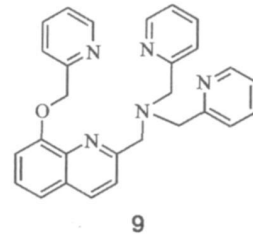


图9 化合物9的结构式

Fig. 9 Structure of compound 9

2 基于8-羟基结构修饰的8-羟基喹啉类传感分子

多数8-羟基喹啉类传感分子的设计均将官能团修饰于喹啉母环2、5或7-位,以避免对8-羟基的影响.就金属离子配位和其荧光发射特性而言,羟基均为重要的官能团, Hiratani等^[18]率先将8-羟基喹啉分子中的8-羟基修饰为脂肪多聚醚10和11(图10),后者对 Li^+ 具有良好的选择性.往10或11的乙腈溶液中引入 $LiClO_4$, 荧光增强,相同条件下 Na^+ 和 K^+ 并不造成10和11荧光光谱的明显变化.

目前已经建立的荧光传感机制中,有目的地降低传感分子的荧光,以获得增强型荧光传感的方式主要通过PET机制实现^[22-24].我们提出了金属配位使传感分子激发态由 (n, π^*) 向 (π, π^*) 转换的荧光增强传感

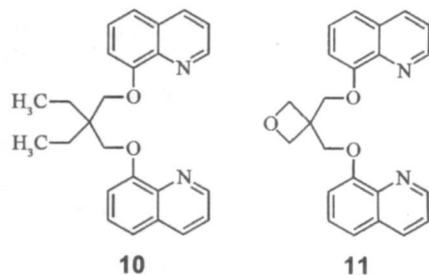


图10 化合物10和11的结构式

Fig. 10. Structure of compounds 10 and 11.

机制^[19]. 将羰基修饰于 8-羟基喹啉的 8-位羟基, 设计合成了 8-羟基喹啉苯甲酸酯衍生物 **12** (图 11), 因之羰基上的孤对电子降低 **12** 的 (n, π^*) 能级, 显著猝灭其本体荧光. 羰基孤对电子与金属离子配位后电子云密度降低, (n, π^*) 能级提升, 最低激发态转变为 (π, π^*), 荧光大幅增强, 其中 Hg^{2+} 配合物荧光增幅高达 1 200 多倍. 常见的过渡金属离子中, **12** 表现出对 Hg^{2+} 突出的响应灵敏度和选择性, 这种选择性可由 **12** 与 Hg^{2+} 的特殊亲和力获得理解, 体现为仅 Hg^{2+} 使 **12** 的特征吸收峰红移并于光谱滴定轨迹中形成清晰的等吸收点, 其他离子影响甚弱或几无作用. 结合 **12** 的荧光量子产率、荧光寿命和溶剂效应, 并计算激发态辐射和非辐射跃迁速率等光谱参数, 推测 **12** 之金属离子配合物的最低激发单重态为 (π, π^*). 计算表明, **12** 的金属离子配合物的非辐射跃迁速率常数较 **12** 降低了 2 个数量级, 而辐射跃迁速率常数几乎不变, 表明金属离子的配位并非促进辐射跃迁, 而是阻止了激发态的非辐射跃迁途径. 这一结果也表明 **12** 和其金属配合物荧光均源自于 (π, π^*) 激发态. 实验还表明, 配合物荧光增强倍率不随苯环上取代基(X) 的推拉电子能力单调变化. 推电子能力最强的乙氧基衍生物 **12a** 与拉电子能力最强的硝基衍生物 **12e** 之金属离子配合物的荧光增强幅度最小; 随着取代基推电子能力或拉电子能力减弱, 如 **12b** 和 **12d**, 配合物荧光增幅加大, 无取代基的 **12c** 的配合物的荧光增幅最高. 该荧光传感体系表现出对重金属离子 Hg^{2+} 的高灵敏和高选择性响应, 乃至在纯水相中依然具有灵敏响应, 可望发展成为新一代 Hg^{2+} 传感分子. 该研究同时也拓展了荧光传感信号传递机制的光物理模型, 对发展重金属离子的增强型荧光传感研究具有启示意义.

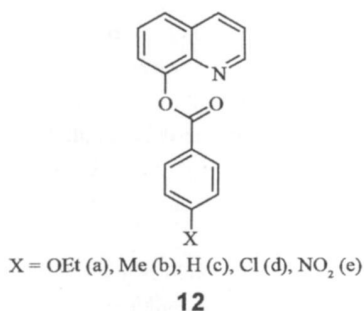


图 11 化合物 **12** 的结构式
Fig. 11 Structure of compound **12**

Benoit 和 Sullivan 合成了类似的化合物 **13** (图 12)^[20], 水溶液中 Zn^{2+} 可使其荧光增强 11 倍, 而 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 和 Cu^{2+} 分别使其荧光增强 7、3 和 2 倍. 他

们还研究了 **14** 与 Zn^{2+} 配合物的晶体结构, 通过量子化学计算预测了 **14** 与 Zn^{2+} 配位后荧光增强现象^[20].

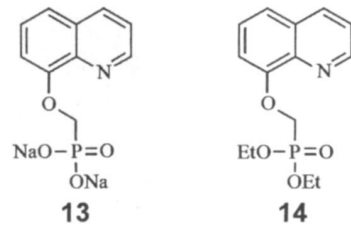


图 12 化合物 **13** 和 **14**

Fig. 12 Structure of compounds **13** and **14**

酮类化合物单重态和三重态能级靠近, 高效的系间穿越是猝灭其荧光的重要途径. 受该类化合物在敏化磷光和敏化稀土离子发光领域成功应用的启示, 我们将苯乙酮与强荧光的 8-甲氧基喹啉以亚甲基连接, 获得了极低荧光量子产率的 8-羟基喹啉苯乙酮甲醚 **15**、**16**^[21] (图 13). 选择性激发 8-甲氧基喹啉引致激发态 8-甲氧基喹啉组分向苯乙酮组分的单重态-单重态能量转移, 经由苯乙酮的高效系间窜跃至其三重态, 随后发生苯乙酮三重态至 8-甲氧基喹啉三重态的能量转移, 导致传感分子荧光猝灭. 8-甲氧基喹啉与金属离子配位后, 激发单重态能量降低, 由 8-甲氧基喹啉向苯乙酮组分的单重态-单重态能量转移途径被阻断, 后续激发态过程不再发生, 传感分子荧光恢复. 分子内含单个 8-羟基喹啉组分的衍生物 **15** 可对多种金属离子产生增强型荧光响应, 包括重金属离子 Hg^{2+} 和 Pb^{2+} . 结合位点增加且分子结构更为刚性的含 2 个 8-羟基喹啉组分的衍生物 **16** 对 Zn^{2+} 表现出高的响应灵敏度和结合选择性, 荧光增强 200 余倍; 其他离子 Hg^{2+} 、 Cu^{2+} 、 Pb^{2+} 、 Cd^{2+} 和 Ni^{2+} 则对光谱影响较小, 荧光增幅不足 60 倍. 该研究利用激发态系列过程有效控制传感分子本体荧光, 并成功应用于 Zn^{2+} 高灵敏和选择性荧光传感, 可望发展为具有普遍意义的金属离子增强型荧光传感机制.

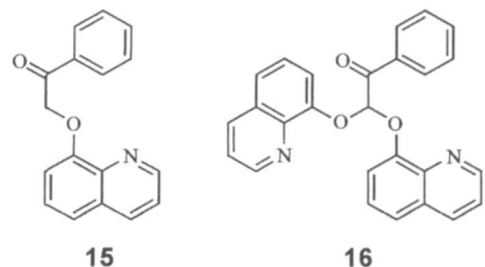


图 13 化合物 **15** 和 **16** 的结构式

Fig. 13 Structure of compounds **15** and **16**

3 结束语

8-羟基喹啉作为优良的金属离子配体和荧光传感基团,在金属离子识别和荧光传感研究中得到了广泛而富有成效的应用.依据超分子化学理论对8-羟基喹啉进行结构修饰已可有效地调整传感分子对不同金属离子的选择性并进一步提高荧光传感的灵敏度.但对新的传感分子设计具有重要指导意义的传感机制的提出与发展则相对滞后.由此可见,如何依据合理的传感机制设计高灵敏和高选择性的金属离子荧光传感分子仍是极富挑战性的科学问题.

参考文献:

- [1] de Silva A P, Gunaratne H Q N, Gunmlaugsson T, et al. Signaling recognition events with fluorescence sensors and switches[J]. *Chem Rev*, 1997, 97: 1515-1566.
- [2] Valeur B, Leray I. Design principles of fluorescent molecular sensors for cation recognition[J]. *Coord Chem Rev*, 2000, 205: 3-40.
- [3] Kim J S, Quang D T. Calixarene derived fluorescent probes [J]. *Chem Rev*, 2007, 107: 3780-3799.
- [4] Martinez R, Zapata F, Caballero A, et al. 2-Aza-1,3-butadiene derivatives featuring an anthracene or pyrene unit: highly selective colorimetric and fluorescent signaling of Cu^{2+} cation[J]. *Org Lett*, 2006, 8(15): 3235-3238.
- [5] Rurack K, Kollmannsberger M, Rescher Genger U, et al. A selective and sensitive fluoroionophore for Hg^{II} , Ag^{I} , and Cu^{II} with virtually decoupled fluorophore and receptor units[J]. *J Am Chem Soc*, 2000, 122(5): 968-969.
- [6] Montes V A, Li G, Pohl R, et al. Effective color tuning in organic light-emitting diodes based on aluminum tris(5-aryl-8-hydroxyquinoline) complexes [J]. *Adv Mater*, 2004, 16: 2001-2003.
- [7] Pohl R, Montes V A, Shinar J, et al. Red-green-blue emission from tris(5-aryl-8-quinolinolate) Al(III) complexes [J]. *J Org Chem*, 2004, 69: 1723-1725.
- [8] Bardez E, Devol I, Larrey B, et al. Excited state processes in 8-hydroxyquinoline: photoinduced tautomerization and solvation effects[J]. *J Phys Chem B*, 1997, 101: 7786-7793.
- [9] Prodi L, Bargossi C, Montalti M, et al. An effective fluorescent chemosensor for mercury ions [J]. *J Am Chem Soc*, 2000, 122(28): 6769-6770.
- [10] Pearce D A, Jotterand N, Carrico I S, et al. Derivatives of 8-hydroxy-2-methylquinoline are powerful prototypes for zinc sensors in biological systems[J]. *J Am Chem Soc*, 2001, 123(21): 5160-5161.
- [11] Walkup G K, Imperiali B. Stereoselective synthesis of fluorescent α -amino acids containing oxine(8-hydroxyquinoline) and their peptide incorporation in chemosensors for divalent zinc[J]. *J Org Chem*, 1998, 63: 6727-6731.
- [12] Shultz M D, Pearce D A, Imperiali B. Modular and tunable chemosensor scaffold for divalent zinc [J]. *J Am Chem Soc*, 2003, 125(35): 10591-10597.
- [13] Royzen M, Durandin A, Young V G Jr, et al. A sensitive probe for the detection of Zn(II) by time-resolved fluorescence[J]. *J Am Chem Soc*, 2006, 128(12): 3854-3855.
- [14] Song K C, Kim J S, Park S M, et al. Fluorogenic Hg^{2+} -selective chemodosimeter derived from 8-hydroxyquinoline[J]. *Org Lett*, 2006, 8(16): 3413-3416.
- [15] Wang H H, Gan Q, Wang X J, et al. A water-soluble, small molecular fluorescent sensor with femtomolar sensitivity for zinc ion [J]. *Org Lett*, 2007, 9(24): 4995-4998.
- [16] Xue L, Liu Q, Jiang H. Ratiometric Zn^{2+} fluorescent sensor and new approach for sensing Cd^{2+} by ratiometric displacement [J]. *Org Lett*, 2009, 11(15): 3454-3457.
- [17] Weng Y, Chen Z L, Wang F, et al. High sensitive determination of zinc with novel water-soluble small molecular fluorescent sensor [J]. *Anal Chim Acta*, 2009, 647: 215-218.
- [18] Hiratani K. Drastic change in fluorescence intensity of acyclic polyethers caused by addition of lithium ion [J]. *J Chem Soc Chem Commun*, 1987(13): 960-961.
- [19] Zhang H, Han L F, Zachariasse K A, et al. 8-Hydroxyquinoline benzoates as highly sensitive fluorescent chemosensors for transition metal ions [J]. *Org Lett*, 2005, 7(19): 4217-4220.
- [20] Man S P, Benoit D M, Buchaca E, et al. Synthesis, structural characterization, experimental, and computational spectrophotometric studies of 8-quinolinylloxymethylphosphonate compounds [J]. *Inorg Chem*, 2006, 45: 5328-5337.
- [21] Zhang H, Wang Q L, Jiang Y B. 8-Methoxyquinoline based turn-on metal fluoroionophores [J]. *Tetrahedron Lett*, 2007, 48: 3959-3962.
- [22] Suresh M, Mandal A K, Saha S, et al. Azine-based receptor for recognition of Hg^{2+} ion: crystallographic evidence and imaging application in live cells [J]. *Org Lett*, 2010, 12(23): 5406-5409.
- [23] Ambrosi G, Formica M, Fusi V, et al. Efficient fluorescent sensors based on 2,5-diphenyl[1,3,4]oxadiazole: a case of specific response to Zn(II) at physiological pH [J]. *Inorg Chem*, 2010, 49: 9940-9948.
- [24] Qian X H, Xiao Y, Xu Y F, et al. "Alive" dyes as fluorescent sensors: fluorophore, mechanism, receptor and images in living cells [J]. *Chem Commun*, 2010, 46: 6418-6436.

Advances in 8-Hydroxyquinoline Based Turn-on Fluorescent Chemosensors for Heavy Transition Metal Ions

ZHANG Han, ZHAO Jirong, WANG Qiangli, JIANG Yurao*

(College of Chemistry and Chemical Engineering, Xiamen University, Xiamen 361005, China)

Abstract: 8-Hydroxyquinoline is the second important chelator for metal ions. It is also extensively applied for construction of turn-on fluorescent chemosensors for metal ions in particular heavy transition metal ions, since the excited state intramolecular proton transfer (ESIPT) process that makes it nonfluorescent is blocked upon metal ion coordination. Because of the relatively poor selectivity in the binding of 8-hydroxyquinoline with metal ions, structural modifications have been attempted on the aromatic ring to improve the metal selectivity, whereas those on the 8-OH group remain much less. In this article, we briefly review 8-hydroxyquinoline based turn-on fluorescent chemosensors for heavy transition metal ions, with an emphasis on the means of suppressing the fluorescence of the sensory molecules by design.

Key words: 8-hydroxyquinoline derivatives; fluorescent sensing; heavy metal ions; fluorescence enhancement